# Das Coimbra-Protokoll

## Hochdosis-Vitamin D-Therapie bei Multipler Sklerose | *Philipp Gebhardt*

***Die Multiple Sklerose ist eine chronisch-entzündliche, neurologische Autoimmunerkrankung. Das körpereigene Immunsystem greift dabei die Myelinscheiden der Nervenfortsätze an, sodass in den betroffenen Nerven Störungen der Reizleitung auftreten. Es konnte herausgestellt werden, dass die Erkrankung in Gegenden, in denen die Sonne häufiger scheint, seltener auftritt. Zudem verläuft die Erkrankung bei Vitamin-D-Mangel deutlich schwerer. Vitamin D wird durch die UVB-Strahlung der Sonne in der Haut gebildet. Hohe Dosen Vitamin D können die Funktion des Immunsystems bei Patienten mit Multipler Sklerose normalisieren. Ein entsprechendes Therapieschema wird bereits seit 15 Jahren erfolgreich eingesetzt und Coimbra-Protokoll genannt.***

*Abb. 1: Die Multiple Sklerose (MS) ist eine immunvermittelte, chronisch entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems.* *Foto: saelim – stock.adobe.com*

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine immunvermittelte, chronisch-entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems. Das körpereigene Immunsystem greift dabei die Markscheiden an, die eine elektrisch isolierende äußere Schicht der Nervenfasern in Gehirn und Rückenmark bilden. Es entstehen viele (multiple) verstreute Entmarkungsherde, die fast jedes neurologische Symptom hervorrufen können. Bei den meisten Patienten beginnt die MS zwischen dem 15. und 40. Lebensjahr schubförmig mit Frühsymptomen wie Sensibilitätsstörungen, Gangunsicherheit mit häufig belastungsabhängiger Schwäche der Beine sowie einseitiger Optikusneuritis, die sich innerhalb von 6–8 Wochen zurückbilden. Initial wird bei der unbehandelten Erkrankung von einer Schubrate im Bereich von 1,8 jährlichen Schüben ausgegangen.

Bei mindestens 50 % der Patienten kommt es nach etwa 10 Jahren zu einer schleichenden Zunahme der klinischen Symptome und neurologischen Beeinträchtigungen. Es werden mehrere Verlaufsformen unterschieden. Bei einer kontinuierlichen Zunahme der Symptome und Ausfallserscheinungen über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten spricht man von einem chronisch progredienten Verlauf. Eine hohe Anzahl von Schüben in den ersten beiden Krankheitsjahren ist oft mit einer raschen Progredienz verbunden. Bei etwa 10–15 % der Patienten verläuft die Erkrankung ohne Schübe und mit einer schleichenden Zunahme der neurologischen Symptome. Diese Verlaufsform wird als primär progredienter Verlauf bezeichnet. Dabei entwickelt sich häufig über Jahre eine zunehmende spastische Gangstörung und in einigen Fällen auch ein zerebelläres Syndrom, mit Störung von Bewegung, Haltung und Stand. Bei der Mehrzahl der von MS-Betroffenen tritt im Verlauf eine erhebliche physische oder kognitive Ermüdbarkeit (Fatigue) auf, die die Leistungsfähigkeit deutlich einschränken kann und im Tagesverlauf zunimmt.

**„Bei mindestens 50 % der MS-Patienten kommt es nach etwa 10 Jahren zu einer schleichenden Zunahme der klinischen Symptome und neurologischen Beeinträchtigungen."**

Weltweit sind Schätzungen zufolge etwa 2 Mio. Menschen von der MS betroffen. In Deutschland wird eine Anzahl von Erkrankten im Bereich von 120.000 angenommen [1].

### In sonnigen Gegenden tritt die Multiple Sklerose seltener auf

Hinsichtlich der weltweiten Prävalenz der MS konnte eine deutliche Assoziation mit dem Breitengrad aufgezeigt werden. Demnach tritt die Erkrankung in nördlichen Regionen deutlich häufiger auf im Vergleich zu Gebieten, in denen die Sonne häufiger scheint und ihre Strahlung weniger flach auf die Erdatmosphäre auftrifft (s. Abb. 2). Die regionalen Unterschiede werden auf höhere Spiegel des Vitamin D zurückgeführt, das durch die UVB-Strahlung der Sonne in der Haut gebildet wird [2].

Dabei konnte ebenfalls herausgestellt werden, dass bei höheren Vitamin-D-Spiegeln weniger neue Läsionen bei den Erkrankten auftreten, im Vergleich zu denjenigen mit einer schlechteren Vitamin-D-Versorgung

(s. Abb. 3) [3]. Für eine optimale Immunfunktion sind normalerweise Spiegel im Bereich von 40–60 ng/ml 25(OH)Vitamin D3 erforderlich [4].

## Das Coimbra-Protokoll

Seit etwa 15 Jahren werden Patienten mit MS erfolgreich mit hohen Dosen Vitamin D behandelt. Diese Therapieform wurde von Prof. Dr. Cicero Coimbra in Sao Paolo, Brasilien, entwickelt und Coimbra-Protokoll genannt. Demnach ist an der Pathogenese der MS eine Vitamin-D-Resistenz ursächlich beteiligt, sodass bei den Betroffenen die Immunfunktion durch die Gabe höherer Dosen normalisiert werden kann [4].

In der Tat konnten deutliche individuelle Unterschiede hinsichtlich des Ansprechens auf sowohl eine tägliche Vitamin-D-Supplementation als auch eine einmalige Gabe einer höheren Dosis herausgestellt werden. Carlberg et al. (2018) untersuchten dabei die Transkription von 12 von mehr als 1.200 Vitamin-D-abhängigen Genen und präsentierten ihre Ergebnisse in einer Publikation mit dem Titel „The concept of the personal vitamin D response index“. [5] Als extreme Ausprägung eines schlechten Ansprechens auf Vitamin D wird bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen eine übermäßige Bildung von Th1-Helferzellen diskutiert, die bei Vitamin-D-Mangel entsteht. Vitamin D ist in ausreichenden Konzentrationen erforderlich, damit Th2-Helferzellen und regulatorische T-Zellen in einem angemessenen Verhältnis gebildet werden können, die für eine normale Immunfunktion erforderlich sind [6]. Eine unverhältnismäßige Bildung von Th1-Helferzellen begünstigt eine proinflammatorische Stoffwechsellage und führt bei der Multiplen Sklerose zu einem Angriff des körpereigenen Immunsystems auf die Myelinscheiden der Nervenzellfortsätze (s. Abb. 4, S. 76).

Seine u. a. immunmodulierende Wirkung entfaltet Vitamin D über einen innerhalb der Zelle lokalisierten Rezeptor, den Vitamin-D-Rezeptor. In der Bevölkerung gibt es ver-

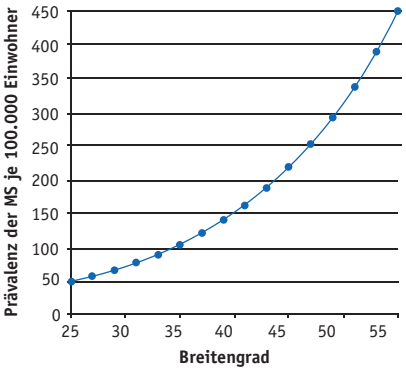


*Abb. 2: Prävalenz der MS in Abhängigkeit des Breitengrades in Nordamerika. In Zonen mit häufigeren bzw. längeren Sonnentagen tritt die Erkrankung seltener auf [2].*

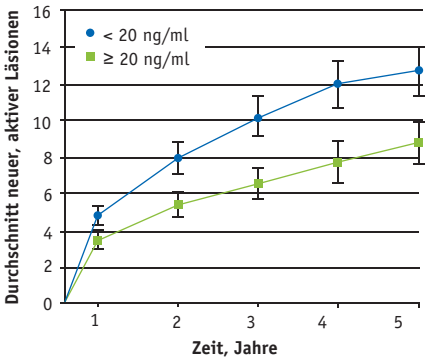


*Abb. 3: Bei Vitamin D-Spiegeln von ≥ 20 ng/ml entwickeln sich bei den Betroffenen durchschnittlich weniger neue Läsionen als bei Spiegeln von < 20 ng/ml [3].*

schiedene allele Varianten (genetische Polymorphismen) des Gens, das den Vitamin-D-Rezeptor codiert. Diese Polymorphismen verursachen teilweise große Unterschiede hinsichtlich Neigung zu Osteoporose, Autoimmun- und Krebserkrankungen, Anfälligkeit für Infekte und Resistenz gegenüber Vitamin D in physiologischen Konzentrationen. Bei MS konnte eine signifikante Assoziation mit bestimmten Polymorphismen herausgestellt werden.

*Interessant ist in diesem Zusammenhang auch, dass verschiedene Pathogene die Wirkung von Vitamin D bzw. die Expression des Vitamin-D-Rezeptors beeinflussen können, um die Immunabwehr zu umgehen. So konnte aufgezeigt werden, dass Borrelien die Expression des Vitamin-D-Rezeptors in bestimmten Immunzellen um einen Faktor von 60 herunterregulieren können.*

Auf der anderen Seite besitzt das Epstein-Barr-Virus die Fähigkeit, die Vitamin D-induzierte mRNA-Transkription zu unterdrücken. Vor diesem Hintergrund formulieren Lemke et al. (2021) die Hypothese, dass ein Zusammenspiel zwischen genetischen Polymorphismen und erworbenen Blockaden des Vitamin-D-Rezeptors, eine schwere Form einer Vitamin-D-Resistenz verursachen können („erworbene Vitamin-D-Resistenz“), die letztendlich die Entwicklung einer Autoimmunerkrankung ursächlich begründet. Bei Vitamin-D-Resistenz sind für eine normale Vitamin-D-Wirkung demnach deutlich höhere Vitamin-D-Spiegel erforderlich. Beim Coimbra-Protokoll werden dabei, nach einer ausführlichen Diagnostik, Anfangsdosen von täglich bis zu 1.000 I.E. Vitamin D3 je kg Körpergewicht eingesetzt [4].

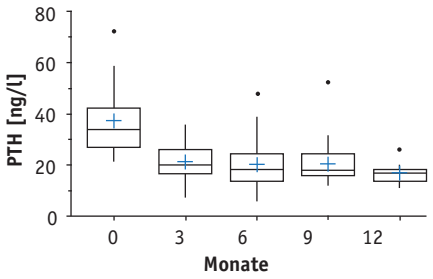


*Abb. 5: Parathormon-Laborwerte von MS-Patienten, die nach dem Coimbra-Protokoll behandelt wurden. Die schwarzen Linien bilden den Median, die blauen Kreuze die Mittelwerte (nach [4]).*

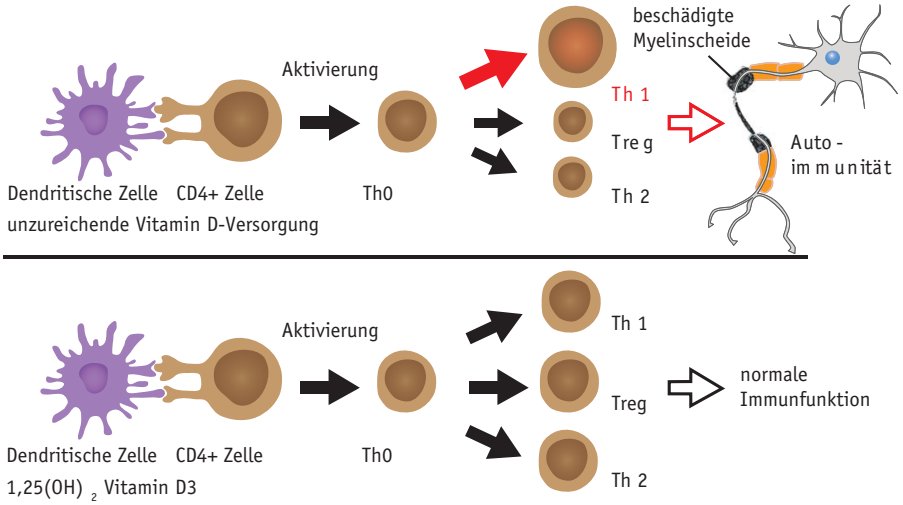


*Abb. 4: Vitamin D ist eine Voraussetzung für eine ausgeglichene Bildung von T-Helferzellen, die Immunreaktionen steuern. Bei einem Vitamin-D-Mangel kommt es zu einer übermäßigen Bildung von Th1-Helferzellen. Dies fördert Entzündungsprozesse und verursacht bei der Multiplen Sklerose einen Angriff körpereigener Immunzellen auf die Myelinscheiden der Nervenzellfortsätze. Vitamin D ist erforderlich, damit ebenfalls Th2-Helferzellen und regulatorische T-Zellen (Treg) in ausreichendem Maße gebildet werden können, sodass eine normale Immunreaktion erfolgen kann.*

## Vitamin-D-Toxizität

Vitamin D wird durch die UV-B-Strahlung des Sonnenlichts in der Haut gebildet. Demnach können durch Bestrahlung von 20 % der Körperoberfläche mit der Hälfte der minimalen Erythemdosis, also der halben Menge an Sonnenlicht, ab der sich die Haut rötet, etwa 1.400–2.000 I.E. an Vitamin D gebildet werden [7]. Der Vitamin D-Spiegel, der aus einer täglichen Aufnahme von 2.000 I.E. Vitamin D resultiert, lässt sich leicht berechnen, indem die Menge durch das Körpergewicht geteilt wird. Ein 70 kg schwerer Erwachsener würde durch die tägliche Zufuhr von 2.000 I.E. Vitamin D3 langfristig einen Blutspiegel im Bereich von 30 ng/ml erreichen (2000 I.E. / 70 kg = 28,6 ng/ml). Um einen Vitamin-D-Spiegel von 60 ng/ml zu erreichen, müsste ein Erwachsener mit einem Körpergewicht von 70 kg, ohne ausreichende Sonnenexposition, täglich etwa 4.200 I.E. Vitamin D3 (70 kg x 60 ng/ml) supplementieren. Eine tägliche Zufuhr von 4.000 I.E. wird ebenfalls von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) als *Tolerable Upper Intake Level* (tolerierbare obere Einnahmemenge) angesehen. Auf der anderen Seite gibt es Autoren, die darauf hinweisen, dass Untersuchungen auch bei einer täglichen Einnahme von 10.000 I.E. Vitamin D3 keine Hinweise auf eine Toxizität finden konnten und ein Anheben der Werte für die tolerierbare Einnahmemenge fordern [8]. Eine Vitamin-D-Intoxikation entsteht normalerweise erst durch die Einnahme hoher Dosen über mehrere Monate und äußert sich in Blutspiegeln von > 150 ng/ml 25(OH)Vitamin D3. Bei überhöhten Vitamin D-Spiegeln kommt es zu einer übermäßigen Resorption von

Philipp Gebhardt

Nach einem naturwissenschaftlichen Studium war Philipp Gebhardt zwölf Jahre in der Lebensmittel- und Pharmaindustrie tätig. Davon widmete er sich mehr als fünf Jahren der Entwicklung von Nahrungsergänzungsmitteln. Nun gründete er sein eigenes Unternehmen, das sich auf Produkte für die Unterstützung und den Schutz der Mitochondrien, den „Kraftwerken der Zelle“, spezialisiert hat.

**Kontakt:**
p.gebhardt@mitotherapie.de

Calcium aus der Nahrung, einer Hypercalcämie, und einer vermehrten Ausscheidung von Calcium mit dem Urin. In der Folge kann sich Calcium in empfindlichen Geweben, wie den Nieren ablagern [9]. Ein therapeutischer Einsatz hoher Dosen Vitamin D3 sollte deshalb immer mit einem Arzt abgesprochen werden, der in der Anwendung des Coimbra-Protokolls geschult ist und erfordert eine regelmäßige sonografische Untersuchung der Nieren sowie eine Kontrolle verschiedener Laborwerte. Als Vorsichtsmaßnahme sollten die Patienten calciumreiche Milchprodukte unbedingt meiden und täglich mindestens 2,5 Liter Flüssigkeit zuführen. Unter entsprechender ärztlicher Aufsicht wird Vitamin D3 bei MS-Patienten, in Dosierungen, die für Gesunde auf lange Sicht gefährlich wären, jedoch keine negativen Effekte hervorrufen. Durch die zugrundeliegende Vitamin-D-Resistenz sind sie vor einer Vitamin-D-Intoxikation geschützt und die hohen Dosierungen rufen lediglich physiologische Effekte hervor [4].

## Parathormon als Indikator einer angemessenen Vitamin D3-Dosierung

Parathormon (PTH) wird in den Hauptzellen der Nebenschilddrüsen gebildet und bei niedrigen Calcium-Blutkonzentrationen vermehrt sezerniert. Über die indirekte Aktivierung von Osteoklasten steigert es die Calcium-Freisetzung aus den Knochen. Parathormon bildet einen physiologischen Gegenspieler von Vitamin D, das die Aufnahme von Calcium aus der Nahrung steigert. Adäquate Vitamin-D-Spiegel gehen deshalb mit niedrigen Parathormon-Blutspiegeln einher. Bei MS kann Parathormon zur Einstellung einer angemessenen Vitamin-D3-Dosierung herangezogen werden. Ziel sollte dabei die Mitte des unteren Drittels des laborspezifischen Referenzwerts sein (s. Abb. 5) [4].

## Fazit

Demnach liegt der Pathogenese der MS eine Vitamin-D-Resistenz zugrunde, die mit entsprechend hohen Dosen Vitamin D3 erfolgreich behandelt werden kann. Ein Vitamin-B12-Mangel kann sowohl vergleichbare neurologische Symptome hervorrufen als auch ähnliche Läsionen im magnetresonanztomografischen Befund aufzeigen (Demyelinisierung). Bei MS ist es deshalb wichtig, einen Cobalamin-Mangel auszuschließen bzw. auf eine ausreichende Versorgung zu achten. Da Magnesium eine essentielle Rolle im Vitamin-D-Stoffwechsel spielt, kann eine Ergänzung der Nahrung sinnvoll sein. Daneben konnte aufgezeigt werden, dass eine Coenzym-Q10-Supplementation bei den Betroffenen zu einer signifikanten Verbesserung der Ermüdbarkeit beitragen kann [10]. ■

## Literaturhinweise


[1] *Gold R (2012). Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 5, 430–475.*

[2] *Simpson S et al. (2011). Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 82(10), 1132–1141.*

[3] *Ascherio A et al (2014). Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. JAMA neurology, 71(3), 306–314.*

[4] *Lemke D et al. (2021). Vitamin D Resistance as a Possible Cause of Autoimmune Diseases: A Hypothesis Confirmed by a Therapeutic High-Dose Vitamin D Protocol. Frontiers in immunology, 12, 1110.*

[5] *Carlberg C, Haq A (2018). The concept of the personal vitamin D response index. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 175, 12–17.*

[6] *Cantorna MT (2012). Vitamin D, multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. Archives of biochemistry and biophysics, 523(1), 103–106.*

[7] *Wacker M, Holick MF (2013). Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. Dermato-endocrinology, 5(1), 51–108.*

[8] *Hathcock JN et al. (2007). Risk assessment for vitamin D. The American journal of clinical nutrition, 85(1), 6–18.*

[9] *Jones G (2008). Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. The American journal of clinical nutrition, 88(2), 582S–586S.*

[10] *Sanoobar M et al. (2016). Coenzyme Q10 as a treatment for fatigue and depression in multiple sclerosis patients: a double blind randomized clinical trial. Nutritional neuroscience, 19(3), 138–143.*


**Keywords:** *Chronische Erkrankungen, Multiple Sklerose, Hochdosis-Vitamin-D-Therapie, Coimbra-Protokoll*