

Nitrosativen Stress durch L-Arginin ausschalten

Regulation des nitrosativen Stoffwechsels durch L-Arginin

| Jens Weinberg, Yvonne Vogelpohl, Dr. Burkhard Poeggeler

L-Arginin wird verstärkt in der naturheilkundlichen Praxis z. B. in der Therapie von Bluthochdruck, Arteriosklerose und gestörter Gefäßfunktion wie etwa bei Diabetes mellitus eingesetzt. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage nach einer durch Arginin bedingten, vermehrten Stickstoffmonoxid-Bildung und der Entstehung von nitrosativem Stress. Die klare Antwort lautet: L-Arginin besitzt eine wichtige, essentielle Schutzfunktion gegenüber nitrosativem Stress.

L-Arginin dient den Stickstoffmonoxid-Synthesen, die die Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) beschleunigen, als Substrat. Liegt ein Mangel an Arginin vor, können diese Enzyme andere chemische Reaktionen begünstigen, und statt des schützenden Stickstoffmonoxids gefährliche Superoxidationradikale erzeugen. Diese sind Ursache für nitrosativen Stress. Ein wirksamer Schutz des Organismus kann durch die ergänzende Zufuhr von L-Arginin erzielt werden.

Freie Radikale: hochreaktive Signalmoleküle

Zu den zahlreichen Signalmolekülen im menschlichen Körper zählen auch reaktive Verbindungen und diesbezüglich auch bestimmte freie Radikale. Durch die vermehrte Bildung von Mitochondrien und die Steuerung ihrer Aktivität tragen sie zu einem effizienten Energiestoffwechsel bei. Hervorzuheben ist hier insbesondere NO, dem in den Mitochondrien eine entscheidende, regulierende Funktion zukommt (Nisoli et al., 2003). Daraus folgt auch, dass der NO-Vorläufer L-Arginin als Nährstoff bei der Gesundheitsförderung und -erhaltung eine wichtige Rolle spielt.

Demgegenüber stehen der oxidative und der nitrosative Stress. Dieser wird entweder durch eine zu starke Bildung von reaktiven Verbindungen und freien Radikalen oder durch eine gestörte Entgiftung derselben verursacht und kann ernsthafte Folgen für den Organismus haben. Körpereigene Zellen können durch die Zerstörung von Mitochondrien

und Reaktionen mit beliebigen Molekülen geschädigt werden. Es ist also von grundsätzlichem Interesse, solchen Vorgängen vorbeugend und gegebenenfalls auch regenerativ entgegenzutreten.

Negative Auswirkungen von nitrosativem Stress

Der nitrosative Stress ist eine Sonderform des oxidativen Stresses.

Reaktive Sauerstoff- und Stickstoffverbindungen, die als freie Radikale aus Peroxynitrit (ONOO⁻) entstehen (Abb. 1), sind die Ursache.

Zahlreiche pathologische Prozesse können durch einen stark erhöhten, chronischen nitrosativen Stress ausgelöst werden. Dazu zählen Störungen der Magen-Darm-Funktion, entzündliche Reaktionen, psychosomatische Probleme, neurodegenerative Prozesse, Autoimmunerkrankungen, Schlaganfälle, Herzinfarkte und auch verschiedene Krebserkrankungen (Kate, 2012). Andere Erkrankungen werden ebenfalls mit einem erhöhten nitrosativen Stress assoziiert (Kate, 2012), etwa die Fibromyalgie (FM), die Multiple Chemikalienempfindlichkeit (MCS), das chronische Müdigkeitssyndrom (CFS) und die posttraumatische Belastungsstörung (PTSD). Störungen der Mitochondrienfunktion (Mitochondriopathien) können zu einem andauernden, buchstäblichen Energiemangel mit schweren Störungen des Stoffwechsels führen.

Man hat einen starken Einfluss des nitrosativen Stresses auf Zellalterungsprozesse gefunden.

Er führt zu einer verstärkten Endothelzelldegeneration mit einem Verlust der Telomerase-Aktivität und einer Telomer-Verkürzung (Förstermann und Li, 2011; Jobgen et al., 2006; Pak und Jeong, 2010; Schulz et al., 2011; Seljeflot et al., 2011; Venardos et al., 2009). Die feine Balance zwischen NO und anderen endogenen, freien Radikalen kann bei einer Störung rasch in einen unphysiologischen

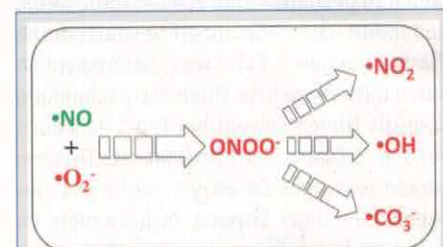


Abb. 1: Peroxynitrit-Bildung. Die resultierenden Radikale können mit beliebigen Molekülen reagieren und damit unumkehrbare zelluläre Schäden auslösen.

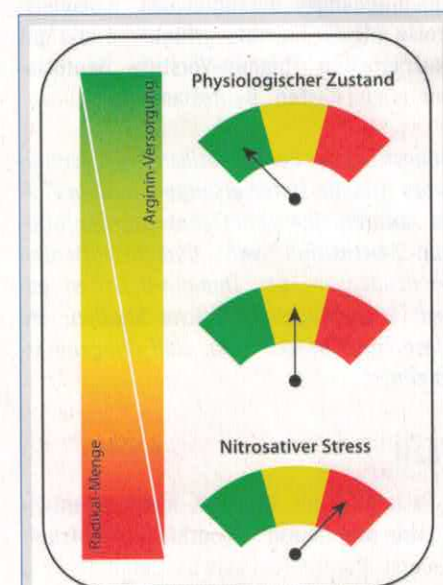


Abb. 2: Nitrosativer Stress durch Arginin- und NO-Mangel. Arginin-Mangel führt zu nitrosativem Stress durch vermehrte Radikal-Bildung im Körper.

gischen Zustand umschlagen (Abb. 2) und dann Alterungsprozesse begünstigen. Diese gehen mit einem Kollaps des mitochondrialen Energieumsatzes einher.

Es ist vor allem die Bildung von hochreaktiven Sauerstoff- und Stickstoffverbindungen (ROS und RNS als „Reactive Oxygen Species“ bzw. „Reactive Nitrogen Species“), auf der der nitrosative Stress beruht. Das Edukt für diese reaktiven und damit letztlich

giftigen Verbindungen ist fast immer Peroxynitrit, das per se schon eine hochreaktive Substanz ist. Bei einer unzureichenden Entgiftung kann es durch körpereigene Mechanismen in der Bildung freier Radikale münden, die ihrerseits für den Organismus schädlich sein können. Auch Gefäßgesundheit und Hirnleistung können durch die Hemmung der Bildung von endothelalem und neuronalem Stickstoffmonoxid durch nitrosativen Stress und insbesondere durch das entstehende ONOO⁻ (Förstermann und Li, 2011; Kate, 2012; Seljeflot et al., 2011) massiv eingeschränkt werden. Daraus können essentielle Stoffwechselstörungen und degenerative Erkrankungen resultieren.

Peroxynitrit als Ursprung hochreaktiver Radikale

Durch die Reaktion von NO mit Sauerstoffanion-Radikalen ($\bullet\text{O}_2^-$) entsteht im Körper das reaktive und daher potenziell schädliche ONOO⁻ (Squadrito und Pryor, 1998). Folgende reaktive und giftige, freie Radikale können wiederum das Produkt von Peroxynitrit sein:

- das Hydroxyl-Radikal ($\bullet\text{OH}$)
- das Carbonat-Radikal ($\bullet\text{CO}_3^-$)
- die Stickstoffdioxid-Radikale ($\bullet\text{NO}_2$)

Nur 1 bis 2 % des Peroxynitrits werden zu diesen hochreaktiven Radikalen umgesetzt. Aber selbst dies reicht bereits für eine irreversible Oxidation und dementsprechende Zerstörung von Biomolekülen im Körper aus (Squadrito und Pryor, 1998).

Alleine die Konzentration nicht entgifteter Sauerstoffanion-Radikale bestimmt die Rate der Bildung von ONOO⁻ (Förstermann und Li, 2011; Nisoli et al., 2003; Schulz et al., 2011;

Seljeflot et al., 2011; Squadrito und Pryor, 1998). Diese reagieren diffusionskontrolliert sofort mit allem verfügbaren NO und überführen dabei den an sich protektiven Botenstoff (Jobgen et al., 2006; Nisoli et al., 2003; Pak und Jeong, 2010) in Peroxynitrit, woraus wiederum die oben erwähnten Radikal-Reaktionsprodukte entstehen können (Förstermann und Li, 2011; Nisoli et al., 2003; Schulz et al., 2011; Seljeflot et al., 2011; Squadrito und Pryor, 1998).

Im Gegensatz zur Konzentration der Sauerstoffanion-Radikale ist die Konzentration von NO nicht entscheidend für die Bildung von Peroxynitrit.

NO liegt immer in relativ höherer Konzentration als die für die Peroxynitrit-Bildung geschwindigkeitsbestimmenden Superoxid-anionradikale vor.

Nitrosativer Stress durch Mangel an L-Arginin

Durch einen Mangel an L-Arginin können die NO-bildenden Enzyme im Körper entkoppelt werden, da ihr primäres Substrat nicht mehr ausreichend vorhanden ist.

Unter solchen Umständen bilden diese Enzyme statt des protektiven NO die gefährlichen Superoxid-anionradikale, indem sie die Reduktion von Sauerstoff fördern (Förstermann und Li, 2011; Nisoli et al., 2003; Schulz et al., 2011; Seljeflot et al., 2011; Squadrito und Pryor, 1998). Der damit ermöglichte nitrosative Stress ist charakterisiert durch:

- eine niedrige Arginin-Konzentration und damit einen niedrigen NO-Spiegel (Seljeflot et al., 2011)

- eine hohe Konzentration von Asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA) und anderer endogener Substanzen, welche die NO-Bildung noch weiter herabsetzen. Dadurch wird gleichzeitig die Konzentration von Superoxid-anionradikalen und damit auch der Peroxynitritspiegel noch stärker erhöht (Seljeflot et al., 2011)

- eine fortschreitende Oxidation und damit Zerstörung wichtiger Co-Faktoren der NO-Bildung (Förstermann und Li, 2011; Schulz et al., 2011, Seljeflot et al., 2011)

- eine ausgeprägte Hemmung der Arginin-Aufnahme und Arginin-Verwertung durch die NO-bildenden Enzyme (Venardos et al., 2009)

- eine vermehrte Ausscheidung von Arginin und seine Oxidation sowie Elimination (Venardos et al., 2009)

- eine Entkopplung der Enzyme, die eigentlich NO bilden, durch den Argininmangel. Die NO-Bildung wird damit weiter verringert und daher die Elektronen direkt auf den Sauerstoff übertragen, wobei weitere Superoxid-anionradikale entstehen. Diese steigern nun ihrerseits die nitrosative Kaskade im Sinne eines Teufelskreises (Förstermann und Li, 2011; Schulz et al., 2011, Seljeflot et al., 2011).

Nitrosativer Stress ist also immer mit einem charakteristischen Mangel an Arginin und damit auch mit der unzureichenden Bildung des schützenden Botenstoffs NO assoziiert (Jobgen et al., 2010; Pak und Jeong, 2010; Seljeflot et al., 2011). Demgegenüber steigen die Spiegel von Peroxynitrit (Seljeflot et al., 2011) und seinen hochreaktiven Radikalprodukten kontinuierlich an. Die Supplementierung mit Arginin korrigiert dieses Ungleich-

CTO Heilpraxis

Abrechnungssoftware für Heilpraktiker und Therapeuten mit Privatliquidation

- Patienten und Therapeuten Verwaltung
- Rezepturen- und Rezeptverwaltung
- Terminverwaltung
- Auswertungen und Statistiken
- Mehrstufiges Mahnwesen
- Netzwerkfähig



CTO
Software

Vollversion 3 Monate testen.
Weitere Informationen und Download auf unserer Internetseite www.cto-software.de oder DVD anfordern. Anfragen unter **Fon +49.241.479910**

CTO Software GmbH
info@cto-software.de

Tab. 1: Schutz vor nitrosativem Stress durch Zufuhr von L-Arginin, N = 11 (Quelle: eigene bisher unveröffentlichte Daten aus einer prospektiven, klinischen Studie)

	Konzentration (nmol / min · mg Protein)		
	Kontrolle (Behandlungsbeginn)	nach L-Arginin (3 g pro Tag über sechs Wochen)	nach Placebo (3 g pro Tag über sechs Wochen)
Stickstoffmonoxid	1,95 ± 1,14	*p < 0,05 5,94 ± 2,01	1,73 ± 0,93
Superoxidationradikale	0,26 ± 0,04	*p < 0,05 0,11 ± 0,07	0,24 ± 0,02
Peroxyinitrit	0,18 ± 0,02	*p < 0,05 0,08 ± 0,01	0,15 ± 0,01

gewicht und kann damit dem nitrosativen Stress erfolgreich entgegen wirken (Tab. 1).

Wie in Studien gezeigt werden konnte, steigert die Supplementierung mit Arginin die NO-Bildung und senkt den nitrosativen Stress, der durch höhere Superoxidationsspiegel und Peroxynitritkonzentrationen gekennzeichnet ist. Diese drei Parameter wurden in den Haarwurzeln der Studienteilnehmer bestimmt und belegen, dass eine orale Arginin-Einnahme in niedriger, physiologischer Dosierung signifikant den nitrosativen Stress hemmt.

L-Arginin: entscheidend für die Gesundheit

Der entscheidende Faktor für die Verhinderung von nitrosativem Stress ist also die Verfügbarkeit von Arginin, da ein direkter Zusammenhang mit der Bildung von Stickstoffmonoxid und dem Gleichgewicht mit Superoxidationradikalen besteht. Ein Überschuss von Superoxidationradikalen verbraucht NO in der Reaktion zu Peroxynitrit, das NO steht dann nicht mehr ausreichend

zum Erhalt von Hirnleistungsfähigkeit, Gefäßgesundheit und Stoffwechseleffizienz zur Verfügung (Bai et al., 2009; Dong et al., 2011; Pak und Jeong, 2010). Ein bestehender Mangel an Arginin, der gegebenenfalls noch durch nitrosativen Stress verstärkt wird, birgt ein hohes pathogenes Potenzial (Förstermann und Li, 2011; Kate, 2012; Nisoli et al., 2003; Pak und Jeong, 2010; Schulz et al., 2011; Seljeflot et al., 2011; Squadrito und Prior, 1998; Venardos et al., 2009). Eine manifeste endotheliale Dysfunktion mit assoziierter Hypertonie kann direkt von oxidativem und insbesondere nitrosativem Stress verursacht sein (Dong et al., 2011; Förstermann und Li, 2011; Schulz et al., 2011; Venardos et al., 2009).

Demgegenüber steht die vermehrte Bildung von NO durch eine Arginin-Supplementierung, die mit einer Normalisierung und Verbesserung der Gefäßgesundheit einhergeht und oxidativen bzw. nitrosativen Stress reduziert (Bai et al., 2009; Dong et al., 2011; Drover et al., 2011; Jobgen et al., 2006; Seljeflot et al., 2011). Arginin, das ein sehr gut verträglicher Nährstoff ist, verbessert daher die Endothelgesundheit, wirkt Hypertonie

Jens Weinberg

Apotheker, Naturwissenschaftler und Medizinjournalist. Verschiedenste Forschungstätigkeiten, von der physikalischen Chemie (MPI) bis zu antibiotikaresistenten Mikroorganismen. Die journalistische Aktivität konzentriert sich vor allem auf ernährungsphysiologische Aspekte und wissenschaftliche Grundlagen zu Makro- und Mikronährstoffen.

Kontakt zu den Autoren über:
weinberg.1@web.de

entgegen und verbessert die Gesundheit von Patienten, wie drei unabhängige, große Meta-Analysen gezeigt haben (Bai et al., 2009; Dong et al., 2011; Drover et al., 2011).

Arginin ist gegenwärtig Thema vieler Forschungsarbeiten. Es kann davon ausgegangen werden, dass es weiter zunehmend in Standardtherapien Einzug halten wird.

Literaturhinweis

- Bai Y, Sun L, Yang T, Sun K, Chen J, Hui R: Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 89: 77-84, 2009
- Dong JY, Qin LQ, Zhang Z, Zhao Y, Wang J, Arigoni F, Zhang W: Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am Heart J* 162: 959-965, 2011
- Drover JW, Dhaliwal R, Weitzel L, Wischmeyer PE, Ochoa JB, Heyland DK: Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Surg* 212 (3): 385-399, 2011
- Förstermann U, Li H: Therapeutic effect of enhancing endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression and preventing eNOS uncoupling. *Br J Pharmacol* 164: 213-223, 2011
- Jobgen WS, Fred SK, Fu WJ, Meininger CJ, Wu G: Regulatory role for the arginine-nitric oxide pathway in metabolism of energy substrates. *J Nutr Biochem* 17 (9): 571-588, 2006
- Kate: Nitrosativer Stress. http://www.symptome.ch/wiki/Nitrosativer_Stress, 2012
- Nisoli E, Clementi E, Paolucci C, Cozzi V, Tonello C, Sciorati C, Bracale R, Valerio A, Francolini M, Moncada S, Carruba MO: Mitochondrial biogenesis in mammals: the role of endogenous nitric oxide. *Science* 299 (5608): 896-899, 2003
- Pak YK, Jeong JH: Mitochondria: the secret chamber of therapeutic targets for age-associated degenerative diseases. *Biomol Ther* 18 (3): 235-245, 2010
- Schulz E, Gori T, Münzel T: Oxidative Stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Hypertens Res* 34: 665-673, 2011
- Seljeflot I, Nilsson BB, Westheim AS, Bratseth V, Arnesen H: The L-arginine-asymmetric dimethylarginine ratio is strongly related to the severity of chronic heart failure. No effects of exercise training. *J Cardiac Fail* 17: 135-142, 2011
- Squadrito GL, Pryor WA: Oxidative chemistry of nitric oxide: the roles of superoxide, peroxyinitrite, and carbon dioxide. *Free Radic Biol Med* 25 (4/5): 392-403, 1998
- Venardos K, Zhang WZ, Lang C, Kaye DM: Effect of peroxyinitrite on endothelial L-arginine transport and metabolism. *Int J Biochem Cell Biol* 41: 2522-2527, 2009.

Thymus



Thymorell®

Homöopathisches Arzneimittel, Wirkstoff:
Glandulae thymi bovis D6 dil., flüssige Verdünnung
zur s. c. und i. m. Injektion.

Thymorell® ist ein registriertes homöopathisches Arzneimittel und
daher ohne Angabe einer therapeutischen Indikation versehen.

SANORELL PHARMA GmbH & Co KG
Rechtmurgstr. 27 · 72270 Baiersbronn
Fon 07223-9337-0 · Fax 07223-9337-50
www.sanorell.de · info@sanorell.de