



18. Umweltmedizinische Jahrestagung
Systemische Entzündung und antientzündliche Therapie

Nutzen und Risiken antioxidativer Therapie
bei Patienten mit chronischer Entzündung

Kurt E. Müller

Berlin. 8. November 2019

Dr. Kurt E. Müller
Dermatologie – Berufsdermatologie
Klinische Umweltmedizin- Präventionsmedizin – Stressmedizin
EUROPAEM, dbu, DBG, D-A-C-H
Dresden International University (DIU)
Mozartstraße 16
D-87435 Kempten – Germany

Bansal M, Kaushal N: Oxidative Stress, Mechanisms and their Modulation. Springer India, New Delhi 2014.

Endogene Quellen

Mitochondrien
Peroxisomen
Lysosomen
NADPH-Oxidase
Cytochrom P450

Exogene Quellen

Chemikalien
Toxine
Metalle
radioaktive Strahlung
EMF (Yakymenko 2015)
UV-Licht
Infektionen

ROS

Singulet Sauerstoff
Superoxid
Hydrogen Peroxid
Hydroxyl Radikal
Peroxyl Radikal

RNS

Defense System

Endogene

Antioxidanzen:

- enzymatische
- nicht enzymatische

Exogene Antioxidanzen

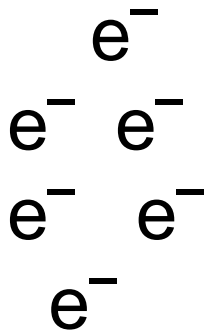
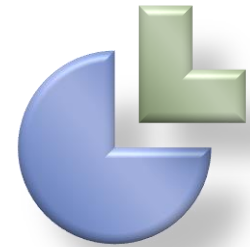
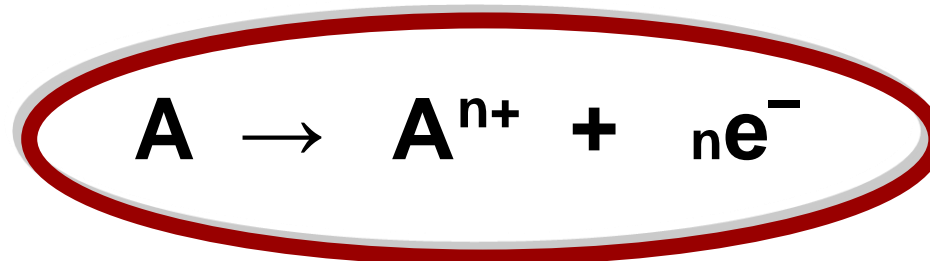
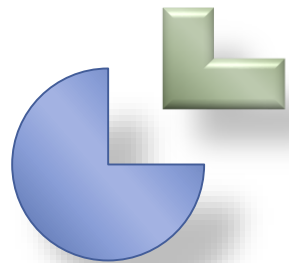
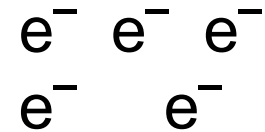
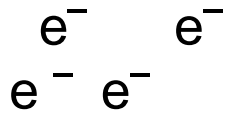
Spurenelemente

Dietätische

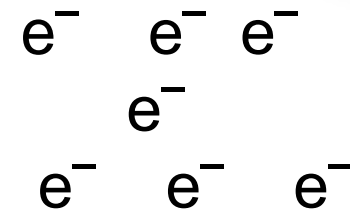
Antioxidanzen

**Oxidativer
Stress**

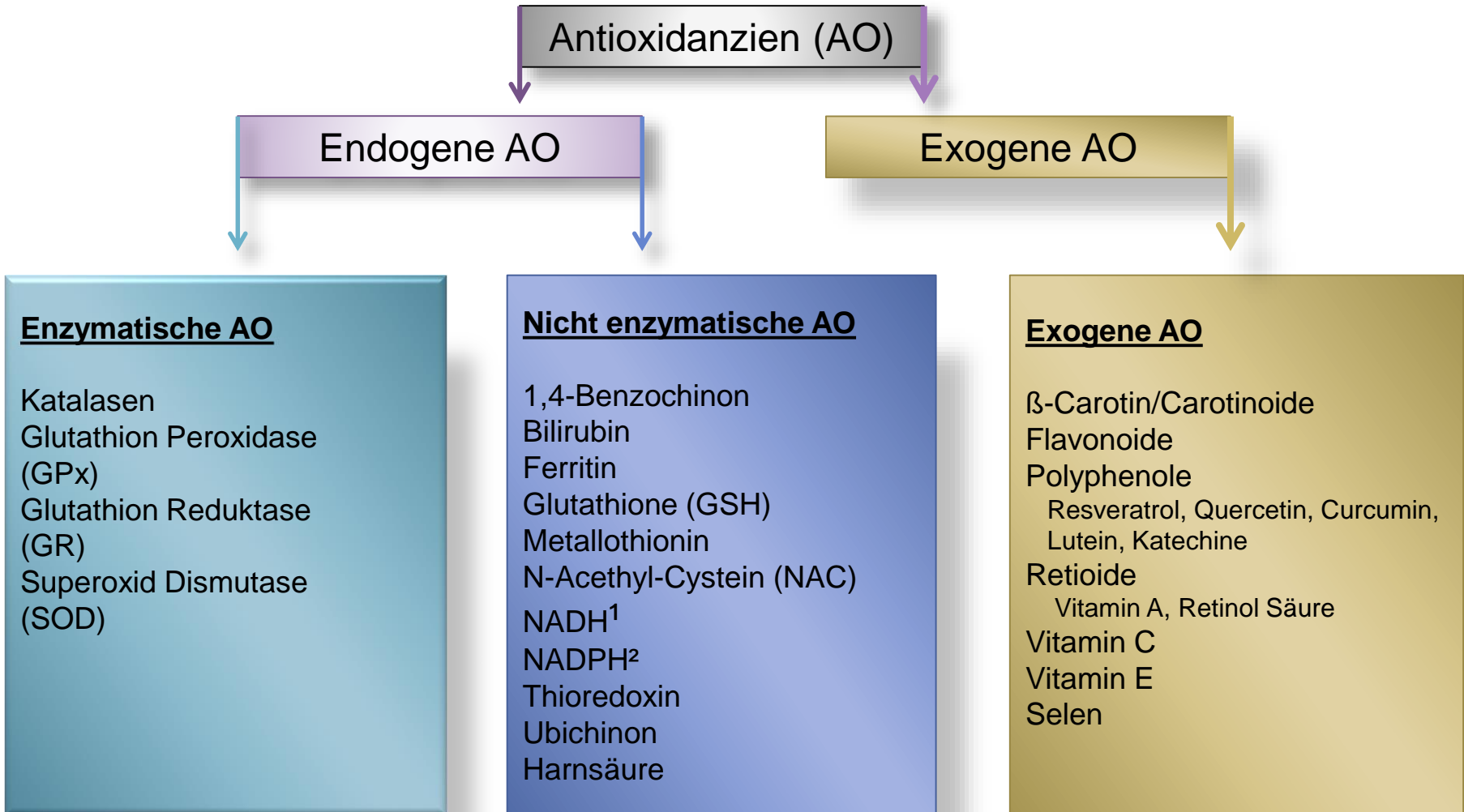
Oxidation ist die chemische Reaktion eines Atoms, Ions oder Moleküls, bei der Elektronen abgegeben werden.



Ein anderer Stoff nimmt die Elektronen auf und wird reduziert. Zusammen nennt man es die Redoxreaktion



Gruppen der Antioxidanzien



¹ NADH Nicotinamid Adenin Dinukleotid
² NADPH Nicotinamid Adenin Dinukleotid Phosphat

„Nothing in biology makes sense except in the light of evolution.“

- Vor 2,4 Mrd. Jahren begannen Cyanobakterien durch Photosynthese O₂ zu produzieren (Rasmussen 2008).
- Die Menge entsprach der des gelösten Sauerstoffs (2-4%) in den Meeren (Winslow 2007).
- Die Meere des Präkambium waren voller Viren und Bakterien (Wichels 1998), die intrazellulär bereits liegen konnten. Nur Zellen mit ausreichender Verteidigung überlebten. (Knoll 2006; Brinkmann 2007).
- **Mitochondrien waren die ersten Produzenten freier Radikale und des oxidativen Stress und Organisatoren des angeborenen Immunsystems (West 2011).**
- Die Regulation des extra- und intrazellulären Sauerstoffgehalts spielt eine zentrale Rolle (Gnaiger 1995).
- Wenn das Verhältnis durch mikrobielle Infekte, Parasiten, Stoffwechsellentgleisung oder Toxine gestört wird, entsteht ein „metabolic mismatch“ (= ungeeignetes metabolisches Zusammenspiel. (Naviaux 2015).

Wie konnte es sein, dass sich der oxidative Stress evolutionär durchsetzen konnte, obwohl er aus heutiger Sicht nur Nachteile und Risiken verursacht?

„Nothing in biology makes sense except in the light of evolution.“

- Der Beginn des Lebens auf der Erde war anaerob. Sauerstoff war toxisch. (Holland 2006).
- Im Präkambium stellten Bakterien das erste ATP durch anaerobe Photosynthese her.
- Biochemische Mechanismen entwickelten sich bereits in dieser anaeroben Zeit vor 3,5 Mrd. Jahren (Yang 2009), wie
 - Synthese von Isoprenyl
 - Fettsäurensynthese und -oxidation
 - Synthese von Carotinoiden
 - Cobalamin Synthese
 - **Krebs Zyklus (Zitrat-Zyklus)**
 - **Cytochrome**
 - von **Ubiquinol**
 - Glykolyse
 - Pentose Phosphat Stoffwechsel
 - Häm-Synthese
 - Pyruvat Dehydrogenase
 - **Koppeln von Protonen für die ATP Synthese**
- Die **grünen Schwefel-Bakterien** waren die ersten, die alle diese Mechanismen bereits komplett beherrschten (Tang, Blankenstein 2010).

Oxidative Shielding versus Oxidative Stress

Der scheinbare Widerspruch

Shielding School

„Since the prime cause of disease can ultimately be traced back to toxic exposure, microbial pathogen, unhealthy nutritional practices, nutrient loading, or unhealthy patterns of exercise activity, therapy should be directed at eliminating these causal factors. ROS production will fall back to normal levels when physiologic balance is restored,“

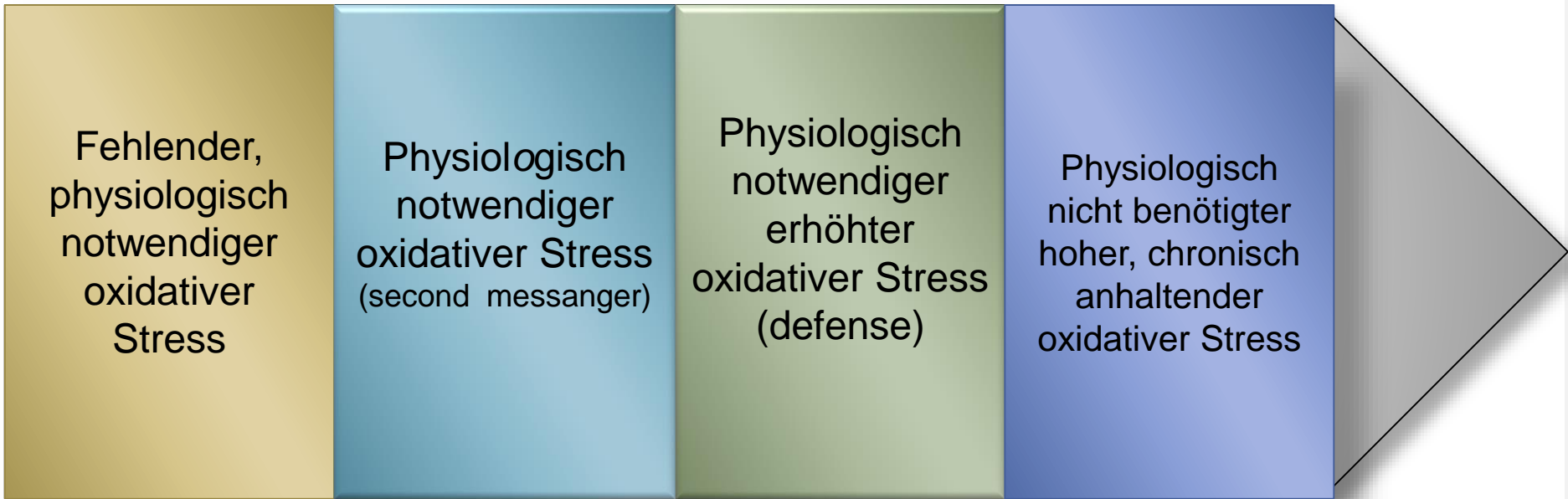
Die Ursache von Krankheiten kann letztendlich auf toxische Exposition, mikrobielle Pathogene, ungesunde Ernährung, mangelhaften Gehalt der Nahrung oder ungesunden Umgang mit Sport oder anderen Aktivitäten zurück geführt werden. Es ist deshalb vordringliche Aufgabe der Therapie, diese ursächlichen Faktoren zu eliminieren. Die Produktion der ROS wird sich dann normalisieren und die physiologische Balance wird wieder hergestellt

Stress School

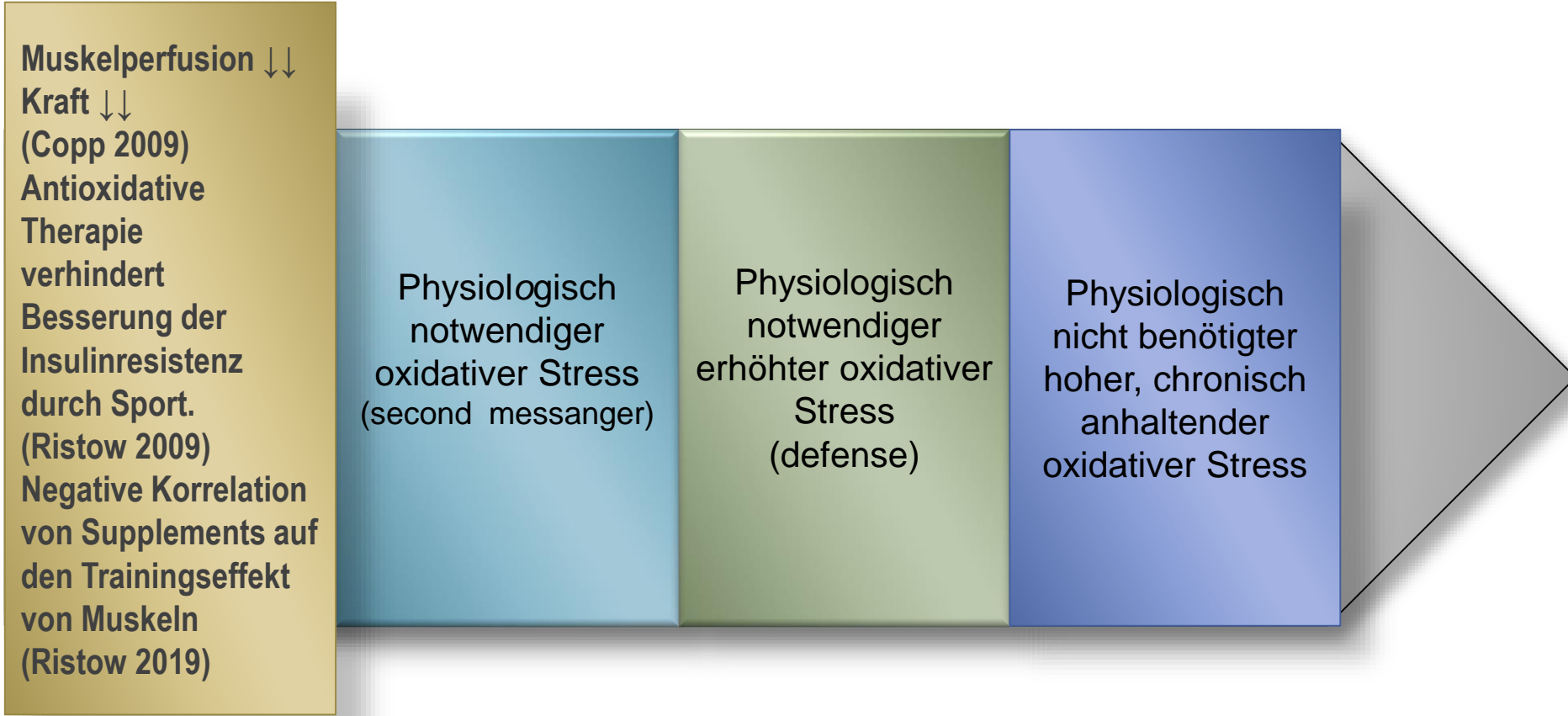
Since ROS are the prime cause of disease, therapy should be directed at eliminating or normalizing ROS and ROS-related cell damage.

Da ROS die Ursache von Erkrankung ist, sollte es das Ziel der Behandlung sein, ROS bzw. ROS assoziierte Zellschäden zu eliminieren oder normalisieren.

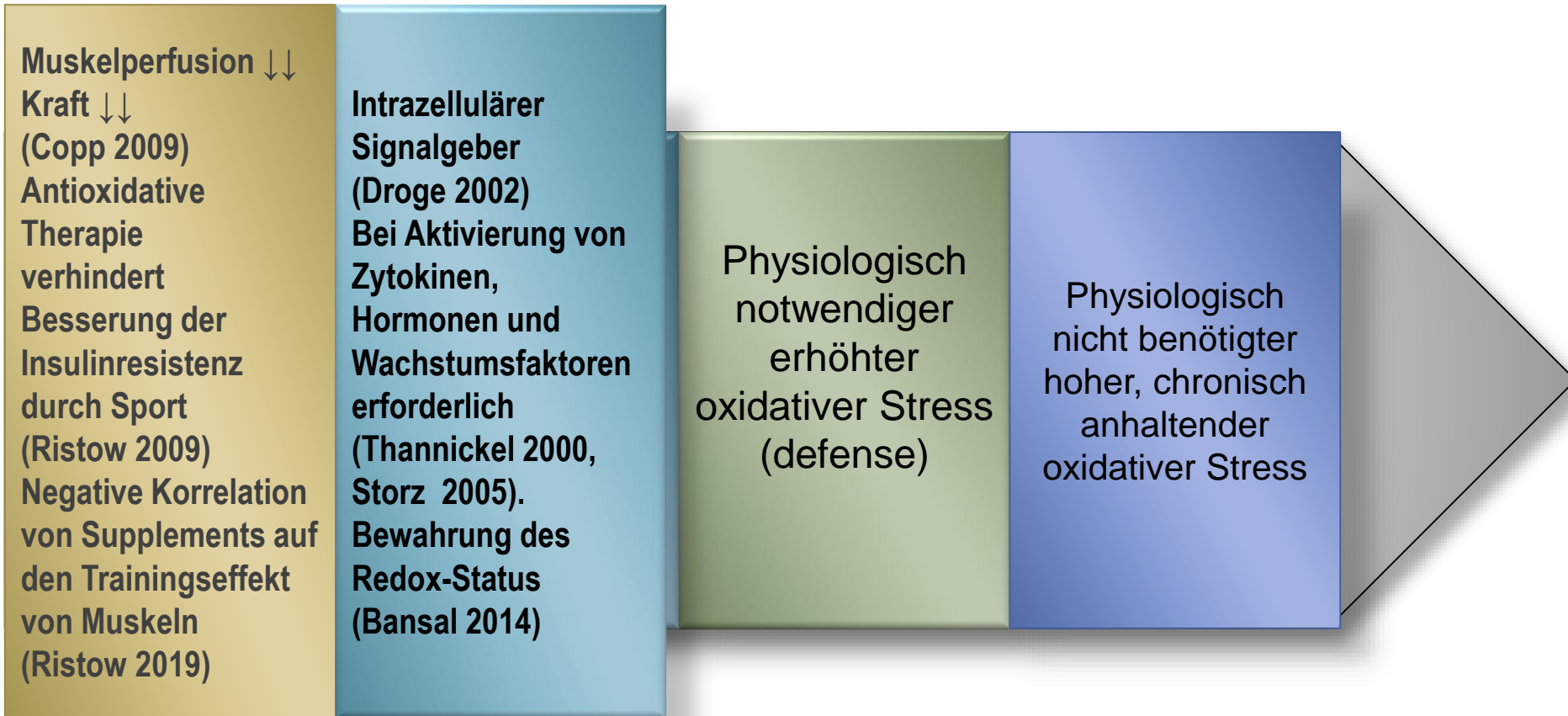
Oxidative Stress versus Oxidative Shielding



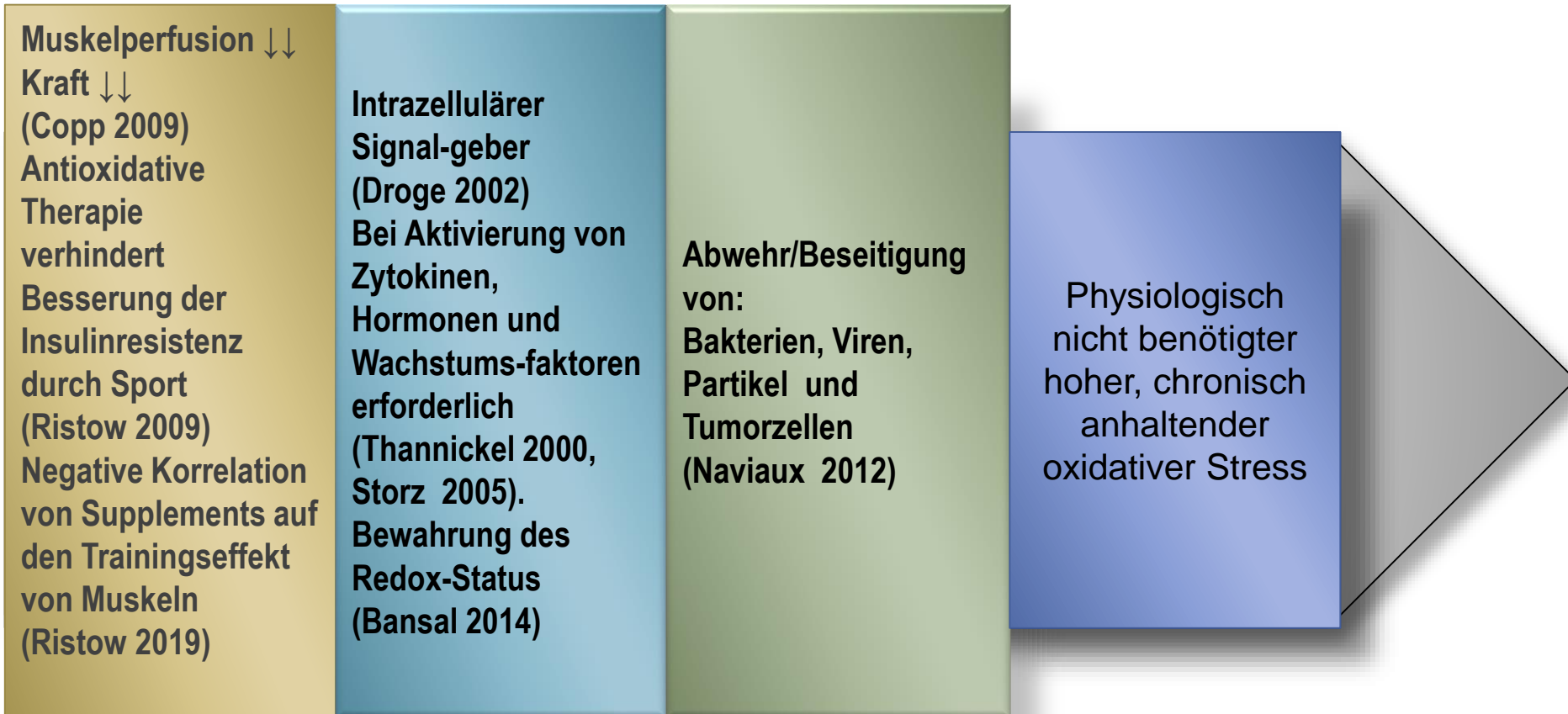
Oxidative Stress versus Oxidative Shielding



Oxidative Stress versus Oxidative Shielding



Oxidative Stress versus Oxidative Shielding



Oxidative Stress versus Oxidative Shielding

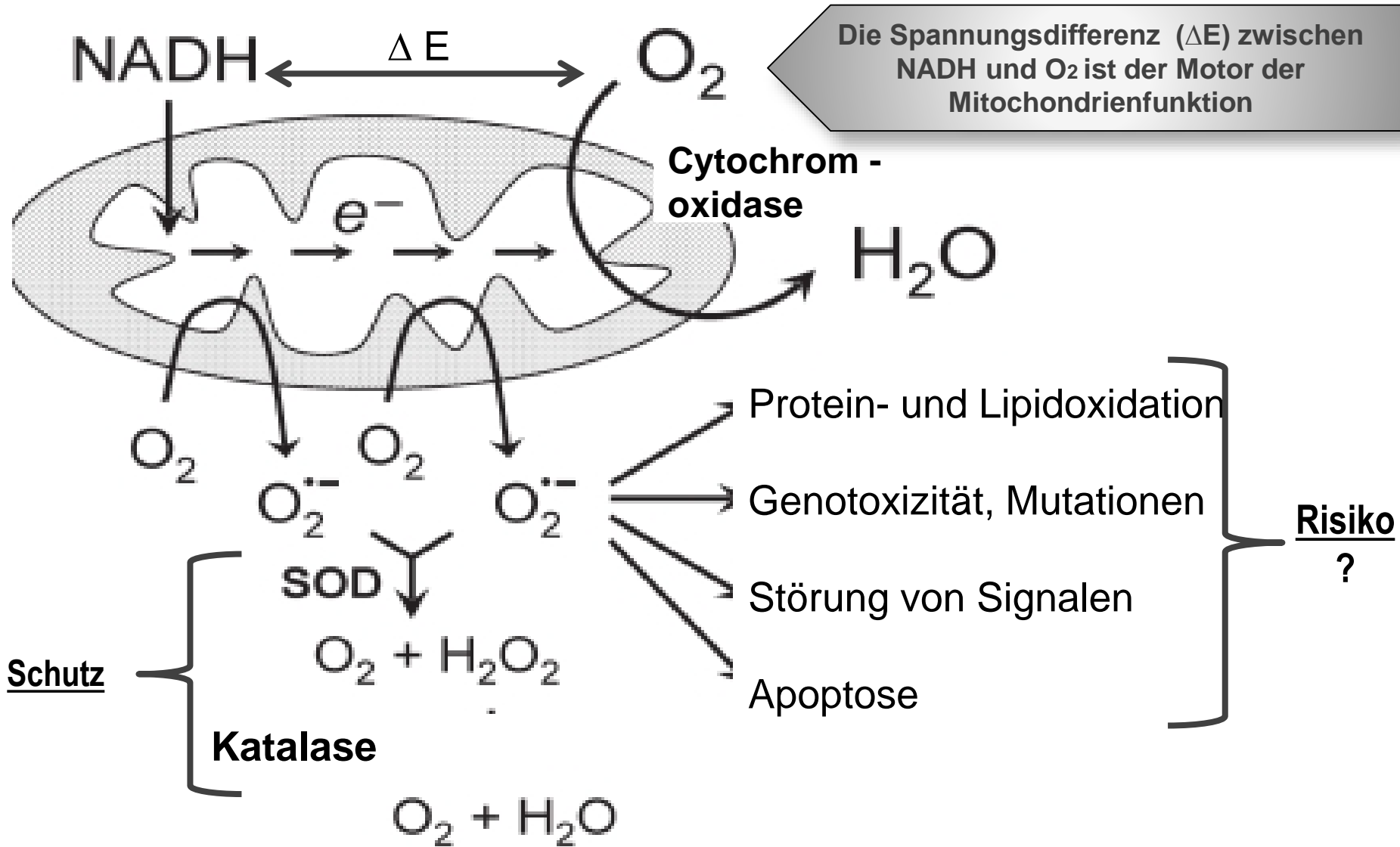
Muskelperfusion ↓↓
Kraft ↓↓
(Copp 2009)
Antioxidative
Therapie
verhindert
Besserung der
Insulinresistenz
durch Sport
(Ristow 2009)
Negative Korrelation
von Supplements auf
den Trainingseffekt
von Muskeln
(Ristow 2019)

Intrazellulärer
Signal-geber
(Droge 2002)
Bei Aktivierung von
Zytokinen,
Hormonen und
Wachstums-faktoren
erforderlich
(Thannickel 2000,
Storz 2005).
Bewahrung des
Redox-Status
(Bansal 2014)

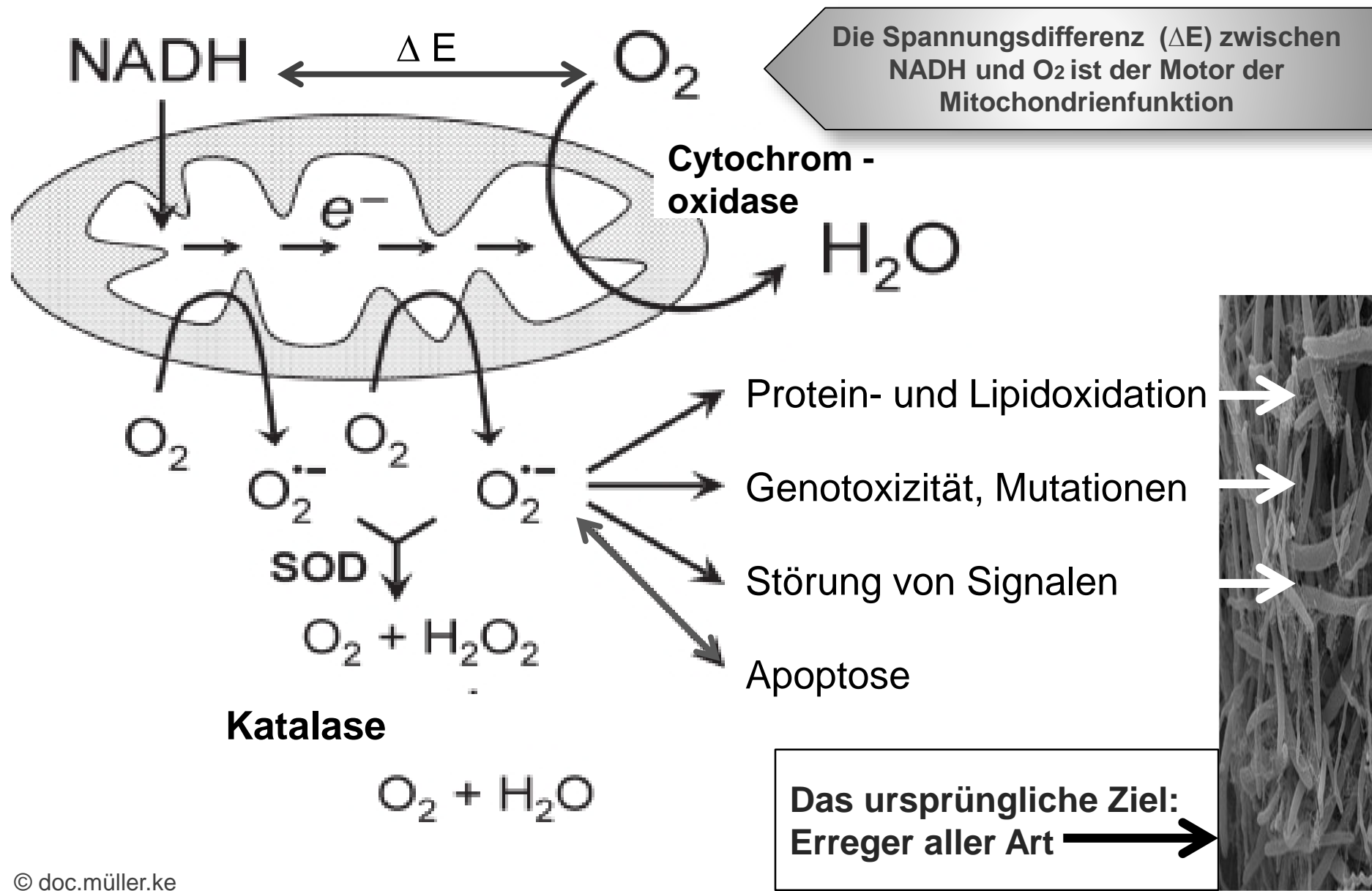
Abwehr/Beseitigung
von:
Bakterien, Viren,
Partikel und
Tumorzellen
(Naviaux ,2012)

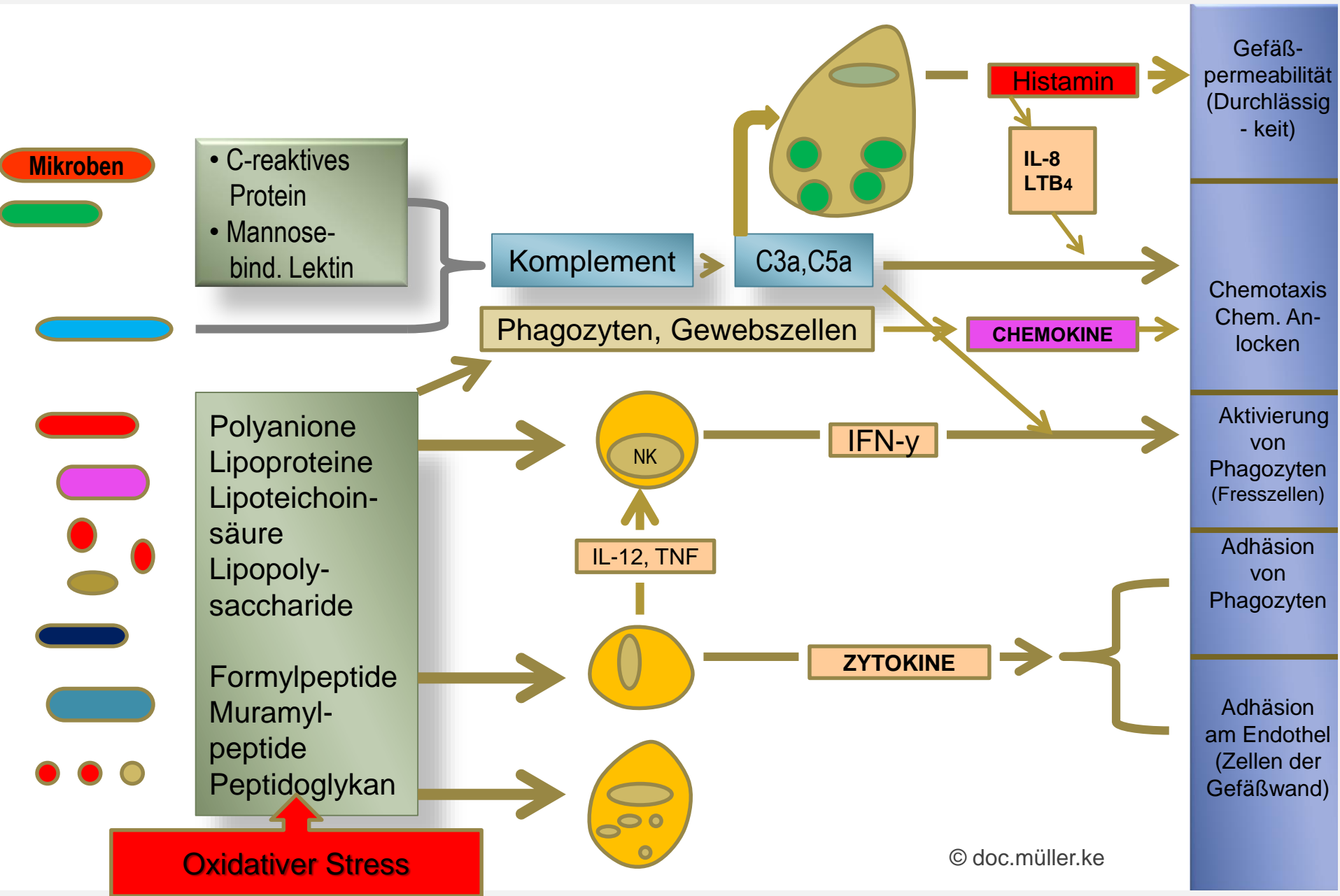
Anhaltende
Funktions- und
Strukturschäden.
Antioxidanzien
fördern
resistente
Tumorzellen.
(Lohmann 2013)

Mitochondrien: Organisatoren des oxidativen Stress Protektion durch Mn-SOD2 und Katalasen



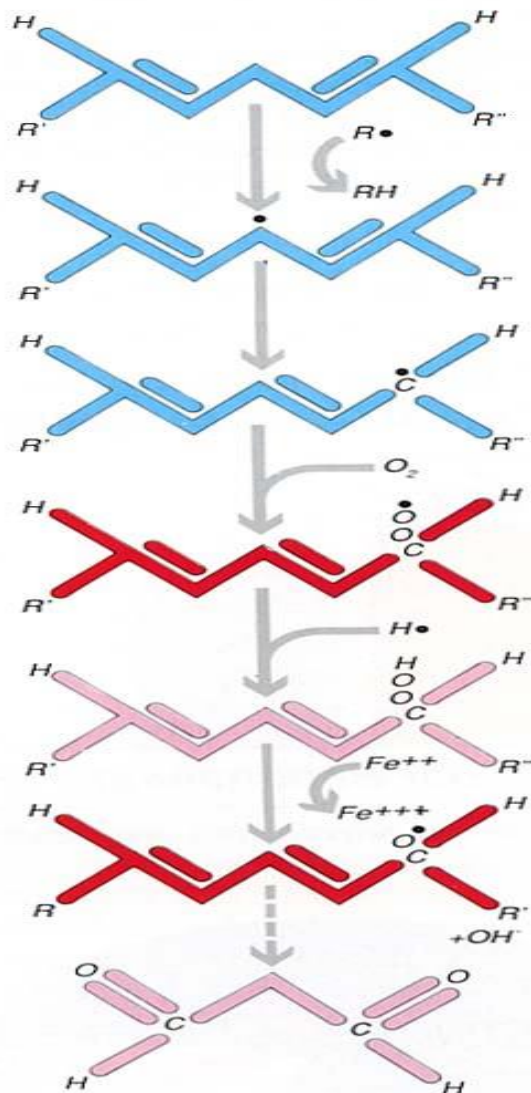
Mitochondrien: Organisatoren des oxidativen Stress Protektion durch Mn-SOD2 und Katalasen





Lipidperoxidation: Defense oder Destruktion?

John Dryden (1681): Self-defense is nature's oldest law.



Initialphase: Das $R\bullet$ -Radikal bewirkt den Wasserstoffentzug aus der mehrfach ungesättigten Kohlenstoffkette

Wasserstoffextraktion

Kettenfortpflanzungsreaktion

Kettenreaktion

Neuanordnung der Doppelbindungen: Bildung konjugierter Diene

Konjugation von Dienen

Reaktion mit molekularem Sauerstoff: Bildung eines Peroxy-Radikals

Peroxy-Radikal

Das Peroxy-Radikal bewirkt einen Wasserstoffentzug aus einer anderen Fettsäure, wodurch ein Hydroperoxid gebildet wird

Hydroperoxid

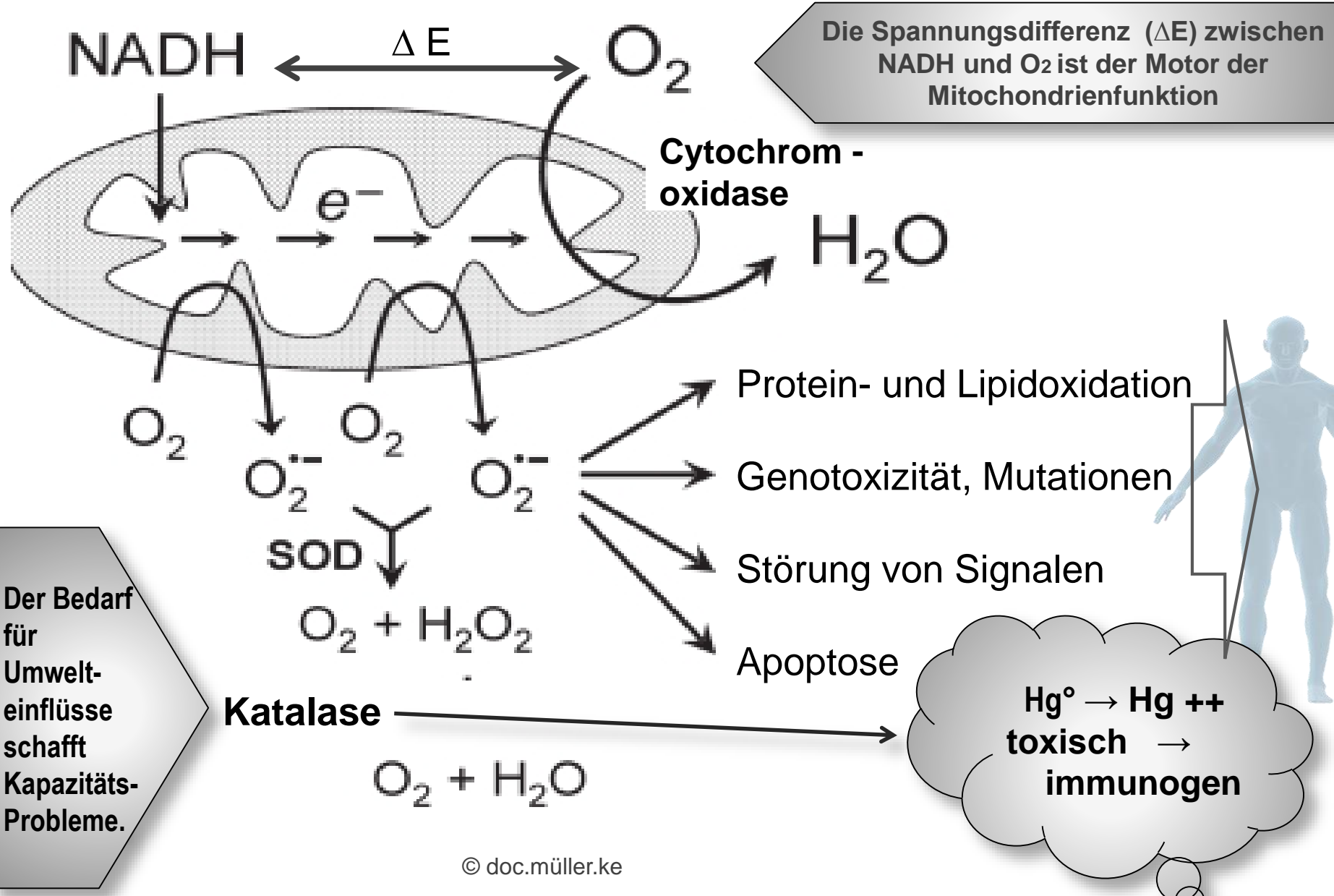
Die Verfügbarkeit eines Metall-Ions, das als Elektronendonator fungieren kann, baut das Hydroperoxid ab, wobei ein Alkoxy-Radikal gebildet wird und eine weitere Fortpflanzung der Kettenreaktion erfolgt.

Alkoxy-Radikal

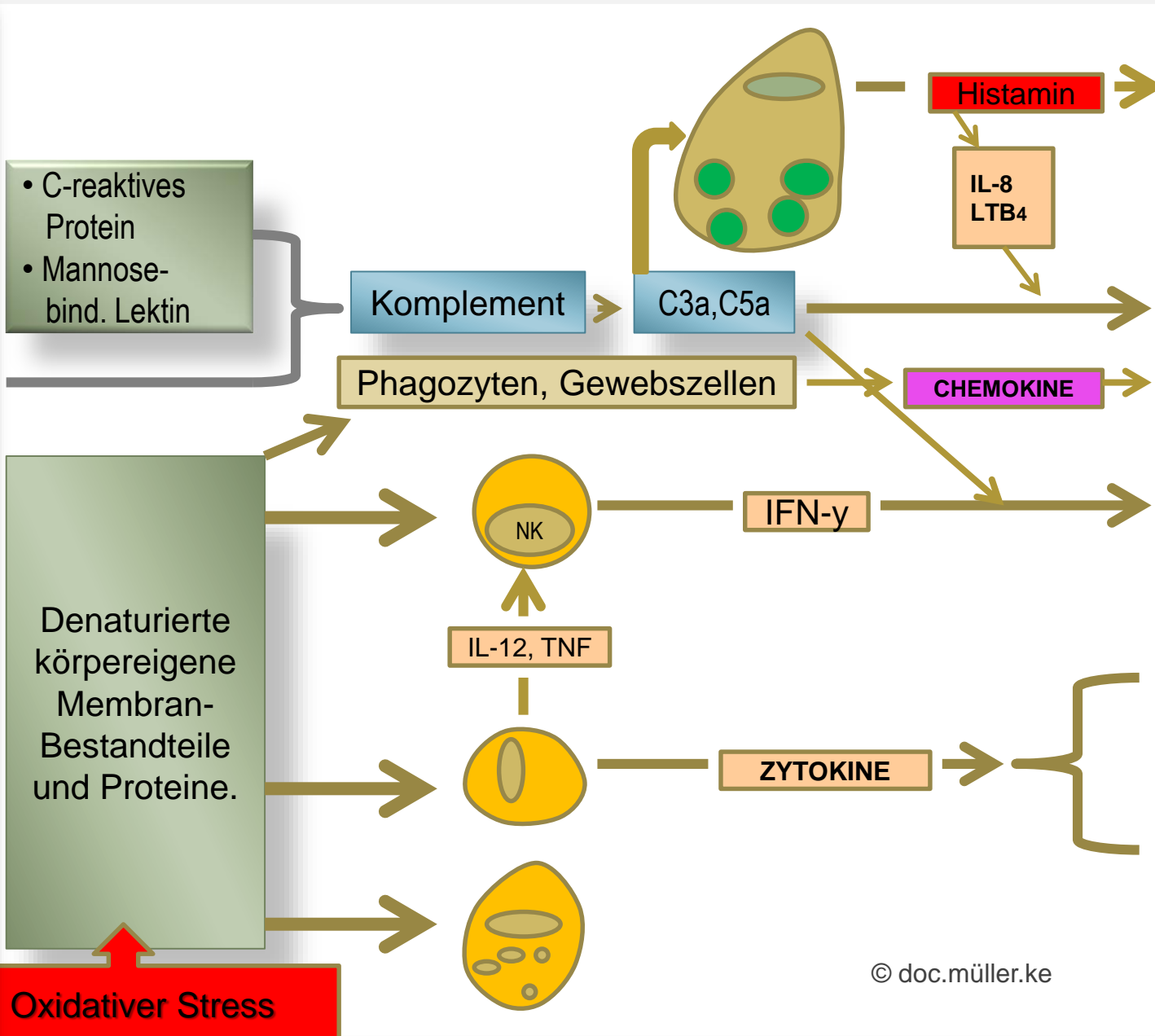
Zerfallsprodukte (Malondialdehyd)

Malondialdehyd

Mitochondrien Organisatoren des oxidativen Stress Protektion durch Mn-SOD2 und Katalasen – das Kapazitätsproblem



Metalle
 Lösemittel
 Weichmacher
 Pestizide
 Herbizide
 radioaktive Strahlen
 elektrische und elektromagnetische Felder



Gefäß-permeabilität (Durchlässigkeit)

Chemotaxis Chem. Anlocken

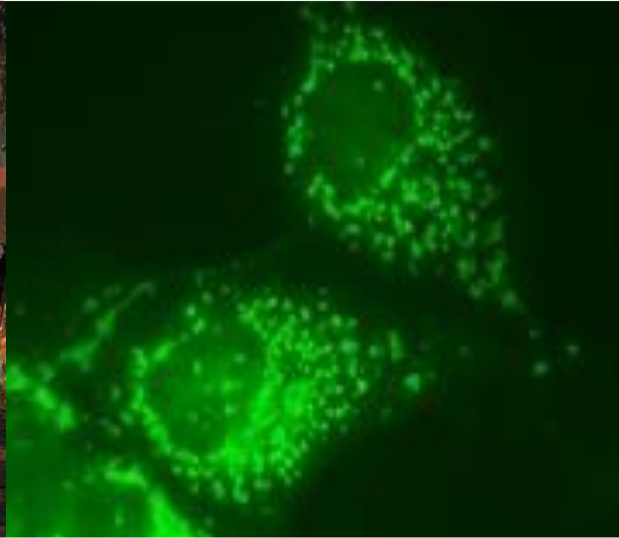
Aktivierung von Phagozyten (Fresszellen)

Adhäsion von Phagozyten

Adhäsion am Endothel (Zellen der Gefäßwand)

Kometenschweif nach oxidativem und /oder nitrosativem Stress

Wie sieht oxidativer Stress aus?



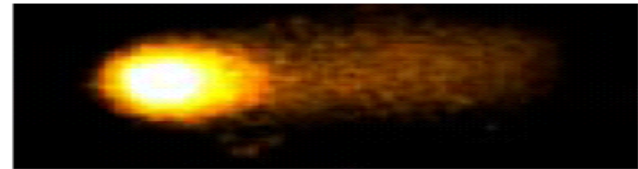
© doc.müller.ke

REFLEX

Comet-Assay
Ein typisches Bild nach RF-EMF-Exposition von HL60 Zellen



sham



γ irradiation, 0.5 Gy

1600
chest
x-ray

24 h
mobile
phone

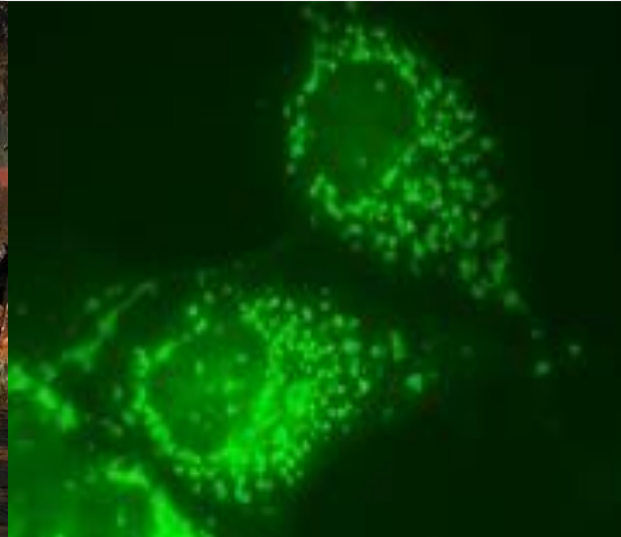


RF-EMF, 1800 MHz, SAR 1.3 W/kg, 24h, continuous wave

© doc.müller.ke

Kometenschweif nach oxidativem und /oder nitrosativem Stress

Wie sieht oxidativer Stress aus?



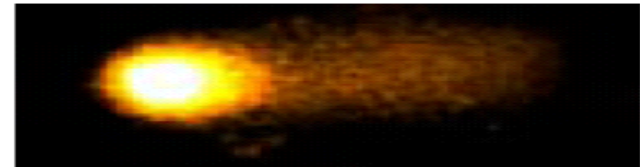
© doc.müller.ke

REFLEX

Comet-Assay
Ein typisches Bild nach RF-EMF-Exposition von HL60 Zellen



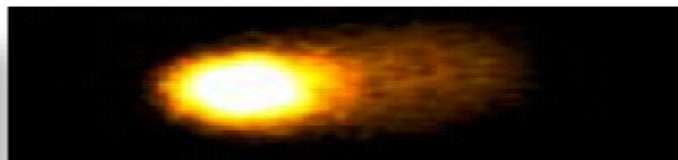
sham



1600
chest
x-ray

γ-irradiation, 0.5 Gy

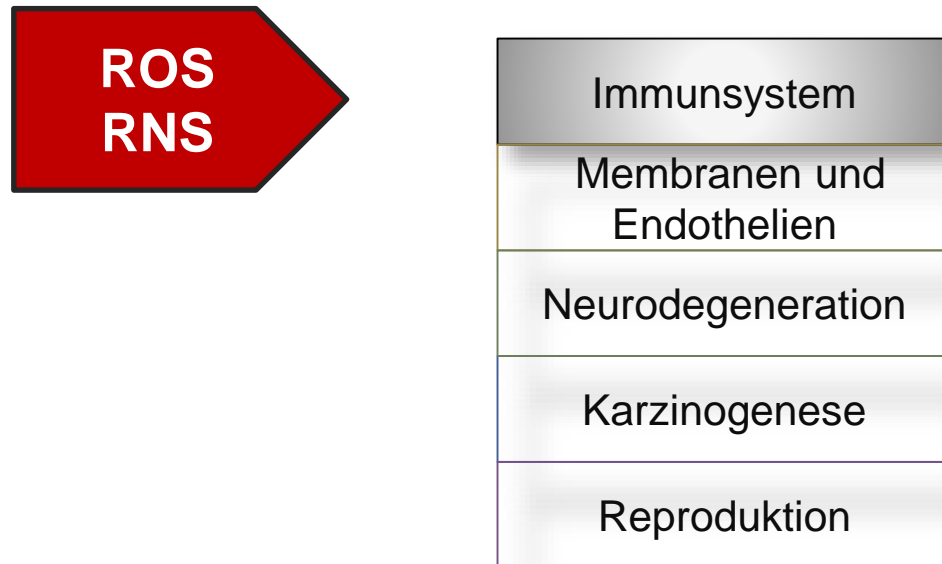
24 h
mobile
phone



© doc.müller.ke

RF-EMF, 1800 MHz, SAR 1.3 W/kg, 24h, continuous wave

Oxidativer/nitrosativer Stress und Immunsystem



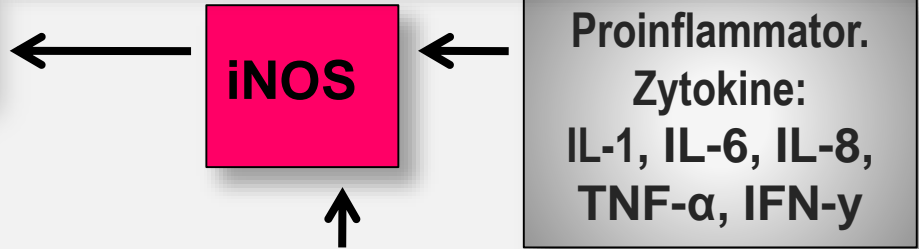
Chronische Inflammation: oxidativer und nitrosativer Stress

Brostoff et al. (2006):
NO[•] hat die Rolle eines
Zytokins. Immunology.
6th Ed. Mosby London

*1998 Nobelpreis für die Entdeckung der Rolle
von NO[•] für Fürchgott, Ignaro, Murad (publ. 1992)

**Superoxid
(OO^{-•})**

**Stickoxid
(NO[•])**



**Peroxynitrit
(ONOO⁻)**

Beckman (1996):
Nitric oxide, superoxide and
peroxynitrate: the good, the
bad and the ugly. Am J
Physiol 268: C1424 - C 1437

**Oxidativer
Stress**

Hogg 2002
Szabo 2003
Pall 2007

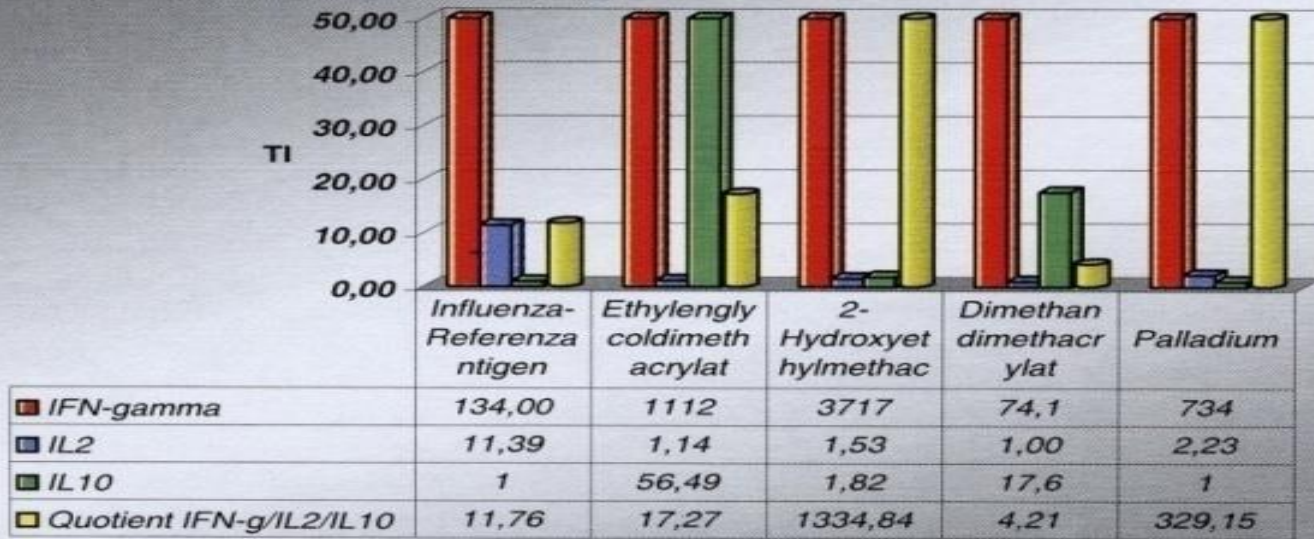
Ca

Ca

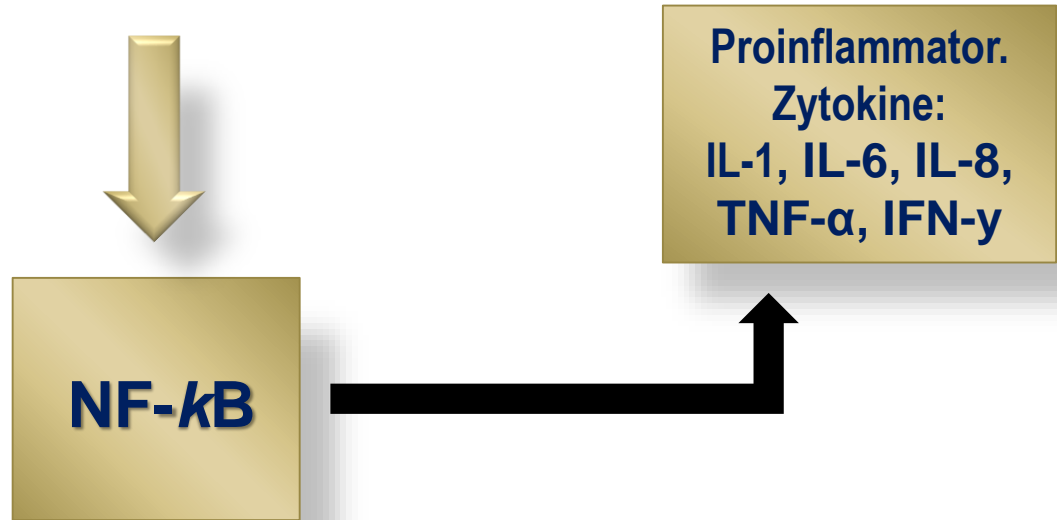
**eNOS
nNOS**

iNOS = Induzierbare Stickoxid Synthase
NF-κB – Nuclear Factor *kappa* B

Chronische Inflammation: Chemikalien

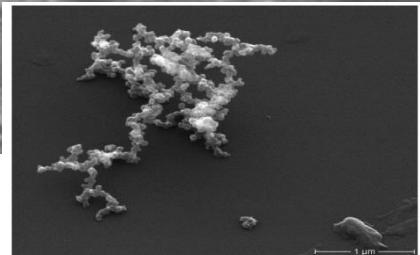
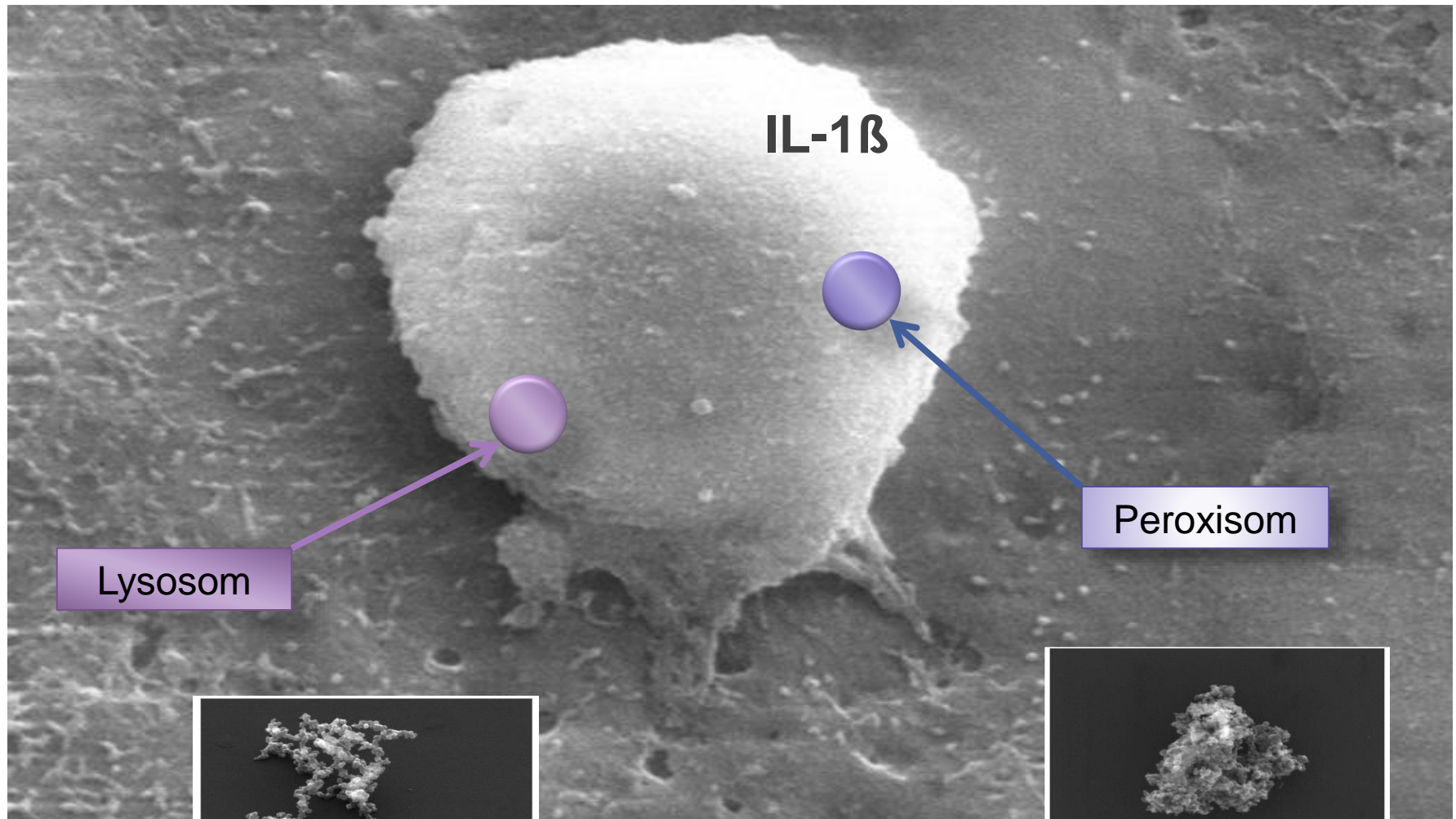


Pall M (2007):
Explaining „Unexplained Illnesses“.
Harrington Park Press, New York;
p. 111 – 138.

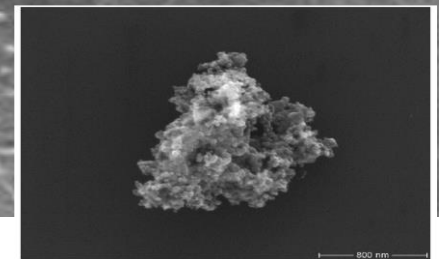


Makrophagen

Lysosome erledigen ihre Funktion durch ROS

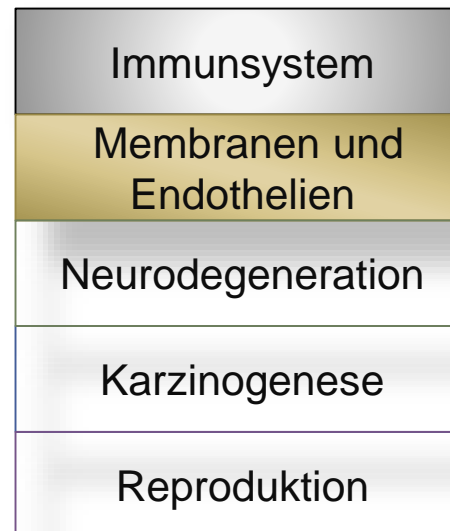


Dieselruß

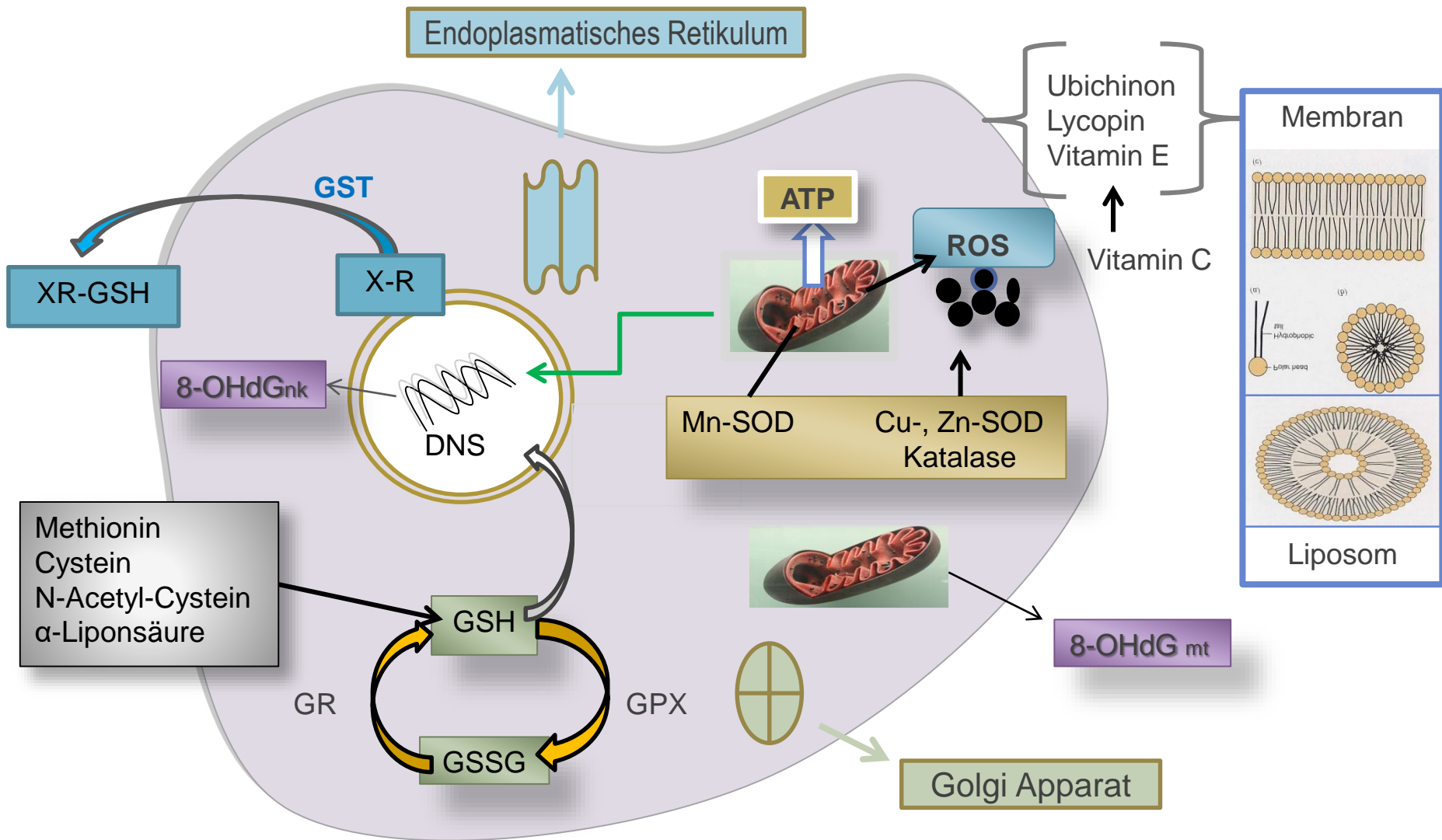


Tonerstaub

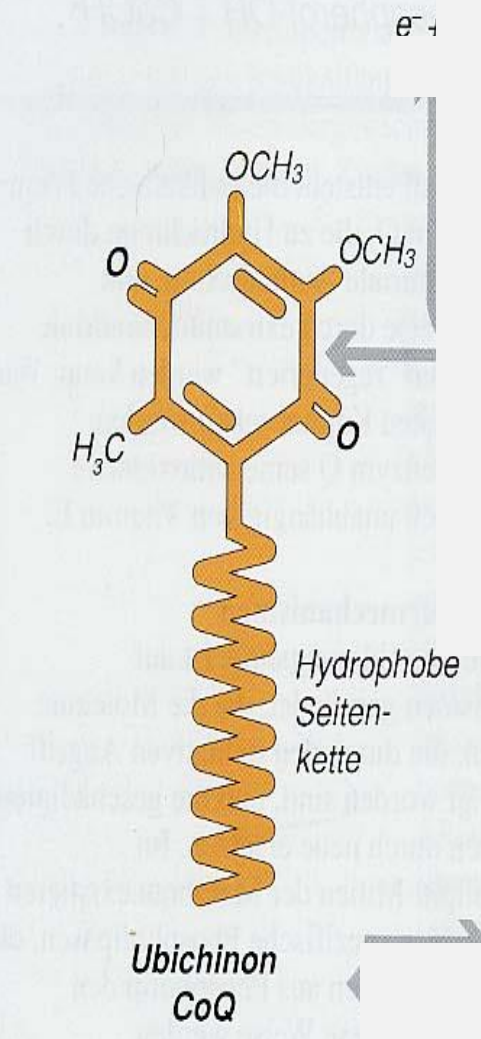
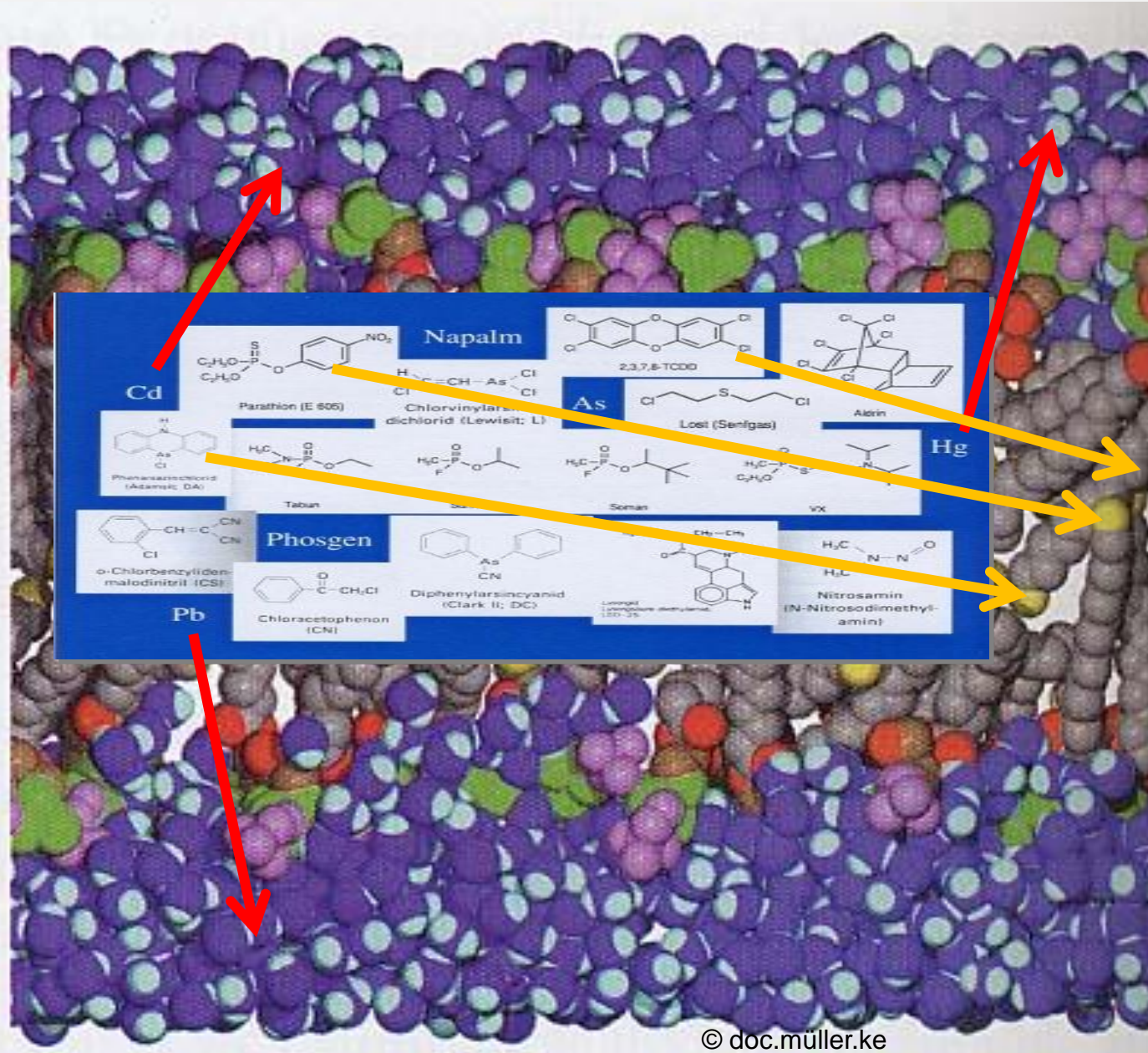
Oxidativer/nitrosativer Stress auf Membranen und Endothelien



Schädigung der Membranen von Zellen und ihren Organellen

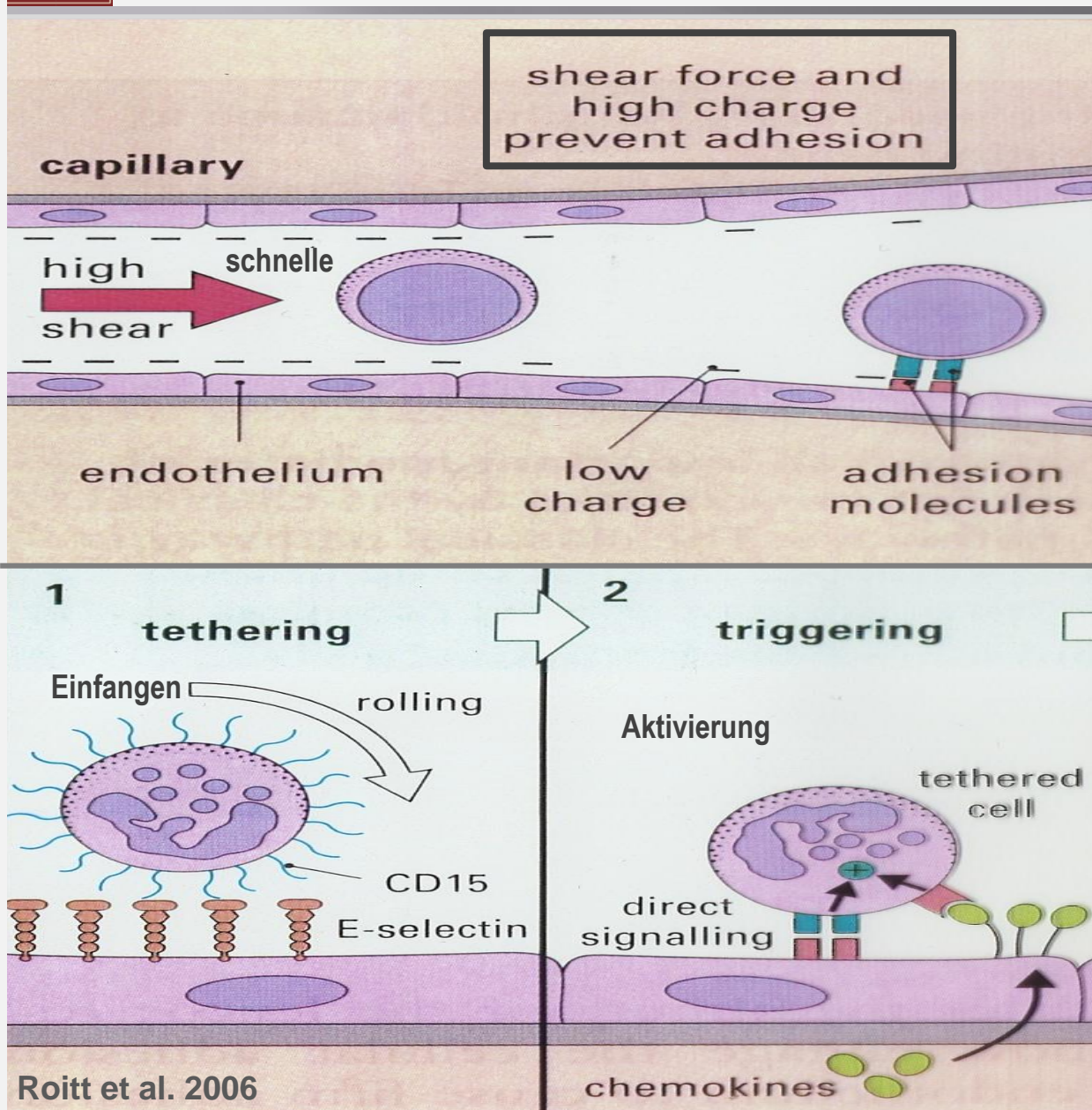


Verlust des Schutzes der Membranen vor Oxidation



Funktion: Transfer von Energie,
oxidative Phosphorylierung,
Antioxidanz,
Vitamin E- Regeneration

Induktion von Zell Adhäsionsmolekülen Migration von Leukozyten durch das Endothel



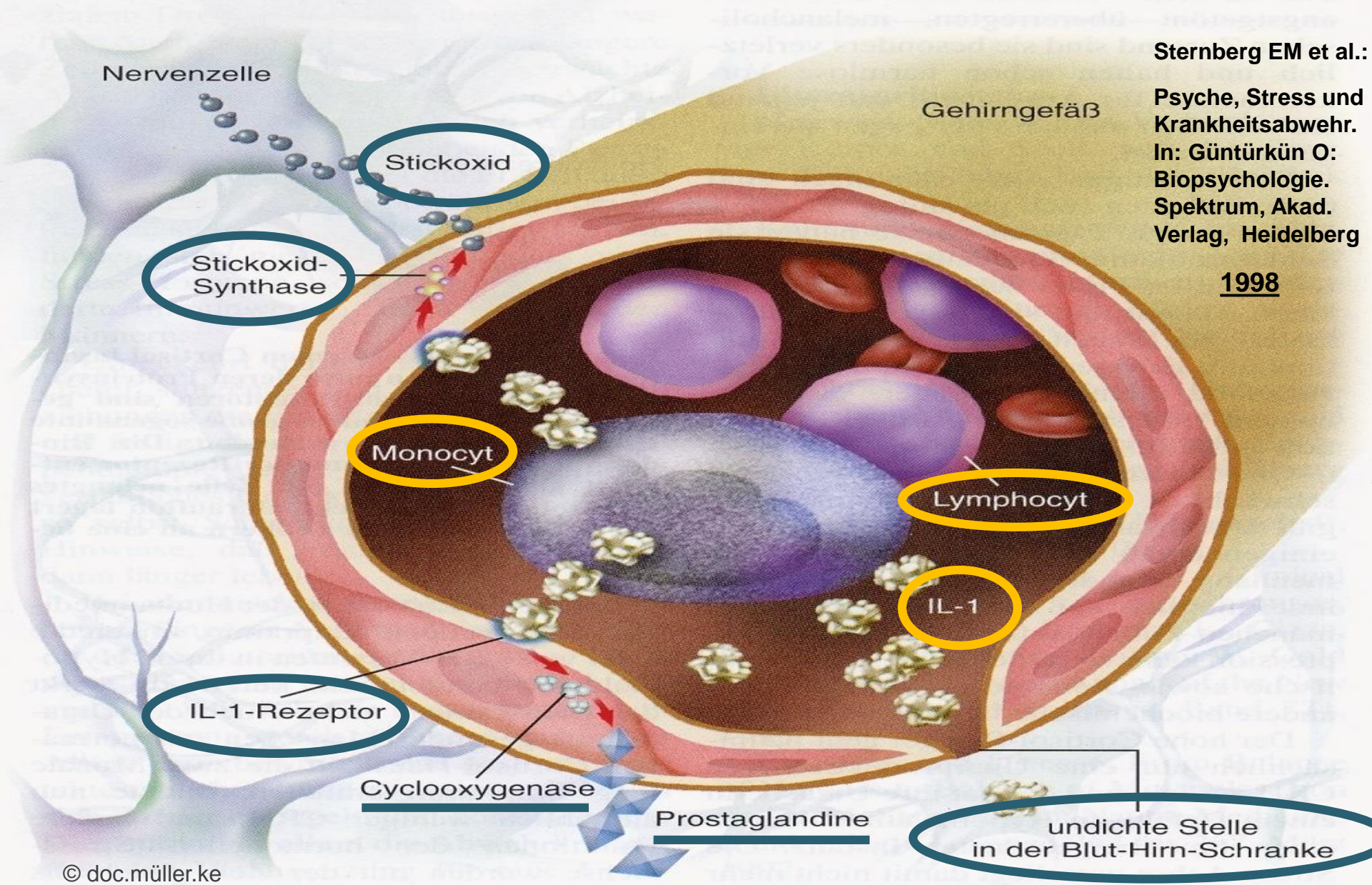
Klein CL et al (1994):
The role of metal corrosion in inflammatory processes: induction of cell adhesion molecules by heavy metal ions.

Koenig et al (2003)
Atherosklerose als inflammatorischer Prozess.

Halaris A (2017):
Pro-inflammatory cytokines have been implicated in the pathogenesis of atherosclerosis and CVD. Endothelial damage leads to the release of pro-inflammatory cytokines.

Aldehagen U et al. (2012):
Casrdiovascular mortality and N-terminal proBNP after combined selenium and coenzyme Q10 supplementation.

Das Neue ist schon alt!



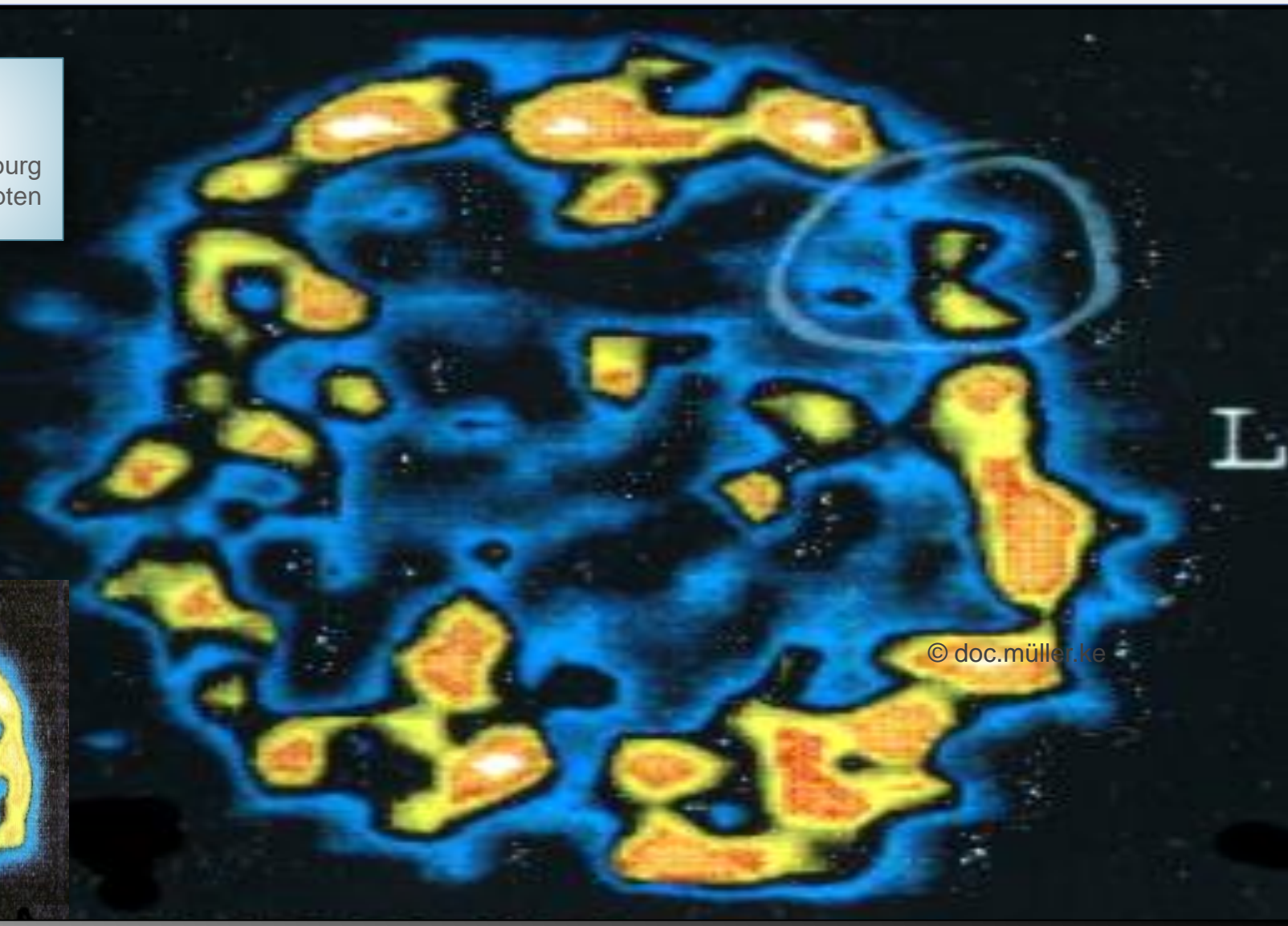
Sternberg EM et al.:

Psyche, Stress und
Krankheitsabwehr.
In: Güntürkün O:
Biopsychologie.
Spektrum, Akad.
Verlag, Heidelberg

1998

Heuser 2017: Functional brain MRI in patients complaining of electrohypersensitivity after long term exposure to electromagnetic fields.

Heuser USA
Simon USA
Fabig † Hamburg
Müller Kempten



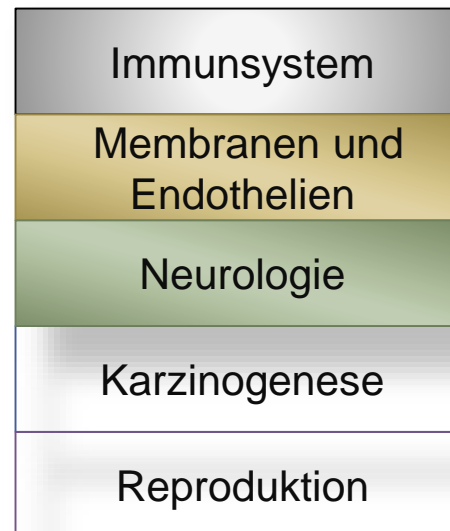
© doc.müller.ke



Coronal

Transversal

Oxidativer/nitrosativer Stress und neuroimmune und neuropsychiatrische Effekte

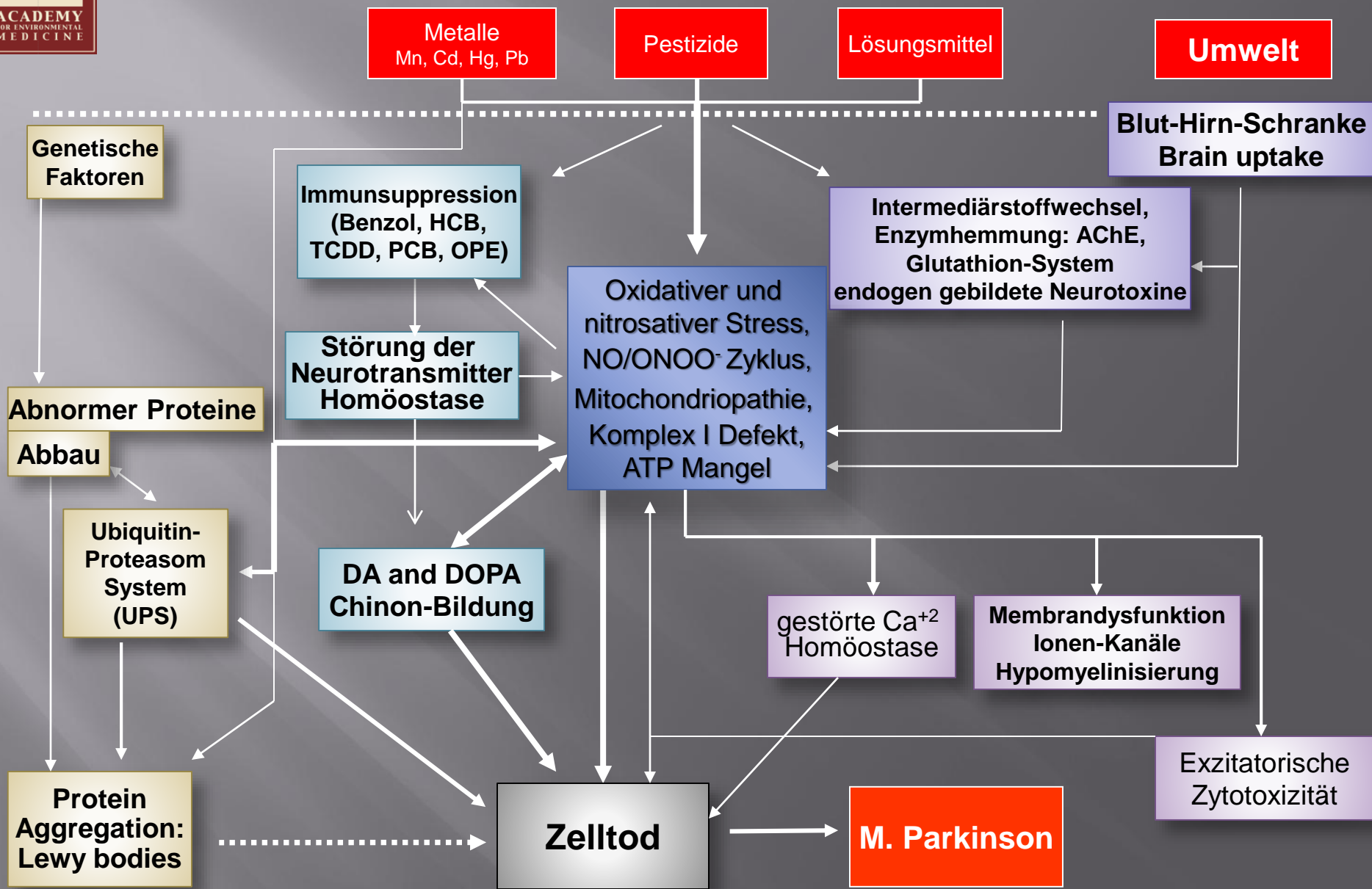


MS: Multiple Sklerose
 PD: Morbus Parkinson
 Aut: Autismus
 CFS: Chronic Fatigue Syndrome
 BD: Bipolare Erkrankung
 MDD: Major Depression
 Sch: Schizophrenie

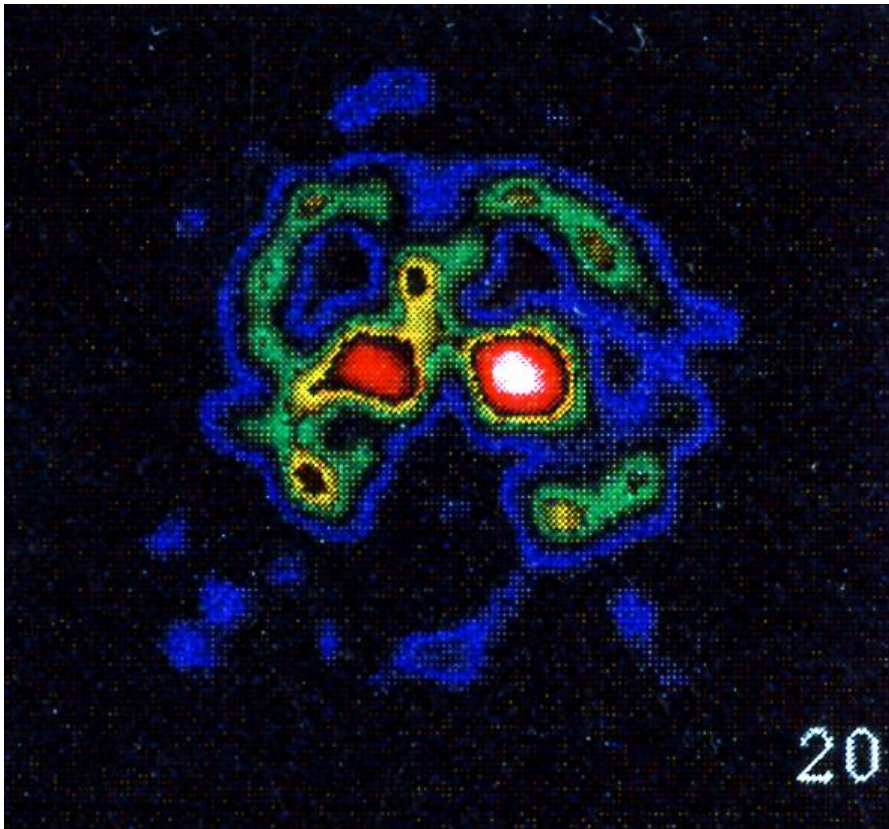
	MS	PD	Aut	CFS	BD	MDD	Sch
IL-1 β	↑		↑↑	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑
IL-2	↑				↑↑		
IL-4/IL-10	↑↑	↑↑			↑↑/↓↓	↓↓	
B-Zellen	↑	↑↑					
NF- κ B	↑	↑↑					
TNF- α	↑↑	↑↑		↑↑		↑↑↑	↑↑↑
IFN- γ	↑↑		↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑↑
ROS	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑
RNS	↑↑	↑↑		↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑
NO / ONOO'	↑↑	↑↑↑		↑↑↑	↑↑↑	↑↑	↑↑↑
TH ₂ reg	↑				↓/↑	↓/↑	
TH ₂ cyt							
TH-17	IL-17						↑↑↑
Sonstige		RANTES ↑	IL-6↑	IgG ₃ ↓, ATP ↓	CRP ↑	MDA	IL-6↑↑, Komplex I
	MS	PD	Aut	CFS	BE	MDD	Sch

Morris G et al. (2015): The many roads to mitochondrial dysfunction in neuroimmune and neuropsychiatric disorders. BMC Medicine 13:68

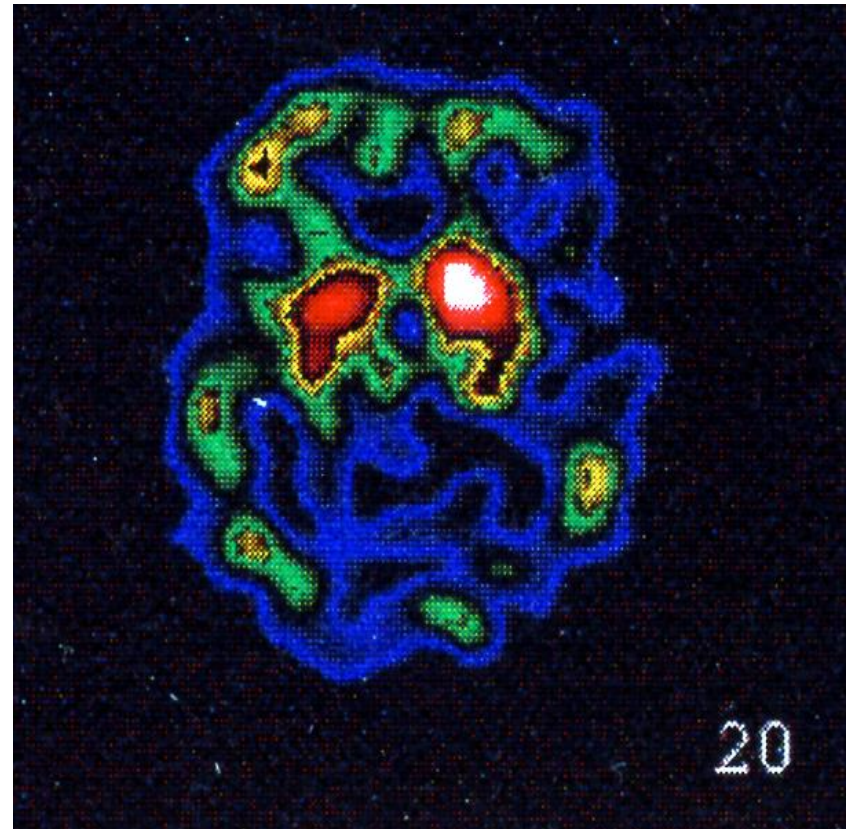
Noxen – Morbus Parkinson



Schädigung der postsynaptischen Membran der Dopamin D2-Rezeptoren der Basalganglien durch Schadstoffe



CORONAL

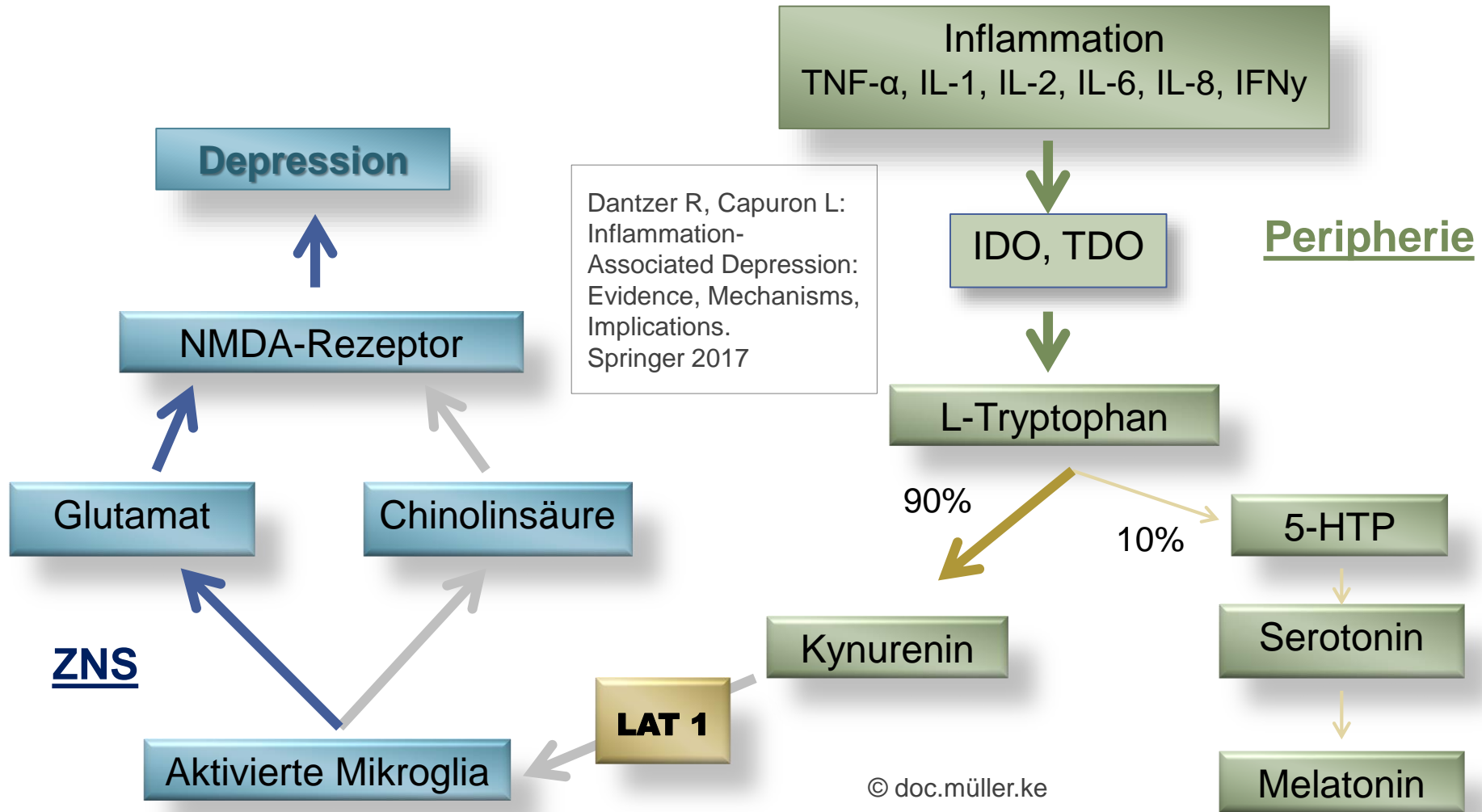


TRANSVERSAL

Storch A, Collins M (2000): Neurotoxic Factors in Parkinson's Disease and Related Disorders. Kluwer Akademie, New York

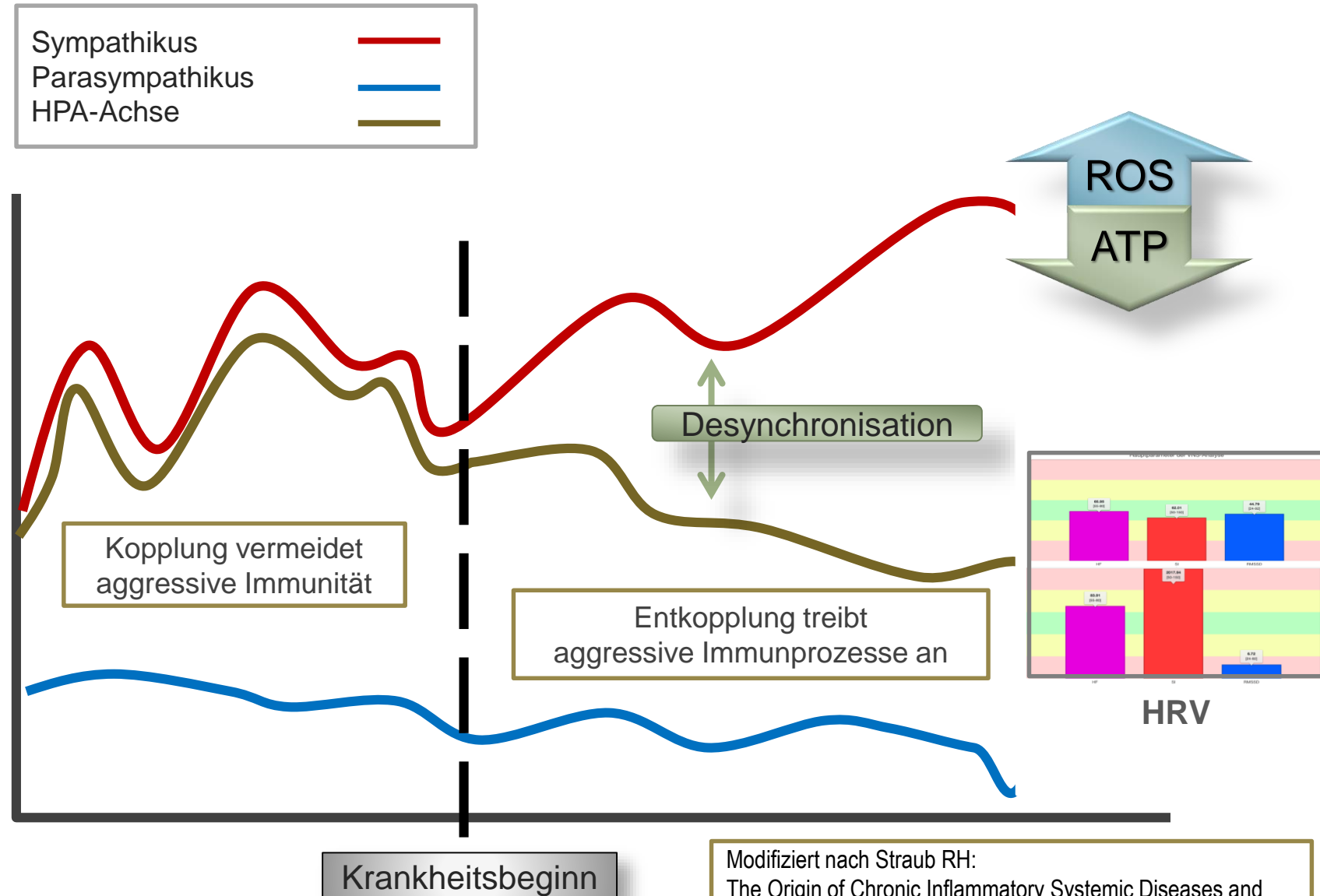
Müller KE, Labouvie S (2008): Umwelt bedingte Schäden an postsynaptischen Membranen von Dopamin-D2-Rezeptoren. umg; 21(1): 15-19.

Aktuelle Sicht auf die Interaktion Inflammation – Depression: Inflammation des Gehirns bedeutsamer als Serotoninmangel



5-HTP	5-Hydroxytryptophan	IDO	Indolamin-Dioxigenase
TDO	Tryptophan-Dioxigenase	LAT 1	Large Amino Acid Transporter 1
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat		

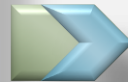
Desynchronisation der HPA-Achse und des sympathischen Nervensystems



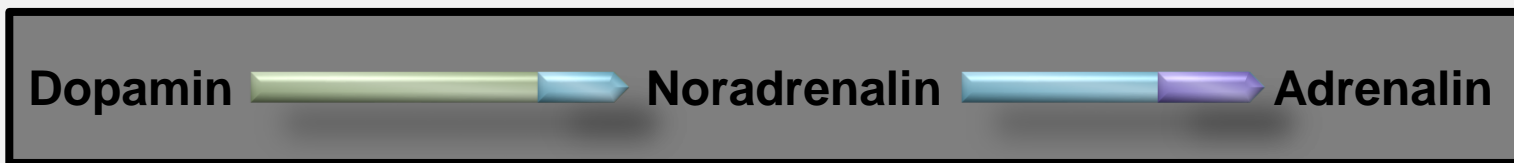
Modifiziert nach Straub RH:
The Origin of Chronic Inflammatory Systemic Diseases and
Their Sequelae (Folgen). Elsevier 2015, S.259

Stress und Ungleichgewicht der Dopamin –, Noradrenalin – Adrenalin - Achse

Zufriedenheit, Lob,
Belohnung, Glücksgefühl,
In-sich-Ruhen,
motorische Harmonie



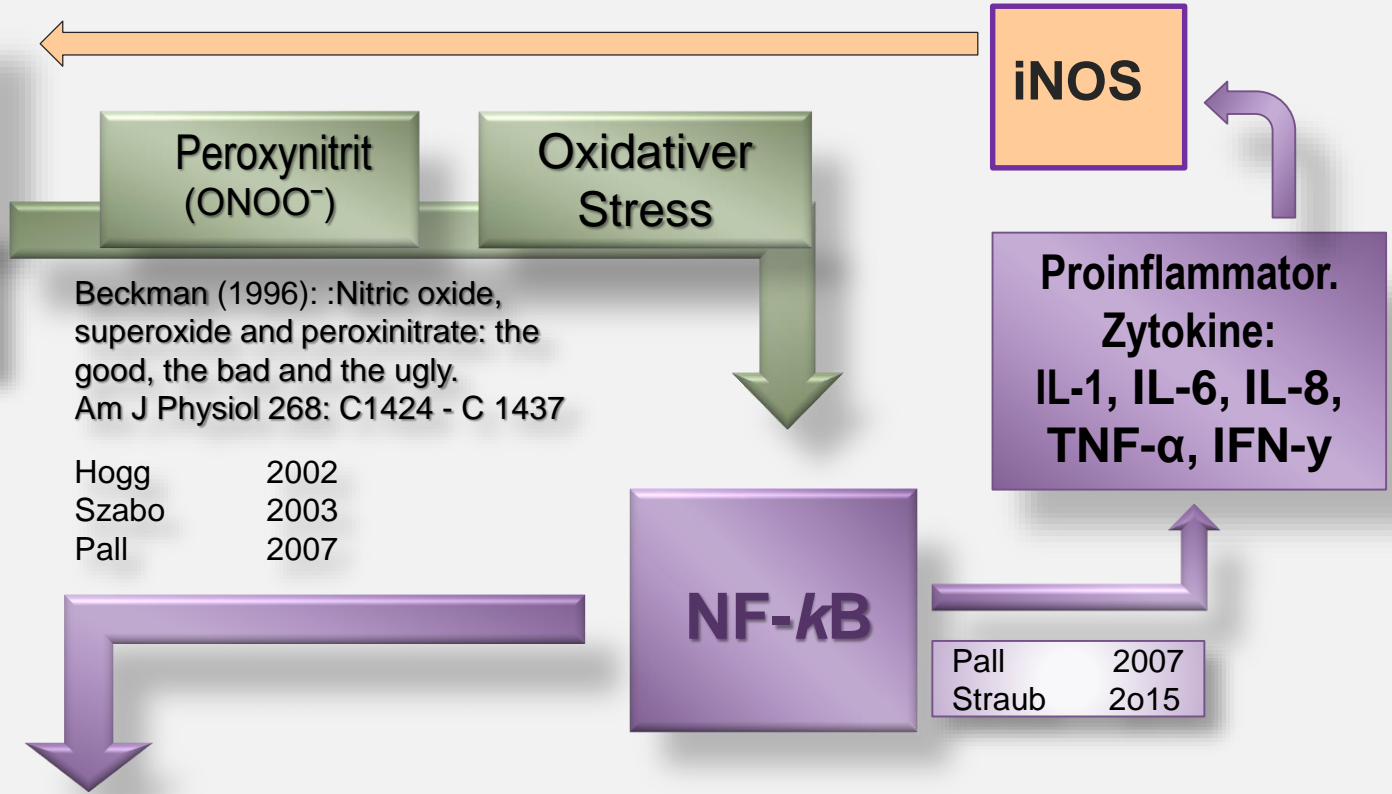
Innere Unruhe,
Rastlosigkeit, Hast,
Agitiertheit, Angst, Panik,
motorische Unruhe



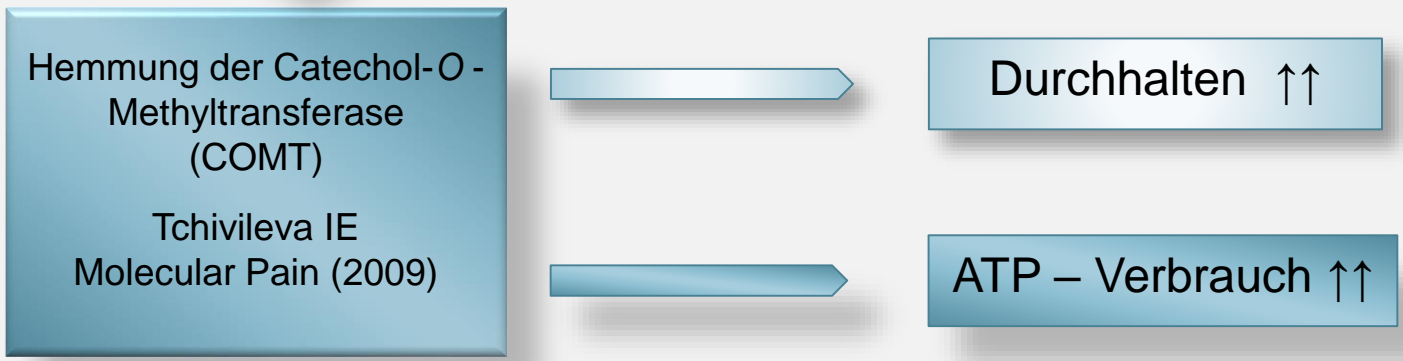
Bei chronischer Inflammation wird die Stressregulation gehemmt und der Energieverbrauch zusätzlich erheblich gesteigert

*1998 Nobelpreis für die Entdeckung der Rolle von **NO`** (Stickoxid)
Fürchgott, Ignaro, Murad

Brostoff et al. (2006): Immunology. 6th Ed. Mosby, London



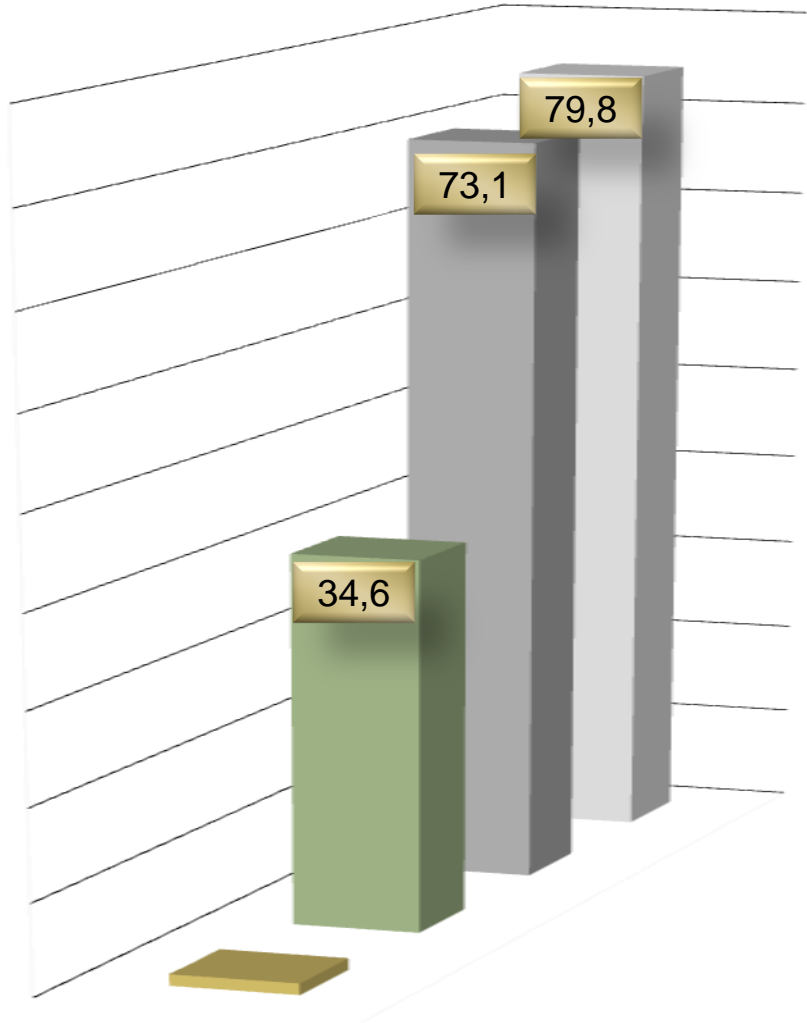
© doc.müller.ke



Sympathikus

Norm 50-150

4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0



■ Kontrolle



■ COMT M/M



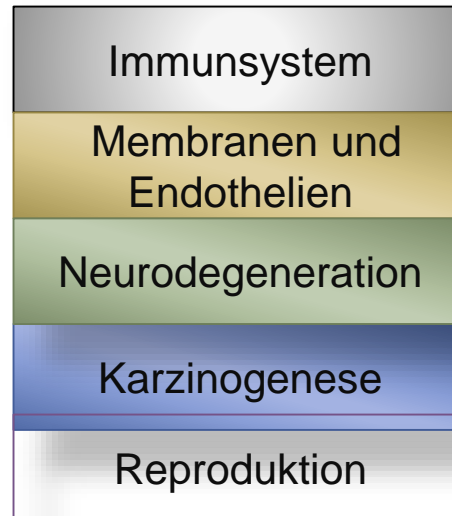
■ Pankreas-Ca



■ COMT M/M+Quediatipin



Oxidativer/nitrosativer Stress und Karzinogenese



Prävention

- Antioxidanzien haben einen hemmenden Effekt auf die Tumorbildung (Zhang 2002).
- AO schützen vor DNA Schäden und wirken auf die Check-Points des Zellzyklus (Caputo 2012).
- ROS steuern den Redox von Zellen in **Abhängigkeit von ihrer Konzentration**. Sie können **sowohl Zell Proliferation als auch Wachstumsstop oder Zelltod** auslösen. Sie haben die Bedeutung eines *second messengers* . (Suzuki 1997).
- Geringe mengen an ROS gewährleisten einen normalen Zellzyklus (G₀, G₁, S, G₂,M). Große Mengen führen zu unkontrollierter Proliferation bis zu maligner Entartung. (Freinbichler 2011)

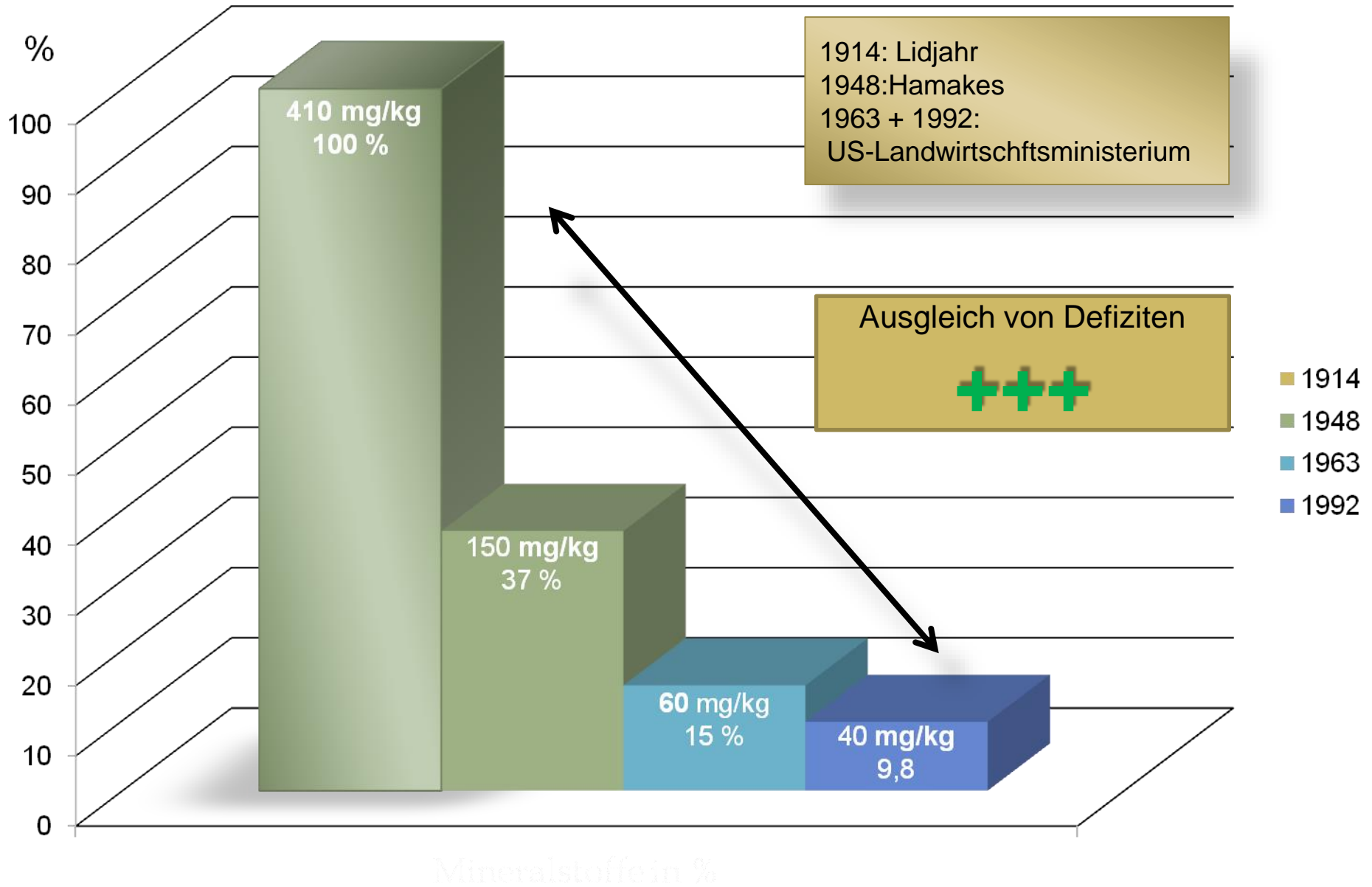


Initiation

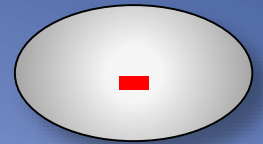
- Die Auslösung endogener ROS Produktion durch exogene Noxen kann als Effektormechanismus der Tumorgenese wirken (Holoday 2005, Kundu 2008, Surth 2008).
- Die Induktion von Krebs kann durch eine Erhöhung der ROS oder durch eine mangelhafte Kompensation der ROS ausgelöst werden . (Van Remmen 2003).
- Durch ROS verursachte DNA Schäden können Onkogene aktivieren und/oder die Expression von Tumor Suppressor Proteinen hemmen, was in vielen Tumorarten gefunden wurde.



Mineralstoffgehalte in Gemüse zu verschiedenen Zeitpunkten

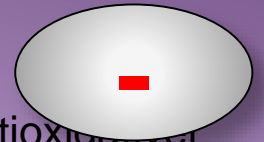


Promotion



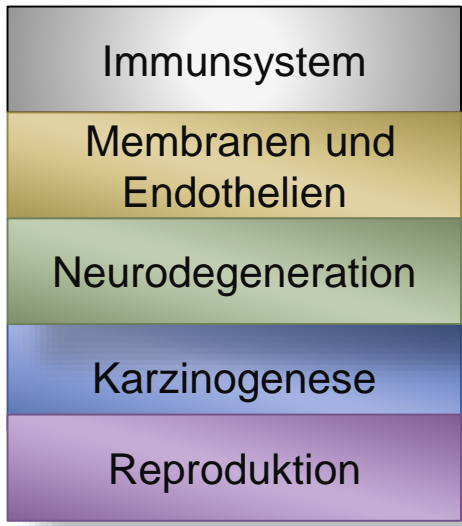
- Viele Wachstumsfaktoren und Zytokine bilden ROS. Man geht davon aus, dass sie mitogene Stimuli sein können (Bansal 2015).
- ROS kontrollieren in physiologischer Konzentration die Aktivität des Transkriptionsfaktors Activator Protein-1 (AP-1). Wenn ROS exzessiv erhöht sind, führt die Überproduktion von AP-1 zu einer anormalen Zellproliferation (Irani 1997).

Progression



- Tumorzellen exprimieren im Vergleich zu normalen Zellen niedrigere Mengen antioxidativer Enzyme, insbesondere die MnSOD (Oberley 1979).
- Oxidativer Stress kann einen wesentlichen Beitrag zur Tumor Progression durch Überforderung des Redox Systems der Zelle leisten (Pennington 2005).
- Die Korrektur der ROS kompensierenden MnSOD kann die Karzinogenese inhibieren.
- Monozyten und Makrophagen produzieren bei Kontakt mit Tumorgewebe hohe Mengen an ROS (Mytar 1999).

Auswirkungen von oxiadativem/nitrosativem Stress auf die Reproduktion



Sikka 1995: Cu/Zn Sod und Katalasen schützen Spermien vor Lipiperoxidation

Pecker 1997: Cu/Zn SOD hat besondere Schutzwirkung

Dandekar 2002: Gpx1 bewahrt die Spermienmotilität

Tremellen 2008: SOD, GPx und Katalasen schützen die Spermien



Ausnahme: Akute Infektionen des Urogenitaltrakts

**AO-Therapie
Vit. C+E, Q10,
Resveratrol**

Suleiman 1996
Levin 1997,
Saez 1998
Sarlos 2002

Ben-Shlomo 1994:
Bedeutung proinflammatorischer
Zytokine (IL-1 β) und der NOS.

Ota 1998.

Im Endometrium und seinen
Gefäßen wurden eNOS und iNOS
nachgewiesen.

Jozwik 1999:

Follikelflüssigkeit enthält hohe
Mengen an Antioxidanzien.

Seino 2002

NO hemmt die Steroidsynthese
des Corpus luteum.

Hickey 2008:

Oxidativer Stress spielt in der
Pathophysiologie die
entscheidende Rolle



**(Ausnahme: akute
Infektionen des
Urogenitaltrakts)**

Pathogenese

Oxidativer
Stress

1. Infektionen	Shah 2010, Sharon 2010, Reddy 2012
2. Kardiovaskuläre Erkrankungen	Car 2001, Allen 2009, Lochhead 2010
3. Reproduktive Systeme	Dandekar 2002, Agarwal 2004, Alpay 2006
4. Neurodegenerative Erkrankungen	Ferrari 2000, Aderson 2001, Dalfo 2005
5. Autoimmunerkrankungen	Kamanli 2001, Cerhan 2003, Staron 2012
6. Membranen	Littaru 1996
7. Adipositas	Ouchi 1999, Beltowski 2000, Vincent 2001
8. Diabetes	West 2000, Yaworski 2000, Rösen 2001
9. Altern	Arthur 1992, Sohal 199, Balaban 2005
10. Karzinogenese	Boonstra 2004, Nishikawa 2008, Verbon 2012
12. Chronische Multisystemerkrankungen	
a. Multiple Chemikalien Sensitivität	Pall 2007
b. Chronic Fatigue Syndrom	Pall 2007
c. Fibromyalgie	Pall 2007
d. Elektromagnetische Hypersens.	Yakimenko 2015

Indikationen der AO



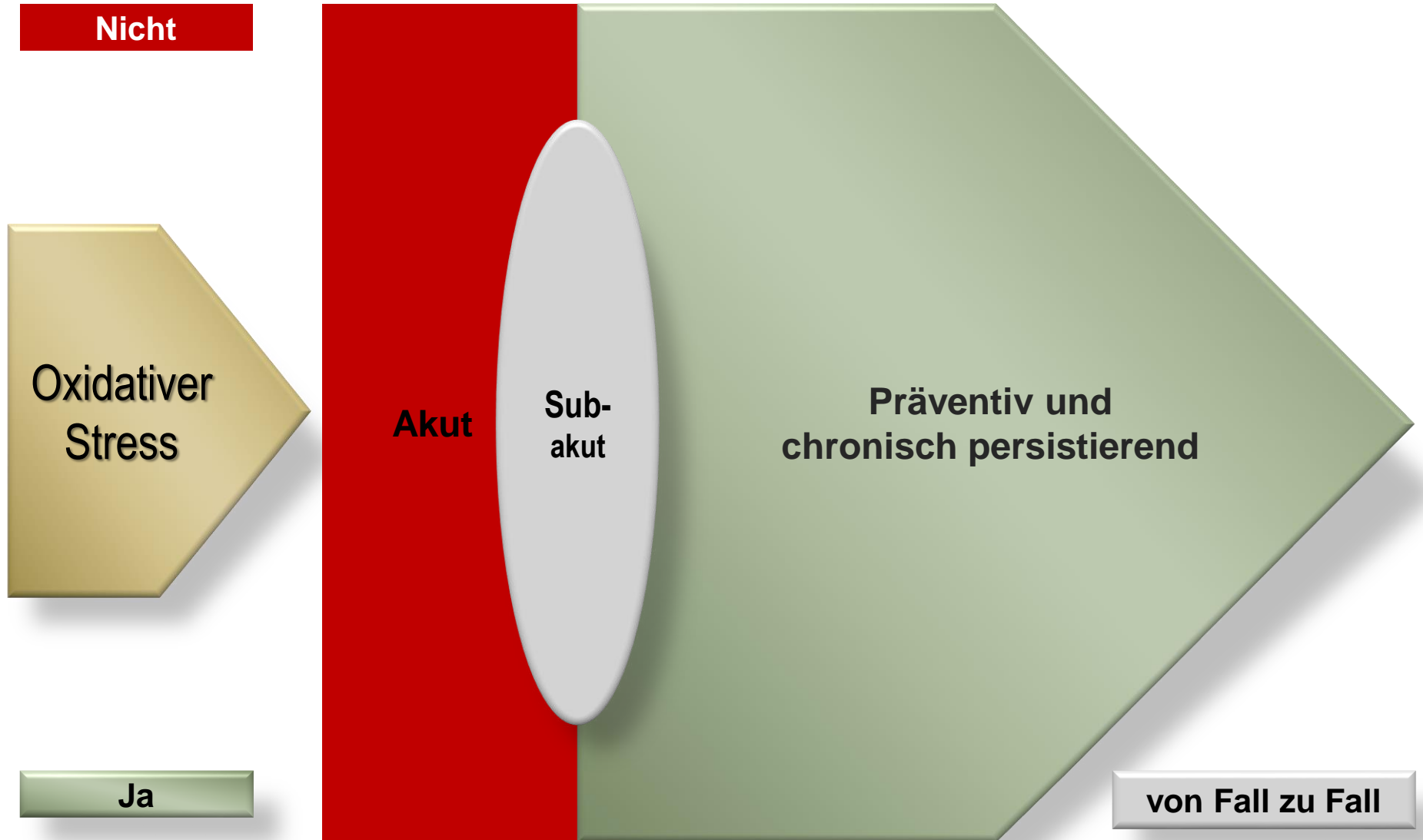
1. Infektionen	akut	chronisch
2. Kardiovaskuläre Erkrankungen	akut Ubiquinol	präventiv, Folgeschäden
3. Reproduktive Systeme	Dandekar 2002, Agarwal 2004, Alpay 2006	
4. Neurodegenerative Erkrankungen	Ferrari 2000, Aderson 2001, Dalfo 2005	
5. Autoimmunerkrankungen	akut	chronisch
6. Membranen	akut	präventiv, Folgeschäden

7. Adipositas	Ouchi 1999, Beltowski 2000, Vincent 2001	
8. Diabetes	West 2000, Yaworski 2000, Rösen 2001	
9. Altern	Arthur 1992, Sohal 199, Balaban 2005	

10. Karzinogenese	manifestiert	präventiv
-------------------	--------------	-----------

12. Chronische Multisystemerkrankungen		
a. Multiple Chemikalien Sensitivität	Pall 2007	je nach Ursache
b. Chronic Fatigue Syndrom	Pall 2007	je nach Ursache
c. Fibromyalgie	Pall 2007	je nach Ursache
d. Elektromagnetische Hypersens.	Yakimenko 2015	

Indikationen für den Einsatz von AO



Schlussbemerkung

Bansal M, Kaushal N (2014): Oxidative Stress. Springer S. 166-167

Original Text

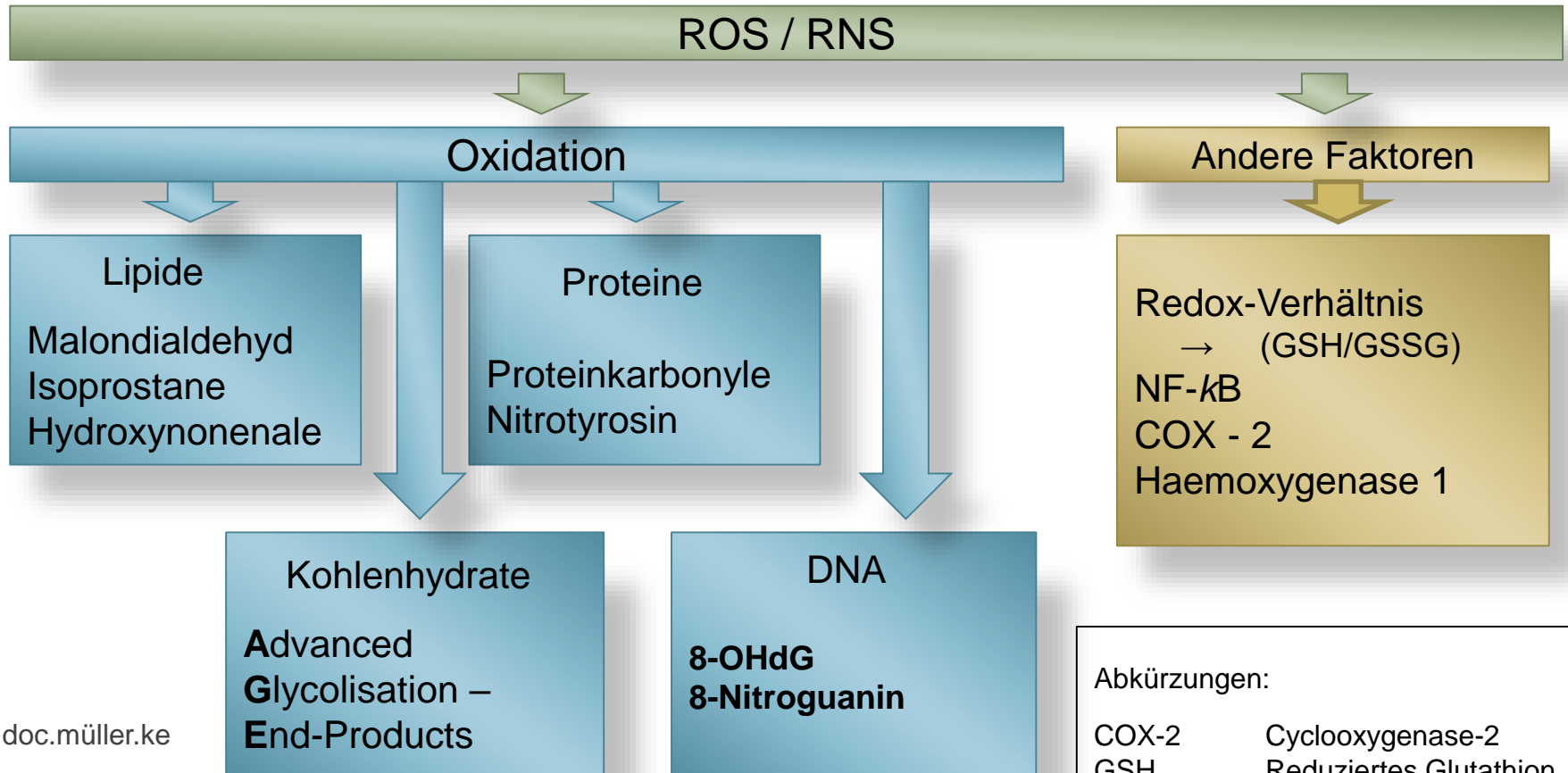
„Numerous epidemiological studies have shown, that susceptibility and extend of oxidative stress-mediated damage varies among individuals. These differences are mainly due to activation of different signaling pathways owing to the endogenous antioxidants, nutritional and environmental variations and drug usage.

Antioxidants being an integral part of a complex signaling network make it necessary to develop novel clinical antioxidant therapies based on individual needs.“

Zahlreiche epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Suszeptibilität und Ausmaß der Schäden individuell stark variieren, die durch oxidativen Stress verursacht sind. Diese Unterschiede sind die Folge unterschiedlicher Aktivierung verschiedener Signalwege in Abhängigkeit von endogenen Antioxidanzien, unterschiedlicher Ernährung und Umweltbedingungen sowie der Einnahme von Medikamenten.

Antioxidanzien sind ein integraler Teil eines komplexen Netzwerks an Signalen. Dies macht es erforderlich, neue Strategien klinischer antioxidativer Therapien zu entwickeln, die sich am individuellen Bedarf orientieren

Molekulare Marker des oxidativen Stress



© doc.müller.ke

Abkürzungen:

COX-2	Cyclooxygenase-2
GSH	Reduziertes Glutathion
GSSG	Oxydiertes Glutathion
NF- κ B	Nuclear Factor- κ B
8-OHG	8-Hydroxydeoxyguanosin
RNS	Reactive Nitric Species
ROS	Reactive Oxygen Species

Nicht der oxidative Stress ist das Problem, sondern der entwicklungsgeschichtlich nicht geplante chronische Gebrauch für den falschen Zweck.

