

Nitrosativer Stress, Mitochondropathie und Mikronährstoffe

Doz. Dr. sc. med. Bodo Kuklinski

- KFS, 1070 Wien, Museumstraße
3a
- Diagnostik-, Therapiezentrum für
Umweltmedizin, 18055 Rostock,
Wielandstraße 7

Vorkommen des nitrosativen Stresses

- Multisystemerkrankungen
- chronische Erkrankungen
- akute Infektionen
- Instabilität der oberen Halswirbelsäule
(cranio-cephales, -encephales Syndrom)
- Xenobiotikabelastungen (Biocide,
Lösemittel)

Nitrosativer Stress bei Erkrankungen (1)

Neurologie:

Mb. Parkinson

Autismus

ALS, MS

Epilepsien

Psychosen

ADS, ADHS

PNP

Migräne, Kopfschmerzen

FMS, CFS, MCS

Depressionen

Nitrosativer Stress bei Erkrankungen (2)

HKK:

clHK

Hypertonie

Kardiomyopathie

pAVK

Arteriosklerose

Nitrosativer Stress bei Erkrankungen (3)

Stoffwechsel:

Diabetes mellitus

Cholesterinämie

Nitrosativer Stress bei Erkrankungen (4)

Entzündungen:

Polyarthralgien

LWS-Syndrom

RA, LE

Mb. Crohn, Colitis ulcerosa

Arthrosen

ND, Psoriasis

Hashimoto-Thyreoiditis

NO-Isomere

	Stimulierung	Wirkdauer	Wirkart
eNO	Ca ⁺⁺ -abhängig Endothelzellen	1 – 5 sec.	Endothel
nNO	Ca ⁺⁺ -abhängig Gliazellen	1 – 5 sec.	Neuronen
iNO	Antigene, Viren, Bakterien, Parasiten	Tage	systemisch
mt-NO	?	Tage/Wochen	Mitochondrien

Synthese von iNO durch

Neuronen/Astrocyten	Hepatocyten
Myokard-, Skelettmuskelzellen	Beta-Zellen des Pankreas
glatte Muskelzellen	Alveolarzellen
Endothelzellen	Retinazellen
eosinophile Granulocyten	Endometrium
Thrombocyten, Makrophagen	Mastzellen
Leukocyten	Osteoblasten
Fibroblasten, Keratinocyten	
Chondrocyten	

Nachweis des nitrosativen Stresses

	<u>Normwerte</u>
NO in Ausatemungsluft	n. n.
Citrullin im Urin	< 100 $\mu\text{mol/g}$ Crea.
Laktat/Pyruvat im Blut	< 20 : 1
Anti-CCP im Serum	< 25 U/ml

Nachweis von Peroxinitrit (ONOO°)

Nitrotyrosin im Serum	< 2 nM
-----------------------	--------

Citrullinbildung



Exzessive NO-Synthese Patientin, geb. 1938

Diagnose: MCS

S-100: 0,16 µg/l (< 0,05)

freies Histamin: 5,37 µg/l (< 1,0)

Citrullin im Urin: 593 µmol/g Crea.
(< 100)

Citrullinwerte (n = 489) (Norm < 100 µmol/g Crea.) Alter (Jahre)

	< 20	21 – 30	31 – 40	41 – 50	51 – 60	> 60
Citrullin	275	214	424	205	244	467

NO-Konzentrationen der Ausatemungsluft (n = 489)
(Norm < 10 µg/m³)
Alter (Jahre)

	< 20	21 – 30	31 – 40	41 – 50	51 – 60	> 60
NO	775	804	730	677	380	790

1. Hemmung von eNO, nNO

Hirnleistung ↓

Hypertonie, ADMA-Bildung

2. Citrullinierung

Anti-CCP-Bildung
Gelenkentzündung
RA, Bechterew

3. COX-Aktivierung (CrP-Anstieg)

Gelenkentzündungen
Autoimmunerkrankungen
LE, Sjögren
MS, ALS
Mb. Crohn, Colitis ulcerosa
Arteriosklerose

4. FeS- und Fe-Bindung durch NO

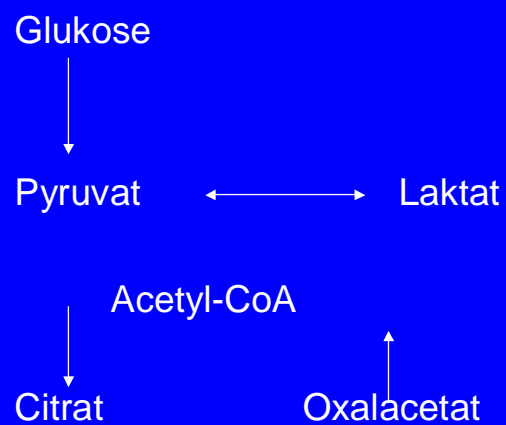
- Mitochondropathie (CFS), Energiebildung ↓, oxidativer Stress
- Citratcyclus-Hemmung
- Cholesterinämie
- Hämsynthesestörung
- mitochondriale Genomschäden
- Import mitochondrialer Enzyme gestört, z. B. ADH, Aldehyddehydrogenase, Pyruvatdehydrogenase

NO hemmt Atmungskette
reversibel

NO-Auswirkungen

- oxidativer Stress
 - Sauerstoff-Radikale ↑
 - Defizite an Antioxidantien
- ATP-Synthese ↓
- Hypoglykämien

Citratzyklus



NO + Superoxid ($O_2^{\bullet-}$)
ein tödlicher Cocktail



Peroxinitrit
 $ONOO^{\circ-}$ ↑

$ONOO$ (Peroxinitrit) hemmt
Atmungskette
irreversibel

ONOO⁻-Wirkungen

- irreversible Hemmung der mt-Komplexe I, II
- und der Akonitase (Citratcyclus)
- Na/K-ATPase (Membranpotential ↓, Glutamat-Rezeptor-Aktivität ↑)
- Hemmung der Tyrosin-Hydroxylase
- Hemmung der mt-Mn-Superoxiddismutase

Mitochondropathie durch NO/ONOO[°]

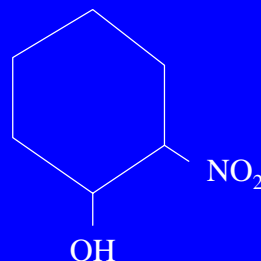
- Müdigkeit, Erschöpfung, Muskelschwäche
- Kohlenhydratverwertungsstörung, -blockade
 - Fettsynthese ↑
 - Gewichtszuwachs, CrP ↑ (Diabetes mellitus Typ II)
- Apnoe-Syndrom
- Lipidämie
- Fructose-, Lactose-, Glutenverwertungsstörungen
- Notstromaggregate (aerobe Glykolyse) ↑

Folgen der Peroxinitritbildung

- Axon-Schädigung der Nerven
- Neuronenschäden
- irreversible Hemmung der mt-SOD (Mn)
- Rezeptorhemmung für Neurotransmitter
- Peroxidation (PUFA, Glutathion u. a.)
- Nitrosierung von Aminosäuren mit Auto-AK gegen Serotonin (FMS) und SD-Peroxidase (Hashimoto), Prostazyklin-Synthese ↓

NO-Wirkungen

Citrullinierung von Peptiden
Nitrosierung von Aminosäuren



Folgen gestörter Methylierung

Serotonin ↓, Melatonin ↓
Spermin, Spermidin ↓
Adrenalin ↓
Histaminabbau ↓ (Hirn), Allergien
DNS-Schädigung
pathologische Fettsäurensynthese (PNP)
Lecithinsynthese ↓ (PNP)
asymmetr. Dimethylarginin (↑)

DNS-Schädigungen

- 10.000 DNS-Schäden pro Zelle/Tag
- 10^{17} bis 10^{18} DNS-Schäden pro Mensch/Tag
- pro Zellgenom 15.000 Basenverluste/Tag

Mitochondrien-DNS ist nicht reparaturfähig

Mitochondriale Genschäden

- 37 mt-Gene mit je 5 bis 15 Kopien
- maternale Vererbung
- Hirnreifungsstörungen der Kinder,
Verdauungstrakt-Erkrankungen

Kinder mit ADS/ADHS haben ein um
3 % geringeres Hirnvolumen

10-jährige Studie
152 ADHS-Patienten
139 Kontrollen

Castellanos, F. X. et al.:
JAMA 288 (2002) 1740 – 1748

Mitochondropathien werden
maternal vererbt!

**Verstärkung des nitrosativen Stresses
oder der Mitochondropathie durch
Medikamente**

Langzeitnitrate
Potenzmittel
Statine (Cholesterinsynthesehemmer)
Antibiotika (Doxycyclin u. a.)
Kardiaka (Enalapril)
Arginin

NO-Scavenger

Vitamin B12

Melatonin

γ -Tocopherol

Taurin

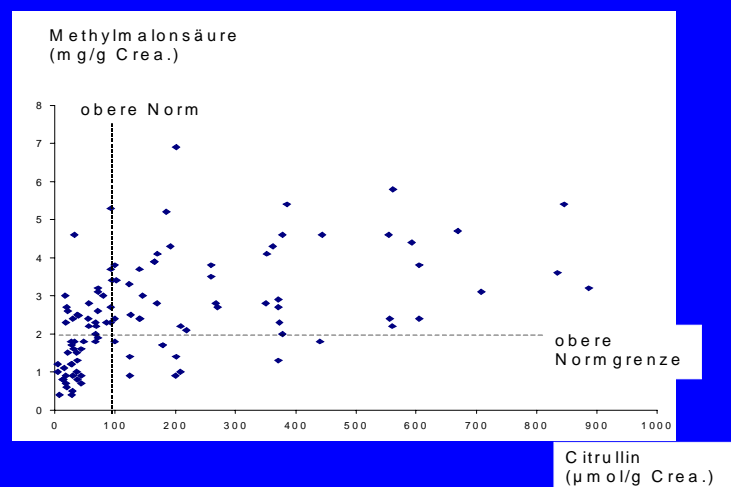
α -Liponsäure

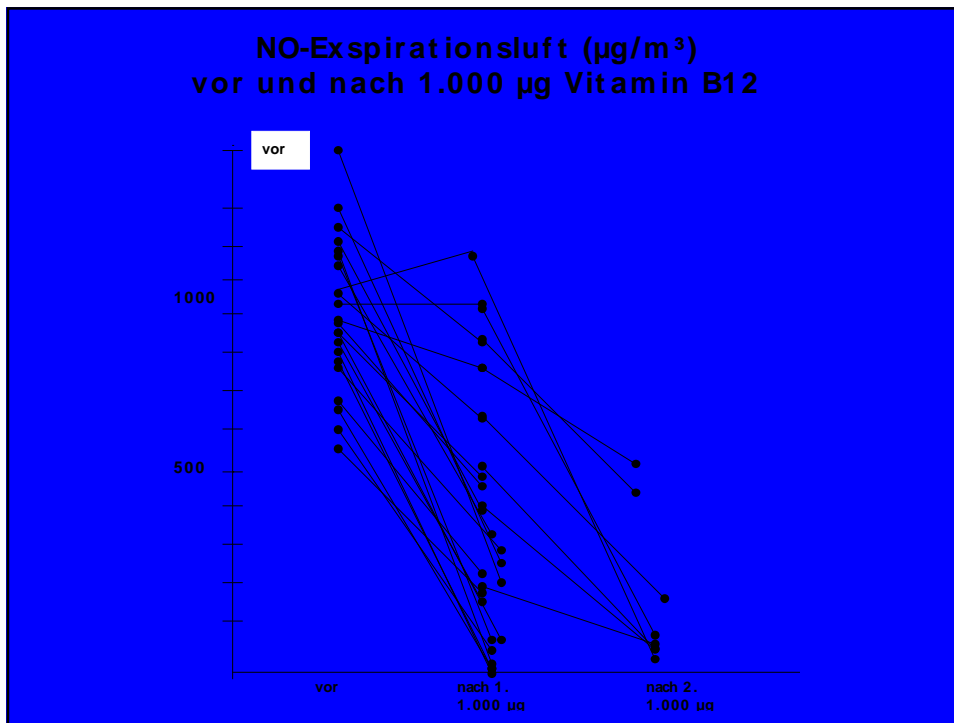
NAC (gegen Peroxynitrit)

Kombination Vitamin-E-Komplex und
Vitamin C

OPC

Korrelationen zwischen Citrullin i. U. und Methylmalonsäure i. U. (n = 116)





5. Vitamin-B12-Verbrauch

- Bildung von Methyl-Citronensäure
- Methylcitronensäure
 - ist kein Substrat für Aconitase
 - hemmt die Citratsynthase
 - hemmt die Isocitratsynthase
 - hemmt die Phosphofruktokinase
- pathologische Methylierungsreaktionen

mt-oxidativer Stress

verbraucht Folsäure	Vitamin B2
Vitamin B12	Vitamin B3
Vitamin B6	Vitamin B5
Vitamin C	Vitamin B1
Vitamin E	Selen
Vitamin D	Magnesium, Kalium, Zink

Mikronährstoffe bei nitrosativem Stress = Therapie von Mitochondropathien

Vitamin-E-Komplex	Vitamin C
Vitamin B1	Vitamin K
Vitamin B2	Selen, Kupfer, Mangan
NADH	D-Xylose
Coenzym Q10	ω 3-Polyenfettsäuren
L-Carnitin	Sauerstoff-Duschen + ketogene Ernährung

S-100- und NSE-Werte vor und nach Treppensteigen, Patient M., F. mit cervico- encephalem Syndrom

	vor	nach
S-100 (Norm < 0,07 µg/l)	0,77	0,96
NSE (Norm 1 µg pro Lebensjahrzehnt)	21,4	24,8

Migräne und Coenzym Q10

Sandor, P. S. et al.:

Coenzyme Q10 zur Migräneprophylaxe: eine
randomisierte, kontrollierte Studie.

Studie der Universität Zürich und Liege/Belgien

Migräne und Vitamin B2

Schönen, J. et al.:

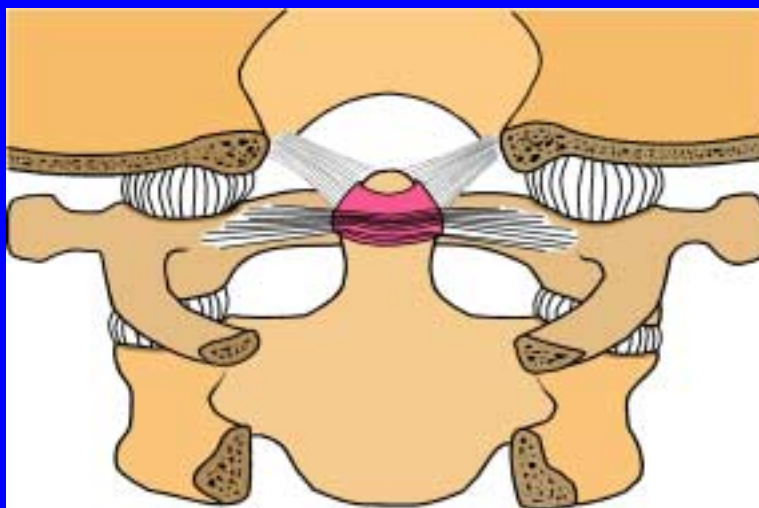
Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine-prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurol.* 50 (1998) 466 – 470

n = 55

Dosierung: 400 mg/Tag

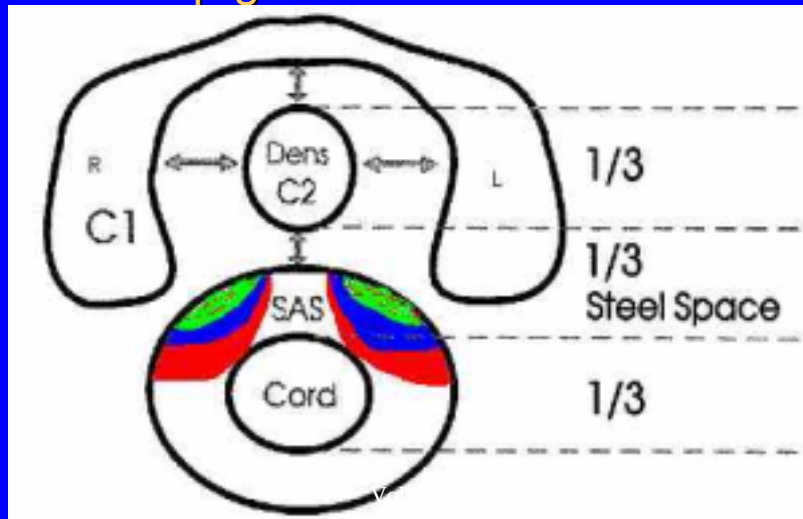
Responder: 59 % (Verum) p < 0,002
 15 % (Placebo)

Modellzeichnung des Kopfgelenkverbandes*



* aus Volle, E. Montazem, A.: *Ear Nose and Throat Journal* 2000

Kopfgelenksinstabilitäten



Folgen der HWS-Instabilität

1. Hirnschrankenschädigung
 - S-100-Anstieg
 - NO-Anstieg
2. Prolactin-Undulationen
3. Histaminanstieg
4. Neurogene Entzündung

**HWS-Instabilitäten verursachen
eine**

Blockade des Citratzyklus

und damit Hypoglykämien

und Lactazidose

Weitere NO-Wirkungen

- toxische Wirkung auf Pankreas
- Dilatation der glatten Muskulatur
 - Hypotonie
 - Darmmotilität ↓ (Meteorismus)
 - Magensphinkteröffnung (Reflux-Krankheit)
 - Cervix-Öffnung und Uteruskontraktion (Frühgeburt)

Auswirkungen des nitrosativen Stresses

1. Hemmung von eNO, nNO
2. Citrullinierung von Peptiden
3. COX-Aktivierung
4. ONOO[°]-Bildung (Peroxinitrit)
5. FeS- und Fe-Bindung
6. Vitamin-B12-Verbrauch