

# Zur Diagnostik und Therapie des CFS

von Prof. Dr. med. Wolfgang Huber, Heidelberg



## Die chronische Entzündung

Die Diagnostik und Therapie von Entzündungsprozessen, aber auch die zentrale Frage der Therapie zählen zu den Herausforderungen der praktischen Medizin. Entzündung ist eine charakteristische Antwort von biologischem Gewebe auf einen durch äußere oder innere Faktoren ausgelösten Reiz mit der Funktion, den Schädigungsreiz zu beseitigen oder zu reparieren. Meine Ausführungen gelten dem Schwerpunkt für chronisch-schleichend ablaufende Entzündungen, durch die auch das CFS – das Chronische Erschöpfungssyndrom – gekennzeichnet ist.

## 1. Pathogenese und Diagnostik

Entzündungsprozesse sind nicht nur auf bakterielle und virale Erkrankungen begrenzt, sie werden ebenfalls bei Chemikalien- und Metall-Belastungen beobachtet.

Chronische Erkrankungen werden durch die Progredienz des Entzündungsprozesses bestimmt. Der klinische Schwerpunkt liegt bei der vermehrten Inflammation (häufige und schwere Entzündungen). Es handelt sich dabei um allgemeine (systemische) Entzündungen, die anders verlaufen als lokale Entzündungen: Zytokinerrhöhungen, Interferonerrhöhungen, Autoantikörpererrhöhungen. Analytisch-

diagnostisch weisen systemische wie lokale Entzündungen ein typisches Muster an Veränderungen im Zellstoffwechsel auf, das als Entzündungssyndrom zusammenzufassen ist. Auf molekularbiologischer Ebene stehen Leistungsminderung, Morbidität, Altern und Tod in engem Zusammenhang zum chronisch-oxidativen Stress. Er ist einer der primären Pathogenesefaktoren chronisch-degenerativer Entzündungen.

## 2. Chronisch degenerative Entzündungsprozesse

### **Atherosklerose als inflammatorischer Prozess**

Die Kenntnis der Pathophysiologie der Arteriosklerose hat sich in den letzten Jahrzehnten grundlegend gewandelt. Während man früher annahm, dass der arteriosklerotische Prozess im wesentlichen in der Ablagerung von Lipiden und Lipoproteinen in der Gefäßwand besteht, weiß man heute, dass Arteriosklerose durch eine inflammatorische Reaktion in der Gefäßwand mit charakterisiert ist.

Die CRP-Erhöhung ist Indikator der Progredienz der Arteriosklerose im Sinne einer Dosis-Wirkungs-Beziehung. Bei Herzinsuffizienz sind Interleukin 6 und TNF-alpha erhöht. Immunhistologische Untersuchungen konnten zeigen, dass Makrophagen und T-Lymphozyten sich vermehrt in arteriosklerotischen Plaques finden, besonders an denjenigen Stellen, an denen es gehäuft zu Fissuren und Rupturen als Folge eines akuten Koronarsyndroms kommt.

Es kommt zur Bildung von primären proinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin (IL)-6, Tumornekrose-Faktor (TNF)-alpha und C-reaktives Protein (CRP) (KÖNIG et al. 2003).

### **Diabetes mellitus Typ II**

Durch MORIWAKI et al (2003, Japan) wurden Zusammenhänge zwischen Zytokinen und Diabetes Mellitus Typ II nachgewiesen. Es erfolgte der Nachweis eines signifikant erhöhten TNF-alpha-Spiegels im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.

### **Entzündliche Darmerkrankungen**

Bekannt ist die Erhöhung von proinflammatorischen Zytokinen wie Tumornekrosefaktor (TNF-alpha) bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

## Renale Erkrankungen

Narbenbildung des Nierenparenchyms, Apoptose von mesangialen und tubulären Zellen, Hypertrophie von Tubuluszellen, proinflammatorische Zytokine und Beeinträchtigung des Endothels sind Nachweise eines Entzündungsgeschehens. Ihre Objektivierung erfolgt durch die Expression von Genen für inflammatorische Zytokine, für Selektine und Adhäsionsmoleküle sowie für proinflammatorische Zytokine (TNF-alpha, Interleukin 1, Interleukin 6, Interleukin 8).

## Altern – Progredienz eines Entzündungsprozesses

Chronische Prozesse – und dies beinhaltet auch den Alterungsprozess – werden durch die Progredienz des Entzündungsprozesses bestimmt. Chronische Entzündungen können zu Krebserkrankungen führen. Maligne Tumoren können sich auf der Basis von langfristigem oxidativem Stress und Inflammation entwickeln.

Beispiele sind:

- ♦ entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa
- ♦ Entzündungen auf viraler Basis, beispielsweise die Hepatitis B und C

Ein Exempel für die Krebsentstehung auf dem Boden einer chronischen Entzündung ist das hepatozelluläre Karzinom. Chronische Entzündungen durch Virusinfektionen führen zu oxidativem Stress.

## Belastungen durch chlororganische Schadstoffe

Die Belastungen durch chlororganische Schadstoffe wie PCP und PCB sind assoziiert mit einer reduzierten In-vitro-Lymphozytenstimulation mit den Absolutzellzahlen der verschiedenen Lymphozytenpopulationen, mit Zytokinerhöhungen und mit Erhöhung der Autoantikörper.

## Vermehrte Inflammation/ Verminderung der Abwehrlage

Entzündungsprozesse chronisch degenerativer Art und Entzündungsprozesse durch Chemikalien- und Metallexposition werden hinsichtlich der Parallelität in der Pathogenese neu bewertet werden müssen.

Chronische Belastungen durch Fremdstoffe spielen bei der Induktion von akuten und chronischen Entzündungsprozessen (vermehrte Inflammation) und Verminderung der Abwehrlage eine erhebliche Rolle (MAYER, BARTRAM, BIEGER, 2002). Chemikalien mit hoher Speicherfähigkeit im Fett- und Nierengewebe haben bei chronischer Zufuhr mit hoher Wahrscheinlichkeit ein besonders hohes Potential als Auslöser von Autoimmunprozessen.

Autoantikörper findet man sowohl bei systemischen als auch bei organbezogenen Autoimmunerkrankheiten. Da Autoantikörper mitunter bereits vor der Manifestation der Erkrankung gefunden werden können, können sie auch als prädiktive Marker benutzt werden. Auf molekularbiologischer Ebene stehen Entzündungsprozesse in engem Zusammenhang mit chronischem oxidativen Stress.

## 3. Degenerative Entzündungen – ein gemeinsamer Nenner des chronischen Erschöpfungssyndroms (CFS)

Entzündungsvorgänge wie z.B. bei Verletzungen, Arthritis, Intoxikationen und Infektionen sind erkennbar an den äußeren Symptomen wie Schwellungen, erhöhte Temperatur, Rötung und Schmerz. Sie sind die Antwort auf Reize, welche ausgelöst werden durch traumatische Einwirkung, infektiöse Erreger, Toxine und Auslöser von Immunreaktionen.

Demgegenüber sind systemische Entzündungen jedoch nicht auf das Gewebe beschränkt. Sie verlaufen anders als lokale Entzündungen. Während letztere Entzündungen mit Schwellung, erhöhter Temperatur, Rötung und Schmerz assoziiert sind, gibt es keine spezifische Diagnostik für Sepsis. Es können sowohl Hyperthermie sowie Hypothermie, Hypertonie, Hypotonie, Leukozytose wie auch Leukopenie, Tachypnoe und Tachykardie auftreten. (MERZ et al., 2005) Schmerzen (Kopf, Gelenke, Muskeln) können, müssen aber nicht auftreten.

Klinisch stehen vermehrte Infektanfälligkeit, rasche Ermüdbarkeit; Schwäche, chronische Müdigkeit und Konzentrationsstörung im Vordergrund. Ort des Geschehens sind die Mitochondrien. Das Entzündungssyndrom ist erkennbar durch Indikatoren für oxidativen Stress, erhöhte Plasmaspiegel an Homocystein, Malondialdehyd und C-reaktivem Protein. Es treten vermehrt reaktive Oxidantien (Reactive Oxygen Species – ROS) wie Peroxide, Superoxide, Hypochlorit und Radikale auf. Es handelt sich um einen systemischen Immunprozess.

## 4. Zur klinischen Diagnostik

Hinsichtlich der klinischen Diagnostik wird ein stufenweises Vorgehen empfohlen:

### Stufe 1:

- a. Ausschluss lokaler Ursachen: z.B. Sinubronchiales Syndrom bei chronischer Sinusitis, Allergie
- b. Differentialblutbild, Eiweißelektrophorese, quantitative Immunglobuline (einschließlich IgE), Urinstatus, BSG

## **Stufe 2:**

C-reaktives Protein, Malondialdehyd, Homocystein, IgG-Subklassen, Virusdiagnostik, TNF-alpha

## **Stufe 3:**

Lymphozytensubpopulationen, Lymphozytenstimulation, Zytokine, Autoantikörper, Neopterin

Einheitliche klinisch-diagnostische Marker gibt es nicht. Auch die Immunstati sind variabel, dennoch lassen sich akute Entzündungen und chronische Entzündungsbereitschaft diagnostisch abgrenzen.

In der alltäglichen Praxis ist den Bestimmungen der Blutsenkung, des Differential-Blutbildes, des Homocysteins, des Tumornekrosefaktors-alpha (TNF-alpha) und dem C-reaktiven Protein (CRP) in der Differentialdiagnose eine erhebliche Bedeutung zuzuordnen, insbesondere bei der Abgrenzung von viralen und bakteriellen Infektionen.

Das C-reaktive Protein ist bei bakteriellen Infektionen wesentlich höher als bei viralen Infektionen.

## **5. Chronisches Erschöpfungssyndrom – eine systemische Entzündung**

Per definitionem besteht beim CFS eine Minderung der täglichen Aktivität von mindestens 50% im Vergleich zu dem Zustand vor der Erkrankung (FOCK und KRUEGER 1994). Die Symptomatik ist grundsätzlich mit der eines Infektes vergleichbar, obgleich Schwere und vor allem Dauer beim CFS ungewöhnlich stark ausgeprägt sind.

Nicht selten geben die Patienten an, vorher an einer Art Infekt gelitten zu haben (z.B. infektiöser Mononukleose oder grippalem Infekt). Infektiöse Mononukleose, Herpes 1 und 2, Cytomegalie, Borreliose werden im Zusammenhang mit CFS beschrieben. (STRAUS 2005, Fock und KRUEGER 1994). Auslöser können auch Fremdstoffe sein. Das CFS kann auch als posttraumatisches Stresssyndrom auftreten.

### **Entzündungsvorgänge und oxidativer Stress**

Oxidativer Stress und Entzündungsvorgänge können als Entzündungssyndrom zusammengefasst werden. Sie sind Bestandteil verschiedenster Krankheiten und Zustände der Leistungsminderung. Bei dem Entzündungssyndrom ist der Stoffwechsel vielfach beschleunigt und die zelluläre Energieversorgung gerät aus dem Gleichgewicht. Dies wirkt sich unter anderem in einem katabolen Verschleiß an schwefelhaltigen Aminosäuren und ihren metabolischen Folgeprodukten niedriger Oxidationsstufen aus. Dadurch wird das zelluläre Energieversorgungssystem geschwächt, das intrazelluläre Redoxpotential verschiebt sich von der stark reduzierenden

in Richtung der oxidierenden Seite. Es entstehen Radikale und reaktive Oxidantien (ROS). Der aktivierte katabole Schwefelstoffwechsel ist im Plasma und im Zytosol analytisch erkennbar.

Cystein ist der limitierende Baustein für die Moleküle mit redoxaktiven Schwefelgruppen, welche maßgebend am Energie- und Signaltransport beteiligt sind und bei Entzündungsvorgängen vermehrt oxidativ abgebaut werden.

Zum Ausgleich des Verlustes an redoxaktivem Schwefel und zur Stärkung der Vitalität und Abwehrkraft eignet sich die Gabe von N-Acetylcystein, eine gut verträgliche und wissenschaftlich bestens erforschte Darreichungsform zur Ergänzung von Cystein und Glutathion. Glutathion ist das wichtigste redoxaktive Molekül mit aktiver Schwefelgruppe im Zellstoffwechsel. Acetylcystein ist die Vorstufe zu Glutathion. Es ist ein Tripeptid aus Glutaminsäure, Glycin und Cystein.

### **Energieverbrauch und Schwefelkatabolismus**

Glutathion ist konzentrationsmäßig ein Hauptbestandteil des intrazellulären Redoxpuffers oder Redoxpools, dem Energiereservoir der Zelle. Entsprechend dem Redoxpotential der in den Mitochondrien aufgeladenen Poolbestandteile stellt sich in den Zellen ein stark reduzierendes Redoxpotential ein, das an der Mitochondrienmembran bei ca.  $-0,24$  V liegt, wohingegen das Redoxpotential des mit Sauerstoff geladenen arteriellen Blutplasmas bei ca.  $+0,22$  V liegt. Die Differenz von ca.  $0,5$  V ist schließlich die Spannung für die Erhaltung des Lebensprozesses. (MESSERSCHMITT 1998)

Die Leistungsfähigkeit der Zelle hängt von der Regenerationsfähigkeit der Spannung durch die Mitochondrien und der Konzentration der Redoxpoolpartner ab.

Oxidativer Stress ist mit einem Verlust an Glutathion verbunden. Im Normalbereich verschiebt sich in der Zelle nur das Verhältnis von reduziertem Glutathion zu oxidiertem Glutathion, was mit einer Verschiebung des zellulären Redoxpotentials verbunden ist. Mit der stressinduzierten Verschiebung des Redoxpotentials und dem Ansteigen aggressiver Oxidantien werden die Thiolverbindungen aber auch verstärkt weiter zu Sulfat oxidiert. Damit sinkt auch der Spiegel an Gesamtglutathion. Der Redoxpool verarmt an redoxaktivem Schwefel.

Unter Stress und Beteiligung von Giftstoffen werden die Thiole vermehrt katabol verbraucht, das heißt dem Stoffwechsel entzogen. Das Cystein als Lieferant der aktiven Thiolgruppen wird insbesondere als Baustein der wichtigsten Thiolverbindung im Zellstoffwechsel, dem Glutathion, benötigt.



### **Oxidativer Stress = Verlust des Spannungspotentials der Zellen („Batterie entlädt sich“).**

Mit dem erhöhten Verlust an Schwefel wird die Versorgung von Zellenergie durch die Mitochondrien nachhaltig gestört. Die Vitalität der Zellen und letztendlich die Widerstandskraft des gesamten Körpers sinkt.

### **Oxidativer Stress = Verlust von Glutathion.**

So wird der alternde Organismus, dessen Mitochondrien nicht mehr in der Lage sind, das normale Redoxpotential bei Stress schnell genug zu regenerieren, anfälliger.

Bei Aidskranken wurde z.B. festgestellt, dass der infektbedingte oxidative Stress zu einem Verlust an Schwefel führt (durchschnittlicher Schwefelverlust 10g Cystein täglich), welcher die Aufnahme an Schwefel über schwefelhaltige Aminosäuren durch die Nahrung um ein vielfaches übertreffen kann. (BREITKEUZ et al, 2000)

Der Patient verliert an Muskelmasse, weil unter anderem Cystin und Methionin aus dem Gerüst-eiweiß freigesetzt werden müssen, um den Verlust auszugleichen. Der Patient verliert immer mehr an Kraft, sich gegen Infekt und Sekundärinfekt zur Wehr zu setzen und stirbt nicht zuletzt auch an Mangel an schwefelhaltigen Aminosäuren.

Die Peptide und Proteine mit redoxaktiven Thiolgruppen wie das Glutathion benötigen als Baustein für den funktionellen Teil des Moleküls die Aminosäure Cystein. Diese Aminosäure wird aus der Nahrung durch die Aminosäuren Cystin und Methionin bereitgestellt. Der Organismus kann diesen Verbrauch im Normalfall durch Freisetzung des Thiolbausteins Cystein aus den in Eiweißmolekülen gespeicherten Aminosäuren Cystin und Methionin auch ausgleichen. Der erhöhte Plasmaspiegel an Homocystein wie er bei Entzündungszuständen zu finden ist, kann als Zeichen der aktivierten Umwandlung von Methionin in Cystein verstanden werden. So kann auch der Homocysteinspiegel erfolgreich durch Verabreichung von Acetylcystein gesenkt werden.

Homocystein ist damit entgegen der vielfach geäußerten Ansicht weniger als Auslöser, sondern vielmehr als Indikator von Entzündungsprozessen anzusehen (MESSERSCHMITT 2000). In diesem Zusammenhang sei auch erwähnt, dass die Umwandlung von Methionin über die Zwischenstufe Homocystein in Cystein auch noch mit der Übertragung einer Methylgruppe an andere Stoffwechselteilnehmer verbunden ist.

Die damit verbundenen denkbaren negativen Auswirkungen auf den Lipidstoffwechsel, das Immunsystem und auf Genveränderungen sind gesondert zu bewerten.

## **6. Therapeutischer Ansatz zur Behandlung des Entzündungssyndroms**

Den beschriebenen Zusammenhängen nach wird verständlich, dass Stressoren gleich welcher Art – chronisch degenerative Entzündungsvorgänge, Arteriosklerose, Diabetes mellitus Typ II, entzündliche Darmerkrankungen, renale Erkrankungen, virale Belastungen und Belastungen mit Xenobiotika – in sich gegenseitig verstärkender Weise zum oxidativen Stress beitragen. In allen Fällen sind Moleküle mit reaktiven Schwefelgruppen beteiligt, insbesondere Glutathion und Cystein, welche mit ihrer Thiolgruppe (Schwefelalkoholgruppe) mit ihren entsprechenden Dimeren, den Disulfiden, im Redoxgleichgewicht stehen.

Damit eröffnet sich die Möglichkeit, bereits vor eindeutiger Identifizierung des Auslösers des oxidativen Stresses und des damit verbundenen Entzündungssyndroms von Anfang an mit einer begleitenden Therapie zu beginnen, um die Parameter des Entzündungssyndroms wie GSH-, Homocystein- und CRP-Spiegel wieder zu normalisieren.

Neben der streng indizierten Identifizierung, Eliminierung und Vermeidung der ursächlichen Stressoren sind damit begleitend therapeutische orthomolekulare medizinische Stützmaßnahmen mit den Antioxidantien Acetylcystein, Glutathion, Alpha-liponsäure und den Vitaminen C,E, Q10, B1-B12 sowie den Mineralien Selen und Zink angezeigt.

### **Begleitende Therapie mit Acetylcystein**

Es bestehen zwei therapeutische Schwerpunkte

- ♦ Mukolytikum, Spaltung von Peptiden
- ♦ Gleichgewicht der Spannung

Zur begleitenden Therapie des Entzündungssyndroms verspricht insbesondere das kostengünstige Acetylcystein (NAC) mit seiner großen therapeutischen Breite eine wertvolle therapeutische Unterstützung zu sein. NAC normalisiert den GSH- und Homocysteinspiegel und damit das Redoxfließgleichgewicht.

Acetylcystein ist bekannt als Mukolytikum, das die Viskosität des Bronchialschleims durch Spaltung von Disulfidbrücken im Proteinanteil der Schleimmoleküle erniedrigt. Bei oralen Gaben ist die schleimlösende Wirkung von NAC nicht unmittelbar zu erwarten – wie bei topischer Verabreichung. Das NAC und das daraus freigesetzte Cystein wirken vielmehr über die reduzierende Thiolgruppe auf das Fließgleichgewicht des extra- und intrazellulären Redoxpotentials und setzen so z.B. unmittelbar proteingebundenes Glutathion frei oder spalten – wie auch das freie Glutathion – die Disulfidbrücken u.a. auch von Sputumproteinen.

Darüberhinaus ist NAC ein Lieferant an Cystein, dem limitierenden Baustein für die Glutathionssynthese, aber auch für all die schwefelhaltigen Enzyme, Coenzyme, Hormone und Proteine, die für den Energiefluss und die Signalübertragung von Bedeutung sind (MESSERSCHMITT 2004). Hierin ist der besondere therapeutische Nutzen von NAC zu suchen.

Die Wirkung von Acetylcystein ist damit auf die freie Sulfhydryl-Gruppe und die Bereitstellung des essentiellen Bausteins Cystein vor allem für die Glutathionssynthese zurückzuführen. Bei Patienten mit chronischer Bronchitis oder Mukoviszidose besteht ein protektiver Effekt bezüglich der Häufigkeit und Schwere bakterieller Exazerbationen. Ein signifikanter Schutz vor den Symptomen der Influenzainfektion wird beschrieben durch die prophylaktische Gabe von 2x 600 mg/d Acetylcystein (DE FLORA 1997). Die Wirksamkeit von Acetylcystein als Antidot bei Vergiftungen mit Paracetamol und anderen toxischen Substanzen beruht ebenfalls auf der freien Sulfhydryl-Gruppe.

#### **Bisherige Dosierungsempfehlungen für NAC**

Monographie BfArM, Deutschland: 600mg/d oral für Mucolyse, Sekretolyse 150 mg/kg KG (15-30 Minuten) + 150 mg/kg KG (20 Std.), i.v. bei Paracetamolvergiftung, Therapieversuche auf Tierversuchen basierend.

#### **Dosierung in klinischen Studien:**

##### **BREITKREUZ et al. (2000), SC De Rosa et al. 2000**

Bei HIV-Infizierten: N-Acetylcystein, Dosierung zwischen 0,6 g und 3,6 g bzw. bis zu 7 g/d abhängig vom Plasmaglutaminspiegel. Deutliche Besserung des Immunstatus, der T-Zellfunktion. Behandlungsdauer 7 Monate.

##### **BEHR et al. (1997)**

Bei fibrosierender Alveolitis: 3 x 0,6g über 12 Wochen, Besserung der pulmonalen Situation.

#### **Alpha-Liponsäure**

Alpha-Liponsäure ist ein endogenes, schwefelhaltiges Antioxidans, das Radikale reduziert, GSH regeneriert und Metalle komplexiert, die wie Eisen, Kupfer, Quecksilber oder Kadmium in biologischen Systemen durch freie Radikale zur Gewebeschädigung beitragen. Alpha-Liponsäure normalisiert den physiologischen Antioxidationspiegel von Glutathion und verbessert die sensorischen Funktionsstörungen der peripheren Nerven. Bei Polyneuropathie führt die orale und parenterale Gabe von Alpha-Liponsäure zu einer signifikanten Verbesserung neuropathischer Symptome wie Schmerzen, Taubheitsgefühl und Parästhesien.

#### **Kristalline und chemische Struktur des Natur-Klinoptilolith-Zeolith**

Zeolithe werden zur inneren und äußeren Anwendung eingesetzt. Hierbei erzielten wir positive Effekte bei Patienten mit Störungen des Verdauungstraktes und bei Allergo-Dermatitis sowie bei therapieresistenten Wundheilungen und Schleimhautentzündungen. Der Zeolith ist ein natürliches mikroporöses Gestein vulkanischen Ursprungs, welches in bestimmten Gebirgen einiger Länder vorkommt. Der derzeitige Bezug stammt aus Russland. Das Grundgerüst des Zeolith-Kristallgitters bilden  $AlO_4$ - und  $SiO_4$ -Tetraeder.

#### **Was können die siliziumreichen Naturminerale Klinoptilolith-Zeolith und Montmorillonit?**

**Ionenaustausch:** Ausführung von Schadstoffionen aller Art, einschließlich Radionuklide und Zufuhr von lebensnotwendigen Mineralien

**Adsorption:** In Einheit mit dem Ionenaustausch Aufsaugen von Schadstoffen, Bakterien und Viren, „Entgiftung des Körpers“ und Erhöhung der Zufuhr und Bioverfügbarkeit von Mineralien, Vitaminen, Aminosäuren u. a. Bioregulatoren um das 300-fache

**Molekularsiebfunktion:** Stabilisierung des Molekularsiebs als Schutzschild für die Zellen in der extrazellulären Matrix und somit Regulierung des Stoffwechsels

**Hydratation:** Durch Wasserbindung Erhöhung der Funktionen und Spannkraft der Gewebe, vor allem des Bindegewebes um das 400fache, z.B. Verhinderung von Faltenbildung der Haut

**Proteinsynthese:** Zum Eiweißaufbau. Regulierung des Basen-Säure-Gleichgewichts (Entsäuerung des Organismus)

**Wachstum, Heilung:** Zell- und Gewebeaufbau und Zell- und Gewebereparatur

#### **Bedeutung von Vitamin D**

Vitamin D und seine Metaboliten begünstigen die Aufnahme von Kalzium aus dem Darm, fördern die Zelldifferenzierung und beeinflussen das Interleukinsystem, das Endokrinum und die Muskelkraft. Wenn Vitamin D fehlt, kommt es zu Symptomen bzw. Erkrankungen, wie Osteoporose, Muskelschwäche, Muskelschmerzen und vom Periost ausgehende Schmerzen (Fibromyalgie). Vitamin D-Mangel führt zusätzlich zu einer Insulinresistenz und Verschlechterung des Diabetes mellitus.

Die Versorgung kann am besten durch die Messung von 25-OH-Vitamin D3 im Serum gemessen werden. Untersuchungen von ROTH und SCHMIDT-GAYK (2007) weisen im Winter bei etwa 60% der Patienten 25-OHD-Spiegel unter 20 µg auf, und selbst im August lagen 40% unter 20 µg/l, 2% wiesen nicht messbare Werte unter 5 µg/l auf.

Eine große prospektive randomisierte Doppelblindstudie an über 65-Jährigen (TRIVEDI et al. 2003), die über fünf Jahre verfolgt wurden, hat gezeigt, dass durch die zusätzliche Aufnahme von 300.000 IE Vitamin D3 pro Jahr die Zahl der Frakturen in Unterarm, Wirbelsäule und Schenkelhals um über 33% und die Mortalität um 12% gesenkt werden konnte.

Die Bedeutung von Vitamin D beim Chronischen Erschöpfungssyndrom ist nachdrücklich nicht zu unterschätzen. Bei manifesten Symptomen bei einem Vitamin D3-Spiegel von 25µg/l empfiehlt sich eine Dosierung von 2000 IE. Die monatliche Dosierung beträgt 60.000 IE.

Die Indikation zu dieser Therapie ist insbesondere bei Osteoporose gegeben. Zusätzlich zu berücksichtigen sind Muskelschmerzen, vom Periost ausgehende Schmerzen, Fibromyalgien, Entzündungsprozesse, therapieresistente Parodontosen. In eigenen Untersuchungen mit SCHUREK, SEELIG (2007) haben wir eine Korrelation von Vitamin D3 zu Serotonin bei -0,45 nachgewiesen. Zu diskutieren ist ein Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel, Serotoninverminderung und chronischen Entzündungen. Die Untersuchungen sind nicht abgeschlossen.

### **L-Carnitin**

Das L-Carnitin spielt eine wesentliche Rolle im Energiestoffwechsel. Das L-Carnitin hat eine besondere Bedeutung im Immunsystem, Herzfunktion und in der Skelettmuskulatur. Bei Carnitinmangel ist die Oxidation langkettiger Fettsäuren und damit eine der wichtigsten energieliefernden Prozesse im Organismus beeinträchtigt. Neben seiner Funktion als Fettsäure-Carrier ist L-Carnitin auch ein mitochondrialer Entgifter. Der Immunstatus wird durch L-Carnitin verbessert, insbesondere bei abgeschwächtem Immunsystem wie z.B. AIDS-Infektionskrankheiten. L-Carnitin steigert die Lymphozytenproliferation, die Phagozytoseaktivität der Granulozyten und Monozyten.

Bei L-Carnitinmangel können folgende Symptome auftreten (GRÖBER 2000):

- ♦ Muskelschwäche, Muskelschmerzen
- ♦ eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit
- ♦ Kardiomyopathie

### **Genetische Einflüsse bei Therapie und Entzündungen**

Kleinste Unterschiede an den jeweiligen Genen – sogenannte genetische Polymorphismen bzw. genetische Varianten – können die zellulären Eigenschaften individuell unterschiedlich beeinflussen.

### **Glutathion-S-Transferase M1 (GSTM1)**

Die durch die Glutathion-S-Transferasen (GST) vermittelte Konjugation mit Glutathion ist eine der wichtigsten Reaktionen zur Eliminierung von Toxinen und

Produkten des oxidativen Stoffwechsels und Peroxiden. Träger der GSTM1-Deletion erkranken signifikant häufiger an einer genetisch bedingten erhöhten Chemikaliensensibilität.

### **Glutathion-S-Transferase P1 (GSTP1)**

GSTP1 wird in den weißen Lymphozyten gebildet, und das Enzym ist vorwiegend am Stoffwechsel und endogenen Metaboliten beteiligt und schützt Zellen vor oxidativem Stress.

### **Glutathion-S-Transferase T1 (GSTT1)**

Die durch die Glutathion-S-Transferasen (GST) vermittelte Konjugation mit Glutathion ist eine der wichtigsten Reaktionen zur Eliminierung von Kanzerogenen und Toxinen. GSTT1 metabolisiert in Reinigungsmitteln, Entfettungsmitteln, halogenierten Kohlenwasserstoffen. Nach Untersuchungen von SCHNAKENBERG, FABIG et al. (2007) an mehr als 700 Patienten erhöht die Deletion des GSTT1 Gens das Risiko, an einer genetisch bedingten Chemikaliensensibilität zu erkranken.

### **Vitamin B12**

Der Wirkstoff Hydroxycobalamin führt in hohen Dosen in den Zellen zur Beseitigung hoher NO-Konzentrationen und unterbricht die Signalketten der Entzündungsreaktionen. Die Wirkung von Vitamin B12 gegenüber Entzündungen (NO) ist nachgewiesen (PALL 2007), sowohl im Organismus (in Vivo) als auch in Zellkulturen (in Vitro).

Die Dosierung ist variabel und sollte mindestens 1000 µg/Woche betragen, am effektivsten intravenös oder intramuskulär.

## **Zusammenfassung**

Es bestehen Parallelen bei Entzündungsprozessen bei chronisch degenerativen internistischen, viralen und bei Entzündungsprozessen durch chlororganische Schadstoffe im Sinne vermehrter Entzündungszeichen (vermehrte Inflammation) und Verminderung der Abwehrlage.

Die Bewertung von Entzündungsprozessen chronisch degenerativer Art und Entzündungsprozessen durch Chemikalien- und Metallexposition werden hinsichtlich der Parallelität in der Pathogenese neu bewertet werden müssen.

Es ist mir ein besonderes Anliegen, nicht nur die diagnostischen, sondern auch therapeutische Möglichkeiten aufzuzeigen und auch bei chronisch degenerativen Entzündungsprozessen dem Patienten Hoffnung und Perspektiven zu geben.

**Prof. Dr. med. Wolfgang Huber**

**Heidelberg, August 2008**



## Nachweise

Behr J, Maier K, Degenkolb B, et al. Antioxidative and Clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. Adjunctive therapy to maintenance immunosuppression. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: 1897-1901

Bieger WP, Bartram F, Knabenschuh B, Penz M, Neuner-Kritikos A, Mayer W. Die Rolle von oxidativem Stress in der Pathogenese von MCS. *Zeitschrift für Umweltmedizin.* 6/2002; 10.Jhrg: 198-205

Breitkreuz R, Pittak N, Nebe C T, Schuster D, Brust J, Beichert M, Hack V, Daniel V, Edler L, Dröge W. Improvement of immune functions in HIV infection by sulphur supplementation: Two randomized trials. *J Mol Med.* 2000; 78: 55-62

Daniel V, Huber W, Bauer K D, Opelz G. Impaired In-Vitro lymphocyte Responses in Patients with Elevated Pentachlorophenol (PCP) Blood Levels. *Arch. of Environmental Health.* 1995; 50, No. 4: 287-292

Daniel V, Huber W, Bauer K D, Süsal G, Conradt C, Opelz G. Associations of Blood Levels of PCB, HCHs, and HCB with Numbers of Lymphocyte Subpopulations, in Vitro Lymphocyte Response, Plasma Cytokine Levels, and Immunglobulin Autoantibodies. *Environmental Health Perspectives,* 2/ 2001; Vol. 109, 173 - 178

De Flora S et al. (1997): Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment. *Eur Resp J* 10: 1535-1541.

De Rosa SC et al. (2000): N-Acetylcysteine replenishes glutathion in

HIV infection European. *Journal of Clinical Investigation* 30:915925.

Hecht K, Hecht-Savoley E. *Naturminerale, Regulation, Gesundheit.* Schibri-Verlag. 2005

Hörl WH (2004): Oxidativer Streß und Niere. *Spektrum der Nephrologie* 17(5):1218.

Koenig W, Hoffmeister A, Khuseynova N, Imhof A. Atherosklerose als inflammatorischer Prozess. *Dt. Ärzteblatt.* 2003; 100 Jg. Heft 3: 117-126

Merz T. VOC – komplexe Krankheitsbilder durch zelluläre Multifunktionsstörungen. *umwelt-medizin-gesellschaft.* 2004; 17: 46-56

Merz T, Huber W, Messerschmitt TM, Remmers V, Bohl J. Objektivierung von Erkrankungen in Folge von chronischen Intoxikationen. *umwelt-medizin-gesellschaft.* 2004; 17 (4): 307-315

Merz T, Fabig K-R, Huber W, Ohnsorge P. Merkblatt zur Bewertung von VOC-Gemischen. *umwelt-medizin-gesellschaft.* 2005; 18: 291-293

Messerschmitt TM. Stoffwechsel bei Entzündungsvorgängen. *Umwelt-Medizin-Gesellschaft.* 2004; 17 (4): 302-306

Messerschmitt TM, Huber H. Schützt proteinreiche Nahrung? *Zeitschrift für Umweltmedizin.* 2003; 11.Jahrgang, Heft 1: 44

Miller LF, Rumack BH (1983): Clinical Safety of High Oral Doses of Acetylcystein Seminars in *Oncology* 10(1): 7685.

Mølhav L, Bach B, Pedersen OF. Human reactions to low concentrations of volatile organic compounds. *Environmental International.* 1986; 12: 167-175

Moriwaki Y et al. Elevated levels of interleukin-18 and tumor necrosis factor-alpha in serum of patients with type 2 diabetes mellitus: relationship with diabetic nephropathy. *Metabolism.* 2003; 52: 605-608

Pall ML. Explaining Unexplained Illness. Disease paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, Post-Traumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome, and Others. Harrington Park Press, New York, London, 2007; doi: 10.1300/5139-a. Dieses Buch stellt eine wichtige Übersichtsarbeit zu den bis 2007 aktuellen Befunden zum Krankheitsmechanismus bei Multisystemerkrankungen mit Schwerpunkt MCS dar. Es enthält weit über 1000 Literaturzitate.)

Schnakenberg E, Fabig KR, Stanulla M, Strobl N, Lustig M, Fabig N, Schloot W. A cross sectional study of self-reported chemical-related sensitivity is associated with gene variants of drug metabolizing enzymes. *Environmental Health, BioMed Central.* 2007: 1-10

Schmidt-Gayk H, Roth HJ. Bedeutung von Vitamin D. *MTA Dialog.* 2007; 8: 690.

Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med.* 1988; 319: 1557-1562

Wittig BM, Duchmann R, Stallmach A, Zeitz M. Modulation von Zytokinen bei chronisch entzündlichen Darm-erkrankungen. *Der Internist.* 2001; 1: 47-54

## Podiumsdiskussion am Ende der Tagung der EUROPAEM am 29./30. November 2008 in Würzburg - Prof. Huber 3. v.l.



v.l.n.r.: Dr. Dr. Claus Muss, Internationale Gesellschaft für Präventionsmedizin, Wien, Dr. Peter Ohnsorge, Geschäftsführender Vorstand von EUROPAEM, Würzburg, Prof. Dr. med Huber, Heidelberg, Dr. Kurt E. Müller, 1. Vorsitzender von EUROPAEM, Waltenhofen, Dr. John G. Ionescu, Spezialklinik Neukirchen, Dr. Hans-Peter Donat, INUS Medical Center Furth i. W., Dr. Eckart Schnakenberg, Institut für Pharmakogenetik und genetische Disposition, Langenhagen, Prof. Martin Pall, PhD, Biochemiker, School of Molecular Bioscience, Washington State University, USA, Prof. Dr. Vera Stejskal, Professorin für Immunologie an der Universität Stockholm, Schweden und an der Charles Universität in Prag, Tschechien, Dr. Eberhard Schwarz, Fachkrankenhaus Bredstedt, Dr. Bodo Kuklinski, Diagnostik- und Therapiezentrum für Umweltkrankheiten, Rostock.