

## Artikel des Monats Juli 09 Teil I

Aus: [http://www.cfs-aktuell.de/juli09\\_1.htm](http://www.cfs-aktuell.de/juli09_1.htm)

# Nukleärer Faktor kappa B (NF-kB), Vitamin D und intrazelluläres Calcium

**Zusammenfassung des Vortrages vom 23.05.2009 in Würzburg**

von **Dr. A. D. Höck**

### **Die zentrale Rolle des nukleären Faktor kappa B im Zellstress**

Der nukleäre Faktor kappa B (NF-kB) ist ein überaus wichtiges Protein, das durch verschiedenste Formen von Zellstress aktiviert wird und als sogenannter Transskriptionsfaktor fungiert. Durch ihn wird ein entzündliches und abwehrbereites Muster der Gen-Expression hervorgerufen, auch wenn gar keine Infektion durch einen Erreger vorliegt. Einige der entstehenden entzündlichen Botenstoffe sind in der Lage, den NF-kB erneut zu aktivieren, so dass eine erste Wirkungsverstärkung eintritt.

Neben dieser Entzündungskaskade entsteht durch die Aktivierung des NF-kB auch eine Kaskade des nitrosativ-oxydativen Stresses, mit vermehrter Bildung von freien Radikalen, die ebenfalls in positiver Rückkoppelung erneut aktivierend auf den NF-kB einwirken.

Darüber hinaus werden durch freie Radikale die Calciumpumpen der Zellmembranen geschädigt. Das wiederum führt zu einem Anstieg des freien, nicht an Proteine gebundenen Calciums in der Zelle, und führt ebenfalls zu erneuter Aktivierung des NF-kB.

Wenn auch bei Gefahr für die Zelle in Form eines Fremdkeimes diese Abwehrkaskade sehr sinnvoll ist, so besteht doch die Gefahr, dass sich durch die mehrfache positive Rückkopplung ein nicht mehr endender, sich selbst aufschaukelnder Prozess entwickelt.

## **Ausreichende Spiegel an Vitamin D<sub>3</sub> sind wichtig zur Abbremsung der NF-kB-Aktivierung**

Zum Glück wird durch die Aktivierung des NF-kB auch die Bildung eines den Aktivierungsprozess hemmenden Proteins angestoßen. Vitamin D<sub>3</sub> und Cortison sind wichtige Co-Faktoren, die diese Hemmung begünstigen, wodurch ein Abklingen der ursprünglich eingeleiteten Folgen ermöglicht wird.

Vitamin D<sub>3</sub> spielt im Rahmen von Zellstress-Reaktionen eine überaus wichtige, nämlich eine zügelnde und regulierende Rolle. Aber ein ausreichender Vorrat an 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> (25OHD<sub>3</sub>), welches eine weniger aktive Vorstufe ist, die bei Bedarf dann in den hochaktiven Vitamin D<sub>3</sub>-Metaboliten 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] umgewandelt wird, ist unerlässlich, um diese Aufgabe zu erfüllen.

Wie wichtig Vitamin D<sub>3</sub> in der Stressantwort ist, lässt sich daran erkennen, dass durch NF-kB-Aktivierung neben den bereits erwähnten Wirkungen auch die Bildung eines Vitamin D<sub>3</sub> aktivierenden Enzyms, genannt 1-alpha-Hydroxylase (CYP1α), angestoßen wird.

## **Überaktivierung des NF-kB erzeugt Multisystemerkrankungen**

Eine permanente, nicht ausreichend gehemmte Aktivierung des NF-kB wird inzwischen für Erkrankungen aus dem rheumatischen, autoimmunen, ja sogar kardiovaskulären und degenerativen Formenkreis angenommen.

Weniger bekannt und verstanden ist bisher, dass auch Erkrankungen aus dem Formenkreis der chronischen Müdigkeit mit einer nicht ausreichend abgebremsten Entzündungsreaktion und Überaktivierung des NF-kB einhergehen. Die klinische Beobachtung, dass rheumatische oder autoimmune Erkrankungen, die bekanntlich in Schüben verlaufen, vor Ausbruch eines neuen Schubes verstärkte Müdigkeit und allgemeine Schwäche beobachten lassen, legt einen solchen Zusammenhang jedoch bereits nahe.

Insbesondere die zahlreichen Arbeiten von Martin Pall lassen diesen Zusammenhang klarer verstehen. Martin Pall beschreibt den inzwischen wissenschaftlich allseits anerkannten Stickstoff-Monoxid/Peroxynitrit (NO/ONOO)-Zyklus, sowie seine Beziehung zur NF- $\kappa$ B-Aktivierung. Die Folge des sich selbst verstärkenden Zyklus ist überhöhter nitrosativer und oxydativer Stress, der zunächst lokal, später auch systemisch entsteht. Infolge von eintretenden Mangelzuständen kann eine Intensivierung des Zyklus immer weniger verhindert werden. Die anfallenden freien Radikale hemmen Enzyme, so auch solche, die für die Energieproduktion in den Mitochondrien der Zellen verantwortlich sind. Das alleine erklärt bereits das Phänomen Energiemangel, welcher subjektiv als Müdigkeit und Erschöpfung wahrgenommen wird. Wenngleich der Körper Enzyme besitzt, die freie Radikale im Normalfall wirksam bekämpfen können, stellt dennoch insbesondere das im Rahmen des nitrosativen Stresses entstehende Peroxynitrit eine besondere Bedrohung dar.

### **Ausreichende Spiegel an Vitamin D<sub>3</sub> sind wichtig zur Regulierung des Immunsystems**

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> wirkt auf das Immunsystem regulierend und modulierend, begrenzt das Ausmaß der Entzündung, fördert Immuntoleranz, und wirkt gegen Autoimmunreaktionen, kurz gesagt, es ermöglicht eine gut reaktionsfähige, dennoch ausgeglichene und angepasste Abwehrlage.

Es wirkt darüber hinaus als natürlicher Cyclo-Oxygenase (COX) 2-Hemmer, so dass in aller Regel bei Entzündungen die Einnahme von nicht-steroidalen Entzündungshemmern reduziert werden kann.

Bei Erregerbefall der Fresszellen bewirkt Vitamin D<sub>3</sub>, ebenfalls auf mehreren Ebenen, deren Stärkung, so dass auch dadurch überbordende Entzündung und unnötiger nitrosativ-oxydativer Stress verhindert wird.

Besonders bemerkenswert ist, dass Haut- und Fresszellen unter Vitamin D-Einfluss einen lokalen anti-mikrobiellen Stoff bilden, der vor Befall durch Viren, Pilze und Bakterien schützt.

## **Der nitrosativ-oxydative Stress der Stressreaktion mündet in reduktiven Stress**

Nitrosativ-oxydativer Stress lenkt den Stoffwechsel im Idealfall zu einem Seitenweg des Zuckerabbaus, genannt Pentose-Phosphat-Zyklus, damit ausreichende Mengen an NADPH synthetisiert werden, die dringend als Co-Enzyme für wichtige Enzyme gebraucht werden, welche freie Radikale entgiften. Wenn diese Umlenkung nicht ausreichend gefördert wird, wie z. B. im Vitamin D<sub>3</sub>-Mangel, entsteht ein erniedrigtes Verhältnis von reduziertem zu oxydiertem Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat NADPH/NADP, und ein erhöhtes Verhältnis von reduziertem zu oxydiertem Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (NADH/NAD). Eine unphysiologische Verschiebung im Redox-Gleichgewicht bedroht den Organismus sogar noch stärker als der nitrosativ-oxydative Stress, da bei niedrigen Vorräten an NADPH und NAD der Stoffwechsel und das anti-oxydative Potential behindert werden. Das hat weitreichende Folgen für das gesamte Muster der Genexpression aller Zellen. Dieses kann entstehen, wenn zu hohe Kalorienzufuhr erfolgt, insbesondere in Form von Zucker. Die diabetische Stoffwechsellage gilt als der Prototyp einer solchen Redoxverschiebung. Allerdings soll auch die Gabe von Antioxydantien bei gleichzeitigem oxydativem Stress diese Situation hervorrufen können.

## **Vitamin D<sub>3</sub> reguliert und zügelt die gesamte Stressantwort**

Im Gefolge der NF- $\kappa$ B-Aktivierung kommt es zu einer gesteigerten NO-Synthese, was zur Entstehung von nitrosativem Stress führt. Vitamin D<sub>3</sub> hemmt diesen nitrosativen Stress, indem es das Stickstoffmonoxid (NO)-bildende

Enzym, die sogenannte induzierbare Stickstoff-Monoxid-Synthase (iNOS), hemmt. Dadurch wird ein entscheidender Beitrag geleistet, dass der lokal im Gewebe einsetzende NO/ONOO-Zyklus nicht auf den gesamten Körper übergreifen kann.

Vitamin D<sub>3</sub> wirkt auch dem oxydativen Stress entgegen. Es ist als chemische Substanz, die sich chemisch vom 7-Dehydroxycholesterol ableitet, per se ein Antioxidans, kann demnach freie Radikale abfangen. Weiterhin fördert es die Bildung von reduziertem Glutathion, sowie von Glutathion-Peroxidase. Auch die Bildung des wichtigen antioxydativen Enzyms Mangan-abhängige Superoxid-Dismutase (Mn-SOD) wird gefördert. Darüber hinaus wird die Bildung von Metallothionein durch Vitamin D<sub>3</sub> begünstigt. Metallothionein ist ein schwefelhaltiger Proteinkomplex, der zahlreiche Metalle umhüllen kann, damit sie nicht durch oxydativen Angriff zu freien Radikalen werden können.

Eine ungünstige Redoxverschiebung wird vermieden, indem Vitamin D<sub>3</sub> fördernd auf das Enzym Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase einwirkt, welches wichtig ist, um bei oxydativem Stress den Stoffwechselweg des oben genannten Pentosephosphatzyklus anzuregen. Vitamin D<sub>3</sub> senkt darüber hinaus auch die Aktivität der Glutathionreduktase, mit dem Effekt der NADPH-Einsparung, was ebenfalls dem Redox-Gleichgewicht zugute kommt.

### **Chronischer Mangel an Vitamin D<sub>3</sub> führt zu Calciummangel, welcher seinerseits die chronische Aktivierung des NF-kB unterhält**

Eine chemische Vorform des Vitamin D<sub>3</sub> wird durch Einwirkung von Sonnenlicht und dessen UV-B-Anteil auf die Haut und das Unterhaut-Fettgewebe im Körper gebildet. Nur wenige Nahrungsmittel enthalten Vitamin D, so dass dieser Zufuhrweg den Bedarf in aller Regel nicht ausreichend decken kann. Andererseits ist die Sonneneinwirkung im Laufe der Jahrhunderte durch die

Lebensbedingungen, Verhaltensweisen und Moden des modernen Menschen immer geringer geworden.

Wenn nun eine kritische Höhe des messbaren Vitamin D<sub>3</sub>-Spiegels im Serum unterschritten wird, können nicht mehr ausreichend Calcium und Phosphat, welche im Knochen als Vorratsspeicher und Härtungsmittel abgespeichert sind, vom Körper aufgenommen und in gebundener Form zurückgehalten werden. Es kommt neben Vitamin D<sub>3</sub>-Mangel dann auch zu chronischem Mangel an Calcium und Phosphat im Körper.

Wenn ein relevanter Calciummangel im Körper eingetreten ist, wird als Notfallreaktion die Synthese und Sekretion von Nebenschilddrüsenhormon (Parathormon) hochgefahren. Parathormon vertritt dann das fehlende Vitamin D<sub>3</sub>, um die Fähigkeit des Darms zu steigern, Calcium aufzunehmen, und in der Niere einzubehalten. Parathormon ist allerdings, ähnlich wie auch entzündliche Botenstoffe, in der Lage, Calcium aus dem Knochen zu lösen, um so wenigstens das Calcium im Blut und der Interzellularflüssigkeit im physiologischen Bereich zu halten. Parathormon verschiebt also nur die Verteilung des Calciums auf Kosten des Knochens.

In den Zellen selbst bewirkt Parathormon, dass sich das Verhältnis von freiem zu gebundenem Calcium zugunsten des freien Calciums verschiebt. Freies Calcium in der Zelle gilt als Signalüberträger und Botenstoff. Erhöhung des freien Calciums in der Zelle ist immer ein Warnsignal. Dieses erfolgt zwar einerseits nach Aktivierung des NF- $\kappa$ B, andererseits aber unterhält dieses Warnsignal auch NF- $\kappa$ B-Aktivierung. Daraus folgt, dass Calciummangel, wie jeder andere Mangel auch, Zellstress erzeugt, und zu veränderter Genexpression und Signalübertragung führt, sowie zu einer entzündlichen und nitrosativ-oxidativen Abwehrreaktion. Wenn in dieser Situation der Vitamin D<sub>3</sub>-Vorrat im Körper durch Substitution oder Sonneneinstrahlung erhöht wird, geht die chronische Entzündung im Körper dennoch weiter, solange nicht der Calciummangel wirksam beseitigt worden ist.

## **Trotz Gabe von Calcium und Vitamin D<sub>3</sub> kann Vitamin D<sub>3</sub>-Resistenz den therapeutischen Erfolg gefährden**

Wichtig für das Verständnis des chronischen Müdigkeitssyndroms (CFS) könnte weiterhin der Begriff der Vitamin D-Resistenz sein.

Sowohl durch Anlagerung einer kritischen Menge von freien Radikalen, aber auch durch zu geringen Anteil an gebundenem Calcium können Proteine in ihrer räumlichen Architektur und Struktur (Konformation) verändert werden. Diese ist aber sehr entscheidend für die Funktionsfähigkeit von Proteinen, die als Enzyme, Ionenkanäle, oder aber als Botenstoff-bindende Rezeptoren, wichtige Stoffwechselforgänge und Signalübertragungen bewerkstelligen. So erklärt sich einerseits eine vielfältige Funktionsresistenz, wie sie bei CFS zu vermuten ist. Unverträglichkeitsreaktionen und Wirkungslosigkeit von Medikamenten sind zu unterstellende Folgen.

Vitamin D<sub>3</sub>-Mangel kann als Prototyp einer solchen Funktionsresistenz betrachtet werden, da sowohl Calciummangel als auch vermehrter nitrosativ-oxidativer Stress entsteht.

Als Besonderheit gibt es bei Mangel an Vitamin D<sub>3</sub> allerdings noch eine dritte Form der Funktionsresistenz, welche Vitamin D-Rezeptor-Resistenz genannt wird.

Der Vitamin D<sub>3</sub>-Rezeptor (VDR) verbindet sich entweder locker mit 25OHD<sub>3</sub>, oder sehr eng mit 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, um so als Transkriptionsfaktor zu wirken. Sofern Vitamin D<sub>3</sub> in seiner Vorform 25OHD<sub>3</sub> in ausreichender Höhe zur Verfügung steht, binden sich an den Rezeptor weitere Hilfsproteine (Co-Aktivatoren), die in der Lage sind, die Genexpression aktiv zu beeinflussen. Fehlt aber 25OHD<sub>3</sub> weitgehend, so setzen sich stattdessen Hemmpoteine (Co-Repressoren) an den Rezeptor, die verhindern dass sich aktiviertes Vitamin D<sub>3</sub>, welches der potentere Metabolit ist, überhaupt noch an den VDR binden kann. Die Folge ist, dass trotz Vitamin D<sub>3</sub>-Zufuhr kein Behandlungserfolg mehr eintritt.

In dieser Situation ist großzügige Calcium-Substitution sehr wichtig, sowie Gabe hoher Dosen an Vitamin D<sub>3</sub> als Cholecalciferol, das dann wenigstens als Antioxidans wirkt.

Es muss überprüft werden, ob die Gabe weiterer antioxidativ wirkender Stoffe Abhilfe schaffen kann, oder ob, wie unter dem Begriff des reduktiven Stresses dargestellt, sich die Situation nicht sogar zusätzlich verschärft. Studien, oder wenigstens Dokumentation in Beschwerde-Verlaufsbögen müssen in Zukunft diese Fragen klären.

## **Praktisches Fazit**

Die bisherigen bestehenden Theorien unterstellen eine anhaltende Aktivierung des NF-κB und einen dekompensierten NO/ONOO-Zyklus als mögliche Ursachen für Multi-System-Erkrankungen, die von chronischer Erschöpfung begleitet werden. Diese stehen nicht im Gegensatz zu einer komplementären Hypothese des begleitenden Vitamin D- und Calciummangels.

Die vielfältigen Folgen einer NF-κB-Aktivierung sind eine chronische Entzündung, chronischer nitrosativ-oxidativer Stress, eine dauerhafte ungünstige Verschiebung des Redox-Gleichgewichtes, und eine chronisch anhaltende Erhöhung des freien intrazellulären Calciums. Sie führen zu veränderter Gen-Expression und gestörter Signalübermittlung auf der biochemischen Ebene. All diese Folgen können durch Gabe von Vitamin D<sub>3</sub> und Calcium abgemildert werden.

Die kombinierte Gabe von Vitamin D<sub>3</sub> und Calcium in ausreichender Höhe ist eine sehr preiswerte Behandlung.

Die Bestimmung des 25OHD<sub>3</sub>-Spiegels vor Therapie ist zur Demonstration des schlechten Versorgungsgrades der Bevölkerung zwar erhellend, aber für eine Behandlung nicht unbedingt erforderlich. Da Spiegel unter 40 ng/ml (ca. 100

nmol/L) keine ausreichende Aufnahme und Bindung von Calcium gewährleisten, ist der Spiegel in obere Normalbereiche zu bringen.

Unter Behandlung ist es dagegen sehr sinnvoll, zu überprüfen, ob dieses Behandlungsziel überhaupt erreicht worden ist. Die von der Weltgesundheitsorganisation genannten Dosen an Cholecalciferol bis 800 IE (20 mcg) pro Tag sind weder für Gesunde, erst recht nicht für Kranke ausreichend, um den erwünschten Zielwert zu erreichen.

Vernünftig ist es, sich an die von den Gesundheitsbehörden der USA oberste erlaubte Dosis von 2000 IE (50 mcg) pro Tag zu halten, und die Dosis je nach 25OHD<sub>3</sub>-Spiegel im weiteren Verlauf anzupassen.

Gängige Vitamin D<sub>3</sub> (Cholecalciferol)-Medikamente sind:

Vitamin D<sub>3</sub> Hevert 1000 IE 2x1 (freiverkäuflich in Apotheken)

Vigantoletten 1000 IE 2x1 (freiverkäuflich in Apotheken)

Lebertransaft 2x1 Esslöffel (freiverkäuflich in Apotheken)

Vigantol Öl ab 3 Tropfen pro Tag (verschreibungspflichtig)

Dekristol 20000 IE 1x pro Woche (verschreibungspflichtig)

Nicht wenige Menschen brauchen aber deutlich höhere Cholecalciferol-Dosen, da sie durch permanent aktivierten NF-κB einen erhöhten Verbrauch der Vorstufe haben (s. CYP1α-Induktion durch NF-κB-Aktivierung).

Während Vitamin D<sub>3</sub>-Mangel durch Zufuhr, z. B. in Form von Sonnenlicht, Vitamin D<sub>3</sub>-Tabletten oder -Tropfen, oder aber durch Lebertran, kurzfristig relativ rasch beseitigt werden kann, ist der Mangel an Calcium und Phosphat nur durch lang anhaltende ausreichende Zufuhr, bei gleichzeitiger Sicherung eines ausreichend hohen, und konstant erhaltenen Vitamin D-Spiegels zu beseitigen, was Geduld und Konsequenz in der Einnahme erfordert. Ohne

Substitution stellt jeder Winter und jeder regnerische Sommer ein Rückfall- bzw. Verschlechterungsrisiko dar.

Zur Calciumsubstitution wird meist Calciumcarbonat angeboten. Bei Neigung zu Nierensteinen empfiehlt sich allerdings Calciumcitrat. Es sollte eine Gesamtdosis des elementaren Calciums von mindestens 1000 mg angestrebt werden (im Zweifelsfall den Apotheker fragen), aufgeteilt in Einzeldosen zu den Mahlzeiten. Die jeweilige Einzeldosis sollte nicht höher als 600 mg sein wegen eines Transportlimits der Darmzellen. Preiswerte Calciumtablettchen sind von den Hausmarkenherstellern in Drogeriemärkten beziehbar. Vorteil: Zucker-, Laktose- und glutenfrei. Die fertigen Calciumpräparate in der Apotheke enthalten Zusatzstoffe, jedoch mehr Cholecalciferol, wenngleich nicht in ausreichend hohen Dosen.

Frühe Stadien von CFS lassen sich durch diese einfache und preiswerte Therapie oft sogar ganz ausheilen. Bei Spätstadien muss erwogen werden, ob der Therapieerfolg neben anderen möglichen Bedingungen auch durch eine ausgeprägte Vitamin D-Rezeptor-Resistenz beeinträchtigt sein mag. Trotz dann eventuell zu beobachtendem ungenügendem Ansprechen wäre es dennoch falsch, auf diese Basisbehandlung zu verzichten, da ohne Absicherung der Vitamin D-Vorräte und ohne ausreichende Calciumaufnahme die Überaktivierung des NF- $\kappa$ B, und somit Entzündung und nitrosativ-oxidativer Stress, nicht abgestellt werden können.

## Literatur:

1. Adams JS, Ren SY, Arbelle J, et al. Coordinated regulation of nitric oxide and 1,25-dihydroxyvitamin D production in the avian myelomonocytic cell line HD-11. *Endocrinology* 1995; 136:2262-2269.
2. Adams JS, Ren SY. Autoregulation of 1,25-dihydroxyvitamin D synthesis in macrophage mitochondria by nitric oxide. *Endocrinology* 1996; 137:4514-4517.
3. Adorini L, Amuchastegui S, Corsiero E, et al. Vitamin D receptor analogs as anti-inflammatory agents. *Exp Rev Clin Immunol* 2007; 3(4):477-489.

4. Adorini L. Intervention in autoimmunity: The potential of vitamin D receptor agonists. *Cell Immunol* 2005; 233:115-124.
5. Adorini L. Regulation of immune responses by vitamin D receptor ligands. In: *Vitamin D*. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2005; 631-648.
6. Asanuma K, Iijima K, Ara N, et al. Fe-S cluster proteins are intracellular targets for nitric oxide generated luminally at the gastro-oesophageal junction. *Nitric Oxide* 2007; 16:395-402.
7. Asehnoune K, Strassheim D, Mitra S, et al. Involvement of reactive oxygen species in Toll-Like receptor 4-dependent activation of NF- $\kappa$ B. *J Immunol* 2004; 172:2522-2529.
8. Bieger WP, Bartram F, Knabenschuh F, et al. Die Rolle von oxydativem Stress in der Pathogenese von MCS. *Z Umweltmedizin* 2002; 47:198-205.
9. Boland RL. Vitamin D and muscle. In: *Vitamin D*. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2005; 883-897.
10. Brand K. Dysregulation des NF- $\kappa$ B Systems bei entzündlichen und malignen Prozessen - Bedeutung der IKK-Komplex assoziierten Signalübertragung. *J Lab Med* 2001; 25:130-32.
11. Carlberg C, Dunlop TW, Frank C, et al. Molecular basis of the diversity of vitamin D target genes. In: *Vitamin D*. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2005; 313-325.
12. Carlberg C, Molnár F. Detailed molecular understanding of agonistic and antagonistic vitamin D receptor ligands. *Curr Topics Med Chem* 2006; 6:1243-1253.
13. Chang JM, Kuo MC, Kuo HAT, et al. 1- $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulates inducible nitric oxide synthase messenger RNA expression and nitric oxide release in macrophage like RAW 264.7 cells. *J Lab Clin Med* 2004; 143:14-22.
14. Chatterjee M. Vitamin D and genomic stability. *Mutation Research* 2001; 475:69-88.
15. Chiu KC, Chu A, Go V et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:820-825.
16. Choudhary G, Dudley SC Jr. Heart failure, oxidative stress, and ion channel modulation. *Congest Heart Fail* 2002; 8(3):148-155.
17. Cohen MS, Mesler DE, Snipes RG, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> activates secretion of hydrogen peroxide by human monocytes. *J Immunol* 1986; 136:1049-1053.
18. Coleman DT, Fitzpatrick LA, Bilezikian JP. Biochemical mechanisms of parathyroid hormone activation. In: *The Parathyroids*. Bilezikian JP, ed. New York: Raven Press 1994; 239-258.
19. D'Ambrosio D, Cippitelli M, Cocciolo MG, et al. Inhibition of IL-12 production by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. Involvement of NF- $\kappa$ B downregulation in transcriptional repression of the p40 gene. *J Clin Invest* 1998; 101:252-262.
20. DeLuca HF, Cantorna MT. Vitamin D: Its role and uses in immunology. *FASEB* 2001; 15:2579-2585.
21. Dimmeler S, Zeiher AM. A "reductionist" view of cardiomyopathy. *Cell* 2007, 130:401-402.
22. Distler C, Rathee PK, Lips KS, et al. Fast Ca<sup>2+</sup>-induced potentiation of heat-activated ionic currents requires cAMP/PKA signaling and functional AKAP anchoring. *J Neurophysiol* 2003; 89:2499-2505.
23. Ellis WR, Raner GM. Metalloenzymes. In: *Molecular and Biology and Biotechnology*. Meyers RA ed. New York: VCH Publishers 1995;546-551.

24. Farach-Carson MC, Bergh JJ. Effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on voltage-sensitive calcium channels in the vitamin D endocrine System. In: Vitamin D. Feldman D, eds. Amsterdam, Elsevier Academic Press 2005; 751-60.
25. Fleet JC. Molecular regulation of calcium metabolism. In: Calcium in Human Health. Weaver CM, Heaney RP, eds. Totowa, New Jersey: Humana Press 2006; 163-189.
26. Frémont M, Vaeyens F, Herst C et al. Antiviral pathway deregulation of chronic fatigue syndrome induces nitric oxide production in immune cells that precludes a resolution of the inflammatory response. *J Chronic fatigue Syndr* 2006; 13:17-28.
27. Garcion E, Sindji L, Leblondel G, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulates the synthesis of gamma-glutamyl transpeptidase and glutathione levels in rat primary astrocytes. *J Neurochem* 1999; 73:859-866.
28. Glerup H, Eriksen EF. Muscles and falls. In: Vitamin D. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2005; 1805-1820.
29. Griffin MD, Lutz W, Phan VA, et al. Dendritic cell modulation by 1 $\alpha$ ,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its analogs: A vitamin D receptor-dependent pathway that promotes a persistent state of immaturity in vitro and in vivo. *Proc Natl Sci U S A* 2001; 98(12):6800-6805.
30. Griffin MD, Xing N, Kumar R. Vitamin D and its analogs as regulators of immune activation and antigen presentation. *Annu Rev Nutr* 2003; 23:117-145.
31. Grover AK, Kwan CY, Samson SE. Effects of peroxynitrite on sarco/endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> pump isoforms SERCA2b and SERCA3a. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003; 285:C1537-1543.
32. Heaney RP. Calcium in systemic human health. In: Calcium in Human Health. Weaver CM, Heaney RP, eds. Totowa, New Jersey: Humana Press 2006; 313-317.
33. Heaney RP. The calcium economy. In: Calcium in Human Health. Weaver CM, Heaney RP, eds. Totowa, New Jersey: Humana Press 2006; 145-162.
34. Hewison M, Adams JS. Extra-renal 1 $\alpha$ -hydroxylase activity and human disease. In: Vitamin D. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2005; 1379-1400.
35. Höck AD. Divalent cations, hormones, psyche and soma: Four case reports. *J Chronic Fatigue Syndr* 2000; 6(3/4):117-131
36. Höck AD. Fatigue and 25-Hydroxyvitamin D levels. *J Chronic Fatigue Syndr* 1997; 3:117-127.
37. Holick FM. Vitamin D. *N Engl J Med* 2007; 357:266-281.
38. Kalkwarf HJ. Calcium in pregnancy and lactation. In: Calcium in Human Health. Weaver CM, Heaney RP, eds. Totowa, New Jersey: Humana Press 2006: 297-309.
39. Karasawa M, Hosoi J, Hashiba H, et al. Regulation of metallothionein gene expression by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in cultured cells and in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:8810-8813.
40. Keefer LK. Nitric oxide in biochemistry and drug design. In: Molecular Biology and Biotechnology. Meyers RA ed. New York: VCH Publishers 1995; 579-601.
41. Koren R, Ravid A. Vitamin D and the cellular response to oxidative stress. In: Vitamin D. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press, Inc. 2005; 761-770.
42. Kröncke KD, Klotz LO, Suschek CV, et al. Comparing nitrosative versus oxidative stress toward zinc finger-dependent transcription. Unique role for NO. *J Biol Chem* 2002; 277:13294-13301.

43. Kuklinski B, Beyer H: Neurogene Entzündung und Xenobiotika-Suszeptibilität-eine Literaturübersicht und erste eigene Ergebnisse. *Z Umweltmedizin* 2002; 10:29-35.
44. Kuklinski B, Schiefer R, Bleyer H. Hirnschrankenprotein S-100 und Xenobiotika-Suszeptibilität. Erste eigene Ergebnisse. *Z Umweltmedizin* 2003; 16:112-20.
45. Lefebvre d'Hellencourt C, Montero-Menei CN, Bernard R, et al. Vitamin D inhibits proinflammatory cytokines and nitric oxide production in the EOC13 microglial cell line. *J Neurosci Res* 2003; 71:575-582.
46. Lemire J. Vitamin D3: Autoimmunity and immunosuppression. In: *Vitamin D*. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2005; 1753-1756.
47. Lewis RS. Calcium oscillations in T-cells: mechanisms and consequences for gene expression. *Biochem Soc Trans* 2003; 31:925-929.
48. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311:1770-1773.
49. Liu T, Knight KR, Tracey DJ. Hyperalgesia due to nerve injury-role of peroxynitrite. *Neuroscience* 2000; 97:125-131.
50. Lou YR, Tuohimaa P. Is Calcidiol an active hormone? In: *New Topics in Vitamin D Research*. Stolzt VD, ed. New York: Nova Science Publishers 2006: 1-28.
51. Mathieu C, Gysemans C, Bouillon R: Vitamin D and diabetes. In: *Vitamin D*. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2005; 1763-78.
52. Mattson MP. Free radicals, calcium, and the synaptic plasticity-cell death continuum; emerging roles of the transcription factor NF- $\kappa$ B. *Int Rev Neurobiol* 1998; 42:103-168.
53. McRoberts JA, Coutinho SV, Marvizon JC, et al. Role of peripheral N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in visceral nociception in rats. *Gastroenterology* 2001; 120:1737-1748.
54. Murphy KM, Reiner SL. The lineage decisions of helper T cells. *Nature Rev Immunol* 2002; 2:933-944.
55. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26:662-687.
56. Norman AW.  $1\alpha,25(\text{OH})_2$ -vitamin D<sub>3</sub> mediated rapid and genomic responses are dependent upon critical structure-function relationships for both the ligand and the receptor(s). In: *Vitamin D*. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2005; 381-407.
57. Pall ML, Anderson JH. The vanilloid receptor as a putative target of diverse chemicals in multiple chemical sensitivity. *Arch Environ Health* 2004; 59:363-375.
58. Pall ML. Elevated nitric oxide/peroxynitrite theory of multiple chemical sensitivity: central role of N-methyl-D-aspartate receptors in the sensitivity mechanism. *Environ Health Perspect* 2003; 111:1461-1464.
59. Pall ML. Elevated, sustained peroxynitrite levels as the cause of chronic fatigue syndrome. *Med Hypotheses* 2000; 1:115-125.
60. Pall ML. Explaining unexplained illnesses. Disease paradigm for chronic fatigue syndrome, multiple chemical sensitivity, fibromyalgia, post-traumatic stress disorder, gulf war syndrome, and others. New York: Harrington Park Press 2006.
61. Pall ML. Nitric oxide and the etiology of chronic fatigue syndrome: Giving credit where credit is due. *Med Hypotheses* 2005; 65(3):631-633.

62. Pall ML. Nitric oxide synthase partial uncoupling as a key switching mechanism for the NO/ONOO-cycle. *Med Hypotheses* 2007; 69(4):821-825.
63. Pall ML. NMDA sensitization and stimulation by peroxynitrite, nitric oxide and organic solvents as the mechanism of chemical sensitivity in multiple chemical sensitivity. *FASEB J* 2002; 16:1407-1417.
64. Pall ML: Common etiology of posttraumatic stress disorder, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and multiple chemical sensitivity via elevated nitric oxide/peroxynitrite. *Med Hypotheses* 2001; 57:139-145.
65. Penna G, Amuchastegui S, Giarratana N, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol* 2007; 178:145-153.
66. Petrovsky N: Towards a unified model of neuroendocrine-immune interaction. *Immunol Cell Biol* 2001; 79:350-357.
67. Pieper AA, Verma A, Zhang J, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase, nitric oxide and cell death. *Trends in Pharmacol Sci* 1999; 20:171-181.
68. Pollak N, Dölle C, Ziegler M. The power to reduce: pyridine nucleotides – small molecules with a multitude of functions. *Biochem J* 2007; 402:205-218.
69. Pollard TD, Earnshaw WC. Second messengers. In *Cell Biology*. Pollard TD, Earnshaw WC, eds. Philadelphia: Elsevier 2004.
70. Popovic Z, Templeton DM. Inhibition of an iron-responsive element/iron regulatory protein-1 complex by ATP binding and hydrolysis. *FEBS J* 2007; 274:3108-3119.
71. Prang N, Mayer WR, Bartram F et al. MCS ein NF-kB-getriggertter Entzündungsprozess. *Z Umweltmedizin* 2003; 49:80-6.
72. Pryke AM, Duggan C, White CP, et al. Tumor necrosis factor-alpha induces vitamin D-1-hydroxylase activity in normal alveolar macrophages. *J Cell Physiol* 1990; 142:652-656.
73. Ralser M, Benjamin IJ. Reductive stress on life extension in *C. elegans*. *BMC Res Notes* 2008; 1: 19
74. Ralser M, Wamelink MM, Kowald A, et al. Dynamic rerouting of the carbohydrate flux is key to counteracting oxidative stress. *J Biol* 2007; 6:10
75. Renström KL, Wiklund NP. Nitric oxide in the painful bladder/interstitial cystitis. *J Urogynäkol* 2007; 14(1):18-19.
76. Sachs D, Cunha FO, Poole S, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$ , and interleukin-8 induce persistent mechanical nociceptor hypersensitivity. *Pain* 2002; 96:89-97.
77. Sardar S, Chakrabarty A, Chatterjee M. Comparative effectiveness of vitamin D<sub>3</sub> and vitamin E on peroxidation of lipids and enzymes of the hepatic antioxidant system in Sprague-Dawley rats. *Int J Vit Nutr Res* 1996; 66:39-45.
78. Schaubert J, Dorschner RA, Coda AB, et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2007; 117:803-811.
79. Schuld A, Pollmächer T: Wirkungen inflammatorischer Zytokine auf Affekt und Kognition. *Nervenheilkunde* 2004; 2:110-115.
80. Stern PH. Bone. In: *Vitamin D*. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2005; 565-573.

81. Sung CS, Wen ZH, Chang WK, et al. Intrathecal interleukin-1beta administration induces thermal hyperalgesia by activating inducible nitric oxide synthase expression in the rat spinal cord. *Brain Res* 2004; 1015:145-153.
82. Tebben P, Kumar R. Vitamin D and the kidney. In: *Vitamin D*. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2005; 515-536.
83. Tegeder I, Niederberger E, Schmidt R, et al. Specific inhibition of I-kappa B kinase reduces hyperalgesia in inflammatory and neuropathic pain models in rats. *J Neurosci* 2004; 24:1637-1645.
84. Thys Jacobs S. Polycystic ovary syndrome and reproduction. In: *Calcium in Human Health*. Weaver CM, Heaney RP, eds. Totowa, New Jersey: Humana Press 2006; 341-355.
85. Tórtora V, Quijano C, Freeman B, et al. Mitochondrial aconitase reaction with nitric oxide, S-nitrosoglutathione, and peroxynitrite: Mechanisms and relative contributions to aconitase inactivation. *Free Radic Biol Med* 2007; 42:1075-1088.
86. Towler DA, Clemens TL. Vitamin D and cardiovascular medicine. In: *Vitamin D*. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2005; 899-910.
87. Ursini MV, Parrella A, Rosa G, et al. Enhanced expression of glucose-6-phosphate dehydrogenase in human cells sustaining oxidative stress. *Biochem J* 1997; 323:801-806.
88. Vieth R. The pharmacology of vitamin D, including fortification strategies. In: *Vitamin D*. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2005; 995-1015.
89. Wang ZQ, Porreca F, Cuzzocrea S, et al. A newly identified role for superoxide in inflammatory pain. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 309:869-878.
90. Wardrop SL, Watts RN, Richardson DR. Nitrogen monoxide activates iron regulatory Protein 1 RNA-binding activity by two possible mechanisms: Effect on the [4Fe-4S] cluster and iron mobilization from cells. *Biochemistry* 2000; 39:2748-2758.
91. Wasserman R. Vitamin D and the intestinal absorption of calcium: a view and overview. In: *Vitamin D*. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2005; 411-428.
92. Whitfield GK, Jurutka PW, Haussler CA. Nuclear vitamin D receptor: structure-function, molecular control of gene transcription, and novel bioactions. In: *Vitamin D*. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2005; 219-261.
93. Willis WD. Role of neurotransmitters in sensitization of pain responses. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 933:142-156.
94. Wiseman H. Vitamin D is a membrane antioxidant. Ability to inhibit iron-dependent lipid peroxydation in liposomes compared to cholesterol, ergosterol and tamoxifen and relevance to anticancer action. *FEBS Lett* 1993; 326:285-288.
95. Younes M. Freie Radikale und reaktive Sauerstoffspezies. In: *Lehrbuch der Toxikologie*. Marquardt H, Schäfer S, eds. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2004; 117-131.

Köln, den 17.06.2009

Dr. med. Anna Dorothea Höck

Ärztin für Innere Medizin, Psychotherapie

Mariawaldstr. 7,

50935 Köln, Tel: 0221-466650