

Nitrosativer Stress und sekundäre Mitochondriopathie

Praxisrelevante Aspekte komplexer biochemischer Interaktionen (Symptome und Krankheiten)

Biochemische Grundlagen – Labordiagnostik – Orthomolekulare Therapie & Prävention



Dr. med. Peter H. Lauda

Einleitung

Oxidativer und nitrosativer Stress sind zwei wesentliche pathobiochemische Ursachen vieler Symptome und Krankheiten. Während der oxidative Stress auch in der Medizin, nicht nur in der Forschung, immer mehr an Bedeutung gewinnt, ist das beim ebenfalls krankheitskausalen nitrosativen Stress noch kaum der Fall.

Ziel dieses Artikels ist es deshalb, wesentliche biochemische, physiologische und praxisrelevante Aspekte dieses Phänomens des nitrosativen Stress (Nitrostress) zu beschreiben, in deren Mittelpunkt das Stickstoffmonoxid NO, die Isoenzyme der NO Synthasen (NOS) sowie die gestörte Mitochondrienfunktion (Mitochondriopathie) stehen (Tab. 1).

Mitochondriopathien werden in primäre (genetisch bedingte) und sekundäre (erworbene), z. B. durch Mangel an Co-Faktoren oder durch Umweltschadstoffe, unterteilt.

Von großer Relevanz bezüglich Symptomen und Krankheiten sind auch die Zusammenhänge und Interaktionen von Nitrostress und anderen wesentlichen zellulären und regulativen Funktionen wie dem Neurotransmitter-Stoffwechsel. Genauso wie die freien Radikale ist auch das NO auf der einen Seite für wichtige physiologisch-biochemische Funktionen wie etwa die Regelung und Kontrolle des Gefäßtonus, immunologisch zur Abwehr und Elimination von Bakterien und Viren und auch insbesondere als Botenstoff im Gehirn essentiell (Neurotransmitter).

Da NO, wie auch andere freie Radikale, ein sehr reaktives Molekül ist, kommt es bei einer zu hohen Produktion bzw. Anfall von NO, v.a. auch durch exogene Faktoren wie Umweltschadstoffe, Medikamente, ungesunden Lebensstil und Ernährung, zu pathologischen physiologisch-biochemischen Reaktionen resp. Zell- und in weiterer Folge dann Organschädigungen mit dementsprechenden Folgesymptomen und -krankheiten.

Das sind z. B. Müdigkeit, Herz-Kreislaufkrankungen (Herzinfarkt), neuropsychiatrische Symptome wie Depressionen, Schlafstörungen, Angstzustände, erhöhte Histaminbildung und assoziierte Probleme, chronische Entzündungen und zahlreiche weitere Krankheitsbilder, die mit nitrosativem Stress und einer Störung im mitochondrialen Stoffwechsel in Zusammenhang gebracht werden, wie Refluxösophagitis, Restless-Legs-Syndrom, Periphere Polyneuropathien, Multiple Sklerose MS, Amyotrophe Lateralsklerose ALS, dementielle Syndrome, Parkinson und Epilepsie (Tab. 1).

Nitrosativer Stress: Assoziierte Symptome und Krankheiten

- Neuropsychiatrie (Depressionen, Angststörungen, Insomnie, PNP, Restless legs)
- Autoimmunkrankheiten (Multiple Sklerose, Rheumatoide Arthritis)
- Neurodegenerative Erkrankungen (Parkinson, Alzheimer)
- Krebserkrankungen
- Entzündungen Magen-Darm-Bereich (Crohn, Colitis)
- Herz-Kreislauf (Herzinfarkt, Schlaganfall)
- Haut (Psoriasis, Sonnenbrand)
- Multiple Chemical Sensitivity MCS

Tab. 1

Oxidativer Stress

Der Begriff der Freien Radikale resp. oxidativer Stress ist in der Medizin weithin bekannt als eine wesentliche Ursache verschiedener radikal-assoziiierter Erkrankungen wie z. B. Arteriosklerose, Herzinfarkt und Krebskrankheiten. Diese Erkenntnisse, die insbesondere auf biochemischen Grundlagen beruhen, sind hinreichend wissenschaftlich publiziert in verschiedenen medizinischen Fachzeitschriften und somit nachlesbar in großen medizinischen Datenbanken wie z. B. pubmed (NIH National Institute of Health). Radikal-assoziierte Erkrankungen erfordern deshalb zur Therapie und

Nitrosativer Stress: Trigger

- Entzündungen und Infektionen
- Medikamente (z.B. Statine, Metformin, Sildenafil, ACE-Hemmer, AT II-Antagonisten, Beta-Blocker, Nitrosprays u.a.)
- Umweltschadstoffe (Xenobiotika) z. B. Schwermetalle, Lösemittel, diverse Gewerbegifte
- Extreme sportliche Belastungen (z. B. Marathon, „Ultra -Sportarten“)
- Arginin
- Kohlenhydratreiche Ernährungsformen
- Halswirbelsäulentrauma (Schleudertrauma)
- Psychischer Stress resp. Negative, belastende Lebensumstände (psychosomatische Faktoren!)

Tab. 2

insbesondere auch Prävention die ausreichende Aufnahme von anti-oxidativen Mikronährstoffen wie zum Beispiel Ascorbinsäure („Vitamin C“), Tocopherole („Vitamin E“) und Beta- Carotin („Provitamin A“) über die Nahrung und zusätzlich, bei nachgewiesenen Defiziten, die gezielte Verordnung, d. h. nach genauen, dementsprechenden Laboranalysen, von entsprechenden Präparaten mit (anti-oxidativen) Mikronährstoffen resp. Pflanzeninhaltsstoffen durch den Arzt.

Nitrosativer Stress: Pathobiochemische Stoffwechsel-Veränderungen

- Hemmung mitochondrialer Stoffwechsel (ATP-Synthese)
- Kummulation toxischer Stoffwechselmetabolite (z. B. Homocystein, oxidiertes LDL)
- Abbaublockade von Cholesterin zu Gallensäuren (→ erhöhte Cholesterinwerte im Blut)
- Vermehrter Verbrauch von B12 („NO-Fänger“) mit konsekutivem B12-Mangel
- Eisenmangel (NO-Bindung an Eisen)
- Vermehrt entzündliche Vorgänge und vermehrte Freisetzung von proinflammatorischer Zytokine (Interleukine, TNF α) z. B. Gelenke, Haut, HNO-Bereich
- Zytokininduzierte vermehrte NO Bildung (Circulus vitiosus)
- Peroxinitritbildung aus NO (sehr aggressiv!, zell- und gewebsschädigend)
 - Gestörter Aminosäurenstoffwechsel von Tryptophan und Tyrosin und somit Synthesestörung von Neurotransmittern (Serotonin, Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin)
 - Verminderte körpereigene Bildung von Sexualhormonen, Schilddrüsenhormone, Melatonin, Melanin)

Tab. 3**Nitrosativer Stress (Nitrostress)**

Demgegenüber ist das medizinisch ebenfalls sehr wichtige Phänomen des nitrosativen Stress (Nitrostress) kaum bekannt, obwohl sich auch darüber die wissenschaftlichen Erkenntnisse und Publikationen häufen und es sich auch dabei um eine Störung von, an sich schon lange bekannten, biochemischen Stoffwechselwegen dreht, also um eine Pathobiochemie und auch –physiologie, bei der es ganz wesentlich um die vermehrte Bildung reaktiver Sauerstoffarten wie dem NO (Stickstoffmonoxid) und seinem oxidativ weit aggressiveren Metaboliten Peroxinitrit und Nitrotyrosin geht (Tab. 2).

Da es sich um reaktive Sauerstoffradikale handelt, ist der nitrosative Stress auch als eine besondere Form des oxidativen Stress zu betrachten, eine „isolierte“ Betrachtung und somit orthomolekulare Behandlung des nitrosativen Stress ist zwar medizinisch essentiell, aber in der biochemischen Ganzheit in den meisten Fällen wahrscheinlich nicht ausreichend. Ebenso bestehen auch wichtige biochemische Wechselwirkungen und Interaktionen zum Neurotransmitter Stoffwechsel (z.B. GABA Gamma-Amino-Buttersäure) (Tab. 3).

Der Begriff des Nitrostress geht auf Forschungen der letzten 20 bis 25 Jahre zurück und ist damit relativ jung.

Neuro- und Nitrostress dürften auch eine wesentliche Kausalität bei der ständig zunehmenden Zahl von Patienten, v.a. auch jüngerer, sein, die unter einer „rätselhaften“, meist „diffusen“, Multiorgansymptomatik leiden, wie z.B. Chronic Fatigue Syndrom (CFS), Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgie und Post Traumatic Stress Disorder (PTSD).

Neurostress

Als Neurostress wird im allgemeinen ein Zustandsbild bezeichnet, das durch psychische und physische Stressfaktoren ausgelöst wird und sich in Form von unterschiedlichen Symptomen und Krankheiten im neurologischen, psychiatrischen und muskulo-skelettalen Bereich einschließlich Bindegewebe klinisch manifestieren kann. Da es sich dabei oftmals um eine „diffuse“ Multiorgan Symptomatik handelt stellen diese Patienten ein beträchtliches diagnostisches und insbesondere auch therapeutisches Problem in der täglichen Praxis dar. Erschwerend kommt dann noch dazu, dass bestimmte Medikamente Nitrostress induzieren.

Biochemische Ursache dieser, durch Neurostress entstehenden Krankheitsbilder, sind Ungleichgewichte resp. Imbalancen wichtiger Regelkreise, neben mitochondrialen Dysfunktionen (Nitrostress und Mitochondriopathie) eben auch Imbalancen im Neurotransmitterstoffwechsel und der neurohormonellen

Regulation der Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrindendachse.

Bei Patienten mit Neurostress können sowohl unspezifische neurologische und neuropsychiatrische Symptome, wie chronische Müdigkeit CFS und Fibromyalgie, als auch spezifische, wie Depressionen, Angst- und Panikzustände sowie chronische Schmerzen auftreten.

Gerade bei chronifizierten Krankheitsbildern einschließlich Multiorganerkrankungen kann der Nitrostress sowohl als pathobiochemischer „Begleiter“, aber auch als Ursache auftreten. Aufgrund der Symptomenvielfalt bei vielen Patienten ist oftmals der Zusammenhang nicht einfach zu erkennen, in diese Richtung gehende Laboranalysen jedenfalls eine „conditio sine qua non“ jeglicher rationalen orthomolekularen Therapie und Prävention.

NO Synthasen (NOS) – Isoenzyme

Sehr wichtig an dieser Stelle ist der Hinweis, dass das Stickstoffmonoxid NO in fast allen Zellen des menschlichen Körpers gebildet wird und in physiologischen Konzentrationen an wichtigen vitalen Zellfunktionen beteiligt ist.

Das Enzym NO-Synthase (NOS) bildet Stickoxid und Citrullin aus der Aminosäure Arginin, es existieren vier verschiedene Formen der NOS (Isoenzyme) (Tab. 4):

- iNOS (Immunzellen)
- eNOS (Endothelzellen)
- nNOS (Nervenzellen)
- mNOS (Mitochondrien)



Tab. 4

So bilden etwa Immunzellen durch bestimmte Zytokine NO, das wiederum zytotoxisch wirkt und so Bakterien abtötet.

Aus kardiologischer Sicht relevant ist die gefäßrelaxierende Wirkung von endothelialen NO und somit sein Einfluß auf Steuerung von Gefäßtonus und Blutdruck. In der Intensivmedizin wird diese gefäßrelaxierende Wirkung zur Senkung von erhöhtem pulmonalarteriellem Druck, durch Beimengung von NO Gas bei beatmeten Patienten, verwendet. Weiters ist das in den Nervenzellen gebildete NO ein wichtiger Neurotransmitter.

Auch in den Mitochondrien per se wird NO gebildet, dort reguliert und steuert es den Zellstoffwechsel, Proliferation, Apoptose und Energiegewinnung (ATP).

Bei einer übermäßigen Bildung von NO, und seinen oxidativ weitaus aggressiveren Metaboliten Peroxinit-

rit und Nitrotyrosin, kommt es in weiterer Folge dann zu einer Störung bestimmter Enzyme und insbesondere der mitochondrialen Energiegewinnung, also zu gravierenden Störungen im Zellstoffwechsel mit entsprechenden Symptomen und Krankheiten.

Wichtige Trigger einer übermäßigen Bildung von NO und seiner Metaboliten sind Vitaminmangel, Entzündungen, Medikamente, Umweltschadstoffe (Xenobiotika) wie giftige Schwermetalle (Blei, Quecksilber, Aluminium, Cadmium, Antimon), physischer und psychischer Stress und kohlenhydratreiche Ernährungsformen.

Durch Infekte und Entzündungsreaktionen sowie Chemikalienbelastungen werden die mitochondriale NOS (mNOS) aktiviert, die die Biogenese von Mitochondrien beeinflusst. Dieser auch medizinisch wichtige Zusammenhang wurde bereits 1997 von Ghafourifar und Richter, 2002 von Elfering et al und 2003 von Nisoli et al wissenschaftlich publiziert.

Wird nun durch die o.g. Stressoren die NO Produktion gesteigert, entstehen unkontrolliert die aggressiven NO Metaboliten. Entsprechend den umfangreichen physiologischen Funktionen von NO führt der nun entstandene Nitrostress zu Auswirkungen in vielen Zell- und Organsystemen. Pathobiochemisch von großer Relevanz und krankheitskausal ist dabei, dass durch Nitrostress auch Enzyme der mitochondrialen Atmungskette gehemmt werden; der dadurch entstehende ATP-Verlust schädigt vor allem Zellen mit einem hohen Energiebedarf wie Nerven- und Muskelzellen sowie Immunzellen.

Funktionseinschränkungen letzterer können dann zum Beispiel die Ursache rezidivierender Infekte resp. erhöhte Infektanfälligkeit sein.

Gesunder Lebensstil

Schon der griechische Arzt und Philosoph Hippokrates hat auf die große Bedeutung der körperlichen Aktivität hingewiesen, „Bewegung ist des Menschen wichtigste Medizin“!

Es wird immer deutlicher und ist auch in vielen Studien wissenschaftlich belegt, wie wichtig ein gesunder Lebensstil in der Therapie aber v.a. auch Prävention von Krankheiten ist. Dazu zählen neben der regelmäßigen moderaten körperlichen Aktivität insbesondere auch die gesunde Ernährung, ausreichender Schlaf, wenig Alkohol und nicht rauchen. Eine große Bedeutung kommt dabei auch dem seelischen Gleichgewicht zu.

Zur Vermeidung von nitrosativem Stress gibt es auch bestimmte Ernährungsempfehlungen (Tab. 5). Bei der Auswahl der Lebensmittel sollte generell darauf geachtet werden, dass es biologische, also möglichst „unbehandelte“ Lebensmittel sind, da durch Raffinie-

Nitrosativer Stress: Ernährung

- Lebensmittel mit hohem Gehalt an anti-nitrosativen Mikronährstoffen (v.a. B12, VoQ10, B1, Magnesium, D3, Biotin, B2, B6, Pantothensäure, Curcuminoid (Gelbwurz), Epigallocatechingallat EGCG (Grüner Tee))
- Reduktion Kohlenhydrate (Pyruvat-Verwertungsstörung)
- ca. 50% Kalorien aus Fetten (z. B. Milch, Butter, Sahne, Lachs, Hering, Makrele, pflanzliche Öle)
- Weißmehlprodukte und gesüßte Nahrungsmittel meiden
- Keine nitratreichen und -haltigen Lebensmittel (Pökelfleisch, Wurstwaren)

Tab. 5

rungs- und Prozessierungsvorgänge die wertvollen Mikronährstoffe verloren gehen bzw. zerstört werden. Bezüglich der biologischen Wertigkeit soll hier insbesondere auf die Arbeiten und Bücher des deutschen Agrarwissenschaftlers und Professor für landwirtschaftliche Verfahrenstechnik Manfred Hoffmann von der Hochschule Weihenstephan – Triesdorf hingewiesen werden, der sich speziell auch mit der elektrochemischen Qualität von Lebensmitteln beschäftigt hat. Die Suche nach Nachweismethoden zum Stresseinfluss auf die Lebensmittelqualität durch die technologischen Beeinflussungen bei der Produktion führte zur Entwicklung eines elektrochemischen Screenings auf der Basis des Redoxpotentials, das heute in Ergänzung zur Chemoanalyse eine ganzheitliche Aussage zur Lebensmittelqualität mit gesundheitsrelevanter Bedeutung (Neutralisationskapazität für Freie Radikale) liefert.

Gesunde Lebensmittel und die darin enthaltenen Mikronährstoffe geben also, entsprechend ihrem Redoxpotential, im Körper des Menschen Elektronen ab und wirken somit anti-oxidativ.

So hat z. B. Vitamin C eine Redoxpotential von +80 mV (Millivolt), B2 (Riboflavin) –120 mV. Demgegenüber hat das gesundheitsschädigende Ozon ein Redoxpotential von +2.000 mV, es wirkt im Körper also extrem stark oxidierend (=verbrennend).

Es wäre sicher aus medizinischer Sicht sinnvoll, dass bei Lebensmitteln also auch ihr Redoxpotential angegeben wird, um ihre Gesundheitsrelevanz und biologische Wertigkeit tatsächlich beurteilen zu können.

Tägliche Praxis

In der täglichen Praxis besonders auffallend ist, dass dabei im Rahmen der Multiorgan-Symptomatik meist das zentrale und periphere Nervensystem (neuro-psychiatrische Symptome und Krankheiten) und der Magen-Darbereich betroffen sind, wobei bei letztere-

rem vor allem das gestörte Mikrobiom (Dysfunktion Darmbakterien/Leaky Gut Syndrom) eine große Rolle spielt.

Ganz wesentlich ist dabei auch, dass hier nur mit genauen Laboranalysen Klarheit geschaffen werden und auf dieser Grundlage dann eine gezielte orthomolekulare Therapie des Mikrobioms und des Nitrostress beim Patienten mit sog. „Stickoxidfängern“, insbesondere mit Cobalaminen wie Methyl-, Adenosyl- und Hydroxycobalamin, durchgeführt werden kann.

Bei der Behandlung des Nitrostress pharmakologisch zu beachten ist, dass die Leber, die üblicherweise verabreichte Form des Cyano-Cobalamins, nicht in ausreichender Menge in das im ZNS aktive Methyl-Cobalamin umwandeln kann, welches aufgrund seiner Aktivität dort eine wichtige Schutzwirkung entfaltet (Neuroprotektion).

Cobalamine werden in der Medizin auch als Antidot bei Intoxikationen mit Blausäure eingesetzt.

Mitochondrienfunktion und ATP-Synthese

Von zentraler Bedeutung beim Nitrostress ist die gestörte Mitochondrienfunktion und damit auch die gestörte ATP-Synthese.

Mitochondrien, gemeinhin als die „Kraftwerke“ der Zellen bezeichnet, sind von einer Doppelmembran umschlossene Zellorganellen mit einer eigenen mitochondrialen DNA, die u.a. auch forensisch von Bedeutung ist.

Mitochondrien sind 2–5 μm lang bei einem Durchmesser von 0,5–2 μm . Die Stoffwechselaktivität und der Energiebedarf bestimmen die Anzahl der Mitochondrien in den Zellen der verschiedenen Organe. So enthalten etwa Blutzellen wie die Thrombozyten (Gerinnung) je 2 bis 6 Mitochondrien, Nervenzellen hingegen etwa 10.000 Mitochondrien, die Eizellen der Frau 2.000 bis mehrere 100.000.

Aufgrund der enormen Leistungen des Herzmuskels machen die Mitochondrien alleine etwa 36% des



Abb. 1 Modell eines Mitochondriums

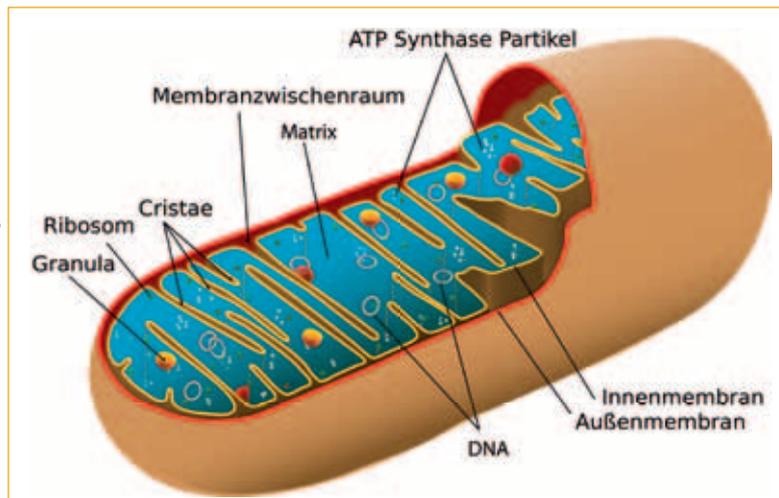


Abb. 2 Detaillierter Aufbau eines Mitochondriums

| |
|---|
| Mitochondrien-Stoffwechselwege |
| Energieversorgung |
| Abbau von Pyruvat |
| Citratzyklus |
| Atmungskette und oxidative Phosphorylierung (ATP-Bildung) |
| β -Oxidation der Fettsäuren |
| Beginn Gluconeogenese |
| Ketonkörperbildung |
| Abbau und Elimination |
| Keto- und Aminosäuren |
| Teile Harnstoff |
| Ammoniak |
| Bildung von Strukturbestandteilen |
| Proteinanteile der Atmungskette |
| Innere Mitochondrienmembran (Cardiolipin) |
| Synthese Aminosäuren |
| Beginn Steroidhormonsynthese |
| Ende Cortisol- und Aldosteronsynthese |
| Beginn und Ende Hämsynthese |
| Einleitung Apoptose (programmierter Zelltod) |

Tab. 6



Abb. 3 Elektronenmikroskopische Aufnahme von Mitochondrien

gesamten Herzgewichtes aus. Reife Erythrozyten dagegen enthalten keine Mitochondrien. Strukturell besitzen Mitochondrien eine äußere glatte und eine stark aufgefaltete innere Membran mit Einstülpungen (Cristae), wo auch die meisten Enzyme des mitochondrialen Stoffwechsels lokalisiert sind. Ein Gramm Lebergewebe erhält so anhand der Cristae eine Membranfläche von ca. 3 m².

Der Begriff stammt aus dem griechischen, „mitos“ = Faden und „chondrion“ = Körnchen, also kugel- oder röhrenförmige Gebilde in den Zellen fast aller Eukaryoten. Die Hauptfunktion der Mitochondrien liegt in der stufenweisen Reduktion von elementarem Sauer-

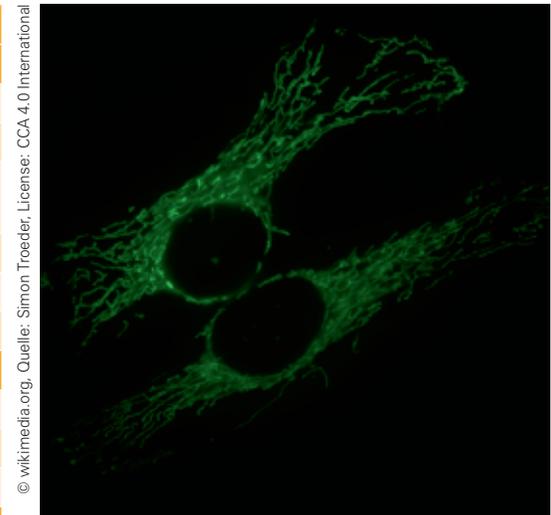


Abb. 4 Typisches mitochondriales Netzwerk in zwei humanen Zellen (HeLa-Zellen)

stoff zu Wasser in der Atmungskette („Citratzyklus“); dabei entsteht durch Elektronenübertragungen über Zwischenstufen das ATP (Adenosin-Tri-Phosphat), das für den Energiestoffwechsel und somit normalen Funktion in allen Körperzellen von überragender Bedeutung ist.

Neben dieser oxidativen Phosphorylierung sind die Mitochondrien auch für weitere biochemische Funktionen, wie z. B. die Bildung der Eisen-Schwefel-Cluster, essentiell.

Die mitochondrialen Funktionen und Stoffwechselwege sind äußerst komplex ablaufende biochemische Vorgänge, die in den Lehrbüchern der Biochemie und verwandter Wissenschaften nachgelesen werden können (Tab. 6). Es sind daran eine Vielzahl an biochemischen Reaktionen, Auf-, Um- und Abbauvorgängen und auch eine ebenso große Zahl an Metaboliten aus dem Intermediärstoffwechsel beteiligt, deren normale Funktion eine der wesentlichen Grundvoraussetzungen für die menschliche Gesundheit ist.

Enzyme Citratzyklus

- α -Ketoglutarat-Dehydrogenase (Cofaktoren Magnesium, B1, B2, α -Liponsäure, CoA, NAD)
- Isocitrat-Dehydrogenase (Cofaktoren B3 als NAD, Mangan oder Magnesium)
- Citratsynthase
- Aconitase (Cofaktor Eisen)
- Succinyl-CoA-Synthase (Cofaktor GTP)
- Succinyl-Dehydrogenase (Cofaktoren Eisen, B2)
- Fumarase
- Pyruvat-Carboxylase (Cofaktoren Mangan, Biotin)
- Malat-Dehydrogenase

Tab. 7

Besondere Bedeutung beim Menschen haben biochemisch dabei der Citratzyklus, die Pyruvat – Decarboxylierung und das Coenzym A, auf die nun speziell eingegangen werden soll.

Citratzyklus, Pyruvat-Decarboxylierung und Coenzym A CoA

Citratzyklus

Der Citratzyklus nimmt im gesamten Stoffwechsel eine zentrale Stellung ein (Tab. 7).

Zum einen nimmt er als kataboler Stoffwechselweg das Acetyl-Co A auf, das beim Abbau von Kohlenhydraten und Fetten entsteht (β -Oxidation), weiters nimmt er das Kohlenstoff-Grundgerüst nach dessen Abbau über verschiedene Metabolite in sich auf, das er letztlich zu Kohlendioxid abbaut. Dabei entsteht Energie in Form von GTP (Guanosintriphosphat) und Protonen (H^+), die auf das NAD (aus B3) und FAD (aus B2) übertragen werden. $NADH_2$ und $FADH_2$ fließen später in die Atmungskette ein.

Zum anderen werden im Citratzyklus die Metaboliten für die Fettsäuresynthese, für die Porphyrine (Häm), für nicht essentielle Aminosäuren und für die Glukoneogenese sowie die Glykogenbildung in der Leber und den Muskeln bereitgestellt. Also eine anabole Funktion. Um diesen Abzug von Intermediärmetaboliten aus dem Citratzyklus auszugleichen finden sog. anaplerotische Reaktionen, wie z.B. die Bildung von Oxalacetat aus Pyruvat, die Bildung von CO_2 und Wasser unter Energieverbrauch durch die Pyruvat-Carboxylase, die als Cofaktoren Biotin und Mangan braucht, statt.

Daraus wird auch verständlich, dass es bei Mangel an diesen beiden Cofaktoren, auch bei latentem Mangel, zu Funktionseinschränkungen kommt, der Citratzyklus läuft dann nur mehr schleppend ab, die Energiebildung und Bereitstellung von Metaboliten für andere Stoffwechselwege ist gehemmt. Zur Einschleusung der glukogenen Aminosäuren in den Citratzyklus müssen diese zuerst in Succinyl-CoA, Pyruvat, Oxalacetat, Fumarat und α -Ketoglutarat umgewandelt werden.

Dazu werden als Cofaktoren folgende Mikronährstoffe benötigt: B6 als aktives P5P50 (Transaminierung), Biotin, Magnesium, Cobalt, Eisen, Mangan und B12. Bei Defiziten an diesen Mikronährstoffen staut sich das Zwischenprodukt Propionyl-CoA auf. Durch das solchermaßen aufgestaute Propionyl-CoA entsteht Methylzitronensäure, die über die Nieren ausgeschieden wird und ebenfalls zur Diagnostik verwendet werden kann. Auch im Liquor finden sich bei B12-Mangel sehr hohe Konzentrationen an Methylzitronensäure, eine Demenzzentwicklung ist die Folge. Mangel an diesen Cofaktoren führt also zwangsläufig zu Energiemangel.

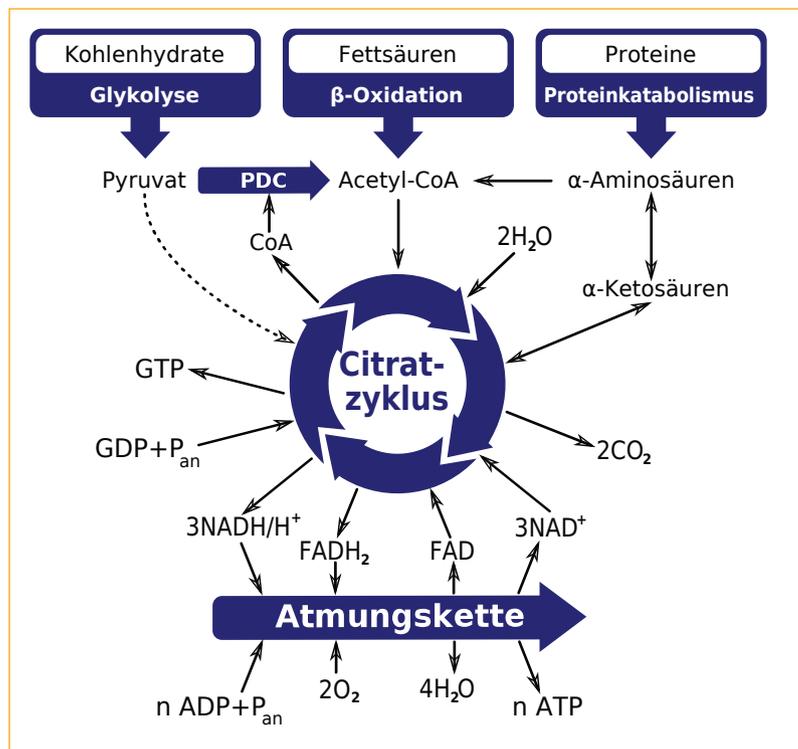


Abb. 5 Schematische Darstellung der mit dem Citratzyklus assoziierten metabolischen Wege

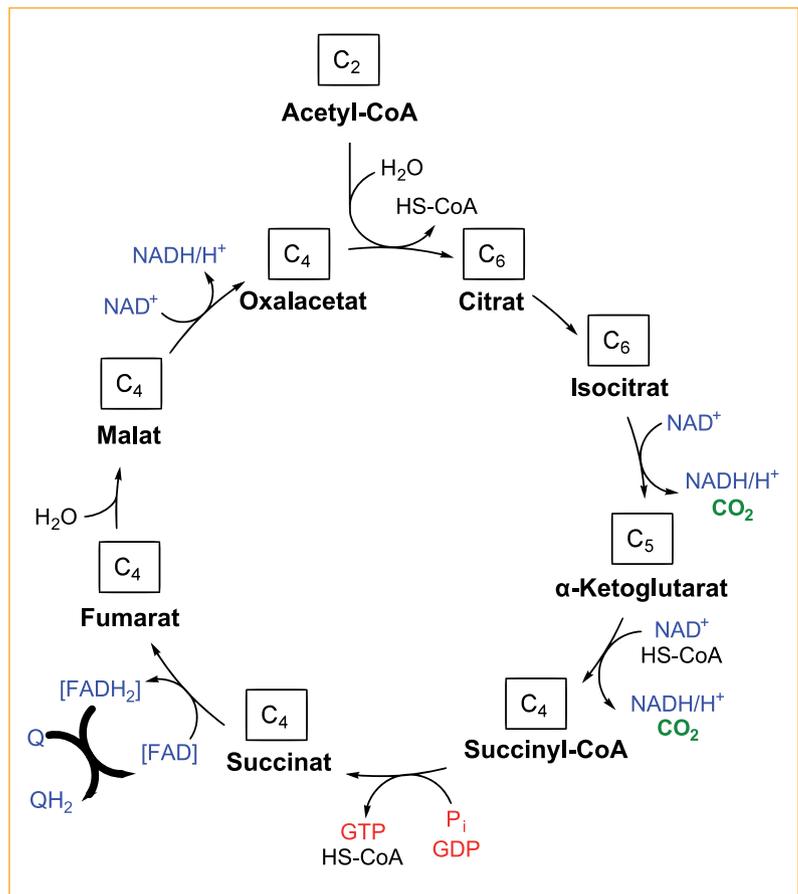


Abb. 6 Vereinfachte Darstellung des Citratzyklus. In dessen Folge entstehen Reduktionsäquivalente (blau), GTP (rot) und Kohlenstoffdioxid (grün). Die Anzahl an Kohlenstoffatomen der jeweiligen Intermediate ist angegeben.

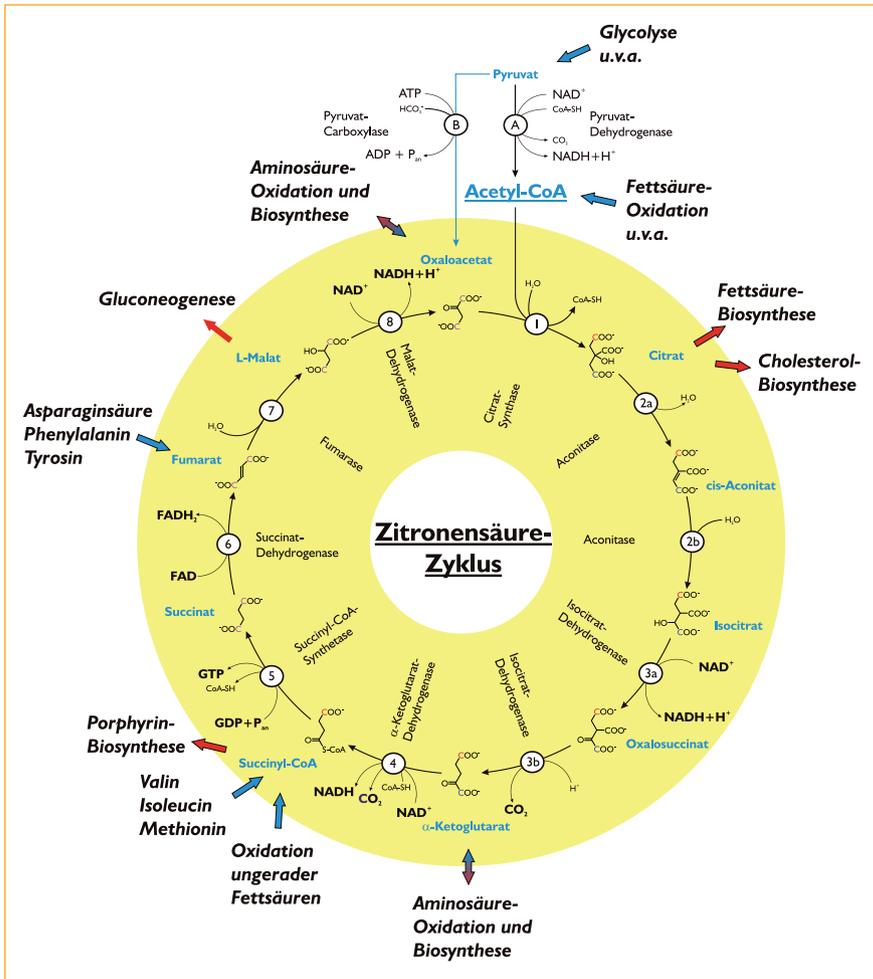


Abb. 7 Der Reaktionsablauf des Citratzyklus; blaue Pfeile symbolisieren anaplerotische, rote Pfeile cataplerotische Stoffwechselwege, die eng mit dem Citratzyklus verbunden sind.

Pyruvat-Decarboxylierung

Im Rahmen der Glykolyse, dem wichtigsten Abbaupfad der Glukose, entsteht Pyruvat (Brenztraubensäure). Pyruvat kann aber auch aus Laktat (Milchsäure), Oxalacetat und anderen α-Ketosäuren entstehen. Im nächsten Schritt zum energiegewinnenden Abbau wird Pyruvat unter CO₂-Abspaltung und Anlagerung eines Coenzym A im Mitochondrium zu Acetyl-CoA oxidiert. Diese Umsetzung findet am Pyruvat-Dehydrogenasekomplex PDH statt. Nach mehreren Stoffwechselschritten lagert das Kinase-Phosphat an den PDH an, der dadurch inaktiv wird. Die PDH-Phosphatase spaltet Phosphat wieder ab und aktiviert damit wieder den PDH. Dabei wird Magnesium als Cofaktor benötigt. Acetyl-CoA und NADH in hohen Konzentrationen aktivieren die PDH-Kinase und hemmen damit den Abbau von Pyruvat und somit die Zuckerverwertung. Mangelzustände an Cofaktoren des PDH Enzymkomplexes wie B1, α-Liponsäure, B2 als FAD und Magnesium hemmen somit den oxidativen Pyruvatabbau. Es wird dann, wie auch unter anaeroben Bedingungen, Pyruvat zu Laktat reduziert. Pyruvat und /oder Laktat

steigen im Serum an und werden über den Harn ausgeschieden und fehlen somit der Energiegewinnung. Diese erhöhte Pyruvat- und /oder Laktatausscheidung, wie auch die Laktat/Pyruvat Ratio im Citratplasma, können ebenfalls diagnostisch verwendet werden. Gelenks- und Muskelschmerzen sowie massive Müdigkeit sind die klinischen Folgen dieser pathobiochemischen Abläufe.

Die Pyruvat-Dehydrogenase ist ein sehr empfindliches Enzym, ihre Aktivitätsminderung führt zu Depletionen der Mitochondrien wie etwa bei viralen Infekten.

Coenzym A CoA

Coenzym A CoA ist von besonderer Bedeutung im Energiestoffwechsel der Zellen (Tab. 8). Die Bildung von CoA erfolgt aus Pantothersäure (B5), Cystein und einer Adenosylgruppe. Diese sind über eine Thioesterbindung, also eine „Schwefelbrücke“ mit Essigsäure verbunden. Die SH(Sulfhydryl-)Gruppe liegt am Pantotheinrest und ist biochemisch entscheidend für die Wirkung von CoA. An der Synthese von CoA sind 5 Enzyme beteiligt.

Labordiagnostik Neuro/Nitrostress/ Mitochondropathie

Bei Verdacht auf nitrosativen Stress oder mitochondriale Schädigungen und Dysfunktion sind, ähnlich wie beim oxidativen Stress, genaue Laboranalysen unbedingt erforderlich und wohl als eine „conditio sine qua non“ jeglicher rationalen orthomolekularen Therapie und auch Prävention einzustufen. Ebenso wichtig sind diese Laborkontrollen auch zur Verlaufskontrolle bei eingeleiteter Therapie (Tab. 9).

Orthomolekulare Therapie Neuro/ Nitrostress/Mitochondropathie

Die orthomolekulare Medizin verwendet, ähnlich wie die antioxidativen Mikronährstoffe zur Behandlung

Acetyl-CoA (Ester CoA – „Aktivierte Essigsäure) Katalysierte Reaktionen

- Acetylierung von Xenobiotika und Medikamenten
- ATP abhängige Kopplung von Fettsäuren an CoA zu Acyl-CoA (erster Schritt β-Oxidation Fettsäuren)
- Reaktion mit Cholin zu Acetylcholin (Neurotransmitter)
- Citratbildung durch Addition an Oxalacetat (Einschleusung Fette, Kohlenhydrate, Aminosäuren in Citratzyklus)
- Bildung von Succinyl-CoA (Decarboxylierung α-Ketoglutarat), Häm-Biosynthese

Tab. 8

Mitochondrienfunktion/Nitrosativer Stress**Laboranalysen**

- Coenzym Q 10 (Energiegewinnung Mitochondrien, Schlüsselenzym ATP-Produktion)
- Methylmalonsäure (Urin) (Nachweis B12-Defizit)
- HoloTranscobalamin (HoloTc) (Nachweis B12-Defizit)
- Citrullin (Urin)
- Nitrotyrosin (Peroxinitritbildung, Mitochondrienschädigung)
- Membranpotential der Mitochondrien (Mitochondriale Aktivität, Verhältnis intakte zu geschädigten Mitochondrien)
- Belastungs- und Regenerationsfähigkeit der Mitochondrien (ATP-Belastungstest)
- Mitochondriale ROS-Produktion
- Lactat/Pyruvat-Ratio (Störung Energiestoffwechsel)
- Nitrophenyllessigsäure

Tab. 9

des oxidativen Stress, Mikronährstoffe, die, entsprechend ihrer bekannten biochemischen Funktionen, im Stoffwechsel der Mitochondrien essentiell sind; dies meist als Cofaktoren der verschiedenen Stoffwechselwege (Tab. 10). Diese Mikronährstoffe können und sollten aus ärztlicher Sicht somit zur Behandlung des Neuro- und Nitrostress resp. Mitochondriopathien und der daraus entstandenen Folgesymptome und -krankheiten zur kausalen Therapie, aber auch zur Prävention, angewendet werden.

Nitrostress/Mitochondriopathie**Orthomolekulare Therapie und Prävention**

- B12
- Coenzym Q 10
- Magnesium
- B1
- B2
- Biotin
- Eisen
- Vitamin C
- D3
- Niacin
- Pantothensäure
- Folsäure
- Tocopherole
- L-Carnitin
- Epigallocatechingallat (EGCG)
- Curcuminoiden (Gelbwurz)

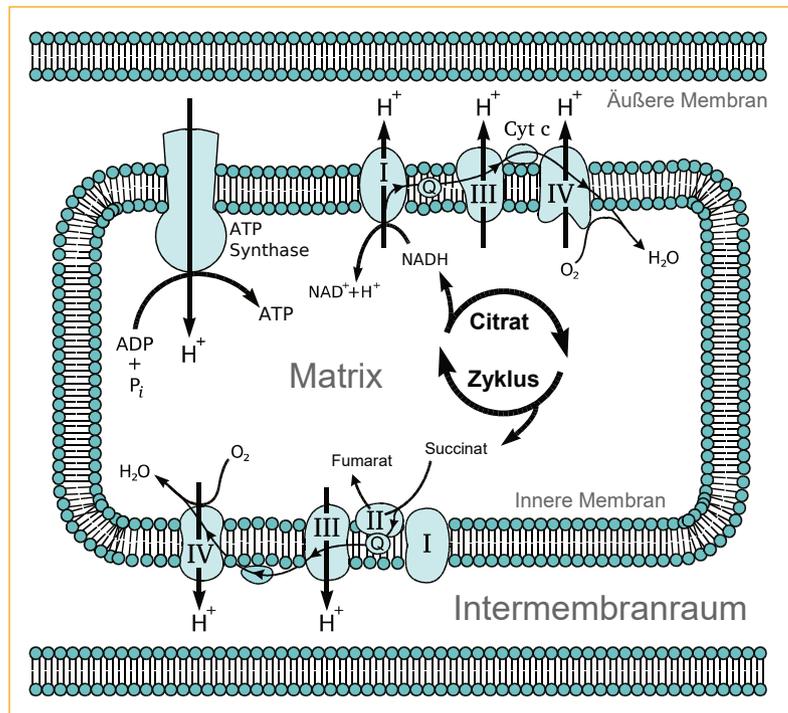
Tab. 10

Abb. 8 Schematische Darstellung der Atmungskette mit den Komplexen (I, II, III und IV), sowie der ATP-Synthase (Komplex V) in der inneren Membran der Mitochondrien. Oben: Einspeisung der Elektronen über den Komplex I durch Oxidation von NADH zu NAD⁺. Die Elektronen werden über Coenzym Q, zum Komplex III und weiter über Cytochrom c zum Komplex IV transportiert, wo sie Sauerstoff (O₂) zu Wasser reduzieren. Unten: Einspeisung der Elektronen über den Komplex II durch Oxidation von Succinat zu Fumarat. Auch hier werden die Elektronen über Coenzym Q, zum Komplex III und weiter über Cytochrom c zum Komplex IV transportiert, wo sie Sauerstoff (O₂) zu Wasser reduzieren.

Es gibt eine Reihe von Empfehlungen bezüglich der Dosierungen dieser Mikronährstoffe zur Behandlung des Nitrostress und Mitochondriopathien, aber empfehlenswert sind auch hier genaue Laboranalysen zur Objektivierung auch latenter Mangelzustände, die ebenfalls von großer klinischer Relevanz sind und einer gezielten Behandlung mit entsprechenden Mikronährstoff-Präparaten bedürfen.

Weiters sind das im grünen Tee enthaltene Epigallocatechingallat (EGCG) und die Curcuminoiden aus Gelbwurz pflanzliche Wirkstoffe, die das Entstehen von iNOS und aggressiven Nitrimetaboliten regulierend beeinflussen können und somit ebenfalls therapeutisch und präventiv eingesetzt werden können.

Aufgrund der komplexen Interaktionen der Mikronährstoffe untereinander und vielfältigen Funktionen im Intermediärstoffwechsel ist auch hier dem Patienten/Patientin, ähnlich wie beim oxidativen Stress, von einer „blinden“ Einnahme von Mikronährstoff-Präparaten, also nach Gut-tüchchen oder irgendwelchen Empfehlungen und insbesondere ohne individuelle Laboranalysen, abzuraten.

- Finsterer J et al. Mitochondrial multiorgan disorder syndrome score generated from definite mitochondrial disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Oct 6;13:2569-2579. doi: 10.2147/NDT.S149067. eCollection 2017.
- Peng Y et al. Biallelic mutations in the ferredoxin reductase gene cause novel mitochondriopathy with optic atrophy. *Hum Mol Genet*. 2017 Dec 15;26(24):4937-4950. doi: 10.1093/hmg/ddx377
- Mörkl S et al. The power plants of the cell: Treatment of psychiatric symptoms in patients with mitochondriopathy. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2017 Aug;85(8):474-478. doi: 10.1055/s-0043-113824. Epub 2017 Aug 25. German
- Selim LA et al. Mitochondrial Diseases as Model of Neurodegeneration. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1007:129-155. doi: 10.1007/978-3-319-60733-7_8. Review
- Röeben B et al. Hemodialysis in MNGIE transiently reduces serum and urine levels of thymidine and deoxyuridine, but not CSF levels and neurological function. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Aug 1;12(1):135. doi: 10.1186/s13023-017-0687-0
- Hemperl M et al. LYRM7 - associated complex III deficiency: A clinical, molecular genetic, MR tomographic, and biochemical study. *Mitochondrion*. 2017 Nov;37:55-61. doi: 10.1016/j.mito.2017.07.001
- Kremer LS et al. Genetic diagnosis of Mendelian disorders via RNA sequencing. *Nat Commun*. 2017 Jun 12;8:15824. doi: 10.1038/ncomms15824.
- Benit P et al. An Effective, Versatile, and Inexpensive Device for Oxygen Uptake Measurement. *J Clin Med*. 2017 Jun 8;6(6). pii: E58. doi: 10.3390/jcm6060058
- Tian L et al. Ischemia-induced Drp1 and Fis1-mediated mitochondrial fission and right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Mol Med (Berl)*. 2017 Apr;95(4):381-393. doi: 10.1007/s00109-017-1522-8. Epub 2017 Mar 6.
- Benit P et al. Paradoxical Inhibition of Glycolysis by Pioglitazone Opposes the Mitochondriopathy Caused by AIF Deficiency.
- Bénit P, Pelhaître A, Saunier E, Bortoli S, Coulibaly A, Rak M, Schiff M, Kroemer G, Zeviani M, Rustin P. *EBioMedicine*. 2017 Mar;17:75-87. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.02.013. Epub 2017 Feb 16.
- Koslik HJ et al. Physicians' Experiences as Patients with Statin Side Effects: A Case Series.
- Koslik HJ, Meskimen AH, Golomb BA. *Drug Saf Case Rep*. 2017 Dec;4(1):3. doi: 10.1007/s40800-017-0045-0.
- Paradis S et al. Chronology of mitochondrial and cellular events during skeletal muscle ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2016 Jun 1;310(11):C968-82. doi: 10.1152/ajpcell.00356.2015. Epub 2016 Apr 13. Review
- Leslie N et al. Neonatal multiorgan failure due to ACAD9 mutation and complex I deficiency with mitochondrial hyperplasia in liver, cardiac myocytes, skeletal muscle, and renal tubules. *Hum Pathol*. 2016 Mar;49:27-32. doi: 10.1016/j.humpath.2015.09.039. Epub 2015 Oct 28.
- Kaul A et al. Cyclic Vomiting Syndrome: A Functional Disorder. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2015 Dec;18(4):224-9. doi: 10.5223/pghn.2015.18.4.224. Epub 2015 Dec 23. Review
- Gelfand AA et al. Cyclic vomiting syndrome versus inborn errors of metabolism: A review with clinical recommendations. *Headache*. 2016 Jan;56(1):215-21. doi: 10.1111/head.12749. Epub 2015 Dec 18.
- Köhler C et al. Early-onset leukoencephalopathy due to a homozygous missense mutation in the DARS2 gene. *Mol Cell Probes*. 2015 Oct;29(5):319-22. doi: 10.1016/j.mcp.2015.06.005. Epub 2015 Aug 29.
- Kettwig M et al. From ventriculomegaly to severe muscular atrophy: expansion of the clinical spectrum related to mutations in AIFM1. *Mitochondrion*. 2015 Mar;21:12-8. doi: 10.1016/j.mito.2015.01.001. Epub 2015 Jan 10. Review.
- Müller Deile J. The podocyte power-plant disaster and its contribution to glomerulopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014 Dec 15;5:209. doi: 10.3389/fendo.2014.00209. eCollection 2014. Review
- Brum M et al. Motor Neuron Syndrome as a New Phenotypic Manifestation of Mutation 9185T>C in Gene MTATP6. *Case Rep Neurol Med*. 2014;2014:701761. doi: 10.1155/2014/701761. Epub 2014 Dec 8.
- Saunders CJ et al. Loss of function variants in human PNPLA8 encoding calcium-independent phospholipase A2 γ recapitulate the mitochondriopathy of the homologous null mouse. *Hum Mutat*. 2015 Mar;36(3):301-6. doi: 10.1002/humu.22743. Erratum in: *Hum Mutat*. 2015 Jun;36(6):656.
- Taskin E et al. Recovery of adriamycin induced mitochondrial dysfunction in liver by selenium. *Cytotechnology*. 2015 Dec;67(6):977-86. doi: 10.1007/s10616-014-9736-x. Epub 2014 Oct 18.
- Hoerning A et al. Diversity of disorders causing neonatal cholestasis - the experience of a tertiary pediatric center in Germany. *Front Pediatr*. 2014 Jun 23;2:65. doi: 10.3389/fped.2014.00065. eCollection 2014.
- Wilnai Y et al. Abnormal hepatocellular mitochondria in methylmalonic acidemia. *Ultrastruct Pathol*. 2014 Oct;38(5):309-14. doi: 10.3109/01913123.2014.921657. Epub 2014 Jun 16.
- Jansen TL et al. New gout test: enhanced ex vivo cytokine production from PBMCs in common gout patients and a gout patient with Kearns-Sayre syndrome. *Clin Rheumatol*. 2014 Sep;33(9):1341-6. doi: 10.1007/s10067-014-2620-4. Epub 2014 Apr 24.
- Windpessl M et al. Fidaxomicin for Clostridium difficile Colitis in a peritoneal dialysis patient with underlying mitochondriopathy. *Perit Dial Int*. 2014 Jan-Feb;34(1):137-8. doi: 10.3747/pdi.2013.00040.
- Mancuso M et al. Myoclonus in mitochondrial disorders. *Mov Disord*. 2014 May;29(6):722-8. doi: 10.1002/mds.25839. Epub
- Afroze N et al. Adrenal insufficiency in a child with MELAS syndrome. *Brain Dev*. 2014 Nov;36(10):924-7. doi: 10.1016/j.braindev.2013.12.009. Epub 2014 Feb 5.

- Mrtin LJ et al. Mitochondrial permeability transition pore regulates Parkinson's disease development in mutant α -synuclein transgenic mice. *Neurobiol Aging*. 2014 May;35(5):1132-52. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.11.008. Epub 2013 Nov 16.
- Joshi M et al. Conundrum of pathogenesis of diabetic cardiomyopathy: role of vascular endothelial dysfunction, reactive oxygen species, and mitochondria. *Mol Cell Biochem*. 2014 Jan;386(1-2):233-49. doi: 10.1007/s11010-013-1861-x. Epub 2013 Dec 4. Review.
- Hildick-Smith GJ et al. Macrocytic anemia and mitochondriopathy resulting from a defect in sideroflexin 4. *Am J Hum Genet*. 2013 Nov 7;93(5):906-14. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.09.011. Epub 2013 Oct 10.
- Paley EL et al. Tryptamine induces axonopathy and mitochondriopathy mimicking neurodegenerative diseases via tryptophanyl-tRNA deficiency. *Curr Alzheimer Res*. 2013 Nov;10(9):987-1004.
- Rossato LG et al. Mitochondrial cumulative damage induced by mitoxantrone: late onset cardiac energetic impairment. *Cardiovasc Toxicol*. 2014 Mar;14(1):30-40. doi: 10.1007/s12012-013-9230-2
- Vorgerd M et al. Metabolic and mitochondrial myopathies. *Z Rheumatol*. 2013 Apr;72(3):242-54. doi: 10.1007/s00393-012-1082-9. German
- Adeghate E et al. Structural changes in the myocardium during diabetes-induced cardiomyopathy.
- Adeghate E, Singh J. *Heart Fail Rev*. 2014 Jan;19(1):15-23. doi: 10.1007/s10741-013-9388-5. Review.
- Finkenstedt A et al. MNGIE Syndrome: Liver Cirrhosis Should Be Ruled Out Prior to Bone Marrow Transplantation. *JIMD Rep*. 2013;10:41-4. doi: 10.1007/8904_2012_199. Epub 2012 Dec 29.
- Seesle J et al. An unusual case of paralytic ileus. *Z Gastroenterol*. 2012 Nov;50(11):1161-5. doi: 10.1055/s-0032-1313125. Epub 2012 Nov 13.
- Vital A et al. Mitochondria and peripheral neuropathies. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012 Dec;71(12):1036-46. doi: 10.1097/NEN.0b013e3182764d47.
- Martelli A et al. Clinical data and characterization of the liver conditional mouse model exclude neoplasia as a non-neurological manifestation associated with Friedreich's ataxia. *Dis Model Mech*. 2012 Nov;5(6):860-9. doi: 10.1242/dmm.009829. Epub 2012 Jun 26.
- Gonzalez Deniselle et al. Progesterone prevents mitochondrial dysfunction in the spinal cord of wobbler mice. *J Neurochem*. 2012 Jul;122(1):185-95. doi: 10.1111/j.1471-4159.2012.07753.x.
- Putignani L et al. Preliminary evidences on mitochondrial injury and impaired oxidative metabolism in breast cancer. *Mitochondrion*. 2012 May;12(3):363-9. doi: 10.1016/j.mito.2012.02.003. Epub 2012 Feb 18.
- Wrede A et al. Myofibrillar disorganization characterizes myopathy of camptocormia in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 2012 Mar;123(3):419-32. doi: 10.1007/s00401-011-0927-7. Epub 2011 Dec 11.
- Finsterer J et al. Mitochondrial toxicity of antiepileptic drugs and their tolerability in mitochondrial disorders. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012 Jan;8(1):71-9. doi: 10.1517/17425255.2012.644535. Epub 2011 Dec 7. Review.
- Wang Y et al. Generation and characterization of transgenic mice expressing mitochondrial targeted red fluorescent protein selectively in neurons: modeling mitochondriopathy in excitotoxicity and amyotrophic lateral sclerosis. *Mol Neurodegener*. 2011 Nov 2;6:75. doi: 10.1186/1750-1326-6-75
- Panov A et al. Respiration and ROS production in brain and spinal cord mitochondria of transgenic rats with mutant G93a Cu/Zn-superoxide dismutase gene. *Neurobiol Dis*. 2011 Oct;44(1):53-62. doi: 10.1016/j.nbd.2011.06.003. Epub 2011 Jun 28.
- Clivatti J, Sakata RK, et al.: Review of the use of gabapentin in the control of postoperative Pain. *Rev Bras Anesthesiol*. 2009; 59(1):92–8
- Maes M.: Inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways underpinning chronic fatigue, somatization and psychosomatic symptoms. *Curr Opin Psychiatrie*. 2009 Jan;22(1):75–83
- Kim CY, Lee C, et al: Neuroprotective effect of epigallocatechin-3-gallate against beta-amyloid-induced oxidative and nitrosative cell death via augmentation of antioxidative defense capacity. *Arch Pharm Res*. 2009 Jun; 32(6):869-81
- Kuklinski B: Praxisrelevanz des nitrosativen Stresses. *OM & Ernährung* 2008; Sonderdruck:124
- Maes M, Mihaylova I, et al: An IgM-mediated immune response directed against nitro-bovine serum albumin (nitro-BSA) in chronic fatigue syndrome (CFS) and major depression: evidence that nitrosative stress is another factor underpinning the comorbidity between major depression and CFS. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008 Jun;29(3):313–9
- Depino AM, Tsetsenis T, et al.: GABA homeostasis contributes to the developmental programming of anxiety-related behaviour. *Brain Res* 2008;1210: 189–99
- Qureshi GA, Qureshi AA, Devrajani BR, et al: Is the deficiency of vitamin B12 related to oxidative stress and neurotoxicity in Parkinson's patients? *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2008 Feb;7(1):20–7
- Friedrichsen HP: Diagnostik und Therapie der mitochondrialen Dysfunktion. *OM- Zs.f. Orthomol.Med.*2008;2:23-5
- Fattal O et al.: Psychiatric Comorbidity in 36 adults with mitochondrial cytopathies. *CNS Spectr*. 2007 Jun;12(6):429–38
- Camacho-Barquero L, Villegas I, et al: Curcumin, a curcuma longa constituent, acts on MAPK p38 pathway modulating COX-2 and iNOS expression in chronic experimental colitis. *Int Immunopharmacol*. 2007 Mar;7(3):333–42
- Wheatley C.: Cobalamin in inflammation II – cobalamins can both selectively promote all three nitric oxide synthases (NOS), particularly iNOS and eNOS, and, as needed, selectively inhibit iNOS and nNOS. *J Nutr Environ Med*. 2007 Sep;16(3-4):181–211

- Bieger WP, Neuner A: Die Pathophysiologie von Neurostress. *OM – Zs.f.Orthomol. Med.* 2006;4:12–6
- Cappen A, Balander-Gouaille C: Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B12. *Psychopharmacol* 2005;19(1):59–65
- Nocerino E, Amato M, et al: The aphrodisiac and adaptogenic properties of ginseng. *Fitotherapia* 2000;71 Suppl 1:S1-5
- Schöpfer F, Riobó N, et al: Oxidation of ubiquinol by peroxynitrite: implications for protection of mitochondria against nitrosative damage. *Biochem J.* 2000 Jul 1;349(Pt i):35–42
- Pall ML. Elevated, sustained peroxynitrite levels as the cause of chronic fatigue syndrome. *Med Hypoth* 2000; 54:115–125