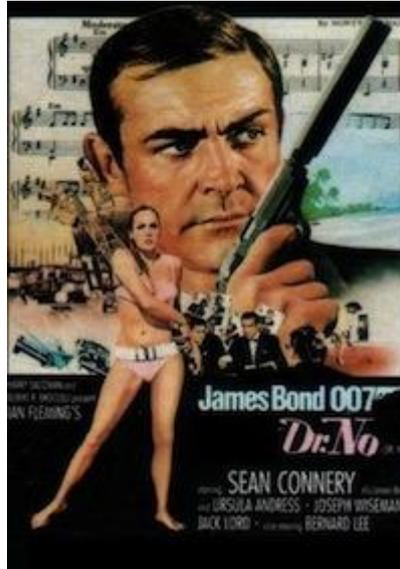
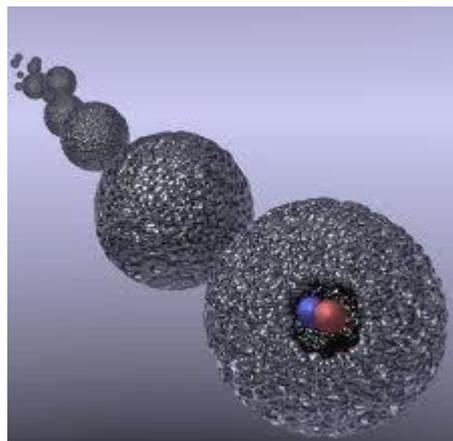


Wie hängen oxidativer Stress und Herzinfarkt zusammen?

An dieser Stelle muss ich Sie zunächst einmal mit “NO” bekannt machen. Woran denkt man dabei zuerst: An “Dr. No” aus dem ersten James Bond-Film, der von Sean Connery schließlich zur Strecke gebracht wurde.



Doch hier geht es um eine chemische Substanz: Stickstoffmonoxid. “NO” ist ein kleines hochbewegliches Molekül, das in der Gefäßwand gebildet wird. Jede Pulswelle, jede Dehnung der Gefäßwand durch das rhythmisch pulsierende Blut stimuliert die Bildung von Stickstoffmonoxid. NO passiert mühelos die Zellhüllen. Es erweitert die Blutgefäße und wandert auch in die Herzmuskelzellen, wo es die Bildung von “cGMP” auslöst.



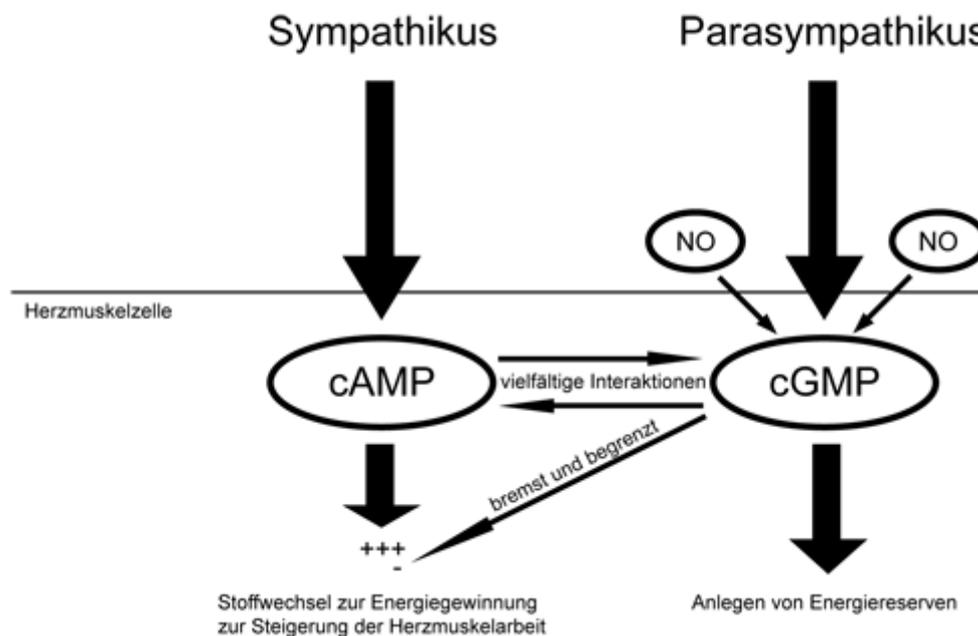
NO-Molekül im Nano-Tröpfchen

Für die, die es genau wissen wollen

Die Interessierten möchte ich nun mit den beiden flinken Boten, “cGMP” und seinem Gegenspieler “cAMP”, vertraut machen. Das ist unumgänglich zum Verständnis der Zusammenhänge. cGMP (zyklisches Guanosin-mono-phosphat) übermittelt die Botschaften des Parasympathikus in der Herzmuskelzelle wie auch in anderen Körperzellen, cAMP

(zyklisches Adenosin-mono-phosphat) übermittelt die Aufträge des Sympathikus. Sympathische Aktivität steigert den cAMP-Gehalt, parasympathische Aktivität den cGMP-Gehalt der Zelle. Vermehrte Präsenz von cAMP löst eine Vielzahl an Reaktionen in der Zelle aus, ein Anstieg von cGMP desgleichen, wobei die ausgelösten Prozesse häufig einander in der Wirkung entgegengerichtet sind.

Diese Signalstoffe vermitteln die Aufträge ihrer übergeordneten Zentralen, des sympathischen wie des parasympathischen Herzzentrums im Gehirn. Dabei sind die Befehle des Sympathikus auf Aktivität, Leistung und Energieverausgabung ausgerichtet, die des Parasympathikus auf Entspannung, Regeneration, Ökonomie, Zellschutz und „Homöostase“. In seiner Sorge um die „Homöostase“ wacht der Parasympathikus darüber, dass sich die vielfältigen Funktionsabläufe in der Zelle im Gleichgewicht halten und nicht aus dem Ruder laufen.

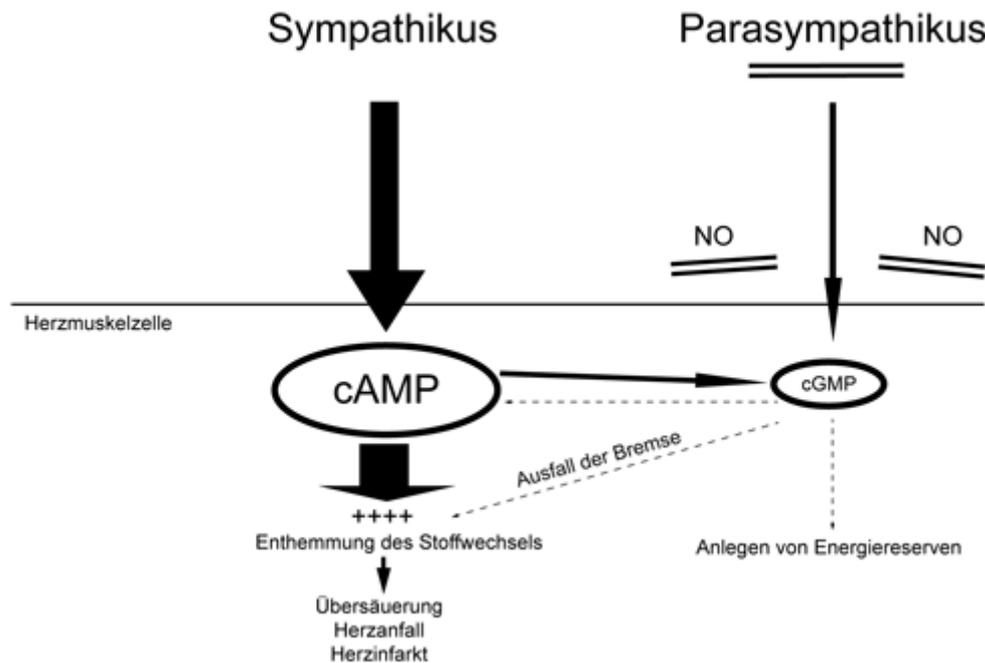


cAMP und cGMP im Gleichgewicht

cAMP und cGMP beeinflussen einander gegenseitig auf vielfältige Weise. Eine ganz wichtige Wechselwirkung besteht darin, dass ein starker Konzentrationsanstieg einer Seite zwangsläufig den Gegenpol aktiviert. Ein starker cAMP-Anstieg löst zwangsläufig einen zunehmenden Anstieg von cGMP aus. Darin ist die Schutzwirkung begründet, dass ein Stress, selbst „im roten Bereich“, der Herzmuskelzelle nicht schadet. Hochgradige cAMP-Steigerungen werden durch die Aktivierung von cGMP stets begrenzt.

Zurück zum „NO“. **Der Parasympathikus steigert den cGMP-Gehalt, NO steigert ebenfalls den cGMP-Gehalt in der Zelle.** Eine Blockade des Parasympathikus senkt den cGMP-Gehalt in der Zelle. Das wird jedoch solange nicht kritisch, solange NO ausreichend verfügbar ist. Die entscheidende Bedingung liegt in einer gleichzeitigen Blockade von Parasympathikus **und** NO. Der daraus resultierende Mangel an cGMP führt zum Ausfall der Stoffwechsel-Bremse (s. nächstes Diagramm). **Die Bremse versagt!** Unter dieser Voraussetzung resultiert eine ungehemmte Steigerung der Stoffwechselaktivität zur Energiegewinnung. Damit besteht die Gefahr von Übersäuerung, von Herzanfall und Herzinfarkt.

Freie Radikale behindern die Verfügbarkeit von NO in der Gefäßwand, **Superoxidradikale reagieren mit NO und putzen es weg. Oxidativer Stress vernichtet NO und beraubt somit den Organismus der vielfältigen schützenden Wirkungen von NO auf Herz und Kreislauf. Mangel an NO disponiert zu Angina pectoris und Herzinfarkt.**



Gestörtes Gleichgewicht bei Blockade von "Parasympathikus" und "NO"

Mangel an NO macht die Arterien verletzungsanfällig. NO wirkt gefäßerweiternd. Das mit jeder Pulswelle in der Gefäßwand gebildete NO passt die Gefäßweite ständig den Gegebenheiten des Blutflusses an, je stärker der Blutstrom, desto mehr gibt die Gefäßwand nach. NO minimiert dadurch den „Stress“ des Blutstroms auf die Gefäßwand. Bei NO-Mangel verlieren die Arterien diese Anpassungsfähigkeit und werden verletzungsanfällig. Mangel an NO steigert die Gerinnbarkeit des Blutes. NO-Mangel als Folge von oxidativer Stressbelastung ist ein wesentlicher Faktor für die Entwicklung der Arteriosklerose. Oxidativer Stress begünstigt das Aufbrechen "weicher Plaques" und damit die Entstehung eines Herzinfarkts nach den klassischen Vorstellungen.

Im Brennpunkt der aktuellen Forschung: "cGMP"

Die defekte übergeordnete Steuerung der Herztätigkeit mit Schwäche und Blockade des "Parasympathikus" zusammen mit der Vernichtung von "NO" durch das ungehinderte Treiben der Sauerstoffradikale führt zu einem chronischen Mangel an "cGMP" in der Herzmuskelzelle. Bei akuter Zuspitzung dieser Situation droht Übersäuerung und damit die Gefahr eines Herzinfalles. Ein Mangel an "cGMP" scheint eine Schlüsselrolle in diesem Prozess zu spielen.

Die Forschung zum Komplex "NO-cGMP" läuft gegenwärtig auf Hochtouren. Wenn man Herzmuskelzellen im Experiment einer Blutleere wie im Herzinfarkt aussetzt, dann sterben diese Zellen über kurz oder lang ab. Steigert man zuvor den cGMP-Gehalt der Zellen, dann sind diese wesentlich stabiler und resistenter in einer solchen einen Herzinfarkt imitierenden Situation (49,50). **cGMP schützt das Herz.**

Es konnte auch gezeigt werden, dass cGMP über die Aktivierung komplexer Signalwege die Mitochondrien abdichtet (51). Mitochondrien sind die „Kraftwerke“ der Zelle, in denen

mittels Zellatmung die energiereichen Phosphate, die Energieträger des Organismus, produziert werden. Abgedichtete Mitochondrien sind besser geschützt gegen Übersäuerung und all die anderen Prozesse in der Herzmuskelzelle, die im Verlauf der Infarktstehung von Bedeutung sind. **In den komplexen Vorgängen, die das Überleben der Zelle im Herzanfall und bei drohendem Infarkt sichern, spielt cGMP eine zentrale Rolle.**

cGMP verhindert, dass cAMP aus dem Ruder läuft. cGMP hemmt die aktivierten Stoffwechselwege, die im Herzanfall zur Übersäuerung führen (52). cGMP sollte in Zukunft von pharmakologischer Seite eine bedeutende Rolle in der Infarkt-Prophylaxe zukommen. **Wichtiger wäre natürlich ein ursächliches Vorgehen, um den cGMP-Mangel zu beheben: Dem “Parasympathikus” wieder auf die Sprünge zu verhelfen und den oxidativen Stress zu reduzieren.**

Die folgende Grafik (53) bezieht sich auf eine Gruppe von Hormonen, die das Herz schützen und das Überleben der Herzmuskelzellen steigern. Von solchen Substanzen entdeckt man immer mehr. Ich habe Ihnen diese Grafik nur deshalb präsentiert, um anzudeuten, in wieweit in der aktuellen Forschung die “NO-cGMP-Achse” zentral im Blickpunkt des Interesses steht.

