Zur "Gefährlichkeit" von Vitaminen und Mikronährstoffen

***Dr. Bodo Kuklinski, Rostock**

In den letzten Jahren erschienen wissenschaftliche Publikationen und Wissenschaftsfeuilletons der Presse, die fast kampagneartig negative Aussagen über Vitamin- und Mikronährstoffwirkungen trafen. Ohne eigene Recherchen übernehmen Journalisten kritiklos Publikationsresultate oder zitierten "Experten", die sich schon vorher einseitig positioniert hatten. Meldungen wie:

- Studien zeigen den großen Schwindel mit den Vitaminpillen. Sie seien wirkungslos, teuer, manchmal gefährlich und ein Milliardengeschäft (3).

- "Die Vitaminlüge" (Süddeutsche Zeitung Nr. 15, Mai/Juni 2007)

- "Antioxidantien - kein Schutz vor kardiovaskulären Erkrankungen" (Ärztliche Praxis 14.8.2007)

- Vitamin B nützt dem Herzen nichts. Cardio News 9 (2007) (WENBIT-Studie)

<u>Weitere Publikationen wurden ähnlich in der Presse zitiert:</u>

- Vitamin C blockiert die Wirkung der Krebs-Chemotherapie (1)

- Selen und Vitamin E senken nicht das Prostatakrebs-Risiko (2)

Weitere Beispiele über einseitige Aussagen finden sich in (5), u. a. auch, dass eine tägliche 10-minütige Sonnenlichtexposition ausreiche, den Vitamin-D-Tagesbedarf zu decken.

Medizinische Laien, Ernährungsberater, aber auch Ärzte glauben derartige Schlussfolgerungen, da ihnen biochemische Grundkenntnisse fehlen, sie nicht die Originalliteratur lesen und falls doch, sie nicht Fehler oder statistische Unkorrektheiten erkennen.

"Vitaminpräparate können tödlich sein" - war einer der jüngsten Horrormeldungen, die im Frühjahr 2007 weltweit durch die Presse ging. Anlass war die Metaanalyse einer dänischen Forschergruppe der Universität Kopenhagen von 68 Originalarbeiten über die Effekte von Nahrungsergänzungsmitteln und Selen (4). Sofort nach Publikation zweifelten renommierte Wissenschaftler über die Durchführung und Interpretation der Studie.

Der renommierte Münchner Professor für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie Jörg Hasdorf auf einem Workshop der GVF (Gesellschaft für angewandte Vitaminforschung) am 21.8.2007 in Berlin:

- In der Metaanalyse wurden gesunde Menschen auf die gleiche Ebene

gesetzt wie Patienten mit unterschiedlichsten Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Dickdarmkrebs, Hämodialyse u. a.

- Es wurden fünf diverse Antioxidantien entweder in Kombination oder als Monotherapie in unterschiedlichsten Dosierungen eingesetzt. Diese waren bis bis zu 10- und 500-mal größer als die Minimaldosis in den ausgewerteten Einzelstudien gefunden wurden.

- Die Behandlungsdauer variierte zwischen einem Tag und 12 Jahren.

- Es wurden nicht nur Studien zur Primär und Sekundärprävention, sondern auch andere berücksichtigt.

Das Fazit der Autoren, dass Antioxidantien das Sterberisiko steigern würden, sei damit hinfällig, so Hasford. "Es ist immer wieder erstaunlich, wie selten gerade Studien, die viel Beachtung in der Öffentlichkeit finden, einer Nachprüfung für wissenschaftliche Solidität und Seriösität standhalten. Man fragt sich in solchen Fällen, wie die Beurteilungsgremien auch bei namhaften internationalen Fachmagazinen dazu kamen, das betreffende Manuskript überhaupt anzunehmen" (Hasford).

Zu den handwerklichen Fehlern der Metaanalyse kam ein faktischer Fehler hinzu. Es wurden falsche Zahlen aus der Studie von Brown et al. zitiert (6), die zu Ungunsten der Antioxidantien zu Buche schlugen (5). Kontaktaufnahmen zu Dr. Brown bestätigten die falsche Wiedergabe seiner Resultate aus der 2001 im N. Engl. J. Med. erschienenen Studie (6).

Im Juli 2007 druckte die JAMA Kritiken zur dänischen Metaanalyse von Bjelakovic ab, erwähnte aber nicht die falschen Zahlen. Eine schriftliche Nachfrage über diesen Sachverhalt beantwortete der Senior Editor am 15.8.2007 (5): "Your inquiry was correct: there was an error in the data extraction that you identified (...) we will be publishing a correction based on this".

Die auf der Titelseite der Süddeutschen Zeitung Wissen Nr. 15 Mai/Juni 2007 angeführte Überschrift "Die Vitaminlüge" steht mit ihrer Aussage, dass Vitaminpräparate "... nicht nur nichts nützen, sondern das Leben verkürzen können" unkorrigiert im Raum, gemeinsam mit anderen Printmedien.

Ein weiteres Beispiel unseriöser vorschneller Schlussfolgerungen ergab sich aus der Boston-Studie von Nancy R. Cook et al. (7). Die Studie wurde 1995 begonnen und 2007 publiziert. Die Placebo-kontrollierte prospektive Studie erfasste Hochrisiko-Frauen mit abgelaufenen kardiovaskulären Erkrankungen oder mit drei kardiovaskulären Risikofaktoren. Ihr Durchschnittsalter betrug 60,6 Jahre. Die Therapien waren:

- Placebo
- natürliches d-Alpha-Tocopherol a 600 IE jeden 2. Tag
- synthetisches Beta-Carotin a 50 mg jeden 2. Tag
- Vitamin C zu 500 mg/Tag

Zielpunkte der Studie waren Myokardinfarkt, Schlaganfall, koronare Revaskularisation oder Herzkreislauftod.

Nach dem Intention-to-treat-Prinzip wurden alle Patientinnen ausgewertet, die die Studie begonnen hatten, unabhängig davon, ob sie ihre Medikation 100%ig eingenommen hatten oder nicht.

Das Hauptergebnis war: keine signifikanten Wirkunterschiede von Vitamin C, E, Beta-Carotin zur Placebo-Einnahme. Auch hier lauteten Pressemeldungen international, dass Vitamine Frauenherzen nicht schützen können. Die Ärztliche Praxis (BRD) vom 14.7.2007 titulierte: "Antioxidantien: kein Schutz vor kardiovaskulären Krankheiten - Langzeitstudie kann keinen Zusammenhang herstellen". Damit ergab sich für Ärzte, Laien,
Ernährungsexperten die glasklare Schlussfolgerung - Vitamine seien nutzlos.

Die genauere Nachauswertung der Studie durch die Autoren ergab jedoch deutlichere und signifikante Aussagen.

Die Therapietreue der Frauen (Compliance) wurde laut Studie wie folgt definiert: Bericht der Studienteilnehmer über die Einnahme der Antioxidantien und Einnahme von mindestens zwei Dritteln der "Study pills". Für Antioxidantien und Placebo ergab sich in der Folow-up-Studie eine mittlere Compliance von 73 %, d. h., dieser Prozentsatz der Teilnehmerinnen hatte mindestens zwei Drittel ihrer Dosierungen eingenommen. Von 8.171 Frauen waren dies 5.965. Andererseits nahmen 27 %, gleich 2.206 Frauen, mindestens ein Drittel oder mehr der Medikationsmenge nicht ein.

Nach Ausschluss der 27 % nicht-therapietreuen Frauen ergaben sich jetzt folgende Resultate unter der Vitamin-E-Medikation:

- 13 % Reduktion des primären kombinierten Endpunktes (RR: 0,87, 95 % CI, 0,76 - 0,99 (p = 0,04)

- 22 % Reduktion an Herzinfarkt (RR: 0,78, 95 % CI, 0,58 - 1,06 (p = 0,11)

- 27%ige Reduktion an Schlaganfällen (RR: 0,73, 95 % CI, 0,54 - 0,98 (p = 0,04)

- 23%ige Reduktion der Kombination Herzinfarkt, Schlaganfall und Herzkreislauftod (RR: 0,77, 95 % CI, 0,64 - 0,92) (p = 0,05)

- 11%ige Reduktion weniger kardiale Ereignisse der Frauen, die vor Studienbeginn schon derartige erlebt hatten (RR: 0,89, 95 % CI, 0,79 - 1,00 (p = 0,04)

Außerdem ergab sich für die Beta-Carotin-Monotherapie jetzt eine erhöhte HK-Sterblichkeit von 48 % (RR: 1,48, 95 % CI, 1,08 - 2,02 (p = 0,02).

Als die Studie 1994 begann (Planung sicherlich zwei bis drei Jahre vorher), ging man aufgrund von in-vitro-Resultaten von den antioxidativen Eigenschaften des Beta-Carotins

aus, so dass eine hohe Monotherapie von 50 mg gewählt wurde. Von ca. 600 bekannten Karotinoiden war es das am häufigsten untersuchte Präparat. Inzwischen bestätigten auch andere Studien dessen Janusköpfigkeit.

Bei der Bewertung der Studien sollten folglich nicht nur die Intention-to-treat-Resultate, sondern auch die Resultate der explanativen bzw. per-Protokoll-Analysen (= therapietreue Patienten) beachtet werden.

Beachtich sind die Resultate der Cook-Studie ohnehin. Wenn durch natürliches Vitamin E bei Hochrisiko-Frauen 22 % weniger Herzinfarkte und 27 % weniger Schlaganfälle auftraten, sind diese als erfolgreiche Therapie-maßnahmen zu werten. Dem stehen nicht andere Studienergebnisse gegenüber, die die "Gefährlichkeit von Viamin E" belegen, wie die von Müller et al. (8). Auch diese Studie wies beachtliche statistische Mängel auf, die in der Fachwelt kritisiert wurden.

Die kritische Betrachtung weiterer Mikronährstoffstudien belegt die lückenhaften Kenntnisse einer Mikronährstofftherapie, besonders wenn sie einen Surrogatmarker im Auge haben.

In der WENBIT-Studie mit 3.090 cIHK-Patienten erhielten alle Patienten ASS, Beta-Blocker und ein Statin, zusätzlich die Verumgruppe Vitamin B6, B12 und Folsäure. Hier stand die Senkung des Homocysteins im Fokus. Bei dieser Studie konnte nicht viel erwartet werden, da

- ASS die Magenschleimhaut schädigt, den Vitamin-C-Gehalt des Magensaftes senkt und die Vitamin-B12-Resorption behindert.

- Beta-Blocker und Statine aktivieren die NO-Synthese und den nitrosativen Stress. NO oxidiert Transitionsmetalle, u. a. das Cobalt des Cobalamins, und verstärkt das Vitamin-B12-Defizit. Außerdem hemmt es die Mitochondrienfunktion.

- Vitamin-B12-Dauertherapien erhöhen den Biotinbedarf. Ohne flankierende Biotinmedikation verliert B12 seine Wirkung. Auf jedem Beipackzettel für Vitamin B12 werden Hautprobleme, Pickelbildung als Nebenwirkung der B12-Behandlung angeführt.

- Eine Dauerbehandlung mit Vitamin B6 ohne Vitamin-B6-Defizit ist stets bedenklich. Es induziert einen Zinkmangel. Hierauf wies schon vor 20 Jahren Prof. F. Clausen von der Roskilde-Universität hin.

Die Selenstudie zur Senkung des Prostata-Carcinom-Risikos (2) erfolgte mit einer hohen Dosis an organisch gebundenem Selenmethionin. In einer Tagesdosis von 200 µg kumuliert es und kann toxische Wirkungen entfalten. Prof. F. Clausen aus Roskilde publizierte diese Daten vor 20 Jahren. Außerdem sind die USA und Kanada keine Selenmangelgebiete. Im Gegenteil, das nordamerikanische Getreide ist selenreich. Die Patienten-Selenausgangswerte lagen bei 135 µg/l. Nach Studienende betrugen sie sehr bedenkliche 251 µg/l (!) (Werte, die Österreicher und Deutsche ohne zusätzliche Supplementation nicht erreichen), aber auch nicht erreichen sollen.

In der Vitamin-C-in-vitro-Studie zur Beeinflussung der Chemotherapie (1) wurde vorher Vitamin C oxidiert. Verkauft ein Apotheker oxidiertes oder reduziertes Vitamin C?

In der Planung/Durchführung von Studien mit Mikronährstoffen stand die Beeinflussung eines oxidativen Stresses oder des Homocysteins im Vordergrund. Es wurden Einzelsubstanzen wie Vitamin E oder einige wenige Mikronährstoffe eingesetzt. Derartige Strategien sind stets bedenklich, da sie die Redoxkaskaden in vivo unbeachtet ließen und die Gefahr von induzierten Redoxblockaden besteht, z. B. Vitamin-E-Gabe bei Coenzym-Q10-Mangel. Weiter unbeachtet blieben in den Studien individuelle Besonderheiten wie (9, 10, 11, 12):

- sympathicotone Reaktionslagen (Verlust von K+, Mg++, Zn++, Omega-3-Fettsäuren, Vitamin C)

- Ernährungsgewohnheiten (Omega-3-Fettsäuren, Vegetarier, Fast food, nitratreiches Blatt-, Wurzelgemüse der industrialisierten Landwirtschaft, nitratreiche Fleisch-, Wurstwaren, -konserven)

- Biocidbelastungen von Grundnahrungsmitteln

- Medikamenteneinnahme bei chronisch Erkrankten, die zu Vitamindefiziten führt

- die Bedeutung des nitrosativen Stresses auf Mitochondrienfunktionen und Enzyme sowie Funktions-, Strukturproteine

- Vitamin-D-Versorgung des Individuums

- Alter des Patienten

- Xenobiotikabelastungen, Gewerbegifte

Von 3.870 Enzymen benötigen 22 % (= 860) Cofaktoren wie Vitamine, Spurenelemente (13). Hochdosierte Multivitaminpräparate bessern die Enzymfunktionen (13). Wenn in Österreich 2005 in den Apotheken mehr als 5 Millionen Mikronährstoffpräparate verkauft und besonders bei Senioren Zuwächse von 17,7 % erreicht wurden (3), spricht dies für sich. Würden die Konsumenten kein Benefit verspüren, gäben sie ihr Geld nicht dafür aus. Am empfindlichsten reagieren alle mit ihrem Geldbeutel.

Die Vitamineinnahme nach dem Gießkannenprinzip oder als Zusätze zu Nahrungs-, Genussmitteln und Getränken halten wir auch für bedenklich. Gezielte Informationen/Indikationen für Vitamineinnahmen gehen aber kaum von den Ärzten aus.

Der Vitamin-B-Mangel im Alter ist seit vielen Jahren bekannt. Die Hauptursache sehen wir in der medikamentösen Polyphragmasie, angefangen von Kontrazeptiva bis hin zu Schmerz-, Rheumamitteln, Lipidsenkern und Herz-, Kreislaufmedikamenten. Begünstigt werden Defizite dadurch, dass keine Hinweise über zu erwartende Defizite dem Patienten gegeben werden. Falls Laborwerte analysiert werden, sind sie ungeeignet oder werden falsch interpretiert. Zahlreiche Medikamente lösen Vitamin- und/oder

Spurenelementdefizite aus (Übersicht S. 12).

A. v. d. Berg et al. wiesen schon 1993 in der Münchner Med. Wschr. auf den B-Mangel im Alter hin (14). Am häufigsten fanden sich Defizite an Vitamin B12, Folsäure und Vitamin B6. Serumanalysen führen auf den Holzweg. Defizite an diesen Vitaminen sind durch Anstieg von Metaboliten erkennbar, wie

Homocystein (besonders für Folat-, aber auch für B12- und B6-Mangel)

Methylmalon, -citronensäure im Urin als Hinweis auf Vitamin-B12-Mangel

Cystathioninanstieg im Urin als Marker eines Vitamin-B6-Defizites

Auch Kalium-, Magnesium- Zinkdefizite sind nicht im Serum, sondern primär intrazellulär erkennbar.

Vasospasmen, Hypertonie, kardiale Rhythmusstörungen sind die Folgen. Antihypertonika, -arrhythmika dämpfen nur die Folgen, beseitigen jedoch nicht die intrazellulären Elektrolytdefizite. Deren Korrektur ist die wichtigste therapeutische Maßnahme zur Senkung des Blutdruckes und Rhythmusstabilisierung (12).

Fehlbewertungen der Mikronährstoffversorgung und unterlassene geeignete Laboranalysen können beträchtliche Fehldiagnosen und -therapien auslösen, und das bis heute.

<u>Zwei Beispiele neurologischer Erkrankungen sollen dies belegen:</u>

<u>Periphere Polyneuropathie:</u>

Eine 1944 geborene Frau wurde aus einer universitären neurologischen Klinik mit der Diagnose "idiopathische PNP" (= Polyneuropathie) ohne Therapiemaßnahmen entlassen. Folsäure i. S. lag mit 2,1 pg/ml (Referenzbereich 1,8 - 9,0) und Vitamin B12 i. S. mit 347 pg/ml (Referenzbereich 190 - 940) im Normbereich. Ein MCV-Wert von 101 fl (Norm 82 - 97) blieb unbeachtet.

Wir fanden im Urin eine pathologisch hohe Methylmalonsäure mit 3,8 mg/g Creatinin (Norm < 2,0) als Hinweis auf einen ausgeprägten Vitamin-B12-Mangel.

Pathologisch hohes Urin-Citrullin von 1.467 µmol/g Creatinin (Norm < 100) wies auf eine hohe endogene NO-Synthese hin. NO oxidiert Vitamin B12 und kam als Ursache des Vitamin-B12-Defizites in Frage.

Die Grenzwertgläubigkeit an falsche Referenzwerte und die Unterlassung geeigneter Laboranalysen, wie schon 1993 von v. d. Berg gefordert (14), führten zum therapeutischen Nihilismus. Dabei sprach schon der pathologisch hohe MCV-Wert von 101 fl für einen Vitamin-B12- und Folsäuremangel. Er blieb unbeachtet. Unter Therapie mit Vitamin B12, Folsäure, den übrigen B-Vitaminen, Lecithin, Magnesium und Zink ist die PNO völlig reparabel verlaufen. Hierbei handelte es sich nicht um ein singuläres Ereignis

(13). Wir hatten zahlreiche Patienten mit derartigen „idiopathischen PNP“.

2. Beispiel: Patient mit „Alzheimer-Demenz“, DD: Creutzfeld-Jakob-Demenz:

Ein 1958 geborener Maschinenbau-Ingenieur litt seit 1989 an Migräne. Er wurde 2002 wegen einer Hypertonie Stadium I nach WHO-Kriterien auf β-Blocker und einen ACE-Hemmer eingestellt. Innerhalb weniger Wochen entwickelten sich zunehmend Desorientiertheit, Black outs, Gedächtniseinbußen, die nach Absetzen der Medikamente abklangen.

2008 wurde er erneut auf β-Blocker und Antihypertonika eingestellt. Erneut kam es – nur jetzt massiver – zu Hirnleistungsstörungen mit Totalverlust des Kurz-, Langzeit-, Arbeitsgedächtnisses, der zeitlichen und örtlichen Orientierung. Verwirrt irrte er zu Hause umher.

An pathologischen Liquorbefunden ermittelte die Neurologische Klinik:

		Normwerte
Gesamt-Tau-Protein	531 pg/ml	< 450
phosphorylisiertes Tau-Protein	117 pg/ml	< 61
Aβ1-42	573 pg/ml	< 450
S100β/β (s. g. Hirnschrankenprotein)	2,1 µg/l	< 0,07

Die Diagnose lautete: dringender Verdacht auf Creutzfeld-Jakob-Demenz. Eine Therapie erfolgte nicht.

Von uns veranlasste Laboranalysen erbrachten folgende pathologische Befunde:

Nitrosativer Stress:

NO der Exspirationsluft: 400 µg/m3 (Norm < 10,0)
Citrullin im Urin: 454 µmol/g Crea. (Norm < 100)

Nährstoffdefizite:

Coenzym Q10 im Serum: 939 µg/l (optimal > 2.500)
Vitamin-25-OH-D3 im Serum: 8 nmol/l (Norm 100 – 150)
Methylmalonsäure im Urin: 4,1 mg/g Crea. (Norm < 2,0)

Intrazelluläre Defizite:

Kalium: - 24 %
Magnesium: - 14 %
Vitamin B1: - 30 %
Vitamin B6: - 24 %

Pathologisch erhöht:

Pyruvat im Blut: 7,4 mg/l (Norm < 5,8)
neuronenspezifische Enolase NSE: 8,8 µg/l (Norm < 6,0)

Im Normbereich fanden sich Laktat im Blut, Vitamin B5, Biotin, Carnitin.

Unter Therapie mit Methylcobalamin, Biotin, α-Ketoglutarat, Nikotinsäureamid, Pyridoxal-5-Phosphat, Vitamin-B-Komplex, Vitamin C, Kalium-, Magnesiumcitrat, Coenzym Q10, 4.000 IE Vitamin D und 1.000 mg Calcium/Tag, Omega-3-Fettsäuren und Lebertran besserte sich innerhalb weniger Tage die Hirnleistung. Der Patient erschien völlig normal, zeigte aber Konzentrations- und Müdigkeitseinbrüche nach zwei- bis dreistündiger geistiger Belastung.

Was war passiert?

Der Patient erlitt 1988 einen Pkw-Auffahrunfall mit HWS-Trauma. Er entwickelte posttraumatisch ein cervico-encephales Syndrom mit Migräneattacken ab 1989. Röntgen-Funktionsaufnahmen des Genickgelenkes bestätigten die dortige Instabilität. Derartige Schäden induzieren chronische Perfusionsminderungen und Reperfusionsphänomene des Hirns mit nitrosativem Stress (15). Als Folge wird die aerobe Glukoseverwertung eingeschränkt. Es finden sich Laktazidosen Typ I, Typ II und isolierte Pyruvaterhöhungen. Das Hirn ist aber fast ausschließlich auf eine Glukoseverbrennung angewiesen. Bei Migräne-Patienten ist diese metabolische mitochondriale Störung stets nachweisbar (12, 16).

Durch Ordination von zusätzlich NO-Synthese-induzierenden Medikamenten (β-Blocker, Antihypertonika) wurde der nitrosative Stress verstärkt. Es wurde der Schwellenwert überschritten, die Hirnleistung dekompensierte infolge Blockade der Glukoseverwertung. Die erste iatrogene Blockade wurde 2002 ausgelöst, sie war noch voll reversibel, die zweite 2008 nicht mehr vollständig, da ja sechs Jahre der nitrosative Stress infolge der Genickgelenksinstabilität persistierte. Die zweite Hochdrucktherapie 2008 demaskierte lediglich die chronische schwelende metabolische Störung.

Derartige Hirnleistungseinbußen mit und ohne Myopathie finden sich relativ häufig in unterschiedlicher Schwere nach Verordnung von NO-induzierenden Medikamenten wie Statinen, Herz-, Kreislaufmedikamenten u. a. (11, 19, 20). Sie werden in der Regel nicht erkannt, sondern dem Alter, der Cholesterinämie oder der Psychosomatik zugeordnet.

Ohne optimale Vitamin-B6-Versorgung ist die Neurotransmittersynthese empfindlich gestört. Vitamin B1 ist Cofaktor der Pyruvatdehydrogenase. Vitamin B1 und B6 hemmen die Bildung von AGE (advanced glycation end-products), bedeutsam bei Zuckerkrankheiten (17). Neurone haben einen hohen Besatz für Vitamin-D3-Rezeptoren. Gerade Dopamin benötigt zur Ankopplung das Vitamin D, das im Hirn als Steroidhormon wirkt. Schon allein ein Vitamin-B12-Mangel erhöht das Risiko für Demenzentwicklungen. Mitochondriale Blockaden und Reperfusionen im Hirn verstärken die Freisetzung freier Sauerstoffradikale und damit auch die Bildung des neurotoxischen, oxidativ wirkenden Peroxinitrits, das zahlreiche FeS-haltige Enzyme irreversibel hemmt. Damit sind

degenerative Hirnprozesse einer früh beginnenden Demenz vorprogrammiert, wie in diesem Patientenbeispiel. Hohes S-100, NSE, erst recht pathologisch hohes phosphorylisiertes Tau-Protein sind Indikatoren für eine Weichenstellung in Richtung vorzeitiger Demenz. Wir haben sehr viele Patienten mit erhöhten S-100/NSE-Werten ab den 20er Lebensjahren, hohe Tau-Proteine schon ab Mitte der 30er Lebensjahre. Die Alzheimer-Entwicklung beginnt also schon messbar Jahrzehnte vor ihrem Manifestwerden. Eine Prophylaxe/Therapie ist nur mit Vitaminen und anderen Mikronährstoffen möglich, nie durch Medikamente. Letztere korrigieren doch nicht die metabolischen Störungen. Alzheimer ist eine Mitochondriopathie (18), genau wie fast alle chronischen neurologischen Erkrankungen wie Multiple Sklerose, ALS, ADS/ADHS, Autismus, CFS, FMS, Makuladegeneration und Glaukom, Epilepsien, Neuropathien, Mb. Parkinson u. a. (21).

Die Bedeutung der Mikronährstofftherapie wird zukünftig ansteigen!

Der Mensch erkrankt nicht, weil Medikamente fehlen, sondern weil biochemische Störungen im Körper ablaufen, die nicht erkannt und korrigiert werden. Prophylaktisch therapeutisch kommen bei chronischen Erkrankungen drei Hauptsäulen in Betracht:

- körperliche Aktivität
- Ernährung mit niedriger glykämischer Last und erhöhter Zufuhr langkettiger einfach und mehr ungesättigter Fettsäuren (22, 23, 24)
- Mikronährstoffe, Vitamine, Mengen-, Spurenelemente

Chronische Erkrankungen sind meist Multisystemerkrankungen mit s. g. Komorbiditäten. Es handelt sich hierbei nicht um nebeneinander existierende einzelne, isolierte Organerkrankungen, sondern um mitochondriale Funktionsstörungen als eine Entität! Metabolisch findet man immer wieder die gleichen Auslenkungen wie im Patientenbeispiel mit Demenz angeführt. Immer wieder findet sich ein ererbter und/oder ein erworbener nitrosativer Stress (10, 11, 12, 13, 25). Die ärztlichen Sprechzimmer sind mit derartigen Erkrankungen übervoll. Nur werden sie als solche nicht erkannt.

Es handelt sich nicht um die klassischen Mitochondriopathien, die Kinder, Jugendliche betreffen und mit einer hohen Letalität vor dem 30. Lebensjahr einhergehen.

Die nitrosativ-induzierten Mitochondriopathien verlaufen leichter, aber unbehandelt chronisch progredient. Im Vordergrund stehen Symptome energiebedürftiger Organsysteme. Man spricht von Neuro-, Myo-, Entero-, Immunopathien. Diese betrifft (12, 13, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 36):

- zentral, -peripher-nervale Erkrankungen und Neuro-, Myopathien, einschließlich Störungen der Sinnesorgane
- Immuninsuffizienzen, allergische und Autoimmunerkrankungen
- alle chronisch entzündlichen Erkrankungen der Atemwege, des Magen-, Darmtraktes, der Urogenitalorgane, der Haut, des Herz-, Kreislaufsystems
- chronische Erkrankungen des Bewegungsapparates
- Stoffwechselerkrankungen wie metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus II, Lipidämien, idiopathische Fettleberhepatitis und γ-GT-Erhöhungen

- onkologische Erkrankungen und Präkanzerosen
- die heute noch der Psychosomatik zugeordneten Fibromyalgie, FMS-, CFS- und MCS-Syndrome
- chronische Erkrankungen des Pankreas, Nahrungsmittelintoleranzen
- zahlreiche Endokrinopathien

Hier müssen zukünftig unbedingt praxisrelevante Impulse von der angewandten Grundlagenforschung und der Hochschulmedizin ausgehen, ansonsten verrennt sie sich auf den Holzweg der Genetik und Stammzelltherapie. Mitochondriale Forschungseinrichtungen müssen offen für neue Herausforderungen sein und ihr eigenes Dogma überwinden, dass Mitochondriopathien stets angeboren und nie erworben seien. Schon vor mehr als 10 Jahren wurde diese mitochondriale Schädigung von halogenierten Kohlenwasserstoffen publiziert. Halothan zum Beispiel (Narkosegas) schädigt irreversibel das Enzym α-Ketoglutaratdehydrogenase des Citratcyclus (35). Wenn früher ein Chirurg nach seinem Berufsleben an Hypertonie, Diabetes mellitus, koronarer Herzkrankheit und Colon-Carcinom erkrankte, war ein Zusammenhang wahrscheinlich.

Treten nach Besuch einer Schwimmhalle mit chloriertem Wasser Asthma-Anfälle oder COPD-Exazerbationen auf, handelt es sich um ähnliche Mechanismen (Dichlorbrom- und Dibromchlormethane über der Wasseroberfläche). Die neurotoxischen Wirkungen begaster asiatischer Container mit Textilien oder Spielwaren, die Zollpersonal, Lageristen oder Verkäuferinnen sofort spüren, beruhen auf ihrer Mitochondrientoxizität. Ebenso gehören hierzu viele Berufserkrankungen, die Umgang mit neurotoxischen halogenierten Lösemitteln, nitrosen Gasen usw. hatten. Außerdem: Myopathien und Polyarthralgien unter Statintherapie sind auch Mitochondriopathien, behandelbar durch Mikronährstoffe.

Wie weit dieses Ziel liegt, ist fast täglich in der medizinischen Presse zu lesen. Diabetiker zeigen im Blut einen bis um 75 % niedrigeren Vitamin-B1-Spiegel als Gesunde. Die renalen Vitamin-B1-Verluste sind bei Typ-II-Diabetes (insulinunabhängig) 16-, bei Typ-I-Diabetes (insulinpflichtig) 24-fach höher als bei Kontrollpersonen (33). Wir erwähnten, ohne B1 ist ein Pyruvatabbau nicht möglich, so dass eine Laktazidose entsteht. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung stellte fest: „Diabetiker brauchen keine Vitamine“ (Medical Tribune vom 4.8.2006). Dass die HOPE-Studie mit Vitamin E bei 4.000 Diabetikern nicht die erhofften Resultate erbrachte, ist damit erklärbar.

In den 2008 publizierten S3-Leitlinien „kolorektales Karzinom“ wurde zur Prävention fünfmaliger Obst- und Gemüseverzehr und die Reduktion des Fleischverzehrs empfohlen. Die jetzt publizierten Daten der Oxfort-Kohorte der internationalen EPIC-Studie (European Prospektive Investigation into Cancer and Nutrition) ergaben ein um 39 % höheres Dickdarmkrebsrisiko bei Vegetariern gegenüber moderten Fleischessern (34). Dass Vegetarier Eisen-, Vitamin-B12- und Vitamin-D-Defizite haben, ist bekannt. Wie nitrat- und pestizidreich Obst und Gemüse sein können, publizierte Ökotest 2003 in einer Publikationsserie. Biocide schädigen Mitochondrien!

Vitamin-D-Mangel korreliert insgesamt mit erhöhten Mortalitäts-, Immunstörungs- und Krebsraten. In Deutschland liegen 70 % der Personen mit ihrem Vitamin-D-Spiegel unter dem Schwellenwert von 50 nmol/l (37), geriatrische Patienten liegen noch tiefer (38). Optimale Blutspiegel an 25-OH-D3 über 100 bis 150 nmol/l sind im Gegensatz zu

südlichen Ländern bei uns ohne Substitution von 3.000 bis 4.000 IE pro Tag nicht erreichbar.

Wenn ein Ernährungswissenschaftler betonte, dass der Vitaminbedarf an D3 durch täglich kurze Sonnenlichtexposition gedeckt wäre, offenbart dies extreme Wissenslücken (3). Die britische RECORD-Studie mit Vitamin D und Calcium hätte außerdem keine Frakturunterschiede bei Senioren gegenüber den Kontrollpersonen gebracht (3). Deren Nierenwerte blieben unbeachtet.

Die Bedeutung des Vitamin D in der gegenwärtigen Medizin blieb unbeachtet. Die Referenzwerte sind eindeutig zu niedrig angesetzt, ebenso die täglichen Zufuhrempfehlungen. Sie richten sich auf die Vermeidung einer Osteomalazie, nicht nach Optimalwerten. Dies betrifft übrigens die meisten Zufuhrempfehlungen für Mikronährstoffe,die auf Vermeidung von Mangelzuständen orientieren.

Weswegen haben fast alle Zellsysteme dann Vitamin-D3-Rezeptoren, besonders Immunzellen? Weswegen verhindert eine blande D3-Zufuhr in den ersten Lebensjahren den Ausbruch eines Typ-I-Diabetes ab 15. Lebensjahr? Weswegen wirkt Vitamin D3 bakterizid, Blutdruck senkend? Warum ist die Letalität bei Blut-Vitamin-D3-Spiegeln < 20 ng/ml 2-fach, an tödlichen Herz-, Kreislauf 2,2-fach höher als bei Personen mit D3-Konzentrationen über 30 ng/ml (39)? Zahlreiche Studien wiesen auf die inverse Korrelation von Krebserkrankungen und Vitamin-D-Konzentrationen hin.

In einer vierjährigen Interventionsstudie bei 1.179 postmenopausalen Frauen lag unter Vitamin D plus Calcium die Krebserkrankungsrate um 60 % niedriger als in der Kontrollgruppe (alle Krebsarten) (40). Solange Äußerungen inkompetenter „Experten“ in Massenmedien publik werden, solange werden auch irreführende Pressemeldungen wie „Mit Vitaminen früher ins Grab“ (Ärztl. Praxis, Nr. 11, 13.3.2007) von inkompetenten Medizin-Journalisten nicht abklingen. Die Gefahr derartiger Fehlurteile ruft Protagonisten auf den Plan, die mit Tunnelblick die kardiovaskuläre Mortalität senken wollen, u. a. Prof. S. Yusuf. Mit Verordnung einer „Polypille“ will er eine Reduktion koronarer Herzerkrankungen um 62 % und von Schlaganfällen um 48 % erreichen. Er empfiehlt deren Einnahme für gesunde Personen, und zwar flächendeckend.

Die Zusammensetzung der Polypille besteht aus 100 mg ASS, dem Cholesterinsynthesehemmer Simvastatin zu 20 mg, dem Antihypertonika Ramipril zu 5 mg und dem β-Blocker Atenolol zu 50 mg sowie dem Diuretikum Hydrochlorothiazid zu 12,5 mg.

Weiß überhaupt der Kardiologe der McMaster-University Hamilton (Kanada), welche Auswirkungen derartige Dauermedikationen auf den Organismus haben, dass er den Teufel mit dem Belzebub austreiben will, indem er Mitochondrien schädigt? Cave canem!

Schlussfolgerungen:

Die meisten Mikronährstoffstudien der vergangenen 20 Jahre basierten auf der Antioxidantientheorie und der kardiovaskulär-toxischen Wirkung von Homocystein. Es kamen z. T. hochdosierte Einzelsubstanzen wie Vitamin E oder Vitaminkombinationen z.

T. mit Spurenelementen zum Einsatz. Ein reduktionistisches Herangehen führte dazu, dass die am meisten untersuchten Substanzen wie D-α-Tocopherol und β-Karotin eingesetzt wurden. β-Karotin erwies sich hochdosiert als „schwarzes Schaf“ unter den Antioxidantien. β-Carotin wirkt als Antioxidans nur bei niedrigem Sauerstoffpartialdruck (Burton, G. W., Ingold, K.: Science 224 (1984) 569 – 573. In der Lunge mit ihrem hohen PO2 konnte β-Karotin nicht protektiv wirken, so dass die Bronchialkrebsrate bei hochdosiertem β-Karotin anstieg. Die Studienplaner sahen nur die „antioxidative“ Eigenschaft, beherrschten jedoch nicht die Klaviatur der Mikronährstoffsupplementation, β-Karotin wird unter Sauerstoff zu toxischen Aldehyden oxidiert. Diese schädigen das Zellchromatin, aktivieren Transkriptionsfaktoren NFKB, AP-1 und die Bildung von Sauerstoffradikalen. Mit toxischen Aldehyden beschäftigte sich früher der hochverehrte Prof. K. Esterbauer (Graz). Er wies stets darauf hin, dass die Bildung der Aldehyde bis hin zum 4-Hydroxynonenal nur durch schwefelhaltige Aminosäuren, z. B. Acetylcystein, verhindert werden kann.

D-α-Tocopherol hochdosiert ist auch nicht ohne Probleme. In der Natur kommt Vitamin E stets als Gemisch mit allen 8 Vitameren vor (α, β, γ, δ-Tocopherole und –Trienole). D-α-Tocopherol verdrängt hochdosiert die übrigen Vitamere. Die große Menge von α-Tocopherol im menschlichen Körper bewirkte, dass Forschungen zu den übrigen E-Vitameren vernachlässigt wurden. 70 % des Vitamiin E aus unserer Ernährung liegt als γ-Tocopherol vor. Seine Konzentration im Blut ist geringer als α-Tocopherol, weil es schenller resorbiert, im Gewebe verteilt und verbraucht wird. Heute weiß man, dass γ-Tocpherol und δ-Trienole wirksame Gegenspieler des nitrosativen Stresses sind. Vor 10 bis 20 Jahren war dieser noch völlig unbekannt. Delta-Tocotrienol reichert sich 95-fach stärker in den Endothelzellen als α.Tocopherol an.

In den 30 Jahren des 20. Jahrhunderts warnte der Ernährungswissenschaftler E. Kollath (Rostock) davor, mit Einzelsubstanzen in Redoxgleichgewichte einzugreifen, da sie Redoxblockaden auslösen können. Eine Kette kann nur so stark sein, wie ihr schwächstes oder ihre schwächsten Glieder stark sind. Mikronährstoffe als Radikalefänger sind janusköpfig, da sie nach Elektronenaufnahmen selbst radikalisch wirken. Dies betrifft Vitamin C, E, Coenzym Q10, β-Karotin, Omega-3-Fettsäuren,Cystein, Melatonin, aber auch zahlreiche Transitionsmetalle wie Eisen, Selen, Mangan, Kupfer u. a. Die Redoxkaskade darf folglich keine Lücken aufweisen. Dieser Umstand wurde in allen Studien nie beachtet. Drei bis fünf Geigen machen noch längst kein Orchester. Genau dies wurde aber versucht. Im Gegensatz zu pharmakologischen Studien mit Monosubstanzen ist dies bei Mikronährstoffen nicht möglich.

Kollath wies auch auf die Bewahrung der Lebendigkeit der Nahrungsmittel, d. h. den Elektronenreichtum natürlicher Nahrungsmittel hin. Er warnte vor einer zunehmenden Be- und Verarbeitung von Grundnahrungsmitteln. Genau dies ist aber eingetreten (typisches Beispiel Milch). Sie beginnt schon mit der unnatürlichen Fütterung von Nutztieren durch Mast-, Kraft- und Käfig- oder Stallhaltung.

Eine Mikronährstoffstudie mit Antioxidantien in den USA (Fast food) und im Pongau (Österreich) ergäbe mit Sicherheit divergierende Resultate, da im Pongau 60 % der Landwirtschaft biologisch wirtschaftet und dem Konsumenten elektronen- und photonenreiche Nahrungsmittel auch pestizidfrei anbietet.

Unverändert bleibt die Tatsache, dass auch Multivitamine eine reichhaltige Mischernährung nie ersetzen könne. Die s. g. sekundären Pflanzeninhaltsstoffe wie Phenolsäuren, Flavonoide, Sulfide, Glucosinolate, Carotinoide, Phytosterine u. a. sind nicht ersetzbar. Sie regenerieren, schützen Vitamine. Nehmen sie Elektronen auf, bleiben sie stabil. Sie können nicht radikalisch wirken (Watzl, B., Lützmann, C.: Bioaktive Substanzen in Lebensmitteln, Hippokrates-Verlag 1995). Sie wirken natürlich nur, wenn das reichhaltige Angebot von Frühjahhr bis Herbst genutzt wird. Eine Fast-food- und Pizza-Generation wird ihre Probleme kriegen (z. B. toxische Aldehyde und hohe Nitratgehalte von Pommes frites).

Alle Studien über Mikronährstoffe ließen die Bedeutung des nitrosativen Stresses außer Acht, da die Erkenntnisse und deren Bedeutung damals noch nicht vorlagen. Seine Auswirkungen auf die Oxidation von Transitionsmetallen, damit Mitochondrien- und andere Enzymfunktionen, erklärt Chronizität, Multimorbidität von Erkrankungen, aber z. T. auch die Resultate von Antioxidantienstudien. Wenn die Medizin zukünftig kostengünstige und effektive Prophylaxe- und Therapiestrategien entwickeln will, kommt sie nicht an den Mitochondrien vorbei. In einem Konsenspapier zur Genstabilität durch Mikronährstoffe (Fenech, M., Ferguson, L. R., Mutations-Research 475 (2001) 1 – 183) stellten zusammenfassend internationale Wissenschaftler fest:

- die derzeitigen Mikronährstoffempfehlungen beruhen auf dem Vermeiden von Mangelkrankheiten

- es existiert ein geringes Wissen über simultane Effekte multipler Mikronährstoffdefizite

- unbekannt sind Interaktionen zu Gen- und damit Enzympolymorphismen (z. B. hemmt α-Tocopherol die Glutathiontransferase Pi)

- es existieren keine fundierten Kenntnisse über das mitochondriale Genom, dessen oxidativen Stress und Bedeutung der Mikronährstoffe

Wir sind der Meinung, dass eine Vitamin-, Spurenelement-Supplementation in zweifach höherer Dosierung als die Tagesempfehlungen heute prophylaktisch bedenkenlos ist. Für Behandlungen chronischer Erkrankungen sind gezielt, indiziert höhere Dosierungen erforderlich, die durch erfahrene Ärzte gesteuert werden müssen.

Unbestritten sind Medikamente bei Akutbehandlungen und Therapien chronischer Erkrankungen erforderlich und z. T. noch nicht ersetzbar. Bei Dauertherapien chronischer Erkrankungen sind ihre bedenklichen Nebenwirkungs- und Komplikationsraten höher als durch mäßig dosierte Multivitamin-, Spurenelementpräparate.

Es existieren zahlreiche Studien mit positiven Resultaten über Mikronährstoffsupplementation. Um einige Beispiele zu nennen:

Vitamin C bei Stresshypertonie
Mb. Raynaud, Helicobacter-pylori-Infektionen
Magenschleimhautprotektion bei Therapie mit ASS

Coenzym Q10 bei Migräne und Mb. Parkinson

Vitamin B2 bei Migräne

Multivitamine und Tuberkulin-Therapie bei Blasenkarzinom

Multivitamine bei Alzheimer-Demenz (Rotterdam-Studie)

Polyenfettsäuren bei Herzrhythmusstörungen

Coenzym Q10 bei

- Cardiomyopathie und Herzinsuffizienz
- in der Sekundärprävention des Myokardinfarktes
- bei Parodontose

Multivitamine bei

- chronischen Leberschäden (Child B und C)
- bei Diabetes mellitus
- bei Makuladegeneration

Vitamin D zur Prophylaxe des Colon-Carcinoms

Wir könnten seitenweise die Literatur hierzu anführen. Wer nicht sehen will, sieht eben keine positiven Resultate. Wenn derartige Urteile in Massenmedien erscheinen, disqualifizieren sich derartige Experten von selbst.

Doz. Dr. sc. med. Bodo Kuklinski
Facharzt für Innere Medizin/Umweltmedizin
Diagnostik- und Therapiezentrum für umweltmedizinische Erkrankungen
Wielandstr. 7, 18055 Rostock, DEUTSCHLAND
Tel. ++49 (0)381 – 490 74 70, Fax: ++49 (0)381 – 490 74 72
E-Mail: office@dr-kuklinski.info

Literatur:

1. Heancy, M. L., Gardner, J. R., Karasavvas, N. et al.: Vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of antineoplastic drugs. Cancer Res. 68 (2008) 8.031 - 8.038

2. Lippman, S. M., Klein, E. A., Goodman, P. J. et al.: Effect of selenium and vitamin E on risk of prostatacancer and other cancers: the selenium and vitamin e cancer prevention trial (SELECT), JAMA 301 (2009) 39 – 51

3. Profil online, www.profil.at (articles from 30.1.2006)

4. Bjelakovic, G., Nikolova, D., Gluad, L. L. et al.: Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention. JAMA 297 (2007)

5. Look, M. P.: Einseitige Berichterstattung über neue Antioxidantien-Studie. J. Preventive Med. 3 (2007) 364 – 367

6. Brown, B. G., Zhao, X. Q., Chait, A. et al.: Simvastatin and niacin, antioxidant, vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. N. Engl. J. Med. 345 (2001) 1.538 - 1.592

7. Cook, N. R., Alber, C. M., Gaziano, J. M. et al.: An randomized factorial trial of vitamin C and E and beta-carotene in the secundary prevention of cardiovascular events in women: results from the Women's Antioxidant Cardiovascular Study. Arch. Intern. Med. 167 (2007) 1.610 - 1.618

8. Miller, E. R., Pastor-Barrinso, R., Dalal, D. et al.: Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation increase all-cause mortality. Ann. Intern. Med. 142 (2005) 37 – 46

9. Kuklinski, B.: Zur Praxisrelevanz von nitrosativem Stress. Umwelt, Med. Gesellsch. 18 (2005) 95 – 106

10. Kuklinski, B.: Nahrungsfett, metabolisches Syndrom, mitochondriale Zytopathie. OM & Ernähr. 120 (2007) F4 - F10

11. Kuklinski, B.: Praxisrelevanz des nitrosativen Stresses, 1. Mitteilung: Diagnostik und Therapie neurologischer Erkrankungen. OM & Ernährung 124 (2008) F13 - F30

12. Kuklinski, B.: Praxisrelevanz des nitrosativen Stresses. 2. Mitteilung: Therapie internistischer Erkrankungen. OM & Ernährung 125 (2008) F16 - F33

13. Ames, B. N., Elson-Schwab, J., Silver, E. A.: High vitamin therapy stimulates variant enzymes with decreased coenzyme binding affinity (increaseed km): relevance to genetic disease and polymorphisms. Am. J. Clin. Nutr. 75 (2002) 616 – 658

14. v. d. Berg, A., Riezler, R., Naurath, H. J.: Vitamin-B-Mangel im Alter. Münch. Med. Wschr. 135 (1993) 506 – 509

15. Kuklinski, B.: Das HWS-Trauma. Aurum-Verlag Bielefeld (2006)

16. Okanda, H.: Plasma lactic acid and pyruvic acid levels in migraine and tension-typ headache. Headache 38 (1998) 39 – 42

17. Booth, A. A., Khalifah, R. C., Hudson, B. G.: Thiamin pyrophosphate and pyridoxamin inhibit the formation of antigenic advanced glycation end-products. Biochim. Biophys. Res. Comm. 220 (1996) 113 – 119

18. Mecocci, P., McGarvey, U., Beal, M. F.: Oxidative damage to mitochondrial DNA is increased in Alzheimer's disease. Ann. Neurol. 36 (1994) 743 – 751

19. Wagstaff, L. R., Milton, M. W., Arvik, B. M. et al.: Statin induced memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature. Pharmacother. 23 (2003) 871 – 880

20. Golomb, B. A., Evans, M. A.: Statin adverse effects. A review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. Am. J. Cardiovasc. Drug 8 (2008) 1 – 46

21. Kidd, P. M.: Neurodegeneration from mitochondrial insuffiziency: nutrients, stem cells, growth factors, and prospects for brain rebuilding using integrative management. Altern. Med. 10 (4) 2005, 268 – 293

22. Skulachev, V. P.: Fatty acid circuit as a physiological mechanism of uncoupling of oxidative phosphorylation. FEBS Lett. 294 (1991) 158 – 162

23. Wojtczak, L., Schönfeld, P.: Effect of fatty acids on energy-coupling process in mitochondria. Biochim. Biophys. Acta 1183 (1993) 41 – 57

24. Wojtczak, L., Wieckowski, M. R.: The mechanism of fatty acid-induced proton permeability of the inner mitochondrial membrane. J. Bioenerg. Biomembr. 31 (1999) 447 – 455

25. Pall, M. (edtr.): Explaining "unexplained illnesses". Harrington Park Press New York (2007)

26. Petersen, K. F., Dufour, S., Befroy, D. et al.: Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 350 (2004) 664 – 671

27. Ritov, V. B., Menshikova, E. V., He, J. et al.: Deficiency of subsarcolemmal mitochondria in obesity and type 2 diabetes. Diabetes 54 (2005) 8 – 14

28. Behan, W. M. H., Holt, J., Kai, D. H. et al.: In vitro study of muscle aerobic metabolism in chronic fatigue syndrome. J. Chr. Fat. S. 5 (1999) 1 – 7

29. Myhill, S., Booth, N. E., Melaren-Howard, J.: Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction. Int. J. Clin. Exp. Med. 2 (2009) 1 – 16

30. Pongratz, D. E., Späth, M.: Morphologic aspects of fibromyalgia. Z. Rheumatol. 57, Suppl. 2 (1998) 47 – 51

31. Shapira, A. H. V., Mann, V. M., Dexter, D. et al.: Anatomic and disease specifity of NADH-CoQ reductase (omplex I) deficiency in Parkinson's disease. J. Neurochem. 55 (1990) 2142 – 2145

32. Pall, M. L.: NMDA-sensitization and stimulation by peroxinitrite, nitric oxide and organic solvents as the mechanism of chemical sensitivity in multiple chemical sensitivity. FASEB J. 16 (2002) 1407 – 1417

33. Thomalley, P. J. et al.: High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. Diabetologia 50 (2007) 2164 – 2170

34. Key, T. I., Appleby, P. N., Spencer, E. A. et al.: Cancer incidence in vegetarians: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Oxford). Am. J. Clin. Nutr. 11 (2009) in press

35. Bruschi, S. A., Lindsay, L. G., Crabb, J. W.: Mitochondrial stress protein recognition of inactivated dehydrogenases during mammalian cell death. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998) 13413 – 13418

36. Tollefsen, E., Langhammer, A., Bjermer, L. et al.: Allergy: a systemic disease? Pediatr. Allergy Immunol. 19 (2008) 730 – 736

37. Bayer, W.: Vitamin D. Ernährung und Med. 24 (2009) 21 – 22

38. Scharla, S.: Vitamin-D-Mangel beim geriatrischen Patienten. Internist. Praxis 49 (2009) 355 – 362

39. Dobnig, H., Pilz, S., Scharnagl, H. et al.: Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25 dihydroxyvitamin D levels with all cause and cardiovascular mortality. Arch. Intern. Med. 168 (2008) 1340 – 1349

40. Lappe, J. M., Travers-Gustafson, D., Davies, K. M. et al.: Vitamin D and calcium supplementation reduced cancer risk: results of a randomized trial. Am. J. Clin. Nutr. 85 (2007) 1586 – 1591

Der Verfasser ist seit 40 Jahren praktizierender Facharzt für Innere Medizin und u. a. Mitglied der Gesellschaft für angewandte Vitaminforschung (GVF).

versendet von Ralf Kollinger