

# Praxisrelevanz des nitrosativen Stresses

\*Dr. Bodo Kuklinski

Bei Erfragung der chronologischen Krankheitsgeschichten und aller Organsymptome von 1.900 Patientinnen(en), wann welche Beschwerden in welcher Intensität mit welchen Begleitsymptomen in welcher Dauer und Frequenz auftraten, zeigte sich, dass

- es sich zu 95 % um Multisystemerkrankungen handelte
- in der Langzeitprävalenz praktisch alle Organsysteme Funktionsstörungen aufwiesen
- die Multiorganbeschwerden im Langzeitverlauf immer mehr Organe erfassten
- vor Ausbruch einer manifesten sicht- oder messbaren Organerkrankung dieser Traumata oder schon jahrelange Funktionsstörungen vorhergingen, die mehrheitlich dem psychosomatischen Formenkreis zugeordnet wurden
- bei ca. 10 % die Multiorganstörungen schon ab frühester Kindheit einsetzten
- bei fast 70 % eine Kaskade von Kopf-, Hals-, Brustwirbeltraumen abgelaufen war

## **Die begleitende Multiorgansymptomatik umfasste folgende Organsysteme:**

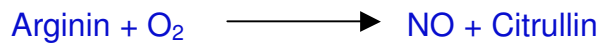
zentrales, peripheres und vegetatives Nervensystem	Urogenitalorgane
Haut	HerzKreislauf- und Gefäßsystem
Augen und Hals, Nase, Ohren	Verdauungstrakt und -organe
endokrinologische Organe	Gelenke, Wirbelsäule und Muskulatur
Bronchien und Lunge	Immunsystem einschließlich Autoimmunopathien und Allergien

Unabhängig davon, ob die Betroffenen uns wegen MCS, CFS, Fibromyalgie, springende Gelenk-, Kopf-, Wirbelsäulenschmerzen, Migräne, Psoriasis oder

Neurodermitis, Reizdarmsyndrom, Colitis, Mb. Crohn, MS usw. aufsuchten, stets ergab die Befragung der Langzeit- und Querschnittssymptome die Multiorgansymptomatik. Die Multisystemerkrankungen wurden durch behandelnde Ärzte als Komorbiditäten registriert.

Bei 65 % der Patienten ließen sich ohne Provokation erhöhte Parameter des NO-Stoffwechsels, gemessen als Citrullin, citrullinierte Peptide oder NO-Konzentration der Ausatemungsluft nachweisen.

Die Aminosäure Citrullin entsteht als Nebenprodukt aus der Reaktion



Der obere Referenzbereich für Citrullin wird mit 100 µmol/g Creatinin angegeben. Gesunde, leistungsfähige Personen zeigen Werte < 10 µmol/g Creatinin.

In der Expirationsluft ist bei Gesunden NO entweder gar nicht oder bis ca. 10 µg nachweisbar. Es wird durch Alveolarzellen und Zellen der Nasenschleimhaut gebildet (14). Bei Infekten der Atemwege, Bronchitis, chronischen Lungenkrankheiten und Bronchialasthma finden sich erhöhte NO-Konzentrationen.

Citrullin ist ein labiler Wert. Eigene Messungen ergaben, dass bei HWS-geschädigten Personen Citrullin nach mechanischen HWS-Belastungen wie Pkw-, Kradfahrten, vertikale Erschütterungen durch Stauchungen bei harten Absätzen oder Joggen in pathologisch hohe Bereiche ansteigen kann, und das auch aus völlig normalen Ruhewerten von < 5 µmol/g Creatinin heraus. Bei MCS-Personen steigern intolerable Gerüche ebenfalls die NO-Synthese.

Die ständig oder intermittierend hohen NO-Bildungsraten weisen auf einen chronisch nitrosativen Stress bei o. g. Multisystemerkrankungen hin. Seine Praxisrelevanz wurde bisher unterschätzt.

**NO-Isomere:**

Zur Zeit sind vier NO-Isomere bekannt (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Charakteristik der NO-Isoformen**

<b>Isoform</b>	<b>Stimulation</b>	<b>Biologische Wirkung</b>
neurales NO (nNO)	Calcium-abhängig	Neurotransmitter
endotheliales NO (eNO)	Calcium-abhängig	Transmitter, Gefäßdilatation
induzierbares NO (iNO)	Calcium-unabhängig, virale, bakterielle, parasitäre Infektionen	Immunabwehr, Stimulation der Entzündungskaskade
mitochondriales NO (mtNO)	intrazelluläre Regulation	Stoffwechselmodulator für Synthese, Proliferation, Apoptose, Regulation des O <sub>2</sub> -Verbrauches

**Je nach Bedarf sind auch andere Zelltypen zur iNO-Synthese fähig, wie:**

Astrocyten und Neuronen	Lungen-Alveolarzellen
Muskelzellen (Myokard, Skelett- und glatte Muskelzellen)	Retinazellen
Endothelzellen	Endometriumzellen
eosinophile Granulocyten, Thrombocyten, Makrophagen, Monocyten, Kupfer-Sternzellen, Leukocyten	Mastzellen
Fibroblasten, Keratinocyten	Osteoblasten
Hepatocyten	Chondrocyten
β-Zellen des Pankreas	Sertoli-Zellen

Starke Stimulatoren der iNO-Synthese bei Entzündungsprozessen sind TNF $\alpha$  oder IF $\gamma$ . Interferon  $\gamma$  wird verstärkt bei MCS-Patienten auf intolerable Xenobiotika-Expositionen aus Th1-Lymphocyten freigesetzt (26).

Bei entsprechender Chronizität des nitrosativen Stresses und besonderen wachstumsbegünstigenden Bedingungen können Zellsysteme proliferieren, z. B.

Mastozytose, Endometriose, hypertrophe Kardiomyopathie, Arteriosklerose, hypereosinophiles Syndrom, Sklerodermie, Psoriasis, Neurodermitis u. a.

### **Metabolische Auswirkungen des nitrosativen Stresses:**

#### **Mitochondrienfunktion:**

NO zeigt eine hohe Affinität zu Eisen und FeS-haltigen Enzymen. Es hemmt die FeS-haltigen Cluster in den mitochondrialen Atmungskomplexen I und II, dort wo FMN und FAD (= Vitamin B2) und Coenzym Q10 die Elektronenübertragung als Redoxsubstanzen zwischen den Atmungskomplexen sichern (13).

Physiologischerweise hemmt mt-NO die ATP-Synthese und den O<sub>2</sub>-Verbrauch. Pathologisch hohe NO-Konzentrationen, besonders noch bei einem chronischen Mn-Mangel, hemmen initial pO<sub>2</sub>-abhängig die mt-Atmung. Hoher Sauerstoffpartikeldruck verhindert die NO-Bindung (O<sub>2</sub>-Hunger der Geschädigten). Die günstige Wirkung der Sauerstoffdusche bei MCS-Reaktionen dürfte hierauf beruhen. Auf die Dauer überwiegt jedoch das chronische Energiedefizit. Besonders energiebedürftige Organe wie Hirn, Muskulatur, Retina, Darmschleimhaut und Immunsystem zeigen klinisch zuerst Energiemangelsymptome (neuro-, gastrointestinale Encephalomyopathie). Das chronische Energiedefizit zwingt die Zelle, „Notstromaggregate“ anzuschalten, um ihr Überleben zu sichern, z. B. die membrangebundene NADH-Oxydoreduktase oder die aerobe Glykolyse. Mit ihrer Hilfe können Elektronen noch auf Sauerstoff übertragen werden. Der Nachteil besteht in einer verstärkten Aktivierung von Protoonkogenen und erhöhter Freisetzung von Superoxid.

Durch Blockade des mt-Elektronentransportes entwickeln sich die Mitochondrien zu „Freie-Radikale-Kanonen“. Sie schädigen das mitochondriale Genom, aber auch Mitochondrien-, Zellkernmembranen, Zellstrukturen und Zellkern-DNS. Der konsekutive oxidative Stress oxidiert Polyenfettsäuren der inneren Mitochondrienmembran, SH-Gruppen oder Enzyme, aktiviert Proteasen und Transkriptionsfaktoren. Strukturelle Schäden setzen Cardiolipin der inneren

Mitochondrienmembran frei. Autoantikörper gegen dieses und andere Mitochondrienstrukturen sind die Folgen.

Das chronische Energiedefizit senkt die Aktivität der energieabhängigen ATPasen. Membranen werden elektrisch instabil (Myokard-Rhythmusstörung, Hirn-Übererregbarkeit bis hin zu Epilepsie), es fehlt die Energie, zellwärts innengerichtete Ionenströme herauszupumpen. Hieraus resultiert u. a. ein Übergewicht des Glutamatarezeptors. Sein Ca-Influx überwiegt und wird zur tödlichen Gefahr. Außerdem setzt er ebenfalls verstärkt Superoxid ( $O_2^{\circ-}$ ) frei und aktiviert die nNO- und eNO-Synthasen. Bei reduziertem intrazellulären Energieniveau kann der ATP-abhängige  $Mg^{++}$ -Block des NMDA-Rezeptors nicht aufrechterhalten werden, seine Aktivierung wirkt dann neurotoxisch (1). Die NMDA-Rezeptoraktivität wird außerdem gesteigert (15, 20, 29, 44, 49, 52)

- durch NO, Superoxid und Peroxinitrit
- Substanz P
- Selenmangel
- Zinkzufuhr
- Stress
- Formaldehyd
- Cocain

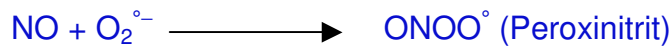
Auch Reperusionsphänomene, wie sie bei HWS-Instabilitäten auftreten, setzen verstärkt  $O_2^{\circ-}$  frei.

### **Superoxidquellen sind folglich:**

- die mitochondriale Atmungshemmung
- Aktivierung der NADH-Oxidoreduktase
- überaktiver Glutamatarezeptor
- Reperfusionen, z. B. Ischämien durch HWS-Instabilitäten
- begleitende Entzündungsreaktionen

Es entwickelt sich im nitrosativen Stress ein Ungleichgewicht zu Gunsten einer verstärkten  $O_2^{\circ-}$ -Generation.

NO hat zu  $O_2^{\circ-}$  eine dreifach höhere Affinität als Superoxid zur Superoxiddismutase. Damit bildet sich ein tödlicher Cocktail (40):



Peroxinitrit wirkt oxidierend. Es hemmt irreversibel die mt-Mn-SOD, es oxidiert Vitamin C, Harnsäure, Cholesterin, Sulfhydryl-(SH-)-Gruppen, Polyenfettsäuren der inneren Mitochondrienmembran u. v. a. Nach dem Petkau-Effekt sind extrem hohe  $O_2^{\circ-}$ -Konzentrationen weniger toxisch als niedrigere. Bei einer  $O_2^{\circ-}$ -Konzentration von  $10^{-4}$  Mol liegt die biologische  $T_{1/2}$  bei 0,05 Sekunden, da es zur Spontandismutation der Superoxidmoleküle kommt. Niedrigere Konzentrationen von  $10^{-10}$  Mol zeigen dagegen eine biologische Halbwertszeit von 14 Stunden (!). Diese lange Zeit begünstigt das Eindringen des Superoxid in die Membranen. Durch Protonierung entsteht das Peroxidradikal  $HO_2^{\circ}$ . Das relativ inerte Superoxid bildet damit das hochtoxische  $HOO^{\circ}$  mit einem Redoxpotential von + 1.000 mV. Dieses oxidiert in den Membranen Polyenfettsäuren, Tocopherol, Lycopin und Coenzym Q10.

### **Zitronensäurestoffwechsel:**

Die Aconitase als FeS-haltiges Enzym im Zitratstoffwechsel wird durch NO gehemmt (7). Die Konversion von Zitronen- in Isozitronensäure wird blockiert. Damit wird die Acetyl-CoA-Ausschleusung über den Zitrat-Shuttle der Mitochondrien und die Pyruvateinschleusung in den Zitratzyklus behindert. Als Folge können Eiweiß, Fett- und Aminosäuren nicht mehr energetisch verwertet werden. die Ausbeute an  $NADH_2$  und  $FADH_2$  aus dem Citratcyclus sinkt und fehlt damit als Redoxsubstanz in der mitochondrialen Atmungskette.

### **Cholesterinstoffwechsel:**

Die FeS-haltige hepatische  $7\alpha$ -Hydroxylase wird durch NO blockiert. Als Folge entwickelt sich eine diätresistente Cholesterinämie, da die Konversion von Cholesterin in Gallensäuren nicht mehr möglich ist. Fehlen Gallensäuren, ist die Fettverdauung und die Stuhlgangsfrequenz gestört (laxierende Gallensäurenwirkung). Betroffene zeigen eine Abneigung gegen Nahrungsfette. Da Gallensäuren biliäres Cholesterin in Lösung halten, steigt bei Gallensäurenmangel der lithogene Index und damit die Gallensteinbildung.

Die  $7\alpha$ -Hydroxylase ist neben der HMGCoA-Reduktase das zweite limitierende Enzym der Cholesterinhomöostase.

### **Nitrosativer Stress induziert eine Cholesterinämie.**

#### **Adrenotoxin:**

Das FeS-haltige Adrenotoxin ist bei der Hydroxylierung von Cholesterin an der inneren Mitochondrienmembran gemeinsam mit Cyt P450 beteiligt. Sie stellt den ersten Schritt zur Steroidhormonsynthese über Pregnenolon dar. Folglich sind Störungen der Steroidhormonsynthese (Sexualhormone) bei nitrosativem Stress möglich.

### **Weitere eisenhaltige Enzyme, die auf NO reagieren, sind:**

- Cytochrom-c-Peroxidase in den Mitochondrien
- die Laktoperoxidase
- die Myeloperoxidase
- die Schilddrüsenperoxidase
- die Uterusperoxidase
- Häm- und Myoglobin
- Katalase
- Ferrochelatase (= Häm-Synthase, Protohäm-Ferolyase)
- Cytochrom-P450-Enzyme
- Ribonukleotid-Reduktase

Da in den Mitochondrien die Zellatmung (Ox.Phos), die ATP-Synthese, der Zitronensäurezyklus, die Fettsäureoxidation, die Glutaminsynthese, die teilweise Steroidhormonsynthese und der Beginn der Glukose-Neubildung (Glukoneogenese) ablaufen, entwickeln sich massive Stoffwechseldefizite, die sich dann klinisch in Form von Hämsynthesestörungen (z. B. Porphyrrie), in Laktoseintoleranzen, vor allen Dingen jedoch in einem chronischen Energiedefizit äußern. Die Folgen sind gravierender, da Fruktose-, Gluten-, Laktoseintoleranzen, intrazelluläre Zink-,  $\omega$ 3-PUFA-, Vitamin-B-Defizite und gesteigerte Bildungsraten toxischer Metabolite wie Homocystein, Oxy-LDL, 4-Hydroxyalkenale entstehen.

### **Citrullinierung von Peptiden:**

Citrullin lagert sich an Proteine an. Es bilden sich citrullinierte Peptide, die vom Organismus als fremd, als Antigen identifiziert werden und Autoantikörper induzieren. Sie lösen initial aseptische Entzündungsreaktionen aus, das CrP steigt an. Das citrullinierte Fibrinogen findet sich als erster Frühmarker in entzündeten Gelenken (21) bei saltierenden Arthralgien, Palindromrheumatismus oder unspezifischen Gelenkergüssen. Da NO auch über COX-Enzyme die Entzündungskaskade aktiviert, steigt insgesamt die Entzündungsbereitschaft in zahlreichen Organen (43). Bei entsprechender Chronizität kann eine unspezifische Arthritis in eine seropositive Rheumatoidarthritis, Autoimmunopathien, bei HLA-B27-positiven Personen in einem Mb. Bechterew oder ein Reiter-Syndrom umschlagen.

**Bei jeder CrP-Erhöhung ist an nitrosativen Stress mit Mitochondropathie zu denken.**

Die unspezifischen Gelenk-, Rückenschmerzen, das Karpaltunnelsyndrom, Schulter-Arm-Syndrome, Dupuytren-Kontrakturen, Arteriitiden, Heberden-, Bouchardarthrosen der Finger, Cox-, Gonarthrosen, Colitis, Crohn, MS, viele Autoimmunopathien, das patellofemorale Schmerzsyndrom zählen wir zu den Folgeerkrankungen, da sie stets mit nitrosativem Stress einhergehen und gut auf NO-blockierende Therapien ansprechen.



Natürlich tragen aktivierte Makrophagen und Entzündungszellen zu einer weiteren NO-Synthese bei. Hypochlorsäure aus aktivierten Makrophagen bilden mit NO auch Peroxinitrit. Solange jedoch die NO-Synthese und die Bildung citrullinierter Peptide gegenüber den Abräumungs-, Entzündungsreaktionen überwiegt, kommt jegliche antientzündliche Therapie einen Schritt zu spät. Sie dämpft zwar die Entzündungsaktivität, verhindert aber nicht die Progredienz der Erkrankung, z. B. bei der Therapie der Rheumatoïdarthritis.

### **Nitrosierung aromatischer Aminosäuren:**

Peroxinitrit zeigt eine hohe Affinität zu aromatischen Aminosäuren, die Präkursoren für Neurotransmitter oder Hormone sind. Es kommt zur Nitrosierung, zur NO<sub>2</sub>-Anlagerung. Derartige Aminosäuren sind Tryptophan, aus dem Serotonin, Melatonin, NAD und NADP gebildet werden. Aus der aromatischen Aminosäure Tyrosin entstehen Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin, Melanin und Thyroxin.

Nitrosierte Aminosäuren wie Nitrotyrosin sind heute bestimmbar. Hohe Werte signalisieren damit gegenüber erhöhten NO- oder Citrullinkonzentrationen eine stärkere Gefährdung durch nitrosativen Stress, da Peroxinitrit am Wirken ist.

Wird bei der Jodierung von Tyrosin eine Bindungsstelle des Jodes durch NO<sub>2</sub> blockiert, können keine funktionstüchtigen Schilddrüsenhormone entstehen. Wir sehen hier eine der Auslöser für Schilddrüsenerkrankungen wie Hashimoto-Thyreoiditis. Die Serotonin-Autoantikörperbildung bei Fibromyalgie ist bekannt. Wenn die Nitrosierung von Tyrosin und Serotonin bedeutsam ist, dürfte dies auch für die übrigen Neurotransmitter und Hormone bis hin zum Melatonin und Melanin eine Bedeutung besitzen. Melatonin ist z. B. ein wirksamer NO-Scavenger. Die β-Zelle des Pankreas reagiert besonders empfindlich auf NO. Sie schützt sich durch Melatonin- und GABA-Rezeptoren vor nitrosativem Stress.

**Das Fibromyalgie-Syndrom ist eine typische Mitochondropathie (39) mit nitrosativem Stress.**

Peroxintrit oxidiert SH-Gruppen von Cystein, Methionin, Glutathion u. a. Molekülen (41). Peroxinitrit nitrosiert u. a. auch das nukleophile Cysteinmolekül im aktiven Zentrum der Dimethylarginin-Dimethylaminohydrolase (DDAH) (22). Diese oxidative Wirkung entfalten u. a. auch

Oxy-LDL  
Homocystein  
und 4-Hydroxynonenal

Mit dieser Oxidation der DDAH kann das asymmetrische Dimethylarginin (ADMA) nicht mehr abgebaut werden. ADMA entwickelt sich zum unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Arteriosklerose, Hypertonie, chronische Nieren- und Myokardinsuffizienz, da es die endotheliale NO-Synthese inhibiert und den Arginin-Influx in die Thrombocyten hemmt, so dass auch diese unzureichend NO bilden (5). Auch die neuronale NO-Synthaseaktivität wird gehemmt.

Endotheliales und neuronales NO sind kritische Determinanten in der fetalen und neonatalen Organreifung und im Wachstum. Fehlen sie, sind u. a. asymmetrische Hirnreifungs- und Wachstumsverzögerung, hypertrophe Pylorusstenosen, Magenübergewicht, Reifungsstörungen des Dünndarms u. v. a. Symptome die Folgen. Der frühe Verlust der endothelialen NO-Synthese bei beginnender Arteriosklerose ist bekannt. Auch bei Depressionen und Praeeklampsie ist die eNOS reduziert und ADMA erhöht (38, 46), Krankheiten, die auch mit erhöhtem CrP einhergehen.

Nitrotyrosin findet sich bei vielen chronisch-entzündlichen Erkrankungen erhöht, wie:

- Arteriosklerose
- MS
- ALS
- Mb. Parkinson

Nitrosiertes Tyrosin lässt sich früh in Axonen der Nervenbahnen nachweisen und induziert hier toxische Neuropathien.

NO wirkt toxisch auf die  $\beta$ -Zellen des Pankreas. Chronisch rezidivierender Sympathicusstress blockiert dessen Vagus-Reaktivität. Bei chronischem Zink-, Magnesium- und Vitamin-B6-Mangel ist u. a. auch die Synthese von Melatonin und  $\gamma$ -Aminobuttersäure gestört. Melatonin- und GABA-Rezeptoren des Pankreas sind jedoch wichtige Schutzfaktoren gegen nitrosativen Stress.

### **Energetische Situation des nitrosativen Stresses:**

Die Mitochondrien nehmen eine Schlüsselstellung im aeroben Stoffwechsel ein. In ihnen werden die energiereichen Substrate  $\text{NADH}_2$  und  $\text{FADH}_2$  aus dem Zitronensäurezyklus bzw. der  $\beta$ -Fettsäurenoxidation oxidiert. Ihre Elektronen werden schrittweise in 4 Komplexen auf den Sauerstoff übertragen. Die frei werdende Energie dient der ATP-Synthese.

Nitrosativer Stress hemmt den Citratcyclus und die oxidative Phosphorylierung. Die Energieausbeute reicht für basale Funktionen aus. Trotzdem entwickeln sich Symptome der Encephalopathie mit Hirnleistungsschwäche, Ataxien, der Myopathie, Endokrinopathien besonders der Schilddrüse, Visusstörungen mit Retinabeteiligung, exokrine und endokrine Pankreasfunktionsstörungen. Früh tritt die Neigung zu Durchfällen auf. NO-induzierte Mitochondriopathien erfassen alle Organsysteme. Im Vordergrund stehen die energiebedürftigsten.

Jede zusätzliche mitochondriale Stoffwechselbeschleunigung durch geistige, körperliche Belastungen, Psychostress, bakterielle, virale Infekte (steigern die NO-Synthese 30-fach) können gefährliche Dekompensationen auslösen. Sulfonamide oder Antibiotika können massive Krisen auslösen, da sie direkt oder indirekt die Mitochondrienfunktion hemmen. Der erhöhte Energiebedarf kann nur durch Fettsäurenoxidation und anaerobe Glykolyse gedeckt werden, die bei nitrosativem Stress ebenfalls behindert werden. Als Endprodukte fallen Laktat, Ketokörper und Alanin an. Die unzureichende  $\text{NADH}_2$ -Bildung aus Citratstoffwechsel und Fettsäurenoxidation verhindert den Respiratory burst von Makrophagen und anderen Entzündungszellen. Granulomatosen (Sarkoidosen) wird so der Weg geebnet. Bei derartigen Patienten war stets ein hoher nitrosativer Stress nachweisbar, der durch

Cortison nicht beseitigt wird. Der Abfall der Entzündungszellaktivität dürfte eine Rolle bei der Überaktivität von Th1-Lymphocyten spielen (kompensatorische Regulation).

Die mt-NO-Konzentration reguliert die Ox-Phos-Aktivität der Mitochondrien. Bei ruhenden Zellen werden 85 % des ATP durch die Mitochondrien gebildet, 15 % durch die aerobe Glykolyse. Bei der Zellteilung ist die Situation umgekehrt. Die Zellatmung sinkt auf 15 %, 85 % des ATP stammen jetzt aus der anaeroben Glykolyse. Diese niedrige mitochondriale oxidative Phosphorylierung dient dem Schutz vor radikalischer Belastung in dieser sensiblen Zellphase. Die Zelle erreicht diese Umstellung durch eine gesteigerte mt-NO-Konzentration.

Bei chronisch pathologisch hoher NO-Belastung ist das Risiko sehr hoch, dass Zellen auf dem Glykolyse-Niveau verharren müssen. Der Kanzerogenese werden damit „Scheunentore geöffnet“.

Das chronische Energiedefizit bei nitrosativem Stress wird durch eine reichliche Kohlenhydratzufuhr verstärkt. Betroffene merken dies an extremer Müdigkeit besonders nach reichlicheren Mahlzeiten. Bei manchen löst schon der Verzehr eines Brötchens eine „Fressnarkose“ (so ein Patient) aus. Der Schlaf nach dem Mittagessen ist komaähnlich tief, er kann 10 Minuten, aber auch mehrere Stunden dauern. Der narkoseähnliche Tiefschlaf löst einen Speichelfluss und z. T. starkes Schnarchen aus. Beruflich Tätige meiden deshalb ein reichlicheres Mittagessen. Tagsüber sind die Patienten chronisch bleiern müde, haben geringe Energiereserven, erschöpfen schnell durch geistig-körperliche Belastungen und benötigen lange Erholungszeiten, die Stunden bis Tage andauern können. Sie zeigen ausgeprägte Muskelschwächen und bei Überschreitung ihrer subjektiv spürbaren geistigen oder körperlichen Belastungsgrenze massivste Muskelschmerzen, -verhärtungen (Lactazidose) und stärkste Erschöpfungen.

Laktat-, Pyruvatmessungen ergaben stets eine Laktazidose Typ II. Der Laktat/Pyruvatquotient lag schon in Ruhe in Bereichen von 30 bis 400 : 1. Der obere Normwert in Ruhe und nach Belastung darf nie 10 : 1 überschreiten.

Die Nahrungskarenzdauer ist verkürzt, in ein- bis vierstündigen Intervalle muss etwas gegessen werden, ansonsten treten geistig-körperliche Erschöpfung, Sehstörungen oder Sympathicusreaktionen auf. Da nachts nicht gegessen wird, entwickeln sich in der zweiten Nachthälfte Energiedefizite, die entweder sympathicotone Gegenregulationen mit Herzjagen, Schweißausbrüchen, Angstattacken auslösen oder überschlafen werden. Am Morgen muss das Hirn statt Erholung und Energiespeicherung mit einem Quasi-Hypoglykämie-Schock fertig werden, ohne dass niedrige Blutzuckerspiegel vorliegen müssen. Die Anlaufzeit ist verlängert. Sie kann eine halbe Stunde, aber auch 4 bis 6 Stunden betragen. Denken, Reden und Parallelhandlungen sind kaum möglich. Es treten unsinnige Handlungen auf. Jeder Schritt, jede Handlung erfordert langsame Abläufe und Konzentration, Parallelhandlungen sind unmöglich. In leichteren Fällen hilft ein Frühstück mit süßem Aufstrich, in schweren Fällen besteht früh absolute Inappetenz.

**Das chronische Müdigkeitssyndrom (CFS) ist Folge des nitrosativen Stresses.**

NO-Synthespitzen können auch nachts auftreten. Typisch ist dies bei Patienten mit vorgeschädigter Halswirbelsäule. Entlang des Trigeminus-Oberkieferastes erfolgt die verstärkte NO-Synthese, die Gefäße der Nasenschleimhaut dilatieren, die Durchblutung steigt, die Nasenschleimhaut schwillt an und die Nasenatmung wird blockiert. Häufig ist diese Situation auch lageabhängig. Bei Linkslage ist bettseitig das linke Nasenloch zugeschwollen, das rechte frei und bei Lagewechsel zur Rechtsseitenlage umgekehrt. Am Morgen nach der Morgentoilette mit Schneuzen oder mehrmaligem Niesen bleibt dann die Nase tagsüber frei.

Die NO-Synthesesteigerung blockiert aber in schweren Fällen die nächtliche Energiesituation des Hirns. Wie nach reichlichem Kohlenhydratkonsum treten Schnarchen, Apnoe und Speichelfluss infolge koma- oder narkoseähnlichen Tiefschlafes mit Pulsunregelmäßigkeiten auf.

Eigene Messungen der NO-Konzentration bei Schnarchern ohne und mit Apnoe ergaben morgendlich sehr hohe NO-, im Tagesverlauf geringere oder auch nicht nachweisbare NO-Werte der Expirationsluft.

**Das Schlafapnoe-Syndrom ist eine nächtliche zerebrale Energiemangelsituation infolge nitrosativen Stresses.**

Die Therapie mit Atmungsgeräten ändert bei Apnoe nichts an der Ursache. Erfolgreicher, weil kausaler wirksam, sind ein Nackenstützkissen, vor der Nachtruhe ein kräftiges Spätstück (evtl. auch nachts bei Erwachsen) wie Vollkornbrot, dick Butter, Käse oder Bratenfleisch und ein NO-Blocker.

Reichlich konsumierte Kohlenhydrate können häufig bei Mitochondropathien nicht verwertet werden. Sie werden in Fett umgewandelt und steigern die CrP-Konzentration. Sie verstärken sogar auch das Energiedefizit. Die Gewichtszunahme kann selbst bei einer Reduktionskost, einsetzen. Trotz minimaler Energiezufuhr steigt Jahr für Jahr das Gewicht um mehrere Kilogramm, besonders Bauchspeck. Da auch Cholesterin ansteigt, die Bauchspeicheldrüse NO-empfindlich ist, Sympathicusattacken bei Stressempfindlichkeit und Hypoglykämien eine Insulinresistenz auslösen, entsteht so das metabolische Syndrom. Initial hypotone Blutdrucklagen gehen in normotone und später in hypertone Lagen über (Hemmung der eNO durch iNO).

Oxidativer Stress hemmt die Cholesterinveresterung (LCAT-Blockade) (4), so dass auch die Triglyceride ansteigen können.

Bei normgewichtigen Kindern von Typ-II-Diabetikern konnte mittels MRT der Muskulatur die verstärkte Fettneusynthese durch Kohlenhydratzufuhr nachgewiesen werden. Die Ursache liegt in einer vererbten Mitochondropathie (37). Die Glukoseaufnahme der Muskulatur war um 60 % geringer und die Lipidakkumulation um 80 % höher als bei Gesunden. Die Rate der mitochondrialen ATP-Synthese lag um 30 % niedriger, die Mitochondriengröße war um mehr als 50 % reduziert (9, 10, 18, 37).

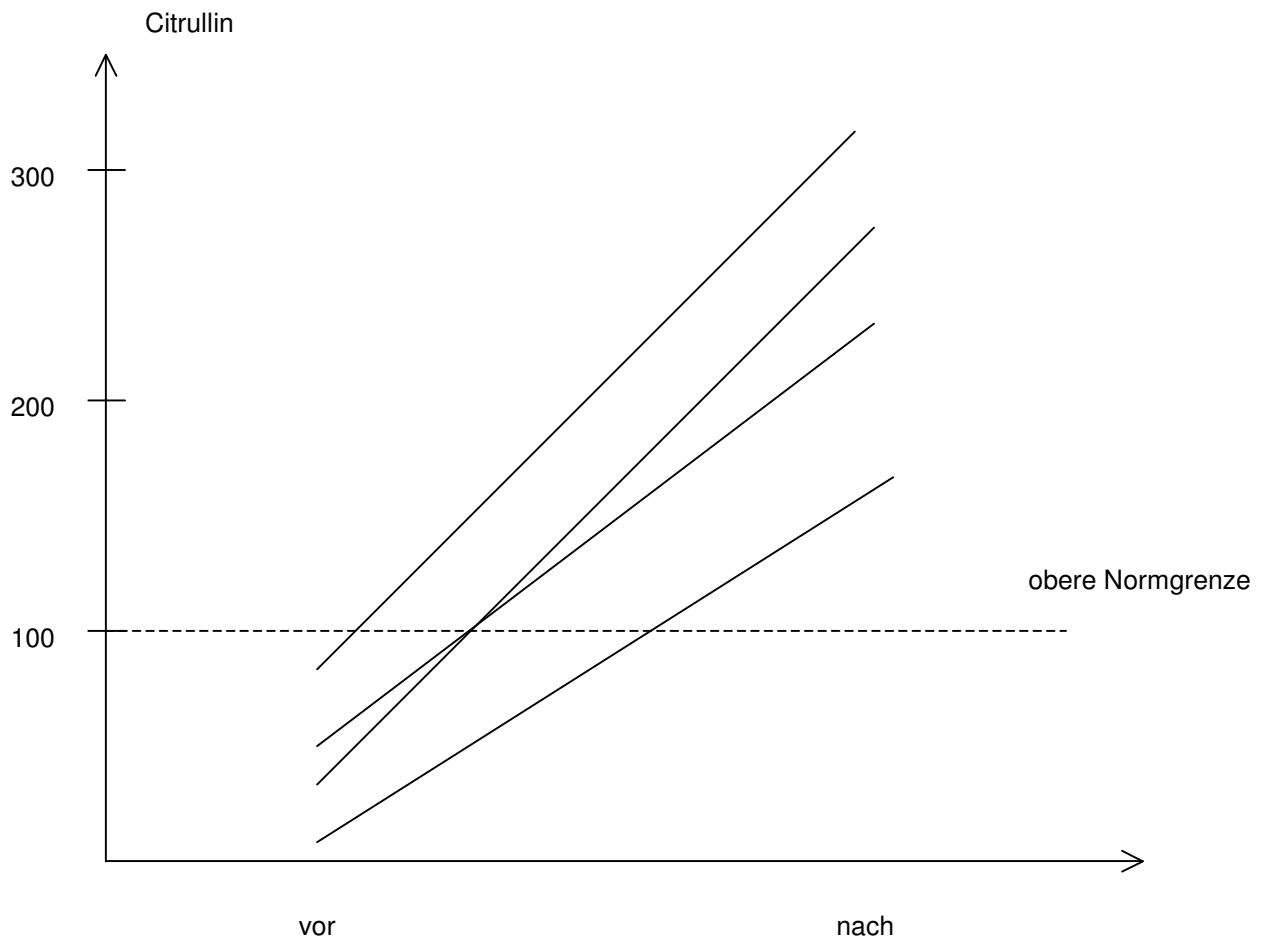
Leichtere Mitochondropathien führen zu Übergewicht, Blutlipid- und Blutdruckerhöhung sowie zu Diabetes mellitus Typ II. Bei schweren Verlaufsformen ist der Gewichtsverlust rapide, obwohl ein- bis zweistündig gegessen wird. Betroffene können bis zum Skelett abmagern. Schwere Verlaufsformen sahen wir bei

Berufstätigen, die gegenüber nitrosen Gasen exponiert waren, z. B. in der Sprengstoffindustrie oder in Gewerben, wo häufige Brände von Aminen, Nitraten, Nitriten auftraten. Nitrose Gase sind heimtückisch, da sie keine Reizstoffe sind.

Die energetische Situation bei Mitochondropathien kann schon durch einfache Maßnahmen gebessert werden. Chronisch müde, erschöpfte Menschen schieben jedoch ihren Zustand auf mangelhafte Konditionierung. Sie beginnen zu joggen – das Falscheste, was sie machen können. Sie steigern die NO- und Citrullinsynthese. Besonders deutlich ist dies bei HWS-Geschädigten erkennbar. Subjektiv kann durch gesteigerten Sympathicusaktivität und Endorphinausschüttung ein Wohlbefinden entstehen, auf Dauer schädigen sie sich (Abbildung 1).

**Joggen bei nitrosativem Stress ist ein Nagel zum Sarg.**

Abbildung 1: Citrullinanstiege bei vier Männern nach 30-minütigem Joggen



Der beste Mitochondrienschutz ist die Vermeidung starker Energieanforderungen und eine reduzierte Kohlenhydratzufuhr. Tierische und pflanzliche Fette sowie Eiweiße können energetisch verwertet werden. 50 bis 60 % der Gesamtenergien sollten bei schweren Formen als Fett konsumiert werden (Butter, Sahne, pflanzliche, tierische Fette). Kohlenhydrate sind zu beschränken und nur in kleineren Portionen in komplexer Form zu essen. Also Vollkornbrot statt Weißbrot, mehr Gemüse statt Nudeln oder Kartoffeln usw. und vor der Nachtruhe noch ein kräftigerer Imbiss. Süße Speisen/Getränke sind zu meiden.

Adipöse haben erhöhte CrP-Werte, die unter kohlenhydratreicher Kost ansteigen. Diätetische Restriktionskost bleibt bei Personen mit hohem CrP erfolglos. Fettarme Kost, reich an Obst, Gemüse steigert sogar die oxy-LDL-Konzentration (47). Eine Gewichtsabnahme ist nur mit Reduktion der Kohlenhydrate und gesteigertem Fettverzehr möglich (36).



Unterstützt durch eine mitochondriale Mikronährstofftherapie bessern sich allmählich die Symptome.

**Das metabolische Syndrom und der Diabetes mellitus Typ II sind eine Mitochondropathie.**

### **Mitochondropathie und MCS:**

Bei allen untersuchten MCS-Patienten fanden sich erhöhte NO- und/oder Citrullinkonzentrationen. IF $\gamma$  fand sich basal und nach Stimulation bei MCS-Patienten pathologisch erhöht. IF $\gamma$  ist ein starkes Stimulans der iNO-Synthase (43).

Die systematische Untersuchung der Phase-I- und -II-Entgiftungsenzyme ergab Hinweise auf erhöhte Erkrankungsrisiken unter Xenobiotikaexpositionen (30, 48), erklärt aber nicht eindeutig die MCS-Genese (53). Andere Autoren fanden einen Zusammenhang (8, 28).

### **Weitere Pathomechanismen sind:**

- NO senkt die Aktivität der Cytochrom-P450-Enzyme (29, 50)
- Zinkmangel senkt die Aktivität der Glutathion-S-Transferasen (19), Zinkeinnahme aktiviert jedoch auch den NMDA-Rezeptor (24)
- NO steigert die Histamin- und Histamin die NO-Synthese, beide steigern die Durchlässigkeit der Bluthirnschranke (BHS) (27)
- Psychostress steigert die BHS-Permeabilität (10)
- oxidativer und nitrosativer Stress oxidieren oder nitrosieren Glutathion und hemmen dessen Verwertung, bei mitochondrialer Schädigung sinkt die Glutathionsynthese, da sie ATP-abhängig ist (16)
- Oxidationsmetabolite wie oxy-LDL, Alkenale wie 4-HNE konkurrieren mit Xenobiotika um die zelluläre Ausschleusung durch Glutathion-Transferasen

- NO, ONOO<sup>°</sup> und organische Lösemittel aktivieren den NMDA-Glutamatrezeptor (34)
- Bei erhöhten pathologischen Werten des Hirnschrankenproteins S-100 und der neuronenspezifischen Enolase muss von einer erhöhten Suszeptibilität gegen Xenobiotika im Niedrigdosisbereich ausgegangen werden. Hohes S-100 stimuliert die iNO-Synthese in Mikrogliazellen.
- Nitrotyrosin reichert sich schnell in Axonen an (1, 23)
- eine unzureichende ATP-Synthese der Mitochondrien löst stets eine NMDA-Überaktivität aus (42)
- Vitamin-D-Defizite (fehlende Gallensäuren bei nitrosativem Stress, UV-Lichtüberempfindlichkeit der Haut!) steigern die IF $\gamma$ - und TNF $\alpha$ -Freisetzung (31)
- Chlororganische Substanzen wie Toluol schädigen die Mitochondrien und verstärken damit die Mitochondropathie. Besonders empfindlich reagiert der Hippocampus (12, 25).

**MCS geht mit nitrosativem Stress einher und ist mit eine Folge der Mitochondropathie.**

### Mitochondriale Genschäden:

Das ringförmige mitochondriale Genom enthält 37 Gene (= „47. Chromosom“). Das mt-Genom kodiert 22 mt-Transfer RNA, 13 Strukturproteine der Komplexe I, III, IV und V sowie 2 ribosomale RNA. Über 300 weitere mt-Enzyme werden genetisch im Kern kodiert, im endoplasmatischen Retikulum des Cytosols synthetisiert und in die Mitochondrien importiert.

Da das mt-Genom nur wenige histonähnliche Proteine enthält, ist es im Gegensatz zur Kern-DNS bei Schädigung nicht reparabel. Folglich ist die Mutationsrate der mt-

DNA 10- bis 20-fach höher als die der Kern-DNA (17). Ob auch in der Zellkern-DNS NO gebildet wird, ist unbekannt, aber denkbar. Schließlich ist das Histon der Zellkern-DNS sehr argininreich. Jede vierte Aminosäureposition wird vom basischen Arginin besetzt.

Bei chronisch nitrosativem Stress ist es eine Frage der Zeit, wann irreversible mt-Genschäden auftreten. Sie treten nicht sofort klinisch in Erscheinung, da das mt-Genom eine Besonderheit aufweist. Im Gegensatz zur Zellkern-DNS besitzt jedes Gen 2 bis 15 Kopien. bei 1.000 bis 2.500 Mitochondrien pro Zelle a 37 Genen liegt die Kopienzahl bei > 10.000. Die Oozyten enthalten ca. 20.000 Mitochondrien und bis zu 100.000 mt-DNA-Kopien.

Im Altersgang steigt die Anzahl geschädigter Kopien. Unter nitrosativem Stress ist dieser Prozess beschleunigt. Mitochondriale DNS-Schäden umfassen Punktmutationen, Depletionen von Strukturproteinen der Atmungskette, Transport- und Assembly-Proteinen. Auch nukleäre DNS-Schäden können Mitochondropathien auslösen. Es betrifft Proteine des Pyruvatdehydrogenase-Komplexes, Enzyme des Citratcyclus, der  $\beta$ -Fettsäureoxidation, Strukturproteine des Atmungskomplexes, Transport- und Assembly-Proteine u. a. Von den 13 mitochondrial kodierten Proteinen sind allein schon mehr als 100 Punktmutationen bekannt. Der Diabetes mellitus Typ II kann durch 30 diverse nukleäre und mitochondriale DNS-Schäden ausgelöst werden.

Mit zunehmender Anzahl der Kopienbeschäden steigt die Heteroplasmie. Bei Überschreiten der Defektschwelle entwickeln sich Multiorgansymptome. Sind alle DNS-Kopien eines Gens defekt, liegt eine Homoplasmie vor.

Die meisten mt-Genschäden werden im Lebensverlauf erworben. Sie werden über die Mutter vererbt. Im Vererbungsgang können gesunde oder mutierte DNS-Kopien übertragen werden. Selbst in benachbarten Oozyten kann der Heteroplasmiegrad zwischen 0 und 100 % schwanken. Mütter unter nitrosativem Stress können folglich völlig gesunde Kinder, aber auch solche mit homoplastischen mt-DNS-Schäden gebären, z. B. mit Retinitis pigmentosa.

Diese Variabilität der Gen-Kopien-Übertragung nach dem Prinzip „Russisch Roulette“ erklärt die fehlende Korrelation zwischen Geno- und Phänotyp. Unterschiedliche Defekte der Kern- und mt-DNS können zu ähnlichen Krankheitsbildern führen. So ist eine Encephalopathie durch die gestörte  $\beta$ -Oxidation der Fettsäuren, aber auch durch den geschädigten Pyruvatdehydrogenasekomplex möglich. Andererseits kann der gleiche mt-DNS-Defekt zu unterschiedlichen Krankheitsbildern führen. Die Mutationssuche in den Mitochondrien bleibt problematisch, erst recht bei zellkernkodierten DNS-Schäden, die auch von Vätern vererbt werden. Meist bleibt der genetische Defekt unbekannt, es findet sich nur eine unspezifische Abnahme der oxidativen Phosphorylierung. In unterschiedlichen Geweben, selbst in benachbarten Zellen schwankt der Heteroplasmiegrad erheblich, z. B. in der Muskulatur.

Die Kopplung von Elektronentransport und ATP-Synthese erfordert intakte Mitochondrienmembranen. Sind diese defekt, können Elektronen zwar übertragen werden, ohne das ATP entsteht.

Generell ist bei Multiorgan-, Multisystemerkrankungen an eine Mitochondropathie zu denken, besonders wenn Hirn, Muskulatur, Sinnesorgane (Ohr, Augen) und der Energiestoffwechsel betroffen werden. Gesicherte Mitochondropathien sind zur Zeit Mb. Parkinson, die ALS, Migräne, Mb. Alzheimer, Fibromyalgie, Gelenksarthrosen, der Diabetes mellitus Typ II und die hypertrophe Kardiomyopathie. Morbus Parkinson und dilatative Kardiomyopathie zeigen den gleichen mitochondrialen Genschaden (33). Diese Mitochondropathien erklären auch die s. g. Ko-Morbiditäten. Eine Frau mit Migräne leidet häufiger an Asthma bronchiale, Depressionen, Reizdarmsyndrom, körperlicher Erschöpfbarkeit, Gelenkbeschwerden. Das Gleiche gilt für FMS-, MVS- und CFS-Patienten, die stets an einer Multiorganerkrankung leiden.

Die Tür zu mitochondrialen Medizin ist längst geöffnet worden. Mütter mit FMS, CFS, MCS oder chronisch latenten Hypoglykämien werden mit höherem Risiko mitochondrial geschädigte Kinder gebären. Ein Indiz ist die drohende Frühgeburt, wird sie doch durch zu hohes NO ausgelöst. Stickstoffmonoxid löst die Kontraktion der Uterusmuskulatur und die Cervixöffnung aus. Die Kinder leiden an Hirnreifungsstörungen wie fehlende Dominanz des Temporallappens, unzureichende Vernetzung beider Hirnhälften, zu kleinem Hirnvolumen (z. B. ADHS),

unzureichender Entwicklung der Motorik, der Seh- und Hörzentren. Ihr Immunsystem ist gestört und zeigt sich in Form von Allergien, Neurodermitis, Asthma bronchiale oder Urticaria. Die Neigung zu Infekten, Nasenpolypen, -nebenhöhlen- und Mittelohrentzündungen ist sehr hoch. Sie klagen über Muskelschwächen, leichter Erschöpfbarkeit, Rücken-, Gelenk- und Kopfschmerzen. Nicht die Pollen, Milben oder der Schulanzen sind an ihren Symptomen schuld, sondern der nitrosative Stress. Der nitrosative Stress ist schon ab 1. Lebensjahr anhand pathologisch hoher Citrullinwerte erkennbar.

Der unkritische Einsatz von Antibiotika im Kindesalter verstärkt die Mitochondropathie. Asthma-bronchiale- und Mb.-Crohn-Risiken steigen an. Am häufigsten zeigen Kinder Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels. Der chronisch latente Energiemangel zwingt sie zum Essen in kurzen Abständen. Die Gier nach Süßem ist augenscheinlich. Wegen mangelhafter Kapazität des Pyruvatstoffwechsels werden verstärkt Fette gebildet. Die Übergewichtigkeit der Kinder- und Jugendgeneration, erhöhte Blutlipide und die steigende Zahl des Diabetes mellitus Typ II findet in der vererbten Mitochondropathie seine Ursache. Bei normgewichtigen Kindern von Eltern mit Diabetes mellitus Typ II wurde verstärkte Lipidsynthese unter Kohlenhydrataufnahme bestätigt.

Moderne Lebens- und Ernährungsweisen demaskieren die Mitochondropathie der Kinder sehr früh. Zu viele Kohlenhydrate in der Nahrung und zu geringe körperliche Aktivitäten der Kinder/Jugendlichen tragen dazu bei.

### **iatrogene Mitochondropathien:**

Antibiotika und Sulfonamide wie Tetrazykline, Erythromycin, Amoxicillin, Trimetoprim, aber auch Metotrexat, Cyclosporin u. a. sind mitochondriale Noxen. Ihr unkritischer Einsatz erfolgt schon im Kindesalter bei Infekten, Otitis media, Cystitiden oder Autoimmunkrankheiten. Im Erwachsenenalter setzt sich dieser Trend fort. Monatelang werden Antibiotika wegen unklarer CrP-Erhöhung gegeben. Die Multiorgansymptomatik mit chronischer Erschöpfung, unspezifischen neurologischen Störungen und Gelenkschmerzen mündet in der Verlegenheitsdiagnose Borreliose. Trotz negativer Liquorbefunde werden Antibiotika verordnet. Ähnliches gilt für die

Therapie von Titerreaktivierungen z. B. bei Chlamydien und Viren. Sie sind typisch für den nitrosativen Stress, ohne dass eine echte Infektion vorliegt.

### **Langzeitnitrate:**

NO hat nur eine biologische  $T_{1/2}$  von 1 bis 5 Sekunden. Langzeitnitrate werden im Organismus zu NO umgewandelt, um die Gefäßdilatation zu sichern. Sie verstärken aber den nitrosativen Stress.

### **Statine:**

CSE-Hemmer zur Senkung des Blutcholesterins steigern die NO-Synthese. Auf diesem Effekt beruht die schnell einsetzende klinische Wirkung bei koronarer Herzkrankheit. Wir verwiesen darauf, dass nitrosativer Stress zur Cholesterinerhöhung führt. Zu diesem addiert sich jetzt noch eine zusätzliche NO-Belastung. Klinische Folgen können Hirnleistungsstörungen, Polyneuropathien, zunehmende Muskel- und Gelenkschmerzen und Myopathien (11, 35, 51) sein, ohne dass unbedingt Enzyme erhöht sein müssen. Da die Betroffenen ohnehin bei nitrosativem Stress an diesen Symptomen leiden, wird die Gefahr verkannt. Die Behandlung des Laborwertes „Cholesterinerhöhung“ über Jahre hinweg bei Gesunden ist äußerst bedenklich. Die alleinige Behandlung der Cholesterinämie steigert bei Senioren die Letalität (45).

Wir konnten wiederholt bei älteren Patienten unter Statintherapie zunehmende Erschöpfbarkeit, Muskelschwäche, -schmerzen und Belastungsdyspnoe feststellen. Der Laktat/Pyruvat-Quotient lag im pathologisch hohen Bereich, ohne dass die Muskelenzyme wie CPK auffällig gesteigert waren.

Unter der 5-jährigen Statineinnahme erhöhte sich die Anzahl an Melanomen in der Oxford Heart Protection Study. Die Anzahl lag zwar noch unterhalb der Signifikanzschwelle, aber im sonnenarmen England ein ernster Hinweis. Dieser Trend weist darauf hin, dass die Nitrosierung von Tyrosin sich auf die Melaninsynthese auswirken kann.

Potenzmittel steigern die NO-Synthese. Die Männer spüren dessen Nebenwirkungen als Kopfschmerz, Sodbrennen und Schwellung der Nasenschleimhäute. Da die erektile Dysfunktion ohnehin ein Begleitsymptom einer Multisystemerkrankung mit nitrosativem Stress ist, wird die Mitochondrienschädigung verstärkt. Selbst Ginseng oder Arginin als Potenzmittel steigern die NO-Synthese. Die Nebenwirkungen sind analog.

### **Zytostatika:**

Nach zytostatischen Tumorbehandlungen können chronische Müdigkeitssyndrome zurückbleiben, unter dem die Betroffenen stark leiden. Neurotoxische Substanzen wie Platinpräparate induzieren sehr schnell und früh messbare S-100-Anstiege und damit auch erhöhte NO-Bildungsraten. Werden zentrale Hirn- und periphere Nervenschrankenzellen zerstört, setzen diese verstärkt NO frei.

Tumorzellen weisen nur noch eine mitochondriale Aktivität von < 5 % auf. Bei Metastasen ist diese nicht mehr nachweisbar. Die hohe NO-Belastung schädigt damit nur noch das gesunde Gewebe in seiner Abwehr, aktiviert Protoonkogene und steigert die endogene Nitrosaminbildung.

### **Arginin:**

In der Therapie chronischer arterieller Durchblutungsstörungen wird der Einsatz von Arginin in hohen Tagesdosen von > 9 g/die erwogen.

### **Kardiaka:**

Manche Antihypertonika steigern die NO-Synthese und wirken damit auf das Myokard negativ inotrop. Die Ejektionsfraktion und der Blutdruck sinken (z. B. Enalapril).

### **Nahrungsmittel:**

Eingesetzter Stickstoffdünger in der Landwirtschaft reichert sich als Nitrat in Nahrungsmitteln an. Nitratbelastungen von Grundnahrungsmitteln von mehreren hundert Milligramm auf 100 Gramm sind keine Seltenheit. Besonders Blatt- und Wurzelgemüse sind in der sonnenarmen Jahreszeit nitratreich. Die Grenzwerte sind in der Nahrungsmittelindustrie zu hoch angesetzt. Sie richten sich nach der Methämoglobinbildung und berücksichtigen nicht die NO-Belastung des Organismus. Der knackig frische Eisbergsalat kann im Winter 2.000 mg Nitrat enthalten. Einer Pressemeldung zufolge war ein Feldsalat mit 15 g Nitrat auf 100 g der Spitzenreiter. Solange in der Landwirtschaft der Hektarertrag zählt (Tonnenideologie), werden die häufig verzehrten Grundnahrungsmittel eine weitere wichtige Quelle der NO-Bildung im Organismus bleiben.

Nach gewissen Getränken, Eis, Früchten reagieren manche Patienten mit Anschwellung der Nasenwege, sie reden näselnd. Ursache ist die verstärkte NO-Belastung. Ob Nitrate, sonstige Aroma- oder Fremdstoffe auslösend sind, bleibt vorerst unklar. Patienten sollen auf ihre Körpersignale achten und derartige Produkte meiden.

**Zusammenfassend stellen wir aus der Auswertung von mehr als 1.800 Krankenakten fest, dass**

- die posttraumatische Instabilität der Halswirbelsäule der wichtigste Generator des nitrosativen Stresses ist, gefolgt von beruflichen und ubiquitären Xenobiotikaexpositionen
- Sport – nicht Bewegung – den nitrosativen Stress steigert
- die frühzeitige oder nicht indizierte Anwendung von Antibiotika oder anderen Medikamenten den nitrosativen Stress verstärken
- der nitrosative Stress vererbt wird, zu Reifungs-, Wachstums- und Immunstörungen und zu chronischen mentalen, kognitiven und körperlichen Leistungseinbußen führen kann



### **Therapie des nitrosativen Stresses und der Mitochondropathie:**

Vor der Behandlung steht stets die Diagnose. Erstens muss erst einmal an die Möglichkeit der Mitochondropathie gedacht werden. Zweitens muss der nitrosative Stress gemessen werden. Hier ist die Einführung der Nitrotyrosin-Analytik dringend von den Labors zu fordern. Drittens muss die Ursache der erhöhten NO-Bildung geklärt werden (ererbte, Schadstoffe, HWS-Instabilität). Die Ursachenbeseitigung – falls möglich – hat Vorrang.

Die Pädiatrische Gesellschaft für Stoffwechselkrankheiten und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie erarbeiteten einen Konsens zur Therapie von Mitochondropathien. Sie beziehen sich auf vererbte Mitochondropathien, müssen aber auch für den nitrosativen Stress gelten.

Die Therapie des nitrosativen Stresses ist die Domäne der Mikronährstoffe. Es gibt keine Standardtherapien, da die Erkrankungsbilder so heterogen sind. Es muss vom Arzt nach dem Prinzip „Versuch und Irrtum“ vorgegangen werden. Die Diagnostik erworbener Mitochondropathien steckt noch in den Kinderschuhen.

Die fehlende Standardtherapie ist nicht verwunderlich. Über die Bedeutung von Mikronährstoffen und mitochondrialer Genomstabilität ist noch wenig bekannt, wie eine internationale Expertengruppe 2001 feststellen musste (9). Andererseits lösen ein Drittel der Genmutationen Enzymstörungen mit verminderter Bindungsaffinität aus. Von 3.870 bekannten Enzymen benötigen 22 % einen Co-Faktor wie Vitamine, Spurenelemente und Metabolite. Bei ca. 50 humanen Generkrankungen kann die Symptomatik durch eine Hochdosis-Vitamintherapie gebessert werden, da diese die enzymatischen Aktivitäten wieder stimuliert (2).

### **Vitamin B12 (Cobalamin) – ein physiologischer NO-Inhibitor**

Patienten mit nitrosativem Stress zeigten im Serum marginal niedrige „noch normale“ Vitamin-B12-Konzentrationen. Ihre hohen Methylmalonsäurewerte im Urin signalisierten jedoch deutliche Vitamin-B12-Defizite. Die Korrelation von Methylmalonsäure und Citrullin im Urin war positiv (Abbildung 1).

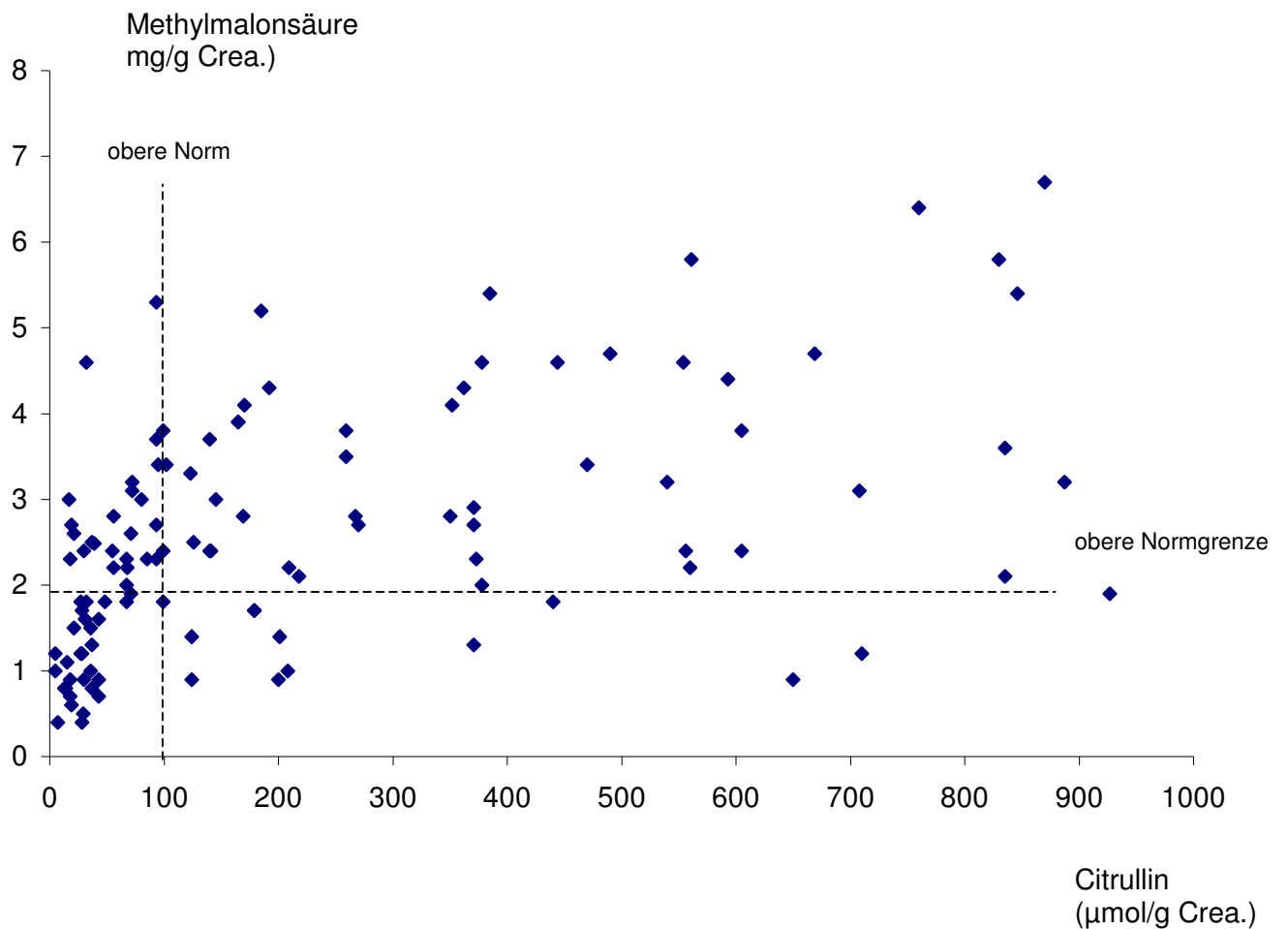


Abbildung 1:

Beziehung zwischen Methylmalonsäure im Urin als Maß für einen Vitamin-B12-Mangel und Citrullin im Urin als Maß für die NO-Synthese (n = 116)

Von zahlreichen von uns untersuchten Mikronährstoffen war allein Vitamin B12 in der Lage, sofort und nebenwirkungsfrei NO (gemessen in der Expirationsluft) zu senken.

Abbildung 2 zeigt die Sofortwirkung von 1.000 µg Vitamin B12 bei Patienten mit extrem hohen NO-Konzentrationen in der Expirationsluft vor und 10 Minuten nach Beendigung einer Kurzinfusion in 100 ml 0,9%iger NaCl-Lösung.

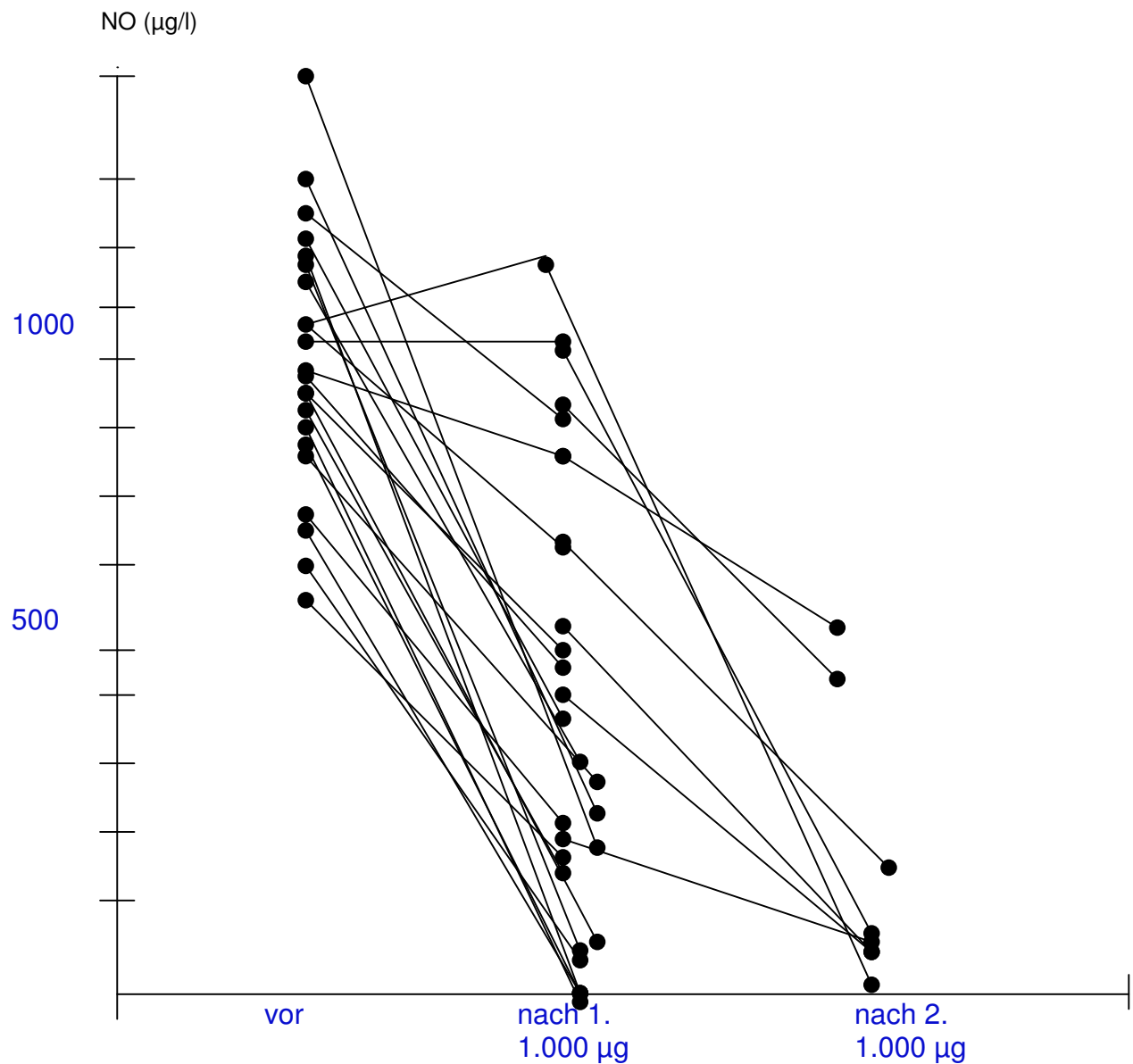


Abbildung 2:

NO-Konzentrationen der Expirationsluft unter intravenöser Vitamin-B12-Applikation a 1.000 µg

**Die Schlussfolgerung ist:**

- Cobalamin ist der Gegenspieler des NO
- der Organismus setzt Vitamin B12 gegen nitrosativen Stress ein
- bei chronisch nitrosativem Stress entsteht ein chronisches Vitamin-B12-Defizit
- zahlreiche weitere Symptome des nitrosativen Stresses sind Folgen des Vitamin-B12-Defizites

Vitamin B12 wirkt als Cofaktor für zwei Enzyme:

- a) Methionin-Synthase (Homocystein-Methyl-Transferase)
- b) L-Methylmalonyl-CoA-Konversion zu Succinyl-CoA (Mutase)

Mit dem Vitamin-B12-Mangel sinken damit auch S-Adenosylmethionin und Methylierungsreaktionen. Die Konsequenzen zeigen einige Beispiele in Tabelle 2.

Tabelle 2: Konsequenzen gestörter Methylierungsreaktionen:

Substrat	Folgen
- N-Acetyl-5-Hydroxytryptamin (aus Serotonin)	Melatoninmangel: Schlafstörung, Aktivitätsverlust von Melatoninrezeptoren (z. B. Pankreas), Melatonin ist ein NO-Scavenger
- Putrescin	reduzierte Bildung von Spermidin, Spermin
- Noradrenalin	reduzierte Adrenalinbildung
- L-DOPA (Catecholortho Methyltransferase)	Abbaustörung durch COMT
- Histamin	Histaminabbau gestört, Histadelie, Allergien, Asthma bronchiale, ADHS
- DNS	DNS-Schädigung
- 5-Phosphatidylethanolamin	gestörte Lecithinsynthese, z. B. für Myelin wichtig
- asymmetrisches Methylarginin	Abbauhemmung durch NO-Überschuss. Oxidation

Folgen des Anstieges von Methylmalon- und -citronensäure sind:

- pathologische Fettsäurensynthese, da Propionyl-CoA das Acetyl-CoA und Methylmalonyl-CoA das Malonyl-CoA ersetzen

- die Citratsynthese nützt statt Oxalacetat das Propionyl-CoA, so dass verstärkt Methylcitronensäure entsteht
- Methylcitronensäure
  - ist kein Substrat für die Aconitase
  - hemmt die Citratsynthase
  - hemmt die Isocitratsynthase
  - die Phosphofruktokinase

Da auch iNO die Aconitase hemmt, verstärkt der Vitamin-B12-Mangel die Suppression des Citratcyclus. Zinksupplementation kann zu einer vollen Blockade führen, da auch Zink die Aconitaseaktivität hemmt.

Acetyl-CoA kann nur über Citrat aus den Mitochondrien ausgeschleust werden. Fehlt Citrat, bricht auch die Energiegewinnung aus der Fettsäurenverbrennung zusammen. Mit dem Vitamin-B12-Mangel werden folglich empfindliche Störungen

- der Fettsäurensynthese und -oxidation
- der Glykolyse und Gluconeogenese
- der Fruktoseverwertung

ausgelöst und verstärkt. Zusätzlich entstehen gesättigte Fettsäuren mit ungerader Kohlenstoffzahl, besonders C:15 und C:17 und methylverzweigte Fettsäuren.

Betrachten wir den Diabetes mellitus Typ II als Folge der Mitochondropathie, erklärt sich auch die schon nachweisbare Polyneuropathie mit Entdeckung des Diabetes. Das chronisch latente Vitamin-B12-Defizit erklärt auch die hohe Inzidenz neurologischer, psychischer und s. g. „psychosomatischer Störungen“ bei nitrosativem Stress infolge HWS-Instabilität, MCS u. a. Erkrankungen. Die erfolgreiche Therapie einer Depression, einer Polyneuropathie, die Remyelinisierung bei MS u. a. dürfte folglich ohne engmaschig ordiniertes Vitamin B12 frustriert bleiben.

Fortsetzung folgt

erschienen in der Zeitschrift „Umwelt-Medizin-Gesellschaft“, 18/2 2005 Seite 95-106

Doz. Dr. sc. med. Bodo Kuklinski

Facharzt für Innere Medizin/Umweltmedizin  
Vorsitzender des wissenschaftlichen Beirates der Nährstoff-Akademie Salzburg

Kompetenzzentrum zur Förderung der Selbstheilung

Museumstrasse 3b, A-1070 Wien, AUSTRIA

Tel. ++43 (0)1 944 31 76. ++43 (0)699 11 40 30 02

E-Mail: [office@lebe-dich-gesund.com](mailto:office@lebe-dich-gesund.com)      [www.lebe-dich-gesund.com](http://www.lebe-dich-gesund.com)

Diagnostik- und Therapiezentrum für umweltmedizinischer Erkrankungen

Wielandstr. 7, 18055 Rostock, DEUTSCHLAND

Tel. ++49 (0)381 – 490 74 70, Fax: ++49 (0)381 – 490 74 72

E-Mail: [kuklinski@ngi.de](mailto:kuklinski@ngi.de)

## Literatur:

1. Abe, K., L. H. Pau, M. Watanabe et al. (1995): Induction of nitrotyrosine like immunoreactivity in the lower motor neuron of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci. Lett.* 199, 152 – 154
2. Ames, B. N., Elson-Schwab, I., Silver, E. A. (2002): High-dose vitamin therapy stimulates variant enzymes with decreased coenzyme binding affinity (increased  $K(m)$ ): relevance to genetic disease and polymorphisms. *Am. J. Clin. Nutr.* 75 (2002), 616 – 658

3. Baumbach, G. L., C. D. Sigmond, F. M. Faraci (2004): Structure of cerebral arterioles in mice deficient in expression of the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Circul. Res.*, [g-baumbach@uiowa.edu](mailto:g-baumbach@uiowa.edu)
4. Bielicki, J. K., Forte, T. M. (1999): Evidence that lipid hydroperoxidases inhibit plasma lecithin: cholesterol acyltransferase activity. *J. Lipid. Res.* 40, 948 – 954
5. Boger, R. H. (2004): Assymmetric dimethylarginine and endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the „L-arginine paradox“ and acts as a novel cardiovascular risk factor. *J. Nutr. Suppl.* 10, 2842 – 2847
6. Christen, S., A. A. Woodall, M. K. Shigenaka et al. (1997):  $\gamma$ -tocopherol traps mutagenic electrophiles such as  $\text{NO}_x$  and complements  $\alpha$ -tocopherol: physiological implications. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94, 3217 – 3222
7. Drapier, J. C., J. B. Hibbs (1986): Murine activated macrophages inhibit aconitase in tumor cells. Inhibition involves the iron-sulfur prosthetic group and is reversible. *J. Clin. Invest.* 78, 790 – 794
8. Fabig, K. R. (2002): Die Auslösung chemikalienassoziierter Symptome und Befunde der NAT2, GST M1 und GST T1 bei 603 Personen. *Umweltmed. Forsch. Prax.* 4, 226 – 227
9. Fenech, M., Ferguson, L. R. (2001): Vitamins/minerals and genomic stability in humans. *Mutations Res.* 475, 1 – 184
10. Friedman, A., D. Kaufer, J. Schemer et al. (1996): Pyridostigmine brain penetration under stress enhances neuronal excitability and induces early immediate transcriptional response. *Nat. Med.* 2, 1382 – 1385
11. Gaist, D., U. Jeppesen, M. Andersen et al. (2002): Statins and risk of polyneuropathy. *Neurol.* 58, 1321 – 1322

12. Garbe, T. R., H. Yukawa (2001): Common solvent toxicity, antioxidation of respiratory redoxcyclers enforced by membran derangement. *Z. Naturforsch.* 56, 483 – 491
13. Granger, D. L., A. L. Lehninger (1982): Sites of inhibition of mitochondrial electron transport in macrophage-injured neoplastic cells. *J. Cell. Biol.* 95, 527 – 531
14. Guo, F. H., DeRaeve, H. R., Rice, T. W. et al. (1995): Continuous nitric oxide synthesis by inducible nitric oxide synthase in normal human airway epithelium in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99, 7809 – 7813
15. Itzhak, Y. (1995): Cocaine kindling in mice: Response to N-methyl-DL-aspartate and L-arginine. *Mol. Neurobiol.* 11, 217 – 222, *Neuropharmacol.* 39 (2000) 32 – 39
16. Jain, A., J. Martensson, E. Stole (1991): Glutathione deficiency leads to mitochondrial damage in brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88, 1913 – 1917
17. Jaksch, M.: Mitochondriale DNA-Mutationen. In: Sperl, W., Freisinger, P. (Hrsg.) (2004): *Mitochondriale Encephalopathien im Kindesalter.* SPS-Verlagsgesellschaft Heilbronn 59 – 67
18. Kelley, D. H., He, J., Menshikova, E. V. et al. (2002): Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle-type 2 diabetes. *Diabetes* 51 2944 – 2950
19. Kodo, H., Y. Doi, T. Nishino et al. (2000): Dietary zinc-deficiency decreases glutathione-S-transferases expression in the rat olfactory epithelium. *J. Nutr.* 130, 38 – 44
20. Lafon-Cazal, M., Culcasi, M. Gaven, F. et al. (1993): Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: putative mediators of NMDA induced cell death in cerebellar granule cells. *Neuropharmacol.* 32, 1259 – 1266
21. Lee, D. M., P. H. Schur (2003): Clinical utility of the anti-CC Passay in patients with rheumatic disease. *Ann. Rheum. Dis.* 62, 870 – 874



22. Leiper, J., I. Murray-Rust, N. Mc-Donald et al. (2002): S-nitrosylation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates enzyme activity: further interactions between nitric oxide synthase and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 13527 – 13532
23. Liu, J. S., M. L. Zhao, C. F., Brosnan et al. (2001): Expression of inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine in multiple sclerosis lesions. *Am. J. Pathol.* 158, 2057 – 2061
24. Manzerra, P., M. M. Behrens, L. M. Canzoniero et al. (2001): Zinc induces a Src family kinase-mediated up-regulation of NMDA receptor activity and excitotoxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 11055 – 11061
25. Mattia, C. J., S. F. Ali, S. C. Bondy (1993): Toluene-induced oxidative stress in several brain regions and other organs. *Mol. Chem. Neuropathol.* 18, 313 – 328
26. Mayer, W., Bartram, R., Bieger, W. P. (2002): MCS – eine chronische Entzündung? *Z. Umweltmed.* 10, 88 – 96
27. Mayhan, W. G. (2000): Nitric oxide donor-induced increase in permeability of the blood-brain barrier. *Brain. Res.* 866, 101 – 108
28. McKeown-Eyssen, G., C. Baines, D. E. C. Cole et al. (2004): Case-control study of genotypes in multiple chemical sensitivity: CYP 2D6, NAT1, NAT2, PON1, PON2 and MTMFR. *Int. J. Epidemiol.* 33, 1 – 8
29. McMahon, S. B., Lewin, G. R., Wall, P. D.: Central hyperexcitability triggered by noxious inputs. *Curr. Opin Neurobiol.* 3 (1993) 602 – 610
30. Menegon, A. (1998): Parkinson's disease, pesticides and glutathion transferase polymorphisms. *Lancet* 362, 1344 – 1346

31. Nonnecke, B. J., W. R. Waters, M. R. Foote et al. (2003): In vitro effects of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on interferon  $\gamma$  and tumor necrosis factor  $\alpha$  secretion by blood leucocytes from young and adult cattle vaccinated with mycobacterium bovis BCG. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 73, 235 – 244
32. Novelli, A., Reilly, J. A., Lysko, P. G. et al. (1988): Glutamate becomes neurotoxic via the N-methyl-D-aspartate receptor when intracellular energy levels are reduced. *Brain Res.* 451, 205 – 212
33. Ozawa, T., M. Tanaka, S. Sugiyama et al. (1991): Patients with idiopathic cardiomyopathy belong to the same mitochondrial DNA gene family of Parkinson's disease and mitochondrial encephalomyopathy. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 177, 518 – 525
34. Pall, M. L. (2002): NMDA-sensitization and stimulation by peroxynitrite, nitric oxide and organic solvents as the mechanism of chemical sensitivity in multiple chemical sensitivity. *FASEB J.* 16, 1407 – 1417
35. Pasternak, R. C., S. C. Smith, C. N. Bairey-Merz et al. (2002): ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J. Am. Coll. Cardiol.* 40, 567 – 572
36. Pelkman, C. L., V. K. Fishell, D. H. Maddox et al. (2004): Effects of moderate-fat (from monounsaturated fat) and low-fat weight-loss diets on the serum lipid profile in overweight and obese men and women. *Am. J. Clin. Nutr.* 79, 204 – 212
37. Petersen, K. F., Dufour, S., Befroy, D. et al. (2004): Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 350, 664 – 671
38. Pettersson, A., T. Hedner, J. Milsom (1998): Increased circulating concentrations of asymmetric dimethyl arginine (ADMA), an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis, in preeclampsia. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 77, 808 – 813

39. Pongratz, D. E., M. Späth (1998): Morphologic aspects of fibromyalgia. *Z. Rheumatol.* 57, Suppl. 2, 47 – 51
40. Pryor, W. A., Squadrito, G. L.: The chemistry of peroxynitrite: a product from the reaction of nitric oxide with superoxide. *Am. J. Physiol.* 268 (1995) 699 – 722
41. Radi, R., J. S. Beckman, K. Bush et al. (1991): Peroxynitrite oxidation of sulfhydryls: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *J. Biol. Chem.* 266, 4244 – 4250
42. Rothman, S. (1983): Synaptic activity mediates death of hypoxic neurons. *Science* 220, 536 – 538
43. Salvemini, D., Billiar, T. R., Vodowatz, Y. (Eds.): Nitric oxide and inflammation. Birkhäuser-Verl. Basel (2001)
44. Savascan, N. E., Brauer, A. U., Kuhbacher, M. et al. (2003): Selenium deficiency increases susceptibility to glutamate-induced excitotoxicity. *FASEB Lett.* 17, 112 – 114
45. Schatz, I. J., K. Masaki, K. Yano et al. (2001): Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet* 358, 351 – 355
46. Selley, M. L. (2004): Increased (E)-4-hydroxy-2-nonenal and asymmetric dimethylarginine concentrations and decreased nitric oxide concentrations in the plasma of patients with major depression. *J. Affect. Disord.* 80, 249 – 256
47. Silaste, M. L., M. Rantala, G. Alfthan et al. (2004): Changes in dietary fat intake alter plasma levels of oxidized low-density lipoprotein and lipoprotein(a). *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24, 498 – 503

48. Soderkvist, P., A. Ahmadi, A. Akerbäck et al. (1996): Glutathione-s-transferase M1 null genotype as a risk modifier for solvent-induced chronic toxic encephalopathy. *Scand. J. Work. Environ. Health* 22, 360 – 363
49. Sorg, B. A., Prasad, B. M.: Potential role of stress and sensitization in the development and expression of multiple chemical sensitivity. *Environ. Health Perspect.* 105, Suppl. 2 (1997) 467 – 471
50. Takemura, S., Y. Minamiyama, S. Imaoka et al. (1999): Hepatic cytochrome P450 is directly inactivated by nitric oxide, not by inflammatory cytokines, in the early phase of endotoxemia. *J. Hepatol.* 30, 1035 – 1044
51. Wagstaff, L. R., M. W. Milton, B. M. Arvik et al. (2003): Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature. *Pharmacother.* 23, 871 – 880
52. Wang, H., H. Nie, R. X. Zhang et al. (1999): Peripheral nitric oxide contributes to both formalin and NMDA – induced activation of nociceptors. *J. Neurosci. Res.* 57 (1999) 824 – 829
53. Wiesmüller, G. A., K. Zerres, B. Blömeke et al. (2004): Genetische Disposition und multiple chemische Sensitivität (MCS): Stand des Wissens und Konsequenz für die molekulargenetische Diagnostik. *Umweltmed. Forsch. Prax.* 9, 275 – 280