

Praxisrelevanz des nitrosativen Stresses

2. Mitteilung: Therapie internistischer Erkrankungen

Doz. Dr. sc. med.
Bodo Kuklinski
Dr. med. univ.
Charlotte Philipp

Einleitung

Über diagnostische/therapeutische Massnahmen des nitrosativen Stresses verweisen wir auf die 1. Mitteilung [1]. In der ersten Mitteilung wiesen wir darauf hin, dass chronische Erkrankungen Multisystemerkrankungen sind, die als Entität aufgefasst werden müssen. Mehrheitlich liegt ihnen ein nitrosativer Stress zugrunde. Er erklärt die organübergreifenden Multiorgansymptome. Die facharztspezifische Partikularisierung des Patienten hemmt die ganzheitliche Betrachtung der Pathogeneseketten, die durch NO-induzierte mitochondriale Funktionsstörungen ausgelöst und unterhalten werden. Fehldiagnosen werden hierdurch Tür und Tor geöffnet, wie „Vergiftung, chronische Borreliose, psychosomatische Störungen“ etc. Der Facharzt behandelt Symptome seines zuständigen Organsystems evidenzbasiert. Für Akuterkrankungen ist dies unumgänglich, für die Dauertherapie janusköpfig, da sich die zugrunde liegenden Mitochondriopathien unerkannt wie ein unterirdischer Schwelbrand weiter ausbreiten. Noch schlimmer, evidenzbasierte Therapien können mitochondriale Störungen intensivieren. Die Folgen sind das Versagen der kurativen Medizin bei chronischen Erkrankungen mit ihren Sekundärkomplikationen. Das Heil wird in der Genetik und den Stammzelltransplantationen gesucht. Diese stellen Eingriffe in hochkomplexe vernetzte Abläufe des Organismus dar und das ohne ausreichende Kenntnis der Zusammenhänge und Auswirkungen unseres ärztlichen Handelns.

Drei Beispiele sollen evidenzbasierte iatrogene Schädigungen von Personen unterstreichen:

1. Beispiel

Patientin Frau E., J., geb. 1944, Unternehmerin

	Symptome	Therapie	Biochemische Folgen
1995	erhöhter Ruhepuls unter Stress	β-Blocker, Statine	Beide induzieren die NO-Synthese
1998	Diabetes mellitus Typ II	Metformin	Laktazidose
1999	Bouchard-Arthrose, Hypertonie	Cortison, MTX, ACE-Hemmer	Immunsuppression, NO-Synthese ↑
2005	Refluxösophagitis mit Sodbrennen	Protonenpumpenhemmer	Senkung der Vitamin-B12-Resorption

Wertung

Der erhöhte Ruhepuls hätte primär mit Kalium, Magnesium behandelt werden müssen, da Stress zu Kalium-, Magnesiumverlusten führt. Intrazelluläre K⁺, Mg⁺⁺

Analysen hätten ausgereicht. Die Einstellung auf den β-Blocker steigerte das Diabetes-mellitus-Risiko und die NO-Synthese. Cholesterinsynthesehemmer induzieren ebenfalls die NO-Synthese. Der Pankreas ist empfindlich auf nitrosativen Stress. NO-typische Arthropathie ist die spindelförmige Schwellung der Finger-Mittelgelenke (Bouchard). Sie spricht sehr schnell und gut auf Vitamin B12 an, da dieses NO sehr rasch auf Normwerte senken kann. Der chronische, medikamentös induzierte nitrosative Stress löst durch Fe-Oxidation die Relaxation der glatten Muskulatur aus, in diesem Falle des Mageneingangs-Sphinktermuskels. Auch hier wäre eine Vitamin-B12-Therapie kausal wirksam gewesen. Stattdessen erfolgte evidenzbasiert die PPI-Ordination, die das Vitamin-B12-Defizit verstärkt. Alle ordinierten Medikamente induzierten und promovierten den nitrosativen Stress.

Bei der Vorstellung in unserer Ambulanz im April 2008 fanden sich pathologisch

NO der Expirationsluft: 1.037 µg/m³ (Norm < 10,0)
Laktat/Pyruvat-Ratio: 62 : 1 (< 20 : 1)
Methylmalonsäure im Urin: 3,16 mg/g Creatinin (Norm < 2,0), damit deutliches Vitamin-B12-Defizit
Vibrationsempfinden an beiden Grosszehengrundgelenken: 6/8, damit beginnende sensible Polyneuropathie

Unsere Behandlung führte zum Absetzen aller Medikamente und zu einer normalen Stoffwechsellage.

2. Beispiel

Patient W., A., geb. 1936, Gemüsehändler

Eigene Befunde April 2008

NO der Expirationsluft: 236 µg/m³ (< 10,0)
Laktat/Pyruvat-Ratio: 101 : 1 (< 20 : 1)
Vibration Zehengrundgelenke: bds. 0/8
Methylmalonsäure im Urin: 4,6 mg/g Creatinin

Wertung

Die 27-jährige Einnahme von NSAR erhöhte das Risiko für eine Magen-Neoplasie. Wir hätten die Lumbalgie mit Vitamin B12 und Muskeltraining therapiert. Die Ordination von Fibraten und PPI steigerten den nitrosativen Stress, die Laktazidose, die Vitamin-B12- und Vitamin-C-Defizite. Fünf Jahre nach Beginn der NSAR-Behandlung entwickelte sich klinisch das chronische ATP-Defizit, es musste in kurzen Intervallen gegessen werden. Die Refluxösophagitis war schon Hinweis auf

	Symptome	Medikamente	Biochemische Folgen
seit 45. Lebensjahr (1981)	Lumbalgien	Voltaren, Ibuprofen bis 2008	Vitamin-B12-Defizit, Vitamin-C-Defizit des Magensaftes
1986	Nahrungskarenzintervalle vierstündlich		Energie-ATP-Mangel
1995	Refluxösophagitis	PPI	Verstärkung des Vitamin-B12-Defizites
1996	Fettleber, Gallensteine	Fibrate	Laktazidose
1998	burning feet, Harnblasenentleerungsstörung		vermutlich schon Neuropathie
2007	Carcinoid-OP des Magens (Gastrin > 3.000 ng/l, Norm < 90), Serum-Vitamin B12 89,6 ng/l (!)		Folge des chronischen B12- und Vitamin-C-Defizites
2008	Siegelring-Carcinom des Magens – Gastrektomie		

○ eine gesteigerte intestinale NO-Synthese und einen Vitamin-B12-Mangel, der durch Hemmung der Salzsäuresynthese (Protonenpumpenhemmer) verstärkt wurde. NO hemmt die Pyruvatverwertung und die mitochondriale Atmungskette, so dass zwangsläufig nutritive Kohlenhydrate zu Fett metabolisiert wurden (Fettleber) [1, 2, 3]. Die 1998 einsetzenden „brennenden Füße“ und die Blasenentleerungsstörungen (Miktion nur noch im Stehen und träufelnd bei fehlendem Miktionsdrang trotz voller Blase) waren schon Hinweis auf periphere und vegetative Polyneuropathien. Der exzessive B12-Mangel 2007 hatte seine Ursache im nitrosativen Stress, er war Wegbereiter für die neurologische Schädigung.

Auch die Cholecystolithiasis war Folge des nitrosativen Stresses und nicht zufallsbedingt. Die Löslichkeit des Cholesterols im Gallensaft hängt nach Admirand/Small von den biliären Konzentrationen an Cholesterol, Gallensäuren und Phospholipiden ab [5]. Der lithogene Index LI errechnet sich:

$$LI = \frac{\text{Mol \% Cholesterol}}{Y}$$

Y ist die maximale Cholesterollöslichkeit nach Thomas/Hofmann [6] und errechnet sich:

$$Y = 4,86 + 39,3 \cdot X - 74,4 \cdot X^2 + 0,88 \cdot X^3$$

X ist das molare Verhältnis von

$$\frac{PL}{GS + PL}$$

Ein LI > 1 signalisiert eine Cholesterolübersättigung der Gallenflüssigkeit.

Es existieren zwei limitierende Enzyme der Cholesterol-Homöostase:

- die HMG-CoA-Reduktase
- die hepatische 7α-Hydroxylase

Beide Enzyme zeigen eine diurnale Rhythmik mit der höchsten Aktivität um Mitternacht. Ersteres induziert die Cholesterol- und Coenzym-Q10-Synthese. Die 7α-Hydroxylase leitet die Gallensäurensynthese aus Cholesterol durch Hydroxylierung an der 7er Position des Cholesterinringes ein. Diese Reaktion wird durch das Cytochrom-P450-System katalysiert. Als Hämproteine werden auch diese durch NO gehemmt. Weitere Hydroxylierungen laufen in den Mitochondrien ab, die zur Bildung der primären Gallensäuren führen. Deren Verhältnis im Gallensaft beträgt Cholsäure: Chenodesoxycholsäure: Desoxycholsäure: Lithocholsäure 1: 1 : 0,4: Spuren [7]. Folgen sind Cholesterolämie, aber auch biliäre Cirrhosen. Durch Behandlung des nitrosativen Stresses konnten wir drei Frauen mit biliärer Cirrhose heilen. Die Leberwerte normalisierten sich, Chenodesoxycholsäure-Einnahmen waren nicht mehr nötig.

Die Synthese der 7α-Hydroxylase (= Monooxygenase) wird aktiviert durch Cholesterin, Schilddrüsenhormone, Corticoide und Vitamin C.

Hypothyreote Stoffwechsellage und Vitamin-C-Defizite sind weitere Ursachen für Cholesterinämien. Jeder Vitamin-C-Konzentrationsanstieg um 27 µmol/l Blut senkt die Prävalenz der Gallensteinbildung um – 13% [8], ein Umstand, der zur Gallensteinauflösung genutzt werden kann. Da die 7α-Hydroxylase ein FeS-haltiges Enzym ist, wird sie durch nitrosativen Stress gehemmt. Hierin findet sich eine dritte Ursache der Cholesterinämie. NO kann durch Vitamin B12, γ-Tocopherole, -Trienole inhibiert werden, die gemeinsam mit Vitamin C die Litholyse begünstigen.

Da nitrosativer Stress vererbt werden kann, sind die familiäre Cholecystolithiasis und/oder die Cholesterinämie die Regel. Nach wie vor werden als Ursache der

Cholesterolerhöhungen nutritive Faktoren beschuldigt, wie zuviel Fett, Ei etc. – was aus biochemischer Sicht noch nie wissenschaftlich begründbar war.

Nach Entfernung der Isoprenseitenkette des Cholesterins (in den Mitochondrien) entsteht Propionyl-CoA, das über Methylmalonyl-CoA und Succinyl-CoA in den Zitratzyklus einfließt und der NADH- bzw. FADH-Synthese dient. Die Methylierung benötigt Vitamin B12, Biotin und Magnesium, die bei nitrosativem Stress defizitär sind. Statt die Methylgruppe mit Hilfe des Vitamin B12 auf Methylmalonyl-CoA zu übertragen, entstehen Methylmalon- und -citronensäure. Sie sind bei erhöhten Konzentrationen ein Mass für den Vitamin-B12-Mangel und nicht die nach wie vor gehandhabten sinnlosen Serum-B12-Analysen, die untere Referenz-B12-Spiegel noch mit 180 bis 200 pg/ml anführen.

Erstmals wies ein Artikel in der Münchner Medizinischen Wochenschrift von 1993 auf diese Fehlwertung der B12-Serumanalysen hin und schlug stattdessen Methylmalon- oder -citronensäure-Analysen im Urin vor, ebenso statt Vitamin B6 im Serum auf Cystathioninkonzentrationen im Urin [9]. Dies war vor mehr als 15 Jahren!

Weitere Publikationen erschienen in Abständen bis zur Gegenwart [10, 11, 12, 13]. Neuerdings bietet sich die Analyse auf Holotranscobalamin als Frühmarker des B12-Mangels an.

Ohne ausreichende B12-Versorgung entstehen ernste Stoffwechselstörungen wie

- DNA-Synthesestörung
- Myelinscheiden-Schädigung durch pathologische Fettsäuresynthese
- gestörte endogene Coenzym-Q10-Synthese
- gestörte Methioninsynthese
- Hypomethylierungen von Neurotransmittern, Phospholipiden, RNA, DNA, Aminen, einschliesslich Histamin u. a. infolge Defizites an S-Adenosylmethionin (S-AM)

Die Carcinome des Magens waren u. E. Therapiefolgen.

3. Beispiel

Die 1952 geborene Patientin W., G. erlitt 1995 ein HWS-Trauma. Nachfolgend entwickelte sie ein metabolisches Syndrom mit Übergewicht, Triglyceridämie, Cholesterinämie, Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II. Zusätzlich die Symptome von CFS, FMS und MCS.

Evidenzbasiert erhielt sie durch diverse Ärzte 18 Medikamente wie folgt

Metformin, Ramipril, Rocaltrol, Paracodin, Simvasta-

tin, Apsomol-Spray, Vigil, Fibrat, Spirobeta, Pangrol, Allopurinol, Querto, Paracodin, L-Thyroxin, Domperidon, Oculotect, Siccapos-Gel, Toremcor, Vobaderm

Es handelt sich um die typische Multiorgansymptomatik infolge eines cervico-encephalen Syndroms [14].

Unsere Befunde vom 12.7.2007 ergaben

Laktat/Pyruvat-Ratio:	225 : 1 (< 20 : 1)
Creatinkinase:	326 U/l (< 170)
MCV:	98 fl (< 95)
NSE:	12,6 µg/l (< 6,0)
S-100:	0,15 µg/l (< 0,07)
NO der Expirationsluft:	674 µg/m³ (< 10)
Methylmalonsäure im Urin:	3,4 mg/g Crea. (< 2,0)
Vibrationsmessung der Zehengrundgelenke:	3/8 (Norm 8/8)

Wertung

Die Patientin suchte uns wegen der 12-jährigen Leidensgeschichte auf, die nicht durch die Polyphragmasie günstig beeinflusst werden konnte. Klinisch im Vordergrund standen die Beschwerden des CFS, MCS und des FMS.

Auch hier war die mitochondriale, NO-induzierte Funktionsstörung mit Schädigung von Neuronen (NSE ↑), Gliazellen und Myelinscheiden (S-100 ↑), der Muskulatur (CK ↑) mit Vitamin-B12-Defizit nachweisbar. Es handelte sich um eine typische mitochondriale Encephalo-, Neuro-Myopathie infolge Laktazidose Typ II (ICD10 E 87.2).

Unter der entsprechenden Therapie besserten sich alle Symptome. Alle Medikamente konnten abgesetzt werden, unter denen sich typische NO-Stimulatoren und Mitochondrienschädigende Pharmaka befanden wie Fibrat, Statin, Metformin, Ramipril, Carvedilol. Ein zusätzliches β-Mimetikum (Salbutamol-Spray) erhöhte den Sympathicustonus. Die evidenzbasierte Pharmakotherapie war als Dauertherapie ungeeignet, Folgeschäden zu vermeiden und vor allen die Lebensqualität zu bessern.

Stoffwechselstörungen und metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom ist eine typische mitochondriale Pyruvatverwertungsstörung mit zahlreichen Multiorgansymptomen. Kernpunkt der Therapie ist Kohlenhydratrestriktion und mehr Nahrungsfett. Die Fettleber und Adipositas mit Fetten behandeln, und zwar mit den richtigen!

Nach den Jahresend-Feiertagen werden wie jedes Jahr auch jetzt im Januar 2009 wieder zahlreiche Klagen Betroffener eingehen. Ursache: Ernährungs-

sünden durch Kuchen, Gebäck, Alkohol, Süßigkeiten („Ich konnte doch bei der Einladung den Kuchen nicht ablehnen“).

Das Wiederaufflammen der Symptome umfasst

Meteorismus, Diarrhoen, Reizdarm, Gewichts-, Blutdruckanstieg, Muskel-, Gelenkschmerzzunahme, FMS, Müdigkeits-, Erschöpfungszunahme, Schwindel, Tunnelblick, Apnoe, Migräne, Laktose-Intoleranz, Reizblase, Cystitis, Prostatitis, Hämorrhoidenschub, Hautekzeme, Allergien und Urticaria, Herpes-Rezidive u. v. a.

Die Patienten nehmen die Kohlenhydratrestriction nicht ernst. Dabei ist sie Kernstück der Therapie NO-induzierter Stoffwechselstörungen. Kohlenhydrate mit hoher glykämischer Last verstärken den nitrosativen Stress und aktivieren unspezifische Entzündungsreaktionen mit Anstieg des CrP, Entzündungszytokinen, des α 1-Antitrypsin und der Laktazidose. Selbst seropositive Rheumapatienten wissen davon ein Lied zu singen [19]. Muskel-, Gelenkschmerzen werden durch zwei chemische Reize ausgelöst: durch Freisetzung von ATP aus der Zelle und der von Protonen (H^+ -Ionen) Anstieg, also durch eine Azidose (Laktazidose). Beide binden an Rezeptormoleküle (Kanalproteine), die die Membranen der Nervenendigungen durchsetzen. Der hierdurch verstärkte Na^+ -Einstrom löst die Erregung aus, die dann zentral als Schmerz wahrgenommen wird [30].

Die s. g. Logi-Kost wird hierbei den Anforderungen auch nicht gerecht. Es werden empfohlen: 50% der Gesamtkalorien als Fett, 25% als Eiweiss und 25% über komplexe Kohlenhydrate, wobei primär noch auf Obst orientiert wird [15, 16, 17]. Aus unserer Sicht sollte auf glukose- (z.B. Weintrauben) und fruktosehaltige Früchte und Fruchtsäfte verzichtet werden. Fruktose aktiviert die Lipogenese, den Fettansatz und die postprandiale Lipämie [18]. Die drastische Reduktion glukose-, fruktosehaltiger Früchte, Nahrungsmittel, Getränke bei erhöhtem Fettkonsum sollte u. E. als Pro-Mitomed-Ernährung bezeichnet werden. Dies ist deshalb bedeutsam, da Übergewichtige oder Diabetiker auf glukosefreie „Zuckerersatzstoffe“ umstellen, zu denen auch Fruktose zählt.

Generell gilt, dass bei nitrosativem Stress Kohlenhydrate mit hoher glykämischer Last energetisch nicht verwertet werden können, zum Fettansatz führen, unspezifische Entzündungen aktivieren. Übergewicht, Diabetes mellitus Typ II, Lipidämien sind die Folgen. Auch wird unter Logi-Kost nicht ausdrücklich auf den notwendigen höheren Konsum an Fetten (einfach ungesättigte oder Polyenfettsäuren) orientiert. Hierzu zählen auch Butter, fetter Käse, Joghurt, Sahne,

Schmand, saure Sahne, fetter Hochseefisch, Nüsse und Nuss-Brottaufstriche, Oliven-, Rapsöle.

Die Fette entkoppeln die oxidative Phosphorylierung und führen zum Gewichtsverlust, Ketone können bei kohlenhydratarmer Kost vom Hirn energetisch verwertet werden. Sie entfalten lang anhaltende Sättigungseffekte und verhindern den Appetit auf süsse Nahrungsmittel. Fettessens hilft beim Abnehmen [20, 21, 15, 22] und bessert die diabetische Stoffwechsellage.

Der positive Effekt einer fettreichen Mahlzeit wird durch ein süßes Dessert oder zu viel Kohlenhydrate (Kartoffeln, Nudeln) zunichte gemacht. Der hierdurch ausgelöste Insulinanstieg wirkt lipogen. Insulin steigert schon bei solch geringen Konzentrationen die Fettsynthese, bei denen noch keine Blutzuckersenkung messbar ist. Wir plädieren dafür, die maximale Kohlenhydratzufuhr auf 150 bis 200 Gramm zu begrenzen (eine Scheibe dunkles Brot entspricht ca. 55 Gramm).

Jeder postprandiale pathologische Zuckerrückgang schädigt irreversibel pankreatische β -Zellen, da die Glukosephosphorylierung durch die Glukokinase gehemmt wird. Als Folge der reduzierten mt-ATP-Synthese wird Cytochrom C in das Cytosol freigesetzt und die Caspase 3 aktiviert. Sie leitet die Apoptose der β -Zelle ein [23]. Einen s. g. „Diätfehler“ durch nachfolgende straffe Diätführung ungeschehen zu machen, ist ein Trugschluss.

Das metabolische Syndrom geht mit erhöhten γ -GT-Werten einher. Sie signalisieren ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko sowohl für Frauen als auch Männer, wie Daten der Framingham-Studie [25] und einer Studie aus Innsbruck belegten [24]. Die Prävalenz liegt bei ca. 20% [28]. Dem Nachweis einer Fettleber bei visceraler Fettsucht kommt als Risikofaktor eine grössere Bedeutung zu als dem Bauchspeck [29]. Das Gleiche gilt für CrP oder den Vitamin-B12-Mangel bei Adipositas, der sogar schon bei adipösen Kindern nachweisbar ist [26]. NO-induzierende Medikamente wie Metformin verstärken das Vitamin-B12-Defizit [27] über eine gesteigerte Vitamin-B12-Oxidation, abhängig von der Therapiedosis und -dauer.

Das metabolische Syndrom mit seinen Folgeerkrankungen und -komplikationen entwickelt sich zu einer endemischen Katastrophe. In der Prävention und Therapie ist ein völliger Paradigmawechsel erforderlich. Es beginnt mit steigenden Zahlen übergewichtiger Frühgeborener und setzt sich mit Adipositas im Kindesalter fort. Von 16.000 adipösen Kindern aus 87 Pädiatriezentren Deutschlands, Österreichs und der Schweiz fand sich bei 30% ein erhöhter Blutdruck, bei 38% erhöhte

Blutfette. Bei der Hälfte der Kinder fand sich ein, bei 17% drei oder mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren (Hofmeister, K. et al., Kardiologischer Weltkongress Barcelona, 2006, Poster-Abstr.-Nr. 3564). Derartige Kinder haben ein 30fach höheres Adipositas-Risiko im Erwachsenenalter als schlanke Kinder [31].

Die zugrunde liegende defizitäre mitochondriale ATP-Synthese führt zu Heisshunger, -attacken und Appetit auf Süßes. Die konsekutive Insulinausschüttung verhindert den Sättigungseffekt und wirkt lipogen. Zuckerhaltige Produkte, Getränke und Fastfood-Gerichte verstärken damit das metabolische Syndrom [2]. Eine überregionale deutsche Tageszeitung berichtete am 10. 4. 2008 über die am häufigsten gekauften Tiefkühlprodukte, deren Verbrauch bei 38,1 kg pro Kopf und Jahr läge. An erster Stelle lagen Pommes frites und Kroketten. An zweiter Stelle lag Pizza, an dritter Brötchen und Backwaren, an vierter Torten und Kuchen. Erst auf dem 9. Platz fanden sich Gemüsepfannen (Quelle: Deutsches Tiefkühlinstitut).

Die steigende Prävalenz des Diabetes mellitus Typ II ist dramatisch. Augsburger Studien im KORA- und MONICA-Projekt wiesen darauf hin. Im KORA-Projekt, das alle fünf Jahre mittels zufälliger Auswahl 14.000 Erwachsene im Alter zwischen 25 bis 75 Jahren auswählte, fanden sich:

- 8% bekannter manifester Diabetes mellitus
- 7% neu entdeckter Diabetes mellitus
- 10% hatten erhöhten Nüchternblutzucker
- 16% gestörte Glukosetoleranz

Summarisch wiesen 41% der Erwachsenen einen gestörten Zuckerstoffwechsel auf.

Im MONICA-Projekt fand sich 2008 bei 393 Erwachsenen zwischen dem 25. und 74. Lebensjahr bei 195 Personen ein manifester Diabetes mellitus, bei 46 eine gestörte Glukosetoleranz und bei 71 ein erhöhter Nüchternblutzucker, d. h. von 393 Personen hatten 312 eine gestörte Glukosetoleranz (= 79,4%). Die periphere sensible Polyneuropathie war zu 52,3% nachweisbar. Diabetes mellitus Typ II ist eine mitochondriale Funktionsstörung. Nach Glukoseaufnahme sinkt die mitochondriale Phosphorylierung um – 30%, die Glukoseaufnahme in der Muskulatur ist um 60% geringer als bei Gesunden. Stattdessen akkumulieren Triglyceride in der Muskulatur um + 80% gegenüber gesunden Kontrollen [33]. Der gestörte mitochondriale Elektronentransport im Sarkolelum der Muskulatur ist bei Diabetes mellitus Typ II um – 50% reduziert [34]. Der eingeschränkte Substrat-(Glukose-)Transport in die Muskelfaser ist für die Insulinresistenz verantwortlich.

Die Auswirkungen der Glykämien sind

- gesteigerte Autoxidation von Glukose
- Bildung von Amadori-Produkten und AGE (advanced glycation endproducts)
- Aktivierung des Sorbitol-Metabolismus, über die Aldose-Reduktase

Der Sorbitol-Weg führt zur Verarmung an NADPH und verstärkter Sorbitol-Oxidation zu Fruktose. Fruktose ist ein viel stärkerer Glykosylierungsfaktor als Glukose für die AGE-Bildung. Es wird verstärkt Diacylglycerol (DAG) gebildet, das wiederum die Proteinkinase (PKC) aktiviert. Letztere gilt als Hauptverursacher der endothelialen Dysfunktion.

Hierin sehen wir einen Grund, fruktose- und sorbitolhaltige Nahrungsmittel, Getränke zu meiden. Betroffene leiden ohnehin an deren Intoleranz.

In der Behandlung des metabolischen Syndroms samt seiner Folgeerkrankungen gibt es nur drei therapeutische Optionen:

- der Krankheit davonlaufen/Gehen, also Muskelbeanspruchung und
- Umstellung der Kost auf eine geringe glykämische Last mit verstärktem Fettanteil
- Mikronährstoffe

Diese Überlegungen spielen bis heute in der Prävention des Diabetes mellitus und des metabolischen Syndroms noch eine untergeordnete Rolle. Im Gegenteil, der Diabetiker erhält den Eindruck, durch Medikamente ja seinen Zuckerspiegel senken zu können. Heute gäbe es ja ein breites Spektrum antidiabetischer Therapiemöglichkeiten, die in den Leitlinien-Stufenplänen Ausdruck finden (35):

- initiale Monotherapie mit Metformin, evtl. Sulfonylharnstoffe
- Kombinationstherapie mit Metformin und Glitazon oder Sulfonylharnstoff und Glitazon, evtl. mit α -Glucosidasehemmer
- bei Unwirksamkeit der Tripeltherapie zusätzlich Insulin

Das therapeutische Vorgehen des Arztes richtet sich folglich nach dem Laborwert Blutzucker. Auf Bevölkerungsebene wird damit eine reine Symptomtherapie betrieben, die eine Prävalenzreduktion verhindert. Folgen sind Insulinmast, Progression der mt-Pathien mit Sekundärerkrankungen einschliesslich Arteriosklerose und Hypertonie [36]. Selbst Joggen über 10 Jahre lang verhindert nicht den Blutdruck, -fett und -zuckeranstieg [37], wenn nicht die Ernährung in die Prävention einbezogen wird.

Nach einem 50 g Glukosetoleranztest zeigt eine normgewichtige Person ohne nitrosativen Stress eine

Normoglykämie, Laktat und Pyruvat steigen an, wie nach jeder Mahlzeit, jedoch werden die oberen Referenzwerte nicht überschritten. Das Verhältnis Laktat/Pyruvat bleibt < 20 : 1. Bei Patienten mit nitrosativem Stress und Normoglykämie waren folgende Parameter messbar:

4. Beispiel

Patient H. S., geb.1966, mit Müdigkeitssyndrom, Blutzucker-, Pyruvat-, Laktat und Citrullinkonzentrationen vor (I), eine (II) und zwei Stunden (III) nach 50 g Traubenzuckerlösung-Einnahme:

	I	II	III	Norm
Blutzucker (mg/dl)	84	61	78	< 120
Pyruvat (mg/l)	1,6	1,5	2,7	3,6 – 5,9
Laktat (mmol/l)	1,0	3,30	2,40	1 – 1,9
Relation Laktat/Pyruvat	56 : 1	198 : 1	80 : 1	< 20 : 1
Citrullin im Urin (µmol/g Crea.)	378	-	315	< 100

Auch bei seiner erst zehnjährigen Tochter mit leicht erhöhtem Citrullinspiegel stieg das Laktat bis auf 2,4 mmol/l nach einer Stunde an. Ihre L/P-Quotienten betragen:

- I: 103 : 1
- II: 108 : 1
- III: 101 : 1

Als Konsequenz ergibt sich hieraus, bei derartigen Laktazidosen infolge nitrosativen Stresses frühzeitig auf Kohlenhydrate mit hoher glykämischer Last zu verzichten.

Die Gewichtsreduktion mit und ohne Diabetes mellitus hängt von der Eigendisziplin des Patienten ab. Glykämien, Lipidämien, Blutdruck, periphere PNP und zahlreiche weitere Symptome wie CFS oder FMS, Schwindel u. a. bessern sich. Einige Beispiele haben wir schon der 1. Mitteilung angeführt [1]. Schwierigkeiten bereiten den Patienten Begriffe wie Kohlenhydrate, Stoffwechsel, Zucker und Fruktose sowie die Meinungen ihrer betreuenden Ärzte, dass Fette aufgrund des Energiereichtums fett machen würden. Wir orientieren auf die verständlichere „Steinzeitkost“, als es noch keine süßen Früchte, Getreide und Getreideprodukte sowie Kartoffeln gab. Alle Grundnahrungsmittel seien erlaubt. Problematisch ist deren Zubereitung bei der jetzigen „Pizzageneration“, die nicht mehr die küchentechnischen Kenntnisse und die Vielfalt der Speisenzubereitung beherrscht.

Bei hyperosmolaren Blutzuckerwerten von 200 bis 500 mg/dl drängt der behandelnde Arzt gewöhnlich auf eine Insulineinstellung. Ohne Kostumstellung und Insulinbestimmung wird eine wichtige Chance vertan, den Patienten zu körperlicher Aktivität und gesunder Kost anzuhalten. Nur sie sind zur Normalisierung der diabetischen Stoffwechsellage tauglich, nicht die Blutzuckerkosmetik.

5. Beispiel

Patient M. K., geb. 1944, der uns wegen unter Belastung zunehmenden Muskelschmerzen, -schwäche aufsuchte. Seine Ärztin wollte ihn wegen erhöhten postprandialen Blutzuckers bis > 300 mg/dl auf Insulin einstellen. Unter Pro-Mitomed-Kost und Mikronährstoffen kam es innerhalb vom 10. 6. bis 11. 11. 2008 zu folgenden Änderungen:

Laborwerte	10062008	11112008	Normwert
Blutzucker nach dem Essen (mg/dl)	280 – 320	< 120	< 120
Insulin (mU/l)	42	16	11 – 30
CK (U/l)	283	126	< 190
Pyruvat (mg/l)	9,3	4,8	< 5,9
LDH (U/l)	519	142	< 250
Triglyceride (mg/dl)	233	118	< 150
Leberwerte			
Γ-GT			
ALAT			
ASAT	erhöht	normal	
NO (µg/m³)	580	64	< 10

Klinische Befunde

Gewicht (kg)	76	68
Blutdruck	180/100	125/80
Antihypertonika ab September 2008 abgesetzt		
Muskelschmerzen, -krämpfe		weg
Gehstrecke	< 1 Stunde	unbegrenzt möglich
Gelenkschmerzen,- steife		weg
Schluckstörungen, Passagestops		weg
Schwitzneigung		weg
Meteorismus		weg
morgendlich lange Anlaufzeit von 2 Stunden		weg

Bei dem Patienten lag primär eine Pyruvatverwertungsstörung vor. Das anfallende Laktat wurde effizient metabolisiert, worauf die hohe LDH hinwies. Die hohe Kreatinkinase CK signalisierte eine Myopathie. Da ATP-defizitäre Muskelzellen auch ATP neben der CK extrazellulär verlieren, erklärte sich die Schmerzsymptomatik bei erhöhtem muskulärem Energiebedarf, z.B. bei längerem Gehen. Die Glykämie bei Insulinämie wies auf eine Insulinresistenz hin. Bei diesem hohen Insulinspiegel zusätzlich auf Insulininjektionen einzustellen, wäre kontraindiziert gewesen.

Neben der Pro-Mitomed-Kost, einem abendlichen Spätstück vor der Nachtruhe, erhielt der Patient zusätzlich Kalium, Magnesium, Vitamin B1, B12, Coenzym Q10 und Zink.

6. Beispiel

Patient H., K., geb. 1937. Er suchte uns wegen explosiver Diarrhoen (7- bis 10-mal täglich) auf, die nach Einstellung auf Metformin ab September 2007 wegen Blutzuckererhöhung auftraten. Zusätzlich litt er seitdem an Doppeltsehen, Übelkeit, Erbrechen und Fussbrennen. Wegen eines Bluthochdruckes war er schon vorher auf einen AT1-Rezeptorenblocker und ein Statin wegen Cholesterinämie eingestellt worden. Wegen Sodbrennen erhielt er PPI.

Im Oktober 2007 ermittelten wir folgende Resultate

Intrazelluläres Kalium:	- 21 %
Intrazelluläres Magnesium:	- 20 %
Intrazelluläres Vitamin B6:	- 43 %
Intrazelluläres Vitamin B2:	- 24 %
Laktat/Pyruvat:	45 : 1
NO:	375 µgm ³

Wir setzten die Medikamente sukzessiv ab und ordnierten Pro-Mitomed-Kost, Kalium, Magnesium, Vitamin B1, B12 und B-Komplex. Die klinischen Symptome verhielten sich von Oktober 2007 bis Mai 2008 wie folgt:

	Oktober 2007	Mai 2008
Gewicht	97 kg	87 kg
Blutdruck	160 – 180 Torr systolisch unter Medikation	120 – 130 Torr systolisch ohne Medikamente
Nüchtern-Blutzucker unter Metformin	220 – 300 mg/dl	87 – 120 ohne Metformin
Cholesterol unter Statin	255 mg/dl	177 mg/dl ohne Statin

Symptome

nächtliche Erstickungs-, Extrasystolieanfalle,	
Nachtschweiss:	weg
Durchfälle:	weg
Ablträume:	weg
Schwindel, Ataxien, Stürze:	weg

Kopfschmerzen mit Doppeltsehen:	weg
CFS und Platzängste:	weg
postprandiale extreme Müdigkeit:	weg
Ösophagusspasmen beim Schlucken, Sodbrennen:	weg
Dystonien der Beine, Arme:	weg
chronische Rhinitis:	weg
Wadenkrämpfe:	weg
morgendliche LWS-Schmerzen:	weg

Gebessert hatten sich

Kurzzeitgedächtnis, Schleiersehen, Hitzetoleranz, Agilität, Muskelkraft, Gonarthroseschmerzen, Tinnitus

Der Patient war auf NO-induzierende Medikamente eingestellt gewesen. Die Metforminbehandlung als letzter Tropfen in ein volles Fass verstärkte die Laktazidose.

7. Beispiel

Herr Z., geb. 1945, der uns am 16. 6. 2007 wegen unklarer Muskelschwäche aufsuchte. Seit 1997 war ein Diabetes mellitus Typ II bekannt, der auf Metformin eingestellt war. Die Verlaufskontrolle war am 19. 10. 2007. Laborwerte und Symptome zeigt folgende Tabelle:

Laborwerte	16062007	19102007
Nitrotyrosin (nmol/l)	12,3	1
Laktat, Pyruvat	47 : 1	31 : 1
NSE (µg/l)	7,1	6,0
Cholesterin (mg/dl)	223	181
Triglyceride (mg/dl)	314	218
Ferritin (ng/ml)	444	210
CK (U/l)	201	89
Insulin (U/l)	118	77

Klinik

Gewicht	91 kg	83 kg
Vibration	4/8	8/8
2. Fingergrundgelenke		
Zehengrundgelenke	2/8	7/8

Auch hier war die Metformineinstellung kontraindiziert, da Insulin pathologisch erhöht war. Zusätzlich fand sich eine sekundäre Myopathie. Hohe Ferritinspiegel bei Diabetes mellitus liessen uns oft an eine Hämochromatose denken. NO hemmt den Fe-Stoffwechsel. Unter Therapie besserte sich das Ferritin. Die Insulinämie ist noch nachweisbar. Unbedingt wurden dem Patienten körperliche Aktivitäten angeraten. Immer wieder erstaunlich, in welcher kurzen Zeit sich periphere PNP durch simple Massnahmen zurückbilden können.

8. Beispiel

Patient B., geb. 1949, der uns im November 2007 wegen Tagesmüdigkeit, Apnoe-Syndrom und Gichtanfällen aufsuchte. Auch hier fanden sich eine Laktazidose Typ II und hohes NO in der Expirationsluft. Wir behandelten ihn nur mit Mitomed-Kost, Vitamin B1 und B12. Die Symptomverläufe zeigt folgende Tabelle:

	9112007	5022008
Gewicht	106 kg	94 kg (- 12 kg)
Nüchtern-Blutzucker unter Metformin	120	90 ohne Metformin
Blutdruck 190/100 unter β -Blocker und Diuretika	190/100 Torr	120/80 Torr ohne Medikamente
Harnsäure	11 mg/dl	< 7 mg/dl
Laktat/Pyruvat	68 : 1	29 : 1
	Apnoe-Syndrom	weg
	nächtliches Herzjagen und Schwitzen	weg
	postprandialer Schlafzwang	weg
	Unterschenkelödeme	weg
	Sodbrennen und Meteorismus, Einnahme von PPI	weg, PPI abgesetzt
	Gichtanfälle	weg
	brennende Füße	weg

Dieses Beispiel belegt die entscheidende Bedeutung der kohlenhydratarmen, fettreichen Kost. Auf die Besserung der Schlafqualität hatten wir schon in der 1. Mitteilung hingewiesen. Apnoe-Syndrom und nächtliche Schwitz-, Herzjagensattacken verschwinden unter der Kostumstellung bei gleichzeitiger Einnahme eines Spätstückes.

Patienten mit schwerem Leidensdruck nähern sich spiralförmig dem psychosomatischen Formenkreis, falls nicht an eine mitochondriale Störung gedacht wird. Fragen Betroffene vorsichtig nach evtl. umweltmedizinischen Bezügen (Lösemittel, Raumluftschadstoffe etc.), ist die Einschätzung als „Ökochonder“ die Regel. Dabei betonen Lehrbücher der Toxikologie die Vielzahl an potentiell mitochondrial-toxischen Xenobiotika. Fehlbeurteilungen oder Fehlgutachten gefährden dann das Leben dieser „Ökochonder“. Bei derartigen Situationen orientieren wir auf eine Tiefendiagnostik mit Muskelbiopsien.

9. Beispiel

Herr W., M., geb. 1967, arbeitete als Ingenieur. Er galt beruflich und sportlich als Energiebündel. Nach Einzug in ein neues Büro 1999 traten sofort folgende Symptome auf: Konjunktivitis, Kopfschmerz, Schwindel, Ataxien, Konzentrationseinbrüche, Müdigkeit, Vergesslichkeit, Lumbalgien, Polyarthralgien, Refluxö-

sophagitis, Meteorismus, Diarrhoen (typische Symptome eines nitrosativen Stresses).

Wegen Borreliose-Verdachts erfolgte eine Antibiotika-Behandlung über 10 Wochen oral und drei Monate intravenös (Cave: Antibiotika schädigen Mitochondrien). Die Symptome verschlechterten bzw. intensivierten sich. Gehen, Sitzen, Stehen war wegen Muskel-

schwäche nur noch kurze Zeit möglich. Nach Konditionierungsversuchen (Fittnesstraining) verstärkten sich die Muskelschmerzen derart, dass er fast kollabiert wäre. Sie hielten tagelang nach Belastung an. Es traten zusätzlich verstärkt auf:

Nervensystem

Durchschlafstörungen, Schwindel, Ataxien, gestörte Zungenmotorik, gesteigerte Empfindlichkeit gegen Licht, Lärm, Stress, chronische Müdigkeit, Tremor, Parallelhandlungen unmöglich

Augen

Sicca-Symptome, Gesichtsfeldausfälle, Schleiersehen

Nase

Sicca-Symptome

Mundhöhle

Aphthosis

Haut

UV-Lichtintoleranz

Herz-Kreislauf

Blutdruckabfall unter 100 Torr systolisch, Belastungsluftnot, Herzjagensattacken nachts

Verdauungsorgane

Reflux-Ösophagitis, Meteorismus, Nahrungsmittelintoleranzen, 10-mal täglich wässrige, explosive Diarrhoen, so dass Wegeplanung nach vorhandenen WC-Anlage nötig wurde. ca. 10-mal jährlich deshalb Gastro-Coloskopien, die Normalbefunde ergaben.

Bewegungsapparat

Sakral-, Muskel-, Gelenkschmerzen

Die Leistungseinschränkung war so gravierend, dass selbst mit Ruhepausen die Selbstversorgung kaum noch möglich war.

Ab 2003 wurden durch uns folgende Befunde erhoben

Hirn-SPECT: Perfusionsminderungen rechts > links otoneurologisch verlängerte VEP auf 123 (rechts) und 211 ms (links). Die verlängerte P100-Latenz wies auf Hirnstammschädigung hin.

Hirnleistungstest: massive Einbussen der Hirnleistungen

Laborchemisch

	NSE (mg/l)	S-100 (µg/l)	Laktat (mmol/l)	Pyruvat (mg/l)
2003	19,0	0,06	-	-
2006	21,7	0,08	1,9	11,0
2007	-	-	1,8	8,3
2008	26,5	0,10	1,8	28,0
Norm	< 6,0	< 0,07	< 1,9	< 5,9

Laborchemisch war die Pyruvatverwertungsstörung progredient. Die unzureichende Energieversorgung des Hirns äusserte sich klinisch in pathologischen Befunden, paraklinisch in ansteigenden Konzentrationen an neuronenspezifischer Enoase NSE und des Hirnschrankenproteins S-100.

Auf Veranlassung des Sozialgerichtes wurden drei neurologisch/psychiatrische Gutachten erstellt. Unsere Vorbefunde blieben unbeachtet, alles „sei Quatsch“. Die Diagnosen lauteten Neurasthenie, neurotische, somatoforme, psychosomatische Erkrankung, der Patient sei voll arbeitsfähig. Wäre der Patient der Aufforderung zur Arbeitsaufnahme nachgekommen, hätte es tödlich enden können. Jede geistige, körperliche Beanspruchung unter Zeit-, Organisationsdruck hätte seine ohnehin geringen Leistungsreserven infolge chronischen Dys-Stresses überfordert. Der totale körperliche Zusammenbruch wäre vorprogrammiert. Der Stoffwechselstress mit höchster Stressintoleranz beruht ja auf einem ATP-Mangel. Der erhöhte Ca++-Einstrom über den überaktiven NMDA-Glutamatrezeptor kann nicht kompensiert werden. Es fehlt

die Energie zum Herauspumpen des Ca++ aus dem Intrazellulärraum.

Die von uns veranlasste Muskelbiopsie ergab folgende Diagnosen

- chronische Neuropathie vom axonal-neuronalen Typ mit deutlich progredienter neurogener Muskelatrophie

Im Muskelbiopsat waren nachweisbar

- atrophische Muskelfasern mit einem Durchmesser < 20 µm
- teilweise atrophische Muskelfasern mit einem Durchmesser 20 bis 40 µm
- hypertrophe Muskelfasern mit 80 bis 120 µm Durchmesser

Es waren sowohl ftI- und ftII-Fasern betroffen, darunter einzelne frisch denervierte MF. Ragged-red-Fasern waren nicht vorhanden (= rot anfärbbare pathologische Mitochondrienstränge).

Auffällige Nervenbefunde waren

- verdicktes Perineurium
- Anzahl markhaltiger Nervenfasern war um – 40% gegenüber der Altersnorm reduziert

Durch die Pathologen wurde eine Mitochondriopathie wegen fehlender ragged red fiber ausgeschlossen. Dabei weist die entsprechende Literatur darauf hin, dass sie nicht bei mt-Pathien obligat sind.

Die von uns veranlasste mitochondriale Enzymanalytik ergab folgende Resultate

Zytosol-Enzym Pyruvatdehydrogenase: 0,9 U/g NCP (Norm 1,5 – 3,9)

Atmungsketten-Enzyme der Mitochondrien

- NADH-CoQ-Oxidoreduktase: 5,1 U/g NCP (15,8 – 42,8)
- Succ.-Cyt-C-Oxidoreduktase: 4,7 U/g NCP (6,0 – 25,0)
- Cytochrom-C-Oxidase: 8 U/g NCP (112 – 351)
- Citratsynthase: 40 U/g NCP (/45 – 100)
- (NCP = Non collagen protein)

Da die Citratsynthase als mitochondriales Markerenzym gilt, erfolgte nochmals die Bestimmung der Enzymaktivitäten, bezogen auf die Aktivität der Citratsynthase (UCS). Sie ergaben folgende Werte:

- NADH-CoQ-Oxidoreduktase: 0,16 U/UCS (0,17 – 0,56)
- Succ.-Cyt-C-Oxidoreduktase: 0,12 U/UCS (0,08 – 0,46)
- Cytochrom-C-Oxidase: 0,2 U/UCS (1,1 – 5,0)

Als stabilstes Enzym der Atmungskette gilt die Cytochrom-C-Oxidase. Bei ATP-Mangel tritt sie in das Cytosol über, aktiviert die Caspase II und damit die Apoptose.

Die Experten des Mitochondrialen Labors einer renommierten deutschen Nervenklinik lehnten trotzdem die Diagnose einer Mitochondriopathie ab, da die Symptome erst ab 32. Lebensjahr auftraten, klassische Mitochondriopathien aber angeboren sind. Ausserdem hätte Herr W. keine Laktazidose, keine ragged-red-Fasern und die niedrige Pyruvatdehydrogenase (erst auf unser ausdrückliches Verlangen bestimmt) würde überhaupt nicht hineinpassen.

Dass seit 2003 hohe NSE- und seit 2006 hohe Pyruvatwerte vorlagen, interessierte nicht. Auf einem Forum 2008 mit Patienten, die an schweren mitochondrialen Myopathien litten, erklärten die Experten nochmals, dass es keine erworbenen Mitochondriopathien gäbe, selbst auf die Anfrage des anwesenden Patienten Herrn W. Dabei quellen die Sprechstundenzimmer mit erworbenen mitochondrialen Schäden über. Der Arzt weiss es nur nicht.

Aus dem geschilderten Beispiel ergeben sich als Schlussfolgerungen

- Seitens der Labormedizin ist unbedingt eine tiefgründigere Diagnostik erforderlich.
- Die Erkenntnisse des chronisch nitrosativen Stresses sind heute noch unbekannt.
- Eine Therapie bei Patient W. wäre indiziert. Aufgrund getroffener Fehlentscheidungen tragen Krankenkassen keine Kosten. Finanziell ist Herr W. nicht in der Lage, eine optimale Therapie selbst zu tragen.

Zusammenfassend zeigte eine Auswertung der Stoffwechselsituationen

Gewichtsverhalten (n = 608)

Abnahme: n = 470 (77%)
 unverändert: n = 115 (20%)
 Zunahme: n = 23 (3%)
 maximaler Gewichtsverlust: 45 kg in 11 Monaten

Diabetes mellitus Typ II (n = 87)

Normalisierung, keine Antidiabetika erforderlich: 45 (52%)
 Besserung, Antidiabetika reduziert: 18 (21%)
 unverändert: 24 (27%)

Lipidämien (n = 236)

verbessert: n = 159 (67%)
 unverändert: n = 77 (33%)

Hypertonien (n = 109)

normalisiert (keine Antihypertensiva): n = 44 (40 %)
 verbessert, Medikamentenreduktion: n = 15 (14 %)
 unverändert: n = 50 (46 %)

Je älter die Patienten, je stärker die Multimorbidität und je umfangreicher die Polyphragmasie, um so ungünstiger waren die Therapieresultate.

Herzkreislauferkrankungen

Hypotonie mit systolischen Werten um und unter 100 Torr signalisiert einen nitrosativen Stress.

Ein Drittel der Myokardmasse besteht aus Mitochondrien. Zwangsläufig enthält der Herzmuskel hohe Konzentrationen an Coenzym Q10 und Carnitin. Bei myokardialer Pumpschwäche sind beide Nährstoffe dringend indiziert. CoQ10 wirkt als physiologischer Ca-Antagonist, wobei Wirkspiegel bis 2,5 mg/l erreicht werden müssen. Unter nitrosativem und konsekutivem oxidativen Stress ist die Ordination von reduziertem Q10 (= Ubiquinol) sinnvoll. Es ist indiziert bei akutem Myokardinfarkt [38], Kardiomyopathien [39], Pumpschwächen [40] und arterielle Durchblutungsstörungen [49, 50]. Unbedingt soll eine Statintherapie durch CoQ10 flankiert werden [41]. Q10 ist praktisch bei allen kardiologischen Erkrankungen indiziert (5. Konferenz der Internationalen Coenzym Q10 Association, Kobe, 9. 12. 2007). Die Behandlung der Myokardsteife spricht gut auf eine mitochondriale Therapie an, ohne dass eine nebenwirkungsreiche Pharmakotherapie erforderlich wird [42].

Ein erhöhter Ruhepuls gilt als Risikoindikator, -faktor für eine erhöhte Mortalität an HKK-Erkrankungen, Krebs u. a. Erkrankungen. Seit über 10 Jahren erscheinen fast jährlich hierzu Studien [43]. Eine Hauptursache sehen wir in intrazellulären Verlusten an Elektrolyten wie K, Mg als Folge der Laktazidose und sympathicotonen Reaktionen bei Hypoglykämien. Fehlt ATP, können Membranpotentiale nicht aufrechterhalten werden, steigt das Risiko für Arrhythmien. Die frequenzkorrigierte QTc-Zeit nach Bazett verlängert sich auf > 0,44 sec. Mit zunehmenden Verlusten überwiegt im weiteren Verlauf der Vasospasmus mit hypertoner Blutdrucklage. Extrasystolen sind Ausdruck der elektrischen Instabilität.

10. Beispiel

Frau L., J., geb. 1964, litt seit Jugendzeit an rascher Erschöpfbarkeit und weiteren Multiorganbeschwerden. Am 18.6.2008 fanden wir:

NO der Expirationsluft: 950 µg/m³
 Kalium intrazellulär: - 26%
 Magnesium intrazellulär: - 20%
 Laktat/Pyruvat: 26 : 1

Im Behandlungszeitraum vom 18. 6. bis 8. 9. 2008 unter Logi-Kost, Vitamin B12, B1, Biotin, Kalium, Magnesium, CoQ10 und Silicium verhielten sich die Symptome wie folgt:

18062008	8092008
Herzjagen und Extrasystolie	weg
chronische Müdigkeit	weg
nächtliche Dystonien, Muskelkrämpfe	weg
morgendliche Anlaufzeit 2 Stunden	weg
Esszwang alle zwei Stunden	weg
postprandialer Schlafzwang	weg
Ataxien, Stolperneigung	weg
Paraesthesien, Zungenbrennen	weg
Kopfschmerz, Gesichtsnuralgien	weg
diffuse Ängste	weg
Schleiersehen	weg
kalte Füße	weg
Reflux-Ösophagitis, Meteorismus	weg
Fersen-, Muskelschmerzen	weg
Bouchard-Arthrose der Finger	weg
Psoriasis vulgaris	gebessert

Die Patientin schätzte ihren Zustand als „rundum glücklich“ ein. Sechs Fachärzte (einschliesslich wir) verloren eine Patientin. Sie kommt allein zurecht. Es bleibt die Genugtuung einer kausaleren effizienten Therapie.

11. Beispiel

Frau W. R., geb. 1949, suchte uns wegen HWS-Genickgelenksbeschwerden auf. Ihr Laktat/Pyruvatverhältnis lag bei 27 : 1, Citrullin im Urin betrug 697 µmol/g Crea. Während der Behandlung im Zeitraum 23.4. bis 31.5.2008 entwickelten sich folgende Symptome unter Logi-Kost, Kalium, Magnesium, Vitamin B12, B1, Biotin, Zink, CoQ10:

23042008	31052008
Ruhepuls 80 – 100	< 70 /Minute
Hypertonie unter Antihypertensiva	normaler Blutdruck, Medikament abgesetzt
Extrasystolie (SVES, VES), Antiarrhythmika	völlig stabiler Rhythmus, MK abgesetzt
Gewicht	- 4 kg
Gedächtnis, Merkfähigkeit	besser
Durchschlafstörungen	weg
Gier auf Süßes	weg
postprandialer Schlafzwang	weg
kalte Füße	weg

Migräne	weg
Schwindel	weg
CFS	weg
Polyarthralgien	weg
Sodbrennen	weg
HWS-Beschwerden	gebessert
PNP 5/8	8/8

Für uns immer wieder beeindruckend, in welcher kurzen Zeit die Multiorgansymptome abklingen können. Eine evidenzbasierte Therapie hätte dies nie erreicht.

Bei Beibehaltung des kohlenhydratarmen Kostregimes stabilisiert sich die Situation so, dass als Dauertherapie B12, Biotin, B1 ein- bis zweimal wöchentlich ausreichen.

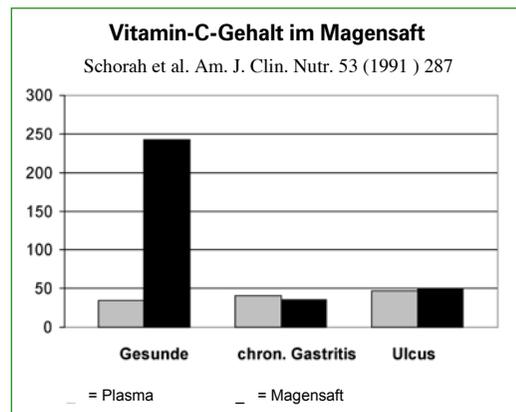
Wir betonen jedoch immer wieder, dass Betroffene diese Umstellung lebenslang einhalten müssen. Eine Heilung ist nicht möglich.

Herr H., W. aus Österreich bezahlte dies mit seinem Leben. Wegen einer Kardiomyopathie mit Herzinsuffizienz Stadium III bis IV nach NYHA-Kriterien stand er zur Herztransplantation an. Nach Einstellung auf Mikronährstoffe mit hochdosiertem Coenzym Q10 besserte sich seine Leistungsfähigkeit. Nach einem Jahr berichtete er stolz, dass er wieder Berge bis über 3.000 Meter besteigen könne. Die Herztransplantation erübrigte sich. Er starb nach drei Jahren am Sekundenherztod. Recherchen ergaben, dass er die Einnahme von Mikronährstoffen vernachlässigte und schliesslich absetzte. Er war der Meinung, geheilt zu seine. Ein tödlicher Irrtum. Einmal Mitochondriopathie – immer Mitochondriopathie!

NO-induzierende Medikamente werden in der Kardiologie eingesetzt. Es sind Nitrate, Antihypertonika, -arrhythmika, β-Blocker, ACE-Hemmer, Statine, Fibrat. Zusätzliche NO-Stimulatoren sind auch Sildenafil (Potenzmittel). Sie sind in der Akut- und Langzeittherapie unverzichtbar. Auf Dauer und zu zahlreich eingesetzt, schädigen sie die Mitochondrien. Auch eine nitratreiche Kost mit Blatt-, Wurzelgemüse kann den Blutdruck senken, da Nitrate in vivo in NO umgewandelt werden. Die Wirkung kann bis zu 24 Stunden anhalten. Zuviel NO schaltet die Autoregulation der Durchblutung zahlreicher Organe aus und kann Ischämien in minder durchbluteten Arealen auslösen. Angina-pectoris-Anfälle, Herzinfarkt unter Einnahme von Langzeitnitraten und Sildenafil beruhen auf diesem Umstand. Am Auge können ischämische Opticus-Neuropathien ausgelöst werden (Arzneimittel-Telegramm 33,4 (2002), S. 41–42. Arginin hochdosiert zur Blutdrucksenkung erhöht die Mortalität [2].

Bei chronischer Gastritis, fehlender Magensäure oder chronischen Enteritiden sind Injektionen oder orales Vitamin B12, z.B. Methylcobalamin-Tropfen, indiziert. Zur Resorption von Vitamin B12 sind Magensäure, der Intrinsicfaktor und eine intakte Schleimhaut im terminalen Ileum erforderlich. Unter dem Blickwinkel des nitrosativen Stresses sind Antacida oder Protonenpumpenhemmer (PPI) kontraindiziert, da sie die Vitamin-B12-Resorption hemmen und schon bestehende B12-Defizite verstärken. Deswegen finden sich schon früh periphere, sensible Polyneuropathien.

Nitrosativer Stress induziert unspezifische Entzündungsreaktionen der Gelenke, Weichteile der Lendenwirbelsäule. Evidenzbasiert werden Medikamente wie ASS, nichtsteroidale Antirheumatika wie Ibuprofen, Diclofenac oder Analgetika wie Paracetamol ordiniert. Derartige Medikamente lösen sehr schnell einen Abfall des Vitamin-C-Gehaltes des Magensaftes aus. Dessen Konzentration liegt 30-facher höher als im Blut [44]. Vitamin C ist der Schutzfaktor der Magenschleimhaut. Keine Gastritis, keine Ulcuserkrankung ist bei normalem Vitamin-C-Gehalt des Magensaftes möglich [44, 45]. Schon eine kleine Dosis ASS oxidiert Vitamin E und C und löst in der Magenschleimhaut oxidativen Stress aus. Malondialdehyd steigt an. Superoxiddismutase- und Glutathionperoxidase-Aktivitäten fallen ab (46). Folgen sind Blutungen, Ulcerationen.



Das Gleiche geschieht unter den obigen Medikamenten. Zur Sicherung der Magenschleimhaut muss stets Vitamin C eingenommen werden, besonders bei lang anhaltender Medikamenteneinnahme. Folgen des Vitamin-C-Mangels sind:

- Ansiedlung des *Helicobacter pylori*. Vitamin C hemmt die Urease. Aus der Harnstoffspaltung bezieht das Bakterium seine Energie. Je höher die Vitamin-C-Spiegel, desto geringer ist die *Helicobacter-pylori*-Durchseuchung [47]. Andererseits beseitigt Vitamin C als Mg- oder Ca-Ascorbat früh und abends je 2 Gramm in vier Wochen die H.-p.-Besiedlung. Eigene Untersuchungen ergaben bei 310 internistischen Patienten einen H.-p.-Befall bei Rheuma-Patienten von 71,5% (!).

Antibiotische Eradikationen bei nitrosativem Stress werden häufig sehr schlecht toleriert. Verstärkung von CFS-, FMS-Symptomen können irreversibel sein. Übrigens lassen sich H.-p.-Infektionen auch sehr gut therapieren mit Knoblauch (wirkt auch in verdünnten wässrigen Lösungen selbst gegen Antibiotika-resistente Stämme [48]) und Polyphenol Sulforphan-Substanzen des Brokkoli.

- Vitamin-C-Verarmung des Gesamtorganismus: Vitamin-C-reiche Organe des Organismus sind Glaskörper des Auges mit 360 mg/kg, Linse mit 250 mg/kg, Hornhaut mit 240 und Kammerwasser des Auges mit 200 mg/kg. Das Risiko für Linsentrübungen (Katarakt, grauer Star) steigt. Der Liquor ist (ca. 100 µmol Vitamin C/l) ebenfalls reich an Vitamin C, besonders die Katecholamin speichernden Vesikel. Ascorbinsäure verhindert deren Autoxidation. Deshalb wirkt Vitamin C stets Stress- und Blutdruck-dämpfend. Die Tränenflüssigkeit weist bis 970 µmol Vitamin C/l und das Ejakulat des Mannes 100 bis 410 µmol/l auf. Vitamin-C-Defizite sind bei Sicca-Syndrom des Auges und der männlichen Infertilität zu beachten.
- Gesteigerte Nitritbildung und kanzerogenes Risiko des Magens. Vitamin C hat eine hohe Affinität zu Nitraten, verhindert die Nitrit- und Nitrosaminbildung. Bei chronischer Gastritis fehlt reduziertes Vitamin C im Magensaft. Nitrit liegt dann stets > 10 µmol/l Magensaft.

Nitratreiche Kost

Bei nitrosativem Stress müssen nitratreiche Nahrungsmittel gemieden werden. Dies sind Hartwürste (Salami), gepökeltes Fleisch, Kassler, Fleisch-, Wurstkonserven, aber auch besonders Blatt- und Wurzelgemüse im Winter. Im Winter sind die im Herbst gewachsenen Kraut-, Kohlgewächse zu bevorzugen.

Die Zeitschrift Öko-Test publizierte in ihrer Ausgabe 5 (2002) Analysen mit folgenden Resultaten

- 30 Karottenproben aus mehreren Bundesländern ergaben Nitratgehalte bei 9 Proben von über 100 mg, Spitzenwert 218 mg/250 g, zusätzlich nicht zugelassene Pestizide von ein bis vier Substanzen besonders aus Italien und Spanien.
- Kartoffeln hatten Nitratgehalte von 150 bis 245 mg/100 g. Nach Erhitzen zeigten Pommes frites nach 20 Minuten bei 225° C 330 mg/100 g.
- Salate wiesen Nitratkonzentrationen von 100 bis 197 mg/100 g auf.

Kommentare staatlicher Überwachungsbehörden lauten stereotyp: akute Gefahren würden nicht davon ausgehen. Wie schnell akute Gefahren entstehen, unterstreicht folgendes Beispiel:

12. Beispiel

Herr S., geb. 1943, pensionierter Richter, sollte sich im Februar 2008 gesund ernähren. Täglich ass er eine reichliche Portion frischen gekräuselten Spinats. Ab 5. Tag traten Schmerzen der Speiseröhre, des Magens und ab 6. Tag Magenbluten bei bis dahin völlig leerer Magenanamnese auf. Endoskopisch fanden sich eine akute hämorrhagische Gastritis, die Schleimhaut des Magens und der Speiseröhre war mit Ulcerationen übersät. Bei ihm war bisher nur eine Laktazidose Typ II mit CFS bekannt gewesen.

Von wegen täglich fünfmal Obst und Gemüse (!) bei Nahrungsmitteln einer industrialisierten Landwirtschaft. Spinat im Winter ist sehr nitratreich. Damit wurde ein Vitamin-C-Defizit des Magens ausgelöst.

Wie gefährlich ein fachbezogener „Tunnelblick“ werden kann, zeigte eine Londoner Studie von Ahluwalia, A. et al.: Hypertension 51 (2008) 784 an gesunden Probanden. Das Trinken von 500 ml nitratreichen Rote-Beete-Saftes senkte ab 1. Stunde über 24 Stunden lang den systolischen und diastolischen Blutdruck um 10,4 bzw. 8 mmHg. Zeitgleich fanden sie eine Spitzenkonzentration von Nitrit im Blut. Die Forscher resümierten, dass das Trinken von Rote-Beete-Saft oder der Konsum anderer nitratreicher Gemüsesorten einen einfachen Weg darstellt, das kardiovaskuläre System gesund zu halten und den Blutdruck zu senken. Diese Studie wurde von der British Heart Foundation gelobt.

Prof. G. Barr von der Columbia University New York stellte andererseits auf der Jahrestagung der European Respiratory Society in München 2008 Daten aus National Health and Nutritional Examination Survey Study (NMA NES III) vor. Bei 2.600 Personen über 44 Jahre war die Lungenfunktion signifikant bei den Personen schlechter, die mehr als 14-mal monatlich nitrathaltige Fleischwaren wie Wurst, Speck, Salami, geräucherten Schinken oder Fertiggerichte konsumierten (E249, E250). Die absolute Sekundenkapazität FEV war um 115 ml, die forcierte Vitalkapazität FVC um 60 ml und die relative Sekundenkapazität FEV1/FVC um 2,1% geringer. Die Funktionsstörungen der Lunge entsprachen denen der COPD. Das Risiko unter nitratreicher Kost war um 70% erhöht. Er verwies darauf, dass Nitrate und Nitrite in vivo in NO umgewandelt werden. Die ansteigende Prävalenz an chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) selbst bei Personen, die nie im Leben geraucht hatten, könnte hiermit eine Ursache haben.

13. Beispiel

Patientin M. D., geb. 1974

Sie litt seit 2001 an Morbus Crohn und war auf MTX und Cortison eingestellt. Zusätzlich traten seit Jugendzeit Migräneattacken, seit 1995 Reizblase und seit 1996 Lumbalgien auf.

Ihr Laktat-, Pyruvatverhältnis betrug 36 : 1, NO der Expirationsluft war mit 376 µg/m³ erhöht.

Nach Einstellung auf Logi-Kost, Vitamin B12, B1, CoQ10, Omega-3-Fettsäuren klangen die Symptome rasch ab. Nach zwei Monaten konnten alle Medikamente abgesetzt werden. Sie ist seit fünf Jahren Rezidivfrei. Dies ist beachtenswert, da innerhalb von zehn Jahren 50% der Patienten operiert werden müssen.

Eine normale Verdauungsleistung des Darmes benötigt ca. 300 kcal. Bei ATP-Mangel sind Transportprozesse gestört. In den Intestinalzellen ist das MDR-1-P-Glykoprotein als Schrankenprotein lokalisiert. Es transportiert Xenobiotika aus den Epithelzellen zurück in das Darmlumen. Es kommt auch in anderen Organen wie Hoden, Hirn u. a. vor. Das Glykoprotein benötigt ATP für die aktive Transportarbeit. Bei Energiemangel wird die Darmmukosa durchlässig für viele Fremd-, Schadstoffe. Wir bestimmen es selbst, es fand sich bei nitrosativem Stress erniedrigt und normalisiert sich unter der Therapie.

Bei Darmerkrankungen geben wir ebenso wie bei anderen Schleimhauterkrankungen (Bronchialwege, Reizblase, interstitielle Cystitis, Blasenhaladenom) zusätzlich Chondroitinsulfat (Trinkgelatine ausreichend), Lecithin und Acetylcystein. Der Mb. Crohn, Colitis ulcerosa und der Reizdarm sind besonders dankbare Therapiegebiete. Von über 80 Crohn-Patienten gab es nur vier NON-Responder, von 12 Colitis-ulcerosa-Patienten keine.

Allgemeine Richtlinien der Therapie

Das grundlegende Prinzip ähnelt sich bei allen Patienten. Je nach Organbefall variiert der Mikronährstoffeinsatz, z.B. Taurin bei Epilepsien oder Eosinophilie-Syndrom (OHCL-Scavenger). Die Behandlung des nitrosativen Stresses ist praktisch bei allen Erkrankungen effektiv. Wir betonen, dass Genickgelenksinstabilitäten nach Stürzen, postoperativ, Verkehrsunfällen und Gewalteinwirkungen beachtet, erkannt und mitbehandelt werden müssen, da ansonsten eine Ursache des nitrosativen Stresses nicht beseitigt wird [14].

Mit dem Therapieprinzip lassen sich internistische Erkrankungen günstig behandeln/beeinflussen:

Verdauungstrakt

Refluxösophagitis, Reizdarm, Meteorismus, Perniziösa (n = 3), Helicobacter pylori, Mb. Crohn, Colitis ulcerosa, Nahrungsmittelintoleranzen, Fettleber, chronische Pankreatitis, Gicht, Adipositas, metabolisches Syndrom, biliäre Cirrhose, Diabetes mellitus Typ II, Lipidämie

Atemwegserkrankungen

Sinusitiden, idiopathischer Husten, Asthma bronchiale

Immunsystem

Insuffizienz, Virusreaktivierungen, Mykosen, Infektneigung, Sarkoidose, Allergien

Kardiologie

Hypotonie, Hypertonie, erhöhter Ruhepuls, Extrasystolie, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie

Mundhöhle

Gingivitis, Stomatitis, Zahnwurzelerkrankungen, Aphthosis, Rhagaden

Bewegungsapparat

Polyarthralgien, seronegative und -positive Polyarthritis, Mb. Bechterew, Lumbalgien, Sakroileitis, Arthrosen, Fibromyalgie, Myopathien

Hauterkrankungen

Neurodermitis, Rosacea, diffuse Alopecie, Alopecia areata

Urogenitalorgane

Infertilität der Frau (n = 6), Endometriose (n = 8), interstitielle Cystitis, Reizblase, Pollakisurien, Blasenhalssadenom mit PSA-Anstieg

Proliferierende Erkrankungen

Eosinophilie-Syndrom (n = 3), Non-Hodgkin-Lymphome (n = 3), Praekanzerosen, maligne Erkrankungen, Nebenwirkungen von Chemotherapien, Bestrahlungen

14. Beispiel

Patient M., K., geb. 1958, suchte uns wegen Asthma bronchiale auf, das medikamentös behandelt wurde. Zusätzlich bestanden weitere Multiorgansymptome wie beginnende Rechtsherz-Insuffizienz u. a. Bei ihm fand sich eine Laktazidose mit nitrosativem Stress. Die Therapieresultate vom 12. 1. 2008 (erste ambulante Vorstellung) bis 25. 3. 2008 zeigt folgende Tabelle:

12012008	25032008
Asthmaanfälle (dreimal pro Woche)	weg, keine Sprays, kein Cortison
Unterschenkelödeme	weg
Blutdruck unter Therapie seit 8 Jahren 180/100	130/80 ohne Medikamente
Schlaf-Apnoe und Sekundenschlaf am Tag	weg
Gewicht 113 kg	- 20 kg
Polyarthralgien	weg
Nykturie 4- bis 6-mal	2x
Kopfschmerz links	weg
Schluckspasmen	weg
Herpes labialis	weg
Sodbrennen, Meteorismus unter PPI-Therapie	weg, keine Medikamente
Tinnitus	unverändert

Therapie

Logi-Kost, Vitamin B12, B1, Biotin, Zink, CoQ10
 Dass auch maligne und praemaligne Erkrankungen günstig therapiert werden können, zeigt das folgende Beispiel:

15. Beispiel

Bei Frau J., M., geb. 1947, wurde im Mai 2007 ein Non-Hodgkin-Lymphom IV A diagnostiziert. Lymphome bis 24 x 19 x 10 und 20 x 16 x 5 mm cervical, axillär, intrathorakal, retroperitoneal und zusätzlich eine Knochenmarkinfiltration. Eine Verlaufskontrolle im Juni 2008 ergab eine Progredienz der Lymphome. Sie wurde für eine Knochenmarktransplantation vorgemerkt. Ihr Vitamin B12 lag bei 254 pmol/l, was als normal ohne Therapiekonsequenz angesehen wird. Sie stellte sich im Juni 2007 vor. Pathologisch fanden sich:

- intrazelluläre Defizite an K, Mg, Zn, Se, Vitamin B2 und B6
- NO der Expirationsluft: 360 µg/m³
- Methylmalonsäure im Urin: 2,24 mg/g Creatinin
- Relation Laktat/Pyruvat: 141 : 1

Die Therapie unsererseits war

- Vitamin-B12-Injektionen a 1.000 µg zweimal pro Woche
- Coenzym-Q10-Tropfen a 250 mg/Tag
- Benfothiamin a 100 mg/Tag
- Kalium, Magnesium, Zink, Selen, Vitamin D, Omega-3-Fettsäuren, Logi-Kost

Die Therapieresultate von Juni 2007 bis März 2008 zeigt folgende Tabelle

Juni 2007	März 2008
Lymphome	komplett weg
Blutdruck 200/120	120/80 ohne Antihypertensiva
Migräne seit 23 Jahren	weg
nächtlicher Husten seit 20 Jahren bis zur Erschöpfung	komplett weg
Craurosis vulvae mit schmerzhaften Hautläsionen	weg, es besteht noch leichter Juckreiz
Schleiersehen und neu verordnete Brille im Februar 2008	Brille nicht mehr nötig
Durchschlafstörungen, Nachtschweiss	weg
Muskelkrämpfe	weg
Morgenmüdigkeit	weg
Sodbrennen	weg
Schmerzen LWS, Schulter-, Knie-, Handgelenke	weg
Pressinkontinenz und Pollakisurien	weg
Kerzenwachsfinger bei Kälte	weg
Vibrationsempfindung 6/8 an den Zehengrundgelenken	1
Laktat/Pyruvat 141 : 1	90 : 1

Kommentar der Hämatologen: „Wir haben uns in der Diagnose geirrt“.

Alein durch Korrektur metabolischer Defizite fand der Körper in sein annäherndes Gleichgewicht, trotz noch erhöhter Laktat/Pyruvatrelation. Die Präkanzerose der Vulva zeigte eine deutliche Rückbildung, der Blutdruck und viele andere Symptome normalisierten sich.

Medikamente und Mikronährstoffe

Viele ältere Patienten sind auf Medikamente eingestellt. Zahlreiche von ihnen führen zwangsläufig zu Mikronährstoffdefiziten, die beachtet werden müssen. Wir verweisen auf die ausführliche Edition von U. Gröber (Hrsg.): Arzneimittel und Mikronährstoffe. Wissenschaftl. Verl.-Gesellsch. Stuttgart (2007). Die wichtigsten Interaktionen sind:

Medikament	Nährstoffdefizite
Acetylsalicylsäure (ASS)	Vitamin C
Antazida, Protonenpumpenhemmer (PPI)	Eisen, Zink, Vitamin B12, Vitamin C
Antibiotika	Alle
Antidepressiva	Vitamin B2, Niacin
Statine	Q10-Mangel, Vitamin B12

Diuretika	Magnesium, Kalium, Zink, B-Vitamine, besonders Vitamin B1
Cortison	Kalzium, Vitamin B6, Vitamin C
Laxantien	alle
Paracetamol	alle B-Vitamine, Glutathion
Sulfonamide	Folsäure, Cystein, Glutathion
Kontrazeptiva	Vitamin B6, B2, B1, Folsäure, Vitamin C
Antiepileptika (Valproinsäure)	Carnitin, Niacin, Folsäure, Biotin, Vitamin D, K
Marcumar	Vitamin K
Chemotherapie	Vitamin C, Q10, Acetylcystein
Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital	Vitamin D, Calcium
Furosemid	Vitamin B1
Reverse-Transkriptasehemmer	alle B-Vitamine, Carnitin
Metformin	Vitamin B12, Folsäure
Sildenafil	B12-Mangel
β-Blocker	B12-Mangel
AT ₁ -Rezeptorenhemmer	B12
ACE-Hemmer	B12
Langzeitnitrate	B12
Amiodaron	B12
Arginin	B12

Die Laktazidose lässt sich überraschenderweise auch durch Inhalation von Singulett-Sauerstoff senken. Eine 20-minütige Insufflation bessert das Laktat/Pyruvatverhältnis (Airnergy[®]-Methode). Die genauen Wirkmechanismen sind noch unbekannt. NO der Expirationsluft sinkt (n = 4). Aus der Literatur ist bekannt, dass durch diese Therapie Laktatauslenkungen unter Belastungen niedriger verlaufen, was auf einen verbesserten aeroben Stoffwechsel mit gesteigerter ATP-Synthese hinweist.

Allgemeine Schlussfolgerungen

Unsere Patientenbeispiele auch aus der 1. Mitteilung [1] belegen eindringlich, dass wir es bei chronisch erkrankten Patienten stets mit Multimorbiditäten/Multisystemerkrankungen zu tun haben. Drei medizinische Berufsgruppen haben heute noch den Patienten ganzheitlich im Blickfeld: der Internist, der Allgemeinmediziner/praktischer Hausarzt und der Heilpraktiker. Alle anderen Berufsgruppen handeln fachspezifisch und organbezogen. Die organübergreifende mitochondriale Medizin bietet die einzige Chance, chro-

nische Volkskrankheiten kausaler zu therapieren. Besonders wirkungsvoll ist sie präventiv. Aber auch bei manifesten Erkrankungen zeigt sie noch positive Resultate. Ihre Schwerpunkte sind die Ernährung, Mikronährstoffe und physische Aktivitäten des Patienten. Der Arzt bietet das Know how dem Patienten zur Selbsthilfe an, realisieren muss der Betroffene es unter Anleitung und Kontrolle durch den Arzt selbst. Nur auf diesem Wege bietet sich der Ausweg aus dem nicht mehr finanzierbaren Gesundheitswesen. Voraussetzung hierfür sind biochemische Kenntnisse der Therapeuten, damit sie die reichhaltige „Klaviatur“ der Mikronährstoffindikationen beherrschen.

Der derzeit kurative Arzt ist sich nicht bewusst, dass seine Therapien bei chronischen Erkrankungen Folgeerkrankungen auslösen. Ohlenschläger nannte dies „Reparatur der Reparatur, der Reparatur, der Reparatur...“.

Der Paradigmawechsel in der Medizin ist überfällig.

Doz. Dr. sc. med. Bodo Kuklinski
 Facharzt für Innere Medizin
 Vorsitzender des wissenschaftlichen Beirates
 der Nährstoff-Akademie Salzburg
 Diagnostik- und Therapiezentrum
 für umweltmedizinische Erkrankungen
 Wielandstrasse 7
 18055 Rostock/Deutschland
 T +49-(0)381-4907470
 F +49-(0)381-4907472
 office@dr-kuklinski.info
 www.dr-kuklinski.info

Dr. med. univ. Charlotte Philipp KFS
 Museumsstrasse 3a
 1070 Wien/Österreich

Literatur

[1] Kuklinski, B.: Praxisrelevanz des nitrosativen Stresses, 1. Mitteilung: Diagnostik und Therapie neurologischer Erkrankungen. *OM & Ernährung* 129 (2008) F2 – F21

[2] Kuklinski, B.: Nahrungsfett, metabolisches Syndrom, mitochondriale Zytopathie. *OM & Ernährung* 120 (2007) F4 – F10

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

[4] Pall, M. L.: Elevated, sustained peroxynitrite levels as the cause of chronic fatigue syndrome. *Medical Hypothesis* 54 (2000) 115 – 125

[5] Admirand, W. M., D. M. Small: The physico chemical basis of cholesterol gallstone formation in man. *J. Clin. Invest.* 47 (1968) 1043 – 1052

[6] Thomas, P. J., A. F. Hofmann: A simple calculation of the lithogenic index of bile: expressing biliary lipid composition on rectangular coordinates. *Gastroenterol.* 65 (1973) 698 – 700

[7] Michal, G. (Hrsg.): *Biochemical pathways*. Spektrum-Verl. Heidelberg, 1999, S. 97

[8] Simon, J. A. et al.: Serum ascorbic and gallbladder disease. Prevalence among US-adults. *Arch. Intern. Med.* 160 (2000) 931 – 936

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

[10] Herrmann, W., Schorr, H., Bodis, M. et al.: Role of homocysteine, cystathionine and methylmalonic acid measurement of diagnosis of vitamin deficiency in high aged subjects. *Eur. J. Clin. Invest.* 30 (2000) 1083 – 1089

[11] Wolters, M. et al.: B-vitamin status and concentrations of homocysteine and methylmalonic acid in elderly German women. *Am. J. Clin. Nutr.* 78 (2003) 765 – 772

[12] Kuklinski, B.: Status quo der Vitaminversorgung. *Erfahrungsheilkunde* 52 (2003) 472 – 474

[13] Herrmann, W., et. al.: Ursachen und frühzeitige Diagnostik von Vitamin-B12-Mangel. *Dtsch. Ärzteblatt* 40 (2008) 680 – 685

[14] Kuklinski, B.: *Das HWS-Trauma*. Aurum-Verlag Bielefeld (2006)

[15] Heilmeyer, P., S. Kohlenberg, A. Dorn et al.: Ernährungstherapie bei Diabetes mellitus Typ II mit kohlenhydratreduzierter Kost (Logi-Methode). *Internist. Praxis* 46 (2006) 181 – 191

[16] Worm, N.: *Glücklich und schlank. Logi-Methode*. Systemed Verl. Lünen, 5. Auflage (2008)

[17] Worm, N.: *Die Logi-Methode in Theorie und Praxis*. Systemed-Verl. Lünen (2003)

[18] Parks, E. J., Skokan, L. E., Timlin, M. T. et al.: Dietary sugars stimulate fatty acid synthesis in adults. *J. Nutr.* 138 (2008) 1039-1046

[19] Kaur, H., Halliwell, B.: Evidence for nitric oxide – mediative damage in chronic inflammation: nitrotyrosine in serum and synovial fluid from rheumatoid patients. *FEBS Lett.* 350 (1994) 9 – 12

[20] Lindeberg, S., Jönsson, T., Graufeldt, Y. et al.: Aspalaeolithic diet improves glucose tolerance more than a mediterranean – like diet in individuals with ischemic heart disease. *Diabetol.* 50 (2007) 1795 – 1807

[21] Weitzmann, S., Goldbourt, U., Leitersdorf, E.: Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low fat-diet. *N. Eng. J. Med.* 359 (2008) 229 – 241

[22] Westman, E. C., Feinman, R. D., Mavropoulos, J. C. et al.: Low carbohydrate nutrition and metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 86 (2007) 276 – 284

[23] Kim, W., Lee, J. W., Suh, Y. H. et al.: Exposure to chronic high glucose induces β -cell apoptosis through decreased interaction of glucokinase with mitochondria: down regulation of glucokinase in pancreatic β -cells. *Diabetes* 54 (2005) 2602 – 2611

- [24] Rüttmann, E., Braut, L. J., Concin, H. et al.: Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 16.944 Austrian adults. *Circulation* 112 (2005) 2130 – 2137
- [25] Lee, D. S., Evans, J. C., Robins, S. J. et al.: Gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease and mortality risk: the Framingham Heart Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 27 (2007) 127- 133
- [26] Pinhas-Haniel, O.: Obese children and adolescents – a risk group for low vitamin B12 concentration. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 160 (2006) 933 – 936
- [27] Ting, R. Z., Szabo, C. C., Chan, M. H. et al.: Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin. *Arch. Intern. Med.* 166 (2006) 1975 – 1979
- [28] Moebus, S., Hanisch, J., Bramlage, P. et al.: Regional unterschiedliche Prävalenz des metabolischen Syndroms. *Dtsch. Ärztebl.* 12 (2008) 207 – 219
- [29] Stefan, N., Kantartzis, K., Machesan, J. et al.: Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch. Intern. Med.* 168 (2008) 1609 – 1616
- [30] McCleskey, E. M., Gold, M. S.: Ion channels of nociception. *Ann. Rev. Physiol.* 61 (1999) 835- 856
- [31] Thompson, D. R., Obarzanek, E., Franco, D. L. et al.: Childhood overweight and cardiovascular disease risk factors: the National Heart, Lung and Blood Institute Growth and Health Study. *J. Pediatr.* 150 (2007) 18 – 25
- [32] Lutsey, P. L., Steffen, L. M., Stevens, J.: Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circulation* 117 (2008) 754 – 761
- [33] 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
- [34] 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
- [35] n. n.: Neue Optionen in der Therapie des Typ II Diabetes. *Arzt & Praxis* 62 (2008) 327 – 329
- [36] Tseng, C. H.: Exogenous insulin use and hypertension in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 166 (2006) 1184 – 1189
- [37] Schroeder, T. E., Hawkins, S. A., Hyslop, D. et al.: Longitudinal change in coronary heart disease risk factors in older runners. *Age Aging* 36 (2007) 57 – 62
- [38] Kuklinski, B., E. Weissenbacher, A. Fährnich: Coenzyme Q10 and antioxidants in acute myocardial infarction. *Mol. Aspects. Med.* Vol. 15 (Suppl.) 1994, 143 – 147
- [39] Langsjoen, P. H., Langsjoen, A., Wills, R. et al.: Treatment of hypertrophic cardiomyopathy with coenzym Q10. *Molec. Aspects Med.* 18 (1997) 145 – 151
- [40] Soja, A. M., Mortensen, S. A.: Treatment of congestive heart failure with coenzyme Q10. *Mol. Aspects Med.* 18 (1997) 159 – 168
- [41] Mortensens, S. A., Leth, A., Agner, E. et al.: Dose-related decrease of serum coenzyme Q10 during treatment with HMG-CoA-Reductase inhibitors. *Mol. Aspects Med.* 18 (1997) 137 – 144
- [42] Laning, E., Auer, J., Weber, T. et al.: Diastolische Dysfunktion. *Internist. Praxis* 48 (2008) 695 – 707
- [43] Fox, K., Borer, J. S., Camm, A. J. et al.: Resting heart rate in cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 50 (2007) 823 – 830
- [44] Schorah, C. J., Sobata, G. M., Sanderson, M. et al.: Gastric juice ascorbic acid: effects of disease and implications for gastric carcinogenesis. *Am. J. Clin. Nutr.* 53 (1991) 287 – 293
- [45] Zhang, Z. W., Patchett, S. E., Perrett, D. et al.: The relation between gastric vitamin C concentrations, mucosal histology, and CagA seropositivity in the human stomach. *Gut* 43 (1998) 322 – 326
- [46] Pohle, T., Brzozowski, T., Becker, J. C. et al.: Role of reactive oxygen metabolites in aspirin-induced gastric damage in humans: gastroprotection by vitamin C. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 15 (2001) 677 – 687
- [47] Simon, J. A., Hudes, E. S., Perez-Perez-G. I. et al.: Relation of serum ascorbic acid to Helicobacter pylori serology in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. Coll. Nutr.* 22 (2003) 283 – 289
- [48] Siram, G. P.: Protection against Helicobacter pylori and other bacterial infections by garlic. *J. Nutr.* 131 (2001) 1106 – 1108
- [49] Tiano, L., Belardinell, R., Carnevali, P. et al.: Effect of coenzyme Q10 administration on endothelial function and extracellular superoxide dismutase in patients with ischemic heart disease: a double-blind randomized controlled study. *Eur. Heart J.* 19 (2007) 1 – 7
- [50] Khan, M., Gross, J., Haupt, H. et al.: A pilot clinical trial of the effects of coenzyme Q10 on chronic tinnitus aurium. *Otolaryngol.-Head and neck surgery* 136 (2007) 72 – 77

Doz. Dr. sc. med. Bodo Kuklinski

Facharzt für Innere Medizin/Umweltmedizin

KFS
Kompetenzzentrum zur Förderung der Selbstheilung

Privatinstitut für präventive & regenerative Medizin

Museumstraße 3b, A-1070 Wien

Tel.: ++43 (0) 1 9 44 31 76

E-Mail: office@kfs-medinz.at

www.kfs-medizin.at