

Ärztezeitschrift für Naturheilverfahren und Regulationsmedizin

Programm

110. ZÄN-Kongress
ärztlicher Naturheilverfahren
und Regulationsmedizin

■ **Leitthema:**
Tumor und Komplementär-
medizin

Kongresszentrum Freudenstadt
2. – 7. März 2006

ZÄN Zentralverband der Ärzte für Naturheil-
verfahren und Regulationsmedizin

<http://www.zaen.org>

11 November 2005
46. Jahrgang
ISSN 1614-8339



This journal is regularly listed in EMBASE/Excerpta Medica.
MEDIZINISCH LITERARISCHE VERLAGSGESELLSCHAFT MBH
Postfach 1151 / 1152, D-29501 Uelzen, <http://www.mlverlag.de>

Immunmodulation durch Ascorbinsäure (Vitamin C) in der orthomolekularen Medizin

Claus Muss

Zusammenfassung

Die In-vitro-Stimulation mit Ascorbinsäure führte zu einer hochsignifikanten Steigerung der NK-Zellaktivität bei 41 Patienten von basal 21,6 (+9,56) auf 29,7 (+14,4) ($p < 0,01$, T-Test). Die Therapie mit Ascorbinsäure ist daher bei Suppression der NK-Zellaktivität zu empfehlen. Es wird empfohlen, die individuelle Reaktion auf Vitamin C im Immunlabor prätherapeutisch zu bestimmen.

Schlüsselwörter: Immunstimulierung durch Ascorbinsäure (Vitamin C), NK-Zellen, In-vitro-NK-Stimulation, NK-Stimulation durch Ascorbinsäure

Summary

In vitro stimulation with ascorbic acid resulted in highly significant increases in NK cell activity in 41 patients from a basal level of 21.6 (+9.56) to 29.7 (+14.4) ($p < 0.01$, T test). Therapy with ascorbic acid can therefore be recommended in cases of suppression of natural killer cell activity. The pre-therapeutic reaction to vitamin C should be determined by means of immune system laboratory chemistry.

Key words: immunostimulation with ascorbic acid (vitamin C), NK (natural killer) cells, in vitro NK stimulation, NK stimulation with ascorbic acid

Resumen

En 41 pacientes, la estimulación in vitro con ácido ascórbico llevó a un incremento altamente significativo de la actividad de las células natural killer, NK (del valor básico 21,6 (+9,56) a 29,7 (+14,4) ($p < 0,01$, ensayo T)). Por lo tanto, la terapia con ácido ascórbico puede recomendarse cuando existe una supresión de la actividad de las células NK. Para conocer la reacción individual del paciente en cuanto a la vitamina C se recomienda, antes de empezar la terapia, una predeterminación en el laboratorio inmunológico.

Palabras clave: estimulación inmunológica con ácido ascórbico (vitamina C), células NK, estimulación in vitro de las células natural killer (NK), estimulación de las células natural killer (NK) por medio del ácido ascórbico

Einleitung

Vitamin C erfreut sich einer großen Beliebtheit zur Prophylaxe von bagatellen Infektionskrankheiten und wird auch häufig zur Immunmodulation eingesetzt. Dennoch muss konzediert werden, dass die klinische Relevanz der immunstimulierenden Wirkung derzeit nicht mehr als nur empirisch belegt ist und auch nur wenige gesicherte Daten zur Effektivität der immunstimulierenden Wirkung der Ascorbinsäure vorliegen. Protagonisten der Vitamin-C-Therapie verweisen auf Studien, die einen Anstieg der Serumkonzentrationen von IgA, IgM und C3-Komplement sowie der chemotaktischen Aktivität bei Gaben von 1-3 g Vitamin Glibg beobachten konnten (PRINZ et al. 1977). Weiterhin konnte im Tiermodell eine gesteigerte Interferon-Produktion durch Vitamin-C-Zufuhr erzielt werden (ANDERSON 1981). In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie (n=800) konnten dagegen über 2 Monate keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Zahl der Erkältungen und Gesamtzahl der Krankheitstage im Kollektiv beobachtet werden (ANDERSON 1974). Die Immunmodulation bei Tumorpacienten mit Vitamin C wird ebenfalls derzeit noch sehr kontrovers diskutiert. Berichte über die Besserung subjektiver und klinischer Befunde bei inoperablen Tumorpacienten (CAMERON und PAULING 1978, CAMERON 1982, HOFFMAN 1985) durch Ascorbinsäure konnten in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie bei Pacienten mit fortgeschrittenem

Originalarbeiten

Kolonkarzinom (n = 100) nicht bestätigt werden (MOERTEL et al. 1985).

Die weitere Therapieempfehlung der Vitamin-C-Therapie in der orthomolekularen Medizin ist unter diesen Umständen nur bei einem profunderen Verständnis des Wirkungsmechanismus zu rechtfertigen. Aus diesem Grund war der Wirkungsmechanismus der Ascorbinsäure unter standardisierten Bedingungen zu kontrollieren. Intakte Immunantworten bei rezidivierenden Infekten und bei Tumorpatienten haben eine effektive NK-Zellaktivität auf der Effektorebene gemeinsam. **Ziel** dieser unserer Untersuchung war es daher, die Induktion der individuellen NK-Zellaktivität bei Patienten unter Einsatz der Ascorbinsäure zu überprüfen.

NK-Zellen dienen als granulohaltige lymphozytenähnliche Zellen („large granular lymphocytes“, LGL) mit niedriger Epitopendichte von CD8 sowie den Oberflächenantigenen CD56, CD57 (Leu7), CD3-, GD2+ und dem IgG-Rezeptor CD16 der Virus- oder Tumorabwehr im Gewebe und peripheren Blut (MORETTA et al. 2001). Ihr Anteil an den Lymphozyten des peripheren Blutes liegt i.d.R. bei 5-15 %. Ihre zytotoxischen Perforine werden unabhängig von einer Interaktion mit MHC-Molekülen abgegeben („MHC non-restricted“). Sie sind in der Lage, ohne Vorsensibilisierung virusinfizierte oder maligne transformierte Zellen zu attackieren. Im Unterschied zu den zytotoxischen T-Zellen, die erst durch eine Sensibilisierungsreaktion unter MHC-Restriktion (Antigenpräsentation) aktiv werden können, sind diese also in der Lage, schnell und unmittelbar in

Tab. 1: **Einschlusskriterien für das Kollektiv (mindestens eine Voraussetzung musste von den Patienten erfüllt werden)**

- Patienten mit vordiagnostizierten Tumorerkrankungen
- Patienten mit Infektanfälligkeit der oberen Atemwege
- Patienten im Alter zwischen 18 und 60 Jahren

Tab. 2: **Ausschlusskriterien für das Kollektiv**

- Patienten mit akuten, fieberhaften Infekten
- Patienten mit Anämie oder Leukozytose
- Patienten, die vor weniger als 6 Monaten folgende Therapien erhalten hatten: Steroide oder immunsuppressive Medikamente, z.B. Chemotherapie und Radiatio
- Patienten mit HIV-Erkrankung, chronischer Virushepatitis oder nach frischem Herzinfarkt
- Patienten mit aktiver Tuberkulose sowie primären Immundefekterkrankungen, Autoimmunerkrankungen oder rheumatischen Kollagenosen. Schwangere oder stillende Frauen
- Alkoholiker und Drogenkonsumenten

Aktion zu treten. Im Gegensatz zu den sehr spezifischen und effizienten CD8-T-Killerzellen kann das zytotoxische Potenzial der NK-Zellen also sehr schnell, d.h. innerhalb von Mi-

nuten, bereitgestellt werden. Sie sind damit wesentlicher Bestandteil der First Line of Defence, der primären Immunantwort. IgG-beladene Tumorzellen werden lysiert. Sie diskriminieren zwischen pathologischen und normalen Zellen durch zwei interaktive Rezeptorproteine: Die zytotoxischen CD8-Zellen sind von den so genannten „natural killer“ (NK)-Zellen abzugrenzen, auf denen kein TCR gefunden wird. Der NKR-P1-Rezeptor erkennt Oligosaccharidstrukturen auf Zielzellen und kann die Lyse triggern. Eine zweite Rezeptorklasse sind die MHC-Moleküle Klasse 1, die auf allen Zellen exprimiert werden. Die Zahl und Aktivität der zirkulierenden NK-Zellen können individuell stimuliert werden (ERICKSON et al. 2000, POULTON 2001).

Die individuelle NK-Zellaktivität ist bei Tumorpatienten meist vermindert. Sie kann durch Chemotherapie weiter geschwächt werden. Patienten mit hoher NK-Aktivität haben eine signifikant längere metastasenfremde Überlebenszeit (ZITVOGEL 2002). NK-Zellen sind gegenüber Tumorzellen wesentlich effektiver als bei soliden Tumoren. Als zirkulierende Tumorbarrriere können sie Einzelzellen in der Tumoringitiation besonders wirkungsvoll attackieren.

Material und Methoden

Aus dem Patientengut einer immunologischen Schwerpunktpraxis wurde die Basalaktivität bei insgesamt n = 94 Patienten bestimmt. Die Bestimmung der NK-Zellaktivität von 41 Patienten mit immunologischen Beschwerden

florabio® naturreine Heilpflanzensäfte Nur in Apotheken
aus frischen Pflanzen von Artischocke bis Zwiebel · www.florabio.de

Originalarbeiten

(Krebspatienten mit verschiedenen Diagnosen und Patienten mit rezidivierenden Infekten der oberen Atemwege) erfolgte zusätzlich nach Stimulierung mit Ascorbinsäure. Diese eingeschlossenen Patienten hatten zuvor keine Immuntherapie (Immunmodulation) und keine Chemotherapie bzw. Radiatio erhalten.

Tabelle 1 und 2 geben die Einschluss- und Ausschlusskriterien der untersuchten Klientel wieder. Die Patienten kamen in die Sprechstunde, um komplementärmedizinische Therapiestrategien zu erörtern.

Das heparinisierte Vollblut (10 ml) der Patienten wurde nach Entnahme dem *Immunlabor Ganzimmun AG* per Kurier zur direkten Untersuchung überbracht. Zur Selektion individuell geeigneter Immunmodulatoren wurde

zunächst eine NK-Zellaktivitätsbestimmung bei $n = 94$ Patienten durchgeführt. Anschließend erfolgte die Bebrütung der NK-Zellen mit Ascorbinsäure bei $n = 41$ Patienten. Das In-vitro-Ergebnis diente als Entscheidungsgrundlage für die Immunstimulation bei diesen Patienten mit Ascorbinsäure (Vitamin C).

Die allgemeine körperliche Untersuchung und Kontrolle des Blutbildes ermöglichte es, Patienten mit Tumoranämie und Leukozytose aus dem Untersuchungsgut zu selektieren. Solche Patienten wurden nicht in dieser Erhebung berücksichtigt. Nur Patienten, deren Laborwerte sich im Referenzbereich bewegten, wurden in das Kollektiv eingeschlossen. Die Auswahl der Patienten erfolgte nach ihrem spontanen Erscheinen in der

Praxis nach dem Zufallsprinzip. Sämtliche Patienten wurden über die Studie aufgeklärt und beteiligten sich freiwillig daran.

Methoden

Bei dem NK-Aktivitätstest wurde die Abtötungsrate von humanen K562-Krebszellen als Funktion der NK-Zellaktivität gemessen. Die K562-Zellpopulationen weisen keine MHC-Oberflächenantigene auf. Dadurch wurde sichergestellt, dass die Zytolyse ausschließlich eine Funktion der NK-Zellen des Patienten ist. Weitere zytotoxische Zellpopulationen, die MHC-restringiert sind (CD-8-Zellen), reagierten im Testmodell nicht.

Lymphozyten wurden aus 10 ml heparinisiertem Vollblut über eine Dichtegradientenzentrifugation isoliert und 18-24 h mit Ascorbinsäure inkubiert. Anschließend wurden die vorinkubierten Lymphozyten mit den Targetzellen (K562-Zellen, fluoreszierend markiert) in einem Verhältnis von 1:50 gemischt und weitere 4 h inkubiert. Die Abtötungsrate der markierten Krebszellen wurde mit spezifischen Farbstoffen durchflusszytometrisch bestimmt.

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS 9.0, SPSS-Software GmbH München. Zunächst wurden die Untersuchungsparameter auf Normalverteilung im KOLMOGOROV-SMIRNOV-Anpassungstest überprüft. Die Untersuchung der intervallskalierten Variablen auf signifikante Messunterschiede zwischen den abhängigen Stichproben wurde mit dem T-Test für abhängige Stichproben durchgeführt. „Statistisch signifikant“ bedeutete eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ und wurde mit * bzw. ** für hochsignifikant $p < 0,001$ gekennzeichnet.

Tab. 3: Statistische Kennwerte der untersuchten Basalaktivität und der Vitamin-C-Aktivität

		Basale NK-Zellaktivität	NK-Aktivität Vit C
N	Gültig	94	41
Mittelwert		21,60	29,71
Median		20,65	29,10
Standardabweichung		9,56	14,43
Minimum		6,50	9,60
Maximum		43,30	71,20

Tab. 4: Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest zur Überprüfung der Normalverteilung

		Basale NK-Zellaktivität	NK-Aktivität Vit C
N		94	41
Parameter der Normalverteilung ^{a,b}	Mittelwert	21,60	29,71
	Standardabweichung	9,56	14,43
Extremste Differenzen	Absolut	0,10	0,12
	Positiv	0,10	0,12
	Negativ	-0,06	-0,09
Kolmogorov-Smirnov-Z		1,01	0,74
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		0,26	0,64

a. Die zu testende Verteilung ist eine Normalverteilung.

b. Aus den Daten berechnet.