



Dr. Peter Rosler

Nitrosativer Stress

Nitroglycerin war als Dynamit Quelle des Reichtums von Alfred Nobel. Seit 100 Jahren wusste man, dass Nitroglycerin bei Herzbeschwerden Erleichterung verschafft – und doch brauchte es 100 Jahre, bis aufgeklärt war, dass Nitroglycerin zur Ausschüttung von Stickstoffmonoxid (NO) als Wirksubstanz führt. Dafür wurde drei amerikanischen Wissenschaftlern 1998 der Nobelpreis für Medizin verliehen. Der Zusammenhang zwischen Nitrosativem Stress (englisch auch NO/O-NOO-Stress-Syndrom, ausgesprochen „No, oh no!“) und Multisystem-Erkrankungen wurde erst in den letzten zehn bis fünfzehn Jahren erforscht. Prof. Pall (Washington) und Dr. Kuklinski (Rostock) ist die Erkenntnis zu verdanken, dass Nitrosativer Stress und die dadurch ausgelösten Mitochondriopathien die Symptomenvielfalt zahlreicher chronischer Zivilisationskrankheiten erklären und warum der Einsatz vielfältiger, differenziert ansetzender Antioxidanzien, Vitamine und Pflanzenstoffe kausale Therapie ist.

Unter „Nitrosativem Stress“ versteht man, in Analogie zum „Oxidativen Stress“, die überschießende Bildung des Radikals Stickstoffmonoxid (NO) und seiner Folgeprodukte Peroxinitrit, Nitrotyrosin und Nitrophenyllessigsäure.

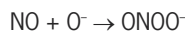
Stickstoffmonoxid kann in fast allen Zellen des menschlichen Körpers aus der Aminosäure L-Arginin gebildet werden. Als Nebenprodukte dieser Reaktion entstehen Citrullin und Wasser. In physiologischer Konzentration ist NO an einigen Körperfunktionen maßgeblich beteiligt. NO ist auf Grund seiner hohen Bindungsfähigkeit zu Hydroxyl-, Peroxyl-, Tyroxylgruppen und Superoxid ein guter Radikalfänger. NO hemmt die Aggregation von Thrombozyten und erhöht die Insulinsensibilität.

Die Bildung von NO wird über vier Isoenzyme der NO-Synthetase (NOS) gesteuert:

- Durch induzierbare NOS in Zellen des Immunsystems (z. B. Makrophagen, neutrophile Granulozyten) wird die NO-Bildung durch Endotoxine, Zytokine, aber auch durch verschiedene Medikamente und Fremdstoffe induziert. So gebildetes NO wirkt zytotoxisch und dient der Abwehr und Bakterieneliminierung.
- Mittels endothelialer NOS in den inneren Gefäßwänden gebildetes NO bewirkt eine Dilatation von Blutgefäßen und Bronchien.
- In den Nervenzellen durch neuronale NOS gebildetes NO wirkt als Neurotransmitter, indem es die Sekretion von Glutamat im präsynaptischen Spalt induziert, wodurch der Nervenimpuls weitergeleitet wird.
- Durch mitochondriale NOS synthetisiertes NO reguliert wichtige Funktionen des Stoffwechsels von Mitochondrien.

Verschiedenste Stressoren (s. u.) induzieren eine erhöhte Bildung von NO und seines noch

aggressiveren Metaboliten Peroxinitrit nach der Gleichung:



Dass Peroxinitrit (ONOO⁻) aus der Verbindung von Stickoxid (NO) und Superoxid (O⁻) hervorgeht, erklärt die enge Beziehung von nitrosativem und oxidativem Stress.

Dabei entsteht ein biochemischer Circulus vitiosus, der komplexe zellschädigende Reaktionen zur Folge hat und der selbst dann bestehen bleibt, wenn die auslösenden Stressoren abgebaut sind.

Unphysiologische Bildung von Stickoxid / Peroxinitrit

Auslöser bzw. verstärkende Faktoren, die zu einer dekompensierten NO/ONOO-Bildung führen, sind:

- bakterielle, parasitäre und virale Infektionen (30-fache Steigerung der NO-Bildung!)
- physische Traumata, insbesondere im Kopf- und Halsbereich, Instabilitäten der HWS (so genannter „tanzender Dens axis“)
- schwere psychische Traumata
- starke geistige und körperliche Belastung
- toxische Belastung mit Umweltgiften und Chemikalien (Insektizide, Pestizide, Farbstoffe, Lösungsmittel, Konservierungsmittel, Schwermetalle)
- nitratreiche Ernährung (Geräuchertes, Gepökeltes, mit Nitrat konserviertes, mit Stickstoff überdüngtes Gemüse)

- Medikamente, die direkt in die Mitochondrien-Funktion eingreifen (z. B. Antibiotika, Beta-Blocker, Nitrate, Statine, Potenzmittel, Arginin, Analgetika, Enalapril)
- kohlenhydratreiche Ernährung
- unverträgliche Nahrungsmittel.

Die übermäßige Bildung von Stickoxid und Peroxinitrit-Radikalen initiiert komplexe biochemische Folgereaktionen:

- Die Blockade von mitochondrialen Enzymen der Atmungskette führt zu sekundärem ATP-Mangel durch Hemmung der Aconitase im Citratzyklus und zur Aktivierung der anaeroben Glykolyse, die nur einen Bruchteil der üblichen ATP-Menge liefert und die Mitose-Rate steigert. Daraus resultiert ein höheres Krebsrisiko sowie körperlich-geistige Leistungsschwäche. Nicht verwertbare Glukose wird in Fettsäuren umgewandelt. CRP und LDL-Cholesterin entstehen vermehrt. Es kommt zu vermehrter intrazellulärer Säurebildung (Azidose) mit weiterer Verminderung von Enzymaktivitäten. Dies zeigt sich im massiv erhöhten Laktat/Pyruvat-Quotienten.
- Der Energiemangel führt zur Aktivierung von Glutamat-Rezeptoren. Glutamat verdrängt das den Rezeptor im Ruhezustand blockierende Magnesium und bewirkt über den erhöhten Einstrom von Kalzium-Ionen in postsynaptische Nervenzellen einen Funktionsverlust mit Zellapoptose (bei M. Alzheimer, M. Parkinson, Amyotropher Lateralsklerose) bis hin zum Absterben dieser Nervenzellen. Kalzium aktiviert darüber hinaus die NO-Synthetase, wodurch die NO-Konzentration in der Zelle und somit oxidativer und nitrosativer Zellstress weiter zunehmen.
- Durch Aktivierung der Cyclooxygenase und die Stimulierung proinflammatorischer Zytokine werden die zelluläre Abwehr stimuliert und Entzündungskaskaden in zahlreichen Organen ausgelöst. Proteine werden citrulliert. Diese haben Antigencharakter und lösen Autoimmunopathien mit sekundären aseptischen Entzündungen (entzündliche Arthralgien, rheumatoide Arthritis) aus.
- Auch über die Stimulation des nukleären Faktors kappa B (NFkB) kommt es zu einer proinflammatorischen Stoffwechsellage. Peroxinitrit inaktiviert die Kalzium-Pumpe, wodurch der intrazelluläre Kalziumspiegel (mit den bei den Nervenzellen erläuterten Folgen) steigt. Kalzium-Ionen aktivieren ihrerseits iNOS und NFkB.



- NO erhöht die Histamin-Bildung, und Histamin kann wiederum die NO-Bildung steigern. Beides erhöht die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke.
- Die starke Affinität von NO zu FeS-haltigen Enzymen und die damit verbundene Aktivitätseinschränkung dieser Enzyme führt zur Beeinträchtigung des Schilddrüsenstoffwechsels (Peroxidase) und der Häm-Synthese (Ferrocholestase).
- Die Hemmung der 7 α -Hydroxylase in der Leber führt zu einer diätresistenten Erhöhung von Cholesterin, da die Umwandlung von Cholesterin in Gallensäuren gestört ist.
- Der gestörte Cholesterin-Stoffwechsel und die starke Affinität von Peroxynitrit zu aromatischen Aminosäuren (z. B. Tryptophan, Tyrosin) beeinträchtigt nicht nur die Bildung von Steroidhormonen und Katecholaminen, sondern auch die Bildung von Serotonin und Melatonin.
- Da NO zu Superoxid eine wesentlich höhere Bindungsfähigkeit hat als dieses zur Superoxiddismutase (SOD), werden wichtige Entgiftungssysteme gehemmt.
- Ein Vitamin-B12-Mangel resultiert aus dem bei Nitrostress vermehrten Verbrauch an Vitamin B12, das als NO-Fänger fungiert. Bei Vitamin-B12-Mangel fällt vermehrt Homocystein an. Im Citratzyklus ist Vitamin B12 Coenzym der Methylmalonyl-CoA-Mutase. Bei Hemmung des Citratzyklus wird Methylmalonsäure vermehrt ausgeschieden.

Symptomatik

Die klinischen Symptome bei Nitrosativem Stress sind unspezifisch und abhängig von auslösenden Faktoren, Konstitution und genetischer Disposition, wobei lokale Intensität und Erkrankungsschwerpunkte variieren, was die diagnostische Einordnung erschwert.

Letztlich erklären sich die Symptome als Folge der beschriebenen Mitochondriopathie, die alle Organsysteme erfassen kann.

Klinisch im Vordergrund stehen: Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Müdigkeit, chronische Schmerzen, Angst und Panikattacken, Immunstörungen, Schlafstörungen, Kreislaufdysregulation, Enteropathien, Nahrungsmittel-Unverträglichkeiten und Störungen des Hormonhaushaltes.

Folgende klinische Syndrome werden mit nitrosativem Stress in Verbindung gebracht: Fibromyalgie, Multiple Chemische Sensitivität (MCS), Chronische Müdigkeit (CFS / Burnout) und Posttraumatische Belastungsstörungen.

Für all diese Symptomen-Komplexe sollte diagnostisch und therapeutisch daher auch Nitrostress als Ursache in Betracht gezogen werden.



Abb. 1: Einflussfaktoren, Auswirkungen und mögliches Diagnoseschema

Darmsanierung	Mikronährstoffe	Weitere
<ul style="list-style-type: none"> - Finden und Ausgleichen von Schwächen und Belastungen (vgl. separate Grafik) - Abwehrschwäche (slgA 1 + 2) - Verdauungsschwäche (Galle, Pankreas) - Nahrungsmittel-Unverträglichkeit / -Allergie (elgE + elgG) - akute und chronische Entzündung (Gluten, Parasiten, Pilze, Dysbiose) - LOGI-Kost - Meiden von: nitratreichen Nahrungsmitteln (NO) unverträglichen Nahrungsmitteln (Histaminose) - Fasten 	<ul style="list-style-type: none"> - optimale Grundversorgung plus: - Vit. B12, Biotin, Folsäure (NO-Senkung) - Vit. B1, Alpha-Liponsäure (CO-Faktoren, Pyruvat-DH) - Vit. B3, B5 (Co-Faktoren A-CoA, Baustein NADH) - Vit. B2, CoQ10 (Redoxsubstrat in Atmungskette) - Vit. B6, (Myelin- u. Neurotransmitter - Synthese; - Cave Parkinson - Vit. C (Oxidationsschutz) - Vit. D (Entzündungen, Autoimmun-Krankheiten) - Vit. E (NO Fänger, bei Netzhaut-Erkrankung) - Mengen- und Spurenelemente nach Bedarf: Mg, K, Mn, Mb, Fe - Glutathion (Infusionen) - Lecithin (Remyelinisierung, Membranschutz) - Taurin (Ca-Fänger, bei Epilepsie und Netzhauterkrankung) - Omega-3-Fettsäuren (Epitelschutz) 	<ul style="list-style-type: none"> - Zeolithe z.B. FERULITH (Fa. Viathen) - Gingko (Superoxidfänger) - Pflanzenextrakte mit viel Antocyanen und Bioflavonen

Abb. 2: Therapieoptionen

Diagnostik

Zur richtigen Diagnostik ist eine gründliche Anamnese erforderlich, um erbliche (maternale Multisystemerkrankungen!) von erworbenen Formen (siehe auslösende Faktoren) der Erkrankung zu unterscheiden. Insbesondere eine Instabilität der HWS wie Kukulinski bei 70 % der von ihm untersuchten Patienten als eine Ursache von Nitrostress nach. Nach seiner Meinung kann die unbehandelte HWS-Instabilität mit sekundärem Nitrosativem Stress Ursache für Demenzzentwicklung sein.

Besonderen Stellenwert hat die Labordiagnostik von Urin und Blut.

Im Urin werden Citrullin, Nitrophenyllessigsäure sowie Methylmalonsäure untersucht. Erhöhte Citrullin- bzw. Nitrophenyllessigsäure-Werte sind Marker für eine erhöhte NO-Bildung. Vermehrte Methylmalonsäurebildung deutet auf einen Vitamin-B12-Mangel (sensitiver als Vitamin-B12-Bestimmung im Serum). Im Blut zeigt ein größerer Laktat/Pyruvat-Quotient Störungen des



Dr. Peter Rosler

widmete sich von Anfang an der Mikrobiologie. 1988 kam er in Kontakt mit der Komplementärmedizin.

Diese Kenntnisse nutzend gründete er 1994 Vitatest Medizinische Labordiagnostik in Wildflecken/Rhön. Kontinuierlich ergänzte er die zur Damsanierung nötige Stuhldiagnostik mit spezieller Blutdiagnostik (wie IgE- und IgG-Allergie, Präventivmedizin) sowie spezieller Urindiagnostik für Ausleitung und Entgiftung (wie Leaky-Gut, Übersäuerung und ADHS).

Kontakt:
D-97772 Wildflecken
Tel.: 09745 / 91910

Energiestoffwechsels (auch bei NO-Überschuss) an. Perox- und Imanox-Werte sind Gradmesser der oxidativen Belastungs- bzw. Entlastungs-Kapazität. Nitrotyrosin-Werte im Blut, wie die seines Abbauproduktes Nitrophenyllessigsäure, korrelieren mit der NO- und ONOO-Bildung bei Nitrostress. Sie sind Marker für die oxidative Proteinschädigung.

Entsprechend der individuellen Symptome kann die zusätzliche Untersuchung weiterer Parameter sinnvoll sein:

- **Blutdiagnostik:** Mikronährstoffe (Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente), S100, proinflammatorische Zytokine, zellulärer Immunstatus, oxidativer Stress, reduziertes Glutathion, SOD, Serotonin, Melatonin, GABA, Adrenalin, Noradrenalin, Cortisol, Hormonstatus (Sexualhormone, Schilddrüse), Stoffwechselparameter, Fettsäurenstatus, Aminosäurenstatus, Allergiediagnostik
- **Urindiagnostik:** Sander-Test (Übersäuerung)
- **Umweltanalytik:** Insektizide, Fungizide, PCB u. ä., Schwermetalle
- **Stuhldiagnostik:** Verdauungsscheck, intestinale Neurotransmitter (Histamin, Serotonin), differenzierte Schleimhaut-Abwehr (slgA1, slgA2, elgE, elgG, Defensin), Entzündungsparameter (z. B. Calprotectin, CRP, Anti-Gliadin)

Therapie

Die therapeutische Strategie zielt auf Ursachenbeseitigung. Maßnahmen sind:

- Ernährungsumstellung auf sog. LOGH (Low glyceimic insulinemic) Kost mit wenig Kohlenhydraten und hohem Fettanteil. Meiden von nitratreichen Nahrungsmitteln (gepökelte Fleisch- und Wurstwaren, Blatt- und Wurzelgemüse aus konventionellem Anbau im Winter und Frühjahr), dafür vermehrt Biokost.
- Substitution von Mikronährstoffen:
 - Vitamin B12 oder Methyl-Cobalamin (zur NO-Senkung) plus Biotin und Folsäure (da Bedarf bei B12-Gabe steigt)
 - Vitamin B1 und α -Liponsäure (Co-Faktoren der Pyruvatdehydrogenase)
 - Vitamin B3 und B5 (Co-Faktoren Acetyl-CoA, NADH-Baustein)
 - Vitamin B2 und Co-Enzym Q10 (Redoxsubstanzen der mitochondrialen Atmungskette)
 - Vitamin B6 (Aktivierung von Myelin- und Neurotransmitter-Synthese; nicht bei M. Parkinson!)
 - Vitamin C (Oxidationsschutz)
 - Vitamin D (bei Entzündungen, Autoimmunerkrankungen, verbessert Dopaminwirkung)
 - Vitamin E (NO-Fänger, bei Erkrankungen der Netzhaut)
 - Omega-3-Fettsäuren (bei Defizit)
 - Lecithin (Remyelinisierung und Membranschutz)
 - Taurin (intrazellulärer Kalzium-Fänger, bei Epilepsie und Retinaerkrankungen)
 - Spuren- und Mengenelemente nach Bedarf: Magnesium, Kalium, Zink (Vorsicht bei Nierenfunktionsstörung), Selen, Kupfer, Mangan, Molybdän, Eisen (bei entleerten Fe-Speichern, oft angezeigt durch überhöhtes Ferritin)
 - Glutathion (Infusionen)
- Zeolithe (binden Toxine und Schwermetalle ohne Mobilisationseffekt), z. B. in Verbindung mit Curcumin, Humulon, OPC und Zimt-

aldehyd, die die Effekte des Zeolith positiv unterstützen

- Ginkgo biloba (Superoxidfänger)
- Pflanzen- und Kräuterextrakte mit hohem Anthocyan- und Bioflavon-Gehalt (chelatieren Schwermetalle, hemmen NO-Synthasen, neutralisieren NO, dadurch antientzündlich)
- Darmsanierung (Optimierung von Ernährung und Verdauung, Eliminierung von Nahrungsmittel-Unverträglichkeit / -Allergie, Entzündungstherapie (Schonkost, Harmonisierung der Neurotransmitter, Stärkung der Schleimhautabwehr)

Fazit

Nitrosativer Stress hängt eng mit den veränderten Ernährungs- und Lebensgewohnheiten der modernen Gesellschaft zusammen. Er lässt sich durch validierte aktuelle Labordiagnostik gut nachweisen. Daraus ergeben sich für zahlreiche chronische Zivilisationskrankheiten, meist Multimorbiditäten bzw. Multiorganerkrankungen, neue chancenreiche Therapieansätze. Besonders sind diese auch präventiv sinnvoll, d. h. bevor veränderte Laborwerte zu klinisch-manifesten Symptomen führen können.



Literaturhinweise

Pall, M.L.: Explaining "Unexplained Illnesses": Disease Paradigm of Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensivity, Fibromyalgia, Post Traumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others. Harworth Medical Press, 2007
www.martinpall.info
www.nitrostress.de
Kuklinski, B.: Praxisrelevanz des nitrosativen Stress, 1. und 2. Mitteilung. OM& Ernährung 2008, Nr. 124 und 125
Kersten, W.: Paradigmenwechsel im Verständnis Chronischer Zivilisationskrankheiten. Komplement. intergr. Med. 04/2009, 7-15