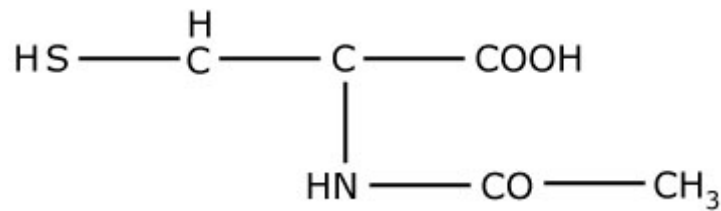


### N-Acetylcystein (NAC)



NAC ist eine Aminosäure mit Thiolgruppe. Es wird gut resorbiert und ist nicht toxisch. Es hat viele positive Wirkungen. Die möglicherweise überraschendste ist die vermutliche Fähigkeit dieses Moleküls, Elementarkörper der Chlamydien zu zerstören. Es ist auch ein starkes Antioxidans und füllt intrazelluläre Glutathionspeicher auf. Es kann möglicherweise auch Pilz-Gliotoxine inaktivieren. Diese Eigenschaften werden im Folgenden näher beleuchtet.

#### Zerstören der Elementarkörper: eine der vielen möglichen positiven Wirkungen von N-Acetylcystein

Chlamydien sind offensichtlich einzigartig unter den gramnegativen Keimen insofern, als dass sie Cystein-reiche Proteine auf der Oberflächenmembran der sporenhähnlichen Elementarkörper tragen. Cystein ist eine Aminosäure, die eine Sulfhydryl- (—S-H) Gruppe hat, zwischen zwei Cysteinmolekülen kann sich eine Disulfidbrücke (—S—S—) bilden. Solche Vernetzungen sind häufig innerhalb und zwischen Elementarkörper-Oberflächenproteinen. Es wird vermutet, dass sie die Integrität und Form des EB erhalten. Zudem lassen sich diese Disulfidbrücken spalten. Weshalb haben EBs der Chlamydien diese Oberflächenstruktur? Struktur ist in der Welt der Prokaryoten gleichbedeutend mit Funktion. Es ist kein Platz für Verzierungen oder Überflüssiges. Die Evolution arbeitet auf dieser Ebene sehr effizient. Eine Reduktion dieser Bindungen zerstört die Integrität der Oberfläche des EB, möglicherweise ist dies der Mechanismus, über den sich der EB rasch im Endosom öffnet. Schnelligkeit ist wichtig, da der Chlamydienkörper, der nun innerhalb der Wirtszelle ist, eine Fusion mit den Wirtlysosomen vermeiden muss, ansonsten wird er abgetötet. Raulston et al. haben gezeigt, dass die Disulfidbrücken zwischen den Oberflächenproteinen der Chlamydien unmittelbar vor oder während der Bindung an die Wirtszelle geöffnet werden müssen. [Raulston JE et al., *Surface accessibility of the 70-kilodalton *Chlamydia trachomatis* heat shock protein following reduction of outer membrane protein disulfide bonds. Infect Immun. 2002; 70(2): 535-43.*] Es ist faszinierend, über die Mechanismen nachzudenken, mit denen sich Chlamydien an die Wirtszelle binden, ihren Eintritt in die Zelle, ihre Fähigkeit, sich rasch zu öffnen und Wirtzellaktivitäten zu untergraben, ihre Fähigkeit, Abwehrmechanismen des Wirts zu umgehen und sich aktiv im Wirtszytoplasma zu bewegen und aus den verschiedenen Wirtsorganellen das zu holen, was sie benötigen – als ob sie in einem Kaufhaus wären. Der Parasit nutzt vermutlich ein kompliziertes System mikroskopisch kleiner Spritzen und Nadeln (Typ-III-Sekretionssystem), um schädliche Proteine in das Wirtszytoplasma zu injizieren und so eine Endosomenbildung zu induzieren. (Andere Bakterien, die sich einfacher untersuchen lassen – beispielsweise *Shigella flexneri* – injizieren Proteine, durch die die Oberfläche der Wirtszelle sich kräuselt, über den Erreger spannt und dann hinter dem Parasit verschließt.) Befindet sich der EB im Endosom, ist Zeit wesentlich, er verfügt nur über eine begrenzte Anzahl vorab synthetisierter Proteine und muss so schnell wie möglich eine Metabolisierung einleiten.

Es kann angenommen werden, dass der ungeschützte EB durch Verhungern absterben würde, wenn die EB-Hülle geöffnet würde, bevor er sich an eine nährstoffreiche Wirtszelle binden kann.

Eine Zerstörung von EBs kann sehr wichtig sein, da es Hinweise darauf gibt, dass sie im

Extrazellulärraum akkumulieren können und dort auf ihre Chance warten, in die Wirtszellen einzudringen – das kann ein Analogon zur ‚azellulären (oder extrazellulären) Last‘ sein, die bei HIV-Infektion zu finden ist. [Chuck Stratton, persönliche Mitteilung.]

Penicillamin (Dimethylcystein), das Disulfidbrücken reduziert, inaktiviert *in vitro* EBs und verhindert *in vivo* den Beginn einer Infektion. Amoxicillin, ein kostengünstiges  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum, inaktiviert ebenfalls *in vivo* EBs. Penicillamin ist einer seiner Hauptmetaboliten. [Chuck Stratton, persönliche Mitteilung.]

N-Acetylcystein ist als Thiol-Antioxidans ein guter Kandidat zur Reduktion von Disulfidbrücken von Proteinen in der EB-Hülle. Es ist ohne Verschreibung als Nahrungsergänzungsmittel einfach erhältlich.

---

## Der NAC-Test

Ein direkter Indikator für eine chronische Infektion mit diesem Organismus ist der N-Acetylcystein-Test. Dieser beruht auf der Fähigkeit von NAC, den extrazellulären Elementarkörper dadurch zu zerstören, dass es, wie oben beschrieben, die Disulfidbrücken auf der Oberfläche der geodätischen Hülle des Organismus öffnet. Der EB öffnet sich und wird zerstört. Die Freisetzung reiner Bakterienkomponenten führt zu lokalen Entzündungssymptomen. Da EBs bei primären Infektionen der Atemwege zahlreicher sind, ist die azelluläre Last von EBs vermutlich in den Atemwegen am größten. Bei einem positiven NAC-Test führt die tägliche Zufuhr von 2,4 g NAC nach einigen Tagen zu Sinusitis-ähnlichen Symptomen mit wässrigem Schleim, auch zu Husten mit klarem, leicht zähem Sputum. Systemische Symptome – ‚NAC-Grippe‘ – können ebenfalls auftreten. Sind die Symptome stark, kann die NAC-Dosis auf 600 mg reduziert werden und allmählich nach Verträglichkeit gesteigert werden. Die Symptome legen sich, manchmal schnell, nach einigen Tagen, wenn die Chlamydienlast gering ist. Ist die Last groß, können sie einen Monat oder länger anhalten, während die EBs zerstört werden und ihre Überreste vom Immunsystem entfernt werden. Soweit ich weiß, ist es unwahrscheinlich, dass NAC zum Absterben irgendeiner anderen Gattung führt.

---

## Sonstige wertvolle Eigenschaften von NAC

Die Fähigkeit von NAC, entleerte Glutathionspeicher in einem Tiermodell mit defektem neuronalen Transporterproteinen wieder aufzufüllen, ist dramatisch. [Aoyama K, Suh SW, Hamby AM, Liu J, Chan WY, Chen Y, Swanson RA. Neuronal glutathione deficiency and age-dependent neurodegeneration in the EAAC1 deficient mouse. *Nat Neurosci*. 2005 Nov 27; {Epub vor Druck}] Die Mäuse mit diesem Gendefekt alterten vorzeitig und ihre Hirnsubstanz verringerte sich. Die Glutathionspeicher in ihren Neuronen waren entleert. Die Autoren sagten in einem Interview: Einige Tage lang erhielt eine Gruppe von Mäusen mit einem Gendefekt N-Acetylcystein mit der Nahrung, eine Form von Cystein zum Einnehmen, das rasch von Neuronen aufgenommen wird. Bei einem Vergleich ihrer Neuronenproben mit denen unbehandelter Mäuse mit Gendefekt zeigte sich, dass N-Acetylcystein „den biochemischen Defekt in ihren Neuronen vollständig korrigiert hatte“, berichtet Swanson. „Ihre Glutathionspiegel waren normal, ihre Fähigkeit, der Toxizität von Wasserstoffperoxid Stand zu halten, war normal, und die Oxidanzien, die wir in den Neuronen als Reaktion auf oxidativen Stress fanden, waren normal.“ Das ist bemerkenswert. Bei MS entsteht durch den Zelltod ein erheblicher oxidativer Stress. Die antioxidativen Wirkungen von NAC beschränken sich möglicherweise nicht auf das Wiederauffüllen der entleerten Glutathionspeicher. [Gosset P, Wallaert B, Tonnel AB, Fourneau C. Thiol regulation of the production of TNF-alpha, IL-6 and IL-8 by human alveolar macrophages. *Eur Respir J*. 1999 Jul; 14(1): 98-105.]

NAC kann auch aus anderen Gründen sinnvoll sein, ihm wurden viele positive Wirkungen zugeschrieben:

- füllt Glutathionspeicher auf, ein wichtiges intrazelluläres Antioxidans; siehe oben.
- verhindert weitere Neuinfektionen mit *C. pneumoniae* und senkt somit das Risiko eines MS-Schubs, den diese auslösen können.
- bessert intrazelluläre Infektionen (z.B. Influenza Typ A), die bekanntermaßen MS-Schüben vorausgehen können;
- verändert die Immunreaktion, Zellen werden so resistenter gegen die Wirkungen proinflammatorischer Zytokine wie TNF- $\alpha$ .
- ist selbst ein wichtiges Antioxidans. Es ist in Standarddosierungen, die als Nahrungszusatz verabreicht werden, nicht toxisch.
- chelatiert Schwermetalle, die bekanntermaßen oxidativen Stress verstärken.
- kann die Wirkungen von Endotoxinen, die von Chlamydien produziert werden, abschwächen.

NAC ist bei demyelinisierenden Erkrankungen möglicherweise besonders wichtig. Es kann als Antioxidans nicht nur dazu beitragen, die Lipidperoxidation abzuschwächen, es kann auch die Induktion der Ceramidproduktion durch TNF alpha und den daraus resultierenden Zelltod verringern. [Singh I, Pahan K, Khan M, Singh AK. Cytokine-mediated induction of ceramide production is redox-sensitive. Implications to proinflammatory cytokine-mediated apoptosis in demyelinating diseases. *J Biol Chem.* 1998 Aug 7;273(32):20354-62.] Diese Autoren fanden auch heraus, dass die Thiol-Depletion selbst unabhängig von TNF alpha eine Ceramidproduktion induzieren könnte. Zudem kommentieren sie: ‚NAC, das in dieser Studie zur Blockade einer Zytokin-induzierten Ceramidproduktion und in einer vorhergehenden Studie zur Hemmung der Cytokin-vermittelten Induktion der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase verwendet wurde, ist ein nicht toxisches Arzneimittel, das gut in die Zelle eindringt und sowohl als Fänger reaktiver Sauerstoffspezies als auch als Vorläufer von GSH fungiert, dem wichtigsten intrazellulären Thiol. Die Anwendung von Reduktoren wie NAC oder anderen Thiol-Verbindungen kann daher zur Wiederherstellung des zellulären Redox-Gleichgewichts und Hemmung der Cytokin-vermittelten Induktion der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase sinnvoll sein, ebenso zum Abbau von Sphingomyelin, wodurch die NO-vermittelte Zytotoxizität sowie die Ceramid-vermittelte Apoptose bei neuroinflammatorischen Erkrankungen reduziert werden.‘

Menschen mit einer hohen EB-Last können vielerlei Symptome haben, wenn die EBs zerstört werden und Endotoxin und anderes Bakterienmaterial freigesetzt werden. Häufige Symptome sind Schmerzen rund um die Augen und über den Nebenhöhlen, Giemen und Produktion von Sputum. Das ist nicht überraschend, da sich die Keime vermutlich lange Zeit in den Atemwegen befunden haben und dort EBs produziert haben, bevor sie dazu gezwungen wurden, sich in die persistierende intrazelluläre Form umzuwandeln. Weitere Symptome hängen von der Lokalisation der EBs ab, Gelenkschmerzen, Schmerzen in den Weichteilen und abdominelle Beschwerden wurden angegeben. Die Symptome halten in etwa einen Monat an.

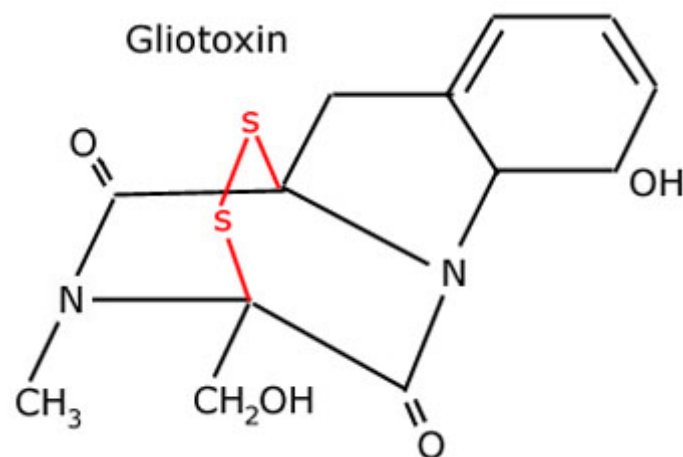
(NAC wird medizinisch zur Verflüssigung des Sputums von Patienten mit Lungenerkrankungen eingesetzt, die mit einer vermehrten Produktion von Schleim

einhergehen. Dadurch wird das Abhusten erleichtert. Dieses Verflüssigen wird durch die Reduktion von Disulfidbrücken zwischen Eiweißmolekülen im Sputum erreicht. Je mehr dieser Bindungen vorhanden sind, umso visköser ist das Sputum.)

---

### **N-Acetylcystein und Gliotoxin, ein giftiges Stoffwechselprodukt, das von *Candida sp.* sezerniert wird.**

N-Acetylcystein kann auch zur Prävention der Entstehung von Pilzinfektionen wie Candidiasis sinnvoll sein. *Candida* (und Pilze anderer und häufig entfernter Gattungen) produzieren ein Toxin, das so genannte Gliotoxin. [Shah DT, Larsen B. Clinical isolates of yeast produce a gliotoxin-like substance. *Mycopathologia*. 1991 Dec; 116(3):203-8.]



Das ist ein Mitglied einer großen Familie von Mycotoxinen, die das Immunsystem schädigen, indem sie eine Caspase-vermittelte Apoptose von Monozyten und Makrophagen auslösen. Gliotoxinmoleküle enthalten eine hoch aktive Disulfidbrücke auf ihrer Oberfläche, die, wenn sie reduziert wird, Wirtsproteine schädigt, indem sie deren Struktur verändert. Gliotoxin kann auch das Glutathion des Wirts verringern, wodurch das antioxidative Potenzial des Wirts gesenkt wird und die Schädigung durch freie Radikale verstärkt wird. Es wurde gezeigt, dass das Molekül zwischen oxidierten und reduzierten Formen oszilliert, wobei instabile Peroxide entstehen. Aus Sicht der Hefen ist die Produktion von Gliotoxin möglicherweise unabdingbar für die chronische Kolonisierung, lokal werden beispielsweise hohe Spiegel im Genitaltrakt von Frauen mit starker vaginaler Candidiasis gefunden. [Shah DT, Glover DD, Larsen B. *In situ* mycotoxin production by *Candida albicans* in women with vaginitis. *Gynecol Obstet Invest*. 1995; 39(1): 67-9.] Gliotoxin ist ein potentes Neurotoxin und kann die Darmmotilität verändern. Es beeinträchtigt die Effizienz der polymorphkernigen Neutrophilen des Wirts. [Shah DT, Jackman S, Engle J, Larsen B. Effect of gliotoxin on human polymorphonuclear neutrophils. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 1998; 6(4): 168-75.] Es gibt Hinweise darauf, dass intestinales Gliotoxin über eine Schädigung der Enterozyten eine Dysfunktion der Darmbarriere verursachen kann. [Upperman JS, Potoka DA et al., Mechanism of intestinal-derived fungal sepsis by gliotoxin, a fungal metabolite. *J Pediatr Surg*. 2003 Jun; 38(6): 966-70.] Es wurde gezeigt, dass Gliotoxin ein Virulenzfaktor bei anderen Pilzinfektionen wie invasiver Aspergillose ist.

Theoretisch ist zu erwarten, dass N-Acetylcystein Gliotoxin über eine Zerstörung der Disulfidbrücken neutralisiert. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass es *in vitro* eine Schutzfunktion hat. [Zhou X, Zhao A, Goping G, Hirszel P. Gliotoxin-induced cytotoxicity proceeds via apoptosis and is mediated by caspases and reactive oxygen species in LLC-PK1 cells. *Toxicol Sci.* 2000 Mar; 54(1): 194-202.] Es wirkt vermutlich über ein Aufbrechen der Disulfidbrücken. Upperman et al. [Literaturangabe sh. oben] fanden heraus, dass Dithiothreitol, das ebenfalls vorhandene Disulfidbrücken aufbricht, Darmzellen vor einer Gliotoxin-vermittelten Apoptose schützt. Nicht das gesamte eingenommene N-Acetylcystein wird resorbiert. Die Menge, die im Darm bleibt, kann Gliotoxin, das von intestinaler *Candida* produziert wird, entgegenwirken. Es sollte beachtet werden, dass N-Acetylcystein keine intrinsische Aktivität gegen Hefezellen selbst hat; *Candida albicans* wird selbst durch hohe Konzentrationen [ $> 100$  mg/l] NAC nicht gehemmt. [Wheldon D: unveröffentlichte Daten.]

Gardiner et al. geben eine sehr gute Übersicht über Gliotoxin und verwandte Mycotoxine [Gardiner DM, Waring P, Howlett BJ. The epipolythiodioxopiperazine (ETP) class of fungal toxins: distribution, mode of action, functions and biosynthesis. *Microbiology.* 2005 Apr; 151 (Pt 4): 1021-32.] Der vollständige Text ist als pdf-Dokument erhältlich.

**Achtung** Der Begriff Gliotoxin ist verwirrend. Der Begriff wurde erstmals 1930 zur Beschreibung eines toxischen Metaboliten des Pilzes *Gliocladium fimbriatum* verwendet. Der Name leitet sich vom Namen des Pilzes ab. Dieses Toxin ist das kleine Molekül mit dem heterozyklischen Kern, über das sich eine Disulfidbrücke spannt. Leider wurde derselbe Name – Gliotoxin – auch für ein Protein verwendet, das für die Astrozyten und Oligodendrozyten der Glia (Gliozyten) toxisch ist und im Liquor von Patienten mit MS gefunden wurde. [Menard A, Amouri R, Dobransky T, et al., A gliotoxic factor and multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 1998 Feb 5; 154 (2) : 209-21.] Diese beiden Toxine haben völlig unterschiedliche Strukturen und haben außer ihrem Namen nichts gemeinsam. Trotzdem sind Internetartikel erschienen, in denen ihre Identität gleich gesetzt wird und in denen versichert wird, dass bei MS-Patienten Mycotoxine im Liquor nachgewiesen wurden.

Auch andere schwefelhaltige organische Moleküle sind gegen *Candida* aktiv, am besten bekannt ist Allicin, das in Knoblauch zu finden ist. [Yamada Y, Azuma K. Evaluation of the *in vitro* antifungal activity of allicin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1977 Apr; 11(4):743-9.]

(Ich persönlich muss sagen, dass ich Knoblauch liebe. Sarah glücklicherweise ebenfalls. Es hat mich jedoch schon in Schwierigkeiten gebracht. Einer meiner Freunde und ich – beide 11 Jahre alt - wurden eines Tages zum Schuldirektor zitiert. Unser Vergehen? Wilden Knoblauch in unser Mittagessen zu tun, um die langweiligen, sich wiederholenden Schulmahlzeiten aufzupeppen. Unsere Anklägerin, die Hausmeisterin, war absolut entrüstet. Ich kann noch immer ihr Gesicht vor mir sehen, als sie den stark riechenden Beweis in der Hand hielt. Seither sind fünfundvierzig Jahre vergangen, und ich freue mich, berichten zu können, dass Knoblauch nun in der englischsprachigen Welt viel eher akzeptiert wird.)

Letzte Überarbeitung 15. Januar 2008