

Die Bedeutung des Oxidativen / Nitrosativen Stress für Multisystemerkrankungen

A.Wolf

DIU (Dresden International University)

www.yourprevention.de

The background features a collage of scientific and medical images. At the top, there's a diagram of a neuron with labels like 'Stimulation of NMDA receptors', 'post-synaptic neuron', and 'nitric oxide'. Below it, a person is shown in a laboratory setting. To the right, there are images of what appear to be dried herbs or spices. In the center, a diagram shows 'Fibromyalgia NO/ONOO cycle impact' with arrows indicating a cycle involving NOS. Below that, another diagram shows 'NMDA stimulation' leading to 'Ca²⁺', 'nitric oxide', and 'superoxide', with 'peroxy' also mentioned. At the bottom, there's a diagram with 'nitric oxide', 'INOS', 'nNOS', 'eNOS', and 'peroxide'. On the left, there's a diagram of a spine with labels like 'multiple dorsal horn regions'. On the right, there's a diagram of a person's face with labels like 'IL-8, TNF-α', 'IFN-γ', and 'neuroinflammation'. At the very bottom, there's a diagram with 'Oxidative Stress' and the number '3'.

Explaining “Unexplained Illnesses”

**Disease Paradigm for
Chronic Fatigue Syndrome,
Multiple Chemical Sensitivity,
Fibromyalgia,
Post-Traumatic Stress Disorder,
Gulf War Syndrome, and Others**

Martin L. Pall, PhD

Gemeinsame Symptomatik und Befunde der MSE:

Minderung des Energiestoffwechsels = Mitochondriale Dysfunktion (AEDS)

Immunsystem:

- Anstieg der ROS/RNS, NKZ↓
- Anstieg Inflammationscytokine

Endokrine Störung (HHA, HH-Gonaden)

ZNS-Symptome:

- Kognitions-Störung
- Schlafstörung
- Fatigue, Depression, Angststörung (Panik)
- Schmerzsyndrom Gelenke, Muskulatur:
Kopf-HWS, Atlanto-occipital-Gelenk

Kreislaufstörung, Gastrointestinale Dysfunktion

*Pall ML: Explaining unexplained illnesses,
Informa HC, New York 2009
Kuklinski H, 2007*

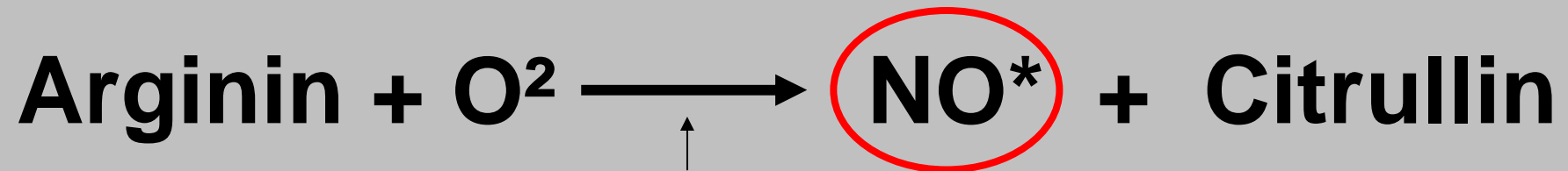
Multisystem-Erkrankungen:

- **CFS:** Chronic Fatigue Syndrom
- **MCS:** Multiple Chemical Sensitivity
- **FMS:** Fibromyalgie-Syndrom
- **PTSD:** Post-Traumatic Stress Disorder

= Krankheiten mit deutlicher Überlappung

Pall ML: Explaining unexplained illnesses, Informa HC, New York 2009

Nitrosativer Stress: Bildung von RNS



Enzyme: i,e,n,mNOS

Citrullin = Ausdruck der NO-Genese

Folgereaktionen:



ROS:

je kürzer die HWZ desto aggressiver die Reaktion



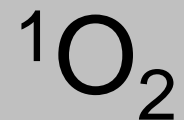
Superoxid-Anion



Wasserstoffsuperoxid



Hydroxylradikal



Singulett-Sauerstoff

ROS (=Radical Oxygen Species) - Quellen

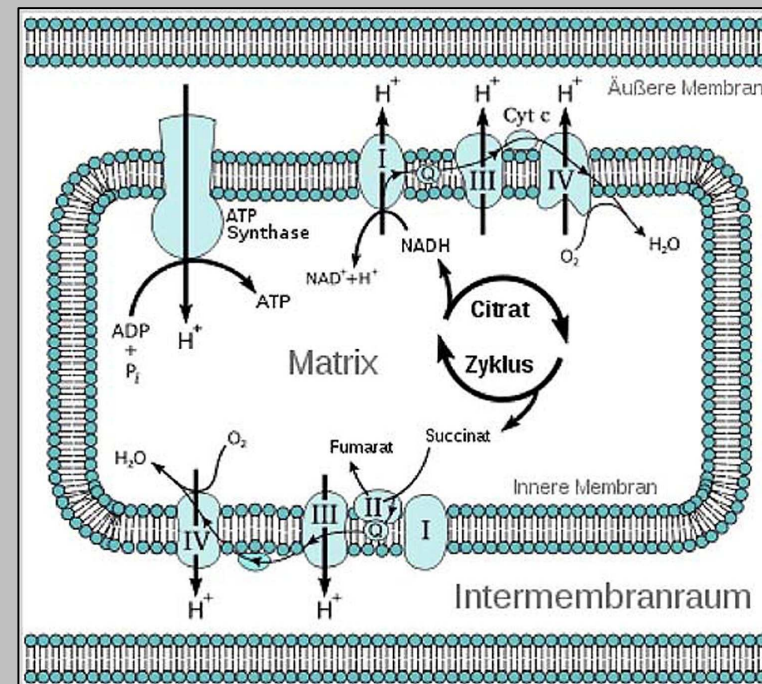
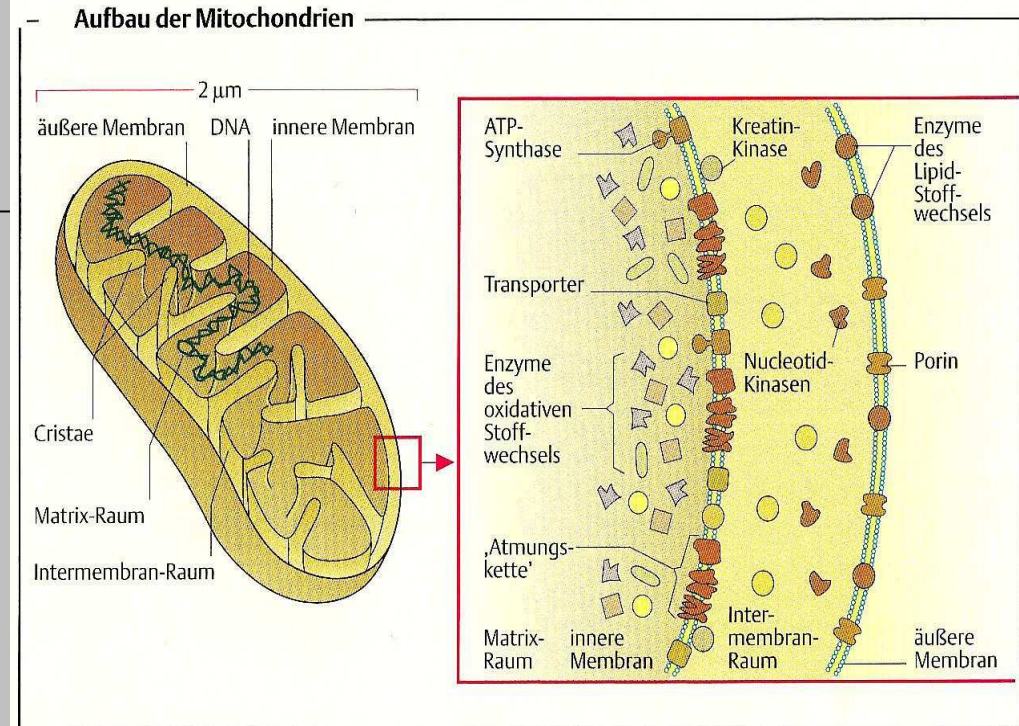
- **Mitochondrien** (oxid Phosphorylierung)
- **Granulocyten, Makrophagen** (O_2^* via NADPH-Oxidase, Myeloperoxidase)
- **Hepatische Detoxifikation** (mitochondriale Cytochrom p450 $\rightarrow H_2O_2$)
- **Ubiquitär** (“Mixed-function-oxidases”: MAO) Tyrosinhydroxylase, L-Aminooxidase $\rightarrow O_2^*$, H_2O_2)
- **Immunzellen, ZNS** (Ca^{++} , neurale Entzündung)

Mitochondrien - Funktion

- Hauptfunktion der Mitochondrien ist die **Bereitstellung von Energie** in Form von **Adenosintriphosphat (ATP)**.

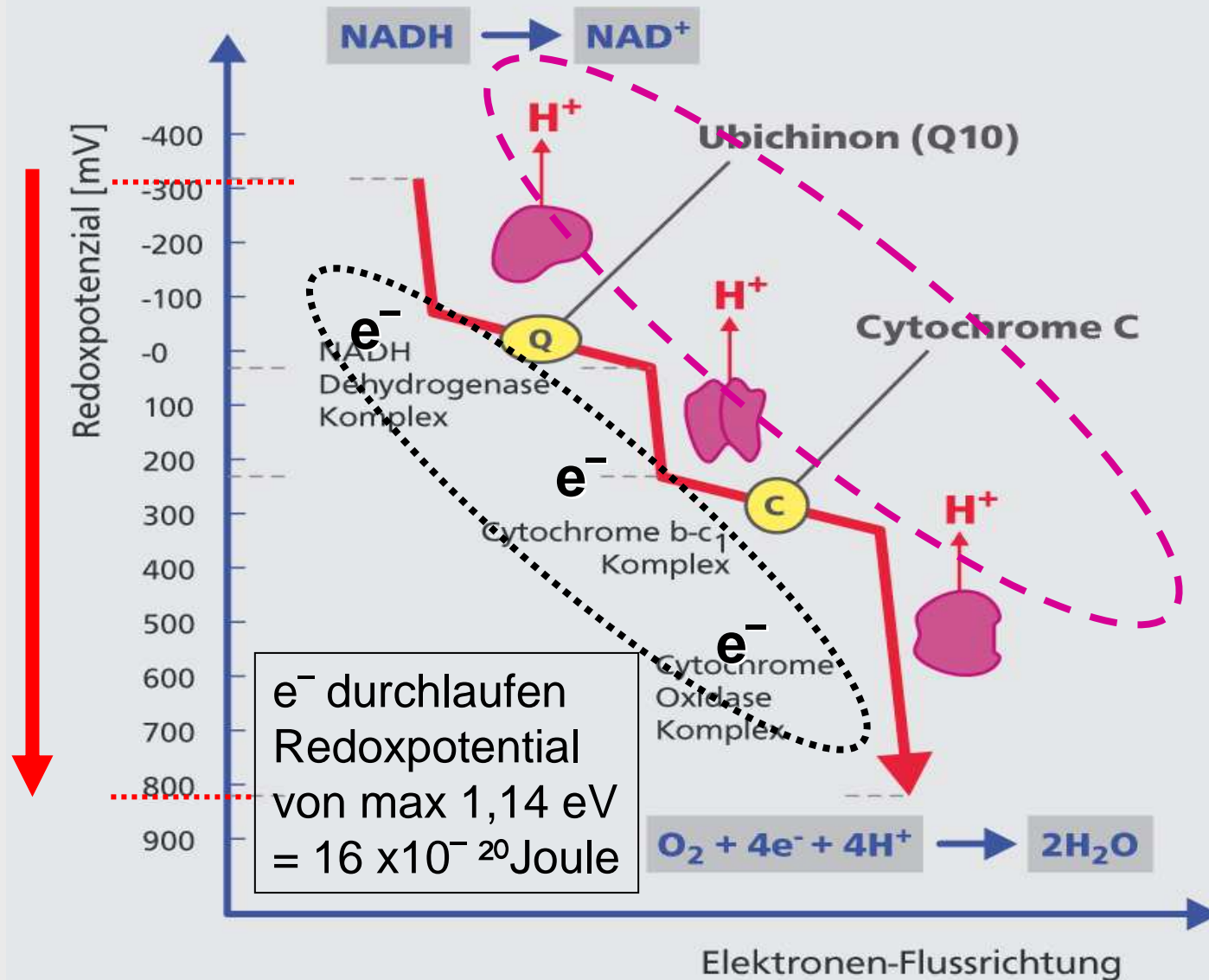
durch

- **Oxidation** (oxidative Phosphorylierung),
- **Fettsäureverbrennung** oder durch
- **Abbau von Acetyl-CoA.**

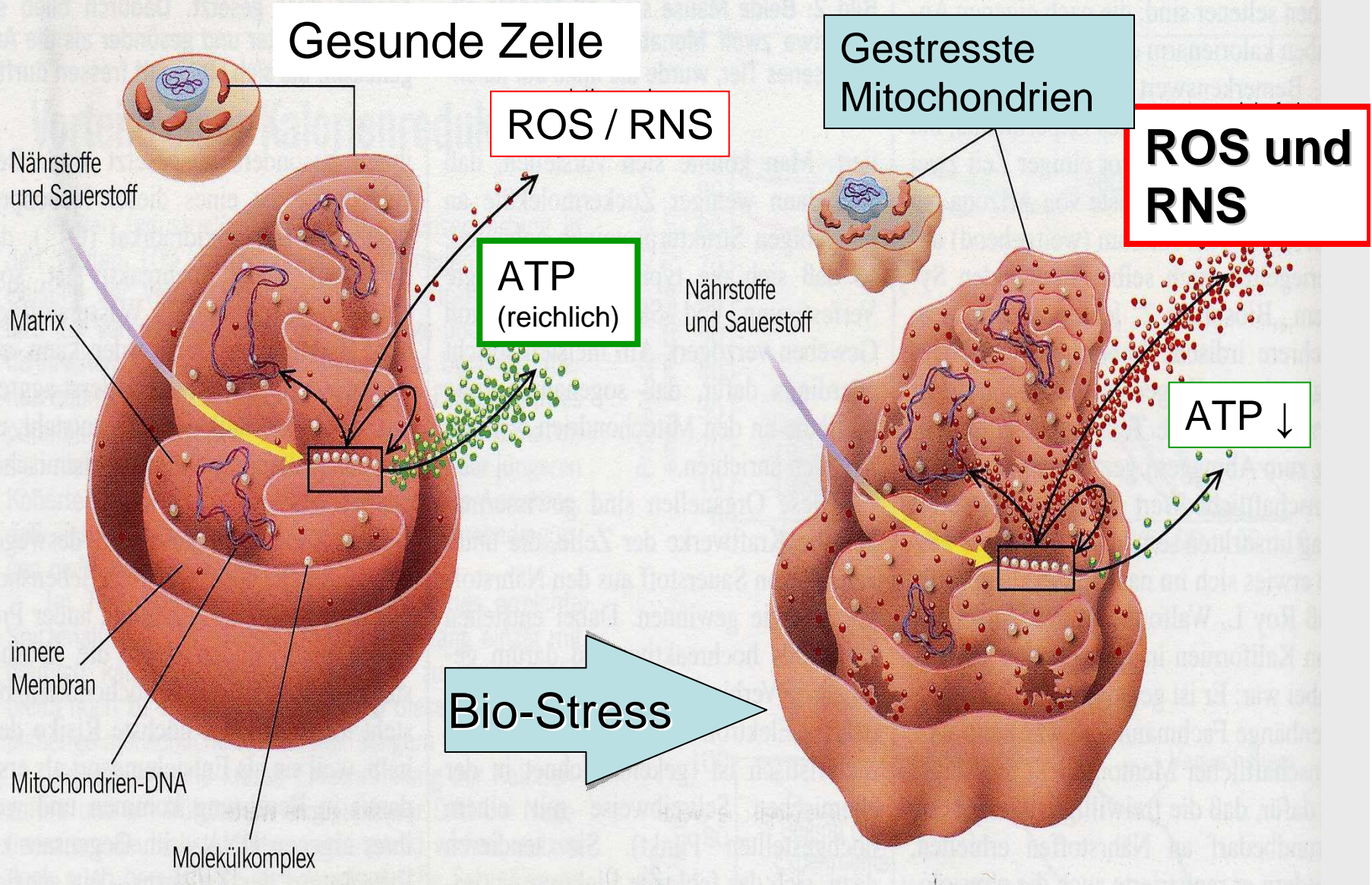


Atmungskette:

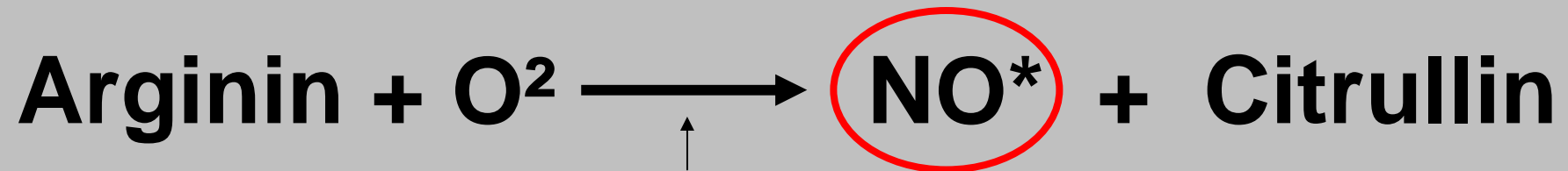
Energiegewinn durch Dissoziation von H^+ und e^-



Folgen der Energiegewinnung für die Mitochondrien: Zerstörung von Lipidmembranen, Enzymketten und mtDNA



Nitrosativer Stress: Bildung von RNS



Enzyme: i,e,n,mNOS

Citrullin = Ausdruck der NO-Genese

Folgereaktionen:



Biogenese und Wirkung von NO

NO-Synthetasen:

- iNOS
- eNOS
- nNOS
- mtNOS

Wirkung:

1. **Vasodilatation**
2. Bildung und Reaktion mit Nitrosothiolen
3. $\text{NO} + \text{OO}^* \rightarrow \text{ONOO}^* = \text{unbegrenzt}$

Wirkungen des Peroxynitrit:

- **Inaktivierung von FeS-Proteinen** (in Mitoch)
insbes. Aconitase
→ Zitronensäure-Zyklus↓ = Energiereduktion
- **Nitrosierung und Oxidation von Proteinen**
→ -Carbonyle, 3-Nitrotyrosine
- **Stimulation von NFκB, AP-1** → Inflammation
- **Schädigung der mtDNA** → ADP-Ribose-Polymerase↑,
Schaffung von Pools von NAD/NADH
- **Oxidat.Kettenreaktion (SO + PN)** →
Lipidperoxidation
- **Hemmung der Cytochromoxidase (NO)** → ATP↓

Biologische Folgen des nitrosativen Stress:

- **Störung der Mitochondrienfunktion**
- **Chron. Energiedefizit: in energiebedürftigen Organen (ZNS, Muskulatur)**
- **Citrullin-Nitroadduktbildung**
- **Nitrosierung** aromatischer Aminosäuren

Folge: Leichte Erschöpflichkeit, **längere Erholungspausen**, eingeschränkte **Konzentrationsleistungen**, **mangelnde Ausdauerleistung**

**Klinik des „Nitrosativen Stress“
= Multisystem-Erkrankung**

Variable Initiierung von Nitrostress

Prädisponierende Faktoren:

- Gene
- Endokrine Faktoren: Cortisol (blockt iNOS), Estradiol (Menopause), Testo
- Stressor (Qualität, Stärke, Dauer)
- Ernährung: Menge an Mg, Arginin / Lysin, Cystein (→ Glutathion)
- Immunsystem: TH1 / TH2 – Balance

Pall ML: Informa Healthcare, New York. 2009

Delgado-Esteban M, Almeida A, Medina JM, J Neurochem 82:1148-51 (2002)

Primär-Auslöser des Nitrostress (1st hit)

- Infektion bakteriell / viral
- Physisches Trauma (Sturz, Autounfall, Kopf-Hals-Trauma !!)
- Operativer, grösserer Eingriff,
- Schweres psychisches Stress-Trauma
- Dauerstress (allostatic load), Burnout
- Toxin-Exposition (Organophosphor, Carbamat-Pestizide, organische Lösungsmittel)
- Chron. Immunologische Last, silente Inflammation
- Kumulative Stressoren

Kennedy G, Abbott NC, Spence V et al. Ann Epidemiol 14:95-100 (2004)

Taylor RR, Jason LA. Social Sci Med 55:247-56 (2002)

Bell IR, Baldwin CM, Russek LGS et al. J Women's Health 7:1135-47 (1998)

Racciatti D, Vecchiet J, Ceccomancini A et al. Sci Total Environ 270:27-31 (2001)

Beispiel: CFS und Auslöser

1st Hit = Auslöser:

- **Infektion:** Coxsackie, EBV, Rubeola, Varicella, Parvovirus, Influenza, Hepatitis, Borreliose, Q-Fieber (*Coxiella burnetii*), Toxoplasmose, CMV
- + abhängig von **individ. Reaktion** auf Auslöser (insbes. auf Lipopolysaccharide, tote Bakterien) → **Grad von iNOS** ↑↑ → **NO / ONOO** ↑↑

2nd Hit = Trigger

- Physisches Trauma (Chirurg.Eingriff)
- Psychischer Dauer-Stress/Trauma (~ 10%)
- Re-Infektion (= Reaktivierung, Chronifizierung)
- Chron.immunol.Belastung (Schwermetalle, Borrelien, Dentalmaterial)

Prozess-Sequenz von NO/ONOO

Auslöser

Mediatoren

Prozess

Infektion:
Bakt / Virale AG

Psychischer Stress:
NMDA-/Vanilloid/Musc
ROS, Noradrenalin,

Toxine:
ROS

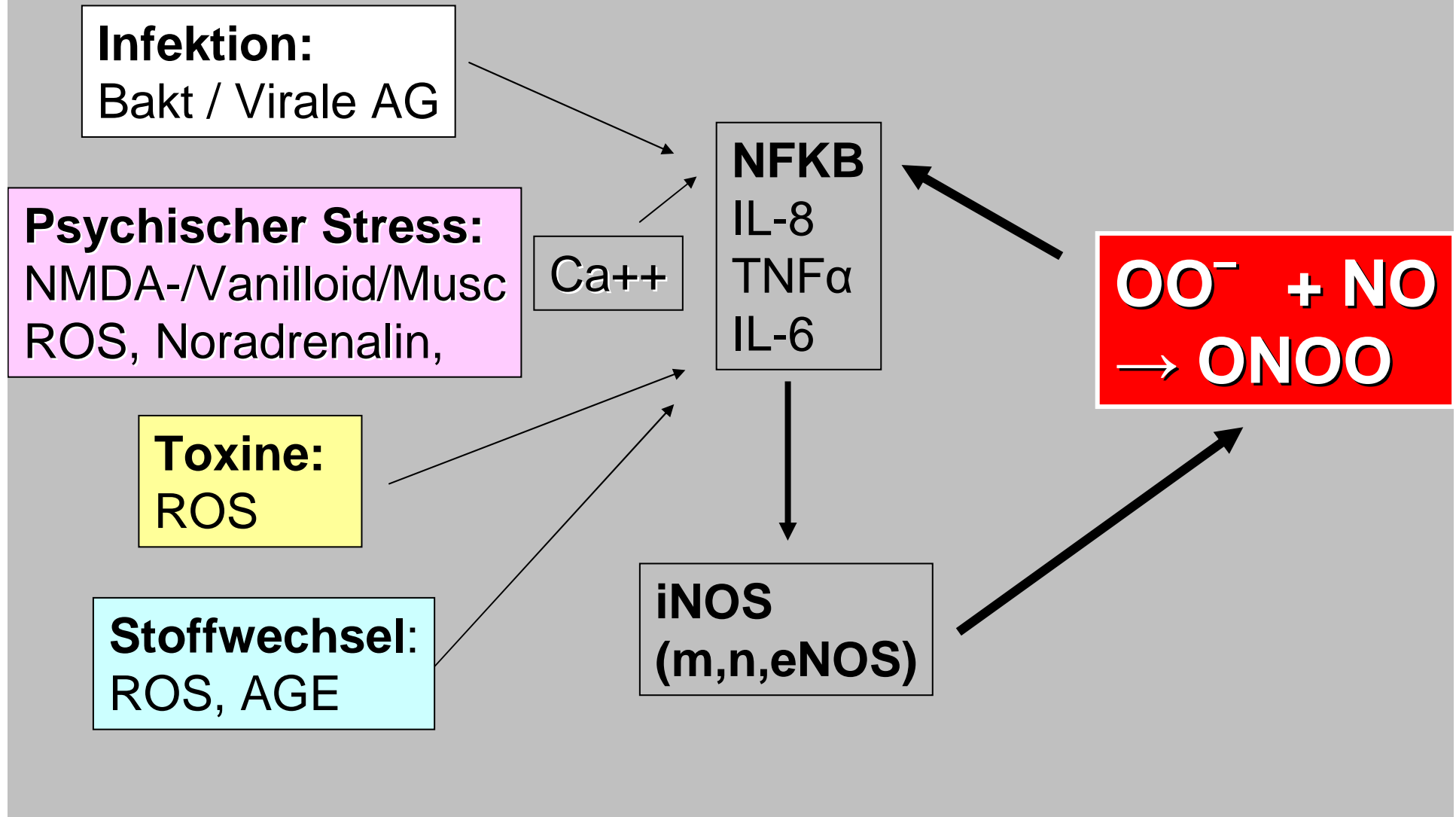
Stoffwechsel:
ROS, AGE

Ca⁺⁺

NFKB
IL-8
TNF α
IL-6

iNOS
(m,n,eNOS)

OO⁻ + NO
→ ONOO



Diagnostik bei MSE :

- **ROS / RNS:** TOC, Nitrotyrosin (EDTA), Citrullin (1.MU),
- **Inflammation:** CRP hs, Fibrinogen
Inflamm-Cytokine: IL-8, TNF α , IL-6
- **Belastungstest:** Cortisol sal/ IL-8 (vor/nach ca.100-150 Watt)
- **Hormone:** E2, T, 25OH-Vit.D3
- **Stressdiagnostik**
- **Serologie:** Coxsackie, EBV, Borreliose,
- **LTT** (Borr, Schwermetalle, Dentalstoffe)

CFS und „postexertional malaise“ = ***spezif. Marker für CFS*** (Canadian Criteria)

- Exazerbation der Symptome durch sportlich-körperliche Belastung, Dauer ≥ 24 h, bei moderater Belastung (100-150 Watt)
- Früher: ME (myalgic encephalitis) = Oxford classification (inkludiert Pat Major Depression)

*Sharpe M, Archard LC, Banetvala WE.
JR Soc Med 84:118-21 (1991)*

Therapeutische Strategien:

- Minimierung pro-oxidativer Belastungen
- **Regeneration des antioxidativen Systems:**
Glutathion (ACC, NAC), Thiole
- **Mitochondrien-Restituierung/-Aktivierung**
(Membran und Enzyme)
- **Minimierung des endokrinen/psych.Stress**
(Substitution des Mangels)
- **Coaching**

Differenzierte Therapie bei MSE (1)

NO-Senkung

- **Hydroxycobalamin** (im/nasal) initial 1000-3000µg/Tg
- **Folat**: senkt NOS-Aktivität
- **Vit B 6 (Pyridoxal-P)** oral : stim Glut-Decarboxylase
Glutamat → GABA
- B1, B2, B3, B5, Biotin, Selen, Fe, Jod, Vit.D
- **Coenzym Q10** („Turbogenerator“), als Nanopräp.

Reparatur der Mitochondrien-Membran:

- L-Carnithin/ Acetyl-**Carnithin** (=bessere Bioverfügbarkeit) oder Lecithin (=Phosphatidyl-Cholin)
- **PUFA**

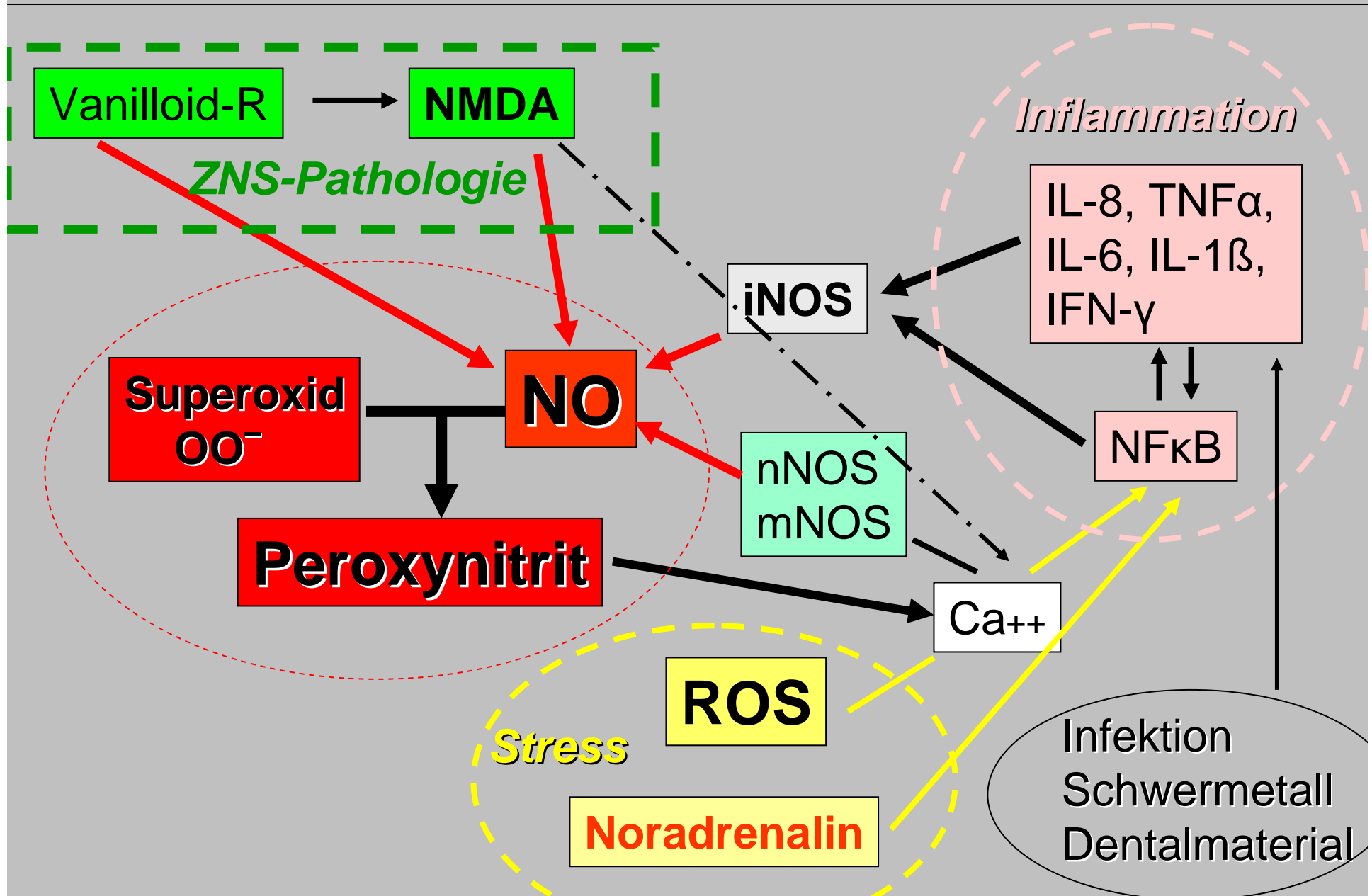
Differenzierte Therapie bei MSE (2)

Minderung der Inflammation (NFκB):

- **N-Acetyl-Cystein 2x 600 mg (ACC 600)**
- Reduz. Glutathion (inhalatorisch), Acetyl-Glutathion
- **ALA 200 mg**
- **Vitamin C (Ester) 250-500 mg**
- **Natürl. Tocopherol (= Vit. E)**
- **Selen**
- **Flavonoide: Ginkgo, Silymarin, grüner Tee, Resveratrol, Anthocyane, Curcumin**
- **SAMe (Betain = TMG 2x 750 mg) = Methyl-donator**

Ende

Biochemie des NO / ONOO⁻ - Zyklus



Ablauf der NO/ONOO – assoz. Erkrankungen

1. **Stressor** (kurzzeitig)
2. **Reaktion:** Gene, NO^* , OO^{*-} (SO), ONOO^{*-} (PN) $\uparrow\uparrow$
3. **Chronifizierung** (ONOO^{*-} \longrightarrow Tetrahydrobiopterin)
= **Symptom-Induktion:**
 - NO^* , OO^{*-} , ONOO^{*-} $\uparrow\uparrow$
 - Oxidat. Stress
 - Inflammation (NF κ B, Cytokine)
 - Ca^{++}
 - Mitochondriale Dysfunktion
 - NMDA-R / Vanilloid-R / Muscarin-R.
 - Lokale / systemische Symptomatik / Befunde
4. Perpetuierung oder **Behandlung durch Downregulation des NO/ONOO-Systems**

Allgemeine Anweisungen an Patienten:

- **Verminderte Exposition gegen umweltbezogenen Toxinen**
- **„Die 6 Säulen der Stress-Reduktion**
- **Ernährungsempfehlung**
- **Substrattherapie:**