

Die Wirkung von oralem NADH bei Symptomen des Chronischen Müdigkeitssyndroms

Prof. DDr. Jörg Birkmayer¹

Einleitung

Das chronische Müdigkeitssyndrom, auf Englisch „Chronic Fatigue Syndrome“ (abgekürzt „CFS“) ist charakterisiert durch eine Kombination von verschiedenen Symptomen, welche nicht unbedingt miteinander in Beziehung stehen. Das Zentrum für Krankheitskontrolle (Centers for Disease Control CDS, Department of Health and Human Services, USA) hat die diagnostischen Kriterien für das Chronische Müdigkeitssyndrom definiert. Wichtigste Charakteristikum ist eine chronische, mindestens über 6 Monate anhaltende Müdigkeit ohne das Vorhandensein einer anderen Erkrankung, die ebenfalls zu Müdigkeit führen kann. Gleichzeitig müssen mindestens vier oder mehr der folgenden Symptome vorhanden sein: Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, der Konzentrationsfähigkeit, Halsentzündung, schmerzhafte Lymphknoten, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen ohne Schwellung, Müdigkeit nach körperlicher Betätigung, welche 24 Stunden oder länger anhält, Depressionen und Schlafstörungen (1).

Für das chronische Müdigkeitssyndrom gibt es zur Zeit noch keine geeigneten Laboratoriumstests. Die Diagnose ist daher ausschließlich aufgrund der klinischen Symptome und des Ausschlusses anderer Krankheiten, die mit Müdigkeit assoziiert sind, zu stellen. Die Symptome können in ihrer Stärke und Häufigkeit variieren.

Bevor eine eindeutige Diagnose des chronischen Müdigkeitssyndroms gestellt wird, sollten andere Krankheiten, die ebenfalls Müdigkeit hervorrufen, ausgeschlossen werden. Dazu gehören die meisten Depressionen, chronische Mononukleose, bipolare affektive Störungen, Schizophrenie, Bulimie, Krebs, Autoimmunerkrankungen, Hormonstörungen, subakute Infektionen, Fettsucht, Alkohol- oder Drogenmißbrauch. Nach Angaben der amerikanischen Gesundheitsbehörden leidet in den USA mindestens eine halbe Million Menschen am CFS, und bei über 20 Millionen werden ein oder mehrere Symptome des chronischen Müdigkeitssyndroms beobachtet. Die Ursache dieser Erkrankung konnte bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden. Man nimmt jedoch allgemein an, daß es eine Dysfunktion des neuroendokrinen immunologischen Netzwerks ist. Eine Theorie geht davon aus,

daß das chronische Müdigkeitssyndrom durch eine Balancestörung des Immunsystems hervorgerufen wird. In der Tat hat man bei CFS-Patienten eine Reihe von signifikanten immunologischen Abnormalitäten beobachtet (2, 3, 4, 5). Auffallendste Abnormalität war eine Verringerung der natürlichen Killerzellen, welche eine ausgeprägte Schutzfunktion bei viralen Infektionen haben.

Eine andere Theorie hebt die Rolle der neuronal verursachten Hypotension hervor. Chronische Müdigkeitspatienten weisen einen niedrigen Blutdruck auf, der auch durch körperliche Aktivität nicht ausgeglichen werden kann. Eine weitere Theorie geht von einer Dysfunktion des Stoffwechsels aus, die durch Stress, virale Infektionen, Allergien oder andere Faktoren bedingt ist. Diese Störungen führen zu einer Depletion des zellulären ATP-Spiegels, dem chemischen Energiespeicher jeder lebenden Zelle. Patienten mit CFS haben eine erhöhte 2-5A-Synthetase und RNase L-Aktivität (6, 7), wodurch das zelluläre ATP absinkt und die verschiedenen Symptome, wie schwere Müdigkeit, kognitive Störung und andere Symptome des CFS entstehen. Ein Mangel von ATP in Muskelzellen bei CFS-Patienten wurde mit Hilfe der Magnetresonanzspektroskopie nachgewiesen (8).

NADH (reduzierte Form des Nikotinamid Adenin Dinukleotids) löst in Zellen, die über genügend Sauerstoff verfügen, die Bildung von ATP aus. Je mehr NADH eine Zelle zur Verfügung hat, desto mehr ATP kann sie produzieren. Organe und Gewebe, die besonders viel Energie benötigen, weisen hohe NADH-Spiegel auf. Die höchsten Konzentrationen findet man im Herz (90 mg NADH/kg Gewebe), die zweithöchste Konzentration im Hirn und

im Muskel (500 mg NADH/kg) (9).

Nachdem bei CFS-Patienten ein erniedrigter ATP-Spiegel zumindestens in Muskeln nachgewiesen worden ist (8), erschien es uns sinnvoll, NADH als Stimulator der ATP-Produktion bei diesen Patienten anzuwenden, um zu sehen, ob sich dadurch eine Verbesserung ihrer Symptome erreichen läßt.

Das Coenzym NADH (auch Coenzym-1 genannt) ist seit mehr als neunzig Jahren bekannt. Seine vielfältigen biologischen Funktionen sind nicht nur in vielen wissenschaftlichen Veröffentlichungen, sondern auch in allen Biochemielehrbüchern ausführlich beschrieben. NADH wird seit Jahrzehnten in medizinischen Laboratorien als Diagnostikum für viele Bluttests in reiner Form eingesetzt. Es therapeutisch anzuwenden, wurde niemals in Erwägung gezogen, weil die Lehrmeinung bestand, daß NADH zu instabil ist und außerdem nicht resorbiert wird, weil es vorher abgebaut wird. Trotz dieser Ansicht hat der Autor NADH erstmals im Jahre 1986 gemeinsam mit seinem Vater, Professor Walther Birkmayer, bei Parkinsonpatienten in intravenöser Form verabreicht und damit beachtliche Verbesserungen der Symptome erreichen können (10).

Mit diesen ersten Studien war der Beweis erbracht, daß NADH eine energiesteigernde Wirkung besitzt. Da die intravenöse Anwendung nur in der ärztlichen Praxis oder in Kliniken erfolgen kann, waren die Patienten zu Hause ohne Wirksubstanz. Aus diesem Grund war es unumgänglich, ein NADH-Präparat zu entwickeln, das in Tablettenform verabreicht werden kann. Nach mehrjährigen intensiven Experimenten ist es dem Autor gelungen, eine stabile, orale, absorbierbare Form

¹ Birkmayer Institut für Parkinsontherapie, Wien

von NADH herzustellen, die die gleiche Wirkung hat wie die intravenöse Form (11). Diese Verbindung, für die der Autor weltweite Patente erhielt (12), trägt den Namen ENADA und ist seit 1995 in den USA als Nahrungsergänzung (Food Supplement) erhältlich. Seit Herbst 1998 gibt es dieses Verzehrprodukt auch in Deutschland und Österreich als Nahrungsergänzung.

Mit ENADA, der stabilisierten, oralen, absorbierbaren Form von NADH, wurde im Jahre 1996 an der Georgetown University in Washington eine von der FDA genehmigte doppelblinde placebo-kontrollierte Cross-over-Studie bei Patienten, die an chronischem Müdigkeitssyndrom leiden, begonnen. Die Vorgangsweise der Behandlung, das Studienprotokoll und die Ergebnisse werden im folgenden beschrieben.

Material und Methoden

Patienten, die die CDC-Kriterien für das chronische Müdigkeitssyndrom erfüllten, wurden von der Abteilung für Allergie und Immunologie der Pädiatrischen Klinik der Georgetown University in Washington rekrutiert. Ein standardisierter, fünfzig Fragen umfassender Erhebungsbogen wurde entwickelt und validiert, der zur Überprüfung der Symptome und des Schweregrads des chronischen Müdigkeitssyndroms herangezogen wurde (13). Personen, deren Müdigkeit auf das Vorhandensein anderer, medizinischer oder psychiatrischer Krankheiten zurückzuführen war, wurden ebenso exkludiert wie alkohol-, drogenabhängige und depressive Patienten. Patienten, die an Hepatitis, unbehandeltem Hypothyreoidismus, Krebs, AIDS, Anämie, multipler

Sklerose, Lyme-Erkrankung oder Autoimmunerkrankungen wie Lupus litten, wurden ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen. Den Teilnehmern der Studie war untersagt, Antidepressiva, Lithium, Neuroleptika oder monoaminoxidase-ähnliche Inhibitoren einzunehmen. Die Studie wurde nach einem randomisierten doppelblind-, placebo-kontrollierten Cross-Over-Protokoll durchgeführt. Die Patienten, die zufällig der NADH- oder Placebogruppe zugeordnet wurden, erhielten vier Wochen 2 Tabletten NADH 5 mg (ENADA) oder Placebo.

Nach vier Wochen wurde eine vierwöchige Auswaschphase eingehalten, um bei den Patienten, die NADH bekamen, den Wirkstoff zu eliminieren. Nach dieser Auswaschphase erhielt die Placebogruppe NADH und die NADH-Gruppe Placebo für weitere vier Wochen. Nach der ersten 4-wöchigen Behandlungsphase und nach der 4-wöchigen Auswaschphase und nach der letzten vierwöchigen Behandlungsphase wurden die Patienten entsprechend dem 50-Fragen-Protokoll examiniert. Außerdem wurden Blutuntersuchungen durchgeführt, um zu sehen, ob die Therapie irgendeine Auswirkung auf bestimmte Blutwerte hatte. Die Patienten mußten außerdem ein Tagebuch führen und die Einnahme der Tabletten dokumentieren. Diese wurde auch von einem unabhängigen Kontrolleur der Studie bei jedem der vier Examinationstermine kontrolliert.

Ergebnis

Von 35 Patienten, die in die Studie aufgenommen worden waren, beendeten 33 die Studie. 7 dieser Patienten mußten aus der Auswertung eliminiert werden, da sie, ohne es dem Prüfer am Beginn mitzutei-

Tab. 1: Klinische Symptome der CFS-Patienten

Klinische Symptome	Zahl der Patienten (n = 26)	in Prozent %
Müdigkeit	26	(100)
Neurokognitive Schwierigkeiten	26	(100)
Schlafstörungen	26	(100)
Schwäche nach körperlicher Betätigung	25	(96)
Kopfweh	24	(92)
Muskelschwäche	24	(92)
Gelenkschmerzen	22	(85)
Muskelschmerzen	21	(81)
Allergien	21	(81)
Schwellung und Empfindlichkeit der Lymphknoten	18	(69)

len, Antidepressiva bzw. psychotrope Medikamente zusätzlich einnahmen. 26 Patienten wurden daher einer biometrischen Analyse unterworfen, davon waren 17 Frauen und 9 Männer im Alter zwischen 26 und 57 Jahren. Die Dauer ihrer Erkrankung betrug zwischen 1 und 16 Jahren, im Mittel 7,2 Jahre. Von den klinischen Symptomen waren Müdigkeit, neurokognitive Beschwerden und Schlafstörungen bei allen Patienten vorhanden. Die Tabelle zeigt die klinischen Symptome der Patienten in der Reihenfolge der Häufigkeit (Tab. 1).

Die biometrische Analyse der 50 Fragen umfassenden Examinationsprotokolle ergab folgendes: 8 von 26 Patienten (31%) zeigten eine mindestens 10%ige Verbesserung ihrer Symptome, wogegen nur 2 von 26 Patienten (8%) nach Placebo über eine Verbesserung ihrer Beschwerden berichteten (13).

In einer der Doppelblindphase nachgeschalteten offenen Behandlungsphase zeigten 18 von 25 Patienten (72%) nach 6

Monaten bei einer täglichen Einnahme von 10 mg NADH eine signifikante Verbesserung ihrer klinischen Symptome und in ihrem Energieniveau. Weder in der Doppelblindstudie noch in der über ein Jahr dauernden offenen Studie wurden irgendwelche Nebenwirkungen beobachtet. Es wurden auch keine Wechselwirkungen zwischen NADH und den von den meisten Patienten eingenommenen Antihypertonika, Antihistaminika oder cholesterinsenkenden Medikamenten beobachtet. Von den Blutparametern zeigten weder das rote und weiße Blutbild noch die Senkung sowie die Leberenzyme GOT, GPT, γ -GT und Nierenwerte irgendwelche Veränderungen. Auch das Verhältnis der CD-4/CD-8 T- Lymphozyten änderte sich nicht unter der Behandlung mit ENADA. Ein Urinmetabolit zeigte allerdings Besonderheiten, nämlich die 5-Hydroxindolessigsäure (5HIES). Die Harnkonzentration von 5HIES war bei 50% der Patienten vor Beginn der Behandlung erhöht. Nach NADH-Anwendung bewegten sich die 5HIES Konzentrationen zur Norm.

Diskussion

Die Ergebnisse dieser FDA genehmigten Doppelblindstudie belegen, daß NADH die Symptome von Patienten, die am chronischen Müdigkeitssyndrom leiden, verbessern kann. Bei viermal mehr Patienten verbesserte sich der Zustand nach NADH-Gabe im Vergleich zur Placebo-Gabe. Die Beobachtung, daß in der Doppelblindphase nur 31% der Patienten auf ENADA Verbesserungen zeigten, mag darauf zurückzuführen sein, daß die Dosis von 10 mg bei manchen, insbesondere stark übergewichtigen Patienten aufgrund des größeren Körpervolumens zu einer Verminderung der effektiven Wirkungs-dosis geführt hat. Einige der an der Studie teilnehmenden Patienten hatten massives Übergewicht. Es muß in weiteren Studien herausgefunden werden, welches die maximal wirksame Dosis in mg/kg Körpergewicht darstellt.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie wurde eine Reihe von CFS-Patienten weiter mit ENADA behandelt. Dabei fanden einige Patienten heraus, daß sie sich mit 30 mg NADH (6 Tabletten ENADA 5 mg) ausgezeichnet in Form fühlten, während sie mit nur 10 mg NADH noch immer Symptome von Müdigkeit bemerkten. Diese Beobachtung zeigt, daß Menschen, die an chronischem Müdigkeitssyndrom leiden, durchaus höhere Dosen einnehmen können, um eine Verbesserung ihrer Symptome zu erreichen. Zur Dosierung ist generell zu sagen, daß jüngere Patienten geringere Mengen an NADH benötigen als ältere. Schwergewichtige Patienten benötigen höhere Dosen als Normalgewichtige. Wir haben dokumentierte Fälle von Patienten, die an anderen Krankheiten leiden, die 10-12 Tabletten ENADA 5 mg pro Tag einnehmen und dadurch ihre

körperliche Funktionsfähigkeit nach längerer Bettlägerigkeit wieder gewinnen konnten.

Als generelle Therapieempfehlung bei Patienten mit chronischem Müdigkeitssyndrom gilt folgendes: Eine Mindestmenge von 10 mg NADH sollte auf alle Fälle eingenommen werden. Patienten können aber ohne weiteres 6 Tabletten NADH à 5 mg pro Tag nehmen, bis sie eine deutliche Verbesserung ihrer Symptome feststellen und dann die Dosis schrittweise auf die Menge reduzieren, bei der sie sich stabil wohlfühlen. Die Einnahmeempfehlung wären 2 Tabletten morgens, 2 Tabletten vor dem Mittagessen und 2 Tabletten gegen 16 Uhr nachmittags. Die Tabletten sollten immer auf nüchternen Magen mit einem halben Glas Wasser eingenommen werden. Es sollten gleichzeitig keine anderen Vitamintabletten oder Medikamente eingenommen werden. Vielmehr sollte damit und mit dem Essen 30 Minuten gewartet werden.

Drei Fragen werden in Bezug auf NADH immer wieder gestellt: 1. Wie sicher ist NADH?, 2. Gibt es Nebenwirkungen?, 3. Gibt es Wechselwirkungen mit häufig eingenommenen Medikamenten wie Bluthochdruckmitteln, cholesterinsenkenden Mitteln oder Antidepressiva?

Zur ersten Frage: NADH ist eine sichere biologische Substanz, weil sie in jeder lebenden Zelle in relativ hoher Konzentration vorkommt. 1000 mg/kg werden praktisch ohne Nebenwirkungen vertragen. 1000 mg/kg Körpergewicht stellen die 7000fache Tagesdosis dar.

Zweitens: In den bisher durchgeführten klinischen Studien konnten keine Nebenwirkungen beobachtet werden. Außerdem

haben mehr als 100.000 NADH-Konsumenten in den USA, wo das Coenzym seit 1995 als Nahrungsergänzung vermarktet wird, über keinerlei Nebenwirkungen berichtet. Sie hätten diese sonst der Verkaufsfirma sofort berichtet. Im Gegenteil, es wurden über 100 unaufgeforderte Kommentare erhalten, die die Wirksamkeit von NADH bei verschiedenen Symptomen bestätigen.

Drittens: In den zahlreichen wissenschaftlich klinischen Studien, die seit der therapeutischen Anwendung von ENADA im Jahre 1986 durchgeführt worden sind, hat man keine Wechselwirkungen mit den sehr häufig von vielen Menschen eingenommenen Medikamenten wie Antihypertonika, Antidepressiva, Antiallergika, cholesterinsenkende Mittel beobachtet. Abschließend sei noch erwähnt, daß nicht nur Patienten, die am chronischen Müdigkeitssyndrom leiden, von NADH profitieren, sondern auch Menschen, von denen man annehmen würde, daß sie über den höchstmöglichen Energiespiegel verfügen, nämlich Triathleten. Triathleten sind Hochleistungssportler, die an einem Tag folgende Leistungen zu erbringen haben: 10 km Schwimmen, 42 km Laufen und 300 km Radfahren. Von diesen Athleten würde man annehmen, daß sich der Energiespiegel auf höchstem Niveau befindet. Nichtsdestotrotz können diese Athleten nach Einnahme von zwei Tabletten NADH 5 mg über 2 Monate eine bis zu 13%-ige Leistungssteigerung erreichen (14).

Literatur

1. Straus SE. History of chronic fatigue syndrome. *Rev Infect Dis* 1991;13 (suppl 1):S2-7.
2. Buchwald D., Komaroff AL. Review laboratory findings for patients chronic fatigue syndrome. *Rev Infect Dis* 1991;13 (suppl):S12-18.

3. Llyod AR, Wakefield D, Boughton CR, Dwyer JM Immunological abnormalities in chronic fatigue syndrome" *Med J Aust* 1989;151:122-124.
4. Klimas NG, Fernando FR, Morgan R, Fletcher MA Immunologic abnormalities in chronic fatigue syndrome" *J Clin Microbiol* 1990;28:1403-1410.
5. Mawle AC, Nisenbaum R, Dobbins JG, et al. Immune responses associated with chronic fatigue syndrome: a case-controlled study. *J Infect Dis* 1997;136-141.
6. Suhadolnik RJ, Reichenbach NK, Hitzges P., et al. Upregulation of the 2-5A synthetase/RNase L antiviral pathway associated with chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1994;18 (suppl): S96-104.
7. Suhadolnik RJ, Peterson DL, O'Brien K, et al. Biochemical evidence for a novel low molecular weight 2-5A-Dependent RNase in chronic fatigue syndrome. *J Interferon Res* 1997; 17:377-385.
8. Wong R, Lopaschuk G, Zhu G, Walker D, Catellier D, Burton D, Teo K, Collins-Nakai R, Montague T. Skeletal Muscle Metabolism in the Chronic Fatigue Syndrome. In vivo Assessment by ³¹P Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *Chest* 1992; 102; 1716-22.
9. Klingenberg M. Pyridinnucleotide und biologische Oxydation, Zur Bedeutung der freien Nucleotide. II. Moosbacher Kolloquium, Springer Verlag, Heidelberg 1960;82-114.
10. Birkmayer W, Birkmayer JGD, Vrecko C, Paletta B, Reschenhofer E, Ott E. Nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) as medication for Parkinson's disease. Experience with 415 patients. *New Trends in Clinical Neuropharmacology* 4(1) 7-24, 1990.
11. Birkmayer GJD, Birkmayer W. Stimulation of the endogenous L-dopa biosynthesis - a new principle for the therapy of Parkinson's disease: the clinical effect of nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) and nicotinamide adenine dinucleotidephosphate (NADPH). *Acta Neurol Scand* 1989;126:183-187.
12. Birkmayer JGD Stable, ingestable and absorbable NADH and NADPH therapeutic compositions, United States Patent No. 5.332.727, 1994.
13. Forsyth LM, Preuss HG, MacDowell AL, Chiazzese L, Birkmayer GD, Bellanti JA. Therapeutic effects of oral NADH on the symptoms of patients with chronic fatigue syndrome. *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology*, February 99, Vol 82, no. 2, pp 185-91.
14. Dr. Misner, pers. Mitteilung