

ZELLSCHUTZ DURCH ANTI-OXIDANTIEN

P. H. Lauda, Wien

Freie Radikale sind Atome und Moleküle mit einem ungepaarten Elektron, die Halbwertszeit der meisten Radikale beträgt nur einige Mikro- oder Millisekunden. Sie sind, chemisch gesehen, sehr instabil, hochreaktiv und reagieren mit den sie umgebenden organischen und anorganischen Verbindungen. Dabei entstehen meistens wieder neue Radikale (Kettenreaktion). Sauerstoffradikale zerstören auf diese Art wichtige Zellstrukturen (Phospholipide), Proteine und Nukleinsäuren.

Für das biochemische Verständnis der Physiologie und Pathophysiologie der Freien Radikale sind vor allem vier Begriffe von besonderer Bedeutung: Redoxsubstanz, Redoxpotential/ Redoxsysteme, Reduktion und Oxidation. Mikronährstoffe sind Redoxsubstanzen, d.h., entsprechend ihrer Stellung im Redoxsystem können sie oxidierend und/oder reduzierend (anti-oxidativ) wirken. Das Redoxpotential ist ein Maß dafür, ob eine Substanz oxidierend oder reduzierend wirkt, es wird als elektrische Spannung in Volt angegeben. Eine Substanz mit dem positiveren (bzw. negativeren) Potential ist eher in der Lage eine andere Substanz mit dem negativeren (bzw. positiveren) zu oxidieren (bzw. reduzieren) (Tab. 1).

E ₀ (Millivolt)	System
+ 2300	OH* - Radikal
+ 2000	O ₃ – Ozon
+ 2000	Cl – Chlor
+ 1300	ONOO*
+ 820	O ₂ / H ₂ O
+ 386 basisches Millieu	Selenit
+ 300	Vitamin E
+ 100	Coenzym Q10
+ 80	Vitamin C
+/- 0	Flavanoide (+160 bis -20 mV)
- 120	Vitamin B2
- 220	Cystein
- 230	Glutathion
- 290	Thioctsäure
- 340	Nicotinsäureamid
- 670	Succinat / alpha-Ketoglutarat
- 740 saures Millieu	Selenit

Tab. 1 Redoxkette

Die genaue Kenntnis der Redoxsysteme ist bei der Gabe von Anti-Oxidantien grundlegend! Jedes Vitamin kann demnach reduzierend, aber auch, unter bestimmten Bedingungen, oxidierend wirken. Vitamine weisen also eine Redoxkaskade entsprechend ihrer Redox-Potentiale auf, sie reicht von etwa +110 mV (Vit. E) bis -340 mV (Nikotinsäureamid). Wenn zum Beispiel Vitamin E durch die Reduktion (Neutralisation) eines Radikals selbst zum Tocopheryl-Radikal umgewandelt wird, kann dieses wiederum durch Coenzym Q10 reduziert (regeneriert) werden. CoQ 10, ein amphiphiles Anti-Oxidans mit einem niedrigeren Redox-Potential (+ 100 mV) „recycelt“ gleichsam Vit. E. Es bleibt dadurch dem Körper erhalten, da es ohne dieses „Redox-Recycling“ ausgeschieden werden würde. CoQ 10 ist außerdem

imstande, Radikale aus dem lipophilen in das wässrige (hydrophile) Kompartiment zu überführen, wo dann wasserlösliche Anti-Oxidantien den Elektronentransport übernehmen.

Der Körper macht sich das enorm zerstörerische Potential der Freien Radikale vor allem im Rahmen von Abwehr- und Schutzreaktionen zunutze, Freie Radikale sind somit für das Überleben des Gesamtorganismus von elementarer Bedeutung. Das Hydroxylradikal zum Beispiel ist aufgrund seines enorm hohen oxidierenden Potentials von +2300 mV imstande, Viren, Bakterien, Tumorzellen usw. im wahrsten Sinne des Wortes zu verbrennen.

Oxidative und reduktive Vorgänge sind somit elementare biochemische Reaktionen im (physiologischen) Intermediärstoffwechsel der Zelle. Dabei entstehen unter anderem die hochreaktiven und wegen ihrer Toxizität für den Menschen besonders bedeutsamen Sauerstoffradikale. Im englischen Schrifttum hat sich für Radikale, die vom Sauerstoff stammen, der Begriff ROS (Reactive Oxygen Species) durchgesetzt (Tab. 2).

Wasserstoffsuperoxid H_2O_2 ; HO-OH (noch kein Radikal, aber Quelle aller übrigen O-Radikale)

Hydroxylradikal $\text{HO}\cdot$

Superoxidradikal $\text{HO-O}\cdot$

Superoxidanion $\text{O}_2^{\cdot-}$

Nitoxylradikal $\text{NO}\cdot$

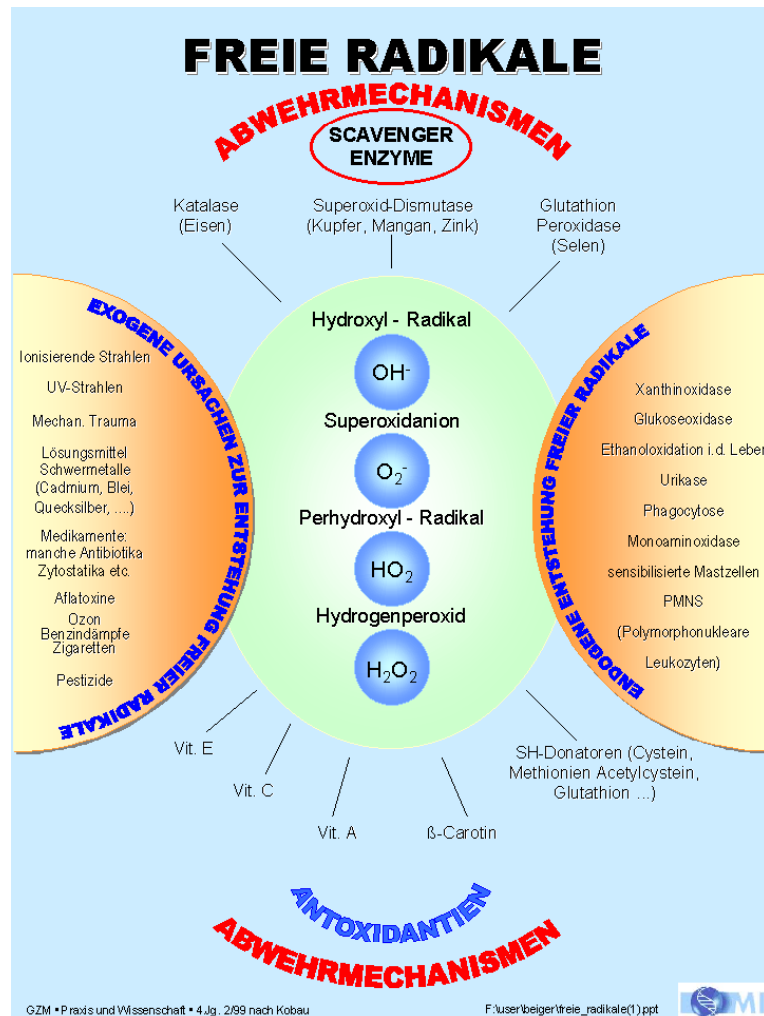
Fettsäureperoxidradikal $\text{R-OO}\cdot$

Perhydroxylradikal $\text{HO}_2\cdot$

Tab. 2 ROS

Bei der Entstehung von Freien Radikalen kann zwischen endogenen und exogenen Ursachen unterschieden werden. Endogene Radikalbildner sind vor allem die Atmungskette, oxidative Enzyme und Granulozyten (kontrollierte Entzündungsreaktionen). Exogene Radikalbildner sind insbesondere Umweltgifte (Xenobiotika) wie Blei, Cadmium, Quecksilber, Organochlorpestizide, Herbizide, Stickoxide, Ozon, Smog, Abgase und Stäube aus Straßenverkehr und Industrie, Zigarettenrauch, Röntgen- und UV-Strahlung sowie eine Vielzahl von Arzneimitteln (z.B. Antibiotika, Kontrazeptiva, Paracetamol, Zytostatika).

Freie Radikale spielen einerseits bei Abwehrreaktionen im Organismus eine wesentliche Rolle, sie sind absolut lebensnotwendig. Andererseits, können sie, unter bestimmten Bedingungen, auch körpereigene Strukturen angreifen und schädigen. Dieser Zustand, als Oxidativer Stress bezeichnet, wird mit einer Vielzahl von Symptomen, Syndromen und Krankheiten in Verbindung gebracht. Oxidativer Stress ist die vor allem auch die Ursache für die meisten der heute bekannten Zivilisationskrankheiten wie z. B. Arteriosklerose, Herzinfarkt, Krebs, Rheuma und Alzheimersche Krankheit (Tab. 3).



- Atherosklerose, Arteriosklerose, Infarkt
- Arthrose, Chron. Gelenkentzündungen, Rheuma
- Lungenkrankheiten (Asthma bronchiale, COPD, etc.)
- AIDS
- Neurodegenerative Erkrankungen des ZNS (Multiple Sklerose, Mb. Parkinson, Demenz, Alzheimer)
- Neurootologische Erkrankungen
- Fibromyalgie, div. Schmerzsyndrome (Weichteile, Kopf, Rücken)
- Vorzeitige Alterungserscheinungen (Haut, Gehirn, Auge, etc.)
- Chronische Müdigkeit CFS, MCS
- Katarakt, Makuladegenerationen (AMD)
- Leberschäden
- Allergien
- Chronisch entzündliche Erkrankungen (z. B. Colitis ulcerosa)
- Hautkrankheiten, -irritationen, Ekzeme, Haarausfall
- Ischämie, Hypoxie, Schock, Reperfusionsschaden
- Sepsis, SIRS
- ARDS

Tab. 3 Radikal-assoziierte Symptome und Krankheiten

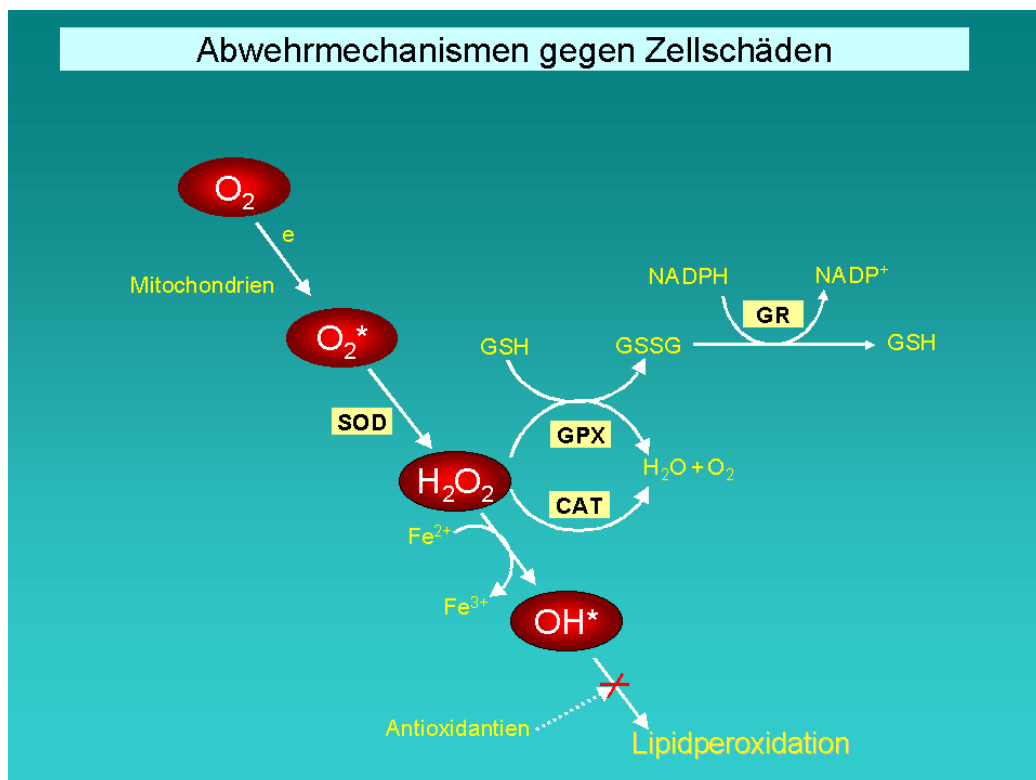
Aufgrund der enormen Reaktivität und Aggressivität von Freien Radikalen mit der Fähigkeit, sämtliche biologische Strukturen in der Zelle zu attackieren und zerstören, besitzt die Zelle ein ausgeklügeltes Schutzsystem dagegen. Es kann in primäre, sekundäre und tertiäre Anti-Oxidantien eingeteilt werden. Primäre Anti-Oxidantien verhindern die Neubildung von Freien Radikalen, während sekundäre neugebildete Radikale eliminieren bzw. unschädlich machen. Tertiäre Anti-Oxidantien reparieren Zellschäden (Tab. 4).

Primäre Anti-Oxidantien: Glutathion-S-Transferasen GST, Glutathion - Peroxidase GPx, Glutathionreduktase GR, Catalase CAT, Superoxiddismutase SOD, Transferrin, Ferritin, Caeruloplasmin, u.a.

Sekundäre Anti-Oxidantien: Tocopherole (Vit. E), Ascorbinsäure (Vit. C), Beta-Carotin, Alpha-Liponsäure, Taurin, Harnsäure, Cholesterin, Bilirubin, Albumin, u.a.

Tertiäre Anti-Oxidantien: Methionin-Sulphoxid-Reduktase, DNA- Reparaturenzyme, u.a.

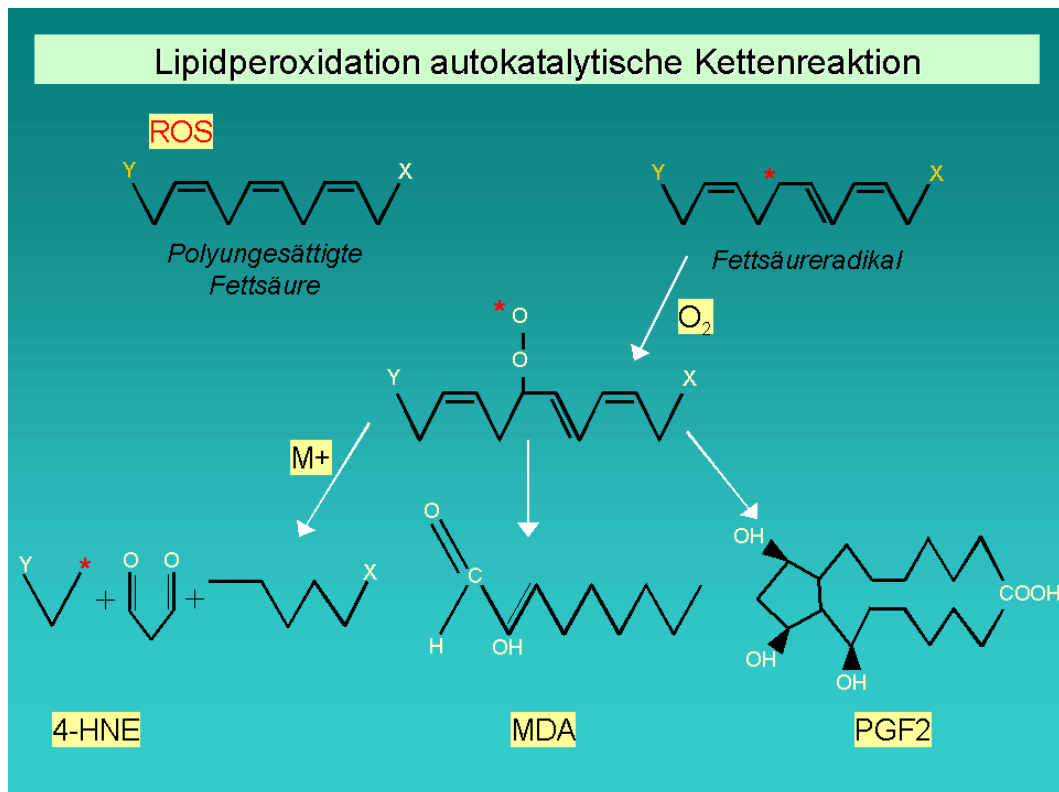
Tab. 4 Anti-oxidatives Schutzsystem der Zelle



Eine weitere gebräuchliche Einteilung anti-oxidativer Substanzen ist jene in Enzymatische und Nichtenzymatische.

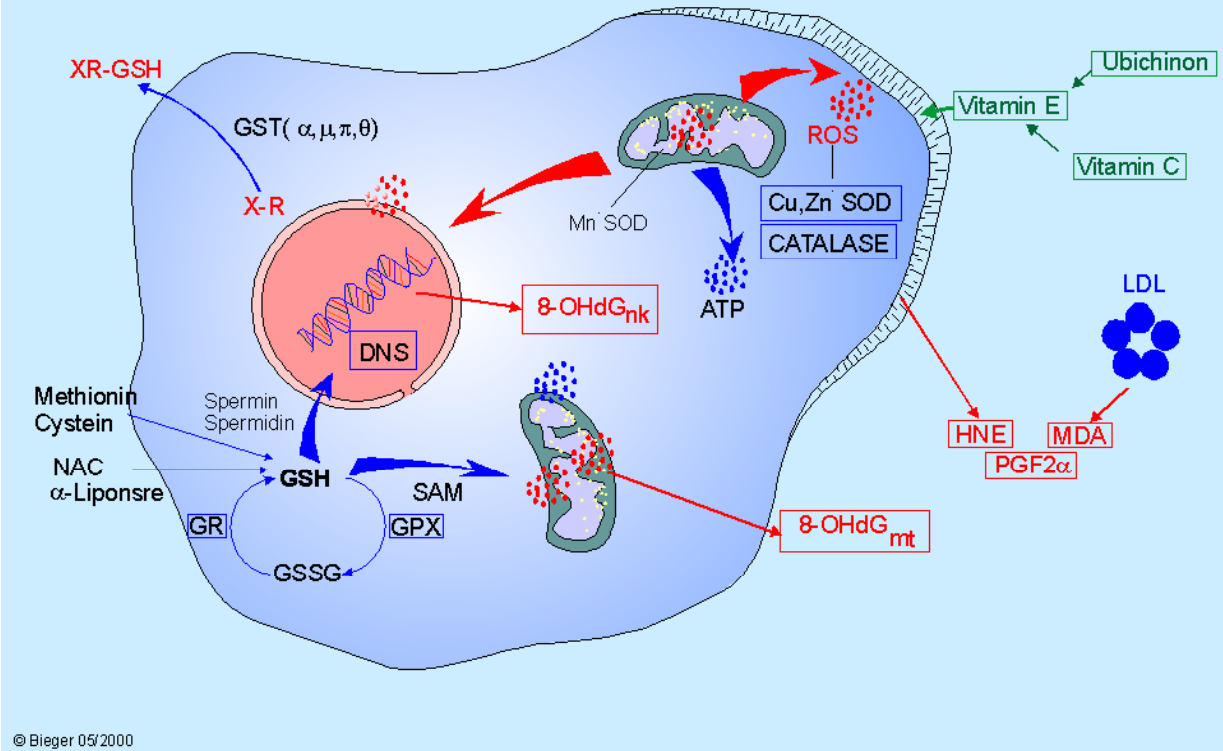
Die Metalle Eisen, Kupfer, Chrom und Vanadium induzieren oxidative Schädigungen in erster Linie durch Fenton-artige Reaktionen mit Produktion von Superoxidanion (O_2^*) und Hydroxylradikalen (HO^*).

Hydroxylradikale initiieren unter anderem die Lipidperoxidation, ein wesentlicher pathophysiologischer Mechanismus in der Atheroskleroseentstehung. Der erste Schritt ist dabei die Oxidation von LDL, das reich an Cholesterin und mehrfach-ungesättigten Fettsäuren (PUFA) ist. Zum anti-oxidativen Schutzsystem der empfindlichen Zellmembranen gegen oxidative Schäden gehören alpha-Tocopherol, gamma-Tocopherol, Beta-Carotin, Lycopin, Cryptoxanthin, Cantaxanthin, Phytofluen und Coenzym Q10. Der österreichische Biochemiker Hermann Esterbauer, ein Pionier der Radikal- und Anti-Oxidantien-Forschung mit Weltruf, hat schon vor vielen Jahren auf diese Zusammenhänge hingewiesen (1, 2, 3).



Oxidativer Stress tritt vor allem dann auf, wenn die Eisenreserven in den Organen relativ hoch sind. Eisen spielt deshalb eine so bedeutende Rolle, weil es das natürlich gebildete Wasserstoffsuperoxid bereits in katalytischen Spuren in die sehr aggressiven Hydroxylradikale umwandelt. Viele Pflanzeninhaltsstoffe behindern die Eisenresorption im Darm oder bilden inaktive Eisenkomplexe in den Zellen. Diese Schutzfunktion vor Eisenüberladung ist einer der biochemischen Erklärungen, warum Obst und Gemüse gesund sind und deshalb die Grundlage der menschlichen Ernährung sein sollten. Dunkles Fleisch hingegen enthält viel leichtresorbierbares Häm-Eisen und sollte deshalb nur noch bei Eisenmangel regelmässiger Bestandteil der Ernährung sein! Niedrige Eisenvorräte wirken somit in hohem Maße krankheitspräventiv! Es ist wiederum das Verdienst eines Biochemikers, und zwar des Schweizer Felix Kieffer, auf diese Gefahren einer Eisenüberladung hinzuweisen (4).

OXIDATIVER STRESS



Bei Eisenüberladung kann zusätzlich auch Vitamin C Oxidativen Stress induzieren, da es an Ferritin gebundenes Eisen (Fe^{3+}) zu prooxidativem Eisen (Fe^{2+}) reduziert. Schon aus diesem Grund ist die Verabreichung von Ascorbinsäure (Vit. C) ohne vorherige Analyse des Vitamin C - Spiegels im Serum sowie des Eisenstatus nicht empfehlenswert. Podmore et al. Fanden überdies, dass Dosen über 500mg/d Ascorbinsäure bei gesunden Probanden zu Schäden am Erbgut führen können, erkennbar am Anstieg des 8-Oxoadenin aus DNA von Lymphozyten (5)! Aufgrund der komplexen biochemischen Abläufe und der vielfältigen gegenseitigen Wechselwirkungen ist es generell nicht vertretbar, Mikronährstoffe und Anti-Oxidantien „blind“ zu geben, d.h. ohne vorherige Laboranalysen etwaiger Defizite im Blut (Serum, intrazellulär) und Harn.

- Vitamine
- Mineralstoffe
- Spurenelemente
- Aminosäuren
- Fettsäuren
- Pflanzeninhalts- und Naturstoffe
- andere

Mikronährstoffe

Glutathion ist ein Tripeptid, bestehend aus den Aminosäuren Glutamin, Glycin und Cystein. Abgekürzt mit GSH bezeichnet SH die reduzierende Sulfhydrylgruppe, ein wichtiger Elektronendonator. Durch die Prostitution dieser SH-Gruppe ist es an der Entgiftung von Pilztoxinen (Aflatoxinen), Aldehyden, aromatischen Kohlenwasserstoffen und Pestiziden, insbesondere der höchsttoxischen Epoxide, beteiligt. Dabei entsteht oxidiertes Glutathiondisulfid GSSG, das durch NADPH zu GSH rückreduziert wird. Optimalerweise sollte GSSG kleiner als 10% des Gesamtglutathions sein. GSH wird vor allem als Konjugationsfaktor verbraucht und spielt eine Rolle im Thiol-Austauschsystem. Glutathion ist beim Menschen die wichtigste reduzierende Substanz in der Zelle . Jede Zelle mit einem ausreichendem Gehalt an Glutathion ist infekt-, toxin-, umwelt- und krankheitsresistent. Die Ursachen, die zu Glutathionmangel führen können, sind vielfältig. Glutathiondefizite entstehen unter anderem bei „blinder“ Gabe von Anti-Oxidantien und anderer Mikronährstoffe (Tab. 5).

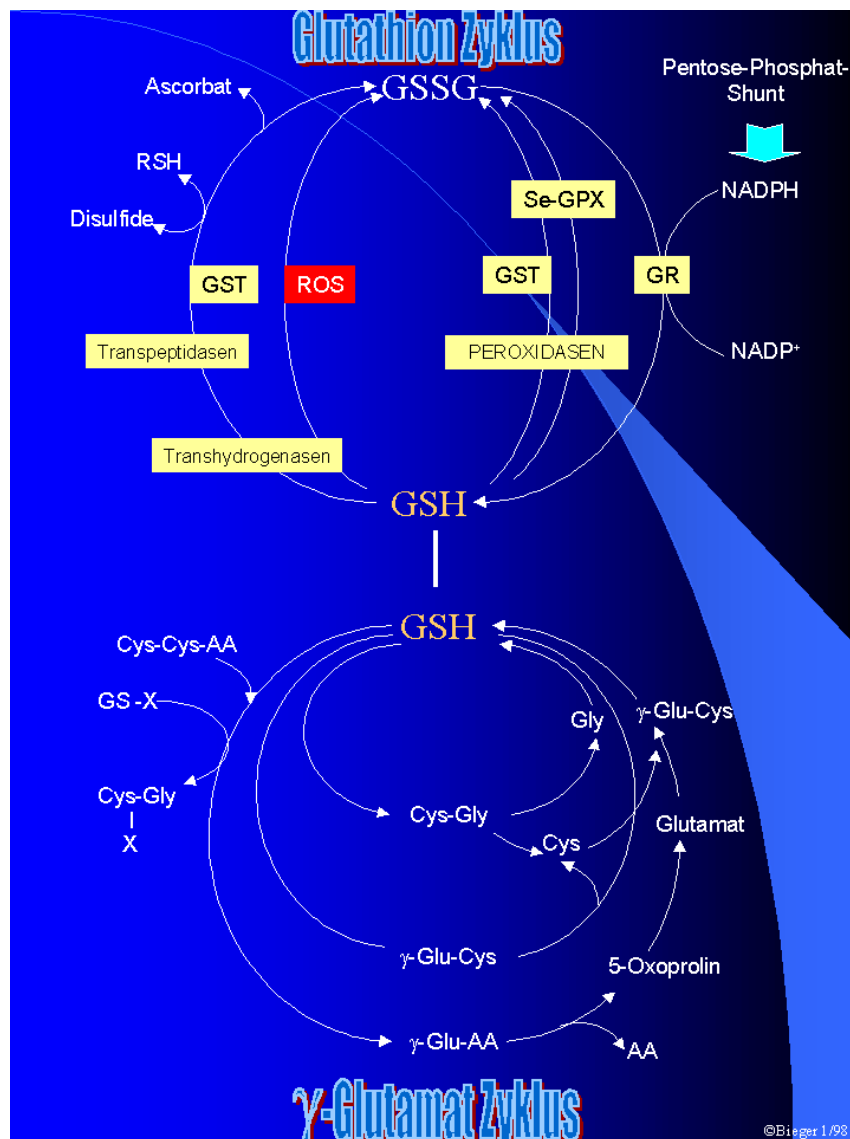
- Chronische, "blinde" Überdosierung anti-oxidativer Vitamine und Mikronährstoff (reduktiver Stress / biliäre GSH-Verluste)
- Mangel an Glycin, Glutamin, Cystein (Methionin)
- Glutaminmangel bei PCB-Belastung
- Vit. B2-Mangel
- Schwermetallbelastung (Pb, Cd, Hg)
- Azidose
- Xenobiotika-Entgiftung
- Flavonoidarme Ernährung
- Defizite an Vitaminen (z.B. C,E) u. anderer Anti-Oxidantien

Tab. 5 Ursache von GSH-Defiziten

Glutathiondefizite spielen eine wichtige Rolle bei der Pathogenese von Karzinomen, Infektionen, neurodegenerativen Erkrankungen und Auswirkungen von Xenobiotikabelastungen. Bei nachgewiesenen Defiziten an GSH kann es effektiv durch die Gabe von Prekursoren wie Alpha-Liponsäure, Acetyl-Cystein, Silymarin (Milch der Mariendistel) und Methionin (S-Adenosyl-Methionin) regeneriert werden. Oral oder parenteral zugeführtes Glutathion selbst scheint wirkungslos zu sein.

Silymarin stimuliert außerdem die hepatische Proteinsynthese und fördert damit die Regeneration und Ersatz geschädigter Leberzellen, was insbesondere bei Hepatitis und Zirrhose von Bedeutung ist.

Der labormäßigen Diagnostik des Glutathionsystems im Rahmen des Oxidativen-Stress-Profiles ist von besonderer Bedeutung, dessen Analytik darf auch bei keiner umweltmedizinischen Diagnostik oder auch beim Karzinompatienten fehlen (6,7,8,9,10,11,12,13,14)!



Eine grundlegende Funktion der Zelle ist die Entgiftung von Schadstoffen (Tab. 6). Xenobiotika, Medikamente usw. werden in der Phase-I-Reaktion durch Oxidation, Reduktion oder Hydroxylierung über die Cytochrom-Mischoxidasen metabolisiert, dabei entstehen häufig hochtoxische, radikalische, elektrophile Metabolite wie die Epoxide. Dieser Vorgang wird auch als Giftung bezeichnet. In der anschließenden Phase II werden über Acetylierung, Sulfatierung und Konjugation die Metabolite an Aminosäuren, Glucuronsäure und Glutathion gekoppelt und aus dem Körper ausgeschieden (Glutathion-S-Transferasen GST, N-Acetyl-Transferase NAT 2). Die Aktivität der GST's korrelieren meist direkt mit der intrazellulären GSH-Konzentration!

- Detoxifikation Phase I + II (Detox-Test, Coffeinmetaboliten)
- Cytochrome-P 450 CYP 1A2, CYP 2A6
- N-Acetyltransferasen NAT2, Sulfattransferasen, Xanthinoxidase XO
- Benzoatclearance BCL, Glucarsäure GLC
ggf. Gentest bei V.a. NAT 2- bzw. GST-Polymorphismus (Nulltyp)

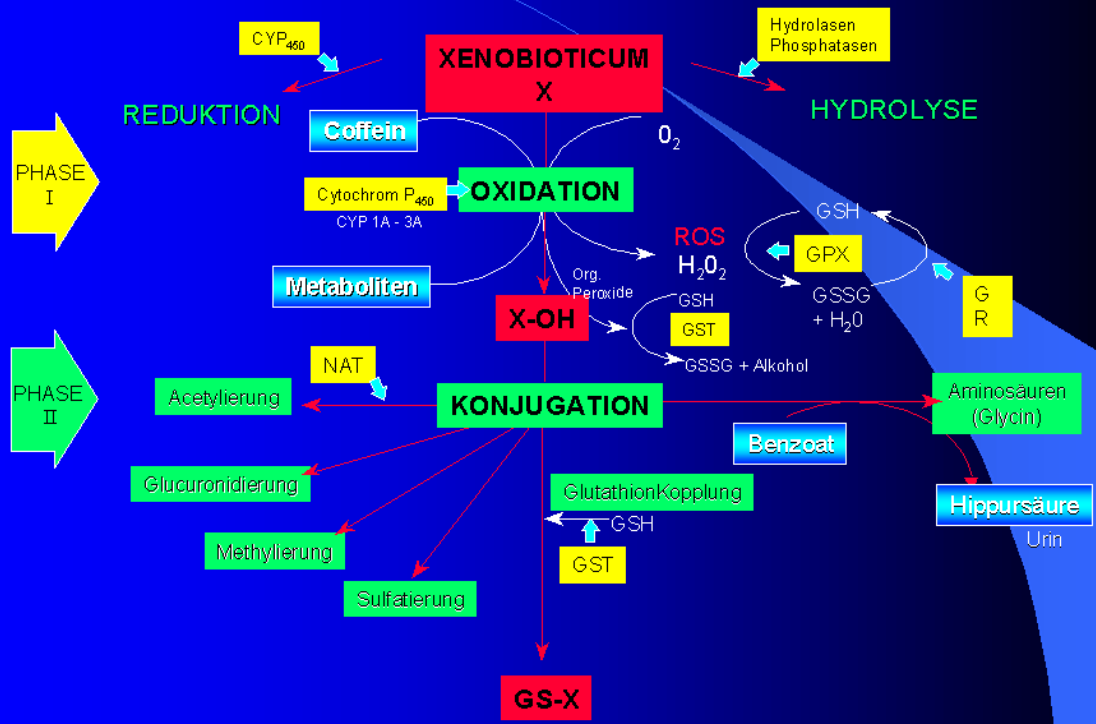
Tab. 6 Labordiagnostik Detoxifikation

Die Glutathion-S-Transferasen sind eine Gruppe multifunktionaler Isoenzyme, sie detoxifizieren Biocide, Phase I-Metaboliten, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Ethylenglykole, Polychlorierte Biphenyle PCB, Aflatoxine und andere Xenobiotika. Es existieren vier verschiedene Hauptformen: GST-alpha, GST-mu, GST-pi und GST-theta mit unterschiedlicher, zum Teil überlappender Substratspezifität. GSTs kommen sowohl im Cytosol als auch im endoplasmatischen Retikulum der Zellen vor und werden gewebsspezifisch exprimiert. Die höchsten Aktivitäten findet man in der Leber, Dünndarm, Niere, Nebenniere und Hoden. Klinisch wichtig ist, dass es bei der GST-mu, GST-pi und GST-theta Defektvarianten mit eingeschränkter bzw. sogar fehlender Enzymaktivität gibt (Polymorphismus). Menschen mit diesen genetisch determinierten Polymorphismen haben ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko, vor allem bedingt durch eine besondere Suszeptibilität gegenüber Xenobiotika. Dies ist auch eine der Erklärungen dafür, warum es individuelle Unterschiede bei der Erkrankungswahrscheinlichkeit durch Schadstoffe gibt. Durch einen Gentest können diese Polymorphismen untersucht werden.

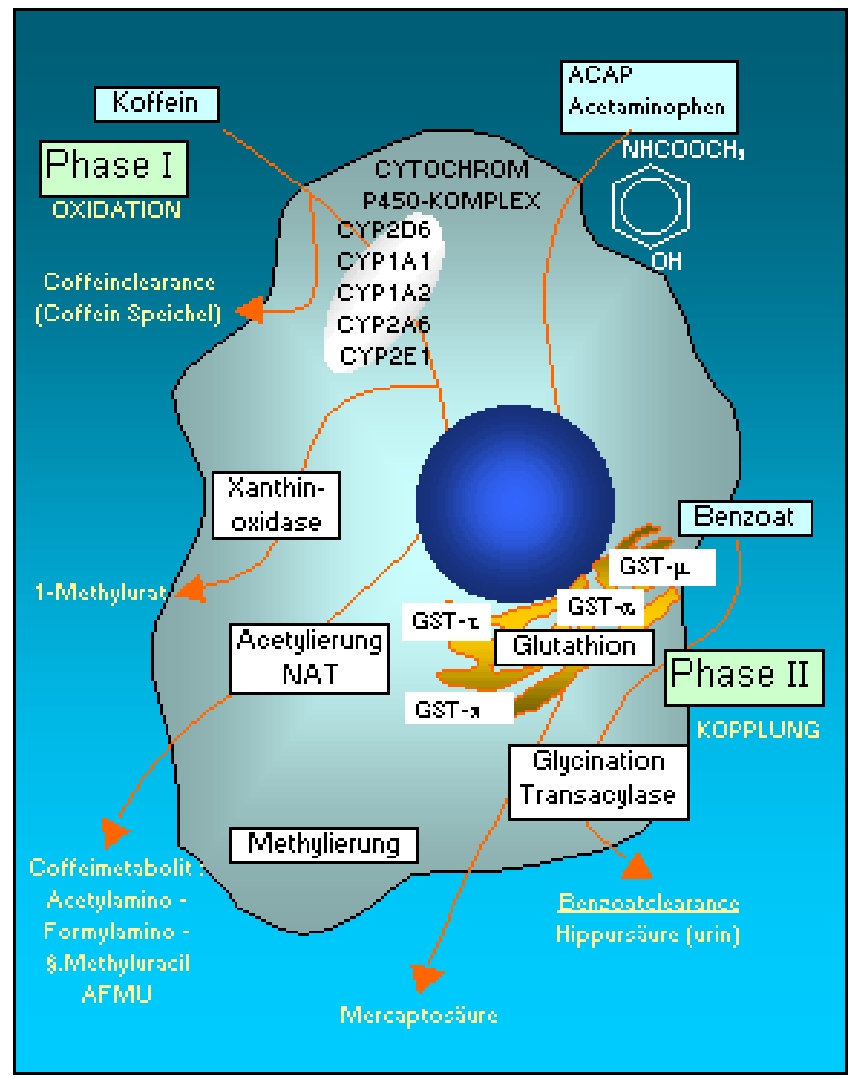
Durch Myristicin, ein sekundärer Inhaltsstoff der Petersilie, kann die Aktivität der GST-mu 4-14 fach induziert werden. Eine biochemische Erklärung, warum Petersilie bekanntermaßen gesund ist.

Bereits 1993 empfahl ein Expertengremium der WHO im „Internationalen Programm on Chemical Safety (IPCS)“, bei Chemikaliensensitiven den Genpolymorphismus zu untersuchen (15). Als Suszeptibilitätsmarker anerkannt wurden aus der Phase I die Aryl-Hydrocarbon-Hydroxylase (CYP 1A1, 2E1) sowie die Debrisoquin-4-Hydroxylase (CYP 2D6) und aus der Phase II die Glutathion-S-Transferasen (GST) μ , π , Theta (M1, Pi, T1) sowie die N-Acetyltransferase. Diese Empfehlungen müssen in der täglichen Praxis, insbesondere auch bei arbeitsmedizinischen Untersuchungen, beachtet werden!

DETOXIFIKATION



Bieger 12/97



Kuklinski stellt fest, dass die Mehrheit der Deutschen zu den „schwachen“ Entgiftern gegenüber neuzeitlichen Xenobiotika-Belastungen im häuslichen und beruflichen Umfeld gehören. Eigene Erfahrungen belegen, dass dies in ähnlicher Weise auch für Österreicher zutrifft. Bei „schicksalshaften“ Krankheiten muß den Gründen nachgegangen werden. Bei Personen mit Gendelektionen der GST gibt es keine Richt-, Grenz- und Toleranzwerte von Schadstoffen am Arbeitsplatz oder in der Wohnung. Literaturdaten über biologische Halbwertszeiten einzelner Xenobiotika müssen gleichfalls korrigiert werden, da sie den Enzym polymorphismus, insbesondere den von Zwei- oder Dreifach-Gendelektionen der GST, nicht berücksichtigten (16).

Die Diagnostik anti-oxidativer Enzyme wie der GST, Glutathionperoxidase GPx, Catalase CAT und Superoxiddismutase SOD darf bei keiner Untersuchung fehlen (17,18,19)! GPx, CAT und SOD können die besonders gefährlichen ROS quenchen und dadurch unschädlich machen. Eine Veränderung im Aktivitätsmuster dieser Enzyme spielt in der Pathogenese des Magencarcinoms in Zusammenhang mit *H. pylori* eine wichtige Rolle. Smoot et al. fanden dabei einen Aktivitätsanstieg der GPx, CAT und SOD bei gleichzeitiger Reduktion des 8-OH-dG. 8-OH-2'-Deoxyguanosin ist Hauptmetabolit der zellulären und mitochondrialen DNA-Oxidation nach Schädigung durch ROS (20,21).

Besonders geschützt werden durch Anti-Oxidantien müssen empfindliche Zellstrukturen wie die Phospholipidmembran, Organellen im Zytosol und DNA/RNA. Schätzungen gehen davon aus, dass ein Mitochondrium allein durch die notwendige Sauerstoffverarbeitung pro Tag etwa 30 Millionen (!) Freie Radikale bildet.

Für den Menschen werden gleichfalls pro Tag etwa 10.000 oxidative DNA-Schäden angenommen, die natürlich sofort „repariert“ werden müssen, was allerdings nur bei einer ausreichenden täglichen Aufnahme an Mikronährstoffen und Anti-Oxidantien möglich ist.

Hinsichtlich des tatsächlichen menschlichen Bedarfs an Mikronährstoffen muß festgehalten werden, dass keine exakten wissenschaftlich fundierten Zahlen über eine optimale Dosierung existieren. Es liegen lediglich Angaben vor, bei denen der Mensch während einer absehbaren Zeit nicht offenkundig erkrankt. Demzufolge sind alle Beschwörungen einer „ausreichenden Versorgung“ in das Land der Spekulation zu verweisen! Genauso wie die Aussage, man könne mit einer „ausgewogenen“ Ernährung den täglichen Bedarf an Mikronährstoffen decken. Solche Aussagen beruhen meist auf Berechnungen und Schätzungen und weniger auf objektiven Blutanalysen. Sie sind also theoretischer Natur und somit nicht geeignet, die komplexen biochemischen Abläufe und Wechselwirkungen im menschlichen Organismus auch nur annähernd zu erfassen.

Ähnlich sind auch die „Empfehlungen“ in diversen Büchern sowie auch jene der DGE und RDA betreffend die tägliche Aufnahme von Mikronährstoffen zu sehen. Wichtige Faktoren wie etwa Umweltbelastungen bleiben bei solchen „Empfehlungen“ weitgehend unbeachtet!

Allein durch exakte Laboranalysen läßt sich der tatsächliche Bedarf an Mikronährstoffen und Anti-Oxidantien ausreichend genau beurteilen. Jeder Mensch ist, was seinen täglichen Bedarf an Mikronährstoffen betrifft, einzigartig, ähnlich seinem genetisch determinierten Fingerabdruck. Es steht außer Diskussion, dass es aber nach wie vor grundlegend ist, durch eine gesunde Ernährung eine möglichst große Menge an Anti-Oxidantien sowie anderer essentieller Mikronährstoffe aufzunehmen.

Als „Prototyp“ einer gesunden Ernährung sollte die mediterrane Kost empfohlen werden: Viel frisches Obst, Gemüse und Fisch, kaltgepresste, hochwertige Öle (Olivenöl), wenig Fleisch, kaum Wurst!

Fragen nach den Ernährungsgewohnheiten des Patienten sind bei der Anamnese obligat.

- Eine Untersuchung der Justus-Liebig-Universität in Gießen hat gezeigt, dass Obst und Gemüse heute erheblich weniger Mikronährstoffe enthalten als noch vor 30 Jahren. Fast täglich werden neue Zahlen über Schadstoffbelastungen in Lebensmitteln veröffentlicht. Das sind Fakten, die heute niemand mehr ernsthaft bestreitet.
- Die Umweltverschmutzung auf jeder nur erdenklichen Ebene wird gleichfalls nicht bestritten, allenfalls bagatellisiert. Ob Auspuffgase in der Luft, Pestizide in Gemüsen, radioaktive Strahlung in Pilzen oder Blei in der Muttermilch, der Kreislauf von Xenobiotika über die Nahrungskette hat sich schon längst geschlossen!
- Streß ist sowieso ein Dauerthema in unserer hektischen Gesellschaft. Ob am Arbeitsplatz, in der Schule, im Verkehr bis hin zu übersteigerten sportlichen Aktivitäten am Wochenende – es zählt nur Leistung, und die fordert eben ihren (oxidativen) Tribut.

Diese drei Faktoren verschonen niemanden! Ihnen allen ist gemeinsam, dass sie den Oxidativen Stress im Organismus in die Höhe schrauben. Gleichzeitig ist das Angebot natürlicher Anti-Oxidantien gesunken. Dennoch werden (selbsternannte) „Experten“ – und mit ihnen viele Medien – nicht müde zu behaupten, dass alles in Ordnung sei und kein Anlaß zur Besorgnis bestehe. Wenn man zum Beispiel die allgemeine und immer früher einsetzende Arteriosklerose oder die Zunahme des Alzheimer-Syndroms lediglich statistisch erfasst, dann kann man daraus eine „normale“ Risikoverteilung basteln!

Eigene, konsequent durchgeführte Laboranalysen im Blut und Harn zeigen Mikronährstoff-Defizite, sowohl bei gesunden wie auch kranken Menschen. Das Ausmaß der Defizite reicht von latent bis hin zu ausgeprägten Mangelzuständen!

Bei den Vitaminen sind dies insbesondere Riboflavin (B2), Niacin (B3), Pyridoxin und Pyridoxal-5-phosphat (B6), Cyanocobalamin (B12), Panthotensäure, Folsäure, Ascorbinsäure (C) und Biotin (H), während bei den Mineralstoffen und Spurenelementen vor allem Magnesium, Kalium, Calcium, Zink, Cobalt, Chrom, Nickel, Mangan, Selen und Molybdän betroffen sind.

Ob ein intrazellulär erniedrigter Wert für Eisen und Kupfer Ausdruck eines echten Mangels, eine Resorptionsstörung durch toxische Schwermetalle oder aber vielmehr ein physiologischer Schutzmechanismus der Zelle vor Eisenüberladung ist, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht entschieden werden.

In engen Zusammenhang mit Defiziten an Mikronährstoffen müssen Defizite in der Detoxifikation gesehen werden. Sie betreffen die Phase I und II auf Cytochrom- und Glutathionebene (Leber) sowie die NAT 2. Erhöhte Werte für die XO korrelieren mit der aktuellen Schadstoffbelastung im Organismus.

Deutliche Belastungen in unterschiedlichem Ausmaß finden sich bei den Analysen insbesondere bei den toxischen Schwermetallen Blei, Cadmium, Quecksilber, Thallium, Arsen, Zinn und Platin. Platinemittenten sind zum Beispiel Autokatalysatoren, Platin wirkt unter anderem immuntoxisch.

Bei der Kryptopyrrolurie (KPU) handelt sich um keine Krankheit, sondern um einen an sich harmlosen Stoffwechselnebenweg. Pyrrole sind Bausteine des Häms und werden normalerweise nicht frei im Urin, sondern in Gallenfarbstoffen zu viert aneinander gebunden mit dem Stuhl ausgeschieden. In freier Form haben sie eine chemische Affinität zu Pyridoxal-5-phosphat, der aktiven Form des Vit. B6, und bilden damit einen Zink-chelierenden Komplex, der mit dem Urin ausgeschieden wird. Beim Nachweis einer KPU bedeutet dies somit dauernde Verluste von B6 und Zink in den Harn. Damit wird bei Chemikalienbelastungen durch leicht- und schwerflüchtige Schadstoffe die KPU als Krankheitsbegünstiger bedeutsam, da für Entgiftungsreaktionen der Organismus verstärkt Vitamin B6 und Zink benötigt. Durch derartige Schadstoffbelastungen demaskiert sich die KPU und zeigt sich in zahlreichen Multiorganbeschwerden. Die Pyrrolurie oder Malvaria, ist eine der interessantesten genetotrophischen, also genetisch bedingten und nutriologisch beeinflussbaren, Besonderheiten, die zu einer kombinierten Abhängigkeit von Vit. B6 und Zink führt.

Die Entdeckung von Kryptopyrrol war das Ergebnis einer gezielten Suche nach einer Substanz, die die Schizophrenie erklären kann. 1959 fand Payza im Papierchromatogramm an der Stelle des Bufotenins einen malvenfarbenen Fleck, den man „Mauve-Faktor“ nannte. 1961 wurde dieser Fleck von Irvine auch bei Patienten mit Schizophrenie gefunden und die dazugehörige Form der Schizophrenie von Hoffer und Osmond als „Malvaria“ beschrieben (22, 23,24). Interessanterweise fand sich der „Mauve-Faktor“ auch bei Verwandten der schizophrenen Patienten, und bei 24% der verhaltensgestörten Kinder, weiters bei 7-11% der normalen Bevölkerung. Die Aufklärung des „Mauve-Faktors“ als Kryptopyrrol (2,4-Dimethyl-3-äthylpyrrol) gelang Irvine aber erst nach Lösung größerer methodischer Probleme und wurde 1970 von Sohler et al. bestätigt.

1974 zeigten Pfeiffer und Mitarbeiter im Brain Bio Center (BBC) in Princeton, USA, dann auch, dass die pyrrolurische Schizophrenie mit hohen Dosen von Pyridoxin und einem Zink-Supplement sehr erfolgreich behandelt werden kann (25).

Diese biochemische Besonderheit ist somit seit über 40 Jahren bekannt und vor allem auch publiziert!

Die Pyrrolurie ist weit verbreitet und führt aufgrund des kombinierten Mangels zu vielen spezifischen, oft leicht zu behandelnden Störungen.

Durch die chronischen Vitamin B6- und Zinkdefizite, die im Laufe des Lebens zunehmen, können Störungen auf folgenden Ebenen auftreten:

1. Störungen im Aminstoffwechsel:

Hier werden Neurotransmitter (Dopamin, Serotonin, Noradrenalin, Gamma-Aminobuttersäure) beeinflusst, so dass Hirnfunktionsstörungen mit Einschränkung der Gedächtnisleistungen, der Aktivität, des Antriebes bis hin zu "psychiatrischen" Symptomen (ähnlich einer Schizophrenie oder Depression) auftreten können.

Besonders typisch für die KPU sind das fehlende Erinnerungsvermögen an Träume ("ich träume jetzt weniger als früher"), ein schlechtes akustisches Namensgedächtnis sowie eine Stressintoleranz. Diese kann soweit führen, dass Menschen mit Pyrrolurie unter Stress tatsächlich mit großen Ängsten verbundene Zustände erleben, was durchaus zu einer Einweisung in eine psychiatrische Anstalt führen kann!

Schätzungsweise 9 Millionen Menschen im deutschsprachigen Raum sind pyrrolurisch. Bei etwa 300000 von ihnen kommt es in ihrem Leben aufgrund der Defizite zu einer behandlungswürdigen Psychose. Der auch nutriologisch denkende Arzt findet dann in einer solcherart entstandenen Psychose eine ungewöhnlich dankbare therapeutische Aufgabe!

2. Auch periphere Amine werden im Abbau gestört. Zum Beispiel kann Histamin nicht zeitgerecht abgebaut werden. Es treten zahlreiche (pseudo)allergische Reaktionen auf, Nahrungsmittelunverträglichkeiten und Intoleranzen.

3. B6 ist für die Eiweißbildung notwendig, damit auch für die Antikörperbildung. Chronische Defizite führen folglich häufig zu Immunschwächen, rezidivierenden Infekten, Infektionen und dergleichen.

4. Chronische Zinkdefizite begünstigen Hauterkrankungen, die sich in Ausschlägen, Ekzemneigungen, Sonnenlichtunverträglichkeiten, Entzündungsbereitschaft, Hautirritationen, Xerodermie usw. ausdrückt.

Ein häufiges und leicht erkennbares Zeichen eines Zinkmangels ist die Leukonychie, kleinere oder größere weiße Flecken auf den Fingernägeln, weißliche opaque Nägel sowie weiße Querstreifen (26). Weitere Zeichen eines Zinkmangels können sein brüchige Nägel und Haarausfall. Im Rahmen der Immunleistungen führt Zink-Defizit zu einer reduzierten Infektabwehr mit chronisch-rezidivierenden Infekten.

5. B6 ist notwendig zur Neubildung von Glutathion, der für den Menschen wichtigsten intrazellulären Entgiftungssubstanz. Chronische B6-Defizite führen häufig zu Glutathionmangelzuständen und damit zu einer geringeren Entgiftungskapazität des Organismus. Als Folge zeigt sich eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Reinigungs-, Lösungsmitteln, Schadstoffausgasungen in die Raumluft als auch viele weiteren Stoffen aus dem häuslichen und beruflichen Umfeld.
6. Von Vit. B6 und auch Zink sind je etwa 200 Enzyme abhängig. Defizite führen somit zu Funktionseinschränkungen bis zum Ausfall der jeweiligen Enzyme mit entsprechenden Folgen. Wundheilungsstörungen, Haut- und Haarprobleme sowie Rücken- und Gelenkschmerzen bei Zinkmangel haben ihre Ursache unter anderem in einer verminderten Funktion von Zink-Metalloenzymen, die ihrerseits wiederum für den Aufbau von kollagenen und elastischen Fasern notwendig sind.

Abgesehen von den häufigen persönlichen und pädagogischen Problemen und den somatischen und psychiatrischen Gefährdungen, die mit dem kombinierten Mangel an Vitamin B6 und Zink verbunden sind, kann die Pyrrolurie über eine spezifische Störung des auditiven Kurzzeitgedächtnisses zu einer defektbedingten Sonderbegabung führen. Diese hängt damit zusammen, dass Menschen mit Pyrrolurie sich von dem, was sie hören, nur das merken können, was sie verstehen.

KPU könnte weiters eine biochemische Erklärung für das Phänomen „Genie und Wahnsinn“ sein.

Die Therapie von Symptomen und Krankheiten, die auf dem Boden einer KPU entstanden sind, besteht somit in erster Linie in der Gabe von Vitamin B6 (Pyridoxin und/oder Pyridoxal-5-Phosphat) und Zink! Dabei muß unter anderem beachtet werden, dass bei der Umwandlung von Pyridoxin in Pyridoxal-5-phosphat die Cofaktoren dieser Umwandlung, Riboflavin und Magnesium, erforderlich sind. Hohe Dosen von Zink über längere Zeit müssen mit Mangan flankiert werden. Patienten mit Epilepsien sollten vor Zinkbehandlungen erst einen Monat Mangan erhalten (27). Höhere Zink-Dosierungen über längere Zeiträume können zu einem Absinken des HDL-Cholesterins und zu einem sekundären Kupfermangel führen.

Obschon beim orthomolekularmedizinische Konzept der Pyrrolurie noch einige Fragen offen sind, so bietet es dennoch zusätzliche diagnostische und therapeutische Optionen bei vielen Krankheiten (28). Eigene Erfahrungen bestätigen dies.

Allgemein zu wenig beachtet wird, dass es sich bei den Mikronährstoffen um biochemisch hochwirksame Substanzen handelt, die bei Überdosierung bzw. falscher Indikation genauso schaden können!

Mikronährstoffe können, unter bestimmten Voraussetzungen, sogar zum Wachstum von Tumoren beitragen. So gibt es zum Beispiel Tumore, die Anti-Oxidantien wie Vitamin E speichern. Hohe Glutathiongehalte, Entgiftungsenzyme sowie zusätzliche Faktoren steigern somit die Resistenz solcher Tumorzellen (Melanom, Pankreaskarzinom, bestimmte Leberzellkarzinome) gegenüber Radikalangriffen. Die Tumorzellen verleiben sich also Anti-Oxidantien zu ihrem eigenen Schutz ein, sind dann durch radikalbildende Therapien wie Chemo- und Strahlentherapie, Überhitzung und Sauerstoffbehandlung kaum bzw. nicht angreifbar. Eine breit gefächerte Gabe von Anti-Oxidantien wäre somit sinnlos, sie würde eher dem Tumor nützen! Bei einem gezielten Einsatz einzelner Anti-Oxidantien nach vorherigen Laboranalysen ändert sich das Bild jedoch wieder. Eine Forschergruppe der Universität Tokio wies dies zum Beispiel mit Selen nach. Es steigerte die Verträglichkeit der sehr aggressiven Platintherapeutika (weniger Nebenwirkungen) und erhöhte gleichzeitig deren Wirkung auf Tumore.

Diese Wirkungen dürften auf zwei Besonderheiten beruhen. Selenit wirkt als Redoxsubstanz, d.h. es kann sowohl oxidieren wie auch reduzieren. Die dabei entstehenden Zwischenprodukte wirken tumorhemmend. Sie senken weiters den Glutathiongehalt der Krebszellen und schwächen somit diese gegenüber radikalbildenden Therapieformen. Selenit erhöht somit die Effektivität dieser Therapien und schützt gleichzeitig das gesunde Gewebe im Körper (29). Selen steigert weiters die Aktivität von T-Lymphozyten und macht sie zu Killerzellen, die gleichfalls den Tumor angreifen. Es hemmt weiters die Signalübertragung und somit unkontrolliertes Wachstum.

Ähnliche Wirkungen bei gezieltem Einsatz konnte auch mit anderen Anti-Oxidantien erreicht werden. Zum Beispiel mit Alpha-Liponsäure beim Melanom und mit Beta-Carotin bei beginnenden Tumoren im Rachenraum.

Die Gabe von Anti-Oxidantien, aber auch anderer Mikronährstoffe, muß insbesondere beim Krebspatienten mit großer Vorsicht erfolgen. Eine allgemeine Empfehlung gibt und wird es nicht geben! Der individuelle Bedarf, der sich nach Laboranalysen, Tumorart, Erfahrung und anderen Faktoren orientiert, muß die Therapie mit Anti-Oxidantien bestimmen. Auch müssen biochemische und biophysikalische Eigenschaften der Tumorzellen berücksichtigt werden.

Durch Gabe von Anti-Oxidantien zum gezielten Schutz von gesunden Zellen während Chemo- sowie Strahlentherapie könnten möglicherweise die oft gravierenden Nebenwirkungen reduziert und somit für den Patienten erträglicher gemacht werden (30).

Die therapeutische und vor allem auch präventive Wirksamkeit von Anti-Oxidantien, Mikronährstoffen sowie Pflanzeninhaltsstoffen ist inzwischen für viele Krankheiten belegt. Entsprechende Publikationen und Studienergebnisse müssen beachtet werden und in die tägliche Arbeit einfließen!

PubMed, eine der größten medizinischen Datenbanken der Welt, zeigt zum Beispiel bei den keywords „antioxidants and cancer“ derzeit 4545 Einträge, bei „glutathione and cancer“ 5572, bei „selenium and cancer“ 1867 und bei „coenzyme Q10 and heart“ 336 Einträge. PubMed ist eine gemeinsame Einrichtung des amerikanischen National Center for Biotechnology Information NCBI, des National Library Of Medicine NLM sowie des National Institute of Health NIH. Der Zugang ist frei unter **www.ncbi.nlm.nih.gov (→ **link PubMed**)**

In dieser Datenbank sind über 11 Millionen Publikationen und Studien aus der Medizin (MEDLINE, PreMEDLINE) sowie angrenzender Fachgebiete erfaßt.

Coenzym Q 10 (Ubichinon) ist eine vitaminähnliche Substanz, es wird allerdings, im Unterschied zu den Vitaminen, im Körper aus Phenylalanin oder Tyrosin aufgebaut. Ubichinone existieren in Variationen von Q1 bis Q10, wobei höhere Lebewesen auf die höherwertigen Formen angewiesen sind. Der Mensch braucht für seinen Stoffwechsel das Coenzym Q10. Er ist aber in der Lage, niedrigwertige Formen in Q10 umzuwandeln. Die zentrale Bedeutung des CoQ10 liegt in der Energiegewinnung (ATP), dabei werden in der Atmungskette der Mitochondrien Elektronen über Cytochrome auf molekularen Sauerstoff übertragen. Es entsteht letztlich Wasser CO₂ und vor allem biochemische Energie in Form von ATP. 95% unserer energieliefernden Stoffwechselprozesse sind auf die Gegenwart von CoQ10 angewiesen! Der Gesamtbestand des Menschen an CoQ10 beträgt etwa 0,5 bis 1,5 g, dies entspricht mengenmäßig dem Gesamtbestand an Vitamin C. Besonders der Herzmuskel ist auf eine ausreichende Versorgung angewiesen. Sinkt die CoQ 10-Konzentration im Herzen unter 75% des Normalwertes, dann treten erste Leistungsstörungen auf, es kommt insbesondere zu Herzinsuffizienz, Ischämie, höheres Infarktrisiko und Hypertonie. Überraschend ist das Ausmaß des Mangels. Praktisch jeder Mensch über 40 leidet an einem Mangel an hochwertigem Q10, die Ursache dafür ist noch ungeklärt. Auch hier gilt, was für alle Nährstoffe zutrifft: Könnte der Mensch seinen wirklichen Bedarf aus der Nahrung decken, dann wären Defizite und die daraus resultierenden Krankheiten kein Thema. Das mit den Jahren abnehmende Umwandlungsvermögen kann mit einer „ausgewogenen“ Ernährung nicht mehr ausgeglichen werden!

Coenzym Q10 kann eingesetzt werden bei Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und nach Herzinfarkten. CoQ10 besitzt in den dabei verwendeten Dosierungen (30 – 100mg/d) praktisch keine Nebenwirkungen (31,32,33,34,35,36). Die Gabe von Coenzym Q10 kann weiters auch zur Gewichtsreduktion eingesetzt werden.

Propolis, das Kittharz der Bienen, ist ein weiteres Anti-Oxidans (37). Es ist ein Naturstoff mit hohem Gehalt an Polyphenolen, vor allem an Flavonoiden und Procyanidinen. Die Menge und das Muster an polyphenolischen Verbindungen wechselt je nach Ursprungsregion. In der pharmazeutischen Wissenschaft ist bis heute noch kein anderer Wirkstoff entdeckt worden, der ein so breites Wirkspektrum gegen Mikroorganismen aufweist wie Propolis, es wirkt

nachgewiesenermaßen antibakteriell, antimykotisch und antiviral (38,39,40). Propolis-Flavonoide können unter anderem Makrophagen zu vermehrter Bildung von Interleukin 1 anregen.

Besonders interessant ist auch die Studie von Choi et al., wonach durch Propolis die Apoptose (Zelltod) von menschlichen Leberkarzinom-Zellen induziert wird (41). Kimoto et al. fanden, dass Propolis (0,1 und 0,01%) wirksam in der Prävention von Brustkrebs ist. Eine durch Propylnitrosamin PN in der Harnblase induzierte Hyperplasie war allerdings in der mit 0,1% behandelten Gruppe höher, während in der Leber jedoch erhöhte Werte von GST gefunden wurde. Sie folgerten daraus, dass eine niedrige Dosis eines hochkonzentrierten Propolis-Extraktes Anwendung in der Prävention der Mama-Karzinogenese sein könnte(42). Eine von Vynograd et al. durchgeführte Multicenter-Studie konnte zeigen, dass Propolis in Salbenform in der Behandlung von genitalen Herpesläsionen (HSV Typ 2) wirksamer war als Salben mit Acyclovir und Plazebo (43).

CAPE (caffeic acid phenethyl ester), einer der aktiven Bestandteile von Propolis, hat antioxidative Eigenschaften. Eine Arbeit von Ilhan et al. hat für diese Substanz neuroprotektive Funktionen im Rahmen des spinalen Ischämie-Reperfusionssyndroms nachgewiesen. Unter anderem lagen die Werte für Malondialdehyd MDA als Marker für Oxidativen Stress in der mit 10 micromol/kg KG behandelten Gruppe sogar unter jener, die mit 30 mg/kg KG Methylprednisolon behandelt wurde. Die Werte von SOD und CAT waren in dieser Studie unterschiedlich (44).

Propolis besitzt überdies auch noch antimutagene Eigenschaften gegenüber Umweltgiften (45, 46).

PubMed zeigt unter „Propolis“ derzeit 437 Einträge, eine der ersten Arbeiten über die bakteriostatische Wirksamkeit von Propolis stammt bereits aus dem Jahre 1970 (47).

Für pflanzliche Phytoöstrogene sind deutliche gesundheitsfördernde Eigenschaften nachgewiesen durch Senkung des Cholesterinspiegels, anti-oxidativer Kapazitäten und Reduzierung des Krebsrisikos. Chemisch gesehen werden Phytoöstrogene als Isoflavonoide und Lignane bezeichnet und den Polyphenolen zugeordnet. Isoflavonoide wie Genistein, Daidzein und Formononetin sind vor allem in Sojabohnen, Sojamehl und Leinsamen enthalten. Somekawa et al. kamen in ihrer Studie zum Schluß, dass eine vermehrte Einnahme von Soja-Produkten bei Frauen in der Menopause zu einer erhöhten Knochendichte führt und dass durch diese erhöhte Einnahme ein präventiver Schutz vor den (negativen) Folgen, die mit der Abnahme der Östrogene in der Menopause verbunden sind, gegeben sein könnte (48)! Jenkins et al. fanden, dass ein vermehrter Konsum von Isoflavon-reichen Lebensmitteln ein reduzierter Spiegel an oxidiertem LDL einhergeht und das Soja das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen senken kann ohne dabei das Risiko für östrogen-abhängige Tumoren zu erhöhen (49). Soja und auch Niacin (Vit. B3) können zur Therapie von Hyperlipämien eingesetzt werden, deren Wirksamkeit ist gleichfalls in Studien dokumentiert (50,51,52)!

Elam et al. konnten zum Beispiel zeigen, dass Niacin in einer Dosierung von 3000 mg/d und mehr sicher bei Patienten mit Diabetes mellitus zu einer Verbesserung des Lipidprofils

eingesetzt werden können und dass die Therapie mit Niacin eine Alternative zur Therapie mit Statinen und Fibraten bei diesen Patienten ist. Vor allem dann, wenn Statine und Fibrate vom Patienten nicht vertragen werden und eine bestehende Hypertriglyceridämie oder ein erniedrigtes HDL-C nicht ausreichend damit korrigiert werden kann (53).

Dokumentiert ist auch die präventive (primäre, sekundäre) Wirksamkeit der Mikronährstoffe. So konnte eine israelische Arbeit zeigen, dass die Gabe von hochdosiertem Vitamin E (800 mg/d) gefäßprotektiv bei Dialysepatienten wirkt und damit deren kardiovaskuläre Morbidität signifikant senkt (54,55). Hirvonen et. al fanden bei 26593 männlichen Rauchern im Alter zwischen 50 und 69 Jahren, dass die Aufnahme von Beta-Carotin mit der Nahrung invers mit dem Risiko für apoplektische Insulte korreliert (56). L-5-Hydroxy-Tryptophan 5-HTP (Prekursor des Serotonins) besitzt schmerzmodulierende Eigenschaften, Vitamin B2 (Riboflavin) hat sich als wirksam in der Prophylaxe von Migraine-Anfällen erwiesen (57,58).

Eine Studie aus England ergab, dass durch eine Vitamin E - reiche Ernährung Allergien vorgebeugt werden kann. Pro Milligramm Anstieg der täglichen Vitamin E- Aufnahme nahmen die IgE-Spiegel um 5,2% ab (59). Reich an Vitamin E sind vor allem Vollkornprodukte, Haselnüsse sowie Weizenkeim- und Leinöl. Eine Supplementierung mit einer Kombination aus Alpha- und Gamma-Tocopherol ist erfolversprechend in der Prävention von Prostatakrebs, wobei diese Wirkung möglicherweise durch Selen noch gesteigert werden kann (60). Europäische Mikronährstoffpräparate enthalten meist Alpha-Tocopherol als Vitamin E.

Die Kosten für Mikronährstoffe müssen bei uns vom Patienten getragen werden. Bemerkenswert ist deshalb, dass das niederländische Parlament im Sommer ein Gesetz verabschiedet hat, wonach die Krankenkassen angehalten werden, die Kosten für Vitamine und andere Mikronährstoffe, verabreicht auf Empfehlung eines Arztes, zu 100% zu übernehmen! Dieses Gesetz wurde folgendermaßen begründet: Erkrankungen mit natürlichen Vitaminprodukten zu behandeln ist im Vergleich günstiger als der Einsatz von meist teuren und mit Nebenwirkungen behafteten Medikamenten.

In einer Studie, die an 86 neurologischen Ambulanzen in Europa und Kanada durchgeführt wurde, zeigte Galantamin, ein Alkaloid aus dem Schneeglöckchen, eine deutliche Wirksamkeit bei Patienten mit Mb. Alzheimer in bezug auf Demenz bzw. Gedächtnisfunktion. Dabei spielte bemerkenswerterweise der Genotyp für Apolipoprotein E keine Rolle. Die Progredienz der Erkrankung kann allerdings durch Galantamin nicht gestoppt werden (61).

Elektrolyte, Spurenelemente und Anti-Oxidantien dürften auch bei neurootologischen Erkrankungen eine Rolle spielen (62). Gingko biloba hat positive Effekte bei Hörverlust bzw. Taubheit und Tinnitus, auch Melatonin kann in der Therapie des Tinnitus eingesetzt werden (63,64,65,66). Beide besitzen bekanntermaßen auch anti-oxidative Eigenschaften, besonders Melatonin ist ein stark wirksames Anti-Oxidans. Auch hier ist allerdings vor einer Gabe die Analyse des Melatonins im Harn empfehlenswert!

Die Vorstellung, „je stärker anti-oxidativ wirksam, um so besser“, ist genauso falsch wie die Vorstellung, „je höher dosiert, um so besser“. Eine solcherart durchgeführte „Therapie“ ist abzulehnen und geradezu gefährlich! Nur exakte Laboranalysen schaffen Klarheit und sind somit die Grundlage für die Gabe von Anti-Oxidantien und anderer Mikronährstoffe.

Zu Sorge Anlaß geben muß deshalb auch die unter Laien weit verbreitete „Selbstmedikation“ mit Vitaminen, Spurenelementen, Pflanzenextrakten, usw. auf „Empfehlung“ von Freunden, Bekannten oder der Werbung.

Nicht alles, was jedoch aus der Natur kommt, ist unbedenklich bzw. ungefährlich! Das hat sich am Beispiel der „Teekatastrophe“ wieder einmal bewahrheitet. In Belgien wurde dabei ein chinesischer Abmagerungstee eingenommen, der offensichtlich statt der harmlosen Pflanze *Stephania tetandra* die nephrotoxische und carcinogene Pflanze *Aristolochia Fangchi* enthielt. Die Folgen waren fatal: 105 Fälle von Nephropathien, verursacht durch diesen chinesischen Tee, wurden erfaßt. 31 Patienten mußten deswegen bereits nierentransplantiert werden. Bei 39 Patienten, die prophylaktisch nephrektomiert wurden, hatte bereits die Hälfte Nierencarcinome (67)! Die „Teekatastrophe“ ist ein Lehrbeispiel für eine obsoletere „Naturheilkunde“ mit exotischen Präparaten und anderen „Wundermitteln“, Patienten müssen davor ausdrücklich gewarnt werden!

Der Anti-Oxidantien-Status bzw. das Oxidative Stress-Profil sollte heute bei jedem Patienten routinemäßig analysiert werden (Tab.7).

- Vitamine B6, B2, C, E, A, Beta-Karotin, CoQ 10, Selen, Zink, Magnesium
- Methionin, Cystein, S-Adenosyl-Methionin SAM, Alpha-Liponsäure, Taurin
- Glutathion GSH (Ery, NK-Zellen, T-Lymphozyten, Monozyten), Quotient GSSG:GSH
- Glutathion-S-Transferase GST μ , π , α , θ , Glutathionperoxidase GPx, Glutathionreduktase GR, Superoxiddismutase SOD, Catalase CAT
- Malondialdehyd MDA, Hydroxynonenale HNE, 8-OH-deoxy-Guanosin 8-OH-DG
- Lipidperoxide LPOX
- Gesamt-Anti-Oxidantien-Status TAS
- Melatonin
- Spermin, Spermidin, Substanz P, Homocystein, Kryptopyrrol (Harn)
- ω 3- und ω 6 – Fettsäuren
- Eisenstatus, Kupfer, Chrom

Tab. 7 Labordiagnostik Anti-Oxidantien/Oxidativer Stress

Die Polyamine Spermin und Spermidin sind kleine organische Kationen und entstehen aus Putrescin durch Alkylierung mit einer (Spermidin) oder zwei (Spermin) Aminopropyl-Gruppen. Polyamine sind für ein eukaryotisches Zellwachstum absolut notwendig! Spermin wird normalerweise in millimolaren Konzentrationen im Zellkern gefunden, es fungiert dort auch als ein wichtiges Anti-Oxidans und schützt so die DNA vor den Attacken durch Freie Radikale (68).

Das Wissen um die klinische Bedeutung von Anti-Oxidantien ist nicht neu! Bereits 1986 fanden Cooper et al., dass Carnitin zwar nicht leistungssteigernd wirkt, aber zu einer vermehrten Produktion von L-Acetyl-Carnitin führt. Weiters wurde festgestellt, dass beim Marathonläufer der Gehalt an oxidiertem Glutathion GSSG in der Muskulatur um 189% ansteigt (69). 1990 konnten Duthie et. al. zeigen, dass durch Laufen der Anti-Oxidantien-Status im Erythrozyten beeinflusst wird (70).

Rokitzki et. al. wiesen 1994 auf die Problematik des Oxidativen Stress beim Sportler hin, was angesichts des hohen Umsatzes an Sauerstoff auch nicht verwunderlich ist. Sie beobachteten weiters, dass durch Gabe eines anti-oxidativen Vitamin-Supplements der CK-Anstieg bei Ausdauersportlern geringer ist (71).

Mikronährstoffe und Anti-Oxidantien sind in der Sportmedizin zum einen protektiv gegen Zellschädigungen durch ROS, zum anderen verhelfen Sie bei gezieltem Einsatz zu einer physiologischen Leistungssteigerung und zur Verkürzung der Regenerationszeiten. Ausdauerleistung und intrazelluläres Glutathion GSH dürften sehr eng zusammenhängen (72,73,74).

Periphere Nerven und das ZNS sind besonders empfindlich gegenüber oxidativen Schädigungen. Das liegt daran, dass das Nervengewebe besonders reich an leicht oxidierbaren ungesättigten Fettsäuren ist, während der Gehalt an Anti-Oxidantien, vor allem anti-oxidativen Enzymen, relativ gering ist.

Zeichen einer Xenobiotika-induzierten peripheren Neuropathie können sein eine gestörte Diskrimination (Stimmgabel!), „restless legs“, Paraesthesien an Händen und Füßen oder Faszikulationen und Fibrillieren der Muskulatur. Symptome einer toxischen Encephalopathie können sein Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen sowie Gangunsicherheiten beim Stiegensteigen. Oft ist dabei auch der Hirnstamm betroffen, der Patient klagt zum Beispiel über eine verstärkte Lärmempfindlichkeit oder verstärkte Blendeffekte durch Scheinwerfer in der Dunkelheit.

Bei neurodegenerativen Erkrankungen, die oft als rein genetisch bedingt hingenommen werden, dürften Umweltschadstoffe in der Pathogenese eine wichtige Rolle spielen. So scheinen kohlenwasserstoffhaltige Lösemittel in einem engem Zusammenhang mit Mb. Parkinson zu stehen(75).

Bei Multipler Sklerose und Adrenoleukodystrophie ALD, zwei besonders heimtückische, demyelinisierende Erkrankungen des ZNS, liegt in der Gabe von Anti-Oxidantien und weiterer Mikronährstoffe, insbesondere Fettsäuren, ein ermutigender Therapieansatz („Lorenzos Öl“) (76-83).

ZUSAMMENFASSUNG

- Die Gabe von Anti-Oxidantien und anderen Mikronährstoffen ist eine wichtige, zumindest ergänzende Therapieform zu etablierten und bewährten schulmedizinischen Behandlungsmethoden
- Eine wesentliche Voraussetzung bei deren Anwendung sind genaue Kenntnisse der biochemischen Zusammenhänge sowie exakte Laboranalysen
- Der alleinigen Therapie mit Mikronährstoffen, Pflanzeninhalts- und Naturstoffen ist immer dann der Vorzug zu geben, wenn sie, bei gleicher Wirksamkeit im Vergleich mit chemischen Medikamenten, eine praktisch nebenwirkungsfreie Alternative darstellen
- Für den Therapieerfolg entscheidend ist immer die individuell optimale Kombination mit qualitativ hochwertigen Präparaten
- Präventive Effekte dieser Substanzen sollten in verstärktem Maße von der Medizin genützt werden

LITERATUR

- (1) Esterbauer H, Puhl H, Dieber-Rotheneder M, Waeg G, Rabl H. Effect of antioxidants on oxidative modification of LDL. *Ann Med* 1991;23:573-81.
- (2) Esterbauer H, Dieber-Rotheneder M, Striegl G, Waeg G. Role of vitamin E in preventing the oxidation of low-density lipoprotein. *Am J Clin Nutr* 1991;53:314S-321S.
- (3) Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* 1991;11:81-128.
- (4) Kieffer F. Eisenüberladung und Oxidativer Stress. *Forsch Komplementärmed* 1995; 2:259-67.
- (5) Podmore ID, Griffiths HR, Herbert KE, Mistry N, Mistry P, Lunec J. Vitamin C exhibits pro-oxidant properties. *Nature* 1998;392:559.
- (6) Katoh T, Inatomi H, Kim H, Yang M, Matsumoto T, Kawamoto T. Effects of glutathione S-transferase (GST) M1 and GSTT1 genotypes on urothelial cancer risk. *Cancer Lett* 1998;132:147-52.
- (7) Levy RD, Oosthuizen MM, Degiannis E, Greyling D, Hatzitheofilou C. Glutathione-linked enzymes in benign and malignant oesophageal tissue. *BrJCancer* 1999; 80: 32-37.
- (8) Mannervik, B., M. Widersten. Human glutathione transferases. classification, tissue distribution and functional properties. In: Pacifi, G.M., G.N. Fracchia (eds.): *Advances in drug metabolism in man*. European Commission, Luxemburg 1995: 407 - 459
- (9) Winter S, Strik H, Rieger J, Beck J, Meyermann R, Weller M. Glutathione S-transferase and drug sensitivity in malignant glioma. *J Neurol Sci* 2000; 179: 115-121.
- (10) Flohe, L., R. Brigelius-Flohe, C. Saliou et al. Redox regulation of NFkB activation. *Free Radical Biol Med* 1997; 22: 1095-1126.
- (11) Klöne, A., U. Weidner, R. Hußnätter et al. Decreased expression of the glutathione-S-transferases alpha and pi genes in human renal carcinoma. *Carcinogenesis* 1990; 11: 2179-83.

- (12) Nakachi, K., K. Imai, S. Hayashi et al. Polymorphisms of the CYP1A1 and glutathione-S-transferase genes associated with susceptibility to lung cancer in relation to cigarette dose in a Japanese population. *Cancer Res* 1993; 53: 2994-9.
- (13) Goto, I., S. Yoneda, M. Yamamoto et al. Prognostic significance of germ line polymorphisms of the CYP1A1 and glutathione-S-transferase genes in patients with non small cell lung cancer. *Cancer Res* 1996; 56: 3725-30.
- (14) Kanbal O, Ozdemirler G, Bulut T, Yamaner S, Aykac-Toker G, Uysal M. Mitochondrial Lipid Peroxides and Antioxidant Enzymes in Colorectal Adenocarcinoma Tissues. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91:1258-63.
- (15) WHO: *International Program on Chemical Safety (IPCS): Environmental Health Criteria 155, Biomarkers and risk assesment, Concept and Principles*. Chapter 8: Biomarkers of susceptibility. Geneva 1993; 59-63.
- (16) Kuklinski B. Glutathion-Transferasen und Krankheit. *Z. UmwMed* 1999; 1:39-45.
- (17) Andersen, H. R., J. B. Nielsen, F. Nielsen et al.: Antioxidant enzyme activities in human erythrocytes. *Clin Chem* 1997; 43/4: 562-8.
- (18) Guemori, L., Y. Artur, B. Heberten. Biological variability of superoxid dismutase, glutathione peroxidase and catalase in blood. *Clin Chem* 1991; 37/11: 1932-7.
- (19) Kiyohara C. Genetic polymorphism of enzymes involved in xenobiotic metabolism and the risk of colorectal cancer. *J Epidemiol* 2000; 10/5: 349-60.
- (20) Smoot D. T. , T.B. Elliott, H.W. Verspaget. Influence of Helicobacter pylori on reactive oxygen-induced gastric epithelial cell injury. *Carcinogenesis* 2000; 21: 2091-5.
- (21) Beil W, Obst B, Sewing KF, Wagner S: Helicobacter pylori reduces intracellular glutathione in gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci* 2000; 45/9: 1769-73.
- (22) Irvine DG. Apparently non-indolic Ehrlich-positive substance related to mental illness. *J Neuropsychiat* 1961; 2:292.
- (23) Irvine DG, Bayne W, Miyashita H, Majer JR. Identification of kryptopyrrole in human urine and ist relation to psychosis. *Nature* 1969; 224:811-3.
- (24) Hoffer A, Osmond H. Malvaria:A new psychiatric disease. *Acta Psychiat Scand* 1963; 39: 335.
- (25) Pfeiffer CC. Treatment of pyrroluric schizophrenia (Malvaria) with large doses of pyridoxin and a dietary supplement of zinc. *J Orthomol Psychiat* 1974; 3:292-300.
- (26) Pfeiffer CC, Jenney EH. Fingernail white spots: possible zinc deficiency. *JAMA* 1974; 228:157.
- (27) Pfeiffer CC. Zinc and Manganese in the schizophrenias. *J Orthomol Psychiat* 1983; 12:215-34.
- (28) Kapuste H. Pyrrolurie, Vitamin B6 und Zink: Therapeutische Erfolge und offene Fragen. *Journal für Orthomolekulare Medizin* 1995; 4:307-21.
- (29) Hehr T, Hoffmann W, Bamberg M. Role of sodium selenite as an adjuvant in radiotherapy of rectal carcinoma. *Med Klin* 1997; 92/3:48-49.
- (30) Husain K, Scott RB, Whitworth C, Somani SM, Rybak LP. Dose response of carboplatin-induced hearing loss in rats: antioxidant defense system. *Hear Res* 2001; 151:71-78.

- (31) Folkers K, Littarru GP, Ho L, Runge TM, Havanonda S, Cooley D. Evidence for a deficiency of coenzyme Q10 in human heart disease. *Int Z Vitaminforsch* 1970;4:380-90.
- (32) Ishiyama T, Morita Y, Toyama S, Yamagami T, Tsukamoto N. A clinical study of the effect of coenzyme Q on congestive heart failure. *Jpn Heart J* 1976;17:32-42.
- (33) Huertas JR, Martinez-Velasco E, Ibanez S, Lopez-Frias M, Ochoa JJ, Quiles J, Parenti Castelli G, Mataix J, Lenaz G. Virgin olive oil and coenzyme Q10 protect heart mitochondria from peroxidative damage during aging. *Biofactors* 1999;9:337-43.
- (34) Willis R, Anthony M, Sun L, Honse Y, Qiao G. Clinical implications of the correlation between coenzyme Q10 and vitamin B6 status. *Biofactors* 1999;9:359-63.
- (35) Sacher HL, Sacher ML, Landau SW, Kersten R, Dooley F, Sacher A, Sacher M, Dietrick K, Ichkhan K. The clinical and hemodynamic effects of coenzyme Q10 in congestive cardiomyopathy. *Am J Ther* 1997;4:66-72.
- (36) Overvad K, Diamant B, Holm L, Holmer G, Mortensen SA, Stender S. Coenzyme Q10 in health and disease. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:764-70.
- (37) Banskota AH, Tezuka Y, Adnyana IK, Midorikawa K, Matsushige K, Message D, Huertas AA, Kadota S. Cytotoxic, hepatoprotective and free radical scavenging effects of propolis from brazil, peru, the netherlands and china. *J Ethnopharmacol* 2000;72:239-46.
- (38) Tichy J, Novak J. Detection of antimicrobials in bee products with activity against viridans streptococci. *J Altern Complement Med* 2000;6:383-9.
- (39) Drago L, Mombelli B, De Vecchi E, Fassina MC, Tocalli L, Gismondo MR. In vitro antimicrobial activity of propolis dry extract. *J Chemother* 2000;12:390-5.
- (40) Dimov V, Ivanovska N, Bankova V, Popov S. Immunomodulatory action of propolis: IV. Prophylactic activity against gram-negative infections and adjuvant effect of the water-soluble derivative. *Vaccine* 1992; 10:817-23.
- (41) Choi YH, Lee WY, Nam SY, Choi KC, Park YE. Apoptosis induced by propolis in human hepatocellular carcinoma cell line. *Int J Mol Med* 1999;4:29-32.
- (42) Kimoto N, Hirose M, Kawabe M, Satoh T, Miyataka H, Shirai T. Post-initiation effects of a super critical extract of propolis in a rat two-stage carcinogenesis model in female F344 rats. *Cancer Lett* 1999;147:221-7.
- (43) Vynograd N, Vynograd I, Sosnowski Z. A comparative multi-centre study of the efficacy of propolis, acyclovir and placebo in the treatment of genital herpes (HSV). *Phytomedicine* 2000;7:1-6.
- (44) Ilhan A, Koltuksuz U, Ozen S, Uz E, Ciralik H, Akyol O. The effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on spinal cord ischemia/reperfusion injury in rabbits. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:458-63.
- (45) Varanda EA, Monti R, Tavares DC. Inhibitory effect of propolis and bee venom on the mutagenicity of some direct-and indirect-acting mutagens. *Teratog Carcinog Mutagen* 1999;19:403-13.
- (46) Jeng SN, Shih MK, Kao CM, Liu TZ, Chen SC. Antimutagenicity of ethanol extracts of bee glue against environmental mutagens. *Food Chem Toxicol* 2000;38:893-7.
- (47) Villanueva VR, Barbier M, Gonnet M, Lavie P. The flavonoids of propolis. Isolation of a new bacteriostatic substance: pinocembrin (dihydroxy-5, 7 flavanone). *Ann Inst Pasteur (Paris)* 1970;118:84-7.

- (48) Somekawa Y, Chiguchi M, Ishibashi T, Aso T. Soy intake related to menopausal symptoms, serum lipids, and bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *Obstet Gynecol* 2001;97:109-115.
- (49) Jenkins DJ, Kendall CW, Garsetti M, Rosenberg-Zand RS, Jackson CJ, Agarwal S, Rao AV, Diamandis EP, Parker T, Faulkner D, Vuksan V, Vidgen E. Effect of soy protein foods on low-density lipoprotein oxidation and ex vivo sex hormone receptor activity--a controlled crossover trial. *Metabolism*;49:537-43.
- (50) Costa RL, Summa MA. Soy protein in the management of hyperlipidemia. *Ann Pharmacother* 2000;34:931-5.
- (51) Morgan JM, Capuzzi DM, Guyton JR, Centor RM, Goldberg R, Robbins DC, DiPette D, Jenkins S, Marcovina S. Treatment Effect of Niaspan, a Controlled-release Niacin, in Patients With Hypercholesterolemia: A Placebo-controlled Trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1996;1:195-202.
- (52) Safeer RS, Lacivita CL. Choosing drug therapy for patients with hyperlipidemia. *Am Fam Physician*;61:3371-82.
- (53) Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, Garg R, Johnson C, Egan D, Kostis JB, Sheps DS, Brinton EA. Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease: the ADMIT study: A randomized trial. Arterial Disease Multiple Intervention Trial. *JAMA* 2000;284:1263-70.
- (54) Boaz M, Matas Z, Biro A, Katzir Z, Green M, Fainaru M, Smetana S. Comparison of hemostatic factors and serum malondialdehyde as predictive factors for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 438-44.
- (55) Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafter U, Iaina A, Knecht A, Weissgarten Y, Brunner D, Fainaru M, Green MS. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356:1213-8.
- (56) Hirvonen T, Virtamo J, Korhonen P, Albanes D, Pietinen P. Intake of flavonoids, carotenoids, vitamins C and E and risk of stroke in male smokers. *Stroke* 2000; 31:2301-6.
- (57) Nicolodi M, Sicuteri F. L-5-hydroxytryptophan can prevent nociceptive disorders in man. *Adv Exp Med Biol* 1999; 467:177-82.
- (58) Schoenen J, Jacqy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 1998; 50:466 - 470.
- (59) Fogarty A, Lewis S, Weiss S, Britton J. Dietary vitamin E, IgE concentrations, and atopy. *Lancet* 2000; 356:1573-1574.
- (60) Helzlsouer KJ, Huang HY, Alberg AJ, Hoffman S, Burke A, Norkus EP, Morris JS, Comstock GW. Association Between alpha-Tocopherol, gamma-Tocopherol, Selenium, and Subsequent Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:2018-23.
- (61) Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2000; 321:1445-9.
- (62) Walther LE, Meyer R, Winnefeld S,K, Steck S, Treff E, Beleites E. Der Antioxidantienstatus bei neurootologischen Erkrankungen. *Otorhinolaryngol Nova* 1999;9:57.

- (63) Hoffmann F, Beck C, Schutz A, Offermann P. Ginkgo extract EGb 761 (tenobin)/HAES versus naftidrofuryl (Dusodril)/HAES. A randomized study of therapy of sudden deafness. *Laryngorhinootologie* 1994;73:149-52.
- (64) Ernst E, Stevinson C. Ginkgo biloba for tinnitus: a review. 1: *Clin Otolaryngol* 1999;24:164-7.
- (65) Seidman MD. Glutamate Antagonists, Steroids, and Antioxidants as Therapeutic Options for Hearing Loss and Tinnitus and the Use of an Inner Ear Drug Delivery System. *Int Tinnitus J* 1998;4:148-54.
- (66) Rosenberg SI, Silverstein H, Rowan PT, Olds MJ. Effect of melatonin on tinnitus. *Laryngoscope* 1998;108:305-10.
- (67) Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH, Arlt VM, Bieler CA, Petein M, Depierreux MF, De Pauw L, Abramowicz D, Vereerstraeten P, Vanherweghem JL. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb. *N Engl J Med* 2000;342:1686-92.
- (68) Ha HC, Sirisoma NS, Kuppusamy P, Zweier JL, Woster PM, Casero RA. The natural polyamine spermine functions directly as a free radical scavenger. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95:11140-11145.
- (69) Cooper MB, Jones DA, Edwards RH, Corbucci GC, Montanari G, Trevisani C. The effect of marathon running on carnitine metabolism and on some aspects of muscle mitochondrial activities and antioxidant mechanisms. *J Sports Sci* 1986;4:79-87.
- (70) Duthie GG, Robertson JD, Maughan RJ, Morrice PC. Blood antioxidant status and erythrocyte lipid peroxidation following distance running. *Arch Biochem Biophys* 1990;282:78-83.
- (71) Rokitzki L, Logemann E, Sagredos AN, Murphy M, Wetzel-Roth W, Keul J. Lipid peroxidation and antioxidative vitamins under extreme endurance stress. *Acta Physiol Scand* 1994;151:149-58.
- (72) Balakrishnan SD, Anuradha CV. Exercise, depletion of antioxidants and antioxidant manipulation. *Cell Biochem Funct* 1998;16:269-75.
- (73) Schroder H, Navarro E, Tramullas A, Mora J, Galiano D. Nutrition antioxidant status and oxidative stress in professional basketball players: effects of a three compound antioxidative supplement. *Int J Sports Med* 2000;21:146-50.
- (74) Liu ML, Bergholm R, Makimattila S, Lahdenpera S, Valkonen M, Hilden H, Yki-Jarvinen H, Taskinen MR. A marathon run increases the susceptibility of LDL to oxidation in vitro and modifies plasma antioxidants. *Am J Physiol* 1999;276:83-91.
- (75) Pezzoli G, Canesi M, Antonini A, Righini A, Perbellini L, Barichella M, Mariani CB, Tenconi F, Tesesi S, Zecchinelli A, Leenders KL. Hydrocarbon exposure and Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 55:667-73.
- (76) Syburra C, Passi S. Oxidative stress in patients with multiple sclerosis. *WMJ* 1999; 71:112-5.
- (77) Johnson S. The possible role of gradual accumulation of copper, cadmium, lead and iron and gradual depletion of zinc, magnesium, selenium, vitamins B2, B6, D, and E and essential fatty acids in multiple sclerosis. *Med Hypotheses* 2000; 55:239-41.
- (78) Zhang SM, Willett WC, Hernan MA, Olek MJ, Ascherio A. Dietary fat in relation to risk of multiple sclerosis among two large cohorts of women. *Am J Epidemiol* 2000; 152:1056-64.

- (79) Nordvik I, Myhr KM, Nyland H, Bjerve KS. Effect of dietary advice and n-3 supplementation in newly diagnosed MS patients. *Acta Neurol Scand* 2000; 102:143-49.
- (80) Verhoeven NM, Jakobs C, ten Brink HJ, Wanders RJ, Roe CR. Studies on the oxidation of phytanic acid and pristanic acid in human fibroblasts by acylcarnitine analysis. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21:753-60.
- (81) Moser AB, Kreiter N, Bezman L, Lu S, Raymond GV, Naidu S, Moser HW. Plasma very long chain fatty acids in 3,000 peroxisome disease patients and 29,000 controls. *Ann Neurol* 1999; 45:1000-10.
- (82) Moser HW. Treatment of X-linked adrenoleukodystrophy with Lorenzo's oil. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67:279-80.
- (83) Pour RB, Stockler-Ipsiroglu S, Hunneman DH, Gahr M, Korenke GC, Pabst W, Hanefeld F, Peters A. Enhanced lymphocyte proliferation in patients with adrenoleukodystrophy treated with erucic acid (22:1)-rich triglycerides. *J Inherit Metab Dis* 2000; 23:113-119.