

# Kryptopyrrolurie, nitrosativer Stress und Mitochondropathie

© Doz. Dr. sc. med. Bodo Kuklinski

Bisherige Untersuchungen an 821 Patienten (Alter vom Säuglingsalter bis über 70 Jahre) ergab einen positiven Zusammenhang zwischen pathologisch erhöhten Kryptopyrrolwerten und nitrosativem Stress. Kryptopyrroler zeigen eine erhöhte NO-(Stickstoffmonoxid)-Synthese, gemessen an pathologisch hohen Citrullinwerten im Urin oder an erhöhten NO-Konzentrationen der Ausatemungsluft.

Citrullin ist eine Aminosäure, die als Nebenprodukt der NO-Synthese aus Arginin + Sauerstoff = NO + Citrullin

entsteht. NO und Citrullin sind keine stabilen Werte. Sie zeigen sehr rasche Schwankungen, besonders unter körperlichen Belastungen, die bekanntermaßen mit einem erhöhten Sauerstoffumsatz auf Stoffwechselebene insbesondere in den Mitochondrien einhergehen.

Bei der NO-Synthese handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um die induzierbare NO-Synthese (iNOS).

Mit dieser Feststellung ergeben sich enorme Konsequenzen hinsichtlich Diagnostik, Therapie und Einschätzung der Pyrrolurie als ein nicht selbständiges Erkrankungsbild, sondern als ein Begleitsymptom einer organübergreifenden Multisystemerkrankung.

NO kommt in vier verschiedenen Synthesewegen im Organismus zustande:

- Endotheliale NO-Synthese (eNOS). Hier wird NO in den Innenwänden der Blutarterien gebildet.
- Neuronale NO-Synthese (nNOS), der Bildungsort ist die Nervenzelle.

**Beide NO-Formen werden kalziumabhängig gebildet und dienen als Nervenbotenstoffe bei der Übertragung neuronaler Signale.**

- Induzierbare NO-Synthese (iNOS) als Faktor des Immunsystems. Die induzierbare Form steigt bei Infekten durch Bakterien, Viren, Parasitosen, aber auch durch Chemikalienbelastungen an.
- Mitochondriale NO-Synthese (mtNOS). Mitochondrien bilden NO als Stoffwechselregulator für die oxidative Phosphorylierung und damit die zelluläre Energie-(ATP)-Synthese.

NO hat die Eigenschaft, sich an Eisen-, besonders an FeS-haltige Enzyme zu binden und diese zu blockieren. Diese Bindung ist reversibel und kann durch hohen Sauerstoffpartialdruck wieder gelöst werden. Dies erklärt auch den Sauerstoffhunger betroffener Patienten.

## **Die biochemischen Auswirkungen einer erhöhten NO-Synthese sind:**

1. Hemmung der FeS-haltigen Enzyme in der mitochondrialen Atmungskette, und zwar in den Komplexen I und II. Mit dieser Hemmung wird weniger ATP gebildet, die Blockade bedeutet jedoch gleichzeitig auch eine verstärkte Superoxidbildung aus den Mitochondrien, die durch körperliche Belastung, d. h. gesteigerten Stoffwechsel, noch verstärkt wird.
2. Hemmung der FeS-haltigen Aconitase im Zitronensäurezyklus. Damit wird die Umwandlung von Zitronensäure in Isozitronensäure gehemmt. Die Unterbrechung des Zitronensäurezyklus bedeutet eine mangelhafte Bereitstellung von NADH, so dass auf dieser Ebene ebenfalls der Elektronenfluss in die Mitochondrien gestört wird.
3. Ein weiteres FeS-haltiges Enzym ist die Leber-7 $\alpha$ -Hydroxylase, die die Umwandlung von Cholesterin in Gallensäuren bewerkstelligt. Eine Blockade führt damit frühzeitig zu einem Cholesterinanstieg, der völlig diätresistent ist und nichts mit cholesterinreicher Ernährung zu tun hat.

## **Weitere eisenhaltige Enzyme, die auf NO reagieren, sind:**

- Cytochrom-c-Peroxidase in den Mitochondrien
- die Laktoperoxidase
- die Myeloperoxidase
- die Schilddrüsenperoxidase
- die Uterusperoxidase
- Häm- und Myoglobin
- Katalase
- Ferochelatase
- u. a. Enzyme

Da in den Mitochondrien die Zellatmung, die ATP-Synthese, der Zitronensäurezyklus, die Fettsäureoxidation, die Glutaminsynthese, die teilweise Steroidhormonsynthese und der Beginn der Glukose-Neubildung (Glukoneogenese) ablaufen, entwickeln sich massive Stoffwechseldefizite, die sich dann klinisch in Form von Hämsynthesestörungen (z. B. Porphyrie), in Laktoseintoleranzen, vor allen Dingen jedoch in einem chronischen Energiedefizit äußern. Dieses macht sich besonders in den energiebedürftigen Organen wie zentralem Nervensystem und der Muskulatur bemerkbar. Betroffene leiden an einem chronischen Energiedefizit, sind leichter erschöpfbar, brauchen längere Erholungspausen, Konzentrationsleistungen sind nur noch in eingeschränkter Zeit möglich. Ausdauerleistungen, die besonders Energie aus der Fettsäureoxidation bedürfen, sind kaum noch möglich. Das ständige Hungergefühl zwingt Betroffene zu essen, Kohlenhydrate blockieren jedoch häufig zusätzlich die Energieerzeugung (Pyruvatdehydrogenase-Defizit in den Mitochondrien), so dass ständiger Esszwang das Energiedefizit nicht korrigiert, sondern eher verstärkt. Energieträger aus Kohlenhydraten können nicht verwertet werden, führen eher zu einer zwangsläufigen Fettsynthese, während Eiweiße und

Fettsäuren energetisch besser verwertet werden können, da sie über das Acetylcoenzym A in den Zitronensäurezyklus eingeschleust werden können.

Klinische Folge ist die Neigung zu erhöhtem Fettansatz, chronischer Hunger, chronische Unterzuckerungssituationen und Neigung zu erhöhten Cholesterinwerten. Die Hemmung der Zitronensäurebildung verstärkt das Energiedefizit, da Acetylcoenzym A nicht aus den Mitochondrien in die Zelle ausgeschleust werden kann, da dies nur über den Zitrats-Shuttle möglich ist.

Weitere Konsequenzen sind Störungen der Hämsynthese, so dass Porphyrinopathien auftreten können, chronische Immuninsuffizienz mit Infektanfälligkeit, Schilddrüsenfunktionsstörungen, eine verminderte Bereitstellung von  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA).

Das chronische Energiedefizit äußert sich folglich in einem chronischen Müdigkeits- und Erschöpfungssyndrom.

Die Aminosäure Citrullin hat die Eigenschaft, sich an bestimmte Eiweiße, z. B. Fibrinogen, anzulagern. Dieses citrullinierte Fibrinogen wirkt als Antigen und löst Autoimmunreaktionen, d. h. aseptische (nicht bakterielle) Entzündungsreaktionen besonders in den Gelenken und der Wirbelsäule aus, so dass als Folge chronisch springende Gelenksbeschwerden oder auch chronische Lendenwirbelsäulenschmerzen entstehen, die nichts mit körperlichen Belastungen zu tun haben. Bei langer Chronizität kann ein Gelenkrheumatismus entstehen.

Die Blockade des mitochondrialen Energiestoffwechsels führt dazu, dass sich die Mitochondrien zu Radikalekanonen entwickeln, die einen oxidativen Stress auslösen. Treten jetzt Chemikalienbelastungen hinzu, setzen Th1-Lymphocyten verstärkt Interferon  $\gamma$  frei, das ein starker Stimulator für eine weitere iNO-Synthese ist. Aseptische Entzündungsreaktionen lösen eine Freisetzung von Tumornekrosefaktor  $\alpha$  aus, der im Rahmen des Entzündungsprozesses ebenfalls zu einer verstärkten iNO-Bildung führt.

Das chronische Energiedefizit zwingt die Zellen zum Erhalt ihrer Überlebensfähigkeit, sekundäre „Notstromaggregate“ wie die membrangebundene NADH-Oxidoreduktase oder die aerobe Glykolyse anzuschalten. Damit werden gleichzeitig auch Protoonkogene aktiviert. Zusätzlich kommt hinzu, dass NO im Körper zu einer verstärkten Nitrosaminbildung führt, so dass sich hier ein erhöhtes Risiko für genetische Veränderungen entwickelt.

Bei dem chronischen Energiedefizit sind besonders Hirnzellen in einem Dilemma, da der sedierende GABA-Einfluss nicht mehr vorliegt, statt dessen Glutamatrezeptoren die Überhand gewinnen. Der durch diese induzierte Kalziumeinstrom kann wegen Energiemangels der Hirnzellen nicht mehr ausgeglichen werden, es kommt zu einer ständigen Kalziumüberlastung der Zelle und damit zu einer Überaktivität, Übererregbarkeit des Hirns. Die

Aktivierung des Glutamat–NMDA–Rezeptors generiert Superoxid ( $O_2^{\circ-}$ ).

Die verstärkte Superoxidbildung über den Glutamatrezeptor, die mitochondriale Superoxidfreisetzung und die Superoxidbildungsraten durch chronische Entzündungsprozesse als auch über die membrangebundene NADH–Oxidoreduktase führen zu einer weiteren Verschärfung der Situation, da das NO mit den Superoxidradikalen das toxische Peroxinitrit ( $ONOO^{\circ}$ ) bildet.

NO hat die Eigenschaft, sich stärker mit höherer Affinität an Superoxid zu binden als Superoxid an die entgiftende Superoxiddismutase in den Mitochondrien (manganabhängig) und im Zellplasma (Kupfer–, Zink–Superoxiddismutase). Mit Bildung des Peroxinitrits wird die Mitochondrienfunktion irreversibel gehemmt.

### **NO<sup>°</sup> und O<sub>2</sub><sup>°</sup> bilden einen tödlichen Cocktail!**

Peroxinitrit ist hochtoxisch, oxidierend und lagert sich an aromatische Aminosäuren an wie Tryptophan und seinen Nachfolgeprodukten wie Serotonin. Die Anlagerung an Phenylalanin führt zu Anlagerungen an Tyrosin, Katecholamine, so dass auch Autoimmunreaktionen zum Beispiel in der Schilddrüse und den Neurotransmittern ausgelöst werden können. Ein typisches Beispiel ist die Hashimoto–Thyreoiditis. Die Anlagerungsprodukte sind nitrosierte Aminosäuren, z. B. Nitrotyrosin, die heute ebenfalls wie citrullinierte Peptide nachweisbar sind.

Peroxinitrit und nitrosierte Aminosäuren sind sehr früh bei chronischen Entzündungsprozessen insbesondere im Nervensystem wie multipler Sklerose, amyotropher Lateralsklerose, aber auch bei Arteriosklerose und anderen Krankheiten nachweisbar. Als Folge entwickeln sich Störungen des Hormonhaushaltes und der Neurotransmitter im Gehirn. Bei chronisch erhöhter  $ONOO^{\circ}$ –Bildung erhöht sich das Risiko für Autoimmunerkrankungen.

Mit der irreversiblen Hemmung der Mitochondrienfunktion und dem Dauerbeschuss durch Sauerstoffradikale werden auch Zellen, Zellkern–DNS geschädigt, außerdem kommt es zu einer Schädigung des mitochondrialen Genoms. Die Mitochondrien besitzen ein ringförmiges Genom, bestehend aus 37 DNS–Molekülen, die aufgrund eines geringen Histon–Eiweißgehaltes nicht reparabel sind. Die Schädigung des mitochondrialen Genoms setzt nicht sofort ein, sondern nach einer gewissen Latenzzeit. Die Ursache liegt darin, dass jedes mitochondriale Gen ca. 500 bis 1.000 Kopien besitzt. Werden 5 bis 10 % der Kopien geschädigt, ist klinisch noch mit keiner gravierenden Leistungseinbuße zu rechnen. Der Heteroplasmie–Grad beträgt nur 5 bis 10 %. Steigt dieser auf 40 oder 50 % an, zeigen sich schon deutliche Leistungseinbußen der mitochondrialen Funktion. Am häufigsten findet man Störungen der Pyruvatkinase mit Kohlenhydratverwertungsstörungen. Kohlenhydrate aus Zucker, Nahrungsmitteln können energetisch nicht verwertet werden. Sie führen zu

einer Laktazidose mit einem Laktat-, Pyruvatverhältnis größer als 10 : 1. Mit Ausbildung der Laktazidose verstärken sich Stoffwechselstörungen und die Erschöpfbarkeit.

Mitochondriale genetische Schäden werden mütterlicherseits vererbt, nicht durch den Vater. Dies erklärt unter anderem, dass die Kryptopyrrolurie auch vererbt werden kann.

Da NO die Hämsynthese stört, ebenfalls die Funktion anderer hämhaltiger Substanzen, kommt es zu einer Kryptopyrrolurie. Sie zeigt im Tagesverlauf starke Schwankungen, ist als Stressfaktor für das Nervensystem zu werten und führt zu den bekannten Defiziten an Vitamin B6 und Zink. Diese Defizite sind weniger aus den Serumbestimmungen erkennbar. Wesentlich aussagekräftiger ist die Analyse auf Cystathionin im Urin. Es steigt an, wenn der Vitamin-B6-Bedarf im Organismus nicht gedeckt werden kann, Serumwerte können durchaus noch im Normbereich oder sogar erhöht vorliegen. Ein Zinkmangel zeigt sich besonders durch intrazelluläre Analysen, weniger durch Serumbestimmungen.

Im Rahmen der Mitochondriopathie ist die Kryptopyrrolurie für die Überlebensfunktion des Körpers eine wichtige regulatorische Größe. Der Zinkmangel ist bedeutsam, da dadurch zahlreiche Kinasen wirkungslos werden und die Phosphorylierung von Vitamin B6 und Vitamin B1 nicht mehr im vollen Umfang möglich ist. Damit entstehen sekundäre Defizite durch einen Vitamin-B6-Mangel, z. B. Neurotransmitterbildung, Eiweißsynthese und Transaminierungsreaktionen. Der niedrige Zinkspiegel ist wahrscheinlich durch den Organismus wünschenswert, da bei der niedrigen energetischen Ausgangssituation die Zufuhr von Zink zusätzlich die Akonitase im Zitronensäurezyklus hemmen würde und außerdem Zink den Glutamatrezeptor (NMDA-Rezeptor) zusätzlich aktiviert. Damit würden Energiedefizite und Übererregungszustände zunehmen. Das Hirn hat für die Aufrechterhaltung seiner Leistungsfähigkeit und Sicherung einer minimalen Energiebereitstellung den Vorrang. Nachteile sind Vitamin-B6-Verwertungsstörungen, aber auch das erhöhte Risiko für weitere Störungen/Erkrankungen. Besonders zinkreich ist die Netzhaut, die Vorstehdrüse und der Hippocampus, der für die Umschaltung des Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis verantwortlich ist. Bei Zinkmangel kann auch Vitamin A nicht transportiert werden, da das retinolbindende Protein zinkabhängig wirksam ist.

Diese Situation erklärt auch, dass Kryptopyrroliker häufig mit massiven Nebenwirkungen auf Zinkeinnahmen reagieren. Leichte Formen dagegen zeigen rasche klinische, zerebrale Besserungen durch eine Vitamin-B6- und Zinkzufuhr. Bei leichten Formen haben betroffene Personen einen verstärkten Appetit auf Fleisch und -gerichte, bei schweren Formen tritt eine Abneigung gegen Fleisch auf, da die Umwandlung des Muskeleiweißes in körpereigenes Eiweiß Vitamin-B6-abhängig abläuft und bei entsprechend starkem Defizit an Zink und/oder Vitamin B6 Fremdeiweiß nicht mehr

normal verwertet werden kann.

Ein chronisches Energiedefizit im Nervensystem führt häufig zu zusätzlichen Aktivierungen von C-Nervenfasern. Diese umgeben netzartig Mastzellen, so dass bei Reizungen auch verstärkt Histamin freigesetzt wird. Die chronische Histaminose (Histadelie) wirkt auf das Hirn erregend, peripher ist es eine Frage der Zeit, wann sich Allergien gegen äußere Faktoren (Pollen, Staub usw.) ausbilden. Die betroffenen Personen erkranken nicht wegen der Pollen, der Milben usw. an allergischen Reaktionen, sondern an einer gesteigerten Histaminfreisetzung und einem gestörten Histaminabbau.

Die Diaminoxidase benötigt zum Histaminabbau Kupfer und Vitamin B6. Im Gehirn kommt zwar keine DAO vor, dafür laufen hier Methylierungsreaktionen ab, die S-Adenosylmethionin benötigen. S-AM braucht zur Wirksamkeit jedoch eine ausreichende Methioninversorgung über Fleisch als auch eine ausreichende Vitamin-B6-, Folsäure- und Vitamin-B12-Versorgung. Falls wenig Fleisch gegessen wird, geraten zusätzlich betroffene Personen in ein Vitamin-B6-, Vitamin-B12- und Methionindefizit. Damit kann im Gehirn und peripher nicht mehr ausreichend Histamin abgebaut werden. S-AM ist außerdem notwendig für die Synthese von Adrenalin, die Bildung des Schlafhormons Melatonin aus dem Serotonin und für die Bildung von Polyaminen wie Spermidin und Spermin, die eine wichtige Rolle bei der Zellteilung und -reifung ausüben.

Ein Zinkmangel führt zur Funktionsschwäche der Zn/Cu-Superoxiddismutase. Außerdem werden Glutathion-S-Transferasen bei Zinkmangel wirkungslos. Betroffene reagieren empfindlicher auf Fremd- und Schadstoffe. Zusätzlich hemmt NO auch die Cytochrom-P450-Enzyme, die für die Phase-I-Entgiftung so wichtig sind.

Die metabolischen Konsequenzen einer Mitochondropathie sind wesentlich gravierender, auf die jetzt nicht weiter eingegangen werden soll.

Zusammenfassend stellen wir fest, dass die Kryptopyrrolurie nur als Begleitsymptom einer wesentlich ernsteren Störung auf mitochondrialer Ebene signalisiert, die organübergreifend Leistungsdefizite auslöst und bei Nichtbeachtung zu massivsten Störungen der Gesundheit auf Multiorganebene wirksam wird.

Mütter mit KPU und Mitochondropathie zeigen ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen. NO aktiviert die Uteruskontraktionen und öffnet den Muttermund. Folgen sind Frühgeburten.

Metabolische Defizite und der chronische NO-Überschuss führen zu Reifungsstörungen des kindlichen Hirns. Visuelle, akustische und motorische Zentren, die Vernetzung der rechten und linken Hirnhälften, die Dominanz des linken Temporallappens sind unterentwickelt, ebenso die Vernetzung der Neuronen untereinander. Die Kinder wachsen mit deutlichen neurologischen und psychischen Defiziten auf. Kinder mit ADHS zeigen ein

um 3 % kleineres Hirnvolumen.

Als weitere Symptome der Mitochondropathie besitzen sei ein erhöhtes Risiko für Neurodermitis, Nasenpolypen, Mittelohrentzündungen, Bronchitiden, Allergien u. v. a. Erkrankungen. Der Arzt spricht von Komorbiditäten, die aber keine sind.

Hieraus folgt, dass die Behandlung der Pyrrolurie nur bei leichten Formen mit B-Vitaminen, Zink und anderen Mikronährstoffen erfolgen kann, letztendlich muss die Kryptopyrrolurie wie eine Mitochondropathie behandelt werden. Dies ist nur durch Mikronährstoffe möglich, die Einfluss auf den Elektronentransport der Mitochondrien ausüben und eine Verbesserung des Zitronensäurezyklus sicherstellen.

Betrachten wir die im Kindesalter auftretenden ADS, ADHS, Neurodermitis-, Erschöpfungs-, Schmerz- und Allergie-Syndrome der Kinder, sind dies nicht isolierte Erkrankungen, sondern stets Ausdruck der Mitochondropathie, da bei ihnen gleichermaßen erhöhte NO-Bildungsraten oder Citrullinsyntheseraten nachweisbar sind.

Eine kausale Therapie ist folglich nur mit mitochondrialen Therapiemaßnahmen möglich, nie jedoch durch symptomatische Behandlung wie Ritalin, Kortikoide oder andere auf das Immunsystem einwirkende Medikamente. Die Entwicklung frühkindlicher Allergien gegen Eiweiße sind an und für sich keine allergischen Reaktionen, sondern Ausdruck einer verstärkten Histaminfreisetzung, einem gestörten Histaminabbau und eines nitrosativen Stresses. Zahlreiche Dipeptidasen des Dünndarms (Eiweiß abbauende Enzyme) wirken nur zinkabhängig. S. g. Eiweiß-, Kuhmilchallergien haben hier ihre Ursache. Da bei dieser Mitochondropathie auch Abbaustörungen von Laktose, Fruktose und Gluten zwangsläufig sind, entwickeln sich auch derartige Symptome. Falsch wäre, Kinder, Jugendliche auf eine entsprechende Diät zu setzen, da dies keine kausale Therapie darstellen kann. Hohes NO und Histamin öffnen/schädigen die Bluthirnschranke. Damit sind auch Störungen von Nervenzellen auf die Dauer vorprogrammiert. Bei zahlreichen Betroffenen konnte eine pathologische Erhöhung von Hirnschrankeneiweiß S-100 oder auch der neuronenspezifischen Enolase nachgewiesen werden.

Mit der mitochondrialen Therapie lassen sich damit erfolgreich zahlreiche Begleitsymptome/Erkrankungen wie Neurodermitis, Müdigkeits-, Erschöpfungssyndrom, Wirbelsäulen-, Gelenkschmerzen und Allergien gleichzeitig behandeln.

Scheinbar altbekannte Tatsachen aus dem Blickwinkel der Mitochondropathie und des nitrosativen Stresses betrachtet, ergeben folglich völlig neue, wissenschaftlich begründbare und kausale Therapiemöglichkeiten, die s. g. evidenzbasierten Therapiemaßnahmen wie Ritalinbehandlungen von Kindern mit ADHS, Behandlung von Neurodermitis mit Immunmodulatoren oder Kalzineurinhemmern, die Kortikoidtherapie von

Allergien usw. die Indikation entziehen.

Die Kryptopyrrolurie ist lediglich ein Symptom einer Mitochondropathie.

**Doz. Dr. sc. med. Bodo Kuklinski**