LIFE Science Hub
JOURNAL OF SCIENCE
EXPANDING KNOWLEDGE ABOUT NUTRITION AND HEALTH

ORIGINAL RESEARCH

Die Hemmung des „mechanistic Target of Rapamycin“ (mTOR) als potenzielle antiepileptogene Therapie: Von der tuberösen Sklerose bis zu häufigen erworbenen Epilepsien – Eine Überprüfung der Nachweise

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologin, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie ist eine Übersichtsarbeit, die die Hemmung von mTOR (ein Protein, das das Zellwachstum und die Proteinsynthese koordiniert) als mögliche Strategie zur Vorbeugung der Epilepsieentwicklung bewertet. Der vorliegende Text beschreibt vor allem Erkenntnisse aus Mausmodellen der tuberösen Sklerose, bei denen mTOR-Inhibitoren epileptische Anfälle und Hirnanomalien, die mit dem epileptogenen Prozess assoziiert sind, verhindern konnten.In der Darstellung von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi trägt die Publikation zu der Aussage bei, dass der Verlust oder die Fehlfunktion von TSC1 und TSC2, also Hamartin bzw. Tuberin, mTOR deregulieren und bei der tuberösen Sklerose relevante klinische Folgen haben kann. Unabhängige Nachweise bestätigen, dass der TSC1/TSC2-Komplex die von mTOR gesteuerten zellulären Signale begrenzt und dass die pharmakologische Hemmung dieses Signalwegs einige Krankheitserscheinungen beim Menschen reduzieren kann. Es bestehen jedoch weiterhin wichtige Einschränkungen: Nicht alle klinischen Folgen hängen ausschließlich von mTOR ab, und das Ansprechen auf die Medikamente ist nicht einheitlich.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 17, 2026
Updated: November 17, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24306500

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science entstand mit dem Ziel, wissenschaftliches Wissen zugänglich zu machen, ohne auf methodische Strenge, Qualität der Quellen und Verlässlichkeit der Inhalte zu verzichten. Die Zeitschrift fördert die Verbreitung von Wissen in den Gesundheits-, Ernährungs-, Medizin- und Langlebigkeitswissenschaften und schlägt so eine Brücke zwischen der Welt der Forschung und der Gesellschaft.

Durch Artikel, Übersichtsarbeiten, vertiefende Beiträge und Expertenbeiträge stärkt das Journal die evidenzbasierte Medizin und Wissenschaft, fördert eine korrekte Interpretation wissenschaftlicher Daten und tritt Fehlinformationen entgegen. Jeder Inhalt wird mit dem Ziel entwickelt, die Komplexität der Forschung in verständliche, nützliche und anwendbare Informationen zu übersetzen, wobei die Grundsätze von Genauigkeit, Transparenz und wissenschaftlicher Unabhängigkeit unangetastet bleiben.

Frei von politischen, industriellen und kommerziellen Einflüssen versteht sich die Zeitschrift als maßgeblicher und unabhängiger redaktioneller Raum, der der Förderung der wissenschaftlichen Kultur, der beruflichen Weiterbildung und dem Wachstum des Gesundheitsbewusstseins in der Bevölkerung gewidmet ist.

2. ANALYSIERTE STUDIE

Die Forschungsfrage lautete, ob die Hemmung von mTOR zu einer antiepileptogenen Therapie werden könnte – also zu einer Behandlung, die nicht nur bereits bestehende Anfälle reduziert, sondern die biologischen Prozesse beeinflusst, die das Auftreten von Epilepsie begünstigen. Die zentrale Hypothese ist, dass ein Eingriff in einen Signalweg, der vielen zellulären Veränderungen vorgeschaltet ist, die Gehirnveränderungen begrenzen kann, welche Anfälle wahrscheinlicher machen.Die Verbindung zum Abschnitt im Buch betrifft die tuberöse Sklerose, eine genetische Erkrankung, bei der Veränderungen von TSC1 oder TSC2 den Proteinkomplex beeinträchtigen, der normalerweise die Aktivität von mTOR begrenzt. Die analysierte Studie nutzt diese Krankheit als Beispiel für die biologische Relevanz von mTOR bei Anomalien des Zellwachstums und bei Epilepsie. Im verfügbaren Material wird jedoch das im Buchabschnitt beschriebene Verhältnis zwischen Insulin, AKT und TSC2 nicht direkt gemessen; ebenso wenig kann nachgewiesen werden, dass jede klinische Manifestation der tuberösen Sklerose ausschließlich auf die Aktivierung von mTOR zurückzuführen ist.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Das verfügbare Material besteht lediglich aus dem Abstract der Publikation. Daraus geht hervor, dass es sich um einen wissenschaftlichen Übersichtsartikel handelt und nicht um eine neue klinische Studie oder ein einzelnes Experiment mit von den Autoren rekrutierten Teilnehmern. Ziel war es, die damals verfügbaren Erkenntnisse über die Rolle von mTOR bei der Epileptogenese zusammenzuführen, also bei den Veränderungen, die das Gehirn anfällig für epileptische Anfälle machen.Das Abstract verweist auf Mausmodelle der tuberösen Sklerose sowie auf andere Tiermodelle der erworbenen Epilepsie, einschließlich solcher nach einem Status epilepticus oder einem Schädel-Hirn-Trauma. Die Anzahl der Tiere, die Auswahlkriterien, die Dosierungen der mTOR-Inhibitoren, die Dauer der Beobachtungen, die detaillierten Endpunkte und die statistischen Analysen sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt. Zudem wird keine systematische Literaturrecherche dargelegt; daher lässt sich anhand des Abstracts nicht beurteilen, wie die diskutierten Studien ausgewählt wurden.

4. ERGEBNISSE

Das Hauptergebnis des Abstracts ist qualitativer Natur: In Mausmodellen der tuberösen Sklerose konnten mTOR-Inhibitoren die Entstehung von Epilepsie sowie einige mit der Epileptogenese verbundene Gehirnanomalien verhindern. Einfach ausgedrückt: Die Dämpfung eines übermäßig aktiven zellulären Signals begrenzte bei den Tieren sowohl die Anfälle als auch bestimmte mit deren Auftreten verknüpfte Veränderungen im Gehirn.Die Publikation weist zudem darauf hin, dass mTOR möglicherweise auch bei anderen Erkrankungen wie der fokalen kortikalen Dysplasie und erworbenen Hirnschädigungen an der Epileptogenese beteiligt ist. Im Abstract werden jedoch keine numerischen Werte, prozentualen Anfallsreduktionen, P-Werte, Konfidenzintervalle oder experimentellen Details genannt, die eine Quantifizierung dieser Effekte ermöglichen würden.Für den Abschnitt des Buches ist die folgende Information am relevantesten: Die tuberöse Sklerose wird als Beispiel dafür angeführt, wie eine Störung des TSC1/TSC2-Systems mit einer abnormalen mTOR-Aktivität und schwerwiegenden neurologischen Folgen einhergeht. Dies stützt die Rolle des TSC1/TSC2-Komplexes als biologischer Regulator von mTOR, belegt jedoch für sich allein nicht alle im Absatz genannten klinischen Konsequenzen.

5. INTERPRETATION

Die biologische Bedeutung liegt darin, dass TSC1 und TSC2 gemeinsam wie eine Bremse wirken: Wenn sie funktionieren, verhindern sie, dass Wachstums- und Proteinsynthesesignale länger als nötig aktiv bleiben. mTOR ist einer der wichtigsten Knotenpunkte, die durch diese Bremse kontrolliert werden. Wenn der TSC1/TSC2-Komplex defekt ist, kann die Zelle dauerhaft Signale erhalten, die die Proteinproduktion, die Größenzunahme und das Wachstum von desorganisiertem Gewebe fördern.In der Fachsprache ausgedrückt, begrenzt der TSC1/TSC2-Komplex vor allem mTORC1, eine der beiden wichtigsten funktionellen Formen von mTOR. Eine übermäßige Aktivierung von mTORC1 verändert die Phosphorylierung – also das Hinzufügen chemischer

Gruppen, die die Aktivität von Proteinen regulieren – von Zielmolekülen, die an der Proteinsynthese beteiligt sind. Die analysierte Studie interpretiert diese Fehlregulation als plausible Erklärung für Hirnanomalien und Epilepsie bei tuberöser Sklerose.Diese Interpretation ist mit dem Abschnitt im Buch konsistent, erfordert jedoch Präzision. Die Publikation, die Gegenstand der Evidenzprüfung ist, dokumentiert vor allem eine biologische Plausibilität und präklinische Ergebnisse bei Tieren; sie stellt keinen endgültigen klinischen Beweis dafür dar, dass die Hemmung von mTOR Epilepsie bei allen Menschen mit tuberöser Sklerose verhindert oder dass die Fehlfunktion von TSC1/TSC2 in allen Organen den gleichen Effekt hervorruft.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGENDE NACHWEISE

Eine direkte mechanistische Bestätigung stammt aus zellulären Experimenten, bei denen Hamartin und Tuberin gemeinsam exprimiert wurden. Der TSC1/TSC2-Komplex reduzierte die Aktivierung von 4E-BP1 und S6K1, zwei Proteinen, die mTOR nachgeschaltet sind und die Proteinsynthese fördern. Zudem konnte eine TSC2-Variante, die bei Menschen mit tuberöser Sklerose identifiziert wurde, die Phosphorylierung von 4E-BP1 nicht angemessen unterdrücken. Diese Studie stützt direkt das Konzept, dass TSC1/TSC2 eine bremsende Funktion auf die durch mTOR regulierten Signale ausübt. Die Einschränkung besteht darin, dass das Hauptmodell zellulär war und keine klinischen Krankheitsverläufe misst [1].Eine Überprüfung am Menschen wurde durch eine prospektive, nicht randomisierte Studie an 25 Personen mit tuberöser Sklerose oder sporadischer Lymphangioleiomyomatose geliefert, einer verwandten Erkrankung, die ebenfalls Veränderungen der TSC-Gene beinhalten kann. Während einer zwölfmonatigen Behandlung mit Sirolimus, einem mTOR-Inhibitor, betrug das durchschnittliche Volumen der renalen Angiomyolipome 53,2 % des Ausgangswertes, was einer statistisch signifikanten Reduktion entspricht. Ein Jahr nach Absetzen des Medikaments war das durchschnittliche Volumen wieder auf 85,9 % des Ausgangswertes angestiegen. Das Ergebnis steht im Einklang mit der Tatsache, dass die mTOR-Aktivität zum Wachstum einiger mit dieser Biologie assoziierten Läsionen beiträgt, doch das Studiendesign ohne Kontrollgruppe und die gemischte Population schränken die kausale Aussagekraft der Schlussfolgerung ein [2].Die neurologische Relevanz beim Menschen wurde in einer randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten klinischen Studie an 366 Personen im Alter zwischen 2 und 65 Jahren mit tuberöser Sklerose und arzneimittelresistenten fokalen Anfällen bewertet. Der Anteil der Teilnehmer mit einer Reduktion der Anfälle um mindestens 50 % betrug 15,1 % unter Placebo, 28,2 % bei niedriger Everolimus-Exposition und 40,0 % bei hoher Exposition. Auch die mediane Reduktion der Anfallshäufigkeit war unter Everolimus höher als unter Placebo. Diese Daten bestätigen, dass die Hemmung von mTOR bei einem Teil der Patienten eine klinisch relevante neurologische Manifestation der tuberösen Sklerose reduzieren kann. Sie belegen jedoch nicht, dass das Medikament alle Anomalien der Krankheit korrigiert; zudem traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse des Grades 3 oder 4 in den Everolimus-Gruppen häufiger auf [3].

7. WIDERSPRÜCHLICHE ERKENNTNISSE

Es wurden keine direkt widersprüchlichen Erkenntnisse von ausreichender Relevanz identifiziert; dies beweist jedoch nicht das Fehlen gegenteiliger Ergebnisse.Dennoch gibt es Faktoren, die zur Vorsicht mahnen. Die Rückkehr der Angiomyolipome zu ihrem ursprünglichen Volumen nach dem Absetzen von Sirolimus deutet darauf hin, dass die Verringerung der mTOR-Aktivität zwar einen Teil des Läsionswachstums kontrollieren kann, ohne jedoch zwangsläufig die zugrunde liegende genetische Ursache zu beseitigen [2]. Zudem erreichte in der randomisierten Studie zu epileptischen Anfällen ein erheblicher Teil der Teilnehmer keine Reduktion der Anfälle um 50 % oder mehr, und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten unter Everolimus häufiger auf als unter Placebo [3]. Diese Ergebnisse widersprechen nicht der biologischen Rolle von mTOR, zeigen jedoch, dass der Mechanismus vom Gewebe, der klinischen Manifestation und dem therapeutischen Kontext abhängig ist.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der Publikation, die Gegenstand der Überprüfung ist, und den unabhängigen Erkenntnissen, die zur Bewertung der Buchpassage herangezogen wurden.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Evidenzrichtung	Evidenzstärke
Originalstudie	Übersichtsartikel	Mausmodelle für tuberöse Sklerose und erworbene Epilepsien, wie im Abstract beschrieben	mTOR-Inhibitoren verhinderten Epilepsie und Gehirnanomalien in Mausmodellen für tuberöse Sklerose.	biologisch konsistente Evidenz	vorläufig
[1]	Zellulär	U2OS-Zellen mit experimenteller Expression von TSC1/TSC2 und einer mit tuberöser Sklerose assoziierten TSC2-Variante	TSC1/TSC2 reduzierte die nachgeschalteten mTOR-Signale; die TSC2-Variante unterdrückte 4E-BP1 nicht ausreichend.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Prospektive, nicht-randomisierte Interventionsstudie	25 Personen mit tuberöser Sklerose oder sporadischer Lymphangioleiomyomatose	Sirolimus reduzierte das durchschnittliche Volumen von Angiomyolipomen während der Behandlung; nach Absetzen nahm das Volumen wieder zu.	indirekte Bestätigung	moderat
[3]	Doppelblinde, placebokontrollierte RCT	366 Personen mit tuberöser Sklerose und arzneimittelresistenten fokalen Anfällen	Everolimus erhöhte den Anteil der Personen mit einer Anfallsreduktion von mindestens 50 % im Vergleich zu Placebo.	indirekte Bestätigung	hoch

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Publikation ist für den Buchabschnitt relevant, da sie die tuberöse Sklerose als Beispiel für die biologische und klinische Bedeutung der mTOR-Regulation durch den TSC1/TSC2-Komplex verwendet. Der Zusammenhang ist mechanistisch gut belegt und wird durch klinische Studien gestärkt, die eine Verringerung bestimmter Krankheitserscheinungen durch mTOR-Inhibitoren zeigen.Die Nachweise erlauben es jedoch nicht, mTOR als alleinige Ursache für alle Folgen der tuberösen Sklerose zu betrachten oder die Wirksamkeit der Medikamente als einheitlich oder endgültig zu interpretieren. Die Kontrolle des Läsionswachstums und die Verringerung der Anfälle scheinen von der Behandlung, der Lokalisation der Erkrankung und der individuellen Reaktion abzuhängen. Die Darstellung im Buch wird somit in ihrem biologischen Kern stark bestätigt, weist jedoch wichtige Einschränkungen in ihrer allgemeinen klinischen Tragweite auf.

Aggiornato al 17/11/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non

sostituisce il parere medico.

10. TRANSPARENZ UND WISSENSCHAFTLICHE VERANTWORTUNG

Künstliche Intelligenz wurde ausschließlich als Hilfsmittel zur redaktionellen und dokumentarischen Unterstützung eingesetzt. Sämtliche Inhalte, Interpretationen, Literaturangaben und Schlussfolgerungen wurden vom Autor geprüft, überarbeitet und freigegeben, der die volle wissenschaftliche Verantwortung dafür übernimmt.

Das Manuskript wurde zudem vor der Veröffentlichung einem unabhängigen Peer-Review-Verfahren unterzogen.

Um größtmögliche Transparenz zu gewährleisten, ist die vollständige Chronologie des Artikels, einschließlich der Daten von Einreichung, Überarbeitung, Annahme und Veröffentlichung sowie der Angaben zum Peer-Review-Verfahren, auf der eigenen Seite zur Artikelhistorie verfügbar.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Tuberous sclerosis complex-1 and -2 gene products function together to inhibit mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated downstream signaling**
Tee et al., 2002
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.202476899

[2] **Sirolimus for Angiomyolipoma in Tuberous Sclerosis Complex or Lymphangioleiomyomatosis**
Bissler et al., 2008
New England Journal of Medicine
DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa063564

[3] **Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study**
French et al., 2016
The Lancet
DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31419-2