

## Autoimmunerkrankungen und die Wirkungen von H<sub>2</sub>

Autoimmunerkrankungen sind gekennzeichnet durch Abwehrreaktionen des Immunsystems gegen körpereigene Strukturen. Das Immunsystem kann nicht mehr zwischen fremden und eigenen Strukturen unterscheiden und bekämpft körpereigene Strukturen wie Krankheitserreger. In Folge dessen kann es zu schwerwiegenden Organschäden kommen.

Autoimmunerkrankungen sind die dritthäufigsten Erkrankungen weltweit. Allein im deutschsprachigen Raum leiden mehrere Millionen Menschen an einer Autoimmunerkrankung. Man unterscheidet zwischen organspezifischen Autoimmunerkrankungen wie z.B. Multiple Sklerose (chronische Entzündungen des Nervensystems), Diabetes mellitus Typ 1, Colitis ulcerosa (chronische Darmentzündung) und den systemischen Autoimmunerkrankungen wie z.B. rheumatoide Arthritis, Lupus erythematodes und Polymyositis (Entzündungen der Muskulatur).

Die Entwicklung einer Autoimmunerkrankung ist bisher nur unzureichend verstanden und die Therapien sind meistens symptombehandelnd ausgerichtet. Eine Reduktion des Entzündungsgeschehens kann Beschwerden und weiteren Organzerstörungen entgegenwirken.

Da molekularer Wasserstoff antioxidative Effekte und darüber hinaus entzündungsreduzierende Eigenschaften aufweist, wurde er bereits in zahlreichen Studien in Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen untersucht.

### Rheumatoide Arthritis

#### **Humanstudie:**

**Ishibashi T., Sato B., Rikitake M. et al. (2012) Consumption of water containing a high concentration of molecular hydrogen reduces oxidative stress and disease activity in patients with rheumatoid arthritis: an open-label pilot study. Medical Gas Research 2:27**

#### **Methode:**

Ishibashi und seine Kollegen untersuchten in einer 2012 veröffentlichte open-label Pilotstudie die Wirkung von molekularem Wasserstoff auf die Entwicklung der rheumatoiden Arthritis. Insgesamt 20 Studienteilnehmer tranken täglich innerhalb einer Stunde, über einen Zeitraum von 4 Wochen, 530 ml H<sub>2</sub>-angereichertes Trinkwasser (4-5ppm). Danach folgte eine vierwöchige Washout-Phase (Patienten erhielten kein H<sub>2</sub>-Trinkwasser) mit anschließend erneuter H<sub>2</sub> Aufnahme über weitere 4 Wochen. Der oxidative Stressmarker 8-OH-dG und der Disease Activity Score (DAS28) wurden jeweils am Ende der einzelnen vierwöchigen Phasen erfasst. Der DAS28 dient der quantitativen Beurteilung des Krankheitszustandes und – fortschritt einer rheumatoiden Arthritis. Die Werte gehen bis 10 wobei höhere Werte eine höhere Krankheitsaktivität widerspiegeln. Zusätzlich wurden bei den Studienteilnehmern

Antikörper gegen citrullinierte Peptide (ACPAs) erfasst. ACPA kommen bei 60-85% der Patienten mit rheumatoider Arthritis vor und dienen der Diagnose und der Prognose von Gelenkschädigungen. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und nachweisbaren ACPAs im Blut schreitet die Gelenkerstörung im Allgemeinen schneller voran.

5 Patienten waren innerhalb der letzten 12 Monate vor Studienbeginn an rheumatoider Arthritis erkrankt, wovon 1 Patient Medikamente zu sich nahm. Dieser und die restlichen Teilnehmer mit einer Krankengeschichte von mehr als 12 Monaten nahmen ihre Medikamente während der Studiendurchführung weiter zu sich. Während der H<sub>2</sub>-Trinkwasserphasen berichten die Teilnehmer davon 1-2x häufiger pro Tag urinieren zu müssen als gewöhnlich. Ansonsten berichten die Teilnehmer über keine weiteren unerwünschten Wirkungen.

### **Ergebnisse:**

Bei 18 von 20 Patienten wurde der 8-OH-dG-Wert bestimmt und innerhalb der ersten 4 Wochen nahm der Wert im Durchschnitt um 14.3% ab. Während der nachfolgenden vierwöchigen Washout-Phase blieb der Wert unter dem Baseline-Ausgangswert und nach der weiteren vierwöchigen H<sub>2</sub>-Trinkwasseraufnahme nahm der Wert im Durchschnitt um 15,1% im Vergleich zum Ausgangswert ab.

Die DAS28 Ergebnisse zeigen bei 18 von 20 Patienten innerhalb der ersten vierwöchigen Interventionszeit eine Abnahme. Bei 12 Teilnehmern nahmen die Punkte um mehr als 0.6 ab und zeigen somit eine signifikante Verbesserung der Symptome. Dabei zeigte sich bei 6 Teilnehmer eine Verbesserung von  $0.6 < \text{DAS28} \leq 1.2$  und bei den anderen 6 Patienten zeigte sich eine Verbesserung von  $\text{DAS28} > 1.2$ . Nach der Washout-Phase lagen die Werte aller Teilnehmer unter den Ausgangswerten. Am Ende der Studie zeigten sich bei 16 Teilnehmer signifikante Verbesserungen und bei 9 Patienten zeigte sich eine Remission ( $\text{DAS28} < 2.3$ ). Im Durchschnitt nahmen die Werte innerhalb der ersten Periode von 3.83 zu 3.02 signifikant ab und innerhalb der zweiten Trinkperiode von 2.83 zu 2.26 ab.

Bei den 5 Teilnehmern die sich in einem frühen Stadium der rheumatoiden Arthritis befanden und bei denen die ACPA negativ waren, nahmen die DAS28 Werte um mehr als 0.6 Punkte ab und am Ende der Studiendurchführung waren alle Werte unter 2.3, was laut DAS28 einer Remission entspricht. 4 dieser Patienten berichten davon, keine geschwollenen und schmerzhaften Gelenke mehr zu haben und waren symptomfrei.

7 der 20 Teilnehmer waren ACPA positiv. Bei 4 Patienten lagen die Werte zu Beginn bei  $< 100$  U/ml und nahmen nicht weiter zu, bei 3 hingegen nahmen sie gering zu. Obwohl die H<sub>2</sub>-Wirkungen auf die ACPA-Werte nicht klar sind, zeigten sich bei 5 der 7 Teilnehmer eine Verbesserung der DAS28 Werte.

### **Fazit der Autoren:**

Die Autoren der Studie schlagen vor, dass Wasser mit einem hohem H<sub>2</sub>-Gehalt nützlich sein kann, um die konventionelle rheumatoide Arthritistherapie zu ergänzen, indem H<sub>2</sub> zu einer oxidativen Stressreduzierung beiträgt, insbesondere im Frühstadium und bei ACPA-negativen Patienten. Weitere Studien sind nötig um diese Theorie zu bestätigen. Wasser mit hohem H<sub>2</sub>-

Gehalt ist jedoch frei verfügbar und seine Vorteile könnten auch spontan durch Beobachtung der Krankheitsraten bei Personen nachgewiesen werden, die es regelmäßig trinken.

### **Humanstudie:**

**Ishibashi T., Sato B., Shibata S. et al. (2014) Therapeutic efficacy of infused molecular hydrogen in saline on rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. International Immunopharmacology 21:468-473**

### **Methode:**

Eine weitere von Ishibashi und seinen Kollegen 2014 veröffentlichte randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie hat sich ebenfalls mit den Wirkungen von molekularem Wasserstoff bei 24 Patienten mit rheumatoider Arthritis beschäftigt (2). Die Patienten erhielten jedoch kein Trinkwasser, sondern über insgesamt 5 Tage entweder täglich eine intravenöse H<sub>2</sub>-Infusion (500 ml, 1ppm H<sub>2</sub>) oder eine Placeboinfusion. Dabei wurde kurz vor, kurz nach und 4 Wochen nach der Intervention, der Disease Activity Score (DAS28) ermittelt. Um die Gelenkentzündung zu erfassen, wurden zusätzlich TNF $\alpha$ , IL-6, MMP3, 8-OH-dG und zusätzlich noch CRP gemessen. In Bezug auf die Sicherheit wurden vorab 20 gesunde Teilnehmer entweder einer Placebogruppe oder einer H<sub>2</sub>-Infusionsgruppe zugeteilt. Die Teilnehmer erhielten über 3 Tage täglich entweder eine 500 ml Placeboinfusion oder eine H<sub>2</sub>-Infusionen. Generelle Symptome und Beschwerden wurden erfasst. Keiner der Teilnehmer zeigte Veränderungen hinsichtlich der erfassten Blutparameter oder nannte unerwünschte Wirkungen wie z.B. Übelkeit, Durchfall, Schmerzen, Unwohlsein, Erröten, verlangsamter Herzschlag, Hypertonie, Hypotonie, Herzasen, Blässe, Schwindel, allergische Reaktionen.

Insgesamt 6 Teilnehmer in der H<sub>2</sub>-Gruppe und 4 Teilnehmer in der Placebogruppe waren ACPA positiv. In beiden Gruppen waren jeweils 3 Patienten die innerhalb der letzten 12 Monate an rheumatoider Arthritis erkrankten und die keine Medikamente zu sich nahmen. 5 Patienten in der H<sub>2</sub>-Gruppe und 4 Patienten in der Placebogruppe hatten ebenfalls bei Studienbeginn noch kein Medikament gegen rheumatoide Arthritis zu sich genommen.

### **Ergebnisse:**

In der H<sub>2</sub>-Gruppe nahm der durchschnittliche DAS28 Wert von  $5.18 \pm 1.16$  auf  $4.02 \pm 1.25$  direkt nach der Interventionsmessung ab und erreicht nach 4 Wochen einen Wert von  $3.74 \pm 1.22$ . Es gab keine signifikanten Verbesserungen in der Placebogruppe. Der Vergleich ACPA positiver und ACPA negativer Teilnehmer zeigt, dass direkt nach der Intervention die Verbesserungen der DAS28 Werte in der H<sub>2</sub>-Gruppe, im Vergleich zur Placebogruppe, bei den ACPA negativen Teilnehmern signifikant größer waren. Am Ende des Beobachtungszeitraums waren aber sowohl bei den ACPA negativen als auch ACPA positiven Teilnehmern, die DAS28 Werte im Vergleich zur Placebogruppe signifikant gesunken. Die Abnahme war allerdings bei den ACPA negativen Teilnehmern größer.

Die Ergebnisse der Entzündungswerte zeigen in der H<sub>2</sub>-Gruppe eine signifikante Abnahme der IL6 Werte um  $37.3 \pm 62.0\%$  (Vergleich der Werte kurz vor Beginn der Intervention und nach 4 Wochen). In der Placebogruppe stiegen hingegen die IL6 Werte um  $33.6 \pm 34.4\%$ . In der H<sub>2</sub>-

Gruppe nahm der oxidative Stressmarker 8-OH-dG im Durchschnitt signifikant um 4.7% ab, ebenso waren nach 4 Wochen die MMP3 Werte signifikant niedriger ( $19.2 \pm 24.6\%$ ). In der Placebogruppe stiegen die Werte hingegen um  $16.9 \pm 50.2\%$ . Der CRP-Wert nahm in der H<sub>2</sub>-Gruppe von  $1.47 \pm 1.77$  zu Beginn der Intervention auf  $0.83 \pm 1.29$  4 Wochen nach der Intervention ab. In der Placebogruppe stieg der CRP-Wert von  $1.30 \pm 2.00$  auf  $1.41 \pm 2.50$ . Die Gruppenunterschiede waren signifikant. Die TNF $\alpha$ -Werte waren hingegen weder in der H<sub>2</sub>-Gruppe noch in der Placebogruppe signifikant unterschiedlich.

#### **Fazit der Autoren:**

Die Autoren der Studie sehen in der H<sub>2</sub>-Infusion nicht nur eine Methode zur Steuerung der rheumatoiden Arthritis, sondern darüber hinaus auch eine Methode zur Vermeidung altersbedingter Entzündungsprozesse. Weitere größere Studien mit an rheumatoider Arthritis erkrankten Patienten sind nötig um die bestmöglichen H<sub>2</sub>-Anwendungswege zu ermitteln (Trinken, Infusionen, Kombinationen der H<sub>2</sub>-Aufnahmewege, Kombination von H<sub>2</sub> mit anderen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika).

#### **Weitere Autoimmunerkrankungen:**

#### **Schuppenflechte, Multiple Sklerose, Colitis ulcerosa, Polymyositis, Diabetes mellitus Typ I**

Weitere Tier- und Humanstudien zeigen, dass molekularer Wasserstoff positive Auswirkung auf das Krankheitsgeschehen bei Schuppenflechte, Multipler Sklerose, Colitis ulcerosa, Diabetes mellitus und Polymyositis haben kann.