

Verringerung mitochondrialer Belastung bei chronischen Infektionen mit *Chlamydia pneumoniae*: Anwendung von Nahrungszusätzen

David Wheldon

Einleitung

Bei Gesunden liefert eine ausgewogene Ernährung alle Vitamine und Antioxidantien, die erforderlich sind, um die Spannkraft zu erhalten, Nahrungszusätze sind daher nicht unbedingt zu empfehlen.

Bei Erkrankungen ist die Situation jedoch anders. Chronische persistierende Infektionen mit *Chlamydia pneumoniae* gehen mit starkem oxidativem Stress infolge komplexer Entzündungsvorgänge einher. Multiple Sklerose ist da keine Ausnahme. Die Konzentrationen reaktiver Sauerstoff- und Stickstoffspezies – Peroxid, Stickoxid und Peroxynitrit, ein toxischer Metabolit von Stickoxid, sind bei MS stark erhöht, nicht nur wegen der bakteriellen Aktivität, sondern auch wegen der proinflammatorischen Immunreaktion auf diese Aktivität.

Die antioxidative Pufferkapazität im Gehirn ist bekanntermaßen begrenzt. Oligodendrozyten scheinen besonders empfindlich auf oxidativen Stress zu reagieren. Nicht behobener oxidativer Stress kann die Lipide, Proteine und Nukleinsäuren von Zellen und Mitochondrien schädigen; die mitochondriale DNA ist besonders empfindlich. [Übersichtsarbeit von Smith KJ, Kapoor R, Felts PA. Demyelination: the role of reactive oxygen and nitrogen species. *Brain Pathol.* 1999 Jan;9(1):69-92.]

Die Isoprostan-Konzentration ist bei Entzündungen und bei MS im Liquor und Hirngewebe erhöht. [Greco A, Minghetti L, Levi G. Isoprostanes, novel markers of oxidative injury, help understanding the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Neurochem Res.* 2000 Oct;25(9-10):1357-64.] Diese Autoren kommentieren: ‚Isoprostane sind Prostaglandin-ähnliche Verbindungen, die durch die Peroxidation von Arachidonsäure entstehen, welche über freie Radikale vermittelt wird. Arachidonsäure ist in den Membranphospholipiden verestert. Isoprostane werden zunehmend als neue Stoffgruppe sensibler, spezifischer und verlässlicher Marker einer Lipidperoxidation und oxidativen Schädigung in vivo angesehen.‘

Es gibt Hinweise darauf, dass die MS-Progression bei denjenigen Patienten stärker ist, die eine genetisch Veranlagung dafür haben, die toxischen Produkte oxidativen Stresses relativ gesehen in geringerem Maße abzubauen. [Mann CL et al., Glutathione S-transferase polymorphisms in MS: their relationship to disability. *Neurology.* 2000 Feb 8;54(3):552-7.]

Im Serum und Liquor von MS-Patienten besteht ein Mangel an Antioxidantien. [Übersichtsartikel von Besler HT, Comoglu S. Lipoprotein oxidation, plasma total antioxidant capacity and homocysteine level in patients with multiple sclerosis. *Nutr Neurosci.* 2003 Jun;6(3):189-96.] Diese Autoren fanden heraus, dass bei MS-Schüben die Spiegel von Autoantikörpern gegen oxidierte Low-density-Lipoproteine signifikant anstiegen, die antioxidative Kapazität im Plasma stark abgesunken war und der Homozysteinspiegel im Plasma erhöht war. (Erhöhte Homozysteinspiegel finden sich auch bei entzündlicher arterieller Erkrankung und stehen im Zusammenhang mit einer Koronarthrombose.)

Es gibt Hinweise darauf, dass die Schädigung bei MS nicht auf die Plaques begrenzt ist. Momentan geht man davon aus, dass sowohl in der grauen Substanz als auch in unbeeinträchtigt scheinender weißer Substanz erhebliche biochemische Veränderungen vorliegen. Könnte eine andauernde intrazerebrale Infektion mit *C. pneumoniae* eine weit verbreitete Sauerstoffdepletion im Gehirn verursachen? Graumann et al. fanden heraus, dass Gene heraufreguliert waren, die am Erhalt der zellulären Homöostase sowie an

neuronalen Schutzmechanismen beteiligt sind, die bekanntermaßen bei ischämischen Zuständen, die einer MS vorausgehen, induziert werden. [Graumann U, et al., Molecular changes in normal appearing white matter in multiple sclerosis are characteristic of neuroprotective mechanisms against hypoxic insult. *Brain Pathol.* 2003; 13(4): 554-73.] Bei MS wurden hämodynamische Störungen gefunden, mit einer verminderten Durchblutung der grauen Substanz und verstärkter Durchblutung der weißen Substanz. [Rashid W et al., Abnormalities of cerebral perfusion in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; (9): 1288-93.]

Die durch freie Radikale hervorgerufene Schädigung ist möglicherweise multifaktoriell, synergistisch und unerwartet. Amaducci et al. beschrieben 1982 eine erhöhte Inzidenz von MS bei Arbeitern in der Lederherstellenden Industrie, die organischen Lösungsmitteln ausgesetzt waren. [Amaducci L et al., Multiple sclerosis among shoe and leather workers: an epidemiological survey in Florence. *Acta Neurol Scand.* 1982 Feb;65(2):94-103.] Eine erhöhte Inzidenz von MS fand sich auch bei Anästhesiepflegekräften, die volatilen Narkotika ausgesetzt waren. [Flodin U et al., Multiple sclerosis in nurse anaesthetists. *Occup Environ Med.* 2003 Jan;60(1):66-8]

Hat die Zufuhr von Nahrungszusätzen negative Auswirkungen? Eine Enttäuschung folgt übergroßen Erwartungen: Es ist nun bekannt, dass die hohen Erwartungen, die in den 1970er Jahren an die Auswirkungen von Vitamin C bei Krebserkrankungen gestellt wurden, auf dem Vergleich von Patientengruppen beruhten, deren Diagnosen unter unterschiedlichen Umständen gestellt wurden und die somit nicht vergleichbar waren. [Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1976 Oct;73(10):3685-9.] Das hat zu einer nicht geringen Antipathie bei Ärzten geführt. Die Erinnerung an diese geplatze Seifenblase brachte die eher schlichten Ergebnisse, dass Antioxidantien hilfreich dabei sein könnten, die Progression bei Alzheimer-Krankheit zu verlangsamen, fast ins Vergessen.

Nahrungszusätze sind möglicherweise nicht standardisiert und liegen möglicherweise nicht in den gleichen physiologischen Formen vor, in denen sie im Körper zu finden sind. Sie werden nicht unbedingt von den Herstellern kontrolliert und nicht vom Staat überprüft. Das gilt jedoch auch für verschreibungspflichtige Medikamente: bei einigen Generika erhält der Patient möglicherweise nicht, was der Arzt verschrieben hat. In beiden Fällen sollte man sich um Qualität bemühen.

Es besteht ein theoretisches Risiko dafür, dass bei der Therapie von Tumoren mit Bestrahlung oder Chemotherapie Antioxidantien wie Vitamin C und E dazu beitragen könnten, die Tumorzellen gegen absichtlich herbeigeführte freie Radikale zu schützen. [Übersichtsartikel von D'Andrea G, Use of antioxidants during chemotherapy and radiotherapy should be avoided. *CA Cancer J Clin.* 2005 55(5):319-21.] Als ich diesen Artikel gelesen hatte, blieb mir das Gefühl, der Autor sei gegen die Zufuhr von Antioxidantien allgemein; die Argumentation ist ein bisschen unaufrichtig. Würde man ihr wirklich folgen, wäre der nächste logische Schritt, ungesunde Ernährung („Junk Food“) zu empfehlen.

Risiken eines Nahrungszusatzes sind vorhanden, jedoch gering. Die möglichen Vorteile – der chronischen Endotoxizität und einer unablässigen entzündlichen Schädigung durch Wiederaufbau des Spiegels depletierter Antioxidanzien und Verhinderung eines Abbaus der Mitochondrien zu begegnen, bevor dieser irreversibel wird – sind sehr groß.

Vitamin C

Menschen können Vitamin C (Ascorbinsäure) nicht herstellen und müssen sie mit der Nahrung zuführen.

Vitamin C wird zur Synthese von Kollagen benötigt, eines Bestandteils von Arterienwänden, Sehnen, Bändern und Bronchiolen. Eine persistierende Infektion mit

Chlamydia pneumoniae schädigt die Wände von Arterien und Bronchien. [Theegarten G et al. The role of chlamydia in the pathogenesis of pulmonary emphysema. Electron microscopy and immunofluorescence reveal corresponding findings as in atherosclerosis. *Virchows Arch.* 2000 Aug;437(2):190-3.]. Es kommt zu Querverbindungen zwischen Kollagen und Elastin mit einer Versteifung. Diese Querverbindungen können wieder gelöst werden. [Vaitkevicius PV et al., A cross-link breaker has sustained effects on arterial and ventricular properties in older rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001 Jan 30;98(3):1171-5.]

Vitamin C ist auch ein starkes Antioxidans, das Proteine, Kohlenhydrate und Nucleinsäuren (DNA und RNA) vor einer Schädigung durch freie Radikale und reaktive Sauerstoffspezies schützen kann, die beim normalen Zellstoffwechsel anfallen. Diese Schädigung wird bei einer Exposition mit bakteriellen Endotoxinen und einer daraus resultierenden Entzündung enorm verstärkt.

Vitamin C kann andere Antioxidantien wie Vitamin E regenerieren. [Chan AC. Partners in defense, vitamin E and vitamin C. *Can J Physiol Pharmacol.* 1993 Sep;71(9):725-31.]

Vitamin C trägt zur Bildung des Neurotransmitters Noradrenalin (Norepinephrin) bei.

Vitamins C und E sind in Kombination besonders aktiv und können, wenn sie als Nahrungszusätze eingenommen werden, vorbeugend gegen einige Erkrankungen helfen. Ältere Männer, die sowohl Vitamin C als auch Vitamin E als Zusatz eingenommen hatten, hatten eine 88 % geringere Häufigkeit einer vaskulären Demenz (jedoch nicht Alzheimer-Demenz) im Vergleich zu Männern, die diese Nahrungszusätze nicht einnahmen. Die schützende Wirkung war bei Männern, die angaben, beide Vitamine längerfristig eingenommen zu haben, erheblich größer. [Masaki KH et al., Association of vitamin E and C supplement use with cognitive function and dementia in elderly men. *Neurology.* 2000 Mar 28;54(6):1265-72.]

Vitamin B2, B6, B12 und Folsäure

Vitamin B2 (Riboflavin), Vitamin B6 (Pyridoxalphosphat), Vitamin B12 (in Form von oralem Methylcobalamin) und Folsäure sind ebenfalls wichtig. Niedrige Konzentrationen dieser Vitamine finden sich bei Patienten mit einer starken Erhöhung von Homozystein im Plasma. Homozystein ist eine Aminosäure, deren Stoffwechsel an der Remethylierung beteiligt ist, für die Folsäure und Vitamin B12 erforderlich sind, und an der Transsulfurierung, für die Vitamin B6 erforderlich ist. [Daten der Framingham-Studien, Übersichtsarbeit von Selhub, J. J. *Nutr.* 136:1726S - 1730S] Eine Hyperhomocysteinämie findet sich wegen einer Interferenz mit dem Methionin-Stoffwechselweg auch bei chronischen Infektionen mit *C. pneumoniae* [Nabipour I, et al. *Heart Lung Circ.* Correlation of hyperhomocysteinaemia and Chlamydia pneumoniae IgG seropositivity with coronary artery disease in a general population. 2007 Dec;16(6):416-22.] und ist ein Merkmal so unterschiedlicher Erkrankungen wie Asthma mit Beginn im Erwachsenenalter, arterielle Erkrankung und Demenz. Erhöhte Homozysteinspiegel finden sich im Plasma von MS-Patienten auch in der Remission. [Ramsaransing GS, et al. J *Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 Plasma homocysteine levels in multiple sclerosis. Feb;77(2):189-92. Erhöhtes Homozystein schädigt Proteine, vor allem im Endothel, und ist möglicherweise für einige der Gefäßveränderungen, die sich bei MS zeigen, verantwortlich. [D'haeseleer M, *Lancet Neurol.* 2011 Jul;10(7):657-66.]

Die Zufuhr von Vitamin-B-Komplex wird daher empfohlen.

Bioflavonoide

Bioflavonoide sind eine große, heterogene Gruppe pigmentierter Pflanzenmoleküle. Von der Evolution her sind sie möglicherweise aufgetreten, da sie die immense Last freier Radikale bewältigen können, die bei der Photosynthese anfallen. Sie sind Polyphenole, darüber hinaus jedoch strukturell sehr unterschiedlich. Es wurden mehr als 4000 Bioflavonoide beschrieben. Sie wurden nach ihrer chemischen Struktur in sieben verschiedene Familien unterteilt. Obwohl es sich um effiziente Antioxidantien handelt, sind die Spiegel in Gewebe und Zellen möglicherweise zu gering dafür, dies als ihren primären Nutzen anzusehen. Williams et al. vermuten, dass Flavonoide und deren Metaboliten *in-vivo* nicht als herkömmliche Sauerstoff-liefernde Antioxidantien dienen, sondern über eine Beeinflussung von Signalwegen von Proteinkinase und Lipidkinase modulatorische Wirkungen in Zellen ausüben. [Williams RJ, Spencer JP, Rice-Evans C. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? *Free Radic Biol Med.* 2004;36(7):838-849.]

Quercetin ist ein ubiquitäres Bioflavonoid mit starker Aktivität gegen die Produktion proinflammatorischer Zytokine in Makrophagen, die durch Lipopolysaccharide stimuliert wurden. [Cho SY, Park SJ, Kwon MJ, et al. Quercetin suppresses proinflammatory cytokines production through MAP kinases and NF-kappaB pathway in lipopolysaccharide-stimulated macrophage. *Mol Cell Biochem.* 2003;243(1-2):153-160.] Es hat sich gezeigt, dass eine Mischung von Bioflavonoiden aus *Waltheria indica*, einer Pflanze, die seit Jahrhunderten in Indien gegen Entzündungen eingesetzt wird, die Produktion von Stickoxid (NO) und den Zytokinen Tumornekrosefaktor- α und Interleukin (IL)-12 in durch Lipopolysaccharide und γ -Interferon aktivierten murinen peritonealen Makrophagen signifikant und dosisabhängig hemmt, ohne zytotoxisch zu sein. Der Hauptbestandteil dieses Extrakts war Quercetin. [Rao YK, Fang SH, Tzeng YM. Inhibitory effects of the flavonoids isolated from *Waltheria indica* on the production of NO, TNF- α and IL-12 in activated macrophages. *Biol Pharm Bull.* 2005 May;28(5):912-5.]

Ob Bioflavonoide beim Menschen ins ZNS eindringen können, ist nicht klar, Anthocyanin aus Blaubeeren wurde jedoch bei älteren Ratten nach Zufuhr mit der Nahrung im Gehirn gefunden, es zeigten sich Hinweise darauf, dass die Gedächtnisleistung verbessert wurde. [Andres-Lacueva C, Shukitt-Hale B, Galli RL, Jauregui O, Lamuela-Raventos RM, Joseph JA. Anthocyanins in aged blueberry-fed rats are found centrally and may enhance memory. *Nutr Neurosci.* 2005 Apr;8(2):111-20.] Das ist besonders interessant, da die Autoren Anthocyanin in verschiedenen Teilen des Gehirns fanden, beispielsweise im Hippocampus, der dafür zuständig ist, Erfahrungen in Erinnerungen umzuwandeln, die dann andernorts gespeichert werden. Der Hippocampus ist bei Alzheimer-Krankheit häufig als erstes betroffen. In einer anderen Studie mit älteren Ratten, wiederum mit Blaubeeren, wurde das Kurzzeitgedächtnis, jedoch nicht das Langzeitgedächtnis, signifikant verbessert. [Ramirez MR, Izquierdo I, Raseira MD, Zuanazzi JA, Barros D, Henriques AT. Effect of lyophilised *Vaccinium* berries on memory, anxiety and locomotion in adult rats. *Pharmacol Res.* 2005 Aug 9. Elektronische Veröffentlichung vor Druck.]

Grapefruitsaft scheint bemerkenswerte Eigenschaften zu besitzen, kürzlich wurde über positive Auswirkungen bei koronarer Herzkrankheit berichtet, [Aviram M et al., Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation. *Clin Nutr.* 2004 Jun;23(3):423-33.; Sumner MD et al., Effects of pomegranate juice consumption on myocardial perfusion in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2005 Sep 15;96(6):810-4.] bei Hyperlipidämie bei Diabetikern, [Esmailzadeh A et al., Concentrated pomegranate juice improves lipid profiles in diabetic patients with hyperlipidemia. *J Med Food.* 2004 Fall;7(3):305-8.] bei Prostatakarzinom [Malik A et al., Pomegranate fruit juice for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Sep 28; [Epub ahead of print] und bei Hypertonie. [Aviram M, Dornfeld L. Pomegranate juice consumption inhibits serum angiotensin converting

enzyme activity and reduces systolic blood pressure. *Atherosclerosis*. 2001 Sep;158(1):195-8.] Diese neuen Arbeiten sind vielversprechend.

Vitamin E

Mit Vitamin E wird eine Familie von acht Antioxidantien bezeichnet – vier Tocopherole und vier Tocotrienole. Ein Mangel ist selten, es ist jedoch sehr wohl möglich, dass ein relativer Mangel bei einer chronischen Infektion mit *Chlamydia pneumoniae* auftreten könnte, wegen verstärktem oxidativem Stress und daraus resultierendem Bedarf an Antioxidantien.

α -Tocopherol, das häufigste E-Vitamin, ist fettlöslich und schützt Fett vor oxidativem Abbau. Fette sind integraler Bestandteil von Zellmembranen – auch von Myelin – und können über eine Oxidation durch freie Radikale zerstört werden. Endotoxine können sie ebenfalls binden. Wenn ein α -Tocopherol-Molekül ein freies Radikal neutralisiert, wird es selbst neutralisiert. Andere Antioxidantien wie Vitamin C können jedoch seine antioxidative Kapazität wieder herstellen. [Chan AC. *Partners in defense, vitamin E and vitamin C*. *Can J Physiol Pharmacol*. 1993; 71(9): 725-31.] Ein Vitamin-E-Mangel führt zu neurologischen Symptomen wie Schwindel, Ataxie und peripherer Neuropathie.

Eine chronische Infektion mit *Chlamydia pneumoniae* wurde mit Alzheimer-Demenz in Verbindung gebracht, die durch eine intrazerebrale oxidative Schädigung charakterisiert ist. In einer kontrollierten Studie zeigte sich, dass der Zusatz von 2.000 I.E. synthetischem α -Tocopherol täglich über zwei Jahre bei Patienten, die eine mäßige neurologische Schädigung aufwiesen, zu einer signifikanten Verlangsamung der Progression einer Alzheimer-Erkrankung führte. [Sano M et al. *N Engl J Med*. 1997 Apr 24;336(17):1216-22.] Der diesem Schutz zugrunde liegende Mechanismus ist möglicherweise eine Hemmung der Sphingomyelin-Ceramid-Kaskade, die oxidativen Stress und Zelltod zur Folge hat. [Ayasolla K et al., *Inflammatory mediator and beta-amyloid (25-35)-induced ceramide generation and iNOS expression are inhibited by vitamin E*. *Free Radic Biol Med*. 2004 Aug 1;37(3):325-38.] Diese Kaskade kann unter anderem durch Lipopolysaccharide ausgelöst werden.

Viele im Handel erhältliche Vitamin-E-Präparate erhalten nur synthetisches α -Tocopherol. Es gibt Hinweise darauf, dass alle acht Mitglieder der Vitamin-E-Familie für einen guten Gesundheitszustand erforderlich sind. Die Tocotrienole (die bis vor kurzem weitgehend ignoriert wurden) scheinen besonders wichtig zu sein. Bei einer chronischen Infektion mit *C. pneumoniae* und anderen degenerativen Erkrankungen kommt es zu einer abnormen Angiogenese (beispielsweise spielt diese bei Diabetes mellitus eine erhebliche Rolle) und es hat sich gezeigt, dass die Tocotrienole *in vivo* gegen die Gefäßneubildung aktiv sind. [Nakagawa K, et al., *In vivo angiogenesis is suppressed by unsaturated vitamin E, tocotrienol*. *J Nutr*. 2007 137(8): 1938-43.] Tocotrienole sind neuroprotektiv, insbesondere gegen oxidativen Stress, möglicherweise stärker als Tocopherole [Khanna S, Roy S, et al., *Characterization of the potent neuroprotective properties of the natural vitamin E alpha-tocotrienol*. *J Neurochem*. 2006 Sep;98(5):1474-86. pdf verfügbar]. Quellen und Eigenschaften der Tocotrienole werden in dieser ausgezeichneten Übersichtsarbeit angeführt. [Sen CK, Khanna S, Roy S. *Tocotrienols: Vitamin E beyond tocopherols*. *Life Sci*. 2006 78(18): 2088-98. pdf verfügbar]. Natürliche Quellen von ausgewogenen Tocopherolen und Tocotrienolen sind möglicherweise synthetischen Quellen vorzuziehen. Weizenkeime und Weizenkeimöl sind ideale Quellen.

Omega-3-Fettsäuren

Omega-3-Fettsäuren sind mehrfach ungesättigt. Sie enthalten α -Linolensäure, die sich in pflanzlichen Ölen findet, insbesondere in Leinsamenöl. Omega-3-Öle von Fischen

enthalten Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA). EPA und DHA können vom Körper auch aus α -Linolensäure synthetisiert werden.

Eicosanoide sind chemische Botenstoffe, die sich von mehrfach ungesättigten Fettsäuren mit 20 Kohlenstoffatomen herleiten. Sie sind wesentlich für Immun- und Entzündungsreaktionen. Sie werden aus EPA synthetisiert. Sie werden auch aus Arachidonsäure synthetisiert. Von Arachidonsäure abstammende Eicosanoide unterscheiden sich von den von EPA abstammenden Eicosanoide dahingehend, dass sie potentere Entzündungs- und Gerinnungsinduktoren sind. Die normale Ernährung in der westlichen Welt, die wenige Fischöle enthält, führt tendenziell zu einem chronischen Ungleichgewicht von Eicosanoiden und einem ungünstigen Verhältnis von EPA, die von Arachidonsäure bzw. Eicosanoiden abstammt. Fischöl oder Omega-3-Fettsäuren führen zur Korrektur eines derartigen Ungleichgewichts und schützen vor kardiovaskulären Erkrankungen. [Kris-Etherton PM et al. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*. 2002;106(21):2747-2757; Calder PC, *Proc Nutr Soc*. 2002 Aug;61(3):345-58.] *Chlamydia pneumoniae* spielt bekanntermaßen bei kardiovaskulären Erkrankungen eine Rolle.

Von Fischen stammendes Omega-3-Öl hemmt in Tierversuchen Graft-versus-Host-Reaktionen, in denselben Studien zeigte sich eine Hemmung der Produktion von Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α). [Grimm, H et al., Immunoregulation by parenteral lipids: impact of the n-3 to n-6 fatty acid ratio. *J Parenter Enteral Nutr*. 1994 Sep-Oct;18(5):417-21.] TNF- α hat ein komplexes proinflammatorisches Zytokin, es ist ein Bestandteil der angeborenen Immunreaktion. Es hat sich gezeigt, dass erhöhte TNF- α -Spiegel bei MS-Patienten mit Fatigue im Zusammenhang stehen. [Flachenecker P, et al. Cytokine mRNA expression in patients with multiple sclerosis and fatigue. *Mult Scler*. 2004 Apr;10(2):165-9.] TNF- α wird in großen Mengen als Reaktion auf bakterielle Endotoxine produziert.

Nachtkerzensamenöl

Nachtkerzensamenöl enthält Linolensäure (LA) und Gamma-Linolensäure (GLA). Viel LA findet sich in Ölen aus Nüssen und Samen, bei Gesunden wird GLA im Körper aus LA synthetisiert. Eine Zufuhr von GLA ist daher bei Gesunden nicht erforderlich. Bei Erkrankungen mit autoimmuner Komponente – wie vermutlich bei MS – gibt es einige Hinweise darauf, dass das Vermögen, GLA zu synthetisieren, gestört ist. GLA kann von einer Endotoxinschädigung schützen. Dies wurde anhand von Zellkulturen [Crutchley DJ, Hydroxyeicosatetraenoic acids and other unsaturated fatty acids inhibit endotoxin-induced thromboplastin activity in human monocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1985 Oct 15;132(1):67-73.] und in tierexperimentellen Studien gezeigt. [Karlstad MD et al., Effect of intravenous lipid emulsions enriched with γ -linolenic acid on plasma n-6 fatty acids and prostaglandin biosynthesis after burn and endotoxin injury in rats. *Crit Care Med*. 1993 Nov;21(11):1740-9.]

Es hat sich gezeigt, dass GLA bei älteren Menschen die Knochendichte erhöht. [Kruger MC et al., Calcium, γ -linolenic acid and eicosapentaenoic acid supplementation in senile osteoporosis. *Aging (Milano)* 1998 Oct;10(5):385-94.] Das ist möglicherweise von Bedeutung, da bei MS die Osteoporose häufig ein Problem ist, da Stürze dann schwerwiegende Folgen haben können.

GLA hat positive Auswirkungen in der Therapie einer peripheren Neuropathie. [Keen H et al., Treatment of diabetic neuropathy with γ -linolenic acid. The γ -Linolenic Acid Multicenter Trial Group. *Diabetes Care*. 1993 Jan;16(1):8-15.] Das ist möglicherweise von Bedeutung. Eine periphere Neuropathie findet sich bei schweren chronischen Infektionen mit *Chlamydia pneumoniae* und könnte durchaus durch eine Endotoxinfreisetzung hervorgerufen werden. In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Endotoxine eine periphere Neuropathie auslösten. [Brown RF et al.,

Bacterial lipopolysaccharide induces a conduction block in the sciatic nerves of rats. *Lab Anim Sci.* 1999 Feb;49(1):62-9.]

N-Acetylcystein ~ Selen

Reduziertes Glutathion (GSH) neutralisiert Peroxide bei Vorliegen einer Peroxidase, die 4 Selenatome (Se) hat, die in Form der funktionellen Gruppe Selenocystein gebunden sind. Bei diesem Vorgang wird GSH oxidiert und nachfolgend von einer Reduktase wieder regeneriert. Die Konzentration von Glutathionreduktase ist im Liquor von MS-Patienten erhöht. [Calabrese V et al., Changes in cerebrospinal fluid levels of malondialdehyde and glutathione reductase activity in multiple sclerosis. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1994; 14(4): 119-23.] Hingegen fanden sich bei MS-Patienten niedrige Konzentrationen von Glutathionperoxidase. [Mai J et al., High dose antioxidant supplementation to MS patients. Effects on glutathione peroxidase, clinical safety, and absorption of selenium. *Biol Trace Elem Res.* 1990 Feb;24(2):109-17.] Gemeinsam weisen diese Daten auf eine Störung des Glutathionstoffwechsels bei MS hin, was damit übereinstimmt, dass oxidativer Stress Teil der Erkrankung ist. Ein erblicher Glutathionsynthetase-mangel wurde beschrieben, er geht einher mit progressiven peripheren und zentralen neurologischen Störungen. [Meister A, Larsson A. GSH synthetase deficiency and other disorders of the γ -glutamyl cycle. In: Scriver CR, et al., eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (Volume 1)*. New York: McGraw-Hill; 1995;1461-1495 (Chapter 43).]

GSH ist ein Tripeptid aus Glutamat, Cystein und Glycin. Es wird vermutlich nicht aus dem Darm resorbiert und muss vom Körper synthetisiert werden. Glutamat und Glycin sind in der Nahrung ausreichend vorhanden, Cystein weniger. Die Konzentration dieser Aminosäure ist somit der limitierende Faktor für die Glutathionsynthese. Die beste Form der Supplementierung ist N-Acetylcystein (NAC), das unbedenklicher ist als Cystein.

Eine Zufuhr von NAC bei MS-Patienten erhöht die Konzentrationen von GSH-Peroxidase. [Mai J et al., High dose antioxidant supplementation to MS patients. Effects on glutathione peroxidase, clinical safety, and absorption of selenium. *Biol Trace Elem Res.* 1990 Feb;24(2):109-17.] Selen ist für die Synthese von GSH-Peroxidase erforderlich (siehe oben). Die Selenspiegel sind bei MS-Patienten niedrig. Mai et al. (sh. oben) fanden heraus, dass durch die Zufuhr von Selen die niedrigen Spiegel dieses Elements erhöht werden.

N-Acetylcystein und Selen sind vermutlich sinnvolle Nahrungszusätze zum Auffüllen der GSH-Speicher. Das ist von besonderer Bedeutung, da GSH für die Regeneration anderer Antioxidantien eine Rolle spielt.

Acetyl-L-Carnitin

Carnitin und Acetyl-L-Carnitin (ALC) erleichtern den Transport von Fettsäuren durch die Mitochondrienmembran. Die Acetylgruppe von ALC wird für die Biosynthese von Acetyl-CoA verwendet, einem wesentlichen Zwischenprodukt der Energiezufuhr der Zelle. Ein Mangel an ALC erhöht den mitochondrialen Stress. Eine Zufuhr von ALC führte zu einer Verminderung der Fatigue beim Chronic Fatigue Syndrom. [Vermeulen RC, Scholte HR. Exploratory open label, randomized study of acetyl- and propionylcarnitine in chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med.* 2004 Mar-Apr;66(2):276-82.] Auch linderte es die Fatigue bei MS. [Tomassini V et al., Comparison of the effects of acetyl L-carnitine and amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: results of a pilot, randomised, double-blind, crossover trial. *J Neurol Sci.* 2004 Mar 15;218(1-2):103-8.]

Peroxinitrit ist ein starkes Oxidans, das Zielgewebe schädigen kann, insbesondere das Gehirn, das bekanntermaßen nur eine begrenzte antioxidative Pufferkapazität hat. Die induzierbare Nitritoxidsynthese ist im ZNS von MS-Patienten heraufreguliert. [Calabrese V et al., Disruption of thiol homeostasis and nitrosative stress in the cerebrospinal fluid of patients with active multiple sclerosis: evidence for a protective role of ALC. *Neurochem Res.* 2003 Sep;28(9):1321-8.] Diese Autoren geben folgenden Kommentar: ‚Eine Western-Blot-Analyse zeigte bei MS-Patienten einen verstärkten nitrosativen Stress, der mit einer signifikanten Verringerung von reduziertem Glutathion (GSH) einherging. Erhöhte Konzentrationen von oxidiertem Glutathion (GSSG) und Nitrosothiolen wurden ebenfalls beobachtet. Interessanterweise führte die Therapie von MS-Patienten mit ALC zu einer Verringerung der Konzentrationen von NO-reaktiven Metaboliten und Proteinnitrierung im Liquor sowie zu einer Erhöhung der GSH-Konzentration und des GSH/GSSG-Verhältnisses. Unsere Daten stützen die Hypothese, dass nitrosativer Stress eine wesentliche Folge einer NO-Produktion im Liquor von MS-Patienten ist und weist auf eine möglicherweise wichtige Bedeutung von Acetylcarnitin zum Schutz des Gehirns vor nitrosativem Stress hin, der der Pathogenese von MS zugrunde liegen könnte‘

ALC hat viele prophylaktische Eigenschaften. In tierexperimentellen Modellen hat sich gezeigt, dass es vor akustischer Schädigung des Innenohrs schützen kann. [Kopke R et al., Prevention of impulse noise-induced hearing loss with antioxidants. *Acta Otolaryngol.* 2005 Mar;125(3):235-43.]

In einer Literaturübersicht schließen Ames und Liu, dass sich in Studien von ALC zur Therapie einer geringfügigen kognitiven Störung und leichter Alzheimer-Krankheit im Vergleich zu Placebo signifikante Wirkungen zeigten. [Ames BN, Liu J. Delaying the mitochondrial decay of aging with acetylcarnitine. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Nov;1033:108-16. Übersichtsarbeit .]

Eine ALC-Therapie erwies sich zur Symptomlinderung, insbesondere Linderung von Schmerzen, und Verbesserung der Regeneration von Nervenfasern und Wahrnehmung von Vibration bei Patienten mit bekannter diabetischer Neuropathie als wirksam. [Sima AA et al., Acetyl-L-carnitine improves pain, nerve regeneration, and vibratory perception in patients with chronic diabetic neuropathy: an analysis of two randomized placebo-controlled trials. *Diabetes Care.* 2005 Jan;28(1):89-94.]

In einer Zellkulturstudie erwies sich ALC als wirksamer Schutz gegen eine Schädigung durch Beta-Amyloid (A β), ein neurotoxisches Peptid, das sich bei Alzheimer-Krankheit im Gehirn anreichert. [Dhitavat S, Ortiz D, Shea TB, Rivera ER. ALC protects against amyloid-beta neurotoxicity: roles of oxidative buffering and ATP levels. *Neurochem Res.* 2002 Jun;27(6):501-5.] Diese Autoren fanden heraus, dass ALC den oxidativen Stress und Zelltod verringerte, der durch die Neurotoxizität von Beta-Amyloid hervorgerufen wurde. Sie geben folgenden Kommentar: ‚A β depletierte die ATP-Spiegel, was darauf hinweist, dass A β neurotoxisch sein könnte, teilweise durch Beeinträchtigung der neuronalen Energie. ALC verhinderte eine ATP-Depletion. Daher vermittelt ALC möglicherweise seine positiven Wirkungen über die Pufferung von oxidativem Stress und Aufrechterhaltung der ATP-Spiegel.‘ Das ist besonders interessant im Hinblick auf eine chronische Infektion mit *Chlamydia pneumoniae*; Die Mechanismen der Verstärkung einer oxidativen Schädigung durch ATP-Mangel sind möglicherweise ähnlich. Elektronenmikroskopie-Studien haben gezeigt, dass replizierende Chlamydien sich immer in der Nähe von Mitochondrien befinden, sie sind obligate Energieparasiten, ihre Stoffwechselfunktion verläuft umgekehrt wie die der Mitochondrien. [Übersichtsarbeit von Stratton CW, The pathogenesis of systemic chlamydial infections: theoretical considerations of host-cell energy depletion and its metabolic consequences. *Antimicrobics and infectious diseases newsletter.* 1997; 16 (5) 33-38.]

Eine oxidative Schädigung ist möglicherweise bei einem Neuronenverlust im Zusammenhang mit dem Alterungsprozess von wesentlicher Bedeutung. In einem Rattenmodell zeigten Liu et al., dass eine oxidative Schädigung von Nukleinsäuren (8-

Hydroxyguanosin und 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosin) mit zunehmendem Alter im Hippocampus zunahm, einer Hirnregion, die dafür zuständig ist, aus unmittelbar Erlebtem Erinnerungen zu generieren. Eine oxidative Schädigung von Nukleinsäuren trat vorwiegend in der RNA auf. Eine Zufuhr von ALC und/oder α -Liponsäure reduzierte die Menge oxidiertes RNA signifikant, am wirksamsten war eine Kombination aus beiden. [Liu J et al., Memory loss in old rats is associated with brain mitochondrial decay and RNA/DNA oxidation: partial reversal by feeding acetyl-L-carnitine and/or R- α -lipoic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Feb 19;99(4):2356-61. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002 May 14;99(10):7184-5.]

Alpha-Liponsäure

Alpha-Liponsäure spielt eine wesentliche Rolle bei der Energieproduktion der Mitochondrien. Sie ist auch ein starkes Antioxidans. Bei Gesunden wird sie in ausreichender Menge im Körper synthetisiert. Bei chronischem oxidativem Stress kann jedoch ein Mangel herrschen, bei einem Mangel wird die antioxidative Funktion zuerst beeinträchtigt. Starke antioxidative Eigenschaften hat die reduzierte Form, Dihydroliponsäure (DHHLA). [Übersichtsarbeit von Biewenga GP et al., The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmacol*. 1997 Sep;29(3):315-31]

ALA fängt Hydroxylradikale, hypochlore Säure, Peroxinitrit und Singulett-Sauerstoff ab. DHHLA fängt auch Superoxid- und Peroxylradikale ab und kann Thioredoxin, Vitamin C und Glutathion regenerieren, was wiederum Vitamin E rezyklisieren kann. [Übersichtsarbeit von Packer L et al., Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition*. 2001 Oct;17(10):888-95.]

ALA kann auch anorganisches Quecksilber chelatieren und die Ausscheidung dieses Metalls über die Galle verstärken, wie in tierexperimentellen Modellen gezeigt wurde. [Gregus Z et al., Effect of lipoic acid on biliary excretion of glutathione and metals. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1992 May;114(1):88-96.] ALA kann auch eine oxidative Schädigung bessern, die durch das toxische Metall Cadmium hervorgerufen wurde. [Bludovska M et al., The influence of α -lipoic acid on the toxicity of cadmium. *Gen Physiol Biophys*. 1999 Oct;18 Spec No:28-32] Cadmium und Quecksilber sind im ZNS überaus toxisch.

Coenzym Q10 (Ubiquinon)

Coenzym Q10 (CoQ10, Ubiquinon) ist ein fettlösliches Molekül, das im hydrophoben Kern der Phospholipid-Doppelschicht der inneren Mitochondrienmembran aktiv ist, dort steuert es den Elektronentransfer in der Elektronentransportkette.

CoQ10 dient auch als wichtiges Antioxidans, insbesondere innerhalb des Mitochondriums.

CoQ10 wird bei Kindern und Jugendlichen ausreichend synthetisiert, die Fähigkeit des Körpers, CoQ10 zu synthetisieren, sinkt jedoch überraschend früh im Erwachsenenalter ab. [Kalen A et al., Age-related changes in the lipid compositions of rat and human tissues. *Lipids*. 1989 Jul;24(7):579-84.] Ab der Lebensmitte sind die meisten Menschen auf CoQ10 aus der Nahrung angewiesen.

Eine Lipidperoxidation, verursacht durch eine Schädigung durch freie Radikale, verringert die CoQ10-Spiegel in den Zellen. [Forsmark-Andree P et al., Lipid peroxidation and changes in the ubiquinone content and the respiratory chain enzymes of submitochondrial particles. *Free Radic Biol Med*. 1997;22(3):391-400.] Sinken die CoQ10-Spiegel, beginnt ein Teufelskreis aus Lipidperoxidation und CoQ10-Mangel, der zu einer Schädigung der Mitochondrien führt. Aejmelaeus et al. geben folgenden Kommentar: „Die Abnahme ist bei Männern unter 50 Jahren am stärksten. Bei älteren Menschen bleiben die Werte in niedrigen Konzentrationen stabil. Eine Zufuhr von CoQ10 verdoppelt die Anzahl von Ubiquinol-10-haltigen Low-Density-Lipoprotein- (LDL-)

Molekülen und bewirkt daher möglicherweise eine Hemmung der LDL-Oxidation.' [Aejmelaeus R et al., Ubiquinol-10 and total peroxy radical trapping capacity of LDL lipoproteins during aging: the effects of Q-10 supplementation. *Molecular Aspects of Medicine* 18(Suppl.) (1997), s113-s120.]

CoQ10 schützte in tierexperimentellen Modellen vor einer toxischen Schädigung von Neuronen. [Beal MF et al., Coenzyme Q10 and nicotinamide block striatal lesions produced by the mitochondrial toxin malonate. *Ann Neurol.* 1994 Dec;36(6):882-8] Es schützte auch vor einer neurologischen Schädigung durch Endotoxine. [Chuang YC et al., Neuroprotective effects of coenzyme Q10 at rostral ventrolateral medulla against fatality during experimental endotoxemia in the rat. *Shock.* 2003 May;19(5):427-32.]

Es hat sich gezeigt, dass eine Kombination aus Antioxidantien (Acetyl-L-Carnitin, CoQ10 und Omega-3-Fettsäuren) das Sehvermögen bei einer altersbedingten Makuladegeneration (AMD) besserte. [Feher J et al., Improvement of visual functions and fundus alterations in early age-related macular degeneration treated with a combination of acetyl L-carnitine, n-3 fatty acids, and coenzyme Q10. *Ophthalmologica.* 2005 May-Jun;219(3):154-66.] Die AMD ist eine Erkrankung mit multifaktorieller Ätiologie, ein Faktor ist eine chronische Infektion mit *Chlamydia pneumoniae* [Ishida O et al., Is *Chlamydia pneumoniae* infection a risk factor for age related macular degeneration? *Br J Ophthalmol.* 2003 May;87(5):523-4; Kalayoglu MV et al., Serological association between *Chlamydia pneumoniae* infection and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2003 Apr;121(4):478-82; Robman L et al., Exposure to *Chlamydia pneumoniae* Infection and Progression of Age-related Macular Degeneration. *Am J Epidem* 2005 161(11):1013-1019.] Die AMD ist charakterisiert durch eine Depletion und Schädigung der Mitochondrien. [Feher J et al., Mitochondrial alterations of retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *Neurobiol Aging.* 2005 Jun 22.] Die AMD kann als Paradigma von chronisch progredienten Infektionen mit *Chlamydia pneumoniae* angesehen werden, die Besserung durch eine antioxidative Therapie ist signifikant.

Melatonin

Melatonin (MEL), ein Indol, wurde ursprünglich als Hormon beschrieben, das aus L-Tryptophan in der Epiphyse im Gehirn synthetisiert wird. Es zeigte sich, dass es die Schlafmuster reguliert. Seit seiner Entdeckung hat sich herausgestellt, dass dieses bemerkenswerte Molekül zahlreiche und unterschiedliche Wirkungen in der Zelle hat. MEL ist ein potentes Antioxidans, es schützt die Mitochondrien vor oxidativem Stress. [Übersichtsarbeit von Leon J, Acuna-Castroviejo D, Sainz RM, Mayo JC, Tan DX, Reiter RJ. melatonin and mitochondrial function. *Life Sci.* 2004 Jul 2;75(7):765-90.] MEL wirkt auch direkt an der Elektronentransportkette, es verstärkt die ATP-Synthese und verhindert gleichzeitig die oxidative Schädigung, die mit einer derartigen Zunahme einhergeht. [Acuna-Castroviejo D, Escames G, Leon J, Carazo A, Khaldy H. Mitochondrial regulation by melatonin and its metabolites. *Adv Exp Med Biol.* 2003;527:549-57.] Diese Autoren fanden auch heraus, dass MEL die Spiegel des wichtigen Antioxidans Glutathion wieder herstellte.

MEL ist ein rasch lösliches, mobiles Molekül und kann einfach in jedes Gewebe, in jede Zelle oder in jeden Zellbestandteil eindringen. [Übersichtsarbeit von Harde land R, Pandi-Perumal SR. melatonin, a potent agent in antioxidative defense: Actions as a natural food constituent, gastrointestinal factor, drug and prodrug. *Nutr Metab* (Lond). 2005 Sep 10;2(1):22.] Diese Autoren beobachteten, dass MEL ein normaler Nahrungsbestandteil ist, was ungewöhnlich ist für ein Hormon. Es findet sich in Hefen und Pflanzen, vor allem in Walnüssen. MEL in der Nahrung kann die Blutspiegel deutlich beeinflussen. [Reiter RJ, Manchester LC, Tan DX. Melatonin in walnuts: Influence on levels of melatonin and total antioxidant capacity of blood. *Nutrition.* 2005; 21(9): 920-4.] Die Tatsache, dass MEL ein normaler Nahrungsbestandteil ist, nimmt einige Bedenken, die man möglicherweise hat, wenn man es als Nahrungszusatz verwendet.

MEL schützt vor einer durch Endotoxine hervorgerufenen Lipidperoxidation. [Sewerynek E, Melchiorri D, Chen L, Reiter RJ. Melatonin reduces both basal and bacterial lipopolysaccharide-induced lipid peroxidation in vitro. *Free Radic Biol Med.* 1995 Dec;19(6):903-9.] Das ist im ZNS besonders wichtig, in dem die wesentlichen Lipide durch andere Antioxidantien relativ wenig geschützt werden.

Reiter et al. beobachten in einer umfassenden Übersichtsarbeit: ‚Melatonin reduziert über mehrere Wege oxidativen Stress. Das Indol [Melatonin] ist ein effektiver Fänger sowohl des hoch toxischen Hydroxylradikals, das aus einer Reduktion von Sauerstoff um 3 Elektronen entsteht, als auch des Peroxylradikals, das bei der Oxidierung ungesättigter Fettsäuren entsteht und so toxisch ist, dass es eine Lipidperoxidation fördert. Zudem kann Melatonin einige wichtige antioxidative Enzyme, z.B. Superoxiddismutase, Glutathionperoxidase und Glutathionreduktase, stimulieren. In *In-vivo*-Tests zeigte sich, dass Melatonin in pharmakologischen Dosierungen eine makromolekulare Schädigung verringern kann, die infolge einer Vielzahl toxischer Substanzen entsteht, Xenobiotika und experimenteller Paradigmen, die die Bildung freier Radikale induzieren. In diesen Studien hat sich gezeigt, dass Melatonin eine oxidative Schädigung infolge einer Vergiftung durch Paraquat, einer Gabe von Kaliumcyanid, einer Therapie mit Lipopolysacchariden, einer Injektion von Kainsäure, der Zufuhr von Karzinogenen, einer Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff usw. entgegenwirkt. Zudem reduziert es die Oxidierung von Makromolekülen, die bei starker Anstrengung oder Reperfusion nach Ischämie auftritt. In experimentellen Modellen, die verwendet werden, um neurodegenerative Veränderungen bei Alzheimer- oder Parkinson-Krankheit zu untersuchen, hat sich gezeigt, dass Melatonin die neuronale Schädigung verringern kann. Wesentliche Merkmale dieses Antioxidans sind, dass es nicht toxisch ist, einfach morphophysiologische Barrieren durchdringt und in subzelluläre Kompartimente eindringt.‘ [Reiter RJ, Carneiro RC, Oh CS. Melatonin in relation to cellular antioxidative defense mechanisms. *Horm Metab Res.* 1997 Aug;29(8):363-72.]

Es hat sich gezeigt, dass MEL die Produktion von durch Endotoxinen induziertem Tumornekrosefaktor-alpha hemmt [Sacco S et al., Mechanism of the inhibitory effect of melatonin on tumor necrosis factor production in vivo and in vitro. *Eur J Pharmacol.* 1998 Feb 19;343(2-3):249-55.] und in einem tierexperimentellen Modell immunregulatorische Wirkungen über T-Helfer-2- (TH2-) Zellprodukte ausübte. Th2-Produkte können die Sekretion und/oder Wirkung inflammatorischer Zytokine modulieren, die eine wichtige Rolle in der Entwicklung des septischen Schocks haben, der mit einer Endotoxinämie im Zusammenhang steht. [Maestroni GJ. melatonin as a therapeutic agent in experimental endotoxic shock. *J Pineal Res.* 1996 Mar;20(2):84-9.]

Post-mortem-Studien zeigten verringerte Spiegel von MEL im Liquor in den Ventrikeln von Personen, die an Alzheimer-Krankheit (AD) gestorben waren, im Vergleich zu altersgleichen Kontrollprobanden. Die MEL-Spiegel im Liquor waren jedoch bei Personen, die an Demenz im fortgeschrittenen Stadium verstorben waren, einheitlich gering, unabhängig von ihrem Alter. [Liu RY et al., Decreased melatonin levels in postmortem cerebrospinal fluid in relation to aging, Alzheimer's disease, and apolipoprotein E-epsilon4/4 genotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jan;84(1):323-7.] Es zeigte sich, dass eine MEL-Depletion bei AD relativ früh auftritt. [Zhou JN et al., Early neuropathological Alzheimer's changes in aged individuals are accompanied by decreased cerebrospinal fluid melatonin levels. *J Pineal Res.* 2003; 35(2): 125-30.] Ein Verlust des Tagesrhythmus der MEL-Spiegel kann den ersten klinischen Anzeichen der Erkrankung vorausgehen. [Wu YH et al., Molecular changes underlying reduced pineal melatonin levels in Alzheimer disease: alterations in preclinical and clinical stages. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Dec;88 (12): 5898-906.] MEL verbesserte den abendlichen Zustand erhöhter Erregung und verbesserte kognitive und nicht kognitive Funktionen bei Patienten mit AD in kleinen kontrollierten Studien. [Brusco LI et al., Melatonin treatment stabilizes chronobiologic and cognitive symptoms in Alzheimer's disease. *Neuro Endocrinol Lett.* 2000; 21(1): 39-42; Cardinali DP et al., The use of melatonin in

Alzheimer's disease. *Neuro Endocrinol Lett.* 2002;23 Suppl 1:20-3; Asayama K, et al., Double blind study of melatonin effects on the sleep-wake rhythm, cognitive and non-cognitive functions in Alzheimer type dementia. *J Nippon Med Sch.* 2003; 70(4): 334-41.] Interessanterweise dauerte es mehrere Wochen, bis positive Wirkungen eintreten, was auf andere Wirkungen als die einer Sedierung hinweist, die unmittelbar eintritt. In einer weiteren, größeren multizentrischen Studie zeigte sich kein Nutzen von Melatonin bei Schlafstörungen bei Alzheimer-Demenz. [Singer C, et al., Alzheimer's Disease Cooperative Study. A multicenter, placebo - controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep.* 2003; 26(7): 893-901.] Die Aktigraphie, die jedoch in den meisten Studien zu Melatonin bei Schlafstörungen bei Alzheimer-Krankheit als Untersuchungsverfahren angewendet wurde, misst jedoch nicht den Schlaf direkt. Studien, in denen polysomnographische Messungen erfolgten, mit denen der Schlaf direkt gemessen wurde, die jedoch eingreifend sind, scheinen selten zu sein.

Schlafstörungen sind bei MS häufig, der normale zirkadiane Schlaf-Wachrhythmus verflacht, was zu Wachheit nachts und Müdigkeit tagsüber führt. [Fleming WE, Pollak CP. Sleep disorders in multiple sclerosis. *Semin Neurol.* 2005 Mar;25(1):64-8. Übersichtsarbeit.] Das könnte Folge einer verringerten nächtlichen Biosynthese von MEL sein. [Wu YH et al., Molecular changes underlying reduced pineal melatonin levels in Alzheimer disease: alterations in preclinical and clinical stages. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Dec;88 (12): 5898-906.] Eine verringerte MEL-Biosynthese steht mit einer Verkalkung der Epiphyse im Zusammenhang. [Kunz D et al., A new concept for melatonin deficit: on pineal calcification and melatonin excretion. *Neuropsychopharmacology.* 1999 Dec; 21(6):765-72.] Eine Verkalkung der Epiphyse ist bei MS häufig. [Sandyk R, Awerbuch GI. The pineal gland in multiple sclerosis. *Int J Neurosci.* 1991 Nov;61(1-2): 61-7.] Die nächtlichen MEL-Spiegel waren tatsächlich bei 11 von 25 Patienten mit MS niedriger als die Tagesspiegel. [Sandyk R, Awerbuch GI. Nocturnal plasma melatonin and alpha-melanocyte stimulating hormone levels during exacerbation of multiple sclerosis. *Int J Neurosci.* 1992 Nov-Dec;67(1-4):173-86. Übersichtsarbeit] MEL ist ein starkes Antioxidans im Gehirn, es wäre zu erwarten, dass ein chronischer Mangel eine weit verbreitete oxidative Schädigung des ZNS ermöglicht. [Reiter RJ et al., Reactive oxygen intermediates, molecular damage, and aging. Relation to melatonin. *Ann N Y Acad Sci.* 1998 Nov 20;854:410-24. Review.]

MEL kann auch einen durcheinander gebrachten Steroidstoffwechsel korrigieren. Die Achse Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren (ein klassischer Weg, über den Cortisol als Reaktion auf akuten und chronischen Stress freigesetzt wird) ist bekanntermaßen bei MS gestört. Im Liquor von MS-Patienten fand sich eine Aktivierung von Corticotropin-releasing-Hormon- (CRH-) Neuronen und eine Erhöhung des Cortisol-Spiegels, was auf eine Aktivierung der HPA-Achse bei dieser Erkrankung hinweist. [Huitinga I et al., The hypothalamo - pituitary - adrenal axis in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;992:118-28. Übersichtsarbeit] Der Basalspiegel von Cortisol ist im Liquor von MS-Patienten signifikant erhöht. [Erkut ZA et al., Cortisol is increased in postmortem cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients: relationship with cytokines and sepsis. *Mult Scler.* 2002; 8(3): 229-36.] Chronisch erhöhte Cortisolspiegel aufgrund einer Aktivierung von CRH-Neuronen können schädlich sein, insbesondere für den Hippocampus, den Bereich des Gehirns, in dem das Gedächtnis gebildet wird. [Lupien SJ et al., The Douglas Hospital Longitudinal Study of Normal and Pathological Aging: summary of findings. *J Psychiatry Neurosci.* 2005;30 (5): 328-34.] In einer tierexperimentellen Studie zeigte sich, dass diese Atrophie reversibel war. [Magarinos AM, Deslandes A, McEwen BS. Effects of antidepressants and benzodiazepine treatments on the dendritic structure of CA3 pyramidal neurons after chronic stress. *Eur J Pharmacol.* 1999; 371(2-3): 113-22.] In einer weiteren tierexperimentellen Studie führte jedoch die Zufuhr von MEL über die Nahrung zu einer Senkung des CRH im Hypothalamus. [Konakchieva R et al., Chronic melatonin treatment and the hypothalamo - pituitary - adrenal axis in the rat: attenuation of the secretory response to stress and effects on hypothalamic neuropeptide content and release. *Biol Cell.* 1997; 89(9):587-96.] Diese Autoren geben folgenden Kommentar: „MEL verringert die adrenocorticale

Reaktion auf Stress und beeinflusst Biosynthese, Freisetzung und Ansprechen von Glucocorticoid auf die Förderung der Sekretion durch ACTH im Hypothalamus. ` Depression ist eine weitere Erkrankung, die durch eine Dysregulation der HPA-Achse ausgelöst werden kann (möglicherweise im Zusammenhang mit proinflammatorischen Zytokinen.) [Übersichtsarbeit von Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005; 29(2): 201-17.]

Melatonin scheint also ein wertvoller Nahrungszusatz bei Erkrankungsformen zu sein, die durch oxidativen Stress gekennzeichnet sind.

Abschließende Bemerkungen

Eine Verringerung des mitochondrialen Stresses über Nahrungszusätze scheint bei chronischen Infektionen mit intrazellulären Pathogenen wie *Chlamydia pneumoniae* eine sehr vernünftige therapeutische Strategie mit geringem Risiko zu sein. Die chronische Freisetzung von Endotoxinen bei fortdauernden Infektionen führt zu einer starken proinflammatorischen Immunreaktion. Das führt zur Bildung zahlreicher freier Radikale, die eine starke oxidative Schädigung hervorrufen und Teufelskreise von Depletion von Antioxidantien und Produktion weiterer freier Radikale in Gang setzen. Es ist wahrscheinlich, dass die Freisetzung von Endotoxinen weiter erfolgt, lange nachdem die Keime durch Antibiotika abgetötet wurden, da die Wirtszellen im Rahmen einer Zellerneuerung abgebaut werden.

Die Risiken eines Nahrungszusatzes sind gering, wenn reine Substanzen verwendet werden.

Ist die Infektion behoben und die Heilung erreicht, können die Nahrungszusätze verringert werden und es kann eine geeignete ausgewogene Ernährung folgen.

Achtung

Diese Übersichtsarbeit wurde von einem praktisch tätigen Mediziner und Mikrobiologen ohne spezielle Kenntnisse von Zellbiologie, Ernährung oder Biochemie erstellt; auf dieser Seite finden sich nur lückenhafte Informationen. Chronische Infektionen werden schnell multifaktoriell, und die Anforderungen an eine effiziente Therapie gehen über die traditionellen medizinischen Disziplinen hinaus.

Eingestellt am 2. Oktober 2005, überarbeitet am 9. August 2011