

Doz. Dr. sc. med. Bodo Kuklinski
Facharzt für Innere Medizin Umweltmedizin

**Diagnostik- und Therapiezentrum
für umweltmedizinische Erkrankungen**
Leitung: Doz. Dr. sc. med. Bodo Kuklinski

Abschrift

Wielandstr. 7
D – 18055 Rostock
Tel.: 0381-490 74 70
Fax: 0381-490 74 72

Doz. Dr. sc. med. Bodo Kuklinski Wielandstr. 7 D - 18055 Rostock

**Wissenschaftlich begründetes, umweltmedizinisches
fachinternistisches Gutachten
über**

**geb. am
wh.:
AZ:**

**im Rechtsstreit gegen die Süddeutsche
Krankenversicherung Felbach**

Das Gutachten wurde nach Aktenlage erstellt, da der Kläger aus gesundheitlichen Gründen den Gutachter zwecks Anamneseerhebung und klinischer Untersuchung nicht aufsuchen konnte.

Zur Aktenlage:

Der Kläger erkrankte in den 70er Jahren an neurologischen Symptomen. Während eines stationären Aufenthaltes in der Neurologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Pforzheim vom 11.5. bis 28.5.1993 wurde die Diagnose einer Multiplen Sklerose (MS) gestellt. Es wurde stationär eine Cortisontherapie eingeleitet. Ab 1993 wurde der Kläger durch Herrn Dr. behandelt. Aufgrund seiner erhobenen Befunde stellte er die Diagnosen:

- Multiple Sklerose
- multiple sensomotorische Ausfälle
- Zustand nach Auto-Immunitis (Netzhautentzündung)

- Verdacht auf Schwermetallintoxikation
- Verdacht auf Autoimmunerkrankung
- Verdacht auf Immunkomplexerkrankung

Aus den Diagnosen läßt sich ableiten, daß Dr. ... als primär schädigende Noxe eine stattgehabte Schwermetallintoxikation annahm. Als deren Folge entwickelten sich Autoimmunphänomene mit Hirn- und Netzhautbeteiligung. Die Hirnbeteiligung äußerte sich im Bild der "MS" und in mehreren nervalen Ausfällen der Sensibilität und der Motorik. Er schlug folgende Therapiemaßnahmen vor:

- orale Autoantikörpersensibilisierung
- Quecksilbermobilisation mit Dimercaptopropansulfonat (DMPS)
- enzymatische Therapie mit Wobe-Mugos-Tabletten
- unspezifische Immunstimulation durch
 - o Thymus-Präparate (Thymo-Glanduletten)
 - o ggf. pflanzliche Hormonmodulatoren
 - o ggf. biologische Immunstimulatoren, -modulatoren

Seitens mehrerer behandelnder Ärzte wurden verordnet:

1. Demes C: Multivitaminpräparat mit (pro 100g):

- | | |
|-----------------------|-----------------------|
| - Nikotinsäureamid: | 1,33 g (= Vit. B3) |
| - Ca-Panhotenat: | 1,21 g (= Vit. B5) |
| - Pyridoxinchlorid: | 0,205 g (= Vit. B6) |
| - Riboflavin: | 0,18 g (= Vit. B2) |
| - Thiamin-Mononitrat: | 0,164 g (= Vit. B1) |
| - Folsäure: | 19 mg (ein B-Vitamin) |
| - Biotin: | 19 mg (ein B-Vitamin) |
| -Vitamin B12: | 0,6 mg |

Es handelte sich um ein Vitamin-B-Komplex-Präparat.

2. Emepa

Es enthält Eicosapentaensäuren der Omega-3-Familie. Emepa wurde durch Ameu-Omega ersetzt. Ameu-Omega enthält Lachsöl zu 500 mg/Kapsel mit einem Anteil an 175 mg Omega-3-Polyenfettsäuren.

3. Antoxal plus:	Selen:	50 µg pro Kapsel
	Vitamin C:	75 mg pro Kapsel
	Vitamin E:	25 I. E. pro Kapsel
	β-Carotin:	7,5 mg pro Kapsel
	Magnesium:	40 mg pro Kapsel

4. Vitamin E forte: 400 mg Vitamin E pro Kapsel

5. Pinimentholbad-N-Badezusatz mit (pro 100 g):

- Eucalyptusöl:	13,13 g
- Campher:	2,15 g
- Menthol:	0,65 g

6. Zuckertee mit dem Inhalt (pro Gramm):

- Gänsefingerkraut:	20 mg
- Brombeerblätter:	30 mg
- Lindenblüten:	20 mg
- Heidelbeerkraut:	30 mg

7. Nasivin: Als flüssiger Badezusatz enthält es (pro 100 g):

- Eucalyptusöl:	15g
- Fenchelöl:	2,5 g
- Thymianöl:	2 g
- Salbeiöl:	1 g
- Campher:	0,5 g

8. Gelbe Taubaenel:

- Taubnessel
- Goldrute
- Labkraut

Der Zuckertee wurde zur Senkung des Blutzuckers, Nasivin und Pinimenthol zur Behandlung eines Erkältungsinfektes verschrieben. Nach telefonischer Befragung des Klägers bewirkten die unter Punkt 1 bis 4 genannten Medikamente, - daß ein erneuter Schub der "MS" erst nach 2½ Jahren eintrat und - sich der Allgemeinzustand besserte. Er habe sich "nicht mehr so elend, ausgelaugt und schwindelig" gefühlt.

Gegenwärtig spritzt er sich Interferon beta1a (Avonex), von dem ein weiterer Progredienzstop der MS erwartet wird.

Vom Hausarzt Dr....., ..., am 6.12.2000 veranlaßte Blutanalysen ergaben folgende Werte:

	Wert	Referenzbereich
Magnesium im Serum	0,85 mmol/l	0,73 – 1,05
Serotonin	21 ng/ml	10 – 300
Zink im Serum	81 µg/dl	72 – 136
Pyridoxinsäure im Urin	0,28 mg/24 h	0,5 – 1,2
Kryptopyrrol im Urin	15 µg/dl	< 15
Histamin	25 ng/ml	30 – 60
Spermidin	0,48 µg/ml	0,6 – 0,8
Spermin	0,8 µg/ml	1,2 – 1,5
Nikotinamid	15 µg/l	10 – 100

Zum Erkrankungsbild der MS:

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine Nervenerkrankung, die mit Entmarkungsherden im Hirn einhergeht. Sie stellt kein klares Erkrankungsbild dar, sondern ein Symptom tieferliegender Ursachen. Diskutierte pathogenetische Mechanismen sind:

- Schwermetallbelastung (6, 7, 14)
- Biocidbelastung durch neurotoxische Insektizide
- posttraumatische Läsionen im Kopf- und Halswirbelsäulenbereich
- Infektionen mit Ausbildung von Autoimmunphänomenen gegen Nervengewebe (18)
- chronische Defizite an B-Vitaminen

Die diskutierten Ursachen können nicht streng voneinander getrennt werden, da Schwermetalle ebenso wie chronische Infektionen Autoimmunmechanismen auslösen können.

Vom Verlauf her dringen aktivierte T-Lymphocyten (CD4-Helferzellen) aus irgendeinem Grund aus dem Blut durch die Bluthirnschranke in das Hirn und lösen in regional bevorzugten Arealen eine Entzündungsreaktion aus. Aktivierte und freigesetzte Gewebshormone locken Fresszellen an, die weitere Entzündungsmediatoren sezernieren und letztendlich weiße Hirnsubstanz (Myelin) zerstören. Wodurch die Helferzellen aktiviert werden ist unklar. Bei 20 % der MS-Kranken verläuft die MS chronisch progredient, bei 80 % schubweise. Es gibt territoriale Unterschiede mit einem Nord-Südgefälle. Hohe Erkrankungsraten finden sich in den nordeuropäischen Ländern.

Die wesentlichsten pathobiochemischen Befunde bei der MS sind:

- Demyelinisierung (Entmarkung)
- aktivierte T-Lymphocyten und Fresszellen, die gegen Nervengewebe als Entzündungsreaktion vorgehen

- Defizite an Nervenbotenstoffen, insbesondere von Serotonin und Melatonin. Serotonin wandelt sich in Melatonin um, das hochkonzentriert in der Zirbeldrüse vorkommt.
- Verarmung an mehrfach ungesättigten Fettsäuren mit zwei und mehr Doppelbindungen (1)
- oxidativer Stress (Freisetzung von Radikal-Molekülen)

In der wissenschaftlichen Diskussion laufen bis heute die Diskussionen über kausale und sekundäre Mechanismen: was ist primär auslösend und was ist ein Epiphänomen?

Je nach Schule der Wissenschaftler sehen Immunologen die primäre Ursache in einer Entgleisung des Immunsystems. Andere betrachten diese Immunstörungen als Epiphänomen und führen die primäre Ursache auf eine Erkrankung der Zirbeldrüse zurück, da sich bei 100 % der MS-Kranken hier Verkalkungen und ausgesprochen niedrige Serotonin- und Melatoninspiegel finden. Molekularbiologen favorisieren den oxidativen Stress als Ursache. Hierbei entstehen radikalische Atome, Moleküle mit oxidierender Wirkung, die besonders die hochempfindlichen ungesättigten Fettsäuren verbrennen und damit Membraneigenschaften derart verändern, daß sie als Neo-Antigene wirken, die vom Organismus als "fremd" angesehen werden. Dieser versucht durch eine Entzündungsreaktion dieses "Fremd" abzuräumen, was bei entsprechender Chronizität und fehlender Reparaturkapazität zu Defekten der weißen Hirnsubstanz führt. Je nach pathogenetischen Gesichtspunkten variieren auch die Therapieansätze.

Zusammengefasst bleibt festzustellen, daß es keinen wissenschaftlich begründbaren Konsens über die Ursache der MS gibt. Hieraus resultieren auch unterschiedliche Therapieansätze. Eine Heilung der "MS" ist bisher nicht möglich.

In Deutschland ist die Autoimmun-Hypothese Ausgangspunkt für eine immunsuppressive Therapie mit Cortison im akuten Schub, nichtsteroidalen Antirheumatika, Immunsuppressiva und seit einigen Jahren mit Beta-Interferon.

Untersuchungen der Serotonin-, Vitamin-B6- und Fettsäurenkonzentrationen werden nicht durchgeführt.

Vom Einsatz des Interferons beta-1a als Zytokin erhofft man sich bessere Erfolge. Obwohl ihre pharmakokinetischen Eigenschaften und ihre Wirkung bei systemischer Anwendung nicht voll geklärt sind, auch oft Neben- und Intoleranzwirkungen auslösen, nutzt man die antivirale und -bakterielle Wirksamkeit aus. IF beta hemmen die Virenvermehrung und steigern die Virusresistenz des Organismus. Mit dieser Behandlung versucht man die MS-, Rezidive / Schübe zu verhindern, da diese erfahrungsgemäß durch Virusinfektionen, -infekte ausgelöst werden. Ein Viertel der MS-Schübe stehen im Zusammenhang mit Infekten, insbesondere zu denen, die durch Adenoviren verursacht werden (23).

Die Interferontherapie heilt folglich nicht, sie soll Schübe verhindern. Eine Monatspackung kostet 2.200- DM, falls pro Woche eine Injektion wie bei dem Kläger erfolgt.

Andere Kliniker sehen in der Behandlung des oxidativen Stresses das primäre Therapieziel, um Membranstrukturen vor der pathologischen Lipidperoxidation durch Sauerstoff- und NO-Radikale zu schützen. Sie wird als Ursache der Autoimmunreaktion angesehen.

Die Antioxidantientherapie setzt sich zunehmend bei der Behandlung chronischer Erkrankungen des zentralen Nervensystems durch. Die Überlegung beruht auf dem Wissen, daß das Hirn 20 % des Gesamt-O₂-Umsatzes des Organismus verbraucht. Durch diesen hohen Sauerstoffverbrauch ist die Bildungsrate von O₂-Radikalen-Molekülen sehr hoch. Andererseits besitzt das Hirn nur einen schwachen Antioxidantienschutz, so daß schnell ein Verbrauch an mehrfach ungesättigten Fettsäuren zu verzeichnen ist. Die Verarmung an mehrfach ungesättigten Fettsäuren (Linol-, Arachidonsäure und Omega-3-Fettsäuren) ist bei MS lange bekannt (1). Durch oxidativen Stress wird insbesondere Arachidonsäure freigesetzt, die als Vorläufer hochentzündlicher Leukotriene die Entzündung einleitet. Therapiemaßnahmen berücksichtigen dies, indem durch Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren, z. B. Eicosa- und Docosahexaenfettsäuren - Fettsäuren mit 5 und 6

Doppelbindungen - allmählich die Arachidonsäure aus den Fettstrukturen verdrängt wird. Die o. g. Fettsäuren finden sich hochkonzentriert in Fischölen von Kaltwasserfischen. Aus diesen Fettsäuren werden Leukotriene gebildet, die Entzündungsreaktionen abschwächen. Da diese hochungesättigten Fettsäuren gegenüber O₂ anfällig sind, bedürfen sie stets eines Schutzes durch antioxidative Vitamine.

Polyenfettsäuren spielen im postsynaptischen Spalt bei der nervalen Impulsübertragung von Nervenbotenstoffen eine wichtige Rolle. Als Antioxidantien werden fett-, wasserlösliche Vitamine, Spurenelemente wie Selen und Zink sowie Pflanzenflavonoide eingesetzt. In der wissenschaftlichen Literatur finden sich Publikationen, daß auf dieser Basis chronische Nervensystemerkrankungen behandelt werden (3, 10, 11, 12, 13, 16, 17, 19, 20, 21, 22), wie:

- Multiple Sklerose
- Morbus Parkinson
- Alzheimer Demenz
- Amyotrophe Lateralsklerose
- Tardive Dyskinesie
- Mongolismus
- Neuronale Lipofuszinose
- Schlaganfall
- Alkoholismus
- Epilepsien
- Kopftraumata
- Schizophrenie

Bei Multipler Sklerose spielt der oxidative Stress eine wichtige Rolle. Erhöhte Hg-Belastung (14), erniedrigte Vitamin-E-Gehalte (15) und niedrige Aktivitäten selenhaltiger Entgiftungsenzyme gegen freie Radikale (Glutathionperoxidasen) werden beschrieben (17).

Da einzelne Vitamine wie Vitamin E, C und B2, B3 Redox-Substanzen sind, also reduzierend als auch oxidierend wirken können, werden Antioxidantien stets im Komplex und seltener singular eingesetzt. Die immunmodulierende Wirkung von Vitamin E ist lange bekannt (8, 9).

In einer britischen Studie wurden bei 290 MS-Patienten Fischöle ordiniert. Der klinische Erfolg war positiv (2). In einer deutschen Studie wurden bei 60 MS-

Patienten Fischöle (2,1 g/Tag), Vitamin E (1,6 g/Tag) und Selen (200 µg/Tag) gegeben. Bei einem Drittel zeigte sich in NMR-Verlaufskontrollen eine deutliche Besserung der Hirnbefunde, bei 5 % waren keine Hirndefekte mehr nachweisbar und bei 11,7 % besserten sich die Befunde (3). Insgesamt besserten sich die klinischen Symptome bei mehr als 40 % (3).

Wertung der ordinierten Medikamente:

Die behandelnden- Ärzte zeigten anhand ihres Ordinationsverhaltens umfassende Grundkenntnisse aus der Grundlagenforschung der Multiplen Sklerose. Sie nutzten diese für eine kostengünstige, wissenschaftlich nachgewiesene und ihrem Patienten nicht schadende Optimaltherapie.

Begründung:

1. Die mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) beeinflussen bei Multipler Sklerose die Membranstabilität, modulieren immunologische und entzündliche Reaktionen, beeinflussen die intra- und interzelluläre Signalübertragung, den Stoffwechsel von Radikalmolekülen wie NO, Peroxynitrit und von Eicosanoiden (37, 41, 43).

Im Liquor (Hirnwasser) und der weißen Hirnsubstanz von MS-Patienten waren mehrfach ungesättigte Fettsäuren erniedrigt gefunden worden (47, 48).

In einer schottischen Doppelblindstudie bei 312 MS-Patienten sanken in zwei Behandlungsjahren die Schwere und Rückfallrate unter PUFA-Therapie (2, 44). In einer deutschen Verlaufsstudie, in der Omega-3-Fettsäuren eingesetzt waren (in Kombination mit Vitaminen), kam es bei über 40 % der Patienten zu einer Besserung (3).

Die Ärzte kannten auch die entzündungsbegünstigende Wirkung von Omega-6-Polyenfettsäuren wie der Linol- und Arachidonsäure. Deren Austausch durch entzündungshemmende Omega-3-Fettsäuren (Fischöle) in Phospholipiden der Hirnsubstanz erfordert eine tägliche Dosierung von mehreren Gramm pro Tag. Damit

wurde die Bildung entzündungsbegünstigender Prostaglandine und Leukotriene reduziert. Die Ordination von Emepa und von Amen-Omega war damit gerechtfertigt.

2. Unabhängig von der auslösenden Ursache der MS laufen auf molekularbiologischer Ebene mit hoher Wahrscheinlichkeit radikalische Prozesse ab. Sie erklären die Verarmung an mehrfach ungesättigten Fettsäuren, aber auch die Defizite an Antioxidantien. Bei MS-Patienten wurden niedrige Coenzym-Q10- und Vitamin-E-Konzentrationen im Blut und damit ein oxidativer Stress nachgewiesen (38). Auch im Hirnwasser von MS-Patienten fand sich ein oxidativer Stress (39, 40) sowie gegenüber Kontrollpatienten erniedrigte Werte an Biotin (50), von Vitamin E (52), B12 und Folsäure (56). Eine Antioxidantientherapie wird durch verschiedene Autoren generell als Basistherapie empfohlen, da sie metabolisch korrigierend und praktisch frei von Nebenwirkung ist (34).

Ohne Blockade dieser oxidierenden Abläufe würden auch die ordinierten Fettsäuren sofort oxidiert werden ("Öl in's Feuer"-Effekt) und die Lipidperoxidation perpetuieren. Zur Unterbrechung der Radikalebildung, -wirkung und als Schutz der ordinierten Polyenfettsäuren ist es erforderlich, diese durch antioxidativ wirkende Vitamine flankierend zu schützen. Der Antioxidantienschutz mehrfach ungesättigter Fettsäuren zeigt sich schon in der Natur. Pflanzenöle mit hohem Anteil an ungesättigten Fettsäuren sind sehr reich an Vitamin E (Sonnenblumen-, Distelöle u. a.). Vitamin E dient deren Schutz gegenüber Oxidation durch Luftsauerstoff. Auch Algen mit hohem Anteil an ungesättigten Fettsäuren enthalten hochkonzentriert antioxidative Vitamine, vor allem B-Vitamine und β -Carotin.

Da im Organismus radikalische Atome/Moleküle sowohl im fettigen (z. B. Zellwände, Hirngewebe) als auch wässrigen Milieu vorkommen, müssen fett- und wasserlösliche Vitamine stets gemeinsam gegeben werden. Außerdem gebieten die Kenntnisse aus der Grundlagenforschung eine Kombinationstherapie.

In der Zellwand unterbricht Vitamin E die krankhafte Peroxidation von mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Dabei wird Vitamin E selbst oxidiert und zu einem toxischen Vitamin-E-Radikal. Es wirkte toxisch auf Hirnzellen (24), würden nicht

andere Antioxidantien Vitamin E wieder reduzieren, z. B. Vitamin C. Oxidiertes Vitamin C selbst wird auch wieder durch andere Vitamine recycelt, d. h. rückreduziert. Diese Redox-Cyclen üben einen Spareffekt auf die Vitamine aus (25).

Das Präparat Antoxal plus war mit seinem Gehalt an Vitamin C, E und β -Carotin in der Behandlung angebracht und diente dem Oxidationsschutz der Fischöle. Das im Antoxal enthaltene Magnesium wirkt als physiologischer Gegenspieler gegen Calcium.

Geschädigte Zellwände, z. B. durch Entzündung oder oxidativen Stress, sind für Ca^{++} -Ionen zu stark durchlässig. Dieses ist für alle lebenden Zellen gefährlich, Magnesiumgaben hemmen unkontrollierte Ca-Einströme in die Zellen. Schon allein die Supplementation von Magnesium, Vitamin D und Calcium zeigte unter zweijähriger Gabe bei MS-Patienten positive Resultate. Gegenüber dem Verlauf vor Behandlungsbeginn sank die erwartete Schubrate um -50 % und das ohne jegliche Nebenwirkungen (60).

Auch der Zusatz von Selen im Antoxal war optimal. In Dänemark – einem Land mit einem der höchsten MS-Erkrankungsraten Europas - wurden durch Prof. Clausen an der Roskilde-Universität hierzu zahlreiche Untersuchungen durchgeführt (16, 17). MS-Patienten haben einen Selenmangel und reagieren somit empfindlicher gegen Schwermetalle und oxidativen Stress. Die optimale Dosierung von Selen liegt bei Erwachsenen mit MS bei 200 μ g pro Tag (3).

3. Bei chronisch degenerativen Hirn-, aber auch chronisch entzündlichen Rheumatoidarthritis-Erkrankungen hat sich die hochdosierte Vitamin-E-Therapie durchgesetzt. Bei entzündlichen und degenerativen Gelenkserkrankungen, bei Amyotropher Lateralsklerose werden heute E-Vitaminsdosen von ein bis mehreren Gramm pro Tag verabreicht (85). Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien wiesen die Vitamin-E-Wirkung nach (86).

Da die Standardtherapie der MS mit Cortikoiden und Immunsuppressiva aus der Rheumatologie abgeleitet wurde (die MS wird als "Rheumatismus des Gehirns"

angesehen), hat sich auch hier die hochdosierte Vitamin-E-Therapie etabliert. Außerdem ist eine erfolgreiche Therapie von MS mit hochdosiertem Vitamin E in der wissenschaftlichen Literatur bekannt (3). Die Ordination von Vitamin E forte war folglich begründet.

Dem oxidativen Stress im MS-Gehirn scheint eine größere Rolle zuzukommen als bisher vermutet. Auf molekularbiologischer Ebene wird dieser durch Schwermetalle, fettlösliche, insbesondere chlororganische Biocide, Lösemittel, Zuckereiweißkomplexe, sekundäre Stoffwechselprodukte wie Homocystein, NO, Peroxinitrit, 4-Hydroxynonenal, aber auch Virusinfektionen ausgelöst. Auch Fresszellen wie Makrophagen erzeugen freie Radikal-Substanzen wie $H_2O_2^-$, O_2° - (Superoxid) und HOCl (Hypochlorsäure). Letztgenannte Entzündungszellen töten oder zerstören mit ihren Radikale-Molekülen Bakterien, Viren oder lebensunfähige Zellen.

Bisher wurde in der Literatur angenommen, daß der oxidative Stress in den MS-Herden sekundärer Natur sei, und zwar: primär Entzündungsreiz - dann Anlockung von Makrophagen - dann Makrophagenaktivierung mit Radikale-Freisetzung - und letztendlich dadurch oxidativer Stress. Neuere Untersuchungen ergaben jedoch eine andere Reihenfolge.

In MS-Herden können Makrophagen in zweierlei Hinsicht wirken (49):

- a) Ohne oxidativen Stress begünstigen Makrophagen die Bildung von Nervengewebe (Myelin). Sie regenerieren es.
- b) Bei vorliegendem oxidativen Stress werden Makrophagen derart aktiviert, dass sie Myelin völlig zerstören.

Diese Entdeckung des Centers für Multiple-Sklerose-Forschung und Neurowissenschaften der Universität von Saskatchewan, Saskatoon (Kanada) ist richtungsweisend. Schon vorher war in Untersuchungen der Amsterdamer Universität bekannt geworden, dass durch eine medikamentöse Blockade von Freie-Radikale-Molekülen die Makrophagen ihre Zerstörung von Myelin einstellen (51).

Die allgemeine Aussage ist, dass im Nervengewebe "freie-Radikalebildende" Moleküle liegen müssen, die einen oxidativen Stress erzeugen.

Erst sekundär springt dann die Entzündungsreaktion im Sinne einer Abräumreaktion an. Sie soll geschädigte Zellen und Struktursubstanzen beseitigen. Hieraus folgt, dass heutige Konzepte einer antientzündlichen Therapie nicht primär pathogene Prozesse angehen, sondern die sekundäre Folgereaktion - die Entzündung. Gleichzeitig ergibt sich hieraus die Schlussfolgerung, dass die Therapie mit Antioxidantien (Vitamine, Selen) eine Wichtigkeit und Berechtigung hat. Sie wirkt kausaler.

4. Der Kläger erhielt ein Vitamin-B-Komplex-Präparat mit allen B-Vitaminen (Demes C). Die Behandlung mit diesem Vitamin-B-Komplex ist wissenschaftlich begründbar, da die MS mit einem Vitamin-B-, insbesondere einem Vitamin-B6-Mangel einhergeht. Die nachfolgenden Erläuterungen stellen Allgemeinwissen dar und sind in jedem Vitaminlexikon nachlesbar.

MS-Patienten haben einen Serotoninmangel. Serotonin als Nervenbotenstoff wird mit Hilfe von Vitamin B6 aus Tryptophan gebildet. Schon lange wird ein chronisches Vitamin-B6-Defizit mit der MS-Entstehung diskutiert (61). Chronische Vitamin-B6-Defizite haben zusätzlich folgende Auswirkungen:

- Verringerte Sphingomyelinsynthese. Ein hierfür verantwortliches Enzym (Serin-Palmityl-Transferase) benötigt Vitamin B6 als Katalysator, d. h., bei Vitamin-B6-Mangel ist der Körper nicht in der Lage, zerstörtes Nerven-Myelinmaterial zu reparieren! Das bei MS zerstörte Nervengewebe ist dann nicht reparabel.

- Verminderte Glutathionsynthese. Reduziertes Glutathion ist in den Zellen die wichtigste Substanz gegen oxidativen Stress.

- Verminderte Glukoneogenese (Zuckerneubildung) aus Stärke und glucoplastischen Aminosäuren. Die chronisch latente Unterzuckerung ist für das Hirn prekär, da Hirn auf Zucker angewiesen ist. Es kann nicht wie der Muskel Fette verbrennen. Eine

Zuckerunterversorgung geht stets mit geringen Energiereserven des Hirns und Leistungsminderung einher.

- Verminderte Nikotinamidbildung. Nikotinamid wird aus Tryptophan und Chinolinsäure Vitamin-B6-abhängig gebildet. Als Baustein für NADH und NADPH ist dieses Vitamin für die Energiegewinnung zuständig.

Vitamin B6 wirkt nur als Phosphat (Pyridoxalphosphat). Die übrigen Vitamin-B6-Vitameren Pyridoxal und Pyridoxamin können nur mit Hilfe von Vitamin B2 in Pyridoxalphosphat umgewandelt werden. Außerdem ist Vitamin B2 zur Rückreduktion toxischen, oxidierten Glutathions notwendig, ebenso wie das o. g. NADPH. Vitamin B1 ist ebenfalls für das Nervensystem erforderlich. Es verbessert die Serotoninaufnahme im Gehirn, dient der Fettsäuren- und Cholesterinsynthese im Nervengewebe und verbessert die Freisetzung und Metabolisierung des Nervenbotenstoffes Acetylcholin. Außerdem dient Vitamin B1 der Einschleusung von Pyruvat in den Citronensäure-Zyklus und damit der Energiegewinnung.

Bei Vitamin-B1-Defiziten erhöht sich die Toxizität neurotoxischer Substanzen wie gegenüber Formaldehyd und halogenierten Kohlenwasserstoffen wie polychlorierte Biphenyle.

Folsäure und Vitamin B12 sind auch bei chronischen Hirn- und Nervenerkrankungen angebracht. Vitamin-B12-Defizite wurden bei 32 % der MS-Patienten nachgewiesen (54). Bei MS-Patienten ist insbesondere die Vitamin-B12-Bindungskapazität erniedrigt (55, 58). Bei Folsäuredefiziten sind S-Adenosylmethionin-Defizite (ebenso bei Vitamin-B12-Mangel) die Folgen. Fettsäuren in den Nervengeweben bedürfen aber einer Methylierung durch Methionin (26). Fehlt Methionin, können auch andere wichtige Metabolite wie Cystein, Glutathion, Carnitin, Acetyl-CoA, Kreatinphosphat und Taurin nicht ausreichend gebildet werden. Methioninmangel begünstigt demyelinisierende, Erkrankungen (53). Die ausreichende Methioninbildung ist abhängig von einer optimalen Folsäure-, Vitamin-B6- und B 12-Versorgung. Dies ist der Grund, weswegen in der MS-Therapie Japaner hochdosiert Vitamin B12 (55) und die Russen seit Mitte der 80er Jahre Folsäure verabreichen (59).

Panthenol (Vitamin B5) ist Baustein von Coenzym A. Es ist zur Bildung von Nervenbotenstoffen wie Acetylcholin, zur Aktivierung des Citronensäure-Zyklus (Energiegewinnung) und zur Synthese von Cholesterin erforderlich. Biotin spielt eine Schlüsselrolle in der Fettsäuresynthese für das Enzym Acetyl-CoA-Carboxylase. Die MS ist ja dadurch u. a. gekennzeichnet, dass Fettsäuren in den Krankheitsprozess involviert sind. MS-Kranke wiesen im Hirn zu niedrige Biotinspiegel auf (50).

Zusammengefasst wird festgestellt, dass die B-Vitamine mit ihren Wechselwirkungen im Stoffwechsel und in ihrer Wirkung auf das Nervengewebe bei MS indiziert sind. Gerade auch deshalb, weil Fettsäuren und Serotonindefizite bei MS schon lange bekannt sind. Cortison und/oder teure Interferone allein bei einem MS-Kranken zu spritzen, verbessert nicht die pathologisch metabolische Situation im Nervengewebe.

Durch den Hausarzt wurden einige Parameter des Vitamin-B6-Stoffwechsels analysiert. Sie ergaben trotz Einnahme von Vitamin B6 und Vitamin-B-Komplex noch ausgeprägte Defizite. Die niedrige Pyridoxinsäure spiegelt mit ihrem niedrigen Wert eine Nichtbedarfssättigung an Vitamin B6 wider.

Das Serotonin ist marginal niedrig. Normwerte liegen bei 100 bis 400 µg/l. Das im Blut bestimmte Serotonin stammt zwar vorwiegend aus dem Darm. Es regelt dort die Darmbewegungen. Es kann trotzdem gefolgert werden, dass bei niedrigem Blutserotonin auch im Gehirn niedrige Spiegel an Serotonin vorliegen. Nikotinamid, ebenfalls B6-abhängig gebildet, findet sich auch mit 15 µg/l marginal niedrig. "Gute" Werte liegen zwischen 50 bis 100 µg/l.

Spermin, ein Amin, reflektiert eine chronische Unterzuckerung über längere Zeiträume. Wir wiesen oben darauf hin, dass die Zuckerneubildung bei Vitamin-B6-Mangel reduziert ist. Auch Zink und Magnesium, insbesondere Zink, waren marginal niedrig. Optimale Zinkkonzentrationen sind erforderlich, damit alle B-Vitamine in die Zelle eintreten und hier ihre Wirkung entfalten können.

Bei dem Kläger fand sich außerdem Kryptopyrrol im Grenzbereich. Bei optimaler B6-Sättigung liegt diese Substanz unter 10 µg/dl. Auch der Grenzwert von 15 µg weist auf eine Nichtbedarfsdeckung an Vitamin B6 hin, obwohl dieses verordnet wurde. Da der Kläger zu den Pyrrolikern rechnet, erklärt sich auch das Defizit an Zink und Vitamin B6 trotz B6-Einnahme. 12%, unserer (kaukasischen) Rasse sind Pyrroliker. Die zu hoch im Urin nachgewiesene Substanz Pyrrol bindet Vitamin B6 und Zink. Dieser Komplex wird im Urin ausgeschieden. Pyrroliker sind folglich Personen mit einem chronischen Vitamin-B6- und Zinkdefizit, das durch eine normale Mischernährung nicht gedeckt werden kann. Kommen äußere Belastungsfaktoren wie Gewerbegebiete und/oder Lösemittelexpositionen hinzu, verstärken sich B6-Defizite im Organismus. Wegen der geringen B6-Reserven demaskiert sich dann die Pyrrolurie. In leichten Stadien treten wegen Serotoninmangels Kopfschmerzen, Migräne, Depressionen und psychische Instabilitäten, Konzentrations- und Denkstörungen auf. Bei schweren Defiziten sind Defekte der weißen Hirnsubstanz möglich, die dann als "MS" deklariert werden. Unter den von uns diagnostizierten und behandelten 1.000 Pyrrolikern waren auch "MS"-Patienten, bei denen nach o. g. Therapieregime verfahren wurde. Insbesondere wurde eine optimale B6-Versorgung angestrebt.

Wir können Beispiele vorlegen, in denen junge Patienten mit MS in Neurologischen Klinik in Deutschland nur mit Cortison und β -Interferon therapiert wurden, obwohl ein exzessiver Vitamin-B6 und Nikotinamidmangel den leitenden Ärzten mitgeteilt wurde. Vitamin B6 ist für die Sphingomyelinsynthese (Nervenscheiden-Fette) unbedingt erforderlich. Da den Neurologen dieser Sachverhalt nicht bekannt ist, sehen sie auch keinen Grund, diese Defizite zu korrigieren.

5. Zu den Badezusätzen mit ätherischen Ölen (Nasivin, Pinimenthol). Der MS-Kranke ist gefährdet, bei s. g. Virusinfekten, insbesondere den Adenoviren-Infektionen, einen Schub mit Neuauftreten von Hirnherden zu erleiden. Die derzeitige Interferontherapie dient dem Ziel, derartige Schübe zu reduzieren. Die behandelnden Ärzte setzen o. g. Badezusatz-Präparate bei grippalen Infekten ein. Bei ansonsten gesunden Personen mit Grippeinfekten wäre diese Therapie durch die Betroffenen selbst zu erstatten gewesen. Bei einem MS-Kranken gehört eine

schonende adjuvante Grippebehandlung zum Gesamttherapiekonzept, mit allen Mitteln einen "Schub" zu vermeiden. Bei einem MS-Kranken können Analgetika, Antipyretika (fiebersenkende Medikamente, Sulfonamide oder Antibiotika) nicht ohne weiteres eingesetzt werden, da diese durchaus schubbegünstigend wirken können. Jeder grippale Infekt kann zur eitrigen, schleimigen Bronchitis bis hin zur Lungenentzündung führen. Ätherische Öle - wie verordnet - wirken schleimlösend und verhindern Sputumretentionen, in denen sich in tieferen Bronchialwegen Bakterien vermehren und massivere Entzündungen auslösen könnten.

Das Ordinerungsverhalten spricht gerade für Erfahrung in der MS-Therapie - dem Patienten nicht durch ärztliche Maßnahmen zu schaden, aber durch eine schonende, sanfte Behandlung mögliche Komplikationen zu vermeiden. Schon die Verordnung von gängigen Grippemitteln, die Paracetamol enthalten, hätten das Schubrisiko erhöht, da Paracetamol glutathionverbrauchend wirkt.

6. Zum Zuckertee:

Aus der Naturheilkunde ist bekannt (27), dass o. g. pflanzliche Pharmazeutika Substanzen enthalten, die insulinähnlich wirken. Damit induzieren sie eine sanfte Blutzuckersenkung. Bei manifestem Diabetes mellitus sind sie jedoch unwirksam. Die Blutzuckerlage des Klägers ist uns nicht bekannt. Wenn diese im Sinne eines beginnenden Diabetes mellitus leicht erhöht gewesen sein sollte, war die Anwendung des Zuckertees bei gleichzeitig diätetischer Führung angebracht. Der niedrige Sperminwert weist auf niedrige Blutzuckerspiegel hin. Dieser kann sowohl durch Vitamin-B6-Defizite, aber auch durch Zuckertees induziert worden sein. Sollte ein Prä-Diabetes bei dem Kläger vorgelegen haben, war die Anwendung des Zuckertees gegenüber herkömmlichen oralen Antidiabetika vorzuziehen. Die Gründe sind:

- Sulfanylharnstoffe wie Glibenclamid und Tolbutamid steigern den Ca-Einstrom in die Zellen. Sie können aber auch Autoimmunreaktionen auslösen. Bei MS - die ja eine Autoimmunerkrankung ist - wäre ein derartiges Risiko nicht tragbar.

- Biguanide wie Metformin oder Buformin hemmen die Energiesynthese in den Mitochondrien. Als Folge steigt die Milchsäure in den Zellen an (Laktazidose). Schon eine geringe Laktatsteigerung im vorgeschädigten MS-Gehirn kann ernsthafte Folgen auf die Progression haben. Außerdem hemmen Biguanide den Stoffwechsel von Vitamin B12 und Folsäure. Beide B-Vitamine wirken aber neuroprotektiv. Sie sind am Stoffwechsel von Methionin beteiligt und hemmen den Anstieg toxischen Homocysteins. Wir wiesen darauf hin, dass MS-Kranke ohnehin eine erniedrigte Vitamin-B-12 Bindungskapazität und Folsäuredefizite aufwiesen. Die schleichende Entstehung einer Laktazidose ist nicht erkennbar, da Laktat in den Zellen liegt. Bildet sich erst einmal eine generalisierte Laktazidose aus, sterben 50 % der Betroffenen, da diese Stoffwechsellage kaum heilbar ist.
- Zuckeraufnahmehemmer im Darm wie Acarbose lösen häufig Funktionsstörungen im Darm aus. Als Folge treten Durchfall, Blähungen und Resorptionsminderungen für andere wichtige Nährstoffe auf.

Der Einsatz von Zuckertees bei Prä-Diabetes und MS ist folglich gerechtfertigt. Verschlechtert sich im weiteren Verlauf die Blutzuckerlage, ist dann die Umstellung auf Insulin indiziert. Sollte die Verordnung des Zuckertees ohne diabetische Stoffwechsellage erfolgt sein, wäre diese nicht erstattungsfähig. Einschränkend gilt aber auch hier, dass nicht bekannt ist, weswegen der Zuckertee verordnet wurde. Entzündungshemmende Pflanzeninhaltsstoffe wie in der Lindenblüte, die schmerzlindernde Wirkung durch Natudolor des Krampfkrautes (Gänsefingerkraut) könnten durchaus auch Gründe der Verordnung nach dem Prinzip "nicht schaden" gewesen sein. MS-Kranke leiden bekanntermaßen an schmerzhaften Fehlbelastungen des Bewegungsapparates oder einseitigen Überlastungen von Muskel- und Sehnenpartien.

Zum neurologischen Gutachten von Prof. Dr. J. Dickgans, Neurologische Klinik der Universität Tübingen, vom 8.10.1998:

Wir stimmen der Aussage zu, dass Badezusätze bei grippalen Infekten sinnvoll eingesetzt werden können. Grippale Infekte können bei MS-Kranken schubauslösend wirken.

Wir widersprechen den Aussagen, dass

- die anderen ordinierten Pharmaka nur Nahrungsergänzungen seien, deren Wirksamkeit nie nachgewiesen wurde, insbesondere nicht in kontrollierten Doppelblindstudien
- die Einnahme dieser Präparate zu keinem Zeitpunkt eine Heilbehandlung darstellte
- diese Präparate medizinisch nicht notwendig seien

Der Gutachter unterstrich ausdrücklich, dass

- ihre Beurteilung auf der Grundlage wissenschaftlicher Erkenntnisse beruhe und - sie nicht Anhänger alternativ-medizinischer Heilmethoden seien.

Zur Wissenschaftlichkeit:

Eine Wissenschaft dient der Wahrheitsfindung. Eine Hypothese wird um so wahrscheinlicher und nähert sich um so mehr der Wahrheit an, je mehr Fakten für als gegen eine Hypothese sprechen. Die "MS" ist in ihrer Entstehung nach wie vor unklar. Die Wissenschaft kennt inzwischen vier Untergruppen. 80 % der Krankheitsverläufe treten schubweise, die restlichen 20 % progredient auf. Die Publikationsdichte zur MS ist in den letzten Jahren enorm angestiegen. Im Jahr 2000 erschienen bisher mehr als 2.000 Publikationen.

Wissenschaftlich nachgewiesen waren 1995, zum Zeitpunkt der ärztlichen Verordnung, die Tatsachen:

- Verarmung an mehrfach ungesättigten Fettsäuren, (42, 45, 46, 47), insbesondere von n3-Fettsäuren (46)
- der Serotoninmangel (57)
- der Selenmangel und geringere Aktivitäten der selenabhängigen Glutathionperoxidase
- die Störung der Bluthirnschranke als regelmäßiger, früh auftretender und sechs Wochen anhaltender Befund eines neu gebildeten Entzündungsherd
- die nachfolgenden zellulären und humoralen Entzündungsreaktionen
- die Rolle freier Radikale (Oxidantien) und nutritiver Antioxidantien bei Entzündungsreaktionen und der Beeinflussung der krankhaften Lipidperoxidation (29,30, 32, 34, 35, 36, 38, 39, 40).
- die Schubausslösung der MS u. a. durch Virusinfekte

Wir wiesen in unserer Einleitung darauf hin, dass es unterschiedliche Behandlungskonzepte gibt. In Deutschland überwiegt die aus der Rheumatologie abstammende antientzündliche Strategie mit Cortison, nichtsteroidalen Anti-Entzündungsmitteln, Immunsuppressiva und neuerdings mit Cytokinen, bei der MS mit β -Interferon. Diese Therapie ist eine symptomatische Therapie. Sie behandelt ein Symptom und soll den entzündlichen Schub verhindern. Unberücksichtigt bei dieser Therapie blieben kritische Stimmen, die in der MS nur einen Folgeschaden tieferer Ursachen sehen, wie z. B. in einer chronischen Schwermetallbelastung, Lösemittelintoxikation oder anderen exogenen Noxen (33). Nach wie vor ist der Trigger, der Auslöser der Entzündungsreaktion unbekannt.

Ein Therapiekonzept ist dann wissenschaftlich belegbar, wenn es sich auf wissenschaftlich bewiesene und allgemein akzeptierte Forschungsergebnisse stützt und wenn die Therapieeffizienz wissenschaftlich belegt wurde. In der wissenschaftlichen Beweisführung existieren verschiedene Methoden zur Therapiebeurteilung:

- die Einzelbeobachtung eines Erkrankungsverlaufes unter Behandlung
- die Gruppenbeobachtung unter Therapie und Beurteilung der Therapieeffizienz anhand des bis dahin bekannten Verlaufes (60, 63, 64) vor und nach Therapie. Zur statistischen Beurteilung der Resultate vor und nach Therapie nutzt die Wissenschaft den Mann-Whitney-Test.
- Therapieeffizienzbeurteilung einer Behandlungsgruppe gegenüber einer Kontrollgruppe ohne oder unter einer anderen Therapie (67)
- Beurteilung durch Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien
- klinische Nachbeobachtung über Spätfolgen

Alle wissenschaftlichen Methoden haben ihre Berechtigung. Aus der Einzelbeobachtung können sich völlig neue Therapieansätze ergeben, wie 1942 in Frankreich, als bei Einsatz neuer Sulfonamide gegen Infektionskrankheiten Zuckerschöcks auftraten. Diese Beobachtungen waren Ausgangspunkt der Entwicklung der oralen Antidiabetika.

Die dänische nationale Multiple-Sklerose-Gruppe nutzt in offenen Studien bei 862 und 304 MS-Patienten zwei Therapieverfahren. Es sind keine Doppelblind-Placebo-kontrollierte Studien (64).

Die Therapieeffizienz einer neuen Behandlungsmethode kann wissenschaftlich bewiesen sein. Trotzdem stellt sich in Nachbeobachtungen heraus, dass zwar ein Erkrankungssymptom günstig beeinflusst wurde, die so erfolgreich Behandelten aber eher starben. Dies war der Fall bei der Behandlung mit gewissen

Antiarrhythmika gegen Herzrhythmusstörungen, bei Medikamenten gegen Herzinsuffizienz (Pumpschwäche), aber auch bei der medikamentösen Senkung erhöhter Blutfette bei älteren Menschen. Es kann zwar bei der letztgenannten Therapie eine Abnahme an arterienverkalkenden Herzerkrankungen wie Herzinfarkt erreicht werden. Werden jedoch Personen jenseits des 60. Lebensjahres derart fetttsenkend behandelt, sterben sie eher an Krebs und Virusinfekten infolge Immunschwäche (31).

Das Nebeneinander diverser wissenschaftlicher Beweismethoden ist notwendig, da sie Erkenntnisfortschritte ermöglichen. In der Behandlung einer Erkrankung wie der MS, die in ihrer Ursache und ihren unterschiedlichen Verlaufsformen noch völlig unklar ist, sind die Ärzte gut beraten, die den gesicherten Erkenntnisstand nutzen. Es ist auch berechtigt, gegenüber neuen wissenschaftlich bewiesenen Verfahren zurückhaltend zu sein, so lange Unklarheit über mögliche Spätfolgen besteht. In wissenschaftlichen Studien finden unterschiedliche Therapieansätze der MS ihre Begründungen, keine jedoch war bisher die eine kausale Therapie.

In Deutschland wird, wie eingangs erwähnt, der MS-Therapie durch Immunsuppressiva, β -Interferon und bei akutem Schub mit Cortison die Priorität eingeräumt. Vitamine, Spurenelemente und Polyenfettsäuren werden durch die Hochschulmedizin nicht eingesetzt. Der Wissensberg hierzu wurde zwar international angehäuft, jedoch regional unterschiedlich praxisrelevant in der Therapie der MS umgesetzt. Es bleibt dem Engagement des behandelnden Arztes überlassen.

Die von uns zitierten Literaturstellen stammen sämtlich aus seriösen wissenschaftlichen Zeitschriften. Sie reflektierten das Bemühen um ein Gesamtverständnis der bis heute nach wie vor frustrierenden Therapieerfolge gegen MS. Die zusätzlichen primären oder adjuvanten Behandlungsstrategien stellen keine alternativen Therapieverfahren dar, sondern sie sind Bestandteil der s. g. Schulmedizin. Die Erkenntnisse der Vitamin-, Spurenelementen- und Fettsäurenwirkungen stammen ja aus der Schulmedizin. Sie wurden ja an medizinischen Fakultäten gewonnen. Wenn diese in Deutschland nicht umgesetzt

werden, statt dessen den Hauch einer Alternativmedizin erhalten, spricht dies nicht für die Kompetenz des urteilenden Neurologen über metabolische pathologische Veränderungen bei MS.

In der ärztlichen Aus- und Weiterbildung spielen in Deutschland Vitamine, Spurenelemente, Fett- und Aminosäuren keine Rolle. Aus eigener Erfahrung in ärztlichen Weiterbildungen, auch von Neurologen, ist der diesbezügliche Kenntnisstand nicht vorhanden. Stationär tätige Neurologen lassen Vitamine, Spurenelemente und Methionin nicht bestimmen. Sie wissen nicht um die Bedeutung des Methionins für die Methylierung von Phospholipidfettsäuren im Gehirn, auch nicht, dass ohne Vitamin B6 eine Resynthese von Myelin nicht möglich ist. Vitamin B6 kann aber nur wirken, wenn auch andere B-Vitamine, Zink und Magnesium ausreichend in den Zellen vorhanden sind. Diese Kenntnislücken beruhen auf einer defizitären Ausbildung der deutschen Hochschulmedizin! Die Folgen für die deutsche Medizin sind gravierend, auch in ökonomischer Hinsicht.

Einige Beispiele:

1. Schlaganfälle. 80 % der Schlaganfälle werden durch Blutgerinnsel in Hirnadern ausgelöst. Der wichtigste Risikofaktor ist hierzu das toxische Homocystein, das bei Mangel an Folsäure, Vitamin B6 und Vitamin B12 ansteigt und durch entsprechende Verordnung gesenkt werden kann (81). Auch für die Entstehung von Herzinfarkten ist Homocystein einer der aggressivsten Risikofaktoren. Eine Analyse und therapeutische Senkung erhöhten Homocysteins erfolgt bis heute in neurologischen Kliniken nicht.

Ein hoher Homocysteinspiegel bedeutet ein 40-fach (!) erhöhtes Schlaganfallrisiko. Zum Vergleich (82):

Bluthochdruck:	18-fach erhöht
Nikotinabusus:	3,6-fach erhöht
Blutfetterhöhung:	kein erhöhtes Risiko

Eine simple Therapie mit B-Vitaminen, wie sie zwingend notwendig wäre (84), erfolgt bis heute nicht.

2. Ca. 10 % der Deutschen leiden an Kopfschmerzen und/oder Migräne. Die häufigste Ursache ist ein Mangel an Serotonin. Dieser Nervenbotenstoff wird Vitamin-B6-abhängig gebildet. Bei B6-Mangel ist die Serotonin-Neubildung am empfindlichsten gestört. Untersuchungen in Deutschland ergaben, dass 13 % gesunder 30-Jähriger, 67 % gesunder Senioren und 81 % von über 65 Jahre alten Krankenhauspatienten Vitamin-B-Defizite aufwiesen (83). Seitens des Fachgebietes Neurologie werden Serotoninwiederaufnahmehemmer verordnet, um den Serotoninspiegel anzuheben. Sie sind teuer und mit einer hohen Nebenwirkungsrate belastet. 20 Kapseln kosten 60,- bis 80,- DM. Bei einer Tagesdosis von ein bis vier Kapseln liegen die Kosten bei 3,- bis 16,- DM pro Tag. Die billigste, einfachste und nebenwirkungsarme Vitamin-B6-Defizitkorrektur erfolgt nicht. 100 Dragees Vitamin B6 kosten 17,- DM, d. h., bei einem Dragee a 100 mg/Tag betragen die Tageskosten nur 17 Pfennig.

3. Ca. 25 % der Kinder leiden an Aufmerksamkeitsdefiziten, Konzentrationsstörungen, Legasthenie oder motorischer Überaktivität. Annähernd gleich viel sind Allergiker. Bei Vitamin-B6-Mangel sinkt die Serotoninsynthese, die motorisch wirkenden Nervenbotenstoffe (Katecholamine) werden auch Vitamin-B6-abhängig abgebaut. Serotoninmangel und zu hohe Spiegel an motorischen Nervenbotenstoffen erklären o. g. Symptome. Da auch das Allergiehormon Histamin B6-abhängig durch Diaminoxidasen abgebaut wird, erklärt sich die hohe Allergierate. Eine Diagnostik, weswegen die Kinder derartige Defizite und Reaktionen aufweisen, z. B. durch simple Analysen von Vitamin B6 und Zink, erfolgt nicht, da die Zusammenhänge unbekannt sind. Statt dessen werden teure Psychopharmaka wie Ritalin (Preis: 20 Tabletten ca. 20,- DM) mit z. T. erheblichem und ernstem Nebenwirkungsrisiko durch Psychiater oder Neurologen verordnet. Bei einer Tagesdosis von 2 bis 3 Tabletten entspricht dies 4,- bis 6,- DM pro Tag bzw. 120,- bis 180,- DM pro Monat. Analog werden Allergien behandelt. Zum Vergleich: 100 Dragees Vitamin B6 kosten ca. 17,- DM und reichen mehr als ein Vierteljahr).

Die Vitamine sind Katalysatoren für Enzyme. Sinken Vitamine um 20 % ab, fallen Enzyme in ihrer Aktivität um 50 %. Weswegen heute Vitamin-B6-Defizite so häufig sind, ist bekannt, ist aber nicht Gegenstand des Gutachtens.

Die o. g. drei Beispiele ließen sich in großer Zahl fortsetzen. Sie verdeutlichen dem zu Urteilenden aber, dass der Anspruch auf "Wissenschaftlichkeit" und "Schulmedizin" alles bekannte und wissenschaftlich anerkannte Wissen einzubeziehen hat. Korrekturen metabolischer Defizite gehören zu den Grundsäulen ärztlicher therapeutischer Maßnahmen. Seit Jahrzehnten sind entsprechende Analysen durch kassenzugelassene Labors deshalb im Angebot.

Durch die "Schulmedizin" werden heute in Deutschland Cortison im akuten Schub, Immunsuppressiva und Interferon β eingesetzt. Cortison ist im akuten Schub wirksam. Die Indikation ist klar, Diskussionen darüber gibt es nicht. Immunsuppressiva werden bei schweren MS-Verläufen eingesetzt. In Auswertung aller Studien fehlen überzeugende, klare Therapieresultate (67). Bei der unklaren Ursache und den unterschiedlichen MS-Verlaufsformen ist es auch nicht verwunderlich (71). Trotzdem werden Immunsuppressiva angewandt, obwohl sie schwerste, vital bedrohliche Komplikationen auslösen können. Die Therapie mit β -Interferon beruht auf den Resultaten mehrerer Placebo-kontrollierter Doppelblindstudien (67, 75, 76). Interferone reduzieren die Schubrate um ca. 30 %. In einer aktuellen Übersicht erhofft man auch, dass Hirndegenerationen rückbildungsfähig sein könnten (62). Da injiziertes β -Interferon systemisch wirkt, treten auch lokale und generalisierte Nebenwirkungen auf. Dies sind:

- lokale Reaktionen an der Injektionsstelle bei 63 % (80)
- Grippe-symptome bei 50 % und
- chronische Müdigkeit bei 30 %

Weiterhin sind aus der wissenschaftlichen Literatur beschrieben worden -:

- tödliche Komplikationen (78)
- Myasthenie (79)
- Autoimmun-Schilddrüsenerkrankungen (70)
- Hautkomplikationen und Thrombosen (72)
- erhöhte Spastizität der Muskeln (73)
- schwere Blutgefäßentzündung (74)
- Finger-Arterienverschlüsse (77)
- chronische Gelenkentzündung (66)
- Nervenentzündungen (68)

Die IF-Therapie wird eingesetzt, weil bisherige Rezidivraten um -30 % sanken. Injektionen von Fremdeiweißen löst Gegenreaktion im Körper stets eine Antikörperbildung aus. Bei IF β -1a ließen sich bei 20 % und unter IF β -1 b bei 81 % der Patienten derartige Antikörper nachweisen (65). Darunter sind auch solche gegen Zellkerne, glatte Muskelzellen und Schilddrüsengewebe. Sie sind für die Mehrzahl der Folgekrankheiten der IF-Therapie verantwortlich. Die Bedeutung der Antikörperbildung ist z. T. noch unklar, insbesondere bei Langzeitanwendung und eventuelle spätere Komplikationen (65). Aus Tierversuchen ist bekannt, dass bei einer Kurzzeittherapie mit (alpha und beta-Interferon die Remyelinisierung verbessert wurde. Bei Langzeitanwendung wurde die Entmarkung jedoch verstärkt (69). Ob dieser paradoxe Effekt auch bei den MS-Patienten auftritt oder auftreten wird, ist bisher völlig unklar. Ergebnisse aus Tierversuchen sind nicht ohne weiteres auf Menschen übertragbar. Trotzdem werden Tierversuche durchgeführt, um Rückschlüsse auf den Menschen ziehen zu können. Ein ernsthaftes Warnsignal stellen die Tierversuchsergebnisse am Maus-Virusmodell jedoch dar (69).

Weil die Therapie der MS insgesamt bisher unbefriedigend ist, werden hochschulmedizinisch weitere Verfahren angewandt:

- Hochdosis-Chemotherapie mit Knochenstammzelltransplantation (64). Dieses Verfahren ist sehr teuer und außerordentlich risikoreich.
- Glatirameracetat-Therapie, die ebenfalls die Schubrate um -30 % senkte (67)

- Antiintegrin-Antikörper
- Insulinwachstumsfaktoren
- Metalloproteinasen (67)

Die angeführten Daten belegen, dass die derzeitige Wissenschaft und Hochschulmedizin im Krankheitsverständnis und in den diversen Therapieansätzen der MS noch weit von der Wahrheit entfernt ist.

Neueste und teure moderne Therapiemethoden erbrachten Rezidivminderungen um -30 %. In Kauf genommen werden Nebenwirkungen, die Bildung von Autoantikörpern und Autoimmunerkrankungen und auch das unbekannte Risiko von Autoimmun-Spätkomplikationen. Diese Resultate wurden in kleineren Studien mit Vitaminen, Fettsäuren und Selen sowie Magnesium und Vitamin D auch erreicht. Allein die deutsche Studie von Fratzer (3) ergab unter einer fast 17-monatigen Therapiedauer bei 31,7 % der Patienten erhebliche Verbesserungen im MRT-Befund des Hirns und im klinischen Verlauf. Bei drei Patienten waren die Herde nicht mehr nachweisbar. Bei 11,7 % traten Befundbesserungen ein, so dass die Besserungsrate bei 41,7 % lag. Bei 15 % der Patienten trat eine geringfügige Verschlechterung ein.

Diese Studie war in den Resultaten mit anderen IF-Studien vergleichbar. Auch sie berücksichtigte wissenschaftliche Erkenntnisse und wandte wissenschaftliche Methoden in der Auswertung der Ergebnisse an. Ihr wesentlicher Vorteil lag jedoch in ihrer guten Verträglichkeit der Therapie und dem praktischen Nullrisiko von Komplikationen, Begleit- und Folgeerkrankungen. Die Studie erschien in einer deutschen Zeitschrift im Jahre 1992. Weswegen sollte sie nicht Anlass für kurative Ärzte sein, diese publizierten Erfahrungen zu übernehmen? Wir selbst therapieren s. g. "MS"-Patienten seit Jahren nach dem gleichen Prinzip erfolgreich. Wir können dem Gericht "MS"-Patienten präsentieren, die "schulmedizinisch" erfolglos behandelt wurden. Allein die Substitution stark defizitärer B-Vitamine und Spurenelemente war ausreichend, den Gesundheitszustand so zu stabilisieren, dass diese wieder voll

berufstätig wurden und Immunsuppressiva sowie andere Medikamente völlig abgesetzt werden konnten.

Zusammenfassend stellen wir zum Gutachten von Prof. Dickgans fest:

Die Verordnung von Multivitaminpräparaten, Vitamin-B-Komplex, Selen, Magnesium und mehrfach ungesättigten Fettsäuren war aufgrund internationaler Kenntnisse indiziert. Eine MS-Therapie ist dann um so erfolgreicher, je mehr sie an pathogenen Dysbalancen des Organismus korrigiert. Die bei dem Kläger eingeleitete Therapie war ärztlich-ethisch indiziert, da Nebenwirkungen, Früh- und Spätkomplikationen nicht zu erwarten waren. Die Therapie war nicht nur indiziert, sondern sie ist bei MS-Patienten aufgrund internationaler Erkenntnisse zwingend erforderlich. Das Schrifttum nach 1995 bestätigte die Richtigkeit der damals eingeleiteten Behandlung. Wenn die deutsche Neurologie diese Erkenntnisse negiert, spricht dies eher für deren einseitige Betrachtungsweise.

Die angewandte Therapiemethode deckt sich mit dem internationalen Trend, in der kurativen Medizin verstärkt Vitamine, Spurenelemente und Fettsäuren einzusetzen und ihr therapeutisches Potential zu nutzen. Dieser Erkenntniszuwachs beruht auf wissenschaftlichen Ergebnissen aus der Grundlagenforschung, dass letztendlich sehr viele, wenn nicht die meisten Krankheiten auf molekularbiologischer Ebene "Freie-Radikale-assoziierte Erkrankungen" sind.

Die ordinierten Pharmaka sind dann als Nahrungsergänzungen zu werten, wenn sie gesunde Personen zur Stärkung ihrer Gesundheit, Leistungsfähigkeit und Prophylaxe von Erkrankungen einsetzen. Bei MS-Patienten mit nachgewiesenen Defiziten sind Spurenelemente und Vitamine Heilmittel. Aufgrund des aktuellen internationalen Wissensstandes schätzen wir deren Nichtverordnung als Verletzung der ärztlichen Sorgfaltspflicht ein.

Der Wirksamkeitsnachweis eines Therapieverfahrens ist nicht an Resultate Placebo-kontrollierter Doppelblindstudien gebunden. Die wissenschaftliche Methodik kennt verschiedene Verfahren zum Wirksamkeitsnachweis, u. a. die Verlaufsbeobachtung

vor, während und nach Behandlung, der Vergleich behandelter Personengruppen gegen nicht behandelte u. a. Mit diesen Methoden ist auch ein statistisch sicherbarer Nachweis der Therapieeffizienz möglich. Beispiele:

- Impfungen gegen Pocken, Kinderlähmung ohne Placebo-Kontrollstudien
- Bei Herzpumpschwäche wird das Pflanzenpräparat Digitalis (Digitoxin) aus dem roten Fingerhut eingesetzt. Es wirkt und verbessert die kardiale Pumpleistung. Doppelblinde Placebo-kontrollierte Studien wurden nie durchgeführt.
- Bei Eisenmangelanämie (Blutarmut) wird Eisen gegeben. Es beseitigt die Blutarmut. Doppelblindstudien gab es hierzu nie. Der Therapieerfolg spricht für sich.
- Bei perniziöser Anämie (Vitamin-B12-, Blutarmut) wird Vitamin B12 verabreicht, evtl. auch Folsäure. Doppelblindstudien sind nie dazu gelaufen.
- In Finnland sank mit staatlich angeordneter Selendüngung der Nutzböden und Einfuhr selenreichen Futtergetreides erwartungsgemäß ab Mitte der 80er Jahre die Erkrankungsrate an Herzinfarkt in einer Region, wo die höchsten Erkrankungsraten der Welt vorlagen. Doppelblindstudien mit Scheindünger wären "wissenschaftlich" erforderlich gewesen. Der Erkrankungsrückgang an Herzinfarkt war aber so deutlich, dass er wissenschaftlich statistisch gesichert werden konnte.
- Die Insulintherapie des Diabetikers erfolgt, ohne dass hierzu je Doppelblindstudien gelaufen sind.
- Die Behandlung der Tuberkulose in Deutschland nach 1945 hätte zig Tausende unnötige Opfer gekostet, wären vorher erst Doppelblindstudien gelaufen.

Diese Beispiele ließen sich seitenweise fortsetzen. Das Argument von Herrn Prof. Dickgans, dass Doppelblindstudien zur Nachweisführung einer Therapiewirksamkeit erforderlich sind, ist folglich unrichtig, da die Wissenschaft zahlreiche

Nachweismethoden kennt. Für neuentwickelte Medikamente ist vor deren allgemeiner Anwendung eine etappenweise Forschung mit Phase-I- bis -III-Studien einschließlich Placebo-kontrollierter, randomisierter, multizentrischer Studien mit unabhängigen Auswertern vorgeschrieben. Diese Notwendigkeit ergibt sich aus dem unbekanntem Risiko von Früh-, Spätkomplikationen und -erkrankungen durch neue Substanzen.

Die ordinierten Pharmaka waren keine Präparate einer alternativen, sondern einer wissenschaftlich begründeten Therapie. Wenn Prof. Dickgans die 1995 verordnete Therapie als alternativ ansieht, sollte er dies anhand der wissenschaftlichen Literatur begründen können. Wir haben dargelegt, dass die Therapie wissenschaftlich begründet und notwendig war und ist. Aus unserer Sicht war die Therapie des Klägers 1995 nie alternativ, sondern optimal und basierte auf seriösen Forschungsergebnissen. Damit nutzte sie die Erkenntnisse aus der Schulmedizin und war Bestandteil der Schulmedizin.

Doz. Dr. sc. med. Bodo Kuklinski
Facharzt für Innere Medizin/Umweitmedizin

Rostock, 30. September 2000

Literatur:

1. Neu, J.: Essential fatty acids in the serum and cerebrospinal fluid during acute exazerbation and remission of multiple sclerosis. Acta Neurol. Scand. 67 (1983) 151 - 163

2. Bates, D., N. E. F. Cartledge, J. M. French et al: A double - blind controlled trial of long chain N3 - polyunsaturated fatty acids in the treatment of multiple sclerosis. *J. Neurosurg. Psychiatr.* 52 (1989) 18 - 22
3. Fratzer, K.: Multiple Sklerose: eine neue Therapie vor der Blut – Hirn - Schranke. *Vitamin Spur* 7 (1992) 142 - 147
4. Müller, D. P. R.: Neurological disease. In: Sies. H. (ed.): *Antioxidants in disease mechanisms and therapy.* Academic Press, San Diego (1997) 557 – 580
5. Sandyk, R.: Resolution of partial cataplexy in multiple sclerosis by treatment with weak electromagnetic fields. *Int. J. Neurosis*, 84 (1996) 157 - 164
6. Baasch, E.: Theoretische Überlegungen zur Ätiologie der Sclerosis multiplex. Die Multiple Sklerose eine Quecksilberallergie? *Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiatr.* 98 (1966) 1 - 19
7. Chodosh, R.: Beitrag zur Frage: Multiple Sklerose - Ätiologie und Amalgam. *Schweiz. Mschr. Zahnheilk.* 76 (1966) 143 - 151
8. Meydani, S. N., M. P. Barklund, S. Liu et al: Vitamin E supplementation enhances cellmediated immunity in healthy elderly subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 52 (1990) 557 - 563
9. Goetzel, E. J.: Vitamin E modulates the lipoygenation of arachidonic acid in leucocytes. *Nature* 288 (1981) 183 - 185
10. Lahr, J. B., M. P. Caligiuri: A double - blind placebo - controlled study by vitamin E treatment of tardive dyskinesia. *J. Clin. Psychiatr.* 57. (1996) 167 - 173

11. Siesjö, B. K, C. D. Agardh, F. Bengtsson: Free radicals and brain damage. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.* 1 (1989) 165 - 211
12. Gerlach, M., P. Riederer: Pathogenese und neuroprotektive Therapieversuche bei chronisch degenerativen Erkrankungen. *Med. Klinik* 91 (1996) 163 - 170
- 13a Fahn, S.: An open trial of high-dosage antioxidants in early Parkinson's disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 53 (1991) 380S - 382S
- 13b. Lundgreen, J., H. Zhang, C. D. Agardh et al: Acidosis - induced ischemic brain-damage: are free radicals involved? *J. Cerebr. Blood Flow Metab.* 11 (1991) 487 - 595
14. Gebhardt, A., E. Mauch, H. Kornhuber: Bestimmung von Cu, Zn, Se und Mg im Vollblut von Patienten mit M.S.. *G/T Labor Med.* 4 (1994) 155 – 16
15. Langemann, H., A. Kabiersch, J. Mewcombe: Measurements of low molecular weight antioxidants, uric acid, tyrosine and tryptophan in plaques and white matter from patients with multiple sclerosis. *Eur. Neurol.* 32 (1992) 248 - 252
16. Claussen, J., G. E. Jensen, S. A. Nielsen: Selenium in chronic neurologic diseases. Multiple sclerosis and Batten's disease. *Biol. Trace Element Res.* 15 (1988) 179 - 203
17. Jensen, G. E., G. G. Nielsen, J. Clausen: Leucocyte glutathione peroxidase activity and selenium level in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 48 (1980) 61 - 67
18. Voltz, R., R. Hohlfeld: Multiple Sklerose and Retroviren. *Dtsch. Med. Wschr.* 115 (1990) 432 - 434

19. Grimes, J. D., M. N Hassan, J. H. Thakar: Prevention of progression of Parkinson's disease with antioxidative therapy. *Prog. Neuro. Psychopharmacol. Biol. Psych.* 12 (1988) 165 - 172
20. Harman, D.: Free radical theory of aging: a hypothesis on pathogenesis of senile dementia of the Alzheimer's type. *Age* 16 (1993) 23 - 30
21. Orndahl, G., U. Sellden, S. Hallin et al: Myotonic dystrophy treated with selenium and vitamin E. *Acta Med. Scand.* 219 (1980) 407 - 414
22. Santavuori, P., H. Heiskala, T. Westermarck et al: Experience over 17 years with antioxidants treatment in Spielmeier-Sjögren disease. *Am. J. Med. Gen. Suppl.* 5 (1988) 265 - 274
23. Lygner, P. E., O. Andersen, T. Bergström et al: Prospective epidemiological and virological study of the relationship between upper respiratory and multiple sclerosis. In: Confavreus, C., G. Aimard, M. Devic (eds.): *Trends in European multiple sclerosis research.* Elsevier Sci. Publ. Amsterdam (1988) 41 - 47
24. Dyatlov: V.A., V.A. Mako vetskaja, R. Leonhardt et al: Vitamin E enhances Ca^{2+} - mediated vulnerability of immature cerebellar granule cells to ischemia. *Free Radical Biol. Med.* 25 (1998) 793 - 802
25. Sies, H.: *Antioxidants in disease mechanisms and therapy.* Academic Press, San Diego (1997) 557 - 580
26. Bössler, K. H.: Enzymatische Wirkungen von Folsäure und Vitamin B 12. *Vit. Min Spur* 12 (1987) 55 - 59
27. Anonymus: *Heilkräfte der Natur.* Verlag "Das Beste" Stuttgart, Zürich (1996)
28. Kesselring, J.: Zur Pathogenese der Multiplen Sklerose. *Schw. Med. Wschr.* 120 (1990) 1083 - 1090

29. Miquiel, J., A. T. Quintanilha, H. Weber (eds.): Handbook of Free Radicals and Antioxidants in Biomedicine. Vol. I, II und III. CRC Press, Boca Raton (1989)
30. Packer, L., J. Fuchs (eds.): Vitamin E in Health and Disease. Marcel Dekker, New York, (1993)
31. Weverling-Rijnsburger, A., G. J. Blauw, A. M. Lagaay et al: Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 350 (1997) 1119 - 1123
32. Syburra, C., S. Passi: Oxidative stress in patients with multiple sclerosis. *Ukr. Biokhim.* 71 (1999) 112 - 115
33. Fung, Y. K., A. G. Meade, E. P. Rack et al: Brain mercury in neurodegenerative disorders. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 35 (1997) 49 - 54
34. Mai, J., P. S. Sorensen, J. I. Hansen: High dose antioxidant supplementation to MS patients. *Bio I. Trace Elem. Res.* 24 (1990) 109 - 197
35. Zachara, B. A., J. Gramadzinska, M. Sklodowska et al: Selenium status, glutathione peroxidase activity and lipid peroxides concentration in blood of multiple sclerosis patients. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 59 (1986) Suppl. 7, 446 - 449
36. Jensen, G. E., J. Clausen: Glutathione peroxidase and reductase, glucose- 6-phosphate dehydrogenase and catalase activity in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 63 (1984) 45 - 53
37. Mayer, M.: Essential fatty acids and related molecular and cellular mechanisms in multiple sclerosis: new looks at old concepts, *Folio Biol.* 45 (1999) 133 - 141
38. Syburra, C., S. Passi: Oxidative stress in patients with multiple sclerosis. *Ukr. Biochem. Zh.* 71 (1999) 112 - 115

39. Greco, A., L. Minghetti, G. Sette: Cerebrospinal fluid isoprostane show oxidative stress in patients with multiple sclerosis. *Neurol.* 10 (1999) 1876 - 1879
40. Rosnowska, M., W. Cendrowski, W. Sobczyk: Leukotrienes B₄ and C₄ in cerebrospinal fluid in patients with multiple sclerosis. *Pol. Merkuriusz Lck.* 2 (1997) 254 - 255
41. Calder, P. C.: n-3 polyunsaturated fatty acids and cytokine production in health and disease. *Am. Nutr. Metabol.* 41 (1997) 203 - 234
42. Esparza, M. L., S. Sasaki, H. Kesteloot: Nutrition, latitude and multiple sclerosis mortality: an ecologic study. *Am. J. Epidem.* 1 (1995) 733 - 737
43. Gallai, V., P. Sarchielli, A. Trequattrini et al: Cytokine secretion and eicosanoid production in the peripheral blood mononuclear cells of MS patients undergoing dietary supplementation with n-3-polyunsaturated fatty acids. *J. Neuroimmunol.* 56 (1995) 143 - 153
44. Bates, D.: Dietary lipids and multiple sclerosis. *Ups. J. Med. Sci. Suppl.* 48 (1990) 173 - 187
45. Cunnane, S. C., S. Y. Ho, P. Dore-Duffy et al: Essential fatty acid and lipid profile in plasma and erythrocytes in patients with multiple sclerosis. *Am. J. Clin. Nutr.* 50 (1989) 801 - 806
46. Holman, R. T., S. B. Johnson, E. Kokmen: Deficiency of polyunsaturated fatty acids and replacement by nonessential fatty acids in plasma lipids in multiple sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86 (1989) 4720 - 4724
47. Neu, I. S.: Essential fatty acids in the serum and cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Acta Neurol. Scand.* 7 (1983) 151 - 163

48. Craelius, W., R. S. Gurmakin, D. M. Rosenbeck et al: Free fatty acid patterns in normal and multiple sclerosis white matter. *Acta. Neurol. Scand.* 63 (1981) 197 - 203
49. Bartuik, M. L., B. H. Juurlink R. M. Devon: Macrophages: their myelinotropic or neurotoxic actions depends upon tissue oxidative stress. *Mult. Scler.* 6 (2000) 37 - 42
50. Anagnostouli, M., E. Livanion, J. O. Nyalala et al: Cerebrospinal fluid levels of biotin in various neurological disorders. *Acta Neurol. Scand.* 99 (1999) 387 - 392
51. Van der Gues, A., J. Brouwer, K. Hoekstra et al: Reactive oxygen species are required for the phagocytosis of myelin by macrophages. *J. Neuroimmunol.* 92 (1998) 67 - 75
52. Jimenez-Jimenez, F. J., F. de Bustos, J. A. Molina et al: Cerebrospinal fluid levels of alpha-tocopherol in patients with multiple sclerosis. *Neurosci. Lett.* 12 (1998) 65 - 67
53. Boltiglieri, T: Folate, vitamin B12, and neuropsychiatric disorders. *Nutr. Res.* 54 (1996) 382 - 390
54. Green, R.: Serum cobalamin deficiency is uncommon in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 51 (1994) 1110 - 1114
55. Kira, J., S. Tobimatsu, J. Goto: Vitamin B12 metabolism and massive-dose methyl vitamin B12 therapy in Japanese patients with multiple sclerosis. *Intern. Med.* 33 (1994) 82 - 86
56. Frequin, S. T., R. A. Wevers, M. Braan et al: Decreased vitamin B12 and folate levels in cerebrospinal fluid and serum of multiple sclerosis patients after high-dose intravenous methylprednisolone. *J. Neurol.* 240 (1993) 305 - 308

57. Sandyk, R., G. J. Awerbuch: Nocturnal melatonin secretion in multiple sclerosis patients with affective disorders. *Int. J. Neurosci.* 68 (1993) 227 - 240
58. Reynolds, E. H., T. Boltiglieri, M. Laundry et al: Vitamin B12 metabolism in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 49 (1992) 549 - 652
59. Kanerskaia, S. A., A. S. Kraveto, E. V. Slesarenko et al: Folic acid in the combined treatment of patients with disseminated sclerosis and chronic gastritis. *Vrach Delo* 4 (1990) 96 - 97
60. Goldberg, P., M. C. Fleming, E. H. Picord: Multiple sclerosis: decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D. *Med. Hypothes*, 21 (1986) 193 - 200
61. Serfontein, W. J., L. S. De Villiers, J. Ubbink et al: Vitamin B6 revisited. Evidence of subclinical deficiencies in various segments of the population and possible consequences thereof. *S. Afr. Med. J.* 22 (1984) 437 - 441
62. Jacobs, L., R. Rudick, J. Simon: Extended observations on MS patients treated with IM interferone - beta 1 a (Avones): implications for modern MS trials and therapeutics. *J. Neuroimmunol.* 107 (2000) 167 - 173
63. Koch-Henriksen, N., P. S. Sorensen: The Danish National Project of interferon-beta treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. The Danish Multiple Sclerosis Group. *Mult. Scler.* 6 (2000) 172 - 175
64. Fassas, A., A. Anagnostopoulos, A. Kazis et al: Autologous stem cell transplantation in progressive multiple sclerosis - an interim analysis of efficacy. *J. Clin. Immunol.* 20 (2000) 24 - 30

65. Kivisakk, P., G. V. Alm, S. Fredrikson et al: Neutralizing and binding anti-interferon-beta (IFN beta) antibodies. A comparison between IFN - beta 1 a and IFN - beta - 1 b treatment in multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 7 (2000) 27 - 34
66. Interferon - beta 1 a - induced juvenile chronic arthritis in a genetically predisposed young patient with multiple sclerosis. *Arthritis Rheum.* 43 (2000) 1190
67. Edan, G., M. Coustans: Is immuno-suppression a future therapeutic strategy for multiple sclerosis. *Pathol. Biol.* 48 (2000) 114 - 120
68. Creange, A, J. P. Lefacheur: Focal neuropathy associated with cutaneous necrosis at the site of interferon - beta injection for multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 68 (2000) 395
69. Njenga, M. K., M. J. Coenen, Y. De Cuir et al: Short-term treatment with interferon-alpha / beta promotes remyelination, whereas long-term treatment aggravates demyelination in a murine model of multiple sclerosis. *J. Neurosci. Res.* 5 (2000) 661 - 670
70. Buchinger, W., G. Niederwieser, F. Rainer: Appearance of immune thyroid disease during beta-interferon therapy of multiple sclerosis. *Dtsch. Med. Wschr.* 124 (1999) 1473
71. Cazzato, M. R. M. Antonello, M. Zorzon et al: Treatment of multiple sclerosis. The present and the future. Study group on diagnosis and therapy of multiple sclerosis. *Rec. Progr. Med.* 90 (1999) 538 - 544
72. Fortuno, Y., J. Marcoval, J. Gallego et al: Skin reactions to interferon alpha in a series of 92 patients with multiple sclerosis. *Med. Clin.* 113 (1999) 447 - 448

73. Frese, A. F. Bethke, P. Ludemann et al: Enhanced spasticity in primary progressive MS patients treated with interferon beta 1b. *Neurol.* 53 (1999) 1892 - 1893
74. Cohen, B. A., P. A. Greenberger, S. Saini: Delayed occurrence of a severe cutaneous reaction in a multiple sclerosis patient taking interferon beta 1b. *Allergy Asthma Proc.* 19 (1998) 85 - 88
75. Ebers, G. C.: Randomized double blind placebo controlled study of interferon beta 1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 352 (1998) 498 - 504
76. Kappos, L.: Placebo controlled multicenter randomized trial of interferon beta 1b in the treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 352 (1998) 1491 - 1497
77. Linden, D.: Severe Raynaud's phenomenon associated with interferon-beta treatment for multiple sclerosis. *Lancet* 352 (1998) 878 - 879
78. Durelli, L., M. R. Bongioanni, B. Ferrero et al: Interferon treatment for multiple sclerosis: autoimmune complications may be lethal.. *Neurol* 50 (1998) 570 - 571
79. Blake, G., S. Murphy: Onset of myasthenia gravis in a patient with multiple sclerosis during interferon - 1b treatment. *Neurol.* 49 (1997) 1747 - 1748
80. Huber, S., M. Spycher, J. Lechner-Scott et al: Multiple sclerosis. Therapy with recombinant beta - 1b interferon: initial results with 30 multiple sclerosis patients in northwest Switzerland. *Schweiz. Med. Wschr.* 126 (1996) 475 - 481
81. Verhoef, P., C. H. Hennekens, M. R. Malinow et al: A prospective study of plasma homocysteine and risk of ischemic stroke. *Stroke* 25 (1994) 1924 - 1930

82. Resch, K. L., U. Till, R. Riezler: Homocystein. Störungen des Vitamin B6-, B12- und Folsäuremetabolismus. Ponte Press, Bochum (1999)
83. V. d. Berg, A., R. Riezler, H. J: Neurath: Vitamin B-Mangel im Alter. Münch. Med. Wschr. 135 (1993) 506 - 509
84. Hankey, G. J., J. W. Eikelboom: Homocysteine and vascular disease. Lancet 354 (1999) 407 - 413
85. Miehke, K.: Antirheumatische Therapie mit Vitamin E. In: Schmidt, K. H., N. Wildmeister (Hrsg): Vitamin E in der modernen Medizin. MKM Verlagsgesellschaft, Lenggries (1993) 31 - 37
86. Machtey, L., L. Ouaknine: Tocopherol in osteoarthritis: a controlled pilot study. J. Am. Ger. Soc. 26 (1998) 328 - 330