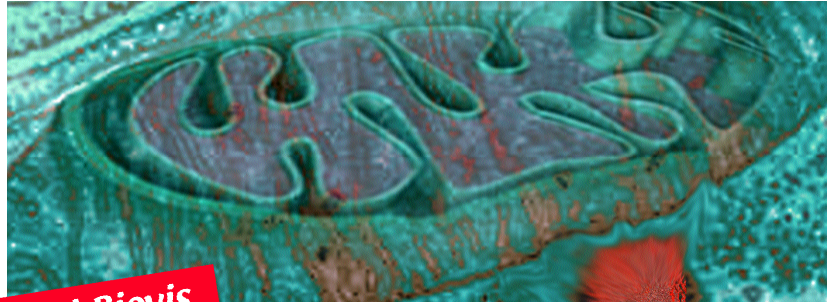


Nitrosativer Stress



Neu bei Biovis

Der Begriff **nitrosativer Stress** bezeichnet eine Sonderform des oxidativen Stresses. Von den beteiligten reaktiven Sauerstoffarten handelt es sich um reaktive Stickstoff-Sauerstoff-Verbindungen, wie das Stickstoffmonoxid (NO) und Peroxynitrit.

Entstehung und Eigenschaften von Stickstoffmonoxid

Das Molekül **Stickstoffmonoxid (NO: Stickoxid)** übernimmt zahlreiche spezifische biologische Aufgaben im Organismus, u.a. als **Botenstoff** und **Stoffwechselregulator**. Es wird durch NO-Synthasen (NOS) aus Arginin und Sauerstoff gebildet. Als weitere **Endprodukte** entstehen **Citrullin** und Wasser.

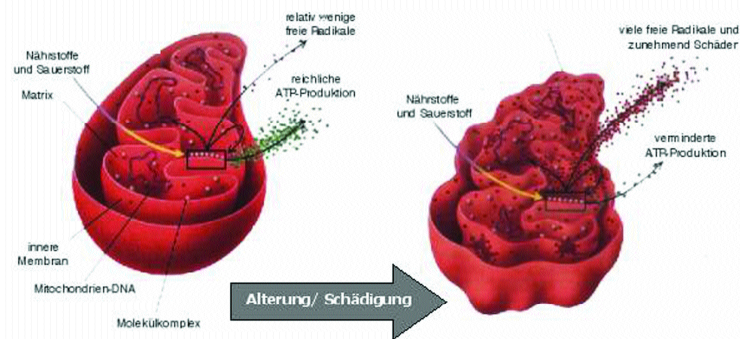
Citrullin ist eine Aminosäure, sie entsteht als Nebenprodukt der NO-Synthese:

**Arginin + Sauerstoff =
NO + Citrullin**

Es sind **vier Isoenzyme** der NO-Synthasen (NOS) bekannt:

- **Endotheliale NOS (eNOS)** – ist aktiv in den Innenwänden der Arterien: NO wirkt hier als Botenstoff zur Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur und führt zu einer Gefäßdilatation.
- **Neuronales NOS (nNOS)** – ist aktiv in den Nervenzellen und besonders wichtig, da NO auch als Neurotransmitter wirkt.
- **Induzierbare NOS (iNOS)** – werden gebildet in Zellen des Immunsystems: Das durch iNOS entstehende NO dient als Immunregulator und zur Abwehr von Krankheitserregern im ganzen Organismus.
- Bei Entzündungsreaktionen, Infekten und Chemikalienbelastungen wird ein weiteres Isoenzym der NO Synthetase aktiviert. Es handelt sich um die **mitochondriale NOS (mtNOS)**, die die Biogenese der Mitochondrien beeinflusst (Ghafourifar und Richter, 1997; Elfering et al., 2002; Nisoli et al., 2003).

Im Gegensatz zu anderen Radikalen ist das Molekül NO relativ langlebig und nicht sehr reaktionsfreudig. Das Molekül kann sich leicht und schnell im Körper verbreiten. Eine erhöhte NO-Synthese und damit **nitrosativer Stress** kann also durch *Entzündungen* und *Infektionen* als endogene Faktoren hervorgerufen werden.



Ursachen von nitrosativem Stress

Auch eine cerebrale Hypoxämie soll zu nitrosativem Stress führen. Besonders alte Halswirbelsäulenverletzungen werden als Auslöser genannt. Dabei treten NO-Synthespitzen typischer Weise nachts auf. Symptome, wie Anschwellen der Nasenschleimhäute in der Nacht sowie ein daraus resultierendes **Schnarchen**, **Apnoe**, **Speichelfluss** sind hierfür charakteristisch. Jogger leiden durch Erschütterungen der Wirbelsäule vermehrt unter einer instabilen Halswirbelsäule. Auch **Chemikalienbelastungen** durch Stickstoffdüngung, **nitratbelastete Nahrungsmittel** und bestimmte **Medikamente** können zu nitrosativem Stress führen.

Peroxinitrit wird aus Hyperoxid (veraltet: Superoxid) und NO gebildet und ist hochtoxisch und wesentlich aggressiver als die Verbindung NO. Peroxinitrit kann unter anderem Enzyme wie z.B. bei der Metabolisierung des Tyrosins irreversibel hemmen.

Folgen von nitrosativem Stress

Nitrosativer Stress kann bei der Synthese und im Metabolismus verschiedener Proteine des Körpers hinderlich wirken. Bekannt ist, dass bei Entzündungsreaktionen iNO in großen Mengen lokal synthetisiert wird. Beispiele für akute oder chronische Erkrankungen mit erhöhter iNO-Synthese sind Autoimmunerkrankungen (**MS**, **rheumatoide Arthritis**), neurodegenerative Er-

krankungen (**Alzheimer**, **Parkinson**), **Asthma**, Entzündungen des Magen-Darm-Traktes (**Colitis**, **Morbus Crohn**) oder der Haut (**z.B. Psoriasis**, **Sonnenbrand**), **Herzinfarkt** und **Schlaganfall**, einige **Krebserkrankungen**. Die Rolle von NO in der Entstehung und Ausprägung dieser Erkrankungen ist aus Sicht der Schulmedizin bisher nur teilweise verstanden.

Neuere Untersuchungen zeigen bei einem grossen Teil der Multisystemerkrankten eine ständig oder zeitweise erhöhte NO-Synthese und weisen damit auf die bisher unterschätzte Praxisrelevanz des nitrosativen Stresses hin. Da sich NO an die Eisen (Fe)- und Eisensulfid (FeS)-haltigen Enzyme des Körpers bindet und diese hemmt entstehen durch nitrosativen Stress häufig **Stoffwechselblockaden**. U.a. werden die für die Entgiftung wichtige Cytochrom-P450-Enzyme, die Schilddrüsenperoxidase, Häm- und Myoglobin und die Häm-Synthese in Ihrer Aktivität beeinträchtigt. Als direkte Auswirkung der Bindung an Eisen kann es zu **Eisenmangel-Symptomen** kommen. Es wird sogar die irreversible Blockade der zentralen Form der Tryptophanhydroxylase im Nervensystem (Tph2) durch Peroxinitrit diskutiert. Tph2 ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Serotoninsynthese. Der entstehende Serotoninmangel kann zu **Depressionen** und anderen **Neurostress-Symptomen** führen.

Nitrosativer Stress und dessen Folgen

Weitere eisenhaltige Enzyme, die auf NO reagieren, sind:

Ferrochelatase =

Störung der Häm-synthese (Porphyrinopathien)

Myeloperoxidase =

Infektanfälligkeit

SD-Peroxidase =

Schilddrüsenfunktionsstörungen

Leber-7a-Hydroxylase =

Hypercholesterinämie

Folgen von nitrosativem Stress für die Mitochondrien

NO hemmt reversibel Enzyme der mitochondrialen Atmungskette, wie die Cytochrom C-Oxidase und Enzyme des Zitronensäurezyklus. Diese Wirkung ist einerseits physiologisch und dient der Steuerung der Energiegewinnung. Bei übermäßiger NO-Synthese können jedoch Eiweiß, Fett- und Aminosäuren nicht mehr energetisch verwertet werden. Das entstehende **chronische Energiedefizit** zwingt die Zelle zur Aktivierung von Energiereserven, die zur verstärkten Aktivierung von Protoonkogenen und einer erhöhten Freisetzung von Hyperoxid (HIF) führen. **Schäden an Strukturen und Genom von Mitochondrien** sowie Bildung von Autoantikörpern gegen Mitochondrienstrukturen sind die Folge. Bei entsprechender Chronizität entstehen irreversible Genschäden. Die so **erworbene Mitochondropathie** kann eine Vielfalt von Störungen und Krankheiten zur Folge haben, die u.a. als **Multisystemerkrankungen** auftreten. Bei bereits vorhandener NO-induzierter Mitochondropathie kann durch zusätzliche Belastungen u.U. eine gefährliche Dekompensation ausgelöst werden. Die Folgen einer Mitochondropathie sind vielfältig: Das Enzym 7a-Hydroxylase wird gehemmt, in der Folge kann sich eine **diätresistente Cholesterinämie** entwickeln.

Nachweis von nitrosativem Stress

Bei einer übermäßigen NO-Bildung fällt **Citrullin** als Nebenprodukt der NO-Synthese in hohen Mengen an und kann nicht normal abgebaut werden. Es lagert sich an bestimmte Proteine, vor allem in **Gelenken**, an. Diese veränderten Proteine werden vom Immunsystem als fremd erkannt und durch Bildung von Autoantikörpern bekämpft, es kann zu aseptischen Entzündungen mit **CRP-Erhöhung** kommen. Durch die Aktivierung der Cyclooxygenase (COX)-Enzyme ist die Entzündungsbereitschaft allgemein erhöht. Entzündungszellen bilden wiederum Superoxid. Citrullin ist als Abbauprodukt im Urin nachweisbar. **biovis** verfügt über moderne Nachweismethoden des **Citrullins im Urin**.

Das NO-Folgeprodukt **Peroxinitrit** führt zur NO-Anlagerung an aromatische Aminosäuren wie Tryptophan und Tyrosin. Diese sind Vorstufen für Neurotransmitter (z.B. Serotonin, Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin) und Hormone (z.B. Melatonin, Thyroxin), deren Funktionstüchtigkeit durch diesen Prozess beeinträchtigt wird, so dass es u.a. zu **Neurostress-Symptomen** kommen kann. Tyrosin ist zudem an der Bildung des braunen Hautfarbstoffes Melanin beteiligt, dessen Störung zu **Hautkrebs** führen kann. Im Metabolisierungsprozess wird unter Einfluss von Peroxinitrit das **Nitrotyrosin** gebildet. Auch hier hält **biovis** innovative Diagnostik vor. **Nitrotyrosin** kann **im Blut** nachgewiesen werden.

Therapie von nitrosativem Stress und Mitochondropathien

Die Therapie benötigt einen multimodalen Ansatz. Eine hochdosierte **Vitamin B12 Gabe** vermindert die Bildung von Peroxinitrit und zeigt dabei u.a. eine immunregulatorische Wirksamkeit.

Als zweite Säule sollte die Behandlung mit Antioxidantien, vor allem **Glutathion** erfolgen. Hierdurch wird der oxidative Stress vermindert. In der Regel ist eine orale Gabe von reduziertem Glutathion ausreichend, meist sogar eine genü-

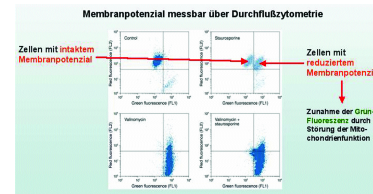
gende Bereitstellung von L-Cystein zur endogenen Glutathionsynthese durch N-Acetylcystein. Weiter kommt eine Gabe von **Vitamin C und Coenzym Q10** in Betracht. Hier sind die antioxidative und förderliche Wirkung auf die mitochondriale Atmungskette hervorzuheben. Bei Interesse stellt **biovis** Ihnen gerne Therapiekonzepte zur Verfügung.

Zum Nachweis von nitrosativem Stress und Mitochondriopathien sind folgende Analysen sinnvoll:

1. Bestimmung von **Citrullin** im Urin als Maß für die NO-Synthese
2. Messung von **Nitrotyrosin** als Korrelat der Peroxynitritbildung und als Hinweis auf eine irreversible Schädigung der Mitochondrien.
3. Die **biovis GmbH** bietet als einziges Labor seit November 2007 auch ein **direktes Verfahren** zur Beurteilung der Mitochondrienfunktion an. Möglich ist dies über eine Messung des **mitochondrialen Membranpotentials**. Da nur intakte Mitochondrien einen Protonen-Gradienten (elektrochemisches Membranpotential) zwischen intermembranärem Spalt und Zellinnerem aufweisen, können sie leicht von inaktiven Mitochondrien unterschieden werden. Patienten mit ausgeprägtem Nitrosativem Stress weisen ebenso auffällige Befunde auf, wie Patienten mit Autoimmunerkrankungen (MS, rheumatoide Arthritis), neurodegenerative Erkrankungen (Alzheimer, Parkinson), Asthma, Entzündungen des Magen-Darm-Traktes (Colitis, Morbus Crohn) oder Krebserkrankungen.

Es empfiehlt sich bei erhöhten **Citrullin- oder Nitrotyrosinwerten** weitere funktionelle Zusammenhänge abzuklären.

4. **Coenzym Q10** ist ein wichtiger Faktor bei der Energiegewinnung in den Mitochondrien. Es ist das Schlüsselenzym zur ATP-Produktion. Außerdem schützt es als Antioxidans Lipide, Proteine und Erbinformationen vor freien Radikalen. Da ein Defizit von mehr als 25% an



Coenzym Q10 zu strukturellen Schäden an den Mitochondrien führen kann, bietet die **biovis** die Untersuchung des **lipidkorrigierten Q10-Wertes** im Serum zurzeit als **einziges Labor** an. Für weitere Informationen können Sie gerne unsere Fachinformation Coenzym Q 10 anfordern

5. Bestimmung der **Methylmalonsäure** im Urin (auf Kreatinin bezogen) als Nachweis von Defiziten des "NO-Fängers" Vitamin-B12; alternativ bietet sich hier der neue Laborparameter **Holo-Transcobalamin (HoloTC)** im Serum an. Beide Untersuchungen werden von **biovis** angeboten.

6. Störungen des Energiestoffwechsels können auch über die Bestimmung der **Lactat / Pyruvat Ratio** nachgewiesen werden. Bei einer fortschreitenden Schädigung der Mitochondrien steigt der Lactatgehalt im Blut an, als Zeichen einer zunehmenden Energiegewinnung über anaerobe Glykolyse.

biovis Diagnostik GmbH
Konrad - Adenauer - Straße 17
55218 Ingelheim

Standort Limburg:
Justus - Staudt - Straße 2
65555 Limburg
Tel.: +49 / 6431 / 21248 - 0
Fax: +49 / 6431 / 21248 - 66
mail: info@biovis.de
www.biovis.de

Geschäftsführer:
Dr. Burkhard Schütz - Johannes Brill