

CH = CHF 24
A = € 15
D = € 15

Sonderdruck
2009 | Nr. 129

OM&Ernährung

Gesundheitsforum für Orthomolekulare Medizin

Fachorgan für den Arzt, Therapeuten, Apotheker und Patienten

SOD-2-Polymorphismus, mitochondriale Zytopathie und nitrosativer Stress

Doz. Dr. sc. med. Bodo Kuklinski

Internationales Journal für orthomolekulare und verwandte Medizin
International Journal of orthomolecular and related medicine
Journal International de la médecine orthomoléculaire et analogue

Unabhängig • Independent • Indépendant

SOD-2-Polymorphismus, mitochondriale Zytopathie und nitrosativer Stress

Diagnostische und therapeutische Konsequenzen

Doz. Dr. sc. med.
Bodo Kuklinski

Bei Patienten mit Multisystemerkrankungen, insbesondere mit Chronique fatigue Syndrom (CFS), fielen immer wieder Patienten mit hohen Nitrotyrosinwerten bei nur geringfügig erhöhten oder normalen Citrullinkonzentrationen im Urin auf. Citrullin ist ein Mass für die endogene NO-Synthese. Eine Ursache kann im Konzentrationsabfall des Citrullins bei Versand von zu alkalischem und nicht angesäuertem Urin liegen. Parallelkontrollen des expiratorischen NO-Gehaltes bestätigten aber bei nur gering erhöhten NO-Werten, dass der Nitrotyrosinbildung noch eine andere Ursache zugrunde liegen musste.

Nitrotyrosin (OHOO°) hat eine starke oxidierende Wirkung ($E_o = -1.300 \text{ mV}$) auf SH-haltige Aminosäuren, Glutathion, α -Liponsäure, Cholesterin, Vitamin C, Harnsäure, Coenzym Q10, Polyenfettsäuren, Fe-haltige Hämproteine, Transitionsmetalle wie Mn, Cu, Se, Cobalt etc., insbesondere auf FeS-Cluster der Enzyme der mitochondrialen Atmungskette und des Citratcyclus (Aconitase, Succinatdehydrogenase)

Pathologisch hohe Laborwerte

	Wert	Referenzbereich
Nitrotyrosin	50,5 nmol/l	< 10,0
neuronenspezifische Enolase NSE	10,8 $\mu\text{g/l}$	< 6,0

Tab. 1 1963 geborener Patient mit seit Jahren bestehendem schwerem CFS und Nahrungsmittelintoleranzen

Im Normbereich lagen

- Citrullin im Urin
- Laktat
- Methylmalonsäure im Urin

Pathologisch niedrig lag

SOD-2-Polymorphismus	homozygot
----------------------	-----------

Peroxinitrit entsteht aus Superoxid (O_2° und Stickstoffmonoxid (NO°). Da es direkt nicht messbar ist, wird als Mass der Peroxinitritbildung das nitrosierte Tyrosin – das Nitrotyrosin – bestimmt. Bei Entzündungsreakti-

onen kann die Myeloperoxidase H_2O_2 -abhängig auch Nitrotyrosin Peroxintrinit-unabhängig bilden [25].

Bei den Betroffenen müsste folglich eine hohe O_2° - und NO-Generation vorliegen. NO oxidiert reversibel o. g. Metalle, Enzyme, aktiviert aber auch die Poly-ATP-Ribosylase (PARS). Die Ribolysierung der Glyceraldehyd-Phosphat-Dehydrogenase (GAPDH) hemmt die Enzymaktivität und damit auch die Glykolyse. Es treten empfindliche Kohlenhydratverwertungsstörungen auf. Die Betroffenen haben eine kurze Nahrungskarenzdauer und neigen zu Hypoglykämien. Zuerst leidet das zentrale Nervensystem unter dem chronischen Energiedefizit, da es ausschliesslich auf Glukose als Brennstoff angewiesen ist.

90% der freien O_2 -Radikale entstehen in den Mitochondrien. Weitere mögliche Superoxidquellen könnten sein:

- NAD(P)H-Oxidoreduktasen
- Xanthinoxidase
- aktivierte Entzündungszellen
- Glutamatrezeptor-Überaktivität
- Arachidonsäure-Metabolismus

Die wichtigste O_2° -Quelle ist der mitochondriale Atmungskomplex I. Durch Ein-Elektronenaufnahme erfolgt der erste Schritt der Sauerstoffreduktion mit Bildung des O_2° . Dieses freie Sauerstoffradikal wird durch die Mn-haltige Superoxiddismutase (= SOD-2) zu Wasserstoffperoxid dismutiert (H_2O_2). 80% des H_2O wird durch Superoxid gebildet.

H_2O_2 wird zu 57% durch Katalase, zu 15% durch die selenabhängige Glutathionperoxidase und Glutathiontransferasen zu Wasser abgebaut. Aus ca. 3% des H_2O_2 entstehen Hydroxyl-Radikale (HO°), 5% des H_2O_2 diffundiert aus den Mitochondrien in das Zytosol.

Als Quelle des hohen Peroxinitrits war eine Störung der O_2° -Entgiftung wahrscheinlich, und zwar auf Ebene der SOD-2. Im Rahmen umweltmedizinischer Analysen über individuelle Schadstoffsusceptibilitäten wurden seit Jahren Analysen der Phase-I- und Phase-II-Detoxifikationsenzyme wie Cytochrom-P450-Enzyme, Glutathiontransferasen, NAT-2 u. a. durchgeführt, unter anderem auch der SOD2- und SOD1. Dabei fiel auf, dass ein überdurchschnittlich hoher Anteil der CFS-, FMS- und MCS-Patienten SOD-2-

Polymorphismen aufwiesen, die in ihrer Bedeutung/Auswirkung nicht genügend beachtet wurden. Bei 96 Patienten mit o. g. Multisystemerkrankungen ergaben die durch diverse Ärzte veranlassten Analysen folgende Verteilungen der SOD-2-Polymorphismen:

n = 96	n	%
davon Wildtyp	n = 9	9 (T/T)
heterozygot	n = 46	48 (C/T)
homozygot	n = 41	43 (C/C)

Tab. 2 Häufigkeit von SOD-2-Polymorphismen bei Multisystemerkrankungen

Bedeutung der SOD-2

Die beiden Allele des Gens für SOD-2 können Mutationen unterliegen. Es findet sich im Exon 2 ein Austausch der Aminosäure Valin durch Alanin. Die Mutation betrifft die mitochondriale Zielsequenz des Enzyms. Bei homozygoten Mutationen sind beide Allele (A/A = C/C) betroffen, bei heterozygoten nur ein Allel (A/V = C/T).

Mit dieser Mutation ist der Transport des Enzyms in die Mitochondrien behindert [2]. Laut Literatur finden sich bei gesunden Studenten folgende Genotyp-Verteilungen:

	Kaukasier	Asiaten
Wildtyp T/T (V/V)	19,4	66,4
heterozygot (C/T) (V/A)	53,7	29,5
homozygot (C/C) (A/A)	26,9	4,1

Tab. 3 Häufigkeit der SOD-2-Genotypen bei Kaukasierern und Asiaten (in %) [1]

Nach Bastaki et al. korreliert nur der homozygote Polymorphismus mit einer reduzierten SOD-2-Aktivität [1]. Andererseits weisen andere Literaturdaten auf erhöhte DNS-Schädigungen, gemessen am 8-OH-Deoxyguanosin, bei homo- und heterozygoten Polymorphismen hin [3].

Praemenopause – Frauen haben ein fast vierfach erhöhtes Mamma-Carcinom-Risiko bei homozygotem Polymorphismus, jedoch nur bei niedrigem Verzehr an Obst, Gemüse und niedrigen Vitamin-C- und E-Konzentrationen. Fast kein Risikounterschied war bei reichlichem Obst-, Gemüsekonsum feststellbar. In der Postmenopause lag das Brustkrebsrisiko zweifach höher, die Ernährung zeigte hier keinen Einfluss auf das Risiko [4].

Mit der reduzierten SOD-2-Aktivität werden Mitochondrien zu O₂^{•-}-Generatoren – zu „freie Radikale-Kanonen“. Die Mitochondrien werden mit O₂^{•-} bombardiert. Die zytosolische Cu/Zn-SOD ist nur noch im Raum zwischen innerer und äußerer Mitochondrienmembran, ansonsten im Zytoplasma lokalisiert. Sie kann nur diffundierendes O₂^{•-} dismutieren. Eine dritte Cu-haltige SOD ist an Membranen, besonders am Endothel zu finden. Sie kann eine SOD-2-Aktivitätsminderung nicht kompensieren.

Superoxidmetabolismus und Petkau-Effekt

Die chemischen Superoxideigenschaften werden geprägt bzw. sind abhängig von:

- Konzentration und biologischer Halbwertszeit
- Basizität
- Nukleophilie
- Charakter des freien Radikals
- O₂^{•-} als Ein-Elektronenreduktans
- O₂^{•-} als Ein-Elektronenoxidans

ad a)

Die biologische T_{1/2} des O₂^{•-} ist umgekehrt der Anfangskonzentration. Bei hohen Konzentrationen kommt es zur Selbst-Dismutation nach

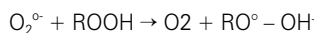
$$O_2^{\bullet-} + O_2^{\bullet-} + 2H \rightarrow O_2 + H_2O_2$$

Dabei wird Wasserstoffperoxid gebildet, das entgiftet werden muss.

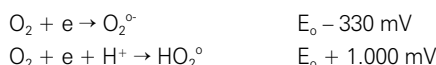
Bei 10⁻⁴ M liegt die T_{1/2} bei 50 msec, bei 10⁻¹⁰ M verlängert sie sich auf 14 Stunden (!), d. h. niedrige Konzentrationen sind gefährlich (Petkau-Effekt).

Die O₂^{•-}-Bildungsrate in der Leber liegt bei ca. 24 nmol pro Gramm und Minute. Damit liegt die intramitochondriale Steady-State-Konzentration bei ca. 10⁻¹¹ M O₂^{•-}.

Die enzymkatalytische Dismutation ist normalerweise 10⁶-mal schneller als die Spontandismutation. Hierin liegt die enorme Bedeutung der SOD, da keine Elektronenübertragung auf Peroxide erfolgen kann. Die SOD-Aktivität verhindert die Reaktion:



An Phospholipidgrenzschichten, z. B. mitochondrialen Membran, ist der pH-Wert um drei Einheiten saurer. Aus dem O₂^{•-} wird durch Protonierung Hydroperoxyradikal (HOO[•]) gebildet. Damit steigt das Redoxpotential um 1.300 mV, von – 330 mV auf + 1.000 mV an.



ad b) Basizität

In wässrigen Medien wird die $O_2^{\circ-}$ -Reaktivität durch kinetische und nicht thermodynamische Parameter dirigiert. In aprotischen Medien verhält sich $O_2^{\circ-}$ wie eine starke Base, da der thermodynamisch favorisierte Dismutationsprozess Protonen verbraucht. In Membranen werden Karbanionen gebildet, die schnell mit Sauerstoff reagieren.

ad c) Nukleophilie

In aprotischen Medien ist $O_2^{\circ-}$ ein schwaches Nukleophil. Es interagiert mit den Wasserstoffbindungen im Lösemittel. Im aprotischen Medium ist es einer der potentesten Nukleophile, die man kennt. $O_2^{\circ-}$ greift als Elektronendonator an besonders elektronenarmen Stellen des Reaktionspartners an, wo sie möglichst nahe an den Atomkern herankommen (Nucleus). Die Elektronen legen sich an partiell positive (elektronenarme) Kohlenstoff- oder Schwefelatome an.

ad d) $O_2^{\circ-}$ als freies Radikal

Superoxid ist nicht so „super“. Es reagiert inert, es weist nur geringe radikalische Aktivitäten auf. Die Bindungsenergien der attackierten Moleküle sind stärker als die durch $O_2^{\circ-}$ verursachbaren Elektronenverschiebungen in C-H- oder C=C-Bindungen.

ad e) $O_2^{\circ-}$ als Reduktans oder Oxidans

Im aprotischen Medium ist das Einelektronen-Reduktionspotential bei $-0,57$ V, im protischen (wässrigen) Medium bei $-0,33$ V. Reduktionen sind z. B. mit H_2O_2 und Chinonen möglich.

Superoxid kann oxidierend wirken, z. B. auf Adrenalin zu Adrenochrom (toxisch). $LDH-NADH$ zu $LDH-NAD^{\circ}$ + H_2O_2 + Fe^{3+} zu Fe^{2+} , GSH zu GSSG, Transitionsmetalle, o-Benzoquinon, Hydroxylamin u. a. Diese Oxidationen könnten durch SOD verhindert werden.

Die monovalente Reduktion von Peroxiden (HO_2H , $R-OOH$) ist von gravierender Bedeutung, da hierbei die stärksten Oxidantien wie HO° und RO° entstehen. Das Hydroxyl-Radikal hat ein Oxidationspotential von -2.300 mV. Die Dismutation durch SOD würde dies verhindern.

Superoxid und Lipidperoxidation

Ungesättigte Fettsäuren mit zwei oder mehr Doppelallylischen Wasserstoffatomen reagieren nicht mit Superoxid, sondern mit dessen protoniertem Folgeprodukt, dem Hydroperoxyradikal (HO_2°). HO_2° oxidiert Linolsäure (2 doppelallylische H-Atome), Linolensäure (4 H-Atome) und Arachidonsäure (6 H-Atome). Lipidperoxidase unterhalten, perpetuieren dann die Lipidperoxidation (LPO). Ölsäure mit einer Doppelbindung ohne doppelallylisches H-Atom ist oxidationsresistent.

Als therapeutische Konsequenz ergibt sich hieraus, bei oxidativem Stress keine Polyenfettsäuren zu ordnieren („Öl-in’s-Feuer-Effekt“), besser wären Milchfettprodukte wie Butter etc.

Die LPO ist am Anstieg des Malondialdehyds erkennbar. Bei chronischer Lipidperoxidation kommt es zur Erschöpfung des Polyenfettsäurenpools, MDA sinkt in pathologisch niedrige Bereiche. Analytische Labors geben diese leider nicht an. Aus langjährigen MDA-Verlaufskontrollen gesunder Blutspender wissen wir, dass pathologisch niedrige MDA-Werte ein Risikoindikator für sich anbahnende ernsthafte Erkrankungen sind (unpublizierte Daten). Sekundäre Oxidationsprodukte der LPO sind Alkane, Alkenale u. a. wie 4-HNE. Deren Senkung ist nach Esterbauer nur mit schwefelhaltigen Aminosäuren wie Cystein möglich.

Superoxid kann eine LPO unter Eisenkatalyse auslösen. $O_2^{\circ-}$ reduziert Fe^{3+} - zu Fe^{2+} -Komplexen. Diese reagieren mit H_2O_2 in einer Fenton-Reaktion zum HO° -Radikal.

**Superoxidreaktionen mit Substanzgruppen Chinone und Phenole**

Superoxid induziert Autoxidationen von Chinonen und Diphenolen. Dabei entstehen toxische Epoxide oder ringförmige Dikarbonsäuren, wobei Endoperoxide oder Hydroperoxide als Zwischenprodukte auftreten (z. B. Chinone werden zu Semichinon-Anionenradikale).

Reaktionen mit Hämproteinen

SO reagiert mit Eisenchelaten. Die Fe-Träger wie Transferrin oder Hämoglobin entlassen freies Eisen, das effektiv die HO° -Radikale-Bildung katalysiert. Superoxid oxidiert die Hämgruppen des Oxy-Hämoglobins und Myoglobins. Es reduziert die Hämgruppe des Met-Hb. Da $O_2^{\circ-}$ in die Erythrozyten diffundiert, bildet es aus Oxy-Hb das Peroxy-Met-Hb. Diese aggressive Substanz kann zu Hämolyse und Myoglobinurie führen. Wahrscheinlich beruhen therapieresistente Anaemien auf diesem Mechanismus. Auch hohe Serum-Eisenkonzentrationen bei normalen oder niedrigen Transferrin- und Ferritinspiegeln können hier ihre Ursache haben. Die Eisensubstitution wäre kontraindiziert.

Katalase

Superoxid inaktiviert die Katalase. SOD ist zum Funktionserhalt dieses Enzyms essentiell.

Cytochrome

B-Typ-Cytochrome werden durch Superoxid reduziert. Damit übt Superoxid auch eine regulatorische Funktion aus.

Reaktion mit Non-Hämeisen-Enzymen

Die Reaktion mit LDH-NADH führt durch O_2° -Oxidation zum LDH-NAD $^\circ$ -Radikal. Es werden Kettenreaktionen ausgelöst, die erneut Superoxid erzeugen. Bei der Reaktion des SO mit dem Transketolase-Fructose-6-Phosphatkomplex entsteht Glykolsäure. O_2° depolymerisiert Hyaluronsäure, SOD hemmt diese und wirkt damit protektiv auf die Synovialflüssigkeit.

Falls Catalasen oder Glutathionperoxidasen, -transferasen nicht funktionieren, z. B. durch GSH-Oxidation, Selenmangel, fehlende Reduktionskapazität für oxidiertes Glutathion, hemmt anfallendes H_2O_2 die restliche SOD-Aktivität. Durch Abschwächung der Bindungsenergien gehen Transitionsmetalle aus der SOD verloren. H_2O_2 wird ja nicht nur in den Mitochondrien, sondern auch in Mikrosomen, Peroxisomen und im endoplasmatischen Retikulum gebildet.

Superoxid und NO-, ONOO $^\circ$ -Bildung

Jede Schädigung der Mitochondrien induziert die mitochondriale NO-Bildung, NO oxidiert reversibel Transitionsmetalle und hemmt damit Enzyme des Zitratzyklus und der mitochondrialen Atmungskette. Diese Reaktion ist protektiv zu werten, wird doch die Aktivität der Mitochondrien gedrosselt. Damit sinkt auch die Bildung reaktiver O_2 -Radikale. Pathologisch wird erst eine NO-Dauerbelastung, z. B. durch Medikamenteneinnahme.

Jede NO-Synthaseaktivität produziert aber auch O_2° . Dies trifft auch auf andere NO-Synthasen wie neuronale, endotheliale und induzierbare Synthasen zu. Damit kommt es auch stets zur temporären Entzündungsreaktion mit CrP-Anstieg und Glutathionoxidation. Dieser Prozess wird durch Superoxiddismutase in Grenzen gehalten und eine Superoxid-Überlastung verhindert.

Unter physiologischen Bedingungen reagiert Superoxid mit NO langsam zur ONOO-Bildung, da die SOD-katalysierte Reaktion schneller verläuft. Das Reaktionsverhältnis von K_{ONOO} zur Dismutation von O_2° K_{SOD} liegt bei $67 : 2000 = 0,034$. Bei erhöhter NO-Bildung, z. B. durch Reperfusion, mitochondrialer Schädigung oder einem Virusinfekt steigt die Relation K_{ONOO} zur KSOD auf $6700 : 2000 (= 3,4)$. Damit dominiert die Peroxinitritbildung die SOD-Wirkung.

Bei SOD-2-Insuffizienz ist die Bildung von ONOO $^\circ$ vorprogrammiert. NO wirkt als Radikale-Scavenger

gegenüber Superoxid. Es taucht die Frage auf: Wert ist in vivo gefährlicher? Das oxidierende, nitrosierende Peroxinitrit oder Superoxid? Das Peroxinitrit hat ein Oxidationspotential von + 1.300 mV, das sekundäre O_2° -Folgeprodukt Hydroperoxylradikal HO_2° von + 1.000 mV. Aber aus Letzterem entwickelt sich durch Folgereaktionen das biologisch stärkste Radikal, das HO° mit einer E_0 von 2.300 mV. Die Antwort dürfte einfach sein: der Organismus kennt nur eine Strategie – das Leben so lange als möglich zu sichern und damit das kleinere Übel zu wählen. Superoxid muss neutralisiert werden, und zwar durch NO.

Superoxid und -dismutase hängen eng mit dem Sauerstoffmetabolismus zusammen. Die SOD steht im Zentrum der Schutzfunktion antioxidativer Strategien, sie besitzt eine Schlüsselfunktion.

Klinische Konsequenzen

Ein SOD-2-Polymorphismus ist keine Erkrankung. Betroffene berichten allenfalls über rasche Erschöpfung bei Ausdauerbelastung, aber guten Leistungen in den Schnellsportarten während der Jugendzeit.

Demaskiert wird die mitochondriale Dysfunktion durch chronische oder chronisch rezidivierende psychische und/oder physische Belastungen. Sie erfordern einen hohen Energie-(ATP)-Bedarf, den die Mitochondrien nicht liefern können. Sportliche Überaktivitäten mit in- und extensivem Training, chronischer Psychostress können einen chronisch oxidativen und nitrosativen Stress auslösen. Weitere Faktoren sind: Xenobiotika und Gewerbegifte, Medikamente, die nitrosativen Stress induzieren, direkt oder indirekt Mitochondrien schädigen, virale und bakterielle Infektionen, Schwermetalle, einseitige Ernährungsweisen oder auch posttraumatische Instabilitäten des Genickgelenkes [5, 6].

Eine schwere Multisystemerkrankung kann sich schleichend entwickeln oder plötzlich ausbrechen. Finden sich Parameter einer mitochondrialen Dysfunktion mit erhöhtem Nitrotyrosin und schlagen alle Therapievorsuche fehl, sollte an einen SOD-2-Polymorphismus gedacht werden. In Absprache mit dem Patienten und unter Beachtung der neuen gesetzlichen Bedingungen ist eine Genanalyse ratsam, gilt es doch, des „Pudels Kern“ der Multisystemerkrankung zu erkennen und sich nicht als Arzt in pathologischen Laborwerten zu verrennen, die lediglich Folgestörungen der primären mitochondrialen Störung sind. Drei Patientenbeispiele verdeutlichen diese Aussage:

Beispiel 1: Patientin, geboren 1958

Sie erkrankte 1991 an Sarkoidose. 2006 bis 2009 erhielt sie ein Statin. 2008 trat eine progrediente Muskelatrophie auf, die als ALS eingestuft wurde.

Anamnestisch auffällig waren lebenslang eine kurze Nahrungskarenzdauer, Muskelkrämpfe und geringe körperliche Belastbarkeit. Sie wurde lediglich auf den Glutamatrezeptorantagonisten Riluzol eingestellt. Muskelatrophien und Pareesen verliefen trotzdem progredient. Wir ermittelten folgende Parameter:

Pathologisch niedrig

	Wert	Referenzbereich
intrazelluläre ATP-Synthese	0,82 μ M	> 1,0
Serotonin	33 μ g/l	80 – 150
Kalium intrazellulär	- 14 %	
Vitamin B1 intrazellulär	- 51 %	
Vitamin B6 intrazellulär	- 14 %	
IF γ nach Stimulation	178 pg/ml	> 200
TNF α nach Stimulation	85 pg/ml	100 – 1.500
Biotin	86 μ g/l	> 200
Panthenol	0,4 μ mol/l	0,9 – 8,0

Pathologisch erhöht

	Wert	Referenzbereich
Kreatinkinase	6,62 μ mol/lxs	< 5,0
Citrullin im Urin	119 μ mol/g Crea.	< 100
Nitrotyrosin	12,2 nmol/l	< 10,0
Laktat/Pyruvatrelation	27 : 1	< 20 : 1
neuronenspezifische Enolase NSE	24 μ g/l	< 6,0
ANA	1 : 160	
NF κ B	30,0 Qu	< 18,0
5-LOX	15,2 Qu	< 14,6
IL-6	0,82 Qu	< 0,07
SOD-1	326 U/l	154 – 240
Muskelbiopsie	Atrophie von ft-I- und ft-II-Muskelfasern	
SOD-2-Polymorphismus	homozygot	

Anhand der Laborwerte entwickelte sich die Sarkoidose als Folge des SOD-2-Polymorphismus. Kompensatorisch fand sich die Cu/Zn-SOD mit einer erhöhten Aktivität. Makrophagen waren aufgrund des Energiemangels nicht zum Respiratory burst fähig, kompensatorisch war NF κ B erhöht, um die zelluläre Immuni-

tät zu steigern. IF γ und TNF α waren trotzdem niedrig, was auf eine schwache Zytoxizität der Immunzellen schließen liess.

Auf diese labile Stoffwechselsituation kam als NO-Stimulator die „evidenzbasierte“ Stathintherapie. Die Mitochondrienfunktion wurde dadurch weiter supprimiert. Ist doch bekannt, dass schon kurzzeitige Statintherapien irreversible Neuro-, Myo-, Encephalopathien auslösen können (siehe Übersichten 7, 8). Nitrotyrosin hemmt irreversibel FeS-Enzyme des Zitratzyklus und der mitochondrialen Atmungskette und reguliert die PARS hoch. Die geringe ATP-Synthese ist ein Indiz dafür¹⁾. Die Neuropathie läuft floride ab, wofür das hohe NSE spricht. Die Myopathie ist an der hohen CK erkennbar. Aus unserer Sicht hat die dreijährige Statintherapie die neuromuskuläre Erkrankung ausgelöst.

¹⁾ Die ATP-Analytik führte Dr. v. Baehr, Berlin, nach der Methodik nach Myhills, S. et al.: Chronique fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction. Int. J. Clin. Exp. Med. 2 (2009) 1 – 16 durch.

Patientenbeispiel 2: Patient, geboren 1958

Die Mutter des Patienten litt an einer Migräne. Die ihr zugrunde liegende mitochondriale Funktionsstörung wird häufig maternal vererbt. Der gesunde Ingenieur erlitt 1997 und 1999 zwei Pkw-Unfälle mit Genickgelenkschädigung. Sekundäre Sympathicusüberaktivitäten lösten progredient eine labile Stresshypertonie aus. Nach Einstellung auf einen β -Blocker und ACE-Hemmer 2002 kam es zu Black outs und zum Verlust des Lang-, Kurzzeitgedächtnisses, der zeitlich-örtlichen Orientierung. Nach Absetzen der Medikation erholte sich der Patient und war wieder bis 2008 arbeitsfähig. Erneut wurde er auf o. g. Medikamente eingestellt und erlitt wieder eine Demenz, die als Creutzfeld-Jakob-Erkrankung gedeutet wurde.

Folgende Laborwerte wurden ermittelt:

Pathologisch niedrig lagen

	Wert	Referenzbereich
Intrazelluläres ATP	0,62 μ M	> 1,0
Kalium intrazellulär	- 24 %	
Magnesium intrazellulär	- 14 %	
Vitamin B1 intrazellulär	- 30 %	
Vitamin B6 intrazellulär	- 24 %	
L-Carnitin	21,0 μ mol/l	29 – 51
Serotonin	30 μ g/l	80 – 150

Pathologisch hoch lagen

	Wert	Referenzbereich
Citrullin im Urin	454 µmol/g Crea.	< 100
Nitrotyrosin	73,6 nmol/l	< 10,0
NSE im Serum	8,8 µg/l	< 6,0
Pyruvat	7,4 mg/l	< 5,8
Tau-Protein im Liquor	531 pg/ml	< 450
phosphoryl. Tau-Protein i. L.	117 pg/ml	< 61
S-100 ββ i. L.	2,1 µg/l	< 0,1
SOD2-Polymorphismus	heterozygot	

Nach Korrektur der metabolischen Defizite, besonders von Magnesium und Kalium, sowie unter einer Logi-Kost normalisierte sich der Blutdruck völlig, so dass alle Antihypertensiva innerhalb kurzer Zeit abgesetzt werden mussten und konnten. Seine Hirnleistungsdefizite besserten sich dramatisch, die Arbeitsfähigkeit wurde jedoch nicht mehr erreicht. Die Liquorbefunde sprachen für eine beginnende Alzheimer-Demenz.

Antihypertonika und β-Blocker sind NO-induzierende Medikamente. β-Blocker und ACE-Hemmer greifen zusätzlich in den Stoffwechsel ein und behindern u. a. auch die Funktion von Transportproteinen der Blut-hirnschranke, die β-Amyloid aus dem Hirn in das Blut ausschwemmen sollen und eine „Reinigungsfunktion“ für das Hirn ausüben [9].

Die beiden Patientenbeispiele unterstreichen, dass die stereotype evidenzbasierte Therapie der Surrogat-Marker Cholesterinämie und labile Hypertonie gesundheitliche Schäden setzen kann.

Patientenbeispiel 3: Patientin, geboren 1954

Die Patientin litt seit Kindheit an rezidivierenden Infekten und Nahrungsmittelintoleranzen (Milch, Getreide, Früchte). Später kamen hinzu: absolute Alkoholintoleranz, Coeliakie, Ischialgien, Polyarthralgien, CFS, MCS, Sicca-Syndrom der Schleimhäute, Rosacea und Migräne. Sie musste in kurzen Intervallen essen.

Auch ihre Grossmutter mütterlicherseits, ihre Mutter, deren zwei Geschwister mit ihren drei Kindern (Neffen), zwei Geschwister und die zwei Söhne der Patientin hatten Migräne und ähnliche o. g. Symptome.

Folgende Laborwerte wurden ermittelt:

Pathologisch niedrig lagen

	Wert	Referenzbereich
intrazelluläres ATP	0,31 µM	> 1,0
Pyruvat	1 mg/l	3,6 – 5,9
Serotonin	42 µg/l	80 – 150
Vitamin D3	11,4 mmol/l	100 – 150
Vitamin B1 intrazellulär	- 49 %	
Vitamin B2 intrazellulär	- 47 %	
Vitamin B6 intrazellulär	- 65 %	
Kalium	- 12 %	
Magnesium	- 7,1 %	
Zink	- 17 %	

Pathologisch hoch lagen

	Wert	Referenzbereich
Citrullin im Urin	136 µmol/g Crea.	< 100
Nitrotyrosin	27,7 mmol/l	- 10,0
Methylmalonsäure i. U.	3,6 mg/g Crea.	< 2,0
Laktat/Pyruvatverhältnis	81 : 1	< 20 : 1
γ-GT	4,10 mmol/lxs	< 0,65
SOD-2-Polymorphismus	heterozygot	

Die Familienanamnese mit maternaler Vererbung der Multisystemerkrankung wies auf eine mitochondriale Zytopathie hin.

Ohne Vitamin B1 ist die Kohlenhydratverwertung gestört. Vitamin B2 ist eine wichtige Redoxsubstanz in den Mitochondrien, für Glutathion u. a. Ohne Vitamin B6 treten empfindliche Störungen im Aminstoffwechsel auf (Transaminasen, Histaminabbau). Hohe Methylmalonsäure sprach für eine Erschöpfung der Vitamin-B12-Reserven.

Therapeutische Konsequenzen des nitrosativen, oxidativen Stresses bei SOD-2-Polymorphismus

Hohes Nitrotyrosin signalisiert eine verstärkte Superoxid- und NO^o-Freisetzung und damit auch eine mitochondriale Zytopathie.

Allgemeine Massnahmen

Hohe Energieanforderungen an den Stoffwechsel müssen reduziert werden. Mitochondrien ändern sehr rasch ihre Aktivität.

Ernährung

Als Erstes ist eine moderate Ernährung einzuhalten, eine Völlerei ist unbedingt zu meiden. Jede Nahrungsaufnahme steigert die Laktat-, besonders jedoch die Pyruvatbildung. Kleinere Mahlzeiten mehrmals täglich bei Reduktion an Kohlenhydraten mit hoher glykämischer Last (Logi-Kost) sind eine Grundbedingung zur Schonung der Mitochondrien. An Fetten sind Butterfette (resistent gegen Peroxidationen) und fette Milchprodukte zu bevorzugen. Exzessive Einnahme von Polyenfettsäuren sollten gemieden werden. Eine halbe Stunde vor Nachtruhe ist ein Spätstück zu essen, um nächtliche Hypoglykämien zu vermeiden (Nachtschweiss, Herzjagen, Angstträume, Muskelkrämpfe, morgendliche Zerschlagenheit, Inappetenz, Gelenk- und LWS-Schmerzen).

Physische Aktivitäten

Flotte Bewegungen an frischer Luft, Spiele der Kinder, Walking sind günstig. Eine erhöhte O₂-Aufnahme hemmt die NO-Bindung an FeS-Enzyme. Unbedingt sollten stärkere, erst recht extreme sportliche Aktivitäten gemieden werden (Leistungssport, Joggen, Langläufe). Sie führen kumulativ zur ansteigenden Heteroplasmie, d. h. die prozentuale Schädigung mitochondrialer Genkopien nimmt zu.

Äussere Einflüsse

Bei Heteroplasmien von 20 bis 40% merken Betroffene schon leichtere Erschöpfbarkeit, höheres Schlafbedürfnis, eingeschränkte kognitiv-mentale Leistungsfähigkeit. Wird der Schwellenwert von ca. 60% erreicht oder überschritten, entstehen schwere Multisystemerkrankungen mit CFS, FMS, MCS. Anlässe können sein:

- virale oder bakterielle Infektionen oder Impfungen (Aktivierung der iNO-Synthese)
- massive physische Belastungen
- chronischer Dysstress (Tod eines nahen Angehörigen, Eheprobleme, Beruf, Mobbing)
- Medikamenteneinnahme wie Herz-, Kreislaufmedikamente, Antidiabetika, Potenzmittel, Antibiotika
- Rauschgifte
- Gewerbegifte (Lösemittel, Biocide)
- Raumluftschadstoffe und Toner-Expositionen (Schwermetalle an Nano-Partikel gebunden)
- akutes HWS-Trauma mit Schädigung des Genickgelenkes
- Chemo-, Strahlentherapien

Wir kennen Patienten, bei denen ein CFS nach in- und extensiver beruflicher Überlastung über 6 Monate Dauer einsetzte. Bei anderen begann die Symptomatik nach einer Tripel-Therapie zur Eradikation von

Helicobacter pylori. Ein junges Wiener Mädchen mit schon bestehender chronischer Müdigkeit und hohem Schlafbedürfnis wollte unbedingt mit ihrem Freundeskreis an Partys teilnehmen und diese durchhalten. Kokain führte zum totalen CFS. Schule und Berufsausbildung waren nicht mehr möglich. Ihre Zukunft war zerstört.

Ärzte empfehlen häufig bei CFS wegen „mangelhaften Trainingszustandes“ eine physische Konditionierung. Joggen wäre dann jedoch das falsche Mittel.

Diese äusseren Einflüsse waren in der Regel nicht die Ursache, sondern lediglich der Anlass für den Beginn der Multisystemerkrankung. Sie haben die meist schon schwelende, unerkannte mitochondriale Stoffwechselstörung lediglich demaskiert.

Ärztliche Interventionen:

Der SOD-2-Polymorphismus ist nicht therapierbar. Ärztliche Massnahmen haben zum Ziel:

- die Superoxidüberlastung zu reduzieren und
- den nitrosativen und oxidativen Stress zu senken
- die Schäden des oxidativen und nitrosativen Stresses niedrig zu halten
- sekundäre Stoffwechseldefizite und -dysbalancen zu korrigieren, um die mitochondriale ATP-Synthese zu sichern

ad 1)

Anfallendes mitochondriales Superoxid diffundiert durch die Mitochondrien in das Zellinnere. Die cytosolische Cu/Zn-SOD-1 wirkt schon im mitochondrialen Spalt zwischen Innen- und Aussenmembran. Ihre Aktivität erfordert optimale Zink- und Kupferspiegel. Kupferreich sind Kakao und -produkte. Eine Supplementation sollte nicht über 5 mg täglich liegen. Die tägliche Zinkzufuhr über organische Verbindungen sollte 15 bis 30 mg/die betragen. Zink wird enteral nur zu 25% resorbiert. Bei CFS bestehen häufig Intoleranzen.

Vorrang vor der Kupfergabe hat aber eine Senkung des nitrosativen Stresses. Als Transitionsmetall würde es ansonsten oxidiert und damit die Aktivität der Cu/Zn-SOD-1 und der kupferhaltigen endothelialen SOD gehemmt. Als SOD-Scavenger wirkt Gingko [10], das über den Tag verteilt gegeben werden sollte, ebenso alle Redox-negativen Mikronährstoffe, einschliesslich Alpha-Liponsäure und Vitamin C [12].

ad 2)

Die oxidative Schädigung geht weniger vom O₂^{•-}, sondern eher von seinen Folgeprodukten aus, z. B. vom Hydroperoxyradikal (HO₂[•]) aus. Schwachstellen

sind Polyenfettsäuren, besonders die der n3-Familie, messbar an ansteigendem Ethan der Expirationsluft. Peroxydierte Polyenfettsäuren der n6-Familie steigern die exhalative Pentan-Konzentration. Hier sind lipidlösliche Radikalscavenger wie die γ - und δ -Tocopherole und -trienole sowie Coenzym Q10 wirksame Reduktanzen. Bei ihrer Anwendung ist ihre Janusköpfigkeit zu beachten, werden sie doch durch Elektronenaufnahme oxidiert. In der Mikronährstofftherapie ist stets die Gruppen-Kooperation zu beachten. Die folgende Redox-Übersicht zeigt die Kaskade der Redoxpotentiale:

Eo (Millivolt)	System
+ 2.300	OH*-Radikal
+ 2.000	O ₃ – Ozon
+ 2.000	Cl – Chlor
+ 1.300	ONOO*
+ 820	O ₂ /H ₂ O
+ 386 basisches Milieu	Selenit
+ 300	Vitamin E
+ 100	Coenzym Q10
+ 80	Vitamin C
+/- 0	Flavanoide (+ 160 bis – 20)
- 120	Vitamin B2
- 220	Cystein
- 230	Glutathion
- 290	Thioctsäure
- 340	Nikotinsäureamid
- 670	Succinat/Alpha-Ketoglutarat
- 740 saures Milieu	Selenit

Tab. 4 Redoxsysteme von Sauerstoff-, Stickstoffradikalen und von Mikronährstoffen, bezogen auf Wasserstoffelektroden

Alle angeführten Substanzen können je nach Umgebungsmilieu oxidiert oder reduziert vorliegen. Je niedriger das Redoxpotential, desto stärker ist die Reduktionskraft (Elektronenaufnahme). Vitamin E wird durch Oxidation (Elektronenabgabe) zum Tocopherol-Radikal. Es wird vom Q10 rückreduziert, wobei Q10 über Zwischenstufen oxidiert wird. Vitamin C regeneriert wiederum oxidiertes Q10. Selenit mit seinen 6 Wertigkeitsstoffen ist je nach Säuregrad ein guter Elektronendonator oder -Scavenger.

Pflanzeninhaltsstoffe (Polyphenole, Chlorophyll) sind potente Radikalfänger. Gegenüber Redox-Vitaminen und -Spurenelementen können sie Elektronen aufnehmen und bleiben trotzdem ohne Oxidationswirkung stabil. Eine tägliche gemüserreiche, aber nitratarme Ernährung (Eintopf-, Wokgerichte, Salate) ist ein sicherer Schutz gegen eine NO-Überflutung. Sie decken

ein weites Redoxspektrum ab. Polyphenole hemmen auch die O₂^o-Bildung. Ein potenter O₂^o-Fänger ist z. B. Quercetin, von dem die simple Zwiebel sehr reichhaltig ist (75 mg/100 g).

Die erhöhte Mamma-Carcinomgefahr bei SOD-2-Polymorphismus ist nur bei gemüsearmer Ernährungsweise nachweisbar [4].

W. Kollath, ein Rostocker Ernährungswissenschaftler, wies schon in den 30er Jahren auf die Komplexität der Gruppenkooperation hin, ebenso auf die Gefahr des reduktiven Stresses durch Überdosierung von Antioxidantien (= Erstickung) als auch auf die Auslösung von Redoxblockaden bei Gabe eines Antioxidans, wenn benachbarte Redoxpartner fehlen [11].

Seit den 70er und 80er Jahren liegen zahlreiche Resultate aus der Grundlagenforschung vor, z. B. dass nur Vitamin E und C gemeinsam einen Lipidperoxidationsschutz sichern. Eine Vitamin-C-Gabe bei Vitamin-E-Mangel stimulierte dagegen die Lipidperoxidation [12].

Da in jedem Organ und dessen Substrukturen unterschiedliche Redoxsituationen vorliegen, z. B. im Auge, können wir aus Serumanalysen nicht auf die Besonderheiten der einzelnen Organe schliessen. Die Schilddrüse braucht z. B. Wasserstoffperoxid zur Jodierung, die Prostata benötigt sehr viel Zink zur Hemmung der Aconitase des Zitratzyklus, bei schwerem CFS und Zinkmangel kann eine Zinkgabe den Citratcyclus inhibieren. Gerade diese Besonderheiten werden in Studien mit Mikronährstoffen nicht beachtet. Die hochdosierte Gabe von Vitamin E, C u. a. musste bei Nichtbeachtung der Gruppenkoordination zu konträren Effekten führen. Die Resultate über die „Gefährlichkeit von Vitaminen“ ging ja durch die Tagespresse [13].

Als Schlussfolgerung sollten generell hohe Dosierungen gemieden werden. Bei schweren Multisystemerkrankungen ist ein Step-by-Step-Vorgehen der Supplementationen ratsam.

Gute ONOO^o-Scavenger sind Vitamin C, organische und anorganische Selenverbindungen und redoxnegative Mikronährstoffe einschliesslich der pflanzlichen Phenole, aber auch Acetylcystein, Vitamin E und α -Liponsäure. Letztere reduziert auch oxidiertes Glutathion, Hypochlorsäure (HClO^o), Peroxylradikale, Superoxid, Hydroxylradikal, oxidiertes Vitamin E, C und verhindert damit eine NFkB-Aktivierung [12].

Die schnellste Reaktion mit ONOO^o zeigt Selen, sowohl als Selenmethionin, -cystein oder Selenit

[14, 15]. Betroffene berichteten: „Selen gibt mir Power, pausiere ich, geht's mir schlechter“.

Vitamin C (Ascorbinsäure) reagiert sehr schnell mit Superoxid. Sein hoher Gehalt in Gemüse/Früchten sichert eine schnelle Reaktion, wobei Vitamin C zu Dehydroascorbinsäure oxidiert wird und H_2O_2 über das Ascorbylradikal entsteht, das dann ein Elektron abgibt.

Das Problem bei Vitamin-C-Gaben ist, dass wir nicht wissen, ob bei oxidativem oder nitrosativem Stress Vitamin C oxidiert als Dehydroascorbinsäure in vivo vorliegt. Frühere Vitamin-C-Analysen ergaben bei vital bedrohlichen Infektionskrankheiten wie Typhus u. a. hohe Serum-Vitaminspiegel, nur dass es sich hierbei um die oxidierte Form handelte. In solch einer Situation hochdosiert Vitamin C zu infundieren, kann bedrohliche Komplikationen auslösen, da es sofort oxidiert würde. Entscheidend ist stets die Relation reduziertes zu oxidiertem Vitamin C.

Dehydroascorbinsäure zerstört Zellmembranen, wirkt neurotoxisch und wirkt diabetogen durch Zerstörung pankreatischer β -Zellen. Vitamin C kann ja in drei Redoxstufen vorliegen:

- reduziert
- als Semidehydroascorbinsäure (radikalisch)
- Dehydroascorbinsäure

Falls Dehydroascorbat nicht schnell reduziert wird, wirkt es toxisch. Deswegen die Gruppen-Kooperation.

Im Auge ist die O_2 -Toxizität sehr hoch. Deswegen sind Glaskörper, Linse, Kammerwasser und die Cornea sehr reich an Vitamin C. Oxidiertes Vitamin C wird durch Glutathion reduziert, wobei dann oxidiertes Glutathion (GSSG) durch Vitamin B2 und NADPH aus dem Pentosephosphatzyklus rückreduziert wird.

Der intraokuläre Augenschutz wird gesichert durch Superoxiddismutase, Catalase, GSH-Px, Vitamin C und Mischtocopherole. In Katarakt-Linsen finden sich hohe Konzentrationen an H_2O_2 und Malondialdehyd bei erniedrigten Aktivitäten an SOD, Catalase und GSH-Px. Damit werden hier Aminosäuren wie Tryptophan, Cystein, Tyrosin, Histidin, Methionin oxidiert. Das entstehende N-Formylkynurein (aus Tryptophan) produziert dann als endogener Photosensitizer wiederum Superoxid.

Analoges gilt auch bei Gaben/Infusionen von Glutathion, Vitamin E oder Coenzym Q10. Als Redoxsubstanzen werden sie bei oxidativem/nitrosativem Stress oxidiert, falls die Gruppen-Kooperation Schwachstellen aufweist. Die Redoxkaskade muss stimmen.

Glutamatrezeptor (NMDA-Rezeptor)

Multisystem-Erkrankte sind schon bei Bagatellanlässen ausserordentlich stressempfindlich. Verwandtenbesuch, längere Telefonate, Lärm, grelles Licht, erst recht stärkere Konfliktsituationen führen zu Erschöpfungseinbrüchen, Nackenverspannungen, Verwirrtheit, Konfusionen u. a.

Die Ursache liegt in der Überaktivität des Glutamatrezeptors mit erhöhtem Ca^{++} -Einstrom. Intrazellulär liegt Ca^{++} 10.000-fach niedriger als extrazellulär vor. Eine Calciumüberladung wirkt stets tödlich auf die Zelle. Bei diesem Prozess werden auch Superoxid, NO und damit ONOO^o freigesetzt. Bei ATP-Mangel fehlt der Zelle die Energie zum Ca-Auswärtstransport. Ausserdem hemmt Peroxynitrit auch die Ca-ATPase. Die Aktivität des NMDA-Rezeptors steigt bei intrazellulärem ATP- und Magnesiummangel (Mg^{++} -Pfropf des NMDA-Rezeptors).

Weitere NMDA-Rezeptorstimulierende Faktoren sind Rauschgifte wie Cocain, Selenmangel, rezidivierende Ischämien und Reperfusionen (typisch bei posttraumatischer Genickgelenksinstabilität), Stresszustände, die schon bei Hochtönlärm, grellem Licht, erschwertem Verständnis bei Hintergrundgeräuschen und intolerablen Gerüchen wie bei MCS auslösbar sind. Auch endogene Mediatoren wie Histamin und Substanz P sind daran beteiligt [16, 17, 18, 19, 20, 21].

Die Exzitotoxizität des aktivierten NMDA-Rezeptors kann durch Korrektur metabolischer Defizite gemindert werden. Damit wird eine wirksame Neuroprotektion gesichert, messbar am Abfall pathologisch hoher Werte der neuronenspezifischen Enolase NSE. Günstig und unterstützend kann auch der selektive Kalium-Kanalöffner des NMDA-Rezeptors Flupirtin eingesetzt werden, da er das neuronale Membranpotential stabilisiert [27]. Als Mikronährstoff gehört Coenzym Q10 dazu. Auch hier ist an die protektive Wirkung des Vitamin C zu denken, da es die Stresshormone wie Dopamin, Nor- und Adrenalin vor Oxidationen schützt (Dopa-, Nor-, Adrenochrome) und für die Hydroxylierungsreaktionen von Dopamin (zu Noradrenalin), Tyrosin (zu DOPA) und der Serotoninsynthese aus Tryptophan (zu 5-Hydroxytryptophan) wichtig ist. Aber Vorsicht – anfallende toxische, radikalische Semidehydroascorbinsäure muss in vivo rückreduziert werden können (s. Redox-Tabelle).

Schlussfolgerungen

Die Wechselwirkungen des oxidativen und nitrosativen Stresses und ihre Dysbalancen sind Initiatoren/Promotoren von Multisystemerkrankungen.

Deren Diagnostik und therapeutische Beeinflussung steht am Anfang einer neuen Einschätzung pathogenetischer Prozesse, da sie letztendlich auf mitochondrialen und subzellulären Ebenen ablaufen. Sie bilden die Chance einer „individualisierten Medizin“ auf hohem naturwissenschaftlichem Niveau. Sie wird eine symptomorientierte Medizin verlassen, die sich nach Laborwerten und Surrogatmarkern orientiert wie Cholesterin-, Blutdruck-, Blutzuckerwerten, Gelenkschmerzen, CFS etc. Die geschilderten Patientenbeispiele in vorliegender Übersicht verdeutlichen die Konsequenzen einer derartigen stereotypen Therapie mit Tunnelblick. Noch ist ein derartiges Vorgehen in der Medizin die Regel, dass evidenzbasiert Patienten geschädigt werden können. Die Kenntnisnahme grundlegender Ergebnisse aus der Grundlagenforschung und deren Praxisrelevanz scheint an Bedeutung zu gewinnen (siehe auch Dtsch. Ärzteblatt, Nr. 106, 42/2009). Aber auch hier ist unter dem Blickwinkel kardiovaskulärer Erkrankungen die Gabe von NO-Donatoren als Therapieoption angeführt (23). Damit wären mitochondriale Schäden unausweichlich. Der gesamte Mensch und nicht ein Organsystem ist im Auge zu behalten.

Aus jetzigem Kenntnisstand empfehlen wir für Multi-system-Erkrankte des Neuro-, Myo-, Immuno-enteralen Formenkreises folgende Diagnostikmassnahmen:

Urin

- ☒ Citrullin (Mass der NO-Bildung)
- ☒ Methylmalonsäure (Mass für gravierende Defizite an Vitamin B12)
- ☒ Cystathionin (Mass für Vitamin-B6-Defizit)

Blut

- ☒ Laktat, Pyruvat
- ☒ Nitrotyrosin
- ☒ SOD-1-Aktivität
- ☒ SOD-2-Polymorphismus
- ☒ Vitamine der B-Reihe (intrazellulär), einschliesslich Biotin, Homocystein, Metabolite wie Coenzym Q10 (oxidiert, reduziert), L-Carnitin, α -Liponsäure, oxidiertes/reduziertes und intrazelluläres Glutathion
- ☒ fettlösliche Vitamine wie A, D, K, Spurenelemente, Elektrolyte wie
- ☒ K, Mg, Zn, Selen (intrazellulär)
- ☒ Ca, Eisen, Ferritin

Therapiemassnahmen

- ☒ nitratarme Nahrungsmittel (Bio-Kost)
- ☒ keine Kohlenhydrate mit hoher glykämischer Last
- ☒ viel Gemüse, Kräuter, Pflanzentee, Obst (ausser bei Fruktoseintoleranz und Hypoglykämien)
- ☒ Elektrolyte, Spurenelemente, Vitamine bei Defiziten (Vorsicht bei Eisen, Zink und bei Parkinson-Patienten kein Vitamin B6)

Weitere Möglichkeiten

- ☒ D-Ribose
- ☒ D-Galaktose
- ☒ α -Ketoglutarat
- ☒ Kreatinphosphat
- ☒ NH_3 -Senker wie Silicium, α -Ketoglutarat, Laktulose, Glutamin)

Auch in der Mikronährstofftherapie gilt die individuelle Ordination, nicht alle potentiellen Mikronährstoffe sind erforderlich. Mitochondrien enthalten auch Silicium. Unsere pflanzlichen Nahrungsmittel enthalten aufgrund der Düngemittel-induzierten Schnellwüchsigkeit kaum noch dieses Element. Vermutlich hat Silicium aufgrund seiner biophysikalischen Eigenschaften für elektromagnetische Resonanzeffekte eine besondere Bedeutung in den Mitochondrien. Uns ist nur ein Wissenschaftler bekannt, der diese offene Frage beantworten könnte – Prof. K. Hecht.

Doz. Dr. sc. med. Bodo Kuklinski
 Facharzt für Innere Medizin
 Diagnostik- und Therapiezentrum
 für umweltmedizinische Erkrankungen
 Wielandstrasse 7
 18055 Rostock | Deutschland
 T +49 (0)381.490 74 70
 F +49 (0)381.490 74 72
 dr-kuklinski@adk.at

Literatur

- [1] Bastaki, M., Huen, K., Manzanillo, P. et al.: Genotyp-activity relationship for Mn-superoxide dismutase. Glutathione peroxidase 1 and catalase in humans. *Pharmacogenetics and Genomics* 16 (2006) 279–286
- [2] Sutton, A., Khonry, H., Prip-Buus, C. et al.: The Ala1b Val genetic dimorphism modulates the import of human manganese superoxide dismutase into rat liver mitochondria. *Pharmacogenetics* 13 (2003) 145–157
- [3] Hong, Y. C., Lee, K. H., Yi, Ch. et al.: Genetic susceptibility of term pregnant women to oxidative damage. *Toxicol. Lett.* 129 (2002) 255–262

- [4] Ambrosone, B., Freudenheim, I. L., Thompson, P. A. et al.: Manganese superoxide dismutase (Mn-SOD) genetic polymorphisms, dietary antioxidants and risk of breast cancer. *Cancer Res.* 59 (1999) 602–606
- [5] Pall, M. L. (ed.): *Explaining „unexplained illnesses“*. Harrington Park Press New York (2007)
- [6] Kuklinski, B.: Nahrungsfett, metabolisches Syndrom, mitochondriale Zytopathie. *OM & Ernährung* 120 (2007) F3–F10
- [7] Kuklinski, B.: Praxisrelevanz des nitrosativen Stresses I. *OM & Ernährung* 124 (2008) F2–F21
- [8] Kuklinski, B.: Praxisrelevanz des nitrosativen Stresses II. *OM & Ernährung* 125 (2008) F16–F33
- [9] Pahnke, J.: Könnte es Alzheimer sein? *Traditio et Innovatio* 1 (2008) 1–3
- [10] Diwok, M., Kuklinski, B., Ernst, B.: Superoxid-dismutase-aktivität von Ginkgo-biloba-Extrakt. *Z. Gesamte Inn. Med.* 47 (1992) 310–313
- [11] Kollath, W.: Redox-Potentiale, Zellstoffwechsel und Krankheitsforschung. In: *Ergebnisse aus Hygiene, Bakteriologie, Immunitätsforschung und experimenteller Therapie*. Bd. 21 (1938) 269–337
- [12] Sies, H. (ed.): *Antioxidants in disease mechanisms and therapy*. Academic Press, San Diego (1997)
- [13] Kuklinski, B.: Zur „Gefährlichkeit von Vitaminen und Mikronährstoffen“. *OM & Ernährung* 127 (2009) F15–F24
- [14] Roussyn, I., Briviba, K., Masumoto, K., Sies, H.: Selenium containing compounds protect DNA from damage caused by peroxynitrite. *Arch. Biochem. Biophys.* 330 (1996) 216–218
- [15] Klotz, L. O., Sies, H.: Defenses against peroxynitrite by selenocompounds and flavonoids. *Toxicol. Lett.* 140 (2003) 125–132
- [16] Itzhak, Y., Martin, J. L.: Cocaine-induced kindling is associated with elevated NMDA receptor binding in discrete mouse brain regions. *Neuropharmacol.* 39 (2000) 32–39
- [17] Itzhak, Y., Ali, S. F., Martin, J. L. et al.: Resistance of neuronal nitric oxide synthase-deficient mice to cocaine-induced locomotor sensitization. *Psychopharmacol.* 140 (1998) 378–386
- [18] McMahon, S. B., Lewin, G. R., Wall, P. O.: Central hyperexcitability triggered by noxious inputs. *Curr. Opin. Neurobiol.* 3 (1993) 602–610
- [19] Riepe, M. W., Hori, N., Ludolph, A. C. et al.: Failure of neuronal ion exchange, not potentiated excitation, causes excitotoxicity after inhibition of oxidative phosphorylation. *Neurosci.* 64 (1995) 91–97
- [20] Savaskan, N. E., Bräuer, A. K., Kühlbacher, M. et al.: Selenium deficiency increases susceptibility to glutamate-induced excitotoxicity. *FASEB J.* 17 (2003) 112–114
- [21] Sorg, B. A., Prasad, B. M.: Potential role of stress and sensitization in the development and expression of multiple chemical sensitivity. *Environ. Health Perspect.* 105 (1997) Suppl. 2, 467–471
- [22] Kornleuber, J., S. Bleich, J. Wiltfang et al.: Flupirtine shows functional NMDA receptor antagonism by enhancing Mg²⁺ block via activation of voltage independent potassium channels. *J. Neurol. Transm.* 106 (1999) 857–867
- [23] Wingler, K., Schmidt, H. H. W.: Guter Stress, schlechter Stress – die feine Balance in Blutgefäßen. *Dtsch. Ärzteblatt* 106, 42 (2009) 677–684
- [23] Ferdinandy, P., Schulz, R.: Roles of nitric oxide, superoxide and peroxynitrite in myocardial ischemia – reperfusion injury and ischemic preconditioning. In: Salvemini, D., Billiar, T. R., Vodovotz, Y. (eds.): *Nitric oxide and inflammation*. Birkhäuser-Verl. Basel (2001) 191–223
- [24] Eiserich, J. D., Cross, C. E., Jones, A. D. et al.: Formation of nitrating and chlorinating species by reaction of nitrite with hypochlorous acid. *J. Biol. Chem.* 271 (1996) 19199–19208

OM & Ernährung
 Gesundheitsforum für Orthomolekulare Medizin
 Fachorgan für den Arzt Therapeuten Apotheker und Patienten

www.OMundErnaehrung.com



Höttingergasse 18, 6020 Innsbruck | Speckbacherstrasse 10, 6380 St. Johann in Tirol | Anzengruberstrasse 71/E12, 1140 Wien

Email: <mailto:r.fischer@metabolic-screen.at> und <mailto:dr-kuklinski@adk.at>