

CH = CHF 8
A = € 5
D = € 5

Sonderdruck
2008 | Nr. 124

OM&Ernährung

Gesundheitsforum für Orthomolekulare Medizin

Fachorgan für den Arzt, Therapeuten, Apotheker und Patienten

Nitrosativer Stress – Teil 1

Doz. Dr. sc. med. Bodo Kuklinski

Internationales Journal für orthomolekulare und verwandte Medizin
International Journal of orthomolecular and related medicine
Journal International de la médecine orthomoléculaire et analogue

Unabhängig • Independent • Indépendant

Praxisrelevanz des nitrosativen Stresses

1. Mitteilung: Diagnostik und Therapie neurologischer Erkrankungen

Doz. Dr. sc. med.
Bodo Kuklinski

Einleitung

„Atkins-Diät bremst Epilepsie“ und „fettreiche Kost verhindert Epilepsie-Anfälle“ – so lauteten Artikel in der Medical-Tribune (3. 3. 2006) und der Ärztlichen Praxis (8. 5. 2007). Diese Aussagen stellen jedoch nur die halbe Wahrheit dar, denn: kohlenhydratreiche Kost verstärkt Frequenz und Intensitäten epileptischer Anfälle. Die Erklärung hierfür liefert der chronisch nitrosative Stress. Er wirkt stets organübergreifend und induziert:

- eine reduzierte mitochondriale ATP-Synthese [12, 14]
- chronische Entzündungen und Autoimmunopathien [15]
- generalisierte Stoffwechselstörungen, einschliesslich oxidativen Stress [7, 9]

Im Vordergrund steht der chronische Energiemangel mit Müdigkeit und Erschöpfbarkeit. Aufgrund seines hohen Energiebedarfes entwickeln sich Erkrankungen des Nervensystems. Bei allen chronischen zentral- und peripherenervösen Erkrankungen ist der chronisch nitrosative Stress nachweisbar [14]. Seine Beachtung eröffnet neue kausale Therapiemöglichkeiten. Es handelt sich aber bei ihnen stets um Multiorganerkrankungen im Sinne von mitochondrialen Neuro-, Myo-, Entero-, Immunopathien.

Bei den nitrosativ induzierten mitochondrialen Zytopathien handelt es sich nicht um die klassischen Mitochondriopathien, die mit mitochondrialen Genmutationen oder -deletionen und einer hohen Letalität bis zum dritten Lebensjahrzehnt einhergehen. Diese schweren Störungen der mitochondrialen Atmungskette (Oxphos) sind deshalb Domänen in der Pädiatrie [12].

Wenn wir Patienten an entsprechende neurologische Einrichtungen unter dem Verdacht von Mitochondriopathien einwiesen, wurden stets nur Enzyme der Oxphos-Kette untersucht. Diese waren nie pathologisch verändert, was wir auch nicht erwarteten. War dann auch noch Laktat normal, lauteten die Fremddiagnosen: keine Mitochondriopathie, da normale Atmungskettenenzyme vorlägen und ausserdem die Krankheitsanamnese dagegen spräche. Diese auf klassische Mitochondriopathien spezialisierten Einrichtungen haben bisher übersehen, dass in den Mitochondrien nicht nur die Oxphos-Prozesse in den Komplexen I bis V ablaufen, sondern auch

- der Beginn der Glukoneogenese
- die β -Oxidation der Fettsäuren
- und der Citratzyklus

Gerade Letzterer reagiert vulnerabel auf nitrosativen Stress, insbesondere der Pyruvatdehydrogenasekomplex und die Aconitase. Laktaterhöhungen können, aber brauchen nicht auftreten. Isolierte pathologisch hohe Pyruvatkonzentrationen sind ebenso möglich [2]. Genau dies fanden wir bei 22 % unserer Patienten von insgesamt 1.024 Laktat-, Pyruvatanalysen, und zwar mit und ohne Hypoglykämien.

Nitrosativ induzierte mt-Funktionsstörungen können hereditär oder erworben sein. Auslösende Ursachen sind [8, 9, 14]:

- Xenobiotikaexpositionen wie Lösemittel, Halogenkohlenwasserstoffe, Biocide, Pestizide, Schwermetalle, nitrose Gase, nitratreiche Nahrungsmittel
- NO-induzierende Medikamente [9] wie Langzeitnitrate, Antihypertonika, Beta-Blocker, Cholesterinsynthesehemmer, Fibrat, orale Antidiabetika, Potenzmittel, Antiarrhythmika, indirekt auch ASS, Protonenpumpenhemmer, NSAR und Analgetika
- Mitochondrien schädigende Antibiotika
- chronischer Psychostress
- massive Infektionen, Impfungen
- posttraumatische Genickgelenksschädigung [8, 14]

Gerade Letzterer messen wir eine grosse Bedeutung als Trigger und Promotor für neurologische Erkrankungen zu, da

1. Rezidivierende Hypoxien des Hirns stets zu einer gesteigerten mitochondrialen NO-Synthese führen [10]. Es unterscheidet sich von nNO, eNO und iNO [11] und wirkt physiologischerweise neuroprotektiv durch Senkung der neuronalen Stoffwechselaktivität [1]. Bei chronischer NO-Erhöhung induziert es die mt-Cytochrom-C-Freisetzung und damit die Apoptose [4]. Der neuronale ATP-Mangel aktiviert den Glutamatrezeptor, der intrazelluläre Ca^{++} -Influx steigert, die NO-Synthese und die Superoxidbildung werden zusätzlich aktiviert [16].
2. in der Reperusionsphase Superoxid O_2^- freigesetzt wird (Xanthinoxidasewirkung)
3. NO und O_2^- bilden das neurotoxische Peroxynitrit ($ONOO^-$). Es wirkt zwar als Scavenger gegen Superoxid, oxidiert aber irreversibel Transitionsmetalle, hemmt irreversibel mitochondriale Enzyme und oxidiert zahlreiche Metabolite wie Cholesterin, Vitamin C, Harnsäure, Coenzym Q10, SH-haltige Enzyme, Polyenfettsäuren und Metabolite, u. a. auch α -Liponsäure. Es schädigt früh Axone und

hemmt die Signalübertragung der Neurotransmitter.

- Über Nitrosothiole verbreitet sich NO im Organismus, entfaltet seine systemische Wirkung und induziert Entzündungen über NFKB-Aktivierung und verstärkte Freisetzung von Entzündungszytokinen wie IF γ , TNF α , IL6, IL8 und IL-1 β . Entzündungszellen wiederum sezernieren NO, H $_2$ O $_2$, Hypochlorsäure und Superoxid.

Ein verhängnisvoller Kreislauf wird aufgeschaukelt, der NO-ONOO $^-$ -Zyklus nach Pall [14].

Die epidemiologisch gravierende Bedeutung des instabilen Genickgelenkes wurde bis heute nicht erkannt. Das Fachgebiet Orthopädie beharrt auf dem Dogma der Ausheilung nach erfolgtem Trauma. Das Fachgebiet Neurologie kennt bis heute die Diagnose eines cervico-encephalen Syndroms nicht [8].

Biochemische Grundlagen des nitrosativen Stresses

Zum Verständnis des nitrosativen Stresses ein simples Beispiel:

Jeder Gesunde erfährt abends beim Einschlafen einen temporär begrenzten physiologischen nitrosativen Stress. Die Rinde des Vorderhirnes bildet verstärkt neuronales NO (nNO). Es blockiert die mt-ATP-Synthese, Laktat, Pyruvat, CrP und ADP steigen an, ATP fällt ab. Dabei wird auch Glutathion oxidiert. Dem Hirn wird die Energiezufuhr gedrosselt, es ermüdet. Im EEG finden sich langsame Thetawellen (4 bis 8 Hz) und beim Schlaf die noch langsameren δ -Wellen (< 4 Hz). In dieser Einschlafphase können als Zeichen elektrischer Membranpotential-Entladungen infolge ATP-Defizites Dystonien auftreten (Extremitätenzuckungen wie unter einem Elektroschlag).

Wichtig ist, dass neben dem Ermüdungseffekt stets ein Entzündungsschub und eine SH-Gruppenoxidation ablaufen. Wegen ihrer Kürze sind sie klinisch bedeutungslos.

Anders ist die Situation schon bei chronischen Durchschlafstörungen mit rezidivierenden NO-Peaks. Nach dem Erwachen fehlt der Erholungseffekt, es treten lange Anlaufzeiten, Inappetenz, LWS-, Gelenkschmerzen und -steife auf. NO in der Expirationsluft oder Urin-Citrullin sind pathologisch erhöht, bei gesunden Personen völlig normal. Bei Personen mit chronisch erhöhten NO-Bildungsraten wird dies zum Dauerzustand. Dass sie am Tage nicht leistungsfähig sind, liegt auf der Hand. In einer Studien an 125 Kindern mit ADS, ADHS (Lochen, Österreich), die auf Ritalin eingestellt werden sollten, konnten wir signifikant erhöhte Citrullinspiegel messen (noch unveröffentlichte Daten).

Nächtliche Energiedefizite äussern sich in unruhigem Schlaf, Attacken mit Herzjagen, Schweissausbrüchen,

Alb-, Angstträumen, Muskelkrämpfen, Dystonien. Auch tiefes Schnarchen und Apnoe-Phasen mit Speichelfluss werten wir als Zeichen einer komaähnlichen Schlaftiefe (tritt auch tagsüber nach kohlenhydratreichem Mittagessen auf). Tagsüber liessen sich bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen über Jahre langsame EEG-Wellen als Zeichen des chronischen Hirn-Energiemangels nachweisen. Nach dem Lehrbuch für Neurologie von Mumenthaler sind diese stets pathologisch. Leider werden diese Ermüdungswellen seitens der Neurologen als unspezifisch nicht weiter beachtet.

Auf biochemischer Ebene oxidiert NO reversibel, Peroxinitrit irreversibel Transitionsmetalle (Metalle mit mehreren Wertigkeitsstufen) wie Fe, Co, Cu, Mo, Mn. Die Tabelle auf der gegenüberliegenden Seite leitet einige wichtige Metall-Enzyme auf.

Die komplexen Auswirkungen des nitrosativen Stresses sind eine Erklärung für Multi- und Komorbiditäten. Jede chronische Erkrankung ist eine Multiorganerkrankung. Hierzu zählen auch die des neurologischen Formenkreises. Der chronisch nitrosative Stress erklärt auch, das die kurative Medizin bei chronischen Erkrankungen versagt, Symptome und Progredienz lediglich lindern, verzögern kann [14].

Diagnostik des nitrosativen Stresses

Die wichtigste Massnahme ist eine ausführliche Anamneseerhebung. Sie schliesst die familiäre, eigene chronologische, berufliche (Xenobiotikaexpositionen) und aktuelle Anamnese ein. Dabei werden alle Organsysteme nach Funktionsstörungen ab- und hinterfragt. Aus diesem Vorgehen ist die hereditäre oder erworbene Form erkennbar, z. B. Verschlechterung nach Unfällen, Antibiotika-Therapien etc. Bei zahlreichen Patienten beginnt der Leidensweg ab Kindheit mit Erschöpfbarkeit nach dem Unterricht, ADS, Kopf-, Gelenk-, LWS-Schmerzen, geringe Ausdauerbelastung, hohes Schlafbedürfnis, morgendlich fehlender Erholungseffekt und Inappetenz, Infektneigungen und Allergie. Ab Jugendzeit fällt geringe Ethanolintoleranz auf. Mit steigenden beruflichen Anforderungen offenbaren sich physisch-psychische Leistungsgrenzen, die starke Stressempfindlichkeit. Zunehmend kommen Beschwerden des Bewegungsapparates, Gastrointestinal-, Urogenitaltraktes, des Immunsystems, der Haut und Sinnesorgane hinzu. Und das trotz gesunder Lebensweise und Genussmittelabstinenz.

Wichtig bei der Anamneseerhebung ist die Hinterfragung nach dem W-Fragenprinzip. Schwindel, Kopf-, Gelenkschmerzen etc. singular anzuführen ist wertlos (wer hat diese nicht ab und zu?), wenn nicht hinterfragt wird: seit wann, wie oft, wodurch ausgelöst, verstärkt, gelindert, welche Intensität, wohin ausstrahlend, welche Begleitsymptome, welcher Trend im

| Enzym | Auswirkungen |
|---|---|
| 1. Eisen-Enzyme: | |
| FeS-Cluster-Enzyme: NADH-Dehydrogenase (mt-Komplex I) Succinat-Dehydrogenase (mt-Komplex II) Ubiquinol-Cytochrom-C-Reduktase (mt-Komplex III) Aconitase 7 α -Hydroxylase (Leber) | ATP-Synthese ATP-Synthese ATP-Synthese Blockade im Citratzyklus Cholesterinkonversion zu Gallensäuren, Cholesterolämie, lithogener Index (Gallensteinbildung) |
| Fe-Hämproteine: 1.2.1 Peroxidasen - Schilddrüsenperoxidase - Glutathionperoxidase - Uterusperoxidase - Myeloperoxidase - Lactoperoxidase - Dioxygenasen (Fe, Cu) | TPO-Autoantikörper (Hashimoto) oxidativer Stress Myome respiratory burst Granulocytenfunktion Aminosäurenstoffwechsel, gestörte Prostaglandinsynthese |
| 1.2.2. Ferrochelatase | Porphyrien, Ferritinanstieg, Anaemie |
| 1.2.3. Cytochrom P450 | gestörte Phase-I-Entgiftung, Toleranz gegen Xenobiotika, Arzneimittelintoleranzen |
| 1.2.4. Catalase | oxidativer Stress |
| 1.2.5. Guanylatcyclase | Hypotonie, systolischer Blutdruck < 100 |
| 2. Cobalt: | Vitamin-B12-Mangel, gestörter Citratzyklus, pathologische Fettsäureoxidation (Neuropathie), Eiweiss-, Fett-, Kohlenhydratverwertungsstörungen, Coenzym-Q10-Synthese, MCV > 95 fl |
| 3. Mangan: | |
| 3.1. mt-Mn-SOD | oxidativer Stress, Superoxid |
| 3.2. Glycosyltransferasen | Arthrosen, Bandscheiben-, Meniskusfestigkeit |
| 3.3. Pyruvatcarboxylase | Kohlenhydratverwertung, Pyruvat- und/oder Laktat, ATP-Synthese |
| 3.4. alkalische Phosphatase | Vitamin-B1- und B6-Verwertungsstörung, Phosphatstoffwechsel |
| 3. 5. PEP-Carboxykinase | Gluconeogenese |
| 4. Kupfer: | |
| 4.1. Cytochrom-c-Oxidase (mt-Komplex IV) | ATP-Synthese |
| 4.2. Cu/Zn-Superoxiddismutase | oxidativer Stress, Superoxid |
| 4.3. Diaminoxidase | Histadelie, Allergien |
| 4.4. Lysyloxidase | Bindegewebsschwäche, Elastin-, Kollagenbildung, Bandscheibenvorfälle bei Bagatellbelastung |
| 4.5. Tyrosinase | Melaninstoffwechsel |
| 4.6. Dopamin- β -Hydroxylase | gestörte Katecholaminsynthese |
| Molybdän: Xanthinoxidase (+ Fe) Aldehydoxidase (+ Fe) Sulfinoxidase | Harnsäurestoffwechsel Ethanolabbau Aldehydabbau Cysteinestoffwechsel |

Lebensverlauf, welche Lokalisation, seit wann manifeste Organschäden, welche Medikamente, seit wann etc? Erst durch diese Anamneseerhebung offenbart sich das ganze Drama, der Leidensdruck der Betroffenen und die Multiorgansymptomatik. Deutsche und österreichische Ärzte beherrschen diese Anamnese-technik unabhängig von ihrer Position nicht mehr. die „ärztliche Sprechstunde“ existiert nicht mehr. An der Entwicklung sind nicht die Patienten Schuld. Sie tragen aber die Folgen, nämlich durch eine frühzeitige Psychosomatisierung mit frustrierten ambulanten oder stationären Behandlungen.

Labordiagnostik für nitrosativen Stress und mitochondriale Zytopathien

Die Diagnostik ist kostengünstig. Sie wäre eigentlich gar nicht nötig. Sie dient dazu, dem Patienten, dem mitbehandelnden Arzt und den Krankenkassen gegenüber die Diagnosen und Therapiemaßnahmen zu begründen. Direkt oder indirekt nachgewiesene hohe NO-Bildungsraten reichten aus, die Diagnosen zu stellen, da dessen Auswirkungen bekannt sind. Für Kinder im Vorschul- und Schulalter empfehlen wir Urinalysen wie folgt:

| Parameter | Referenzwert | Bedeutung |
|----------------------|---|------------------------|
| 1. Citrullin im Urin | 1. – 2. Lebensjahr < 250 µmol/g Crea. ab 3. Lebensjahr < 100 | Maß für die NO-Bildung |

Zu beachten

Im alkalischen Urin rasche Zersetzung von Citrullin, deshalb einen Tropfen Essigsäure zusetzen. Der derzeitige Referenzwert dürfte zu hoch sein, da unter optimaler Vitamin-B12-Zufuhr Citrullin < 30 µmol/g Crea. liegt.

| | | |
|--------------------------|----------------------|--|
| Methylmalonsäure im Urin | < 2 mg/g Crea. | Wert > 2,0 signalisiert Vitamin-B12-Defizit trotz „normaler“ Serum-B12-Spiegel |
| Cystathionin im Urin | < 580 µg/0,1 g Crea. | höherer Wert signalisiert Vitamin-B6-Defizit |

Beachte

Referenzwert aus unserer Sicht zu hoch, da unter optimaler B6-Sättigung der Wert < 100 ist. Im Serum können B6-Spiegel normal oder sehr hoch und Cystathionin trotzdem pathologisch erhöht sein, z. B. als Folge eines Zink- und/oder Magnesiumdefizites.

NO-Messung aus der Expirationsluft

Beachte

- Konzentration in ppb x 1,2 = µg/m³ Luft
- Bei Inspiration Luft nicht durch die Nase einatmen, da hier physiologischerweise NO bis 10-fach höher liegt.

Laboruntersuchungen für Jugendliche/ Erwachsene

Urinalysen auf

- Citrullin
- Methylmalonsäure
- Cystathionin

Zusätzliche Analysen: siehe Tab. 2

Analyse der Expirationsluft im Isotopen-Gasspuren-Messgerät

Parameter: NO
Ammoniak
Pentan
Isopren
Aceton
Ethanol
Methanol u. a.

Fakultative weitere Parameter je nach Erkrankung und Schweregrad sind

- Proinsulin: Vitamin B1, B2, Nikotinsäureamid, Homocystein,
- Coenzym Q10: Panthenol, Biotin
- Carnitin: Vitamin D, K
- Anti-CCP: Fettsäuren und Aminosäuren i. S.
- Spurenelemente (Se, Zn, Mn, Cu)
- LDH und GLDH
- Cytokine wie TNFα und IFγ
- Hormone (ADH, Prolaktin, Cortisol-Tagesrhythmik im Speichel, Dopamin i. Sp. Zur Differenzierung zwischen Morbus Parkinson und Parkinson-Syndrom, Serotonin, Gastrin u. a.)
- Ferritin
- MDR-1-Glycoprotein
- asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA)

- S-Adenosylmethionin (S-AM)
- 4-Hydroxynonenal (4-HNE)
- freies Histamin

Wichtig wären weitergehende Urinalysen zur Eingrenzung der zellulären und mitochondrialen metabolischen Störung. Sie sollten Konzentrationsangaben auf Urin-Creatinin bezogen und nicht pro Liter beachten. Letztere berücksichtigt ja nicht den Dilutionseffekt in Abhängigkeit der täglichen Trinkmenge. Das Analysespektrum sollte beinhalten:

- Citrat und Isocitrat
- cis-Aconitat

Tab. 2

| Parameter | Referenzwert | Bedeutung |
|--|--------------------------------------|--|
| Laktat/Pyruvat aus NaF-Blut Laktat Pyruvat | < 1,9 mmol/l 3,6 – 5,9 mg/l | summarischer Wert als Hinweis auf gestörte ATP-Synthese |
| Neuronenspezifische Enolase NSE i. S. | < 6,0 µg/l | Hinweis auf Neuronenschädigung |
| Hirnschrankenprotein S-100 (β/β) i. S. | < 0,07 µg/l | Hinweis auf Gliazellenschädigung |
| Nitrotyrosin aus EDTA-Blut | < 10,0 nmol/l | indirekter Parameter auf erhöhte Superoxid- und Peroxinitritbildung, Peroxinitrit nitrosiert aromatische Aminosäuren |
| Kreatinkinase i. S. | < 180 U/l < 3,2 µmol/l x sec. | Hinweis auf Neuro-, Myopathie |
| CKMB i. S. | < 0,40 µmol/l x sec. | Hinweis auf kardiale Myopathie |
| Ratio: Triglyceride zu HDL-Cholesterin | < 2,0 | Hinweis auf Kohlenhydrat- und/oder Fettsäurenverwertungsstörung |
| Tau-Protein im Liquor | Referenzwerte altersabhängig | Alzheimer-Risiko |
| NFKB | < 10,4 Qu | Hinweis auf Entzündungsaktivierung („silent inflammation“) |
| Kalium und Magnesium im Heparinblut | 90 – 109 mmol/l 1,9 – 2,20 mmol/l | intrazelluläre Elektrolytanalyse |

- α-Ketoglutarat
- Succinat
- Fumarat
- Malat
- β-OH-Butyrat
- β-OH-Methylglutarat

Bisher gelang es uns nicht, deutsche Labors für diese Methoden zu gewinnen.

Interpretation der Laborwerte

Nach wie vor existieren Unsicherheiten und Fehlinterpretationen ermittelter Analysen, so dass näher darauf eingegangen werden muss.

Laktat/Pyruvat-Analyse

Die Blutentnahme muss innerhalb von 30 Sekunden aus der gestauten Vene erfolgen und innerhalb einer Stunde bei Kühlung abzentrifugiert werden. Falls nicht möglich, ist die Blutentnahme im zuständigen Labor durchzuführen. Die alleinige Laktatentnahme ist nicht aussagekräftig. Da Mitochondrien sehr rasche ihre Aktivitäten ändern, ist die Pyruvatanalyse essentiell. Folgende Resultate sind möglich:

- Laktat pathologisch hoch, Pyruvat normal oder leicht erhöht. Die Relation L/P > 20 : 1
- Laktat und Pyruvat pathologisch hoch, Relation L/P < 20 : 1 oder > 20 : 1
- Normales Laktat, pathologisch hohes Pyruvat, Relation L/P < 20 : 1 (gemessener Pyruvat-Maximalwert 25 mg/l).
- Laktat und Pyruvat jeweils im Normbereich, jedoch pathologisch erhöhte L/P-Relation > 20 : 1

- Normale Laktat-, Pyruvatwerte und L/P-Relation < 20 : 1

Da die Konzentrationen nicht einheitlich in SI-Einheiten angegeben werden, gelten folgende Umrechnungsfaktoren:

Laktat in mmol/l x 90,1 = mg/l

Laktat in mg/l x 0,111 = mmol/l

Neuronenspezifische Enolase NSE

Der Normwert im Serum liegt bei ca. 1 µg pro Lebensjahrzehnt. Im Serum beträgt der obere Grenzwert 6,0 µg/l, im Liquor 5,0 µg/l (13).

NSE wird in der Onkologie als Tumormarker genutzt, da es bei neurologischen und neuroendokrinen Tumoren (Gastrinom, Carcinoid u. a.) erhöht ist. Die oberen Referenzwerte werden zwischen 15 bis 30 µg/l angegeben. Selbst das Fachgebiet Neurologie differenziert zu häufig nicht zwischen Tumor- und Nicht-Tumorkranken. NSE steigt kurzfristig nach Insult und Hirntrauma für einige Tage an. Bei Hypoxien ist es ständig erhöht [13]. Hierin liegt auch die Bedeutung der Genickgelenkschädigung. Hypoxien und Reperfusionen induzieren über Jahre anhaltende hohe Spiegel.

S-100-Protein

S-100 β/β hat eine biologische T_{1/2} von zwei Stunden. Es steigt kurzfristig nach Infarkt, Trauma des Hirns, Epilepsien als Zeichen der Gliazellaktivierung an. Es ist ein Indikator für die Alzheimer-Demenz, aber auch für die Öffnung der Bluthirnschranke. Seine Höhe korreliert positiv mit der

Hirnatrophie. Bei cervico-encephalem Syndrom findet es sich über Jahre als Folge von Hypoxien erhöht. S-100 α/β wird durch die Analytik ebenfalls erfasst. Es dient als Tumormarker für diverse Carcinome und des Melanoms. Grenzwerte über 0,12 $\mu\text{g/l}$ sprechen für eine schlechte Prognose. Sie gelten nicht für Nicht-Tumorerkrankte. Diese aktivierten Gliazellen setzen übrigens n- und mt-NO frei. Der Grenzwert liegt bei < 0,07 $\mu\text{g/l}$ [8].

Tau-Protein

Es kann nur im Liquor bestimmt werden und ist spezifisch für eine Neuronenschädigung und ein erhöhtes Alzheimer-Risiko. Dessen Hyperphosphorylierung destabilisiert die axonale Zytoskelettstruktur und behindert axonale Transporte. Alzheimer-Fibrillen bestehen aus phosphoryliertem Tau-Protein. Altersabhängige Normwerte sind:

- 21. – 50. Lebensjahr: < 300 pg/ml
- 51. – 70. Lebensjahr: < 450 pg/ml
- 71. – 93. Lebensjahr: < 500 pg/ml

Zur Abgrenzung einzelner Demenzformen können auch nicht- und phosphorylierte Tau-Proteine bestimmt werden. Zu selten wird die Tau-Diagnostik bei Liquorpunktionen eingesetzt. Die Alzheimer-Demenz ist das Endstadium einer jahrzehntelangen Neuronenschädigung. Sie beginnt schon im 3. und 4. Lebensjahrzehnt.

Beispiel

Patientin F., B., geb. 1969. Nach einem Pkw-Unfall litt sie an Migräne, CFS, FMS und Tinnitus. Fünf Jahre nach dem Unfall ermittelten wir folgende Werte am 6. 7. 2007:

| Parameter | Messwert | Referenzwert |
|----------------|-----------------------|--------------|
| S-100 | 0,12 $\mu\text{g/l}$ | < 0,07 |
| NSE | 12 $\mu\text{g/l}$ | < 4,0 |
| NO | 762 $\mu\text{g/m}^3$ | < 10,0 |
| Laktat/Pyruvat | 56 : 1 | < 20 : 1 |
| Tau-Protein | 721 pg/ml | < 300 |

Die 38-Jährige wird an einer Alzheimer-Demenz erkranken, falls nicht metabolisch, osteopathisch dagegen gesteuert wird. Dies ist möglich und die Chancen sollen und müssen genutzt werden. Die Zahlung einer Pflegeversicherung allein wird sie ansonsten nicht vor ihrem Schicksal bewahren, ebenso nicht psychosomatische Therapieversuche.

Intrazelluläre Analysen auf K+, Mg++, Zn++

Azidosen induzieren stets Verluste alkalischer Elektrolyte aus dem Intrazellulärraum. Serumanalysen können Normwerte an K⁺ und Mg⁺⁺ ergeben, während intrazellulär massive Defizite vorliegen. Auch Vollblutanalysen unterscheiden nicht aus dem „Analysenbrei“

zwischen intra- und extrazellulär. Ein indirektes Maß auf K⁺, Mg⁺⁺-Defizite ist die frequenzkorrigierte QTc-Zeit nach Bazett im EKG. Sie muss unter 0,44 Sekunden, optimal unter 0,40 Sekunden liegen.

Mit Vorliegen der wichtigsten Labordaten Laktat/Pyruvat, NO oder Citrullin können schon Diagnosen aus anderem Blickwinkel gestellt werden, wie

- Laktazidose (ICD10E87.2)
- mt-Myopathie (ICD10G71.2)
- mt-Encephalopathie (ICD10G31.9)
- oder degenerative Encephalopathie, wie z. B. Mb. Alzheimer (ICD10G31.8)

mit den Folgekrankheiten:

- Migräne
- CFS, FMS, MCS
- Diabetes mellitus Typ II
- Polyarthralgien
- Lumbalgien
- Makuladegeneration
- Glaukom
- Depressionen
- Mb. Parkinson oder Parkinson-Syndrom
- Epilepsien etc.

Bewertung der Vitamin-B12-Serumkonzentration

Immer wieder stellen wir fest, dass Diagnosen von der Referenzwert-Gläubigkeit des Vitamin-B12-Serumspiegels abhängig gemacht werden – zum Nachteil der Patienten. Defizite an Vitamin B12 sind an erhöhten Urinkonzentrationen der Methylmalon- oder -citronensäure erkennbar, nicht am Serumspiegel.

Beispiel

Eine 1944 geborene Patientin wurde wegen einer peripheren symmetrischen Polyneuropathie in einer neurologischen Universitätsklinik diagnostiziert. Erhobene Befunde waren:

Vitamin B12 i. S.: 347 pg/ml
(Referenzwert 220 – 940)

Folsäure i. S.: 2,1 $\mu\text{g/ml}$ (1,8 – 9,0)

MCV im Blutbild: 101 fl (82 – 97)

Da alle Laborwerte im „Normbereich“ lagen, wurde sie als idiopathische PNP ohne Therapie entlassen.

Wir fanden

Methylmalonsäure i. U.: 3,8 mg/g Crea. (< 2,0)

Citrullin i. U.: 1.467 $\mu\text{mol/g}$ Crea. (< 100)

Sie hatte einen massiven B12-Mangel infolge hoher NO-Belastung. Die PNP ist inzwischen seit Jahren ausgeheilt. Dabei hätte schon der hohe MCV die Klinik auf das Vitamin-B12-Defizit hinweisen müssen.

Weitere Untersuchungen

Bei neurologischen Erkrankungen sind Hirnfunktionsuntersuchungen unumgänglich, besonders bei Gutachten mit Beantwortung der haftungsbegründenden und -ausfüllenden Kausalitäten, richtungsweisenden Erkrankungen, Einschätzungen des GdB und der MdE. Hierzu zählen:

1. EEG
Ermüdungs-(Theta)- oder Schlafwellen (δ -Wellen), niedrige Spannungspotentiale.
2. Otoneurologische Untersuchungen
 - wie frühe und späte akustisch evozierte Potentiale (P300-Latenz wichtig)
 - visuell evozierte Potentiale
 - otoakustische Emissionen
 - Corpocraniografie, Zervikalnystagmus u. a.
3. SPECT des Hirns zur Messung der Hirnperfusion oder Dopamintransportkapazität
50-fach genauere Aussagen durch PET-Hirnuntersuchungen zur Messung der Glukoseaufnahmeraten diverser Hirnareale.
4. zur Differenzierung zwischen Mb. Parkinson und Parkinson-Syndrom Szintigrafie der dopaminergen D2-Rezeptoren, Dopamin im Speichel
5. Hirnleistungsteste zur Erfassung der prä-morbiden und fluiden Intelligenz. Wichtig: vorurteilsfreie Interpretation durch den Untersucher!
6. Ophthalmologische Untersuchungen des Gesichtsfeldes, der Makula, der Papille, des Augendruckes, Visus u. a.

Bei Verdacht auf HWS-Instabilitäten zusätzlich

- HWS-Röntgen nach Sandberg in zusätzlicher Links-, Rechtsseitneigung mit Beurteilung der atlanto-dentalen Differenzen, der C1/C2-Gelenkspaltenweiten und der C2/C1-Verlagerung. Alleinige Vertikalaufnahmen lassen keine Aussagen zu.
- Funktions-CT, besser -MRT des kraniozervikalen Überganges (statische Untersuchungen sind ungeeignet)
- MRT des Hirns. Nitrosativer Stress führt sehr häufig zu stummen Infarkten und vorzeitiger Hirnatrophie.

Bei starker neuromyogener Funktionsstörung mit und ohne CK-Erhöhung orientieren wir auf Muskelbiopsien. Unbedingt sind elektronenoptische histologische, enzymhistochemische und immunhistochemische Untersuchungen durchzuführen. Aktivitätsdefizite der Myoadenylat-Deaminase (MAD), Pyruvatdehydrogenase und Aconitase konnten nachgewiesen werden.

Im Vordergrund standen Atrophien der glykolytisch arbeitenden schnellen ft-II-Muskelfasern mit Glykogenspeicherungen, vereinzelt auch mit Lipidakkumulationen. Die Oxphos-Enzyme waren stets normal aktiv, ragged red fibers waren nie nachweisbar. Diese Normalbefunde sprechen nicht gegen eine Mitochondriopathie. Sie lassen nur die Aussage zu, dass die Atmungskette intakt ist und die metabolischen Störungen im Citratzyklus und/oder der Fettsäureoxidation liegen. Übrigens betreuen wir auch Patienten mit klassischen Mitochondriopathien.

Therapeutische Massnahmen aus orthomolekularer Sicht

Eine Therapie des nitrosativen Stresses ist nur durch Mikronährstoffe möglich. Der Mensch wird nicht krank, weil ihm Medikamente fehlen (N. Fuchs), sondern weil metabolische Dysbalancen auftreten. Therapiemassnahmen sind:

1. Ernährungsumstellung auf eine Kost mit niedrigem glykämischen Index und niedriger glykämischer Last. Nach N. Worm: Low glycemic insulinemic Kost (LOGI). Die Pyruvatverwertungsstörung zwingt zu einer Input-Reduktion an Nahrungsmitteln, aus denen der Körper zu schnell Glukose bilden kann und die zu einer Insulinausschüttung führen. Heilmeyer hat in mehreren Publikationen auf seine hervorragenden Resultate hingewiesen [5].
Zu meiden sind alle Weissmehlprodukte, gesüsste Nahrungsmittel und Getränke. Initial zählen wir auch glukose-, fruktosehaltige Früchte hinzu. Dunkles Brot und Kartoffeln in kleinen Mengen sind erlaubt. Komplexe Kohlenhydrate als Gemüse induzieren nur einen moderaten Insulinanstieg. Nitratreiche Nahrungsmittel wie Kassler, gepökeltes Fleisch, Hartwürste, Wurst-, Fleischkonserven müssen wegen des Nitratreichtums gemieden werden. Sehr nitratreich sind Blatt-, Wurzelgemüse im Winter und Frühjahr wie Karotten, Mohrrüben, rote Beete, Spinat, Blatt-, Feld-, Eisbergsalate. Bio-Kost ist erlaubt, da kein Stickstoffdünger eingesetzt wird. Nitratreich sind auch ausländische Gemüsesorten wie Frühkartoffeln oder Tomaten. 50 % der Gesamt-Tageskalorien müssen als Fette gedeckt werden. Besonders eignen sich Milchfette wie Butter, Sahne, saure Sahne, fetter Joghurt und Käse, Schweine-, Gänseschmalz, Hochseefisch (nicht aus Zuchtfarmen), Raps- und Olivenöle. Die Kohlenhydratzufuhr ist durch Gemüse wie Eintopf- oder Wok-Gerichte mit Butter-, Sahnezusatz zu ersetzen.
Die positiven Nebeneffekte der Logi-Kost sind Senkung von Übergewicht, Blutzucker und -lipiden, wie sie Heilmeyer beschrieb [5].

Wehe, es wird nicht auf die süsse Nachspeise verzichtet. Der Insulinanstieg mit seiner lipogenen Wirkung blockiert die Fettsäurenverbrennung. Da einfach ungesättigte Fettsäuren die oxidative Phosphorylierung entkoppeln, wird mehr Hitze abgestrahlt. Als erstes verschwinden die kalten Füße.

Bei massiven Nahrungsmittelintoleranzen setzen wir Galaktose oder Ribose ein, z. B. bei Myoadenylat-Deaminase-Mangel, um insulinunabhängig die Glukosezufuhr für das Nervengewebe zu sichern.

2. Mikronährstoffe

Es werden Mikronährstoffe eingesetzt, die:

- als essentielle Katalysatoren im Mitochondrienstoffwechsel wirken
 - NO- und Radikale-Scavenger sind
 - die Wirksamkeit der B-Vitamine sichern
 - der Remyelinisierung des Nervengewebes dienen
- Die eingesetzten Stoffe entsprechen den Empfehlungen der internationalen Literatur [6] und eigenen Erfahrungen [8]. Je nach Krankheitsbild und Multimorbiditäten variieren die Therapiemassnahmen. In der Regel sind vier bis sieben Präparate erforderlich. Initial setzen wir Monopräparate in höherer Dosierung ein, später niedriger dosierte Kombinationspräparate. Aus dem Verlauf ergibt sich, welche Präparate abgesetzt oder welche neu ordiniert werden. Wegen der häufig vorkommenden Laktoseintoleranz bevorzugen wir laktosefreie Präparate und Vitamine aus natürlichen Quellen.

Im Einzelnen kommen in Frage

- Vitamin B12 zur NO-Senkung (7, 14). Wir verwenden Cyano-, Hydroxo-, Methyl-, Adenosylcobalamine als Dragees, Trinkflaschen, Injektionen, Sublingual-Sprays, Lutschtabletten.
- Vitamin B1 als fettlösliches Benfothiamin und Cofaktor für die Pyruvatdehydrogenase
- α -Liponsäure als Cofaktor der Pyruvatdehydrogenase
- Nikotinsäureamid und Niacin als Cofaktoren für Acetyl-CoA und Baustein für NADH
- Panthenol als Cofaktor für Acetyl-CoA
- Vitamin B2 und Coenzym Q10 als Redoxsubstanzen der mitochondrialen Atmungskette. Die Q10-Galenik ist wichtig. Wir konnten bei Patienten unter Einnahme hoher täglicher Q10-Dosen von Billigpräparaten Serumspiegel von unter 300 $\mu\text{g/l}$ nachweisen (Zielwert > 2,5 mg/l!)
- Biotin und Folsäure als adjuvante Begleittherapie bei B12-Gaben, da deren Bedarf ansteigt
- Vitamin B6 zur Aktivierung der Myelin-, Neurotransmittersynthese, des Aminosäurenstoffwechsels, kontraindiziert bei Mb. Parkinson

- Vitamin C zum Oxidationsschutz der Neurotransmitter und einer optimalen mt-Funktion
- Vitamin D bei entzündlichen Prozessen, Besserung der Dopaminwirkung und bei Autoimmunreaktionen
- Vitamin K ist essentiell in der mt-Atmungskette
- Vitamin E als Tocopherol-, Trienolkomplex, nie als α -Tocopherol allein. Gute NO-Fänger sind die γ -Tocopherole und -Trienole. Bei Retinaerkrankungen sind alle 8 Isomere erforderlich.
- Omega-3-Fettsäuren bei nachgewiesenen Defiziten. Wichtig für die Mitochondrienmatrix.
- Lecithin als Eigelb-Lecithin für die Remyelinisierung und Schutz der mt-Membranen. Soja-Lecithin meiden wir wegen seiner Östrogenrezeptor-Blockade (nachteilig für die Hirnleistung)
- Taurin als intrazellulärer Ca^{++} -Fänger. Indiziert bei Epilepsien und Netzhauterkrankungen.

Spuren- und Mengenelemente

Magnesium, Kalium, Zink, Selen, Kupfer, Mangan und Molybdän bei nachgewiesenen Defiziten. Da Zink auch die Aconitase hemmt, können Intoleranzreaktionen wie Schwächezustände, Blutdruckkrisen bei schweren CFS-Krisen ausgelöst werden. Vorsicht mit Zink bei eingeschränkter Nierenfunktion. Fe bei entleerten Eisenspeichern. Da NO den Fe-Stoffwechsel blockiert, finden wir oft pathologisch hohe Ferritinspiegel. Mit Abklingen des nitrosativen Stresses normalisieren sich diese.

Glutathioninfusionen sind besonders beim Mb. Parkinson indiziert, da in der Substantia-nigra-Depletionen an reduziertem Glutathion von - 50 bis - 90 % auftreten. Beachte: Glutathion in den nitrosativen Stress hinein infundiert, kann den Tremor verstärken.

Bei gesteigerter NH_3 -Bildung sind Glutamin, Lactulose oder Zeolithe indiziert. Wir bevorzugen Letztere, da sie auch intestinale Toxine binden und schonend Schwermetalle (ohne Mobilisationseffekt) eliminieren. Ein altbewährtes Volksmittel ist auch Zinnkraut-Tee (Acker-schachtelhalm).

Ginkgo biloba als physiologischer Superoxidfänger [3], insbesondere bei hohen Peroxnitritspiegeln, indiziert.

α -Ketoglutarat mit Methylfurfural

Der α -Ketoglutarat-Dehydrogenasekomplex ist das geschwindigkeitslimitierende Enzym des Citratzyklus. Er ist praktisch identisch mit dem Pyruvatdehydrogenasekomplex. Wie dieser benötigt er als Cofaktoren Thiamin und α -Liponsäure. Er ist im Gegensatz zur PDH nicht durch Dehydrogenasekinase hemmbar. Bei Mb. Alzheimer findet er sich besonders im Parietal- und Temporalkortex erniedrigt. α -Ketoglutarat wirkt besonders schnell bei rascher geistiger Erschöpfung,

Konzentrationseinbußen und Ermüdbarkeit. Es ist eine physiologische Substanz, die der Organismus selbst täglich in einer Menge von 1,5 bis 2 kg synthetisiert. Klinisch wirkt er wie ein aktivierter PDH-Komplex, da Patienten nach ca. 30 Minuten über Hypoglykämiesymptome berichteten. Der Zuckereinstrom in den Citratzyklus wird beschleunigt. Das zugesetzte Methylfurfural ist ein guter Scavenger gegenüber Hydroxylradikalen, Hypochlorsäure und Peroxinitrit.

Pflanzen-, Kräuterextrakte mit ihren Phenol-(Antocyane)- und Bioflavonoidgehalten sollten zur Basistherapie gehören. Sie chelatieren redoxaktive Transitionsmetalle, hemmen die NO-Synthesen und neutralisieren NO. Ihre anti-entzündliche Wirkung beruht u. a. auf dieser Wirkung.

Status quo der mitochondrialen Medizin

In unserer fachinternistischen Praxis werden wir von Patienten mit breitem Beschwerdespektrum konsultiert. Neurologisch manifeste Erkrankungen stellen nicht das Hauptklientel dar, eher mental-kognitive Leistungseinbußen und andere Beschwerden, die letztendlich dem psychosomatischen Formenkreis zugeordnet wurden.

Eine konsequente Therapie wird durch folgende Umstände erschwert:

- der nitrosative Stress ist in der kurativen Medizin unbekannt
- Autoritätsgläubigkeit der Patienten, die in der Regel bei zahlreichen Fachspezialisten evidenzbasiert behandelt werden.
- Unsere Therapie steht teilweise im Widerspruch zur evidenzbasierten Diagnostik und Therapie und macht sie z. T. überflüssig. Die evidenzbasierte Therapie hat heute jedoch quasi juristische Bedeutung.
- Mikronährstofftherapien werden durch Ärzte als Scharlatanerie und Geldschneiderei abgetan. Diese Aussagen beruhen auf biochemisch mangelhaftem Wissen und unseriösen Pressemeldungen.
- Hartnäckigkeit inzwischen wissenschaftlich widerlegter Dogmen, dass „Fette fett machen“ und „atherogen“ wirken. Allein schon die Motivation der Patienten auf eine fettreiche, kohlenhydratarme LOGI-Kost ruft unglaubliches Staunen hervor, da sie sich ja jahrelang gesund und fettarm ernährt hätten. Die Reaktionen ihrer mitbehandelnden Ärzte auf diese Kostumstellung geht weit über ungläubiges Staunen hinaus.
- Die Polyphragmasie älterer multimorbider Patienten blockiert eine Mikronährstofftherapie.
- Die Behandlung kann initial kostenintensiv sein. Patienten weichen auf Billigpräparate aus dem Internet oder dem Supermarkt aus. Gesetzliche

Krankenkassen lehnen eine Kostenbeteiligung auch bei optimalen Therapieresultaten ab.

Therapieresultate

Epilepsien

Bei Epilepsien zeigen sich sehr schnell positive Therapieresultate. Die Patienten befanden sich seit Jahren in neurologischer Behandlung. In das antikonvulsive Pharmakoregime wurde unsererseits nicht eingegriffen. Die Patienten oder Kindeseltern suchten unsere Einrichtung auf der Suche nach zusätzlichen Therapiemöglichkeiten auf, da Kinder/Jugendliche zusätzliche Teilleistungsstörungen (ADS(ADHS) aufwiesen oder sie mit den bisherigen Behandlungsergebnissen unzufrieden waren.

Schwerpunkt unserer Behandlung war die Logi-Kost und die Einstellung auf Mikronährstoffe, da bei allen Betroffenen ein nitrosativer Stress und ein gestörter Laktat-, Pyruvatmetabolismus nachweisbar waren. Damit stehen wir aktuellen Therapieempfehlungen gegenüber, die eine ketogene Kost nur bei therapieresistenten oder inoperablen Patienten empfehlen (Neubauer, B. A. et al.: Epilepsie im Kindes- und Jugendalter. Dtsch. Ärzteblatt 17 (2008) 319 – 327.

Bei posttraumatischen Epilepsien infolge Genickgelenksschädigungen waren zusätzliche Therapiemaßnahmen erforderlich.

Wir behandelten

- Rolando-Epilepsien mit perioralen Zuckungen: n = 16
- posttraumatische Genickgelenksschäden mit Epilepsien i. S. eines cervico-encephalen Syndroms: n = 14
- Pyknolepsien mit Absencen, Bliinzeln, Desorientiertheit: n = 8
- Temporallappen-Epilepsien mit Aura, Nesseln, Schmatzen: n = 5
- Absence-Epilepsien des Kindes- und Jugendalters mit und ohne Kopfwendungen, einseitigen Armklopfen: n = 2

Die Patienten wiesen stets Multiorgansymptome als Folge des organübergreifenden nitrosativen Stresses auf.

Mit Ausnahme von zwei Patienten mit posttraumatischer Schädigung des kraniozervikalen Überganges konnten durch die behandelnden Neurologen bei allen übrigen Patienten innerhalb weniger Monate antikonvulsive Medikamente abgesetzt oder drastisch reduziert werden. Unter den therapieresistenten Patienten befindet sich ein 16-jähriges Mädchen, dem im 12. Lebensjahr beim Schwimmen ein Kind vom Beckenrand in das Genick sprang. Sofort einsetzende Nackenschmerzen, Nausea, Emesis waren Hinweise auf eine Schädigung. Da keine HWS-Frakturen bild-

gebend nachweisbar waren, erfolgte eine unsachgemäße Reha-Behandlung. Sie betrat gehenden Fusses die Einrichtung und verliess sie im Rollstuhl. Bei Retroflexion des Kopfes treten klonische Krämpfe auf. Die Diagnose der Reha-Klinik lautete: posttraumatische Belastungsstörung.

Zwei Beispiele unterstreichen die Effektivität unserer komplexen Therapiemassnahmen:

1. Beispiel

Mädchen M., geb. 1993, das uns 2006 wegen chronischer Müdigkeit (CFS), Epilepsien und Absencen vorgestellt wurde.

Anamnese

Im 3. Lebensjahr Abstürze rückwärts von der Schulter der Mutter auf den Boden und von einem 2,5 m hohen Klettergerüst. Seit dieser Zeit Fieberkrämpfe, Absencen und epileptische Anfälle. Mit Schulbeginn unter Leistungsanforderung zusätzliche Konzentrationsschwächen und chronisches Müdigkeits-, Erschöpfungssyndrom.

Auswärtige Befunde

Seit 3. Lebensjahr nachgewiesene Theta- und Delta-Wellen im EEG und Einstellung auf Antikonvulsiva. Trotzdem ein- bis sechsmal wöchentlich Epilepsie-Anfälle und ein- bis zweimalige tägliche Absencen.

Von uns erhobene Befunde

Otoneurologisch: verlängerte FAEP und P300-Latenz als Hinweise auf Störungen des Hirnstammes und des präkortikalen Cortex (Hippocampus).

Sandberg-Röntgen

in zusätzlicher Links- und Rechtsseitneigung: tanzen-der Dens axis.

Pathologische Laborbefunde

Citrullin im Urin: 344 $\mu\text{mol/g}$ Crea.
Laktat-, Pyruvat-Ratio: 90 : 1
NSE i. S.: 15,7 $\mu\text{g/l}$
S-100 i. S.: 0,56 $\mu\text{g/l}$
Intrazelluläre Defizite an Vitamin B2 sowie Defizite an Omega-3-Polyenfettsäuren.

Therapie

- Logi-Kost
- Vitamin B1, B2, B12
- α -Liponsäure
- Coenzym Q10
- Taurin
- Magnesium
- Omega-3-Fettsäuren

Resultate

Seit 6. Behandlungswoche keine epileptischen Anfälle mehr aufgetreten. Absencen treten seltener bei Hunger oder bei Skifahrten auf (erhöhter Energiebedarf).

2. Beispiel

Frau K., T., geb. 1977

Anamnese

Nach Pkw-Unfall in 11/2001 Sofortschmerz der HWS, Nausea, Emesis, Tinnitus, temporär Doppelbilder, Bildgebend keine HWS-Fraktur – „alles heile ab“ (Orthopäde). Nachfolgend Zunahme der Beschwerden mit Zungenbissverletzungen und Schluckstörungen (Hirnstamm-Symptome). 2002 Reha-Behandlung. Unter Physiotherapie zusätzlich permanent Gesichtsfeldeinschränkung mit Tunnelblick, Doppelbilder, Schwindel und Stürze.

Klinik-Diagnosen

- somatoforme Störung
- Simulation
- posttraumatische Belastungsstörung

2004 orthopädisches Einrenken des Kopfes. Sofortsymptome: Luftnot, Extremitätenspastik, Erbrechen, Beinparese und Rollstuhlpflicht. Seit dieser Zeit dreimal täglich epileptische Anfälle, Antikonvulsiva wirkungslos.

Erhobene Befunde unsererseits

- pathologische otoneurologische Befunde (FAEP, P300-Latenz, Zervikalnystagmus)
- pathologisches Hirn-PET
- Tunnelblick im Gesichtsfeld, der sich nach 20 Sekunden dauernder Kopffrotation massiv konzentrisch verstärkte
- Funktions-MRT des kraniozervikalen Überganges: tanzen-der Dens axis in Rotationspositionen nachweisbar, Ruptur des Ligamenta alare links, C1/C2-Dislokation und funktionelle Myelonkompression.

Pathologische Laborbefunde

NO der Expirationsluft: 693 $\mu\text{g/m}^3$
Laktat-, Pyruvatverhältnis: 83 : 1
intrazelluläre K^+ - und Mg^{++} -Defizite

Therapie

Logi-Kost, ansonsten wie unter Beispiel 1

Resultate

Epileptische Anfälle innerhalb weniger Tage seit zwei Jahren nicht mehr aufgetreten, Gehfähigkeit gebessert.

Trotz guter Therapieerfolge unsererseits bei frustraner antikonvulsiver Behandlung beteiligen sich Krankenkassen nicht an den Kostenerstattungen.

Begründung

- es gäbe Medikamente gegen Epilepsien
- Nährstofftherapie gehöre nicht zum Leistungskatalog der Krankenkassen, der vom GBA festgelegt wurde
- es gäbe keine Studien zum Nachweis der Evidenz

Multiple Sklerose (MS)

Wir behandelten bisher 83 Patienten. 25 litten an einer im Vordergrund stehenden Nervus-opticus-Neuritis. Der Übergang zum Glaukom ist deshalb fließend. Alle hatten eine lange Anamnese mit einer Kaskade an HWS-Traumatisierungen [8]. Im Rahmen der Multiorgansymptomatik und Einbeziehung der HWS-Therapie zeigte die Mehrheit der Patienten eine Besserung, unabhängig von der Verlaufsform. Bei sechs Patienten mit zusätzlichem schweren CFS liess sich kein Erfolg nachweisen. Hier spielen noch andere Pathomechanismen eine Rolle. In den letzten Jahren verdichten sich Hinweise, dass schon vor Auftreten entzündlicher ZNS-Reaktionen Peroxinitrit nachweisbar ist. Stets findet sich ein hohes Laktat-, Pyruvatverhältnis.

Mb. Parkinson und Parkinson-Syndrom

Die Differenzierung beider Verlaufsformen ist sehr wichtig. Sie gelingt mit Dopamin-Konzentrationsmessungen im Speichel, Hirn-PET-Untersuchungen zur Messung der Dopamintransporter-Kapazität oder szintigrafische Messungen der dopaminergen D2-Rezeptordichte.

Beim Morbus Parkinson sind mitochondriale Genschäden in den mt-Komplexen I, II nachgewiesen worden, sowohl in der Substantia nigra als auch im extrazerebralen Gewebe. Regelmässig findet sich ein nitrosativer Stress. Die Vulnerabilität der Substantia nigra erklärt sich aus dem hohen Eisengehalt, der MAO-Aktivität (induziert freie Sauerstoff-Radikale) und der Autoxidationstendenz des Dopamins und Melatonins zur Radikalebildung. Die Redoxsubstanz Glutathion (GSH) ist hier hochgradig vermindert.

Glutathioninfusionen in den nitrosativen Stress hinein können den Tremor verstärken. Vitamin C ist nur als oxidierte Form für die Bluthirnschranke permeabel. Infusionen können deshalb toxische Reaktionen auslösen. Vitamin B6 ist kontraindiziert. Es beschleunigt die Konversion von L-Dopa zu Dopamin und führt zur Wirkungslosigkeit der Pharmakotherapie. Wir betonen dies, da immer wieder Betroffene auch Vitamin B6 einnehmen (darunter auch Ärzte). Vitamin D ist wichtig, da es die Bindung von Dopamin an die Rezeptoren bessert.

Qualitativ hochwertiges Coenzym Q10 ist wichtig. Schon in der Einstellungsphase spüren Patienten eine deutliche Besserung der Multiorganbeschwerden. Anzustreben ist ein Wirkspiegel von 2,5 mg/l Blut. Der nitrosative Stress ist vorher zu senken. Ansonsten

wird das reduzierte Coenzym Q10 (Ubiquinol) zu Ubiquinon oxidiert. Laboranalysen unterscheiden nicht zwischen beiden.

Als Hauptauslöser der Parkinson-Erkrankungen sehen wir das instabile Genickgelenk. Der Hirnstamm wird von der Hirnbasisarterie versorgt, die aus dem Zusammenfluss der Vertebralarterien stammt. Engagierte Neurologen weisen mittels transkranieller Dopplersonografie die bewegungsabhängige Vasokonstriktion der Basilararterie nach. Ischämien und Reperfusionen im Hirnstammgebiet über Jahre und Jahrzehnte können nicht folgenlos bleiben.

Von 38 Parkinsonerkrankungen konnten bei allen deutliche klinische Besserungen erreicht werden. Eine Langzeitbeurteilung ist noch nicht möglich.

Restless-Legs-Syndrom (RLS)

Wir behandelten bisher 74 Patienten. Entweder konsultierten sie uns wegen des RLS oder es war ein Begleitsymptom der Multiorganbeschwerden. Bei allen liess sich ein instabiles Genickgelenk mit langer Anamnese diagnostizieren. Wir betrachten das RLS als „kleinen Bruder“ der Parkinson-Erkrankung. Viele in Selbsthilfgruppen organisierte RLS-Patienten waren seit Jahren auf alleinige Medikamentenwirkungen fixiert. Die Berücksichtigung einer selbst zu realisierenden isometrischen Übungstherapie, Logi-Kostumstellung und Einnahme von selbst zu zahlenden Mikronährstoffen war ihnen nur schwer zu vermitteln. Folglich gab es bei 54 Patienten keine Besserungen. Bei 20 mit komplexen Therapiestrategien klangen die Symptome völlig ab.

Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

Die gewöhnlich ab 40. Lebensjahr beginnende neuromuskuläre Erkrankung, die mit Faszikulieren und Muskelatrophien vorwiegend der oberen Extremitäten einhergeht, ist von der Pathobiochemie her völlig unklar.

Wir behandelten bisher 12 Patienten, drei sind inzwischen verstorben. Bei 11 fanden sich schwere HWS-Traumatisierungen vor Erkrankungsbeginn. Ein Patient war in der Sanierung von Mülldeponien eingesetzt und ca. ein Jahr lang hochneurotoxischen Xenobiotikagemischen gegenüber exponiert. Bisherige Therapieversuche mit dem Glutamatrezeptorantagonisten Riluzol waren wenig überzeugend. Bei keinem der Patienten konnten wir einen Progressionsstopp trotz besseren Allgemeinbefindens erreichen. Immunglobulininfusionen oder Plasmapheresen waren ebenfalls wirkungslos. Bei allen konnten wir einen nitrosativen Stress und einen pathologischen Pyruvatmetabolismus nachweisen.

3. Beispiel

Herr M., H., geb. 1958

Anamnese

Im 10. Lebensjahr Kopfsprung ins Wasser, Kopfaufschlag auf Findling. Fussball 6. bis 47. Lebensjahr, einmal Fusstritt an den Kopf, konnte mehrere Tage keine Augen öffnen. Ski-Pistenabfahrten 22. bis 47. Lebensjahr, schwere Stürze. Schwere Kradunfall im 48. Lebensjahr.

Ab Mitte 2005 Gehschwäche, Faszikulieren, Muskelkater und -atrophien, ständiger Hunger, musste vierstündlich grosse Portionen essen, trotzdem 10 kg Gewichtsverlust in 6 Monaten.

Befunde der Neurologie

- Kreatinkinase mit 390 IU erhöht
- CrP 6,8 mg/l
- Eosinophilie: 3 – 8 %

Die Muskelbiopsie ergab atrophe ft-II-Fasern und neurogene Axondegenerationen. Ordiniertes Riluzol wirkungslos.

Pathologische Befunde unsererseits waren:

| | Wert | Referenzbereich |
|--|-----------------------|-----------------|
| NSE i. S. | 14 µg/l | < 6,0 |
| Laktat/Pyruvat-Ratio | 26 : 1 | < 20 : 1 |
| Eosinophilie | 5,4 % | < 3,0 |
| intrazelluläre massive Magnesium-, Kaliumdefizite | | |
| Citrullin i. U. Crea. | 160 µmol/g | < 100 |
| Methylmalonsäure Crea. | 2,7 mg/g | < 2,0 |
| NO in der Expirationsluft, zusätzlich Nachweis hoher Konzentrationen an Methanol, Ethanol, Isopren und Pentan (Patient mied Alkohol) | 716 µg/m ³ | < 10 |

Die von uns veranlasste Analyse des Muskelbiopsates in einer auf Mitochondriopathien spezialisierten neurologischen Klinik mit Bitte um Beachtung des Zitratzyklus erbrachte nur eine Analyse der Atmungskettenenzyme I bis IV. Erwartungsgemäss lagen sie im Normbereich, und zwar (Angaben in U/g NCP):
 NADH-CoQ-Oxidoreduktase: 19,3 (15,8 – 42,8)
 Succ. Cyt.-Oxidoreduktase: 17,3 (6,0 – 25,0)
 Cytochrom-C-Oxidase: 182 (112 – 351)
 Citratsynthase: 67 (45 – 100)

Auf unsere Intervention hin, dass der Patient erst im 47. Lebensjahr erkrankte und diese Analytik überflüssig war, wurde die Pyruvatdehydrogenasen-Aktivität

nachträglich bestimmt. Sie war mit 1,0 U/g NCP erniedrigt (1,5 – 3,9). Diese Befunde belegen, wie wichtig endlich eine weitergehende Diagnostik der mitochondrialen Funktionskreise Gluconeogenese, β-Oxidation der Fettsäuren und der Trikarbonsäuren des Citratzyklus wäre.

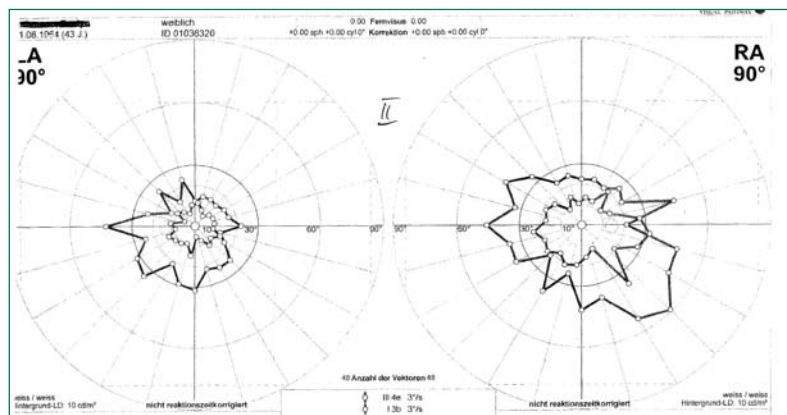
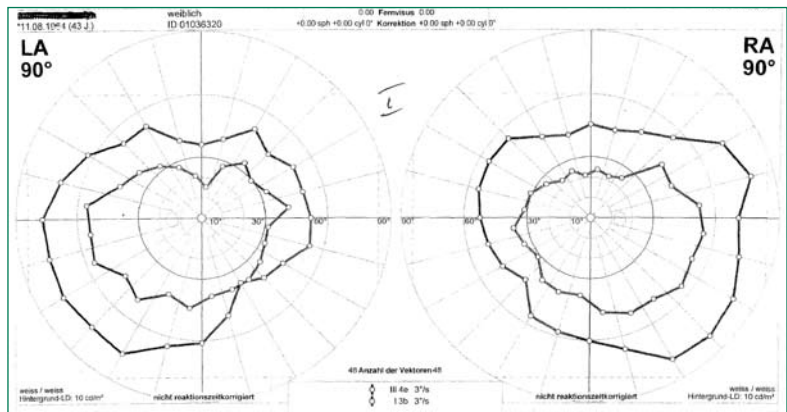
Leider versagte unsere bisherige Komplexbehandlung. Ständiger Hunger, noch kürzere Nahrungskarenzintervalle und weiterer Gewichtsverlust trotz grosser Nahrungsmengen bestehen weiter. Muskelschwächen und -atrophien sind progredient.

Makuladegeneration und Glaukom

Beide Augenerkrankungen treten bei immer jüngeren Jahrgängen im Rahmen von Multiorganerkrankungen, -beschwerden auf. Bei allen lag eine lange Anamnese abgelaufener HWS-Traumata sowie ein nitrosativer Stress vor.

Die MD ist zu 34 %, das Glaukom zu 11 % an Erblindungsursachen beteiligt. Die diabetische Retinopathie trägt weitere 14 % bei. Betroffene konsultierten uns nicht primär wegen ihrer Augenerkrankungen, waren sie doch seit Jahren in regelmässiger ophthalmologischer Behandlung.

Als Provokationstest nutzen wir Gesichtsfelduntersuchungen in Ruhe und nach 20 Sekunden dauerndem



43-jährige Frau, bei der sich nach Kopfkreisbewegungen (II) deutliche Gesichtsfeld-einschränkungen gegenüber der Ruheuntersuchung (I) nachweisen lassen. RA = rechtes Auge, LA = linkes Auge. Ursache ist ein instabiles Genickgelenk.

Kopfkreisen. Diese löst bei Genickgelenksinstabilen sympathicotone Spasmen über die Reizung des zervikalen Grenzstranges aus. Es lassen sich so konzentrische Gesichtsfelddefekte bei in Ruhe völlig unauffälligem Gesichtsfeld oder Defektverstärkung bei schon nachweisbaren zirkulären Ausfällen nachweisen. Die Defekte belegen die provozierbaren Ischämien und Reperfusionen, die sich als Wegbereiter für o. g. Augenerkrankungen über Jahrzehnte mehrmals täglich abspielen.

Betroffene spüren diese GF-Einschränkungen. Sie äussern sich in Ausfällen der lateralen Sehfähigkeit, sie müssen den Kopf mehr wenden. Die Reaktionen dauern gewöhnlich 20 Minuten, können aber auch über Stunden anhalten. Sie können durch abrupte Kopfbewegungen, vertikale Erschütterungen wie bei Pkw- oder Radfahrten, aber auch durch Hunger ausgelöst werden. Mitunter werden auch totale Gesichtsfeldausfälle provoziert. Aus den Augenbefunden heraus sind diese Störungen für den Ophthalmologen nicht erklärbar. Die Resultate sprechen für eine Hypoxie der Netzhaut, der eine Reperfusion folgt. Sie sind Wegbereiter für das Glaukom.

Betroffene sind sehr lichtempfindlich, bis hin zur Schmerzhaftigkeit. Grelles Sonnen- oder Kunstlicht ist intolerabel, sie benötigen eine Sonnenbrille.

Pfiffige Psychiater aus Atlanta werteten dieses „sunglasses sign“ als psychogene somatoforme Störung („Non organic visual loss“ = NOVL), Bengtzen, M. et al.: The sunglasses sign predicts nororganic visual loss in neuroophthalmologic practice. *Neurol.* 20 (2008) 218 – 221).

Es sind keine psychischen, sondern funktionelle Störungen, die bei entsprechender Chronizität in manifeste Augenerkrankungen übergehen werden. Wir empfehlen diesen Kollegen unsere Untersuchungen. Sind Symptome/Beschwerden nicht messbar, ist heute der Psychiater nicht weit. Unterstützt werden solche Diagnosen aber auch durch das Verhalten mancher Augenärzte. Sie verweigern nach normalem GF-Befund in Ruhe eine Zweituntersuchung nach Provokation, „da ja alles in Ordnung sei“.

Die Netzhaut ist hohen oxidativen Belastungen ausgesetzt. Sie entstehen durch Konversion elektromagnetischer Wellen in chemische Energie. Sie benötigt als Antioxidantien Melanin (Pseudo-Superoxiddismutase), Vitamin E, Polyenfettsäuren, in der Makula die Karotinoide Zeaxanthin und Lutein, weiterhin Zink als Bestandteil der Superoxiddismutase und des Vitamin-A-Transportes in die Netzhaut sowie Taurin. Das Augenwasser ist sehr reich an Vitamin C, ebenso die Augenlinse, die ausserdem Vitamin B2, B1 und reduziertes Glutathion benötigt.

Von 17 behandelten MD, darunter eine feuchte Verlaufsform, gab es keine Non-Responder. Alle heilten aus.

Das Glaukom äussert sich zuerst in peripheren Gesichtsfeldausfällen. Im Verlauf der Jahre werden die Skotome grösser. Ursache ist eine ischämische Opticusneuropathie infolge Durchblutungsminderung und erhöhtem Gefässwiderstand der Augengefässe. Es handelt sich um Reperfusionsschäden. Sie wird als primäre vaskuläre Dysregulation (PVD) gewertet. Die Multiorgansymptome von Glaukopatienten sind identisch mit denen eines instabilen Genickgelenkes (8, Gerste, N. D.: Glaukom – eine vaskuläre Neuropathie. *Dtsch. Ärzteblatt* 11 (2008), C489 – C490). Der Augendruck ist nicht für die Diagnose entscheidend, da auch Normdruck-Glaukome auftreten.

Unter unserer Therapie einschliesslich der der HWS-Behandlung besserten sich von 19 Patienten die Symptome, sechs heilten aus und benötigten keine Therapie mehr.

4. Beispiel

1942 geborene Frau mit posttraumatisch instabilem Genickgelenk durch zahlreiche Stürze in jahrzehntelangem Reitsport.

Das NO betrug $785 \mu\text{g}/\text{m}^3$, das Laktat-, Pyruvatverhältnis lag bei 59 : 1, NSE betrug $16,4 \mu\text{g}/\text{l}$. Unter Logi-Kost, Mikronährstoffen und HWS-Therapie war vom Juli 2007 bis Juni 2008 das Multiorgan-Krankheitsbild günstig zu beeinflussen:

| vor Therapie | Juni 2008 |
|--|--|
| Glaukom mit erhöhtem Augendruck seit 1998 | Normalisiert, keine Therapie seit Januar 2008 mehr |
| Apnoe-Syndrom seit 1999 | ab Ende 2007 Normalschlaf, CPAP-Gerät nicht mehr nötig |
| Refluxösophagitis und Meteorismus seit 10 Jahren | PPI im August 2007 abgesetzt |
| Hypertonie seit 10 Jahren | normaler Blutdruck, alle Medikamente ab Oktober 2007 abgesetzt |
| periphere PNP: 4/8 (Stimmgabel-Test) | 8/8, Normalbefund |

Subjektive Symptome

chronische Müdigkeit: weg
 Handparaesthesien: weg
 behinderte Nasenatmung nachts: weg
 Nackenschmerzen: weg
 kalte Füsse: ab Juli 2007 weg
 Sprach-, Wortfindungsstörungen: weg
 Gehen und gleichzeitiges Reden: wieder möglich
 Verständnis bei
 Hintergrundgeräuschen: wieder möglich
 Belastungsdyspnoe (Japsen)
 beim Gehen, Radfahren: weg
 Gartenarbeiten, Radfahren: wieder möglich
 Patientin fühle sich „rundum wieder glücklich“.

5. Beispiel

Patientin K., geb. 1949: Sie litt an einem cervico-encephalen Syndrom, Glaukom, Makuladegeneration, Migräne, Apnoe-Syndrom, Sodbrennen

Befunde

NO: 403 µg/m³
Laktat/Pyruvat-Verhältnis: 39 : 1

Die Behandlung begann am 4. 6. 2008, die Kontrolle erfolgte am 3. 7. 2008. Eingesetzt wurden:

- Logi-Kost
- Vitamin B1, B12, Biotin, Kalium, Magnesium, Vitamin C, Zink, Coenzym Q10, Carnitin, Taurin, Vitamin-E-Komplex, Vitamin-B-Komplex

| vor Therapie | Resultate am 3. 7. 2008 |
|---|-----------------------------------|
| Makuladegeneration (seit 1995) | nicht mehr nachweisbar |
| Augendruck seit 2002 erhöht | normalisiert, keine Therapie mehr |
| Migräneattacken seit Jugendzeit, ein- bis dreimal pro Woche | weg |
| Apnoe-Syndrom seit 5 Jahren | weg |
| Sodbrennen und Reflux | weg, PPI abgesetzt |

Die Logi-Kost muss ebenso wie das HWS-Muskeltraining lebenslang beibehalten werden. Unterstützende Mikronährstoffe sind geringe Dosierungen an Vitamin B1 und B12.

Apnoe-Syndrom

Das Apnoe-Syndrom fand sich bei Anamneseerhebungen als Nebenbefund. Einige Patienten waren deswegen schon in Schlaflabors untersucht und therapiert worden. Nur wenige konsultierten uns wegen des SAS direkt, Anlass waren tagsüber auftretende Müdigkeitsattacken.

Das SAS ist ein zentralnervöses Energiemangel-Syndrom. Es ist nur ein Symptom des nitrosativen Stresses.

Ein Apnoe-Syndrom gaben 164 Patienten an. Es gab keine Non-Responder. Alle 36 Patienten mit CPAP-Geräten konnten innerhalb der ersten vier Behandlungswochen darauf verzichten. Wichtig neben der Logi-Kost ist der Verzehr eines kleinen Spätstückes eine halbe Stunde vor dem Zubettgehen. Eine halbe Scheibe dünnes Brot mit dick aufgetragener Butter oder fettem Käse sind ausreichend. Das Hirn ist metabolisch ausschliesslich auf Glukose angewiesen. Das Spätstück bessert diesen indirekt, da nächtliche Energiemangelzustände mit sympathicotonen Gegenregulationen und zerebralem Vasospasmus verhindert werden.

Neben den Patientendaten Nr. 4 und 5 Patientenbeispiel Nr. 6

Patient M., K., geb. 1958: Therapiebeginn 12. 1. 2008, Nachkontrolle am 25. 3. 2008. Laktat-, Pyruvatverhältnis betrug 72 : 1. Die Therapie bestand aus fettreicher Logi-Kost, Vitamin B12, B1, Zink und Biotin.

| Befunde vor Therapie am 12. 1. 2008 | Resultate am 25. 3. 2008 |
|---|--|
| Schlafapnoe seit 6 Jahren | weg |
| Tagesmüdigkeit und Sekundenschlaf bei Pkw-Fahrten | weg |
| Körpergewicht 112 kg | - 20 kg (92) |
| Anstrengungsasthma | weg |
| Hypertonie | Normotonie, Medikamente abgesetzt, RR 130/80 |
| Sodbrennen/Meteorismus | weg |
| Schwitzneigung | weg |
| Gelenkschmerzen | weg |
| Tibia-, Knöchelödeme | Weg |
| linkstemporaler Kopfschmerz | weg |
| Schluckspasmen | weg |
| Tinnitus | unverändert |

Alzheimer-Demenz

In einer placebokontrollierten multizentrischen Doppelblindstudie begannen wir im Rahmen einer Dissertation die Behandlung von Pflegepatienten in drei Pflegeheimen. Die Studie Anfang der 90er Jahre wurde von Pharma Nord, Dänemark gesponsert. Die Logi-Kost war damals nicht eingeschlossen. Die Patienten der Pflegestufen I bis III erhalten ein Kombinationspräparat aus Vitaminen und Spurenelementen.

Das Pflegepersonal konnte schon ab erster Woche zwischen Verum- und Placebo-Patienten unterscheiden. Bei Ersteren klang die Lethargie ab. Sie bekundeten wieder Interesse an ihrer Umwelt (Verlangen nach Tageszeitungen, Streiten, raus aus dem Bett). Die schweren Pflegestufen gingen in leichtere über. Auf Intervention der Heimbetreiber musste die Studie abgebrochen werden. Aus ökonomischen Gründen sei das Pflegeheim auf schwere Pflegepatienten angewiesen.

Wir empfehlen bei allen Personen mit Hirnleistungseinbussen, die sich negativ auf das Alltags- und Berufsleben auswirken, Analysen auf:

- Citrullin im Urin
- NSE und S-100 im Serum
- Laktat/Pyruvat im NaF-Blut
- bei Liquorpunktionen phosphoryliertes Tau-Protein

Hieraus ergeben sich Möglichkeiten der Prophylaxe, um Hirndegenerationen zu verhindern, zumindest zu verzögern.

Migräne und Kopfschmerzen

Bei Migräne handelt es sich stets um einen nitrosativen Stress mit Pyruvatverwertungsstörungen, unabhängig davon, ob sie erworben (HWS-Trauma) oder hereditärer Natur ist. Bei diesen Patienten legen wir Wert auf hochdosierte Vitamin-B2- und Coenzym-Q10-Dosierung. Ist sie menstruationsgetriggert, wird zusätzlich drei Tage vor Mensesbeginn 100 mg Vitamin B6 zur Verhinderung des Serotoninabfalles gegeben. Bei Genickgelenksschäden ist die eigenständige HWS- und Muskelbehandlung essentiell.

Von 241 Patienten mit Migräne klangen bei 184 die Attacken ab und verschwanden. Die übrigen 57 Patienten nahmen ihre HWS-Instabilität und die Logi-Kostkriterien nicht ernst genug.

Patientenbeispiel Nr. 7 (zusätzlich auch Nr. 4)

Patientin K. D., geb. 1956:

Anamnese

Seit Kindheit Multiorganbeschwerden. Zahlreiche HWS-Traumata im Volleyball (8 Jahre lang), Pistenski (10 Jahre lang), Reitsport mit allen Disziplinen (37 Jahre lang). Ein Pkw-Crash und dreimalig Vollnarkosen wegen Sectio-Entbindungen. Symptome waren:

- Menstruationsmigräne
- Ein-, Durchschlafstörungen mit Alpträumen
- Stressempfindlichkeit
- morgendliche Müdigkeit, Inappetenz
- Stolperneigung beim Gehen
- Hypotonie (RR < 100) und kalte Füße
- Verschlucken, Sodbrennen, Meteorismus und postprandialer Schlafzwang mit Tiefschlaf
- Allergien
- Gelenk- und LWS-Schmerzen
- Kiefergelenksschmerzen
- Visusstörungen mit Gesichtsfeldausfällen

Pathologische Befunde waren

Citrullin: 205 µmol/g Crea.
 NO: 195 µg/m³
 Laktat/Pyruvat: 26 : 1
 intrazelluläre Defizite an Mg, K, Zn

Therapiemaßnahmen

- mandibulo-faciale Therapie
- Quigong
- Nordic Walking und isometrische Muskelübungen
- neues Nackenkissen
- Logi-Kost und Mikronährstoffe Q10, Vitamin B1, B12, B6 vor Menstruation, K-, Mg-, Zinkpräparate, fettlösliches Vitamin B1, Vitamin C

Resultate

Nach zwei Monaten alle Symptome verschwunden.

Kinderkopfschmerzen

Auf dem Herbstseminar der Kinder- und Jugendärzte in Bad Orb (2003) wurde eingeschätzt, dass 5 % der Kinder an Migräne und Spannungskopfschmerzen litten. Zusätzliche Symptome wären:

- Überforderungssyndrome
- Ein-, Durchschlafstörungen
- ADS oder ADHS
- feinmotorische Defizite und Depressionen

Typische Befunde seien Theta- und Delta-Wellen im EEG.

Diagnostikmaßnahmen sollten beinhalten

- Blutbild und BSR
- CrP, IgE
- Nieren-, Leberwerte
- Elektrolyte
- Borreliose-Serologie
- evtl. Lumbalpunktion und kranielles MRT

Als Therapiemaßnahmen wurden empfohlen

Ibuprofen, Paracetamol, Flupirtin (NMDA-Rezeptorblocker), Triptane u. a.

Ähnliche Therapieempfehlungen gelten in der Pädiatrie bis heute auch in der Schmerztherapie (Zemikow, B. et al.: Schmerztherapie bei Kindern und Jugendlichen. Dtsch. Ärzteblatt 28 – 29 (2008) 511 – 521.

Die Frage sei erlaubt, weswegen die Kinderärzte nicht den langsamen Hirnmüdungswellen auf den Grund gehen. Solch ein Hirn kann doch tagsüber keine Leistung erbringen.

Wir schlagen an Diagnostikmaßnahmen vor

- subtile Anamnese
- otoneurologische Untersuchung
- EEG
- evtl. Sandberg-Röntgen in Links- und Rechtsseitneigung bei Verdacht auf HWS-Instabilität
- Urinalysen auf Citrullin, Methylmalonsäure und Cystathionin

Bei 125 Kindern mit ADS/ADHS, die auf Ritalin eingestellt werden sollten, fanden wir signifikant erhöhte Citrullinwerte. Ausserdem zeigte sich die Multiorgansymptomatik der Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen, Migräne und sonstigen Schmerzen und Symptome:

| Symptome | % |
|--|----|
| Schlafstörungen mit Nachtschweiss, Angstträumen, Enuresis nocturna | 79 |
| pathologische Einbeinsteh- und Strichgangsteste | 60 |
| Licht-, Lärm-, Stressempfindlichkeit | 58 |
| Erschöpfung nach dem Unterricht | 53 |

| | |
|---|----|
| Kopfschmerzen, Migräne | 52 |
| Schmerzen der Wirbelsäule, Gelenke, Unterschenkel, Füsse | 51 |
| morgendliche Müdigkeit und Inappetenz | 49 |
| Schwindelzustände | 44 |
| Legasthenie | 38 |
| Bulbusschmerzen bei vertikalen Augenbewegungen | 36 |
| eingeschränkte Muskelkraft und Ausdauerleistung | 36 |
| Nahrungsmittelintoleranzen | 35 |
| chronische Tagesmüdigkeit | 32 |
| chronische Rhinitis | 30 |
| Brillenzwang | 28 |
| Anstoss-, Stolperneigung | 22 |
| Allergien/Asthma bronchiale und Insektenstichüberreaktionen | 21 |
| überdurchschnittlicher IQ | 19 |
| Neurodermitis | 19 |
| Neigung zu Mittelohrentzündungen und Gingivitis | 12 |
| Rhagaden | 12 |

Aus diesem komplexen Beschwerdebild nur Schmerzen oder Migräne herauszuklauben und allein medikamentös behandeln zu wollen, halten wir für äusserst bedenklich, von den Nebenwirkungen gar nicht zu reden.

Aus unserer Sicht handelt es sich um die typischen Symptome der Citratzyklusstörungen infolge nitrosativen Stresses. Bei 23 geröntgten Kindern war ausserdem in Links- und Rechtsseitneigungen des Sandberg-Röntgens ein- oder doppelseitig ein tanzender Dens axis nachweisbar.

Schon allein eine Logi-Kost, Verhaltens- und HWS-Therapien mit einem Multivitaminensaft besserten die Befunde bei mehr als 50% der Kinder innerhalb von drei Monaten, und zwar:

- Durchschlafstörungen
- Migräne und Kopfschmerzen
- Erschöpfung nach dem Unterricht
- Neurodermitis, Asthma und Allergien
- Konzentrationsleistungen

Periphere Polyneuropathien

Sie wurden als Zufallsbefunde mit dem Stimmgabeltest ermittelt. Teilweise waren sie bekannt. Stets zeigten sich Störungen des Pyruvatmetabolismus mit und ohne CK-Erhöhungen. Die häufigste Ursache war die Dauermedikation mit NO-produzierenden Herz-Kreislaufmedikamenten und Cholesterinsynthesehemmern, die zum Vitamin-B12- bzw. Coenzym-Q10-Defizit führen.

Generell ist u. E. die peripher symmetrische PNP völlig reversibel. Bei älteren chronischen multimorbiden Patienten unter medikamentöser Polyphragmasie war dies nicht der Fall. Inzwischen konnten 408 Patienten erfolgreich behandelt werden (siehe auch Patientenbeispiel Nr. 4). 38 ältere Senioren schlugen nicht mehr auf die Behandlung an.

Patientenbeispiel Nr. 7

Patient F., geb. 1948, der seit 2003 auf Cholesterinsynthesehemmer, β -Blocker und Antihypertonikum (AT1-Rezeptorblocker) eingestellt war. Innerhalb von zwei Jahren entwickelte er Muskelschmerzen, -schwächen und -atrophien als Neuro-Myopathie. Bei der Erstkonsultation bei uns im Mai 2005 setzten wir den Cholesterinsynthesehemmer ab, ab Mai 2006 das Antihypertonikum. Ab April 2007 wurden wegen Therapieresistenz die Logi-Kost und die mitochondriale Therapie ausgeschöpft. Die Resultate zeigt folgende Tabelle:

| | 5/05 | 4/06 | 12/06 | 1/07 | 5/07 | 6/07 |
|-----------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----------|
| CK (U/l) | 240 | 221 | 364 | 862 | 107 | 98 |
| Cholesterin | 291 | 317 | 340 | 326 | 224 | 208 |
| Triglyceride | 320 | 247 | 230 | 241 | 140 | 126 |
| L/P-Ratio | 57 : 1 | 34 : 1 | 41 : 1 | 40 : 1 | 24 : 1 | 18 : 1 |
| γ -GT | 57 | 55 | 206 | 181 | 32 | 22 |
| Vibration Zehen | 0/8 | 0/8 | 2/8 | 2/8 | 4/8 | 6/8 |

Der Patient wurde auf Vitamin B12, Vitamin B1, B2, B3, B5, Folsäure, Q10, Lecithin, α -Liponsäure eingestellt. Ab dieser Zeit sank die CK, die Muskelschmerzen liessen nach, die Muskelmasse der Oberschenkel nahm wieder zu.

Bedenklich an solchen iatrogenen NO-induzierenden Therapien ist, dass der Kardiologe nur die Lipid- und Blutdruckwerte beachtet. Für CK-Erhöhungen und Neuropathien ist ja das Fachgebiet Neurologie zuständig.

Chronisches Müdigkeitssyndrom (CFS)

Wegen des CFS-Syndroms konsultierten uns die meisten Patienten (n = 862). Auslösend waren HWS-Traumata, Infektionen, chronische Xenobiotikaexpositionen oder exzessive, lang dauernde Stresszustände. Bei allen war ein nitrosativer Stress nachweisbar. Unsere Resultate decken sich mit den Angaben von M. Pall [14]. Diese Patienten haben niedrige Energie-reserven, die schnell durch leichte körperliche oder Psychostressbelastungen überschritten werden und zu tagelangen Erholungsphasen zwingen. Schon ein längeres Spazierengehen von mehr als einer halben Stunde, häusliche Arbeiten können Anlass

sein. Nach Belastungstestungen zeigen sich stets Laktat-, Pyruvatanstiege, die am 2. oder 3. Tag in der Erschöpfungsphase noch dramatischer ausfallen. In der Erschöpfungsphase treten grippeähnliche Symptome mit Frösteln, Frieren, Wärme-, Ruhebedürfnis und Lymphknotenschwellungen auf. NFKB als Stimulator von Entzündungszytokinen ist pathologisch hoch. Fehldiagnosen wie Neuroborreliose und lang dauernde Antibiotikaregimes verschlechtern den Zustand, wirken doch Antibiotika toxisch auf Mitochondrien. Auch Helicobacter-pylori-Eradikationen mit Tripeltherapien können das CFS lang anhaltend promovieren. Die Behandlung ist umso erfolgreicher, je eher sie einsetzt.

Patientenbeispiel Nr. 8

Patient G., geb. 1975, arbeitete als leitender Angestellter in einer grossen Firma. Nach einer halbjährigen in- und extensiven Arbeitsbelastungsphase mit 16-stündigen täglichen Arbeitszeiten erkrankte er ab Juli 2007 an CFS mit Lymphdrüenschwellungen. Er war physisch kaum zur Selbstversorgung in der Lage.

Es folgte eine dreimonatige antidepressive Therapie, die frustan verlief. Die Diagnose lautete: Burn-out-Syndrom infolge psychosomatischer Störung mit Depression.

Ein EEG am 9. 11. 2007 zeigte Theta- und Delta-Wellen. Als unspezifischer Befund wurden sie nicht weiter beachtet, obwohl sie auf ein energetisches Hirndefizit hinwiesen.

Resultate

| vor Therapie (18. 3. 2008) | unter Therapie (17. 4. 2008) |
|---|--|
| Laktat/Pyruvat: 36 : 1 | 28 : 1 |
| NFKB: 209 Qu | 7,17 |
| Cortisolrhythmik im Speichel 08.00 Uhr: 3,07 12.00 Uhr: 4,28 22.00 Uhr: 4,23 | 3,35 ng/ml 2,32 ng/ml 0,42 ng/ml |
| NO (enzymatische Analyse): 54 µg/m ³ | 35 µg/m ³ |

Unter eingeleiteter Therapie besserte sich der Zustand innerhalb weniger Wochen, so dass die Arbeit vorerst über vier Stunden täglich wieder aufgenommen werden konnte. Paraklinisch fand sich eine normale Cortisoltagesrhythmik und ein unauffälliges NFKB von < 10,4 Qu. Überlastungen jeglicher Art würden diesen zur Zeit noch labilen Zustand dekomensieren lassen.

Schwierig ist die Therapie bei CFS mit MCS, FMS und massiven Nahrungsmittelintoleranzen. Ein derartiger inzwischen 46-jähriger Patient verbrachte über 11

Jahre nur im Bett. Er wurde wegen seiner Schwäche von seinen Freunden versorgt. Die Toilette konnte er nur „auf allen Vieren“ aufsuchen. Schon die Morgentoilette führte zu solch starker Erschöpfungsverstärkung, dass Bettruhe erforderlich war. Nur selten konnte er das Haus für kurze Zeit verlassen. Bei derartigen Patienten gehen wir sukzessiv vor. Ein Mikronährstoff nach dem anderen in Abständen von einer bis mehreren Wochen, je nach Verträglichkeit mit Absetzen oder Austausch unwirksamer/intolerabler Nährstoffe und dann Neurodination des nächsten. Der entscheidende Durchbruch ist u. E. durch eine konsequente Logi-Kost möglich. Der o. g. 46-jährige Patient ist inzwischen seiner „Matratzengruft“ entflohen und kann (eingeschränkt) am öffentlichen Leben teilnehmen.

Bei den zahlreichen CFS-Patienten zeigte ein Drittel eine „Ausheilung“ nach einem Jahr, ein Drittel zeigte eine Linderung nach ein bis zwei Jahren. Bei dem restlichen Drittel versuchen wir durch Ribose, Galaktose und α-Ketoglutarat eine Besserung zu erreichen.

Abschliessende Wertung

Der nitrosative Stress als biochemische Entität wurde vom Biochemiker M. Pall [14] in seinen ausführlichen Darlegungen als Ursache organübergreifender Stoffwechselstörungen erläutert. Er hängt eng mit unseren veränderten Ernährungs- und Lebensgewohnheiten einer Industrie-, Mobilitäts- und Eventgesellschaft zusammen. Er lässt sich durch validierte Labormethoden nachweisen. Hieraus ergeben sich aus naturwissenschaftlicher Sicht völlig neue Therapieansätze mit chancenreichen Behandlungsergebnissen bei neurologischen Multiorgankrankungen bzw. Komorbiditäten. Die theoretischen Aussagen M. Palls decken sich voll mit unseren Behandlungsergebnissen. Sie stehen auch im Einklang mit Heilmeyers Erfahrungen, mittels fettreicher Logi-Kost Übergewicht, Lipidämien und Diabetes mellitus kostengünstig und erfolgreich anzugehen.

Unsere Gesellschaft hat ein Problem vom Kindes- bis zum Erwachsenenalter – die Kohlenhydrate. Zu hohe Zufuhr bei defizitärer energetischer Verwertbarkeit infolge nitrosativen Stresses.

Doz. Dr. sc. med. Bodo Kuklinski

Wielandstrasse 7

18055 Rostock | Deutschland

T +49-(0)381-4907470

F +49-(0)381-4907472

office@dr-kuklinski.info

www.dr-kuklinski.info

Literatur

1. Bates, T. E., Loesch, A., Burnstock, G. et al.: Mitochondrial nitric oxide synthase: a ubiquitous regulator of oxidative phosphorylation? *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 218 (1996) 40 – 44
2. Brown, G. K.: Pyruvatdehydrogenasekomplex-Defekte – ein Überblick. In: Sperl, W., Freisinger, P. (Hrsg.): *Mitochondriale Encephalomyopathien im Kindesalter*. APS-Edition Heilbronn (2004) 32 – 46
3. Diwok, M., Kuklinski, B., Ernst, B.: Superoxiddismutasenaktivität von Ginkgo-biloba-Extrakt. *Z. Gesamte Innere Med.* 47 (1992) 310 – 313
4. Ghafourifar, P., Schenk, U., Klein, S. D. et al.: Mitochondrial nitric oxide synthase stimulation causes cytochrome c release from isolated mitochondria. Evidence for intramitochondrial peroxynitrite formation. *J. Biol. Chem.* 274 (1999) 1185 – 1188
5. Heilmeyer, P.: Die LOGI-Methode. *Ernährung & Med.* 23 (2008) 20 – 25
6. Kidd, P. M.: Neurodegeneration from mitochondrial insufficiency, nutrients, stem cells, growth factors and prospects for brain rebuilding using integrative management. *Altern. Med. Rev.* 10.4 (2005) 268 – 293
7. Kuklinski, B.: Zur Praxisrelevanz von nitrosativem Stress. *Umwelt Med. Gesellsch.* 18 (2005) 95 – 106
8. Kuklinski, B. (Hrsg.): *Das HWS-Trauma*. Aurum-Verlag Bielefeld (2006)
9. Kuklinski, B.: Nahrungsfett, metabolisches Syndrom, mitochondriale Zytopathie. *OM & Ernährung* 120 (2007) F63 – F69
10. Lacza, Z., Pusker, M., Figuera, J. P. et al.: Mitochondrial nitric oxide synthase is constitutively active and is functionally upregulated in hypoxia. *Free Radical Biol. Med.* 31 (2001) 1609 – 1615
11. Lacza, Z., Snipes, J. A., Zhang, J. et al.: Mitochondrial nitric oxide synthase is not eNOS, nNOS or iNOS. *Free Radical Biol. Med.* 35 (2003) 1217 – 1228
12. Lincoln, J., Hoyle, C. H. V., Burnstock, G. (eds.): *Nitric oxide in health and disease*. Cambridge University Press (1997)
13. Poser, S., Zerr, I.: Möglichkeiten und Bedeutung neurobiochemischer Diagnostik. In: Wallesch, C. W. (Hrsg.): *Neurologie, Diagnostik in Klinik und Praxis*. Urban-Fischer-Verlag München (2005) 119 – 121
14. Pall, M. L. (eds.): *Explaining „unexplained illnesses“*. Harrington Park Press New York (2007)
15. Salvemini, D., Billiar, T. R., Vodovotz, Y. (eds.): *Nitric oxide and inflammation*. Birkhäuser-Verl. Basel (2001)
16. Traaseth, N., Elfering, S., Solien, J. et al.: Role of calcium signaling in the activation of mitochondrial nitric oxide and citric acid cycle. *Biochem. Biophys. Acta.* 23 (2004) 64 – 71

OM & Ernährung

Gesundheitsforum für Orthomolekulare Medizin

Fachorgan für den Arzt, Therapeuten, Apotheker und Patienten

www.OMundErnaehrung.com