

## 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

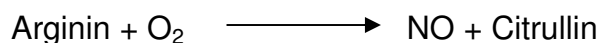
- es sich zu 95 % um Multisystemerkrankungen handelte
- in der Langzeitprävalenz praktisch alle Organsysteme Funktionsstörungen aufwiesen
- die Multiorganbeschwerden im Langzeitverlauf immer mehr Organe erfassten
- vor Ausbruch einer manifesten sicht- oder messbaren Organerkrankung dieser Traumata oder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

Die begleitende Multiorgansymptomatik fand sich bei Störungen/Erkrankungen

- des zentralen, peripheren und vegetativen Nervensystems
- der Haut
- der Augen und Hals, Nase, Ohren
- der endokrinologischen Organe
- der Bronchien und Lunge
- der gynäkologischen Organe
- des Herzkreislauf- und Gefäßsystems
- des Verdauungstraktes
- der Gelenke, Wirbelsäule und Muskulatur
- des Immunsystems 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 Multisystemerkrankung wurde durch behandelnde Ärzte kaum erkannt, da die ärztliche Berufsordnung eine organübergreifende und integrative Diagnostik/Therapie nicht erlaubt.

Von 816 Patientinnen(en) fanden wir bei 65 % (n = ....) erhöhte Parameter des NO-Stoffwechsels, gemessen als Citrullin, citrullinierte Peptide oder NO-Konzentration der Ausatemungsluft. 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 (.....). Bei Infekten der Atemwege, Bronchitis und chronischen Lungenkrankheiten 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>
neuronales NO (nNO)	Calcium-abhängig	Neurotransmitter
endotheliales NO (eNO)	Calcium-abhängig	Transmitter, Gefäßdilatation
induzierbares NO (iNO)	Calcium-abhängig, virale, bakterielle, parasitäre Infektionen	Immunabwehr, Stimulation der Entzündungskaskade
mitochondriales NO (mtNO)	intrazelluläre Regulation	Stoffwechselmodulator für Synthese, Proliferation, Apoptose

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

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

Starke Stimulatoren der iNO-Synthese sind  $\text{TNF}\alpha$ , bei Entzündungsprozessen oder  $\text{IF}\gamma$ , wie es verstärkt bei MCS-Patienten auf intolerable Xenobiotika-Expositionen aus Th1-Lymphocyten freigesetzt wird.

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, Chondrozytome 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 sichern.

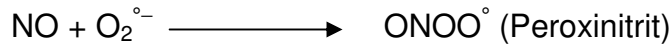
Physiologischerweise hemmt mt-NO die ATP-Synthese und induziert durch die mt-manganhaltende Superoxiddismutase über eine verstärkte  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Bildung die Zellproliferation (...). Pathologisch hohe NO-Konzentrationen, besonders noch bei einem chronischen Mn-Mangel, hemmen initial  $\text{pO}_2$ -abhängig die mt-Atmung. Hoher Sauerstoffpartikeldruck verhindert die NO-Bindung ( $\text{O}_2$ -Hunger der Geschädigten), auf die Dauer überwiegt jedoch das chronische Energiedefizit. Besonders energiebedürftige Organe wie Hirn, Muskulatur, Retina, Darmschleimhaut und Immunsystem zeigen klinisch zuerst Energiemangelsymptome. Das chronische Energiedefizit zwingt die Zelle, „Notstromaggregate“ anzuschalten, um ihr Überleben zu sichern, z. B. die membrangebundene NADH-Oxydoreduktase. 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 Zellstrukturen und Zellkern-DNS. Das chronische Energiedefizit induziert Störungen der energieabhängigen ATPasen. Membranen werden elektrisch instabil (Myokard, Hirn), es fehlt die Energie, zellwärts innengerichtete Ionenströme herauszupumpen. Hieraus resultiert ein Übergewicht des Glutamatarezeptors. Seine Ca-Influx überwiegt und wird zur tödlichen Gefahr. Außerdem setzt er ebenfalls verstärkt Superoxid ( $\text{O}_2^{\circ-}$ ) frei und aktiviert die nNO- und eNO-Synthasen. Auch Reperfusionen, wie sie bei HWS-Instabilitäten auftreten, setzen verstärkt  $\text{O}_2^{\circ-}$  frei. Superoxidquellen sind folglich:

- die mitochondriale Atmungshemmung
- Aktivierung der NADH-Oxidoreduktase
- überaktiver Glutamatarezeptor
- Reperfusionen
- 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:



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 ..... 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.

#### Zitronenstoffwechsel:

Die Aconitase als FeS-haltiges Enzym im Zitratstoffwechsel wird durch NO gehemmt. 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 treten Lactazidosen auf.

#### 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.

#### Adrenotoxin:

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

#### Citrullin- und Nitroadduktbildungen:

Citrullin lagert sich an Proteine an. Es bilden sich citrullinierte Peptide, die vom Organismus als fremd, als Antigen identifiziert werden. Sie lösen initial aseptische Entzündungsreaktionen aus, das CrP steigt an. Das citrullinierte Fibrinogen findet

sich als erster Frühmarker in entzündeten Gelenken (...) bei saltierenden Arthralgien, Palindromrheumatismus oder unspezifischen Gelenkergüssen. Da NO auch die Entzündungskaskade aktiviert, steigt insgesamt die Entzündungsbereitschaft in zahlreichen Organen. Bei entsprechender Chronizität kann eine unspezifische Arthritis in seropositive ....., Autoimmunopathien, bei HLA-B27-positiven Personen in einem Mb. Bechterew oder ein Reiter-Syndrom umschlagen.

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 gut auf NO-blockierende Therapien ansprechen.

Natürlich traten aktivierte Makrophagen und Entzündungszellen zu einer weiteren NO-Synthese bei. 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 Rheumatoidarthritis.

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 (T3) und Thyroxin (T4).

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

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 wichtigsten Auslöser für Schilddrüsenerkrankungen wie Hashimoto-Thyreoiditis. Die Serotonin-Autoantikörperbildung bei Fibromyalgie ist bekannt. Das FMS ist eine typische erworbene Mitochondropathie. 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.

#### Energetische Situation des nitrosativen Stresses:

Das chronische Energiedefizit bei nitrosativem Stress wird verstärkt durch eine reichliche Kohlenhydratzufuhr. 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 Belastungsgrenze massivste Muskelschmerzen und -verhärtungen (Lactazidose).

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. 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. In leichteren Fällen hilft ein Frühstück mit süßem Aufstrich, in schweren Fällen besteht früh absolute Inappetenz.

NO-Synthesespitzen können auch nachts auftreten. Typisch ist dies bei Patienten mit vorgeschädigter Halswirbelsäule. Entlang des Trigeminoberastes 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.

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 Erwachen) wie Vollkornbrot, dick Butter, Käse oder Bratenfleisch und ein NO-Blocker.

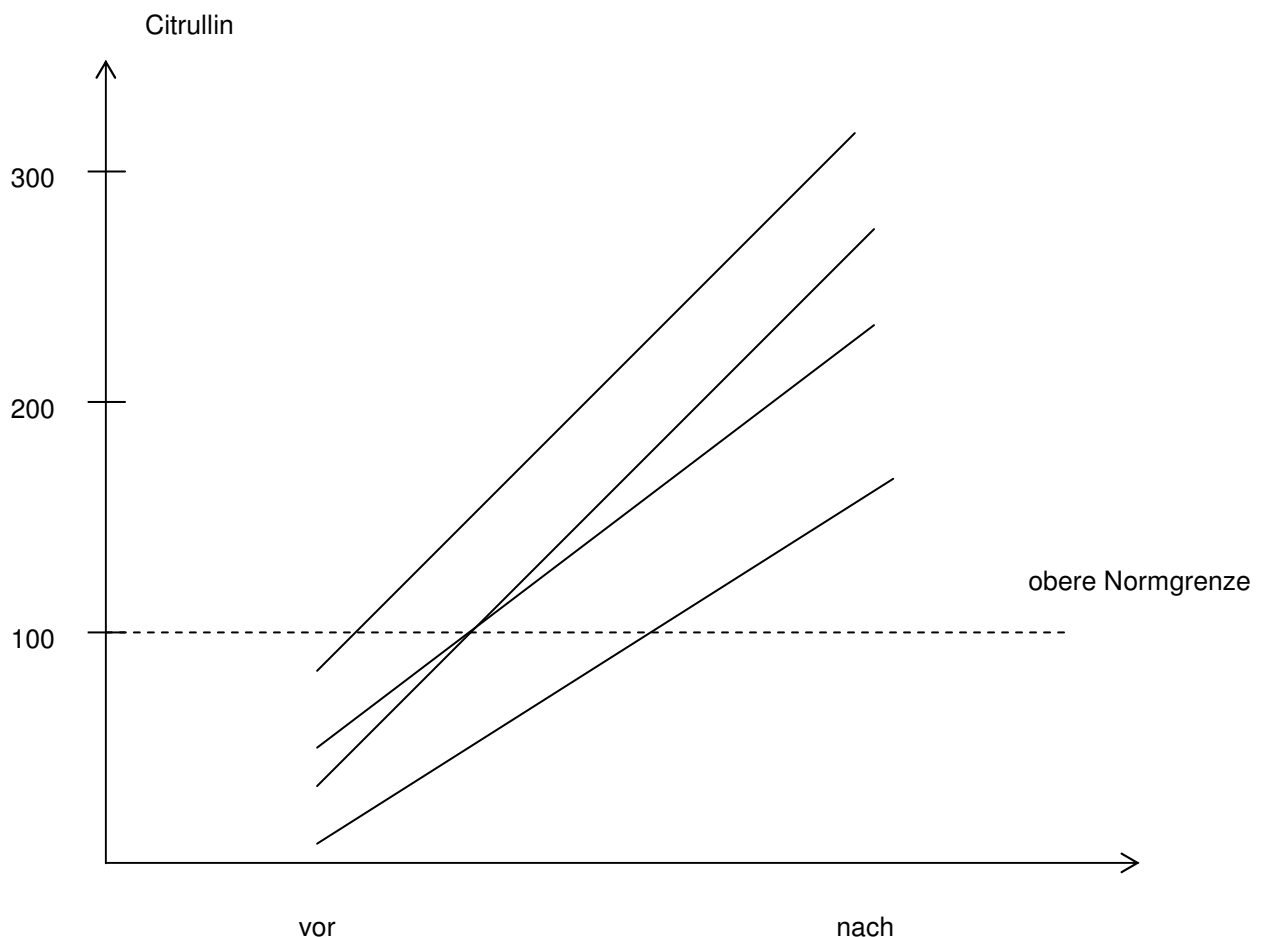
Reichlich konsumierte Kohlenhydrate können häufig bei Mitochondriopathien nicht verwertet werden. Sie werden in Fett umgewandelt. Die Gewichtszunahme kann ab 1.500 kcal pro Tag, also einer Hungerkost, einsetzen. Trotz minimaler Energiezufuhr steigt Jahr für Jahr das Gewicht um mehrere Kilogramm. Da auch 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.

Oxidativer Stress hemmt die Cholesterinveresterung (LCAT-Blockade), 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 (...). Leichtere Mitochondropathien neigen 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 häufig durch einfache Maßnahmen gebessert werden. Chronisch müde, erschöpfte Menschen schieben ihren Zustand auf mangelhafte Konditionierung. Sie beginnen zu joggen – das Falscheste, was sie machen können. Sie steigern die 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).

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



Der beste Mitochondrienschutz ist die Vermeidung starker Energieanforderungen und energetische Nahrungsmittelrestriktionen. Tierische und pflanzliche Fette können energetisch verwertet werden, Kohlenhydrate schlecht. 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, Kartoffeln, Reis usw. und vor der Nachtruhe noch ein kräftiger Imbiss.

Unterstützt durch eine mitochondriale Mikronährstofftherapie bessern sich allmählich die Symptome.

Wir gehen heute davon aus, dass CFS eine Mitochondropathie ist. Das MCS-Erkrankungsbild mit übersteigerter Glutamat-Rezeptoraktivität und das Fibromyalgie-Syndrom mit Überwiegen der entzündlichen Komponente gehören auch hierzu. Allen gemeinsam ist die gesteigerte NO-Syntheseaktivität (...).

Gesicherte erworbene Mitochondropathien sind heute der Mb. Parkinson, die Fibromyalgie und chronische Arthrosen. Zu den vererbten Formen gehören Migräne, Hyperlipidämien, Heberden-Arthrosen, Diabetes mellitus, der Mb. Alzheimer, Adipositas. Von allen Erkrankungen aber sind beide Formen möglich. Die Zahl erworbener und ererbter Mitochondropathien wird zukünftig massiv ansteigen.

Die Fibromyalgie (FMS), das chronische Müdigkeitssyndrom (CFS) und die multiple Chemikalienüberempfindlichkeit (MCS) sind Mitochondropathien, nur dass die klinischen Verläufe unterschiedlich sind. Auch wenn sie als Symptome klinisch im Vordergrund stehen, sind sie doch nur Mosaiksteine im Gesamtbild einer Multisystemerkrankung. CFS-, MCS- und FMS-Betroffene leiden an Funktionsstörungen aller Organsysteme. Bei allen finden sich erhöhte Citrullinkonzentrationen. Dies signalisieren einen nitrosativen Stress und damit eine Mitochondropathie.

Übrigens kennt jeder Laie die Symptome des nitrosativen Stresses. Bei Virusinfekten (Grippe) steigt NO 30-fach an. Es dient dem Immunsystem als radikalisch wirkende Waffe. Es verhindert außerdem die Virusreplikation, da es die Neuramidase hemmt. Die Begleitsymptome mit Glieder-, Gelenk-, Muskelschmerzen, die starke Schwäche, Müdigkeit und Erschöpfbarkeit. Gewisse Tumoren wie Lymphome können eine erhöhte NO-Synthese und ein CFS auslösen.

#### Mitochondriale Genschäden:

Das ringförmige mitochondriale Genom enthält 13 Gene. Da es nur wenige histonähnliche Proteine enthält, ist es im Gegensatz zur Kern-DNS bei Schädigung nicht reparabel. 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. Zellkerngene kodieren ja auch für mitochondriale Enzyme, z. B. die Pyruvatdehydrogenase. 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 500 bis 1.000 Kopien, also ca. 10.000 Genkopien pro Zelle.

Im Altersgang steigt die Anzahl geschädigter Kopien. Unter nitrosativem Stress ist dieser Prozess beschleunigt, die Zahl von Punktmutationen und Deletionen umfangreicher. Die Heteroplasmie nimmt zu. Klinisch relevant wird die mitochondriale Genschädigung, wenn der Heteroplasmie-Anteil 60 % und mehr der Kopien erfasst hat.



Mitochondropathien werden über die Mütter vererbt. Da ein Oozyt alle Genkopien enthält, können gesunde oder unterschiedlich viele gestörte Mitochondriengene übertragen werden. Bei hundertprozentiger Schädigung aller Kopien eines Gens (= Homoplasmie) werden alle Kinder den Genschaden ererben, z. B. eine Retinitis pigmentosa. Die meisten mitochondrialen Genschädigungen werden im Lebensverlauf erworben. Nicht alle Organe sind gleichermaßen betroffen, selbst innerhalb eines Organs existieren gesunde und erkrankte Regionen, z. B. im Hirn und in der Muskulatur.

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 Migräne, Mb. Alzheimer, Fibromyalgie, Gelenksarthrosen, der Diabetes mellitus Typ II, die hypertrophe Kardiomyopathie und die Heberden-Arthrose. 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-Patienten mit ihrem hohen Risiko für Autoimmunopathien.

Die Zahl der erworbenen Mitochondropathien wird in Zukunft eindeutig zunehmen. 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 in die Welt setzen. 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 Schulranzen sind an ihren Symptomen schuld, sondern der nitrosative Stress. Der nitrosative Stress ist schon ab 1. Lebensjahr anhand pathologisch hoher Citrullinwerte erkennbar.

Am häufigsten zeigen Kinder Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels. Die chronisch latente Unterzuckerung und der 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 diese Störung ja nachgewiesen.

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.

latrogene Mitochondropathien:

Antibiotika wie Tetracycline, Erythromycin u. a. sind mitochondriale Noxen. Ihr unkritischer Einsatz erfolgt schon im Kindesalter bei Infekten, Otitis media, Cystitiden u. a. Im Erwachsenenalter setzt sich dieser Trend fort. Monatelang werden Antibiotika wegen unklarer CrP-Erhöhung gegeben. Dass diese NO-induziert ist, wissen die Ärzte nicht. Die Multiorgansymptomatik mit chronischer Erschöpfung, unspezifischen neurologischen Störungen und Gelenkschmerzen mündet in der Verlegenheitsdiagnose Borreliose. Trotz negativer Liquorbefunde werden Antibiotika über Monate und Jahre 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 sind Hirnleistungsstörungen, Polyneuropathien (...), zunehmende Muskel- und Gelenkschmerzen. 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, bei Frauen bringt sie ohnehin nichts (). Die harten Daten der Heart Protection Study aus Oxford mit Simvastation ergab außerdem, dass nur 5 bis 7 kardiovaskuläre Todesfälle vermieden werden, wenn 1.000 Personen 5 Jahre lang den CSE-Hemmer einnahmen. 939 Personen haben sich dem Risiko des nitrosativen Stresses ausgesetzt.

Unter der 5-jährigen Statineinnahme erhöhte sich die Anzahl an Melanomen. 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 auswirkt. Wir sehen hier einen Zusammenhang zum nitrosativen Stress. Viele Kinder/Erwachsene zeigen heute eine Haut mit Naevuszell-Naevi, die einem Sternenhimmel gleicht. Deren Zahl und Größe steigt und bedarf engmaschiger Kontrollen.

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 als Aphrodisiakum steigert die NO-Bildung. Manche Männer nehmen Arginin als Potenzmittel ein. 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 Nervenschrankelemente zerstört, setzen diese verstärkt NO frei.

#### Nitrate und Schadstoffe:

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 MET-Hämoglobinbildung 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. Sie sollen auf ihre Körpersignale achten und derartige Produkte meiden.

#### 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 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. Neurologische und pädiatrische Kliniken orientierten sich bisher auf schwere, vererbte Mitochondropathien.