

GANZIMMUN

Nitrostress®

In Analogie zum oxidativen Stress, bei dem freie Sauerstoff-Radikale das Gleichgewicht im Körper zugunsten Oxidationsfördernder Prozesse verschieben, spricht man bei der überschießenden Bildung des Radikals Stickstoffmonoxid (NO•) und seiner Folgeprodukte Peroxinitrit, Nitrotyrosin und Nitrophenyllessigsäure vom Nitrostress.

Stickstoffmonoxid (NO) ist ein freies Radikal, das in fast allen Zellen des menschlichen Körpers gebildet werden kann. Aufgrund seiner geringen Größe und hohen Lipophilie diffundiert NO rasch durch biologische Membranen. Es besitzt eine kurze Wirkungsdauer, entfaltet dafür aber eine hohe biologische Aktivität. Mit Sauerstoff reagiert NO aufgrund seiner Kurzlebigkeit schnell zu Nitrit und Nitrat.

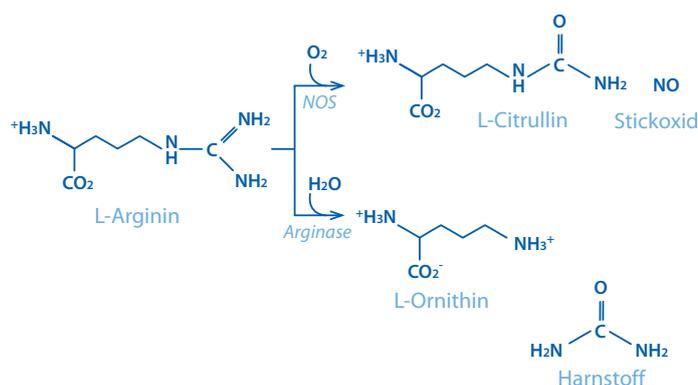
Die Bildung von NO erfolgt durch das Enzym NO-Synthetase aus L-Arginin. Als Nebenprodukt dieser Reaktion entstehen Citrullin und Wasser.

Info

Der Nachweis von Citrullin im Urin ist Marker für die NO-Bildung.

In physiologischen Konzentrationen ist NO an einigen vitalen Funktionen maßgeblich beteiligt. Vier Isoenzyme der NO-Synthetase steuern die Bildung von NO:

- Die induzierbare NOS (iNOS) befindet sich in Zellen des Immunsystems (z.B. Makrophagen, neutrophile Granulozyten). Das auf diese Weise gebildete NO wirkt zytotoxisch und dient der Abwehr und Eliminierung von Bakterien. Die NO-Synthese wird induziert durch Endotoxine und Zytokine, wie z.B. INF- γ und TNF- α , aber auch durch verschiedene Medikamente und Fremdstoffe.
- Die endotheliale NOS (eNOS) befindet sich in der zum Gefäßlumen gerichteten inneren Wandschicht der Blutgefäße. Endothelial gebildetes NO wirkt vasodilatierend. Es passiert die Gefäßmuskelschicht und ist durch Aktivierung der Guanylatcyclyase an der Bildung von cGMP beteiligt. Dieser Botenstoff bewirkt eine Dilatation der Gefäße sowie auch der Bronchien und sorgt somit für eine verbesserte Durchblutung des Gewebes. NO senkt auch den pulmonalen Gefäßwiderstand.



NOS: NO-Synthetase

Metabolismus von L-Arginin

- Das durch die neuronale NOS (nNOS) in den Nervenzellen gebildete NO ist als Neurotransmitter wirksam. NO induziert die Sekretion von Glutamat im präsynaptischen Spalt. Hierdurch wird der neuronale Impuls weitergeleitet.

Eine weitere physiologische Funktion von NO besteht in der Regulation von Redox-Reaktionen. Als ungeladenes gasförmiges Molekül ist NO in der Lage, alle Gewebe zu passieren. NO bindet an intrazelluläre Enzyme.
- Das durch die mitochondriale NOS synthetisierte NO übt wichtige Funktionen in den Mitochondrien aus. Es reguliert dort den mitochondrialen Stoffwechsel für Zell-Synthese, Proliferation, Apoptose sowie den Sauerstoffverbrauch.

Aufgrund seiner hohen Affinität zu Hydroxyl-, Peroxyl-, Tyroxylgruppen und Superoxid erweist sich NO als ein guter Radikalfänger. In physiologischer Konzentration verhindert NO die Lipidperoxidation. Weitere biologische Aufgaben sind die Hemmung der Thrombozytenaggregation sowie die Erhöhung der Insulinsensibilität.

Auswirkungen der erhöhten NO-Synthese

Verschiedenste Stressoren induzieren eine erhöhte NO-Synthese mit Bildung von Stickoxiden, die sich gravierend auf die Funktionsfähigkeit verschiedenster Organe und Organsysteme auswirken kann.

Initiiert wird diese Reaktion vor allem durch Entzündungsreaktionen: Proinflammatorische Zytokine (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ) stimulieren die zelluläre Immunantwort. Die vermehrt aktivierten Makrophagen und Leukozyten erhöhen die NO-Synthese über die iNOS.

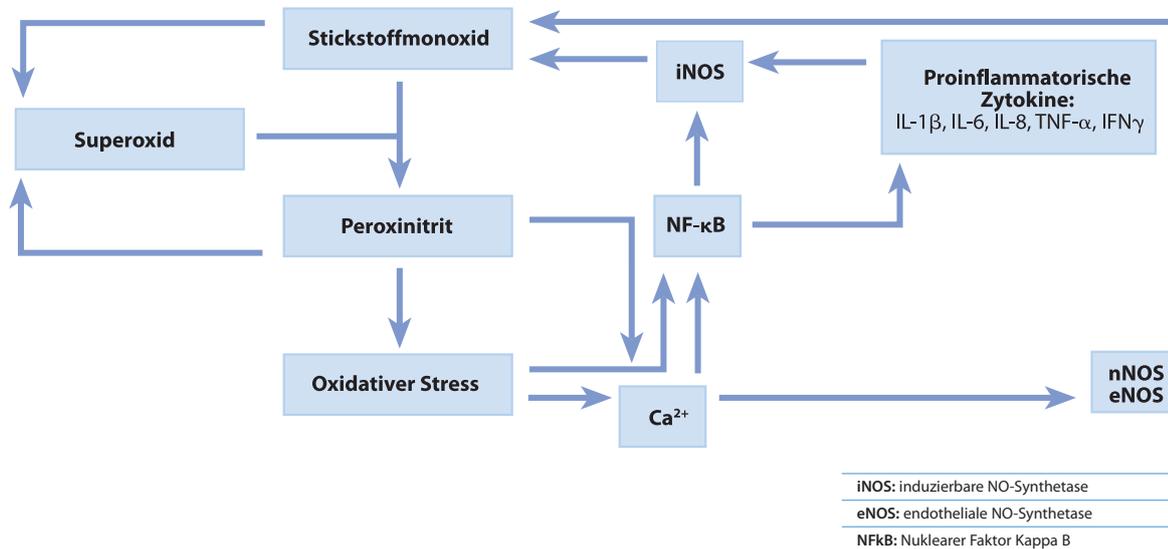
Weitere Quellen für die vermehrte NO-Bildung sind Fremdstoffexpositionen (vornehmlich durch Chemikalien, Schwermetalle), Medikamente (z.B. häufige Antibiotikatherapie, Zytostatika, Statine, Langzeitnitrate, Potenzmittel), Nikotin, physischer und psychischer Stress, Bewegungsmangel oder starke körperliche Belastung mit erhöhtem Sauerstoffverbrauch.

Zahlreiche Nitrit- und Nitrat-Lieferanten begünstigen die Anhäufung von NO: so beispielsweise Stickstoffdünger in der Landwirtschaft, Lebensmittelzusätze, Konservierungsstoffe von Fleisch- und Wurstwaren, Getränke, Trockenmilch, Blatt- und Wurzelgemüse.

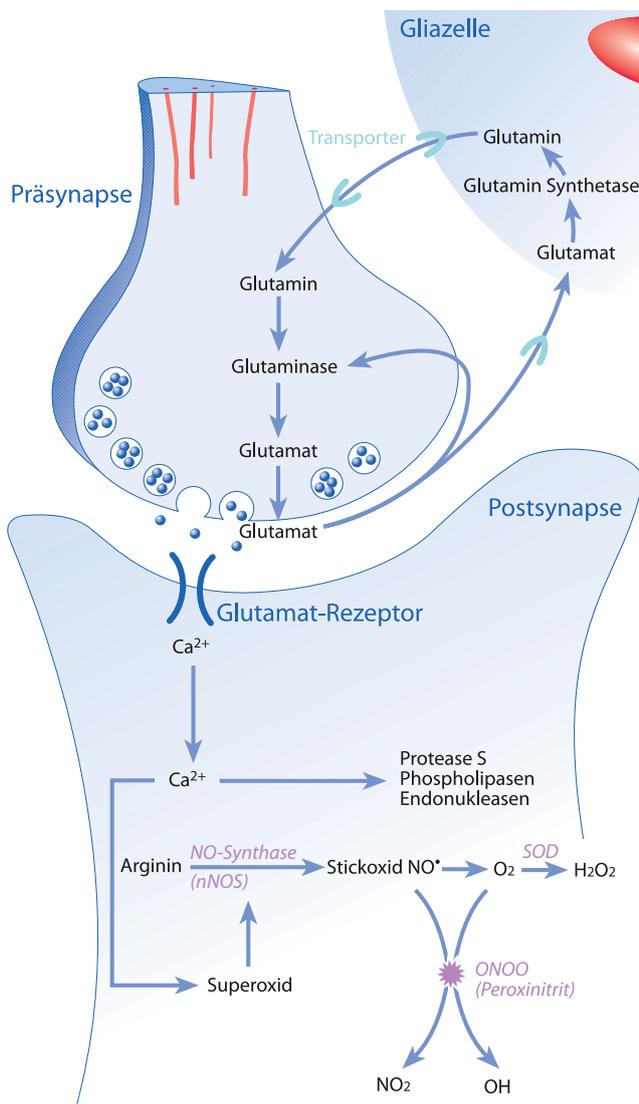
Die Auswirkungen einer übermäßigen NO-Bildung und der hieraus entstandenen Folgeprodukte erstreckt sich entsprechend der umfangreichen physiologischen Funktionen von NO auf eine Vielzahl von Organfunktionen. NO besitzt eine starke Affinität zu Eisen (Fe-) und Eisensulfid (FeS) - haltigen Enzymen. Hohe Mengen an NO hemmen Enzyme der mitochondrialen Atmungskette. Der hierdurch bedingte ATP-Verlust betrifft vor allem Zellen mit einem hohen Energiebedarf wie neuronale Zellen, die Muskulatur, Herzmuskel und Zellen des Immunsystems.

Eine Folge des Energiemangels ist die Aktivitätserhöhung des Glutamatrezeptors. Glutamat stellt den wichtigsten exzitatorischen Neurotransmitter dar. Glutamat gelangt über den präsynaptischen Spalt zu seinem spezifischen Rezeptor im postsynaptischen Teil der nachfolgenden Nervenzelle. Glutamat verdrängt das den Rezeptor im Ruhezustand blockierende (und damit stabilisierende) Magnesium und öffnet den Rezeptorkanal mit der Folge eines Influx von Calcium-Ionen und einem Anstieg der intrazellulären Calcium-Konzentration. Unter Nitrostress wird dieser Mecha-

nismus verstärkt. Aufgrund des herabgesetzten Energieniveaus ist der ATP-abhängige Magnesiumblock des Glutamat-Rezeptors beeinträchtigt. Dies hat einen erhöhten Einstrom von Calcium-Ionen in die postsynaptische Nervenzelle zur Folge. Weitere Signale werden wegen der erhöhten Aktivierung des Glutamat-Rezeptors und der hiermit verbundenen höheren Erregungsschwelle kaum mehr wahrgenommen und weitergeleitet. Ein dauerhaft erhöhter Calciumgehalt führt schließlich zum Funktionsverlust und Absterben der Nervenzelle.



Der Stickoxid/Peroxinitrit-Zyklus



Protease S: Eiweiß-spaltendes Enzym

Phospholipasen: Enzyme, die Phospholipide in Fettsäuren spalten

Endonukleasen: Enzyme, die die Spaltung von Ribo- und Desoxyribonukleinsäuren katalysieren

SOD: Superoxiddismutase

Calcium wiederum aktiviert die NO-Synthetase, die Folge ist ein Anstieg der intrazellulären NO-Konzentration und Zunahme des intrazellulären oxidativen und nitrosativen Zellstresses.

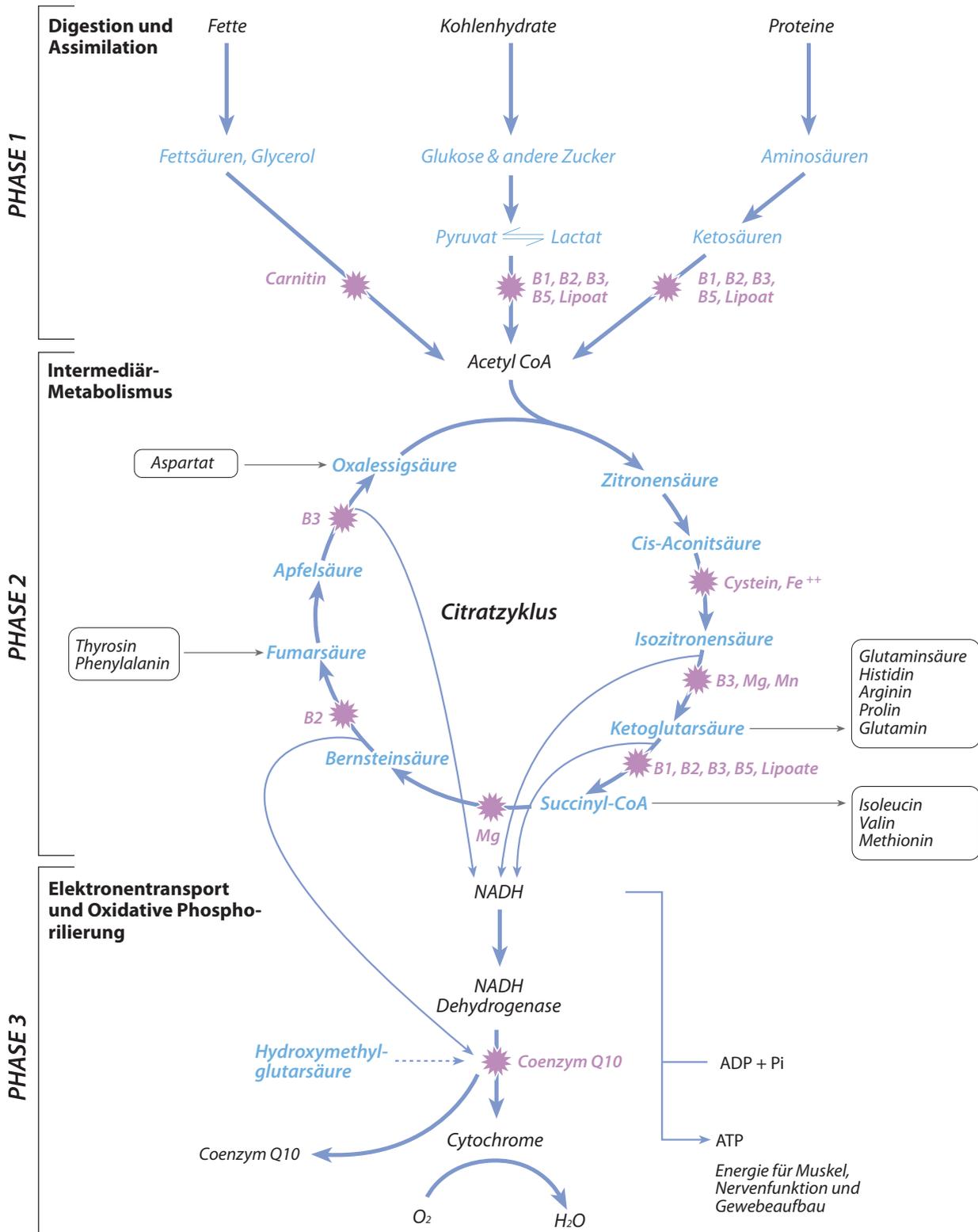
NO und der Energiestoffwechsel

Pathologisch erhöhte NO-Konzentrationen induzieren ein chronisches Energiedefizit. Aminosäuren, Fette und Eiweiß können nicht mehr energetisch verwertet werden.

Der Citratzyklus bildet die zentrale Schaltstelle des gesamten Stoffwechsels. In ihm laufen die Abbauwege der Kohlenhydrate, Fette und Proteine in Form der aktivierten Essigsäure (Acetyl-CoA) zusammen. Acetyl-CoA wird unter Energiegewinnung metabolisiert. Neben GTP entstehen die Reduktionsäquivalente NADH/H und $FADH_2$, die in der Atmungskette zur Herstellung von ATP genutzt werden.

Darüber hinaus ist der Citratzyklus über seine Zwischenprodukte Ausgangspunkt für einige Biosynthesen. So dient z.B. α -Ketoglutarat als Baustein für die Bildung der Aminosäuren Glutamin, Arginin, Prolin. Aus Succinyl-CoA wird Deltaaminolävulinsäure erzeugt, der Rohstoff der Häm-Biosynthese. Oxalacetat ist Ausgangsstoff für die Gluconeogenese. Hohe NO-Konzentrationen hemmen die Aconitase und verhindern damit die Konversion von Citrat zu Isocitrat. Dies hat eine Blockade aller weiteren Stoffwechselwege des Citratzyklus zur Folge:

Eiweiß-, Fett- und Aminosäuren können nicht mehr metabolisiert werden. Die Beeinträchtigung des Zitronensäurezyklus führt zu einer mangelhaften Bereitstellung von NADH und $FADH_2$. Der mitochondrialen Atmungskette steht somit keine ausreichende Redoxsubstanz zur ATP-Synthese zur Verfügung.



Zusätzliche Stoffwechselbeschleunigungen (z.B. körperlicher/geistiger Stress, Infektionen oder kohlenhydratreiche Ernährung) steigern die NO-Synthese um ein Vielfaches. Es entsteht ein extrem hohes Energiedefizit, da ebenso die Fettsäureoxidation sowie der Abbauweg der Kohlenhydrate (Glykolyse) blockiert sind.

Pyruvat wird im Rahmen der Glykolyse aus Glukose gebildet. Es entsteht außerdem aus dem Abbau der Aminosäuren Glycin, Alanin, Serin und Cystein. Bei ausreichender Energiebereitstellung erfolgt mit Hilfe der Pyruvatdehydrogenase die Umwandlung von Pyruvat zu Acetyl-CoA. Bei Nitrostress ist dieser wichtige Stoffwechselweg jedoch aufgrund der herabgesetzten Enzymaktivität beeinträchtigt. Pyruvat wird nicht in Acetyl-CoA konvertiert, sondern vornehmlich zu Laktat reduziert.

Info

Störungen des Energiestoffwechsels werden durch die Ermittlung der Laktat/Pyruvat-Ratio erfasst. Ein erhöhter Quotient zeigt eine verschlechterte Energiebilanz an.

Folgen des gestörten Citratzyklus durch NO-Überschuss sind die Anhäufung von Laktat sowie die Drosselung der NADH_2 -Bildung. Die verstärkte NO-Einwirkung führt darüber hinaus zu einer irreversiblen Schädigung des mitochondrialen Genoms mit Genschäden, die maternal vererbt werden.

NO und der Glutathionstoffwechsel

Eine NO-Synthesesteigerung hat auch negative Auswirkungen auf das Entgiftungssystem: Es kommt zu einer Aktivitätseinschränkung von Katalasen sowie Cytochrom-P450-Enzymen. Glutathion wird überwiegend nitrosiert, die ATP-abhängige Glutathionsynthese ist vermindert. Folglich können sich toxische Metabolite wie z.B. Oxy-LDL oder Homocystein anhäufen.



➔ Mehr Information zu Glutathion finden Sie in unserer Fachinformation 0005 „Glutathion-Stoffwechsel“

NO und der Cholesterinstoffwechsel

Chronischer Energiemangel ist bei Nitrostress vergesellschaftet mit massiven Stoffwechseldefiziten. Dies betrifft auch den Cholesterinstoffwechsel:

NO inhibiert die 7α Hydroxylase in der Leber. Hieraus resultiert eine diätresistente Cholesterinämie, da die Konversion von Cholesterin zu Gallensäuren blockiert ist. Gallensäuren

renmangel führt zu einer Maldigestion (gestörte Fettverdauung mit erhöhter Stuhlfrequenz). Aufgrund des gestörten Cholesterinstoffwechsels ist auch die Steroidhormonbiosynthese erheblich beeinträchtigt.

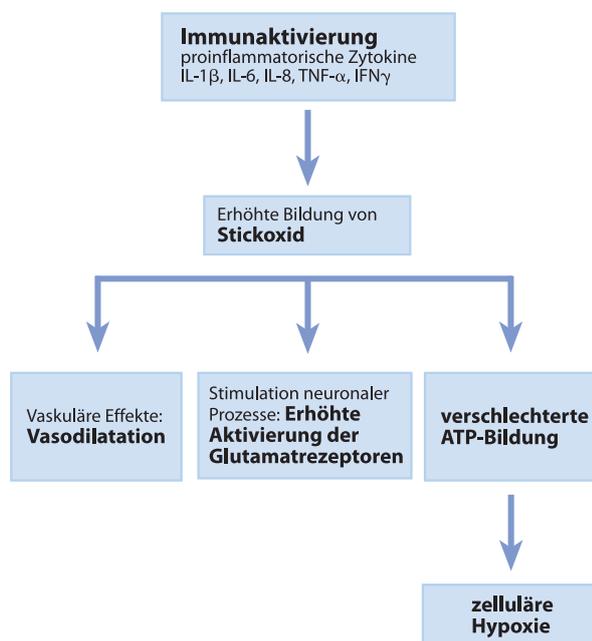
NO und Vitamin B12-Mangel

Cobalamine bilden eine Stoffgruppe, deren wichtigster Vertreter das Vitamin B12 ist. Vitamin B12 ist ein bedeutender NO-Fänger und wird auch als Antidot bei Cyanid- bzw. Blausäurevergiftungen eingesetzt.

Vitamin B12 fungiert als Kofaktor bei der Methionin-Synthese aus Homocystein. Bei Vitamin B12-Mangel fällt vermehrt Homocystein an, das einen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt und auch im Zusammenhang mit Demenzerkrankungen steht. Vitamin B12 ist auch am Citratzyklus beteiligt: es fungiert als Coenzym der Methylmalonyl-CoA-Mutase, die Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA katalysiert. Ist dieser Stoffwechselweg gehemmt, kommt es zu einer vermehrten Ausscheidung von Methylmalonsäure. Die Konsequenzen für den Citratzyklus bestehen in einer starken Beeinträchtigung der Fettsäuresynthese, Glykoly-

se, Gluconeogenese sowie Anreicherung von Propionyl-CoA, aus dem Methylcitrat gebildet wird. Methylcitrat wiederum supprimiert die Aconitase und verstärkt damit die inhibitorische Wirkung von NO auf den Citratzyklus.

Die indirekte Folge des Nitrostresses ist ein vermehrter Verbrauch von Vitamin B12, das als NO-Fänger fungiert. Hieraus resultiert ein Vitamin B12-Mangel.



Die erhöhte Stickoxidbildung: Ursache und Auswirkung

Info

Als funktioneller Marker des Vitamin-B12-Mangels steht die Bestimmung von Methylmalonsäure im Urin zur Verfügung.

Weitere Folgen des Nitrostresses

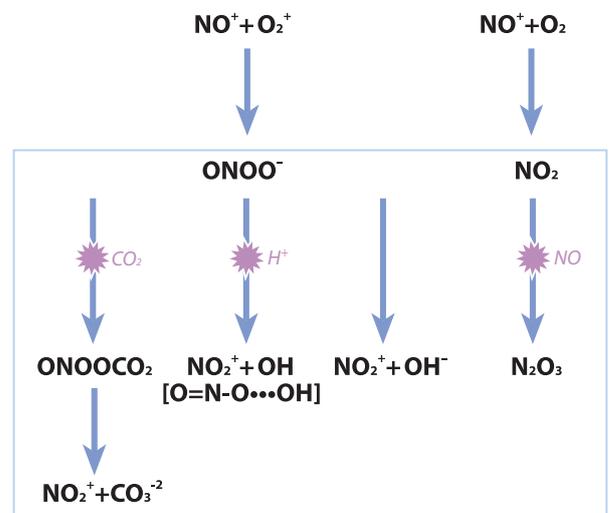
NO erhöht die Entzündungsbereitschaft des Organismus durch Aktivierung der Cyclooxygenase-Enzyme (COX-Enzyme, Enzyme der Prostaglandinsynthese). Es entsteht ein Circulus vitiosus: Entzündungszellen bilden Hyperoxid. Die vermehrt freigesetzten Zytokine stimulieren wiederum die NO-Synthese. Aseptische (nicht bakterielle) Entzündungsreaktionen befallen vor allem Gelenke, Wirbelsäule und Haut.

NO erhöht die Histaminbildung. Gleichermäßen kann Histamin die NO-Synthese steigern. Beides hat eine erhöhte Permeabilität der Blut-Hirnschranke zur Folge. Eine übermäßige NO-Bildung steigert die Bildung von krebserregenden Nitrosaminen im Körper und erhöht so das Risiko, an Krebs zu erkranken.

Die starke Affinität von NO zu FeS-haltigen Enzymen und die damit verbundene enzymatische Aktivitätseinschränkung führt außerdem zu einer Beeinträchtigung des Schilddrüsenstoffwechsels (Peroxidase) sowie der Hämsynthese (Ferrochelatase).

Das NO-Folgeprodukt Peroxynitrit

Die durch NO-Überschuss ausgelösten Pathomechanismen werden durch dieses nitrosative Folgeprodukt potenziert: Peroxynitrit geht aus der Verbindung zwischen Stickoxid und Superoxid hervor, wodurch nitrosativer und oxidativer Stress miteinander in Verbindung stehen. Superoxide bilden sich bei Stoffwechselprozessen im Zuge der Reduktion molekularen Sauerstoffs z. B. in der Atmungskette und können infolge ihrer hohen Reaktivität Zellstrukturen irreversibel zerstören.



Peroxynitrit, RNOS und relative freie Radikal-Derivate

The diagram shows the biological effects of peroxynitrite and related species:

- DNA Zerstörung und Fragmentierung
- Mitochondriale Enzymzerstörung
- Protein-Oxidation und Modifikation
- Lipid- Peroxidation

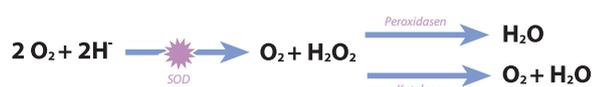
PARP Aktivierung

PARP (Poly-ADP-Ribose-Polymerase): Enzym, das die DNA-Reparatur Katalysiert

Wirkung von Peroxynitrit

NO hat eine deutlich höhere Affinität zu Superoxid als dieses zur Superoxiddismutase. Diese Tatsache ist von weitreichender Bedeutung, da die Superoxiddismutase (SOD) ein wirksamer Radikalfänger ist und in fast allen Zellen des Organismus vorhanden ist. Die Superoxiddismutase katalysiert die Umwandlung von Superoxidradikalen zu Sauerstoff und das weniger reaktive Wasserstoffperoxid, das durch Peroxidasen und Katalasen weiter abgebaut wird. Im katalytischen Zentrum der Superoxiddismutase sind Kupfer- und Zink oder Mangan enthalten, die an der Funktion des Enzyms maßgeblich beteiligt sind.

Durch die höhere Affinität von NO und Superoxid wird eines der wichtigsten Radikalfängersysteme im Organismus umgangen.



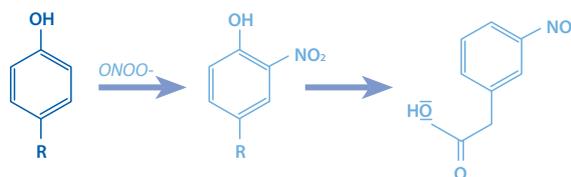
Wirkung des Superoxiddismutase

Peroxynitrit besitzt ein hohes Redoxpotential, ist hochtoxisch und reagiert aggressiver als alle Vorläufermoleküle. Die Auswirkung seiner destruktiven Wirkungsweise schlägt sich vor allem in einem chronischen Energiemangel der Zellen durch Senkung der ATP-Bildung nieder:

Peroxynitrit kann Enzyme der mitochondrialen Atmungskette (z.B. Cytochrom-C-Oxidase und die mitochondriale Mn-Superoxiddismutase) und des Citratzyklus (Aconitase) irreversibel hemmen. Darüber hinaus zerstört es die Struktur der Mitochondrienmembran irreparabel.

Peroxynitrit schädigt die FeS-haltigen DNA-Proteine in den Mitochondrien. Hierdurch wird die ADP-Ribose stimuliert, die über Beeinträchtigung des NAD/NADH-Mechanismus die ATP-Produktion senkt und den Zelltod herbeiführt. Peroxynitrit erweist sich ebenso als starkes Oxidanz. Es fördert die Lipidperoxidation und oxidiert die SH-Gruppen von Cystein, Methionin, Glutathion, Vitamin C, Harnsäure, Cholesterin.

Peroxynitrit besitzt eine starke Bindung zu aromatischen Aminosäuren (insbesondere Tryptophan und Tyrosin). Mit dem Phenolring der Aminosäure Tyrosin reagiert es zu 3-Nitrotyrosin. Nitrotyrosin wird zu Nitrophenyllessigsäure abgebaut.



Bildung und Abbau von Nitrotyrosin

Die Affinität zu den aromatischen Aminosäuren wirkt sich besonders nachteilig auf den Tryptophan- und Tyrosinmetabolismus aus und betrifft hierbei insbesondere die Neurotransmitter- und Hormonsynthese.

Peroxinitrit und der Serotoninstoffwechsel

Tryptophan übt eine wichtige Funktion im Leberstoffwechsel aus. Es kann in Niacin überführt und für die Biosynthese des Coenzym NAD eingesetzt werden. Ferner ist Tryptophan Ausgangssubstanz für die Serotonin- und Melatoninbildung.

Serotonin ist ein wichtiger Neurotransmitter. Es steuert den Gemütszustand, wirkt Stimmung aufhellend, entspannend und schmerzhemmend. Darüber hinaus bewirkt Serotonin eine Gefäßverengung in Lunge und Niere, in der Skelettmuskulatur eine Gefäßerweiterung. Hohe Konzentrationen finden sich im Darmtrakt. Serotonin regt die Darmperistaltik an. Als Bestandteil von Thrombozyten fördert es die Blutgerinnung.

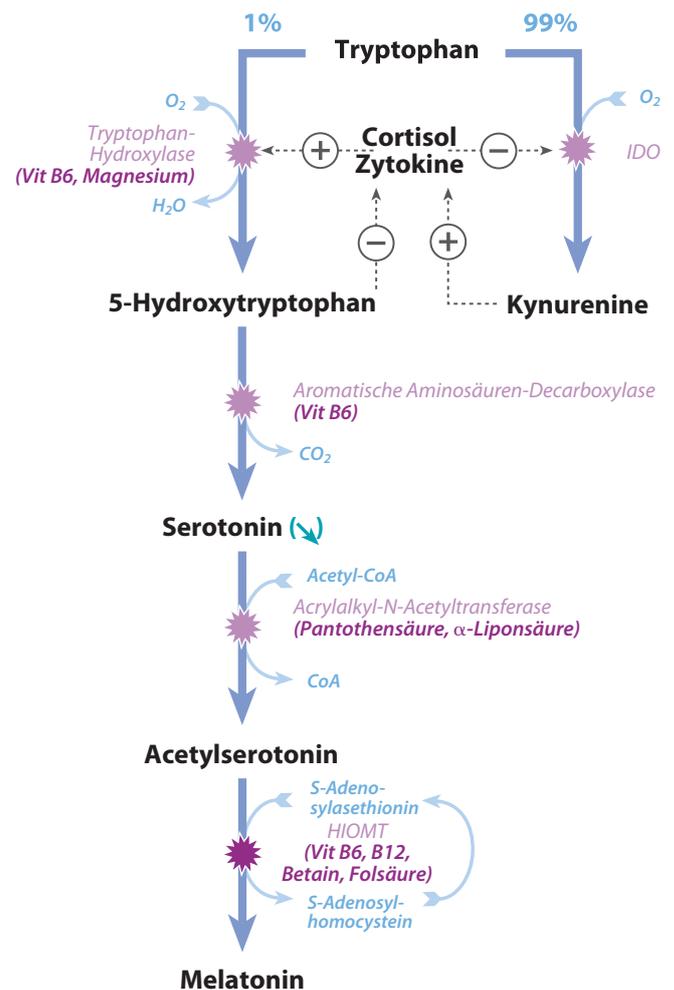
Melatonin ist maßgeblich an der Regulation des Wach-Schlaf-Rhythmus beteiligt, es fördert hierbei die Schlafperiode. Außerdem fungiert Melatonin als Radikalfänger.

Info

Nitrotyrosin sowie sein Abbauprodukt Nitrophenyl-essigsäure korrelieren mit der Peroxinitritbildung und dem Nitrostress.

Peroxinitrit und Katecholamine

Die Aminosäure Tyrosin ist Ausgangssubstanz des Katecholamin- und Schilddrüsenstoffwechsels. Durch die Nitrosylierung von Tyrosin und der Bildung von Nitrotyrosin wird die Biosynthese der Katecholamine und des Thyroxins mit weitreichenden Folgen beeinträchtigt.



Die Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin steigern als Neurotransmitter des sympathischen Nervensystems Blutdruck und Herzfrequenz. Dopamin reguliert die Durchblutung der inneren Organe (vor allem Niere). Es beeinflusst außerdem die extrapyramidale Motorik (Koordination der Bewegungsabläufe, Muskeltonus).

Thyroxin (T_4) wird in der Schilddrüse aus Tyrosin-Untereinheiten gebildet. Durch Dejodierung von T_4 entsteht hauptsächlich extrathyreoidal das Schilddrüsenhormon Trijodthyronin (T_3). Darüber hinaus ist Tyrosin Vorläufer des Hautpigments Melanin.

Nitrostress und NF-kappa B

NF- κ B (Nukleärer Faktor κ B) ist ein wichtiger Transkriptionsfaktor, der in allen Zelltypen und Geweben vorkommt. NF- κ B ist von großer Bedeutung in der Regulation der Immunantwort, der Zellproliferation und der Apoptose. Unter den Genen die durch NF- κ B aktiviert werden, finden sich 5 proinflammatorische Zytokine (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ) sowie die der induzierbaren NOS (iNOS).

Peroxyinitrit führt zu einer Aktivierung von NF- κ B und damit zu einer proinflammatorischen Stoffwechsellage. Ein weiterer durch Nitrostress bedingter Mechanismus ist die Erhöhung des intrazellulären Calciumspiegels, auf den bereits im Rahmen der Aktivierung des Glutamaterezeptors eingegangen wurde. Peroxyinitrit führt zu einer Inaktivierung der Calcium-Pumpe. Damit steigt der intrazelluläre Calcium-Gehalt der Zellen. Ca-Ionen selbst führen wiederum zu einer Aktivierung der induzierbaren NOS und des Nukleären Faktors kappa B (NF- κ B).

Aus dem Schädigungsmechanismus durch den Stickoxid/Peroxinitrit-Zyklus ergeben sich für den Organismus folgende Konsequenzen:

- Inhibition der mitochondrialen Atmungskettenenzyme
- Beeinträchtigung des Citratzyklus durch Hemmung des Enzyms Aconitase
- Aktivierung der Glutamat-Rezeptoren
- Permeabilitätsstörung der Blut-Hirnschranke
- Hemmung des Entgiftungssystems
- Induktion der Lipidperoxidation
- Aktivierung der Cyclooxygenase
- Stimulation des Nukleären Faktors kappa B (NF κ B)

Entstehung von Stoffwechselfiziten:

- Vitamin B12-Mangel
- Cholesterinerhöhung
- eingeschränkte Steroidhormonsynthese
- verminderte Bildung der Schilddrüsenhormone
- Störung der Hämsynthese
- Störung der Neurotransmittersynthese
- Störung der Melatonin und Melaninbildung

Auf diese Weise entwickelt sich ein Circulus vitiosus: die von mehreren Komponenten ausgelöste Aktivierung von iNOS führt zu einer weiteren NO-Produktion. Auch die durch NF- κ B verstärkte transkribierte Cyclooxygenase-2 führt zur Bildung von Prostaglandin E2 und damit zu einer proinflammatorischen, entzündlichen Stoffwechsellage.

Klinische Relevanz

Auch wenn der „Nitrostress“ noch keinen Eingang in die schulmedizinische Denkweise gefunden hat, so sind die aus der Grundlagenforschung gewonnenen Daten beeindruckend. 86.000 Fundstellen zum Suchbegriff „nitric oxide“ sprechen eine eindeutige Sprache.

Die komplexen Funktionsstörungen, die sich auf zellulärer und mitochondrialer Ebene abspielen, führen zu Symptomen, die für Multisystemerkrankungen wie dem chronischen Müdigkeitssyndrom, der multiplen Chemikalienempfindlichkeit, Fibromyalgie, post-traumatischen Stresserkrankungen und chronischen, bzw. chronifizierten Infektionen wie der Borreliose oder EBV typisch sind.

Die zelluläre Hypoxie führt zu einem chronischem Energiedefizit und ausgedehnten Stoffwechselstörungen. Dies trifft besonders stark energiebedürftige Organe wie das zentrale Nervensystem und die Muskulatur.

Die unzureichende Energiekapazität äußert sich in einer extremen physischen und psychischen Erschöpfung mit immer länger werdenden Erholungsphasen. Das Konzentrationsvermögen ist äußerst eingeschränkt, Ausdauerleistungen sind kaum mehr möglich. Die Betroffenen leiden unter

einer chronischen Immunsuffizienz mit rezidivierenden therapieresistenten Infekten.

Bisherige Untersuchungsverfahren waren nicht in der Lage, die komplexe Auswirkung des Nitrostresses auf zellulärer und mitochondrialer Ebene zu erfassen. Neuere Untersuchungsverfahren, die in der Labordiagnostik eine hohe personelle und apparative Ausstattung erfordern, sind in der Lage Nitrostress zu detektieren.

Damit stehen erstmalig objektive und reproduzierbare Laborparameter für bislang als psychisch oder psychosomatisch bedingte Erkrankungen zur Verfügung, aus denen sich auch neue therapeutische Leitlinien ergeben.

Laufend aktualisierte Information, Videoclips, Diskussionsrunden und Live-Events sowie eine Arzt- und Therapeutensuche rund um das Thema finden Sie unter www.nitrostress.de

Stressdiagnostik

Nitrostress

Citrullin, Methylmalonsäure, Nitrophenyllessigsäure

Präanalytik und Probenentnahme	
Probenmaterial	1. Morgenurin; unstabilisiert
Präanalytik	keine Besonderheiten

nitrostress	
5107	plus DNA-Oxidation
6233	plus 8-Epiprostaglandin 2F a
5119	plus Lactat/Pyruvat-Ratio
5106	plus Lipidperoxidation (PerOx)
2308	plus Neopterin
6231	plus Nitrotyrosin
7625	plus Nitrosative Schädigung: Nitrotyrosin, Tyrosin, Nitrotyrosin-Tyrosin-Ratio
mitochondriale Funktion	
6146	L-Carnitin, Coenzym Q 10
6147	Glutathion, alpha-Liponsäure, Thiole

Der komplexe Wirkungsmechanismus des NO/ONOO-Zyklus manifestiert sich klinisch in einer Vielzahl an Funktionsstörungen und Symptomen:

1. Störung der Energiegewinnung	6. Aktivierung der COX-Enzyme
chronische Müdigkeit, Erschöpfung, starker Leistungsabfall	chronische Entzündung insbesondere der Gelenke und Wirbelsäule
2. verstärkte Aktivierung der Glutamatrezeptoren	7. Nitrosylierung von Proteinen
Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen, Migräne, Depressionen	gestörter Tryptophanmetabolismus: Depressionen, Angstzustände, Schlafstörungen, Anstieg der Schmerzschwelle
3. Aktivitätseinschränkung der Entgiftungsenzyme	gestörter Tyrosinstoffwechsel: Schilddrüsenunterfunktion, Hypotonie, Durchblutungsstörungen, Malabsorption, Parkinsonähnliche Symptome, Pigmentstörungen der Haut
ausgeprägte Infektanfälligkeit und Allergieneigung	8. Vitamin B12-Mangel
Atemwegserkrankungen	Anämie
Kreislaufstörungen	Parästhesien, Gangunsicherheit, Verwirrung, Gedächtnisstörungen, Psychosen
Nierenfunktionsstörungen	Glossitis, Gastritis, Obstipation
Erkrankungen des Verdauungstraktes	Herzkranzgefäßerkrankungen
neurologische Erkrankungen	9. Cholesterinämie
4. Stimulation proinflammatorischer Zytokine durch Nukleären Faktor kappa B	Arteriosklerose
erhöhte Entzündungsbereitschaft der Organe	Fettstühle, vermehrte Gallensteinbildung
hohe Neigung zu viralen und bakteriellen Infekten	verminderte Sexualhormonbildung
5. Induktion der Lipidperoxidation	
Arteriosklerose	

Literaturangaben

- ¹ Bell DS. *Cellular Hypoxia and Neuro-immune Fatigue*. Livermore: WingSpan Press 2007.
- ² Bell DS. *The Doctor's Guide to Chronic Fatigue Syndrome*. Da Capo Press 1995.
- ³ Donghui Y, Benno A et al. Quantification of 3-Nitrotyrosine in biological tissues and fluids: generating valid results by elimination artifactual formation. *American Society for Mass Spectrometry* 2000; 578-586.
- ⁴ Kuklinski B. Zur Praxisrelevanz von nitrosativem Stress. *Umwelt-Medizin-Gesellschaft* 2005; 18(2): 95-106.
- ⁵ Landino LM, Crews BC, Timmons MD et al. Peroxynitrate, the coupling product of nitric oxide and superoxide, activates prostaglandin biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93: 15069-15074.
- ⁶ Pall ML. *Explaining unexplained illnesses*. New York, London: Harrington Park Press 2007.
- ⁷ Skatchkov M, Larina LL et al. Urinary nitrotyrosine content as a marker of peroxynitrit-induced tolerance to organic nitrates. *J Cardiovas Pharmacol Therapeut* 1997; 2(2): 85-96.
- ⁸ Teitelbaum J. *From fatigued to fantastic. A clinically program to regain vibrant health and overcome chronic fatigue and fibromyalgia*. Third Edition; New York: Avery 2007.
- ⁹ Teitelbaum J. *Pain Free 1-2-3. A proven program for eliminating chronic pain now*. New York: McGraw-Hill 2005.
- ¹⁰ Schmandke H. 3-Nitro-L-tyrosin – Biomarker für nitrosativen Stress? *Ernährungs-Umschau* 2002; 49(4): 133.
- ¹¹ Warnke U. Nitrosativer Stress – eine neue Volkskrankheit? Verein zur Hilfe umweltbedingt Erkrankter e.V.