

Stickstoffmonoxid (NO) Endotheliale NO-Synthase (eNOS) TMAO

Endotheliale Dysfunktion - Endothelpflege - Endothelhygiene

Inhalt

INHALT	1
1 STICKSTOFFMONOXID - NO [ZITAT,56]	3
1.1 NO-Hemmung [55,61]	4
2 PHYSIOLOGISCHE BEDEUTUNG VON NO.....	5
3 ARGININ [41]	6
3.1 L-Arginin - Synthese [42]	6
3.2 Arginin - Positive Wirkungen [5].....	7
3.3 Arginin - Citrullin - Supplementierung [5].....	8
3.4 ADMA - Arginininhibitor [5].....	18
3.4.1 ADMA (Dimethylarginin) [24].....	18
3.5 ADMA und Homocystein [25].....	20
3.6 Arginase.....	21
3.6.1 Arginase-Mangel	21
4 WIE NO AUS ARGININ ENTSTEHT [4].....	22
4.1 Die 7 Pfeiler der NO-Synthese	22
4.2 Stickstoffmonoxid - Gefährdung durch Oxidation.....	22
4.3 So wandert das Elektron durch eNOS.....	23
4.3.1 NADPH-Oxidase [35,36].....	23
4.3.1.1 Superoxidanionen O ₂ ⁻	24
4.3.1.2 H ₂ O ₂	24
5 ENDOTHELIALE NO-SYNTHESE (ENOS) [1]	25
5.1 eNOS innerhalb der Zelle.....	25
5.1.1 Lipid-Anker [44].....	25
5.2 eNOS -Expression.....	26
5.2.1 Erhöhen die eNOS-Expression in Endothelzellen	26
Vorsicht L-Carnitin - Nebenwirkungen	27
5.3 eNOS: Zwei Hauptschwachstellen	28
5.3.1 BH4-Mangel = eNOS-Entkopplung	28
5.3.1.1 Endothelregeneration - Endotheliale Progenitorzellen (EPCs) [34].....	29
5.3.1.2 So entsteht nitrosativer Stress durch Entkoppelung von eNOS [4]	29
5.3.1.3 BH4 [3]	29
5.3.1.4 BH4 - Schutz und Regeneration [4].....	30
5.3.1.5 Aktive Form von Folsäure (Vitamin B9), 5-Methyltetrahydrofolat (5-MTHF).....	30
5.3.2 Arginin-Mangel - Zweite Schwachstelle von eNOS [6]	30
5.3.3 Scherstress erhöht NO [Zitat, 63]	31
5.3.4 Hemmen die eNOS-Expression in Endothelzellen [55].....	31
5.3.5 Niacin aktiviert die endotheliale Sirt1- und NO-Produktion [8]	31
5.3.5.1 Sirt1.....	32
5.3.5.2 Niacin hemmt NFκB, VCAM-1 und MCP-1.....	32
6 HORMONE UND ENOS-REGULATION [55].....	33
7 EFFEKT VON TESTOSTERON UND ÖSTROGEN AUF ENOS [55]	36

7.1	Testosteron [55]	36
7.2	Östrogen E2 [Zitat,55].....	36
8	BIOMARKER DER ARTERIOSKLEROSE: TMAO, TMA, BETAIN, CHOLIN [68,84]	37
8.1	TMA.....	37
8.1.1	Zusammensetzung der intestinalen Bakterienflora im Rahmen der TMA-Freisetzung.....	38
8.2	TMAO	39
8.2.1	TMAO und Ernährung.....	41
8.2.1.1	Mögliche positive Wirkungen	41
8.2.1.2	Erhöhte TMAO-Spiegel.....	42
8.2.1.3	Therapievorschläge [81].....	42
8.2.2	Zusammenfassung	43
8.3	Cholin und Betain (Methylamine).....	44
8.3.1	Zu hohe Level im Urin	44
8.3.2	Zu niedrige Level im Urin (mögliche Folgen)	44
8.4	Cholin	44
8.4.1	Positive Funktionen	45
8.5	Betain.....	45
8.5.1	Positive Funktionen	46
9	MIKROBIOM UND GEFÄSSE	47
9.1	Phenol.....	47
10	TABELLEN.....	48
11	ABBILDUNGEN	49
12	LITERATUR	50

1 Stickstoffmonoxid - NO [Zitat,56]

Synonym: Endothelium-derived relaxing factor, EDRF

- Besteht aus einem Sauerstoff- und einem Stickstoffatom
- Verknüpft über eine Doppelbindung
- Spielt als Gasotransmitter eine entscheidende Rolle bei der Regulation der Weite von Blutgefäßen

- Die gefässaktive Substanz wird aus nitrinergen Neuronen und Endothelzellen freigesetzt
- Wirkt, nach Ausbreitung durch Diffusion, parakrin¹
- Vergleichbar mit einem Gewebehormon

- Auslösung der Freisetzung durch die Bindung von ATP, Endothelin-1 oder Histamin an H1-Rezeptoren des Endothels
- Parasympathische Reize → Freisetzung von Acetylcholin → induziert über eine Bindung an die muskarinergen Acetylcholinrezeptoren von Zellen der Speicheldrüsen und Genitalien eine Freisetzung von Stickstoffmonoxid

- Auch direkte Freisetzung aus NO- und VIP-freisetzenden Neuronen im Zusammenhang mit dem vagovagalen Reflex des unteren Oesophagus sphinkters beim Schluckakt (rezeptive Relaxation)

- Sekretion über eine Calcium-Calmodulin-vermittelte Aktivierung der neuronalen bzw. endothelialen NO-Synthase → katalysiert die NADPH-abhängige Synthese von NO aus der Aminosäure Arginin. Nebenprodukt Citrullin → fließt in den Harnstoffzyklus ein

- NO = sehr kurze Halbwertszeit im Bereich von Sekunden
- Erreicht seinen Wirkort rasch durch Diffusion
- Dort aktiviert NO zytosolische Guanylatzyklase → katalysiert die Synthese von zyklischen Guanosinmonophosphat (cGMP) aus Guanosintriphosphat (GTP):
→ Je mehr NO angeboten wird, desto höher ist die Enzymaktivität

- cGMP aktiviert die Proteinkinase G → aktiviert die Myosin-leichte-Ketten-Phosphatase → dephosphoryliert das Myosin → Vasodilatation

- Als Vasodilatator beteiligt an der lokal-chemischen Durchblutungsregulation z.B. am Herzen oder in der Skelettmuskulatur.

- In der Skelettmuskulatur ist die lokal-chemische Vasodilatation zur Anpassung der Durchblutung bei Arbeit stärker als der systemische Einfluss des Sympathikus

- Stickstofffreisetzung in Folge einer Parasympathikus-Aktivierung → durch Acetylcholin-Einfluss → Steigerung der Speichelsekretion → Erektion
Erektion: Hier spielt die Bahnung durch das ZNS durch Vorstellungen und Fantasien noch eine zusätzliche Rolle

- Weiterer Wirkungsbereich von NO → unspezifische Immunabwehr:
Als Bestandteil der neutrophilen und eosinophilen Granulozyten sowie der Makrophagen trägt NO gemeinsam mit Lysozym und Wasserstoffperoxid zur Schädigung phagozytierter Erreger bei

¹ Als parakrin bezeichnet man den Sekretionsmodus von innersekretorischen Drüsenzellen, ihre Produkte in das Interstitium ihrer unmittelbaren Umgebung abzugeben. Parakrin ist daher ein ergänzender und in manchen Anwendungen auch gegensätzlicher Begriff zu endokrin

- Gefässerweiternde Wirkung NO bei der Behandlung einer Angina pectoris:
→ Nitrovasodilatoren (z.B. ISDN, Molsidomin) → setzen NO frei → Vasodilatation
- Sildenafil (erektile Dysfunktion, in niedrigeren Dosierungen, bei pulmonaler Hypertonie):
→ Hemmt als PDE-5-Inhibitor den Abbau des durch NO-Wirkung gesteigerten cGMP → Aufrechterhaltung der Vasodilatation der Blutgefäße
- Intensivmedizin:
→ Behandlung von Patienten mit Herzerkrankungen lokal im Rahmen einer inhalativen Stickstoffmonoxid-Therapie (iNO) angewendet [57,58]

1.1 NO-Hemmung [55,61]

- *Freie Radikale* hemmen NO. Oxidativer Stress → Bildung von *Freien Radikalen*
- Superoxid = zentrale Rolle bei der Modulation des peripheren Gefäßwiderstandes → fängt NO ab → Umwandlung zum stark oxidativen Peroxynitrit → endotheliale Dysfunktion (Kap. 5.3.1)
- Östrogen kann oxidativen Stress durch eine Vielzahl von Mechanismen unterdrücken

2 Physiologische Bedeutung von NO

In Abhängigkeit vom Ort seiner Bildung entfaltet NO als Signalmolekül vielfältige Effekte [1,4,7,33]:

- Stickstoffmonoxid (NO) = Masterregulator des Herz-Kreislauf-Systems
= Wichtiger, gefässschützender Faktor
- Diffundiert in die glatten Gefässmuskelzellen → aktiviert Guanylatcyclase (ein lösliches Enzym)
→ bildet cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP, Botenstoff) → löst Erschlaffung der glatten Gefässmuskelzelle aus (Blutdruckregulation)
- Hemmt Oxidation von Low Density Lipoprotein (LDL). Aufnahme von oxidiertem LDL durch Fresszellen trägt zur Entwicklung der Atherosklerose bei
- Hemmt Thrombozytenaggregation
- Hemmung der Leukozytenmigration
- Induktion der Prostaglandinsynthese und Apoptose
- Antiproliferation - Anti-Tumor-Aktivität
- Hormonfreisetzung
- Neurotransmission
- Regulation der Aktivität von Enzymen
- Körperliche Aktivität [38,39]
 - Kurzfristig (innerhalb von Minuten) kommt es zu einer Stimulation der NO-Freisetzung aus dem Endothel und durch eine Relaxation der glatten Gefässmuskulatur und zu einer Zunahme der Durchblutung
 - Erhöhung der eNOS-Proteinexpression → erhöhte endotheliale NO-Freisetzung
 - Langfristig (sechs bis acht Monate und länger) → vaskuläre Umbauprozesse → Vergrösserung des Gefässlumens → Erhöhung der Durchblutung bereits unter Basalbedingungen
- Hemmt Bildung von Adhäsionsmolekülen auf der Oberfläche von Endothelzellen → hemmt so die Anheftung von Leukozyten (= wichtiger Schritt bei der Entstehung von Atherosklerose)
- Arginin → Synthese von Kreatin [22]
 - Beim Menschen insbesondere in Leber, Niere, Gehirn, Pankreas und Milz
 - Schritt 1: Übertragung der Guanidinogruppe von Arginin auf Glycin, katalysiert durch die Amidinotransferase (reversibel)
 - Schritt 2: Das entstandene Guanidinoacetat wird unter Katalyse einer Transmethylase zu Kreatin methyliert (irreversibel). Tägliche Synthesemenge: 1-2 g

3 Arginin [41]

- Ist eine semi-essentielle, proteinogene Aminosäure
- Stammt aus dem Harnstoffzyklus (Bildung über Ornithin aus Glutamat)
- Ausgangspunkt für die Synthese von Stickstoffmonoxid, Kreatinphosphat und basischen Polyaminen
- Arginin wird enzymatisch metabolisiert:
 - Arginasereaktion → Arginin zu Harnstoff und Ornithin
 - NO-Synthase-Reaktion (eNOS) → Arginin zu NO und Citrullin
- L-Ornithin → Im Harnstoffzyklus durch die Ornithincarbamoyltransferase zu L-Citrullin metabolisiert
 - Polyaminsynthese (Polyamine fördern Zellwachstum)
- L-Citrullin → Substrat für den Citrat- und Harnstoffzyklus
- Wechselwirkungen NO-Synthase (eNOS) mit Arginase (A2):
 - Beide Enzyme konkurrieren sich gegenseitig um das Substrat Arginin
 - Arginase A1 = hepatische oder konstitutive Form
 - Arginase A2 = extrahepatisch, durch Lipopolysaccharide (LPS) induzierbar

3.1 L-Arginin - Synthese [42]

- Synthese aus den Vorläufern Carbamoylphosphat, L-Ornithin und L-Aspartat
- Schritt 1: Enzym Ornithin-Transcarbamylase überträgt unter Abspaltung von Phosphat die Carbamoylgruppe des Carbamoylphosphats auf die δ -Aminogruppe von L-Ornithin → Bildung von L-Citrullin
- Schritt 2: Durch das Enzym Argininosuccinat-Synthase werden unter ATP-Verbrauch L-Citrullin und L-Aspartat zu Argininosuccinat verknüpft
Durch die Argininosuccinat-Lyase wird Argininosuccinat in L-Arginin und Fumarat gespalten

3.2 Arginin - Positive Wirkungen [5]

- **Hypertonie**
Fördert Vasodilatation und Vaskularisation
 - Blutdrucksenkung
 - Infarktprophylaxe [13]
- **Wundheilung**
 - Spendet der Haut Feuchtigkeit
 - Fördert Widerstandsfähigkeit
 - Fördert Regeneration von Hautschäden [16,17]
- **Typ-2-Diabetes**
 - Verbessert Insulinspiegel
 - Verhindert überhöhte Steigerung des Blutzuckerspiegels [15,16]
- **Haarausfall**
 - Das verstoffwechselte NO regt die Durchblutung der Haarwurzeln an
 - Verbessert Haarwachstum
 - Kann Haarausfall vorbeugen [17]
- **Parodontitis - Karies [18,48,49,50,51]**
 - Kann dentalen, kariogenen, sauren Biofilm destabilisieren (wird zu Ammoniak verstoffwechselt, pH steigt)
 - Im destabilisierten Biofilm können antimikrobiell wirksame Substanzen wie Cetylpyridiniumchlorid (CPC) besser eindringen und dort antibakteriell wirken
 - Bakterien verlieren Haltefähigkeit auf der Zahnoberfläche [18]
 - Arginin wirkt nicht direkt antimikrobiell, sondern kann vielmehr als Präbiotikum bezeichnet werden, das die Lebensgrundlage der „guten“ Bakterien darstellt, die in einem physiologisch gesunden Biofilm vorkommen
 - Studien mit argininhaltigen Zahnpasten:
 - hemmen Demineralisierung und fördern Remineralisierung
 - können initiale Wurzelkaries aufhalten und sogar reversieren
 - können das Voranschreiten der Karies zu einer Kavität aufhalten [49]
 - Arginin → wichtiger Beitrag zur pH-Homöostase in dentalen Biofilmen
 - Wirkstoff zur Gesunderhaltung oraler Biofilme → Zahnkaries-Prophylaxe
- **Erektionsstörungen**
 - Scheint die männliche und weibliche Libido zu erhöhen
 - Scheint reproduktive Gesundheit zu beeinflussen [19]
- **Muskelaufbau**
 - Verbesserung der mitochondrialen Funktionen verbessert mutmasslich die Bildung von Muskelfasern [20]
- **Darmentzündungen**
 - Fördert Rückbildung von Darmentzündungen
 - Verbessert Mikrobiota
 - Arginase (baut Arginin ab) behindert die Heilung von Kolitis durch Veränderung des Mikrobioms und des Metaboloms [40]

3.3 Arginin - Citrullin - Supplementierung [5]

Wie steigert Citrullin die Wirkung von Arginin?

L-Citrullin = nicht proteinogene Vorstufe von Arginin

- **Reine Supplementierung von Arginin**
 - Hochregulierung der argininabbauenden Arginase
 - Vorzeitiger Abbau von Arginin zu der nicht proteinogenen Aminosäure L-Ornithin
 - Weiter zugeführtes Arginin steht für die NO-Synthese nicht mehr zur Verfügung
- **Zufuhr von Citrullin**
 - In der Leber zu Arginin umgewandelt
 - Erhöhung der Arginin-Konzentration im Blutplasma
 - Verstärkt so die Wirkung von Arginin [21]
 - Signifikante Blutdrucksenkung (diastolisch wie systolisch) [26]
- *Citrullinumwandlung in Arginin zeitverzögert → verlängert so die Argininwirkung ums Vierfache (Körper speichert Stickstoffmonoxid nicht)*
- *Wirkungsdauer von Arginin maximal drei Stunden → Arginin-Citrullin-Kombination → Gefässschutz bleibt bei zweimaliger Einnahme rund-um-die-Uhr erhalten*

Orale Zufuhr: L-Arginin (rein): 2500 mg (Tabelle 1)

L-Citrullin (rein): 1500 mg (Tabelle 2)

Tabelle 1 Arginingehalt in Nahrungsmitteln

Mehrfachnennungen: Werte aus verschiedenen Quellen
 -Grosser Souci Fachmann Kraut. ISBN: 9 783804 750388
 -Deutsche Nahrungsmitteltabellen
 -Schweizerische Nahrungsmitteltabelle
 -Firmenangaben, Coop, Migros, etc.

Nahrungsmittel (pro 100 g)	Arginin-Gehalt (pro 100 g) Mittelwerte (mg)
Gelatine	7'450
Ei. Trockeneiweiss	4'790
Stockfisch	4'460
Sonnenblumenkernmehl	3'810
Erbsen, Samen, trocken	3'710
Erdnuss	3'460
Erdnuss. ungesalzen. geröstet	3'460
Erdnusspaste	3'200
Sojamehl. vollfett	3'140
Ei. Trockenvollei	3'130
Mohn. Schlafmohn. Samen. trocken	2'830
Mandel. süss ohne Samenschale	2'750
Goa-. Flügel-. Manila-. Prinzessbohne. Samen. trocken	2'510
Ei. Trockeneigelb	2'460
Heringsrogen, Gonaden weiblich	2'410
Sojabohne. Samen. trocken	2'360
Weizenkeime	2'310
Linsen, Samen, trocken	2'240
Sesam. Samen. trocken	2'200
Sonnenblume. Samen. trocken	2'200
Bierhefe, getrocknet	2'180
Paranuss	2'120
Baumnuss, Walnuss	2'090
Urbohne, Linsenbohne, Samen, trocken	2'080
Augenbohne, Kuhbohne, Samen, trocken	2'040
Haselnuss ohne Samenschale	2'030
Heringsmilch, Gonaden männlich	2'000
Cashewnuss. Kaschunuss	1'980
Mungbohne. Samen. trocken	1'900
Rochen	1'830
Pferdefleisch	1'790
Kaviar, echt, Störkaviar	1'770
Garnele, Nordseegarnele, Krabbe	1'740
Edelpilzkäse 50% Fett i. Tr.	1'650
Corned Beef. amerikanisch	1'630
Truthahn. Brust. ohne Haut	1'570
Rindfleisch. Lende. Roastbeef	1'550
Huhn. Brust. mit Haut	1'550
Rind, reines Muskelfleisch	1'540
Schweinefleisch. Oberschale. Schnitzfleisch	1'540
Kalbfleisch. reines Muskelfleisch	1'540
Schwein, reines Muskelfleisch	1'530

Schweinefleisch. Filet	1'520
Schweinefleisch. Kotelett	1'500
Rind, Unterschale	1'500
Bohnen, Gartenbohne. Samen. weiss. trocken	1'490
Schweineschinken. gekocht. Kochschinken	1'490
Schweinehackfleisch	1'490
Kichererbse. Samen. trocken	1'480
Hecht	1'480
Rindfleisch. Filet	1'470
Rindfleisch, Hüfte, Schwanzstück	1'460
Salami. deutsche	1'460
Hammelfleisch. Filet	1'440
Rindfleisch. Oberschale	1'440
Huhn. Leber	1'420
Rindfleisch. Hochrippe. Rostbraten	1'420
Truthahn. Jungtier	1'410
Forelle	1'400
Rindfleisch. Bug. Schulter	1'400
Kalbfleisch. Filet	1'400
Limabohne. Samen. trocken	1'390
Straucherbse. Taubenerbse. Samen. trocken	1'390
Lammfleisch. Muskelfleisch	1'390
Huhn. Brathuhn	1'390
Schellfisch	1'390
Schweinefleisch, Kasseler, gepökelt	1'390
Heilbutt weiss	1'370
Schwein, Leber	1'360
Meeräsche	1'360
Schweineschinken, in Dosen	1'350
Kalbfleisch. Keule. Schlegel, m. Knochen	1'340
Parmesan, 3.6%	1'330
Truthahn. Keule. ohne Haut. ohne Knochen	1'330
Lachs. Salm	1'330
Rindfleisch. Hals. Kamm	1'330
Ölsardine. abgetropft	1'330
Hammelfleisch. Lende	1'330
Hummer	1'320
Bückling	1'320
Stöcker, Schildmakrele	1'320
Amaranth, Fuchsschwanz, Samen	1'310
Sardine	1'310
Lengfisch	1'310
Kalbshals, Nacken, m. Knochen	1'310
Schweinefleisch. Hintereisbein. Hinterhaxe	1'310
Rind, Leber	1'300
Seelachs, Alaska	1'300
Languste	1'300
Hammelfleisch. Keule. Schlegel	1'280
Sauermilchkäse, höchstens 10% Fett	1'280
Trockenmagermilch	1'280
Ei. Hühnereigelb. Flüssigeigelb	1'280
Karpfen	1'270
Rind, Brust, Brustkern	1'270

Schweinefleisch. Halsgrat. Kamm	1'270
Huhn. Schlegel. mit Haut. ohne Knochen	1'270
Fenchel. Blatt	1'260
Schwein. Herz	1'250
Thunfisch	1'250
Thunfisch in Öl	1'240
Egli, Barsch, Flussbarsch	1'240
Weizenkleie. Speisekleie	1'230
Schwein. Bauch	1'230
Schwein. Bug. Blatt. Schulter	1'220
Buchweizenmehl	1'220
Truthahn, ausgewachsenes Tier	1'210
Kabeljau. Dorsch	1'210
Rind, Herz	1'200
Schweinebauch. geräuchert	1'200
Limande	1'190
Rotbarsch. Goldbarsch	1'190
Hering, Atlantik	1'180
Köhler. Seelachs	1'180
Kaninchenfleisch, mit Knochen	1'170
Buttermilch: Trockenbuttermilch	1'170
Huhn. Suppenhuhn	1'170
Schweinefleisch in Dosen, im Saft	1'170
Makrele	1'160
Flunder	1'160
Lachs in Dosen	1'160
Scholle	1'150
Hafergrütze	1'142
Seezunge	1'140
Hammelfleisch. Lunge	1'140
Salzhering. Pökelhering	1'120
Kalbszunge	1'110
Hammelfleisch. Bug. Schulter	1'110
Quinoa. Reismelde	1'100
Rind, Niere	1'100
Ente	1'100
Aal	1'100
Huhn. Herz	1'090
Seehecht. Hechtdorsch	1'070
Hering, Ostsee	1'070
Kalbslunge	1'070
Erbsen, Schote und Samen, grün	1'060
Hammelfleisch. Kotelett	1'060
Rind, Milz	1'050
Kalbsniere	1'040
Rind, Zunge	1'040
Hammelfleisch. Milz	1'040
Edamer. 30% Fett.	1'030
Hering, mariniert, Bismarckhering	1'020
Edamer. 40% Fett i.Tr.	1'020
Appenzeller Käse. 20% Fett i.Tr.	1'010
Hammelfleisch. Niere	1'010
Rind, Lunge	1'010

Katfisch. Steinbeisser	1'010
Kalbsherz	1'000
Schwein. Zunge	1'000
Schweinefleisch in Dose, Schmalzfleisch	996
Leberwurst. grob	985
Pfifferling, getrocknet	980
Emmentaler 45% Fett i. Tr.	980
Gans. mit Haut. Mittelwerte	980
Tilsiter. 30% Fett	980
Gouda 45% i.Tr.	980
Mettwurst	980
Heilbutt schwarz, geräuchert	980
Hafermehl	973
Buchweizen. geschältes Korn	970
Schwein. Niere	970
Aal. geräuchert	970
Edamer. 45% Fett.	970
Limburger. 20% Fett i.Tr.	960
Schwein. Milz	960
Kalbsleber	940
Brathering	940
Trockenvollmilch	920
Frankfurter Würstchen	910
Chester. Cheddar, 50%	900
Camembert. 30% Fett	900
Dosenwürstchen	900
Leberpastete	890
Ei. Hühnerei. Gesamtinhalt	890
Dinkel, ganzes Korn, entspelzt	888
Haferflocken	870
Steckmuschel. Klaffmuschel. Sandauster	870
Wiener Würstchen	857
Hafer. ganzes Korn. entspelzt	850
Hammelfleisch. Brust	850
Entenei, gesamt	840
Limburger. 40% Fett i.Tr.	820
Camembert. 40% fett	820
Weinbergschnecke	818
Münsterkäse. 45% Fett i.Tr.	810
Gruyere 45% Fett i.Tr.	805
Tilsiter. 45% Fett i. Tr.	800
Camembert. 45% Fett	800
Münsterkäse. 50% Fett i.Tr.	790
Frühstücksfleisch	790
Brie (Rahmbrie)	780
Camembert. 50% Fett	760
Appenzeller Käse. 50% Fett i.Tr.	730
Miesmuschel. Blau- oder Pfahlmuschel	730
Bäckerhefe, gepresst	730
Kalbsgekröse, Kutteln	730
Eierteigwaren	710
Dinkelmehl, Vollkornmehl	700
Schwein, Lunge	690

Auster	680
Ei. Hühnereiweiss. Flüssigeiweiss	680
Trüffel	650
Camembert. 60% Fett	650
Kartoffelkroketten. Trockenprodukt	630
Weizen. ganzes Korn	620
Kartoffelflocken. Püree. Trockenprodukt	610
Knoblauch	610
Hammelfleisch. Hirn	610
Schweinespeck. durchwachsen. geräuchert. Frühstücksspeck	610
Meerrettich	605
Weizenschrot, Typ 1700	600
Buchweizengrütze	600
Reis. unpoliert. spelzfrei. Naturreis	600
Kalbshirn	600
Reismehl	580
Reis. Weisses Reis. poliert	570
Krebs. Flusskrebs	570
Gerste. ganzes Korn. entspelzt	560
Triticale	560
Schwein, Hirn	560
Kartoffelpuffer. Trockenprodukt	550
Kartoffelknödel. gekocht. Trockenprodukt	550
Roggenschrot, Typ 1800	540
Speisequark. mager	540
Frischkäse. Doppelrahmfrischkäse 60%-85% Fett	520
Frischkäse. Rahmfrischkäse 50% Fett i.Tr.	520
Speisequark. 20% Fett i. Tr.	500
Roggen. ganzes Korn	490
Kokosnuss	490
Weizenmehl. Typ 1050	490
Gerstengraupen	490
Weizenmehl, Typ 812	470
Kartoffelsuppe. Trockenprodukt	460
Kartoffelstäbchen. ölgeröstet. gesalzen. Kartoffelsticks	450
Mais. ganzes Korn	442
Speisequark. 40% Fett	440
Weizenmehl, Typ 630	430
Weizenmehl. Typ 405	430
Malve, wild, Blatt	422
Roggenbrot	420
Roggenmehl, Typ 1370	420
Roggenmehl, Typ 1150	420
Zwieback. eifrei	420
Roggenvollkornbrot	410
Roggenmischbrot mit Weizen. Roggen über 50%	410
Weizenmehl. Typ 550	400
Kartoffelknödel. roh. Trockenprodukt	400
Giersch. Geissfuss	391
Trockenmolke. Molkepulver	390
Sorghum. Mohrenhirse	380
Kondensmagermilch. gezuckert	380

Maismehl	373
Weizenmischbrot mit Roggen. über 50% Weizen	370
Hirse. geschältes Korn	370
Gerstengrütze	360
Weizenvollkornbrot	360
Brennessel	359
Erbsen. grün, in Dose	340
Guter Heinrich	332
Roggenmehl, Typ 997	330
Kondensmilch. mind. 10% Fett	330
Grahambrot	320
Roggenmehl, Typ 815	320
Kondensmilch, gezuckert	320
Kondensmilch. gezuckert	320
Kartoffelscheiben. ölgeröstet. gesalzen. Kartoffelchips	310
Weizenbrot. Weissbrot	310
Weinbeere. getrocknet. Rosine	305
Grünkohl	300
Brötchen. Semmel	290
Rosenkohl	280
Steinpilz. frisch	260
Mais-Frühstücksflocken. Cornflakes	240
Kondensmilch. mind. 7.5% Fett	230
Taubnessel. weiss	226
Schwein. Rückenspeck. Speck. frisch	220
Champignon. frisch	200
Edelkastanie. Marone	200
Broccoli	190
Breitwegerich	190
Schafmilch	180
Petersilienblatt	170
Buttermilch	170
Zwiebel	160
Zuckermais. Speisemais. Maiskörner roh	160
Joghurt. mager. höchstens 0.3% Fett	160
Gartenmelde	154
Wirsing	150
Spitzwegerich	141
Löwenzahnblätter	140
Pastinake	140
Rotkappe	140
Joghurt. mind. 3.5% Fett	140
Wiesenbocksbart	132
Spinat	130
Ziegenmilch	130
Milch. fettarm	130
Kuhmilch, Rohmilch	130
Joghurt. fettarm. 1.5%-1.8% Fett	130
Magermilch	130
Kuhmilch, Magermilch, entrahmt	125
Kuhmilch, 1.5-1.85% Fett	122
Kohlrabi	120
Kartoffel	120

Champignon, in Dose	120
Kuhmilch, Vollmilch, mind. 3.5% Fett	120
Kuhmilch, UHT	117
Porree. Lauch	115
Rotkohl. Rotkraut. Blaukraut	110
Spargel	110
Blumenkohl	110
Spargel, in Dose	110
Büffelmilch	110
Sahne. Rahm. Kaffeesahne. mind. 10% Fett	110
Spinat, in Dose	110
Petersilienwurzel	105
Vogelmiere	105
Weisskohl. Weisskraut	100
Bohnen, Gartenbohnen. Schnittbohnen	100
Bambussprossen	92
Feige. getrocknet	90
Feldsalat. Rapunzel	90
Sahn, Rahm, Schlagsahne. mind. 30% Fett	85
Chinakohl	80
Pfifferling, frisch, Rehling	76
Orange, Apfelsine	75
Batate. Süsskartoffel	65
Birkenpilz	61
Kopfsalat	60
Avocado	60
Banane	55
Mangold	55
Bohnen, Schnittbohnen. grün, in Dose	51
Weinbeere. Weintraube	50
Brunnenkresse. Wasserkresse	50
Orangensaft, Apfelsinensaft, ungesüsst	45
Mandarine	45
Gurke	45
Sellerieknolle	45
Dattel. getrocknet	40
Pfirsich, in Dose	40
Grapefruitsaft. Muttersaft	40
Grapefruit. Pampelmuse	40
Zitrone	40
Kürbis	40
Möhre. Karotte	40
Aubergine	40
Apfel. getrocknet	35
Erdbeere	35
Tomaten, in Dose	34
Molke. süss	27
Paprikaschote. grün	25
Rote Rübe, Rote Beete	25
Butter. Süss- und Sauerrahmbutter	25
Karotten, Möhre, in Dosen	20
Rhabarber	20
Tomate	18

Pfirsich	17
Kirsche. süß	14
Tomatensaft, Handelsware	14
Reizker	14
Apfel	8
Apfelsaft	2

Tabelle 2 Citrullingehalt in Nahrungsmitteln [47]

Nahrungsmittel (pro 100 g)	L-Citrullin-Gehalt (pro 100 g) Mittelwerte (mg)
Gelbe Wassermelone	350
Orange Wassermelone	180
Weizen	109
Hafer	100
Rote Wassermelone	100
Haferflocken	100
Gurken	95
Milch (Kuh) uM	45
Kartoffeln	41
Sunburst-Kürbis (Pattypan-Kürbis)	33
Bischofsmütze	33
Wachsbohnen	27
Gelbe Wachsbohne	26
Roggen	22
Grüne Bohnen	21
Grüne Bohne	21
Zuckermelone	19
Grüne Zucchini	19
Cantaloupe-Melone	19
Orangefarbene Paprika	17
Orange Paprika	17
Gerste	16.6
Rote Paprika	13
Gelbe Paprika	9.5
Kakao	9.0
Himbeeren	8.2
Rote Himbeere	8
Weisswein	7.6 mg/L
Grüne Paprika	7.2
Nanking-Kirsche	7
Aubergine	6.3
Brokkoli	5.4
Zwiebel	4.8
Gartenzwiebel	4.8
Mangold	4
Gelbe Zucchini	3.6
Spinat	3.3
Karotten	3
Pastinaken	2.3
Dill	1.9
Weisskohl	1.8
Kabocha	1.6
Japanischer Kürbis	1.6
Rote Bete	1
Saskatoon-Beere	0.7
Römischer Salat	0.4
Steckrübe	0

3.4 ADMA - Arginininhibitor [5]

3.4.1 ADMA (Dimethylarginin) [24]

- Entsteht durch Methylierung der Aminosäure Arginin
- Beteiligt an der Produktion von Stickstoffmonoxid
- Renal eliminiert
- Eingeschränkte Nierenfunktion, Diabetes, Hyperlipidämie, Hypertonie, Rauchen → deutlicher Anstieg der ADMA-Werte
- Erhöhte ADMA-Spiegel → Inaktivierung von Stickstoffmonoxid
→ Risikofaktor für Arteriosklerose
- L-Arginin-Supplementierung → vermindert ADMA-Werte und damit das kardiovaskuläre Risiko [23]
- ADMA lässt sich labormässig testen → Abschätzung des kardiovaskulären Risikos
- Der ADMA-Wert ist eindeutiger als klassische Risikomarker
- Verhältnis Arginin/ADMA= Risikomarker
Verhältnis bei gutem Lifestyle in der Regel ausgewogen: 160-100:1
- Arginin-Zufuhr: Verbessert Arginin/ADMA-Verhältnis
Immer kombinieren mit Citrullin

Tabelle 3 Herz-Kreislauf-Risiko: Risikogruppen [24]

Risikomarker	Unterstützen Ärzte bei der Bestimmung des Herz-Kreislauf-Risikos. Internationale Fachgesellschaften einigten sich bei der Risikoberechnung jedoch nur auf die Unterteilung in eine Niedrig- und Hochrisikogruppe.
Niedrigrisikogruppe	Menschen mit einem 10-Jahres-Erkrankungsrisiko unter 10%. An der Lebensweise gibt es nichts auszusetzen.
Hochrisikogruppe	Menschen mit einem 10-Jahres-Erkrankungsrisiko über 20%. Die Umstellung der Lebensweise ist aufgrund eines gesundheitsgefährdenden Lebensstils angeraten, die medikamentöse Behandlung meist unumgänglich.
Nicht zuzuordnen	Die meisten Menschen gehören weder zur Niedrig- noch zur Hochrisikogruppe. Das heisst bei der Auswertung klassischer Risikomarker wie dem Cholesterin-, Blutdruck- und Blutzuckerwert ergibt sich für die grosse Mehrheit der Patienten ein mittleres Risiko (zwischen 10 bis 20%). Internationale Leitlinien empfehlen für diese Gruppe mit einem weiteren Risikomarker die Behandlungsbedürftigkeit zu bestimmen. Dieser ist der ADMA-Wert.
ADMA-Wert	Erlaubt die eindeutige Zuordnung zur Hoch- oder Niedrigrisikogruppe. Der Schwellenwert beträgt 0.7 µmol/l: Ist die ADMA-Konzentration höher, wird der Patient der Hochrisikogruppe zugeordnet, niedrigere Werte erlauben die Zuweisung zur Niedrigrisikogruppe.

Tabelle 4 Gefährdungsrisiko der ADMA-Werte nach Framingham-Studie [24]

≤ 0.5 µmol/l	Bei einer ADMA-Konzentration bis 0.5 µmol/l ist das reale Erkrankungsrisiko niedriger, als es die klassischen Risikomarker Blutdruck-, Blutzucker- und Cholesterinwerte anzeigen.
0.7 µmol/l	Der Schwellenwert für ein erhöhtes Gefährdungsrisiko liegt bei einer ADMA-Konzentration von 0.7 µmol/l.
> 0.7 µmol/l	Liegt die ADMA-Konzentration über 0.7 µmol/l, ist das reale Erkrankungsrisiko höher, als es herkömmliche Risikofaktoren anzeigen.
≥ 0.8 µmol/l	Personen, deren ADMA-Konzentration bei 0.8 µmol/l liegen, besitzen gegenüber Gefäßgesunden (Mittelwert: 0.5 µmol/l) ein doppelt so hohes 10-Jahres-Sterberisiko.
≥ 1.0 µmol/l	Steigt der ADMA-Wert über 1.0 µmol/l, nimmt das 10-Jahres-Sterberisiko drastisch zu.

Tabelle 5 ADMA-Arginin: Idealwerte-Normalwerte-Risikowerte [24]

	Idealwerte	Normalwerte	Risikowerte
ADMA	–	< 0.7 µmol/l	> 0.7 µmol/l
Arginin	> 120 µmol/l	80-120 µmol/l	< 60 µmol/l
Arginin/ADMA-Verhältnis	> 160:1	160-100:1	< 100:1

3.5 ADMA und Homocystein [25]

- eNOS wird durch L-Arginin stimuliert und durch dessen Metaboliten ADMA gehemmt
- ADMA entsteht im Methionin-Homocystein-Stoffwechsel
- Methionin wird abgebaut zu Homocystein → Gefässschädigung
- Regeneration von Homocystein zurück zu Methionin:
→ Funktioniert nur bei ausreichender Anwesenheit von Vitamin B12, B6, und Folsäure
- Bei Mangel dieser Vitamine ist der Homocysteinspiegel pathologisch erhöht
→ Erhöhte Homocysteinspiegel und erhöhte Risikofaktoren für Arteriosklerose²
→ Hemmen Abbau von ADMA durch Blockade der Dimethylarginin-Dimethylaminohydrolase (DDAH) → erhöhtes ADMA hemmt eNOS kompetitiv zu L-Arginin → NO-Mangel → endotheliale Dysfunktion
- Erhöhtes Homocystein und erhöhte ADMA-Spiegel = bedeutsame, kardiovaskuläre Risikofaktoren
- *ADMA = summativer „Übermarker“ der verschiedenen Risikofaktoren als Spiegel der endothelialen Dysfunktion, welcher den Prozess der Arteriosklerose startet und aufrechterhält*
- *Endothelpflege:*
→ L-Arginin-Zufuhr in Kombination mit Citrullin
→ Zufuhr von Vitaminen B6, B12 und Folsäure (sehr wichtig: alle nur in ihrer aktiven Form)
→ Zufuhr von Vitamin C
- *Endothelhygiene:*
→ Ausschalten aller kardiovaskulären Risikofaktoren

² Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen, Nikotinkonsum, Bewegungsmangel, erhöhtes Lipoprotein a

3.6 Arginase

- Katalysiert letzten Reaktionsschritt im Harnstoffzyklus → Abbau von Arginin
- Das Enzym Arginase spaltet aus Arginin Harnstoff ab und regeneriert dabei Ornithin, welches wieder in den Harnstoffzyklus einmündet
- Neutrophile Granulozyten: Modulation der Immunantwort durch Sekretion von Arginase [28]

3.6.1 Arginase-Mangel

- Mutationen im ARG1-Gen → Arginase-Mangel → Harnstoffzyklusdefekt mit Hyperammonämie
- cAMP-abhängige Regulation der ARG1-Expression: Von Proteinkinase A1 moduliert
Angewiesen auf Histon-Deacetylierung [27]
- Arginase-Mangel → Hyperargininämie [9]
- Der Arginase-Mangel ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte Störung des Stoffwechsels der Aminosäuren und klinisch gekennzeichnet durch Hyperammonämie unterschiedlicher Stärke, die sich etwa ab dem Alter von 3 Jahren entwickelt und zu Spastik führt [Zitat,30]
- Ammoniak = neurotoxisch → Hirnschäden
- **In Psoriasisläsionen:**
Arginase überexprimiert → verminderte Verfügbarkeit von Stickstoffoxid im Gewebe, da Arginase mit NO-Synthase um Arginin konkurriert [29]

4 Wie NO aus Arginin entsteht [4]

NO-Synthase-Reaktion (eNOS) → metabolisiert Arginin zu NO und Citrullin

4.1 Die 7 Pfeiler der NO-Synthese

NO muss laufend synthetisiert werden: Körper speichert Stickstoffmonoxid nicht

- 1 Arginin (semi-essentielle Aminosäure), Elektronenempfänger, Substrat, durch eNOS umgesetzt
- 2 BH4 (Elektronenüberträger), stabilisiert eNOS, wichtig
- 3 Eisen (Eisen-(II)-haltiges Häm), Häm-Gruppe, bindet O₂
- 4 NADPH (reduziertes Nikotinamidadenindinukleotidphosphat), Elektronenspender, Substrat, durch eNOS umgesetzt) [2]
- 5 Molekularer Sauerstoff (Substrat, durch eNOS umgesetzt) [2]
- 6 Vitamin B2 (Elektronenübertragung)
- 7 Zink (Struktur-Stabilisator)

Redoxfaktoren der NO-Synthese: BH4

Flavinmononukleotid (FMN)
 Flavinadenindinukleotid (FAD)
 Reduzierte Thiole [2]

4.2 Stickstoffmonoxid - Gefährdung durch Oxidation

- Granatapfel besitzt eine starke antioxidative Aktivität → deutlicher Schutz von NO vor oxidativer Zerstörung → verstärkt so biologische Wirkungen von NO → erhöht Gefässschutz deutlich [52]

4.3 So wandert das Elektron durch eNOS

- Für den enzymatischen Reaktionsablauf wird in jedem Monomer ein Elektron benötigt
- Elektron = Zündfunke, der die Maschine in Gang bringt und am Laufen hält
- Reduktase-Domain = Elektronen-Aufnahmestation
- Oxidase-Domain = Elektronen-Abgabestation

1. NADPH-Oxidase

Deponiert das Elektron an der Reduktase-Domain. Dort stehen die Flavine bereit

2. Vitamin B2 (Flavine)

Nehmen das Elektron auf und transportieren es weiter zur Oxidase-Domain

3. Eisen (Häm-Gruppe) und Sauerstoff

Gehen derweil im Zentrum des Monomers eine Verbindung ein

4. BH4

Stabilisiert die Struktur des Dimers und ist verantwortlich für die Elektronenübertragung auf den Eisen-Sauerstoff-Komplex sowie dessen Übertragung auf das Arginin

5. Arginin fungiert als Endverbraucher

Es bindet den durch das Elektron veränderten Sauerstoff zu einer interimistischen Verbindung, aus der dann Stickstoffmonoxid sowie Citrullin freigesetzt werden

Citrullin = Vorstufe von Arginin: Körper wandelt Citrullin automatisch wieder in Arginin um. Das Arginin kann im Anschluss erneut für die NO-Bildung verwendet werden [Zitat,4]

4.3.1 NADPH-Oxidase [35,36]

- Membrangebundener Enzymkomplex, nach extrazellulär gerichtet
- Zwei Typen: Phagozytäre und nicht-phagozytäre NADPH-Oxidasen
- Enzymsystem, das im oxidativen Metabolismus endocytierender Leukocyten die Bildung von antibakteriell wirkenden Superoxidanionen O_2^- (*Freie Radikale*, Hyperoxid) aus O_2 katalysiert
- NADPH (Nicotinamidadeninucleotidphosphat) wird anschliessend durch Oxidation von Glucose-6-phosphat zu 6-Phosphogluconat regeneriert
- Chronische Granulomatose (erbliche Stoffwechselkrankheit):

Stark verminderte Aktivität der NADPH-Oxidase in endocytierenden Zellen

→ Abtöten endocytierter Mikroorganismen eingeschränkt → chronischen bakterielle

→ Infektionen → kann so zur Bildung von Granulomen führen

4.3.1.1 Superoxidanionen O_2^-

- Können toxisch sein für die erzeugende Zelle
- Können Membranen passieren
- Können unter Umständen in andere toxische Metabolite umgewandelt werden

- Werden durch die Superoxid-Dismutase zu H_2O_2 (Wasserstoffperoxid) reduziert
- Werden durch die Katalase weiter zu H_2O und O_2 umgewandelt (bezeichnet als oxidativer burst oder respiratory burst, tritt auf z.B. bei der Aktivierung von neutrophilen Granulocyten und Monocyten)
- H_2O_2 wird zudem durch die selenabhängige Glutathion-Peroxidasen (GPX) in H_2O umgewandelt

4.3.1.2 H_2O_2

- Interagiert mit dem Enzym Myeloperoxidase
- Kann so zusammen mit Chloridionen (Chlor) zur Produktion von hypochloriger Säure führen
- H_2O_2 bildet Hydroxylradikale (Hydroxidion, Sauerstoffmetabolite)
 - wichtige Effektoren bei cytotoxischen Reaktionen: Abtötung von Bakterien durch Phagocyten (Phagocytose)

5 Endotheliale NO-Synthase (eNOS) [1]

- Acetylcholin wirkt nur vasodilatatorisch bei intakter Endothelzellschicht
- Verantwortliche Substanz für eine intakte Endothelschicht ist Stickstoffmonoxid
- Verantwortliches Enzym für die NO-Synthese ist die „endotheliale NO-Synthase“ (eNOS)

- Weitere Isoformen:
 - iNOS (induzierbare NO-Synthase): in Immunzellen
 - nNOS (neuronal NO-Synthase): im Nervensystem

- Gemeinsames Merkmal der 3 Isoformen:
 - Katalytische Umwandlung von L-Arginin zu L-Citrullin. Nebenprodukt=NO
 - Entfaltet in Abhängigkeit vom Ort seiner Bildung vielfältige Effekte:
 - Induktion der Prostaglandinsynthese und Apoptose
 - Hemmung der Leukozytenmigration und Thrombocytenaggregation
 - Antiproliferation
 - Hormonfreisetzung
 - Neurotransmission
 - Regulation der Aktivität von Enzymen

5.1 eNOS innerhalb der Zelle

- Bestimmt vor allem durch am Enzym angeheftete Fettsäuren (Lipid-Anker) → gezielter Transport von NO zu Caveolae
- Caveolae = Einbuchtungen der Zellmembran, zusammengesetzt aus Lipiden und Proteinen
In Caveolae: Häufig auch Ansammlungen funktionell verknüpfter Proteine, welche die eNOS-Aktivität beeinflussen können: Caveolin-1, Proteinkinase B (AKT), Hitzeschockprotein Hsp90, G-Protein-gekoppelte Rezeptoren → Interaktionen
- eNOS-Aktivierung: Kann zu deren Umverteilung innerhalb der Zelle führen
eNOS-Aktivierung durch Phosphorylierung → Abspaltung der Palmitinsäure
→
Rücktransport von eNOS zurück in den Golgi-Apparat [44]
- eNOS-Agonisten: Acetylcholin, Bradykinin, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)
→ Entfernung von Fettsäureresten, Verlagerung von eNOS-Protein in den Golgi-Apparat
- Zellmembran = Ort der höchsten eNOS-Aktivität

5.1.1 Lipid-Anker [44]

Lipid-Anker → Verankerung von eNOS in der Zellmembran durch Fettsäuren

- Schritt 1: Irreversible Myristoylierung von eNOS an Gly-2
- Schritt 2: Palmitoylierung von Cys-15 und Cys-26 im Golgi-Apparat = eNOS-Translokation in Caveolae

5.2 eNOS -Expression

Beeinflussung durch physiologische und pathophysiologische Reize oder Botenstoffe

5.2.1 Erhöhen die eNOS-Expression in Endothelzellen

- Wachstumsfaktoren (VEGF, TGF- β 1)
 - Hormone: Schilddrüsenhormon T3, Insulin, Estrogen (17 β -Östradiol am besten untersucht)³, Testosteron, DHEA, Progesteron (Induktion und Inhibition)
 - Laminare Scherkräfte durch vorbeifliessendes Blut [59,63]
 - Hypoxie [59]
 - Bestimmte Arzneistoffe (Statine [31,59]). Cave: Statintherapie ohne Coenzym Q10!
 - Niacin (Vitamin B3)
 - Ginko biloba Extrakt EGb 761 → steigert Promoteraktivität der eNOS
→ erhöht eNOS-Expression [43]
 - Propionyl-L-Carnitin (PLC, natürliches kurzkettiges Derivat von L-Carnitin, LC)
Spielt wichtige Rolle im Fettsäurestoffwechsel
PLC stimuliert eNOS (→ erhöht NO-Produktion) über AMPK/Src-vermittelte Signale, die zur Aktivierung von PI3-Kinase und Akt führen [45]
- AKT Upstream-Aktivatoren Akt
 PI3-Kinase Phosphatidylinositol-3-Kinase
 AMPK adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)
- L-Theanin (nicht proteinogene Aminosäure, enthalten im Tee (Matcha, Grüntee):
→ erhöht eNOS → erhöhte NO-Produktion [46]

³ Beim Menschen variieren die flussvermittelte Vasodilatation (reaktive Hyperämie der Arteria brachialis) und die NO-Produktion (Nitrit/Nitrate im Serum) im Verlauf des Menstruationszyklus und steigen bei postmenopausalen Frauen mit einer Östradiol-Supplementierung an, was die Schlussfolgerung stützt, dass Östrogene die eNOS-abhängige vaskuläre Reaktivität erhöhen [Zitat,55].

Vorsicht L-Carnitin - Nebenwirkungen

Carnitin ist natürlicherweise in rotem Fleisch enthalten und ist insbesondere bei Ausdauersportlern als Fatburner bekannt. Carnitin transportiert langkettige Fettsäuren in die Zelle. Dort werden diese in Energie umgesetzt. Nun steht der Fleischinhaltsstoff L-Carnitin in Verdacht, Blutgefäße zu schädigen. In einer ersten Studienphase konnte gezeigt werden, dass Carnitin durch bestimmte Bakterien der Darmflora zu TMAO (Trimethylamin-N-Oxid), welches Arteriosklerose fördern kann, umgesetzt wird. Bei Fleischessern stieg, ganz im Gegensatz zu Vegetariern und Veganern, der TMAO-Wert nach der Aufnahme von L-Carnitin deutlich an. So die Resultate der zweiten Studienphase.

Ein Vergleich der Darmflora ergab, dass Menschen mit regelmässigem Fleischkonsum höhere Konzentrationen der Darmbakterien aufweisen, welche L-Carnitin zu dem gefässschädigenden TMAO umsetzen [64,65,66,67].

5.3 eNOS: Zwei Hauptschwachstellen

- **BH4-Mangel** → induziert Bildung von Peroxynitrit
Arginin-Mangel → induziert Bildung von Peroxynitrit
- Syntheseweg (Co-Faktor BH4): L-Arginin → NO + L-Citrullin
Bei der von eNOS katalysierten Reaktion wird die Guanidin-Gruppe der Aminosäure L-Arginin in Gegenwart von Sauerstoff oxidiert. Dabei entstehen die beiden Produkte Stickstoffmonoxid (NO) und L-Citrullin in gleichen Mengen [1]
- Wichtiger Co-Faktor: BH4 (5,6,7,8-Tetrahydrobiopterin)
- Mangel an BH4 = eNOS-Entkoppelung
→ Anstelle von NO entsteht das Superoxid-Radikal Peroxynitrit = hochtoxisch:
→ Löst mit nitrosativem Stress⁴ eine besonders negative Form von oxidativem Stress aus
→ Beschleunigt den Verbrauch von noch vorhandenem Stickstoffmonoxid

5.3.1 BH4-Mangel = eNOS-Entkopplung

- eNOS-Entkoppelung:
-Spielt zentrale Rolle bei der Entstehung von Herz-Kreislauferkrankungen
-Diabetes mellitus: Gesteigerte Produktion an Superoxidanionen (O₂⁻) und Endothelschädigung [32]
- Anstelle von Stickstoffmonoxid produziert eNOS Superoxidanionen (O₂⁻) [32]
- Enzymatische Reduktion des Sauerstoffes ist von der katalytischen Reaktion mit L-Arginin entkoppelt. Tritt vor allem auf bei einem Mangel an BH4 (Tetrahydrobiopterin) im Endothel
- Superoxidanion → reagiert mit Stickstoffmonoxid → Bildung von Peroxynitrit → baut BH4 ab → erhöht wiederum die Entkoppelung von eNOS → erhöht oxidativen Stress in Blutgefäßen → erhöht Entstehung von Bluthochdruck, Atherosklerose und generell Herz-Kreislauferkrankungen
- *eNOS-Entkoppelung [32]*
→ *endotheliale Dysfunktion: Wechsel von Gefäßschutz zu Gefäßschädigung*
→ *doppelter Schaden: Statt NO zu produzieren (Gefäßschutz), reduziert eNOS die zur Verfügung stehende NO-Menge und vergiftet den Körper*
- Erhöhung der endothelialen eNOS-Expression führt nur zu vermehrter Bildung von Stickstoffmonoxid in den Blutgefäßen, wenn ausreichend BH4 zur Verfügung steht
- Steigerung der Expression des BH4-produzierenden Enzyms GTP-Cyclohydrolase I (GTPCH I):
-Vitamin C stabilisiert BH4 chemisch. Hemmt dessen Abbau durch oxidativen Stress
-ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker erhöhen die BH4-Konzentration im Endothel (wirken vermutlich dem oxidativen Stress in Blutgefäßen entgegen)

⁴ Nitrosativer Stress ist, wenn eNOS entkoppelt ist und nicht mehr richtig arbeitet [4]

5.3.1.1 Endothelregeneration - Endotheliale Progenitorzellen (EPCs) [34]

- Endotheliale Progenitorzellen (EPCs) spielen eine entscheidende Rolle bei der Endothelregeneration
- Für deren Mobilisierung und volle Funktionalität ist die eNOS von essentieller Bedeutung
- Patienten mit Typ-II Diabetes: EPC-Spiegel im Blut deutlich vermindert
EPCs von diabetischen Patienten → erhöhte O₂-Produktion [34]
- In kultivierten EPC:
Inkubation mit Glukose → vermehrte O₂-Produktion und verminderte Migrationsfähigkeit
- Proteinkinase C (PKZ)⁵:
Scheint hier von Bedeutung zu sein → Aktivierung der NADPH-Oxidase
- *Durch Glukose hervorgerufene gesteigerte O₂-Generierung → verminderte intrazelluläre Tetrahydrobiopterin (BH4) -Spiegel = vermutlich der entscheidende pathophysiologische Mechanismus bei der eNOS-Entkopplung*

5.3.1.2 So entsteht nitrosativer Stress durch Entkoppelung von eNOS [4]

1. NADPH-Oxidase:

Liefert das Elektron und deponiert es an der Reduktase-Domain. Dort stehen die Flavine bereit

2. Vitamin B2 (Flavine):

Nehmen das Elektron auf und transportieren es weiter

3. BH4 bzw. Arginin:

Fehlt eine der beiden Substanzen, entkoppelt das Enzym. Es entsteht ein Superoxid-Anion

4. Superoxid-Anion:

Sorgt für oxidativen Stress und bindet NO. Daraus entsteht Peroxynitrit

5. Peroxynitrit:

Löst nitrosativen Stress aus. Geht mit NO-Verbrauch einher

5.3.1.3 BH4 [3]

- In natürlicher Form in jeder Körperzelle vorhanden
- Katalysiert enzymatische Umsetzungsprozesse
- Synthese intrazellulär in drei Reaktionsschritten aus Guanosintriphosphat. Beteiligt sind:
 - 6-Pyruvoyltetrahydropterin-Synthase
 - Sepiapterin-Reduktase
 - GTP-Cyclohydrolase I
- Bei folgenden enzymatischen Reaktionen wirkt BH4 (Sapropterin=Medikament) als essentieller Co-Faktor mit:
 - Umwandlung von Phenylalanin zu Tyrosin durch die Phenylalaninhydroxylase
 - Umwandlung von Tyrosin in Levodopa durch die Tyrosinhydroxylase
 - Umwandlung von Tryptophan in 5-Hydroxytryptophan durch die Tryptophanhydroxylase
 - Synthese von Stickstoffmonoxid durch die NO-Synthase*

⁵ PKC, Mitglied der Familie der Serin/Threonin-Kinasen. Es gibt zirka ein Dutzend Isoformen. Ist zuständig für die Übertragung von Phosphatresten auf Serin- oder Threoninresten [37].

5.3.1.4 BH4 - Schutz und Regeneration [4]

- BH4 vor Oxidation bewahren: Verhinderung des Elektronenraubs durch ein *Freies Radikal* wie Peroxynitrit
- Elektron auf die oxidierte Form von BH4 übertragen (von einem *Freien Radikal* geraubtes Elektron ersetzen, z. Bsp. mit Vitamin C)
- Vitamin C: Antioxidans
Vorzüglicher Elektronenspender

5.3.1.5 Aktive Form von Folsäure (Vitamin B9), 5-Methyltetrahydrofolat (5-MTHF)

- Elektronenspender
- Exzellenter Jäger: Fängt die nitrosativen Stress auslösenden Peroxynitrit-Radikale ab, was wiederum BH4 vor Oxidation schützt
- Chemischer Aufbau von 5-Methyltetrahydrofolat sehr ähnlich dem von BH4 → 5-MTHF kann aushilfsweise als Imitat den Job von BH4 im enzymatischen Reaktionsablauf übernehmen
- 5-MTHF, die aktive Form der Folsäure, ist perfekt geeignet, nitrosativem Stress vorzubeugen
- Studien belegen, dass 5-MTHF der Entkoppelung entgegenwirkt und damit die NO-Werte verbessert
- Da der Körper 5-MTHF aus Folsäure synthetisiert, empfehlen sich die Einnahme von Vitamin-B9-Supplementen sowie der Verzehr von Gemüse und Salat [Zitat,4]

5.3.2 Arginin-Mangel - Zweite Schwachstelle von eNOS [6]

- Arginin = Zielsubstanz von eNOS
- Wenn Arginin fehlt, verbleiben die Elektronen beim Sauerstoff
→ Bildung von Superoxid-Anion → Peroxynitrit → nitrosativer Stress
→ Stickstoffmonoxid-Synthese wird eingeschränkt
- Arginin
-Steht dem Körper in der Regel genügend zur Verfügung
-Hoher Bedarf in gewissen Lebenssituationen wie Wachstum und Schwangerschaft
- Gegenspieler von Arginin
-Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) → will auch an der Oxidase-Domain andocken wie Arginin
- NO-Synthase
-Hat eine freie Bindungsstelle
-Gelingt es Arginin, diese zu besetzen, gelingt auch die lebensnotwendige NO-Bildung
-Dockt allerdings ADMA an dem Enzym an, findet keine NO-Bildung statt [24]
- Erhöhte ADMA-Synthese im Körper
-Ungesunder Lifestyle, Fehlernährung, Rauchen, Bewegungsmangel → Zusammenhang mit Herz-Kreislauf-Krankheiten, Hypertonie
- Arginin/ADMA-Verhältnis zu Ungunsten von Arginin
→ ADMA-Überangebot zieht einen relativen Arginin-Mangel nach sich. Folgen → die NO-Produktion geht zurück, der nitrosative Stress nimmt zu

5.3.3 Scherstress erhöht NO [Zitat, 63]

- Stimuliert die Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) durch Phosphorylierung der eNOS an Ser(1179) in einer von Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K) und Proteinkinase A (PKA) abhängigen Weise
- Die eNOS hat weitere potenzielle Phosphorylierungsstellen, darunter Ser(116), Thr(497) und Ser(635)
- Studienergebnisse deuten darauf hin, dass Scherstress die eNOS über zwei verschiedene Mechanismen stimuliert:
PKA- und PI3K-abhängige und 2) PKA-abhängige, aber PI3K-unabhängige Pfade.
- Die Phosphorylierung von Ser(635) könnte eine wichtige Rolle bei der chronischen Regulierung von eNOS als Reaktion auf mechanische und humorale Stimuli spielen

5.3.4 Hemmen die eNOS-Expression in Endothelzellen [55]

-Prolactin

-Glucocorticoide: Neuronale Aktivität, insbesondere Stress → Freisetzung von ACTH und damit Erhöhung der Glucocorticoidproduktion in der Nebenniere⁶

-Progesteron: Induktion und Inhibition

5.3.5 Niacin aktiviert die endotheliale Sirt1- und NO-Produktion [8]

- Wirkung von Niacin auf die endotheliale Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid+ (NAD⁺)-, Sirtuitin-1 (Sirt1)- und NO-Produktion in Primärkulturen menschlicher Aortenendothelzellen (HAEC):
 - Niacin erhöht den NAD⁺-Spiegel in HAEC
 - Niacin erhöht die Sirt1-Aktivität in HAEC
 - Niacin erhöht die NO-Produktion
- Pharmakologisch relevante Niacin-Dosen von 0.2-0.3 mM erhöhen für 24 Stunden die zellulären NAD⁺-Spiegel, die Sirt1-Aktivität und die NO-Produktion im Vergleich zu den Kontrollen signifikant
- Durch Silencing von Sirt1 durch siRNA konnte festgestellt werden, dass Sirt1 die Niacin induzierte NO-Produktion vermittelt

⁶ Glukokortikoide vermindern die endotheliale NO-Produktion, indem sie die eNOS-Gentranskription verringern und die NO-Bioverfügbarkeit durch die vermehrte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) verringern [55].

5.3.5.1 Sirt1

- Menschliches Sirt1 (ein Ortholog von Sirt2 in der Hefe)
- Ubiquitäre Protein-Deacetylase, die in nukleären/zytoplasmatischen Kompartimenten lokalisiert ist, sowohl Histon- als auch Nicht-Histon-Zielproteine deacetyliert, die an der vaskulären Endothelfunktion, Entzündung und Atherogenese beteiligt sind
- Beteiligt an Alterungsprozessen
- Informationsregulator für die Endothelfunktion der Aorta, die vaskuläre Alterung
- Auswirkungen auf atherosklerotische Gefässerkrankungen
- NAD⁺ = wesentliches Co-Substrat für die Sirt1-Aktivierung
- Die zelluläre Versorgung mit NAD⁺ im Körper
 - durch De-novo-Synthese aus Tryptophan aus der Nahrung
 - über Synthesewege aus Vorläufersubstanzen. Im Herzen und im kardiovaskulären System: über 99% durch Synthesewege, hauptsächlich aus seinen Vorläufern, darunter Niacin und Nicotinamid [NAM]

5.3.6 Niacin hemmt NFκB, VCAM-1 und MCP-1

NFκB, VCAM-1, MCP-1: Relevant für die vaskuläre Funktion des menschlichen Endothelfunktion und vaskuläre Alterung

NFκB	Spezifischer Transkriptionsfaktor, von grosser Bedeutung bei der <ul style="list-style-type: none"> -Regulation der Immunantwort -Zellproliferation -Apoptose
VCAM-1	Vascular cell adhesion Molekül-1 <ul style="list-style-type: none"> -Zelladhäsionsmolekül (gehört zur Superfamilie der Immunglobuline) -Wichtiger Mediator im Rahmen der Leukozytenadhäsion -Beteiligt an inflammatorischen Prozessen -Wird durch Zytokine (TNF-α und Interleukin-1) induziert -Vermittelt anschliessend die Anhaftung von Lymphozyten, Monozyten, Eosinophilen und Basophilen am Gefässendothel, indem es an α4β1-Integrine auf deren Zelloberfläche bindet Beteiligt an der Signaltransduktion -Spielt vermutlich eine Rolle bei der Entstehung von Atherosklerose und rheumatoider Arthritis [12]
MCP-1	Monozyten chemotaktisches Protein-1 (Chemokin) <ul style="list-style-type: none"> -Induziert Migration von Makrophagen in intestinalen Epithelzellen -Chemokine = chemotaktische Zytokine, die das Anlocken von Immunzellen aus der Blutbahn in entzündete Gewebe bewirken -MCP-1: Von besonderer Bedeutung für die Entstehung einer diabetischen Nephropathie [10,11]

6 Hormone und eNOS-Regulation [55]

Veränderungen in der NO-Produktion = Summe der Wirkungen mehrerer Hormone über nicht-genomische und genomische Mechanismen.

Wirkungen der Hormone auf die eNOS:

- variieren über die gesamte Lebensspanne hinweg
- Veränderungen der Gonadenfunktion gehen einher mit Pubertät, Schwangerschaft, Alterung und Stress → verändern das Gleichgewicht zwischen den Hormonen auf der Ebene der Endothelzelle

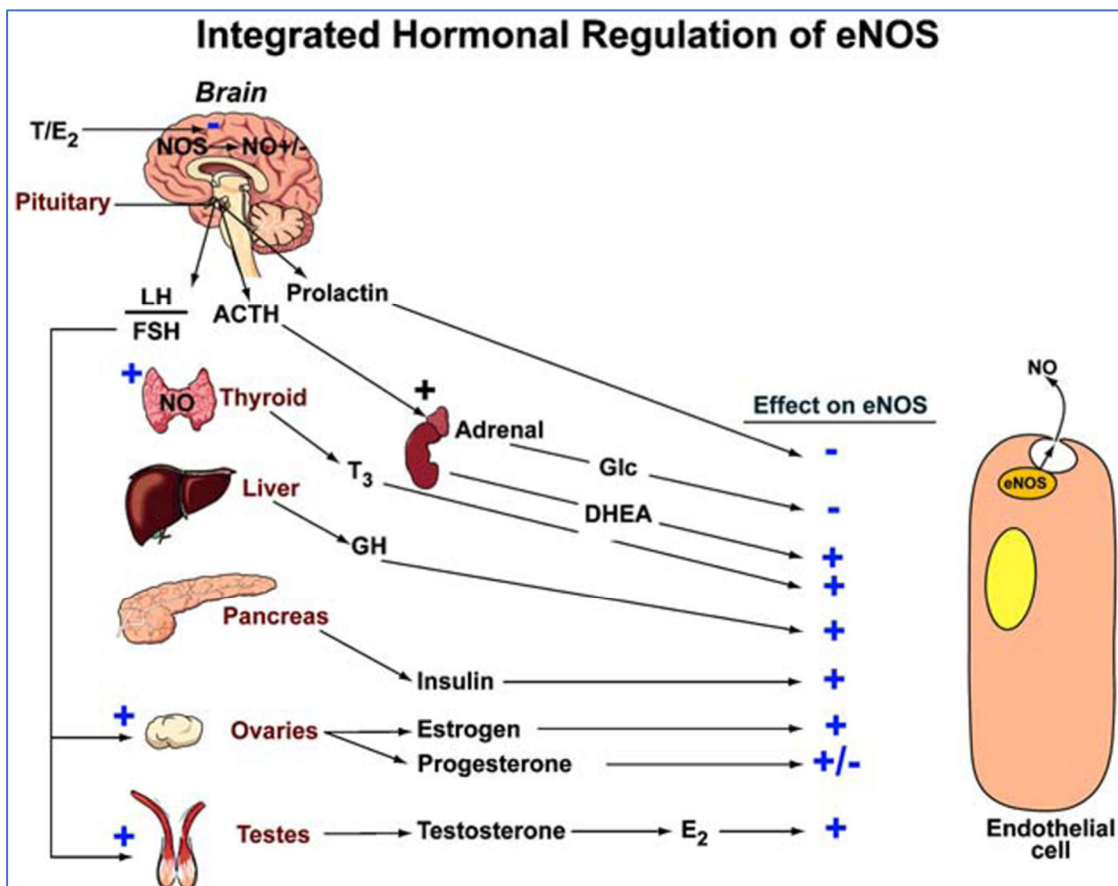


Abbildung 1 Hormone und eNOS-Regulation [55]

- Indirekte Hormon-Mechanismen, die sich auf die NO-Konzentration auswirken
 - Veränderungen der Enzymaktivität aufgrund einer veränderten Verfügbarkeit von Enzym-Cofaktoren und -substrat
 - Veränderungen der Bioverfügbarkeit von NO aufgrund der Produktion von *Freien Radikalen*
- NO-Produktion in bestimmten Organen, zB. Gehirn, Schilddrüse, kann Freisetzung von Gonadotropinen bzw. Schilddrüsenhormonen beeinflussen
- Neuronale Aktivität / Stress → Veränderung der Freisetzung von ACTH → Veränderung der Freisetzung von Glucocorticoiden aus der Nebenniere
- Östrogen und Testosteron
 - Beeinflussung der neuronalen Funktion und NOS-Aktivierung im Gehirn
 - Hemmung der Freisetzung von Gonadotropinen aus der Hypophyse
- Ob NO die Freisetzung von Thyroxin aus den Follikelzellen der Schilddrüse beeinflusst, muss weiter untersucht werden
- T3 → rasche Freisetzung von NO aus kultivierten Endothelzellen auslöst
 - Dabei ist noch nicht geklärt, ob die vaskuläre Regulierung von NO unter hyper- oder hypothyreoten Bedingungen den direkten Einfluss des Hormons auf eNOS oder indirekte Auswirkungen eines veränderten Glukose- und Lipidstoffwechsels widerspiegelt
- Höchstwahrscheinlich sind sowohl direkte als auch indirekte Wirkungen beteiligt, was die widersprüchlichen Berichte über verbesserte oder neutrale Wirkungen der Behandlung von Hypothyreose auf die endotheliale Funktion erklären könnte

Tabelle 6 Zusammenfassung der wichtigsten hormonellen Auswirkungen auf eNOS [55]

	Hormon (Rezeptor)	Veränderung der eNOS-Spiegel	Veränderung der eNOS-Aktivität
A	Steroidhormone (Liganden-aktivierte Transkriptionsfaktoren)		
	Östrogen (ER α and/or β)	Genomisch: Erhöhung: mRNA, Protein	Erhöhung: PI-3-Kinase/Akt
	Testosteron (AR)	Keine genomische Androgenwirkung	Keine androgene Wirkung
	Progesteron (PR), (GR)	Genomisch: Erhöhung: mRNA, Protein (PR) Abnahme: mRNA, Protein (GR)	Erhöhung: PI-3 Kinase/Akt
	Glucocorticoide (GR)	Genomisch: Abnahme: mRNA, Protein	Abnahme: Reduzierte Bioverfügbarkeit: erhöht ROS, reduzieren Tetrahydrobiopterin, begrenzen L-Arginin Transport Abnahme: Agonist-induzierte Calcium-Mobilisierung
B	Insulin		
	IR: Liganden-aktivierte Tyrosinkinase	Genomisch: Erhöhung: mRNA, Protein	Erhöhung: PI-3-Kinase/Akt
C	Wachstumshormon/IGF-1-Signalweg		
	GHR: Superfamilie der Zytokinrezeptoren; IGF-1R: Liganden-aktivierte Tyrosin-Kinase	Genomisch: Erhöhung: mRNA, Protein	Erhöhung: PI-3-Kinase/Akt

ER Östrogenrezeptor
 AR Androgenrezeptor
 PR Progesteronrezeptor
 GR Glucocorticoidrezeptor
 IGF-1R Insulinähnlicher Wachstumsfaktor-1-Rezeptor

GHR Wachstumshormonrezeptor
 IR Insulinrezeptor
 PI-3-Kinase Phosphoinositid-3-Kinase
 Akt Proteinkinase B
 ROS reaktive Sauerstoffspezies

7 Effekt von Testosteron und Östrogen auf eNOS [55]

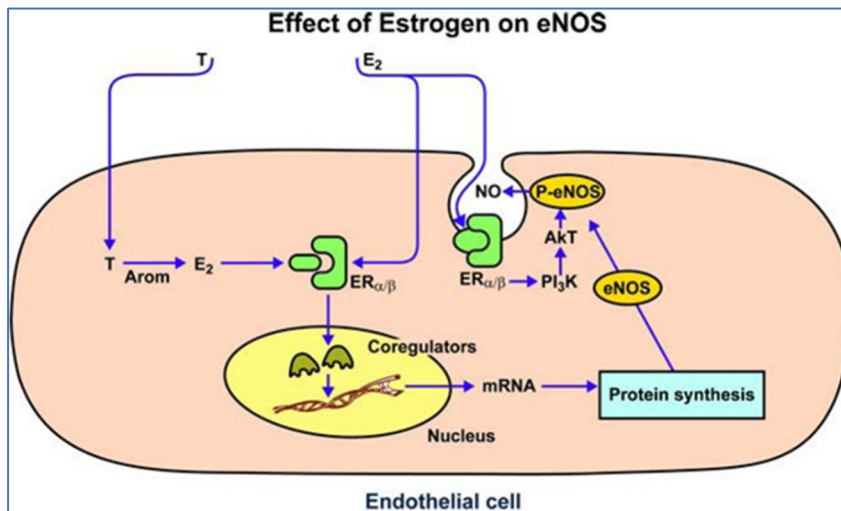


Abbildung 2 Effekt von Testosteron und Östrogen auf eNOS [55]

7.1 Testosteron [55]

- Bildet durch Aromatisierung Estrogen E₂
- Die Aromatase gehört als CYP19A1 zu den CYP450-Enzymen der Leber

7.2 Östrogen E₂ [Zitat,55]

- E₂ bindet an Östrogenrezeptoren α oder β (ER α/β) an zwei Stellen: membranassoziiert oder zytosolisch.
- Bindung von E₂ an die membranassoziierte Form aktiviert den Phosphoinositid-3-Kinase/Proteinkinase B (PI₃K/Akt)-Stoffwechselweg \rightarrow Phosphorylierung von eNOS an Serin 1177 \rightarrow erhöht eNOS-Aktivität und damit die Produktion von NO⁷
- Die Bindung von E₂ an das zytosolische ER α/β \rightarrow Führt zur Translokation des gebundenen Rezeptors in den Zellkern. Dort bindet der ligandierte Rezeptor an Co-Regulatoren und DNA-Reaktionselemente auf dem eNOS-Gen, um die Transkription zu initiieren und die eNOS-mRNA-Produktion zu erhöhen. mRNA wird dann vom Ribosom translatiert, um die eNOS-Proteinproduktion zu erhöhen.

⁷ Die alleinige Phosphorylierung von Serin 1177 führt nicht zu einer vollständigen Aktivierung der eNOS, während eine Phosphorylierung an Serin 1177 in Kombination mit einer Dephosphorylierung von Threonin 495 die NO-Produktion steigert und diese Endothelzellen basal hohe Konzentrationen an NO enthalten [62].

8 Biomarker der Arteriosklerose: TMO, TMAO [68,84]

TMAO wurde als Biomarker für verschiedene kardiovaskuläre und andere Krankheiten wie Nierenversagen, Thrombose, Atherosklerose, Fettleibigkeit, Diabetes und Krebs untersucht.

Der grösste Teil des TMA entstammt dem Stoffwechsel von speziellen Darmbakterien, welche Cholin und L-Carnitin zu TMA metabolisieren. TMA wird in den Blutkreislauf aufgenommen und durch die hepatische flavinhaltige Monooxygenase-3 schnell zu TMAO oxidiert [84].

8.1 TMA

TMA (Trimethylaminoxid, Trimethylamin-N-oxid)

Darmbakterien → -Setzen aus TMA-haltigen Verbindungen wie Cholin, Betain, Phosphatidylcholin und Carnitin TMA im Darm frei. Diese Stoffe sind vor allem in rotem Fleisch und Eigelb in grösseren Mengen enthalten

-Steuerung der TMA-Synthese → vor allem durch Cholin-TMAlyase (cutC) und Carnitin-Oxygenase (cntA)

-TMA gelangt nach der Aufnahme im Darm in die Leber

Leber → TMA wird durch die flavinabhängige Monooxygenase-3 (FMO3) zu TMAO oxidiert

Häufiger Konsum von rotem Fleisch und Eiern sowie eine ungünstige Zusammensetzung der intestinalen Bakterienflora begünstigen die Entwicklung hoher TMAO-Konzentrationen im Blut [68,78].

Rotes Fleisch, Eier, Milchprodukte und Salzwasserrische (höchster Gehalt an TMAO) enthalten nennenswerte Mengen an Cholin, Lecithin und L-Carnitin [81]

Der überwiegende Teil von TMA entsteht aus L-Carnitin und Cholin [81]

8.1.1 Zusammensetzung der intestinalen Bakterienflora im Rahmen der TMA-Freisetzung

Mehrere Studienresultate

Hohe Besiedlung durch die Gattungen Prevotella und Mucispirillum sowie durch den Bakterienstamm Tennericutes → assoziiert mit erhöhten Konzentrationen an TMA bzw. TMAO [78].

Ergebnis anderer Forscher: Es sind mehrere Bakterienarten der Stämme Firmicutes und Proteobacteria in der Lage, sehr hohe Mengen an TMA aus Cholin zu produzieren. Bei einer Besiedlung des Darms mit diesen Bakterien besteht das Risiko, dauerhaft einem erhöhten TMAO-Spiegel ausgesetzt zu sein [Zitat 68,69,80].

«Enterobacteriaceae wie Proteus und Escherichia und mehrere Clostridienarten, Eubacterium, aber auch Desulfovibrio wurden als TMA-Bildner identifiziert. Proteobakterien vermehren sich vor allem im Zusammenhang mit einer modernen hochkalorischen Zivilisationskost mit wenig Ballaststoffanteil. Überschüssige Mengen an Proteobakterien beobachtet man häufig bei metabolischen und inflammatorischen Darmerkrankungen» [Zitat 81].

Viele Bakterienarten sind an der Produktion von TMA beteiligt einschliesslich Clostridien, Proteus, Shigella und Aerobacter [Zitat 84].

Die mit der 16SrRNA-Sequenzierung durchgeführten molekularbiologischen Genanalysen identifizierten insbesondere Clostridium XIVa, Eubacterium spp und Escherichia coli als potentielle Produzenten von TMA [Zitat 68,79].

Nur Bakterien, die über bestimmte genetische Voraussetzungen für die Umwandlung von L-Carnitin verfügen, können den TMAO-Spiegel ansteigen lassen. Dazu zählen unter anderem die Keime E. coli, Klebsiella, Citrobacter und Proteus. Diese Bakterien werden auch als „Entzündungsbakterien“ oder „Fäulniskeime“ bezeichnet. Besonders bei einer Ernährung mit viel tierischem Eiweiss vermehren sie sich stark [75].

Studie «Intestinal Immunity and Gut Microbiota in Atherogenesis» [Zitate,68]

- Ordnung Lactobacillales in der CAD-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht und der Stamm Bacteroidetes (Bacteroides + Prevotella) signifikant verringer
- Das F/B-Verhältnis, von dem berichtet wird, dass es bei Fettleibigkeit zunimmt, war in der CAD-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ebenfalls erhöht
- Die Ordnung Lactobacillales ist einer der Hauptbestandteile des menschlichen Darmmikrobioms und gehört zum Phylum Firmicutes. Die Ordnung Lactobacillales ist in mehrere Gattungen unterteilt, darunter Lactobacillus, Streptococcus und Enterococcus.
- Obwohl es Unterschiede zwischen der Karotis- und der Koronar-Atherosklerose gibt, fanden wir übereinstimmend niedrige Werte für das Phylum Bacteroidetes. Bacteroides fragilis, das zum Stamm der Bacteroidetes gehört, beeinflusst die Homöostase der T-Zellen in der Schleimhaut, indem es die Funktion der regulatorischen T-Zellen fördert.
- Andere Bacteroides-Arten können auch mutualistische Beziehungen mit dem Wirt eingehen, indem sie in der mit pflanzlichen Polysacchariden angereicherten Darmumgebung gedeihen und die für das Wohlbefinden des Wirts notwendigen biologischen Nebenprodukte liefern. Unsere Arbeit und frühere Berichte stützen die Hypothese, dass der Stamm der Bacteroidetes dazu beitragen könnte, koronare Atherosklerose zu verhindern.

In Studien sind Forscher auf verschiedene Substanzen gestossen, die die Bildung schädlicher Metabolite durch die Darmflora reduzieren können. Einer davon ist Allicin, ein Wirkstoff im Knoblauch. In einer Studie stiegen die TMAO-Spiegel nach Carnitingabe um das 4- bis 22-fache an. Erhielten die Versuchstiere aber Allicin, dann liessen sich nur minimale Veränderungen feststellen, die Gefässe der Mäuse waren vor den schädlichen Einflüssen geschützt [76].

8.2 TMAO

- Wird in der Leber aus dem Vorläufermolekül TMA (Trimethylamin) durch eine Flavin-enthaltende Monoxygenase-3 zu TMAO, einem Aminooxid, oxidiert [68]
- Spielt herausragende Rolle bei der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen

Zahlreiche Studien belegen, dass eine Verbindung besteht zu [68,77,84]:

- kardiovaskulären Risikofaktoren
 - generalisierter Arteriosklerose
 - erhöhter Thromboseneigung
 - Fettleber
 - Insulinresistenz
 - viszeraler Adipositas
- Begünstigt Entwicklung einer vaskulären Entzündung sowie die Bildung von Schaumzellen in den Gefäßwänden
Schaumzellenbildung durch erhöhte Expression von Scavenger-Rezeptoren auf Makrophagen verursacht [81]
 - Hemmt den Cholesterin-Rücktransport
 - Beeinflusst den Gallensäuren-Stoffwechsel ungünstig
TMAO: Erhebliche Auswirkungen auf den Cholesterinstoffwechsel in den Gallenkompartimenten [84]
 - Experimentelle Studien mit Nahrungsergänzung mit Cholin, Carnitin, Precarnitin oder TMAO allein: Erhöhung der Cholesterinbelastung in Makrophagen und Bildung atherosklerotischer Plaques [84]
 - Erhöht die Thrombozytenaktivität [68,77]
 - Erhöhte TMAO-Level steigern das Atherosklerose-Risiko [68,78]
 - Nierentoxisch [81]
Serumspiegel von TMAO beeinflussen signifikant die GFR ($\beta = 0,41$) [84]
TMAO-Spiegel signifikant erhöht bei ischämischen Nierenschäden, die entweder durch Kälteschämie oder Transplantation verursacht wurden [84]
 - Entzündungsfördernd [81]
Erhöhte TMAO-Konzentrationen induzieren die Expression proinflammatorischer Zytokine und Adhäsionsmoleküle durch den NF- κ B-Signalweg [84]
Erhöhte TMAO-Plasmaspiegel verbunden mit TNF- α , IL-6 und C-reaktivem Protein [84]
 - Starke positive Korrelation zwischen TMAO und Alzheimer-Krankheit [84]
 - TMAO unterdrückt die stressinduzierte Veränderung des organischen Anionentransports im Plexus choroideus [84]
 - Darmkrebs ist positiv assoziiert mit dem TMAO-Spiegel im Plasma [84]
Hohe TMAO-Spiegel im Plasma spiegeln hohe Konzentrationen von TMA und DMA (Nitrosodimethylamine) im Darm wider, die bekanntermassen leicht in nitrosierte Amine umgewandelt werden. Diese stellen starke Karzinogene dar [84]
 - Hinweise, dass TMAO den Glukosestoffwechsel negativ reguliert, was zu Diabetes mellitus führt
Studie: Zusammenhang zwischen Phosphatidylcholin und der Gesamt- und CVD-Mortalität bei Diabetikern stärker als bei gesunden Personen
TMAO könnte ein nützlicher Marker sein für die Vorhersage des Risikos von Diabetes und dessen Komplikationen sein [84]

Es wird vermutet, dass erhöhte TMAO-Spiegel zum Fortschreiten der Dysfunktion der kleinen Hirngefäße bei Schlaganfallpatienten beitragen könnten, und zwar durch eine Störung der Blut-Hirn-Schranke durch Verringerung der Expression von Tight-Junction-Proteinen wie Claudin-5⁸ und Zonula Occludens (ZO)-1.

⁸ Wächter der neurologischen Funktion

«Speziell sind erhöhte TMAO-Werte mit diastolischer Dysfunktion und einem erhöhten Thromboserisiko (verändertes Calcium-Signalling in Blutplättchen) verbunden. TMAO fördert den frühen pathologischen Prozess der Atherosklerose durch eine Beschleunigung der endothelialen Aktivierung und Dysfunktion. Das schliesst auch verminderte endotheliale Selbstreparatur und eine ansteigende Monozytenadhäsion durch die Aktivierung des PKC/NF-κB/vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1)-Weg ein» [Zitat 81].

Studie an Männern:

Je höher das Verhältnis von Firmicutes zu Bacteroidetes ist, desto stärker ist die Reaktion auf diätetische TMAO-Vorstufen. Somit kann man die TMAO-Produktion als ein funktionelles Abbild eines individuell unterschiedlichen Darmmikrobioms werten [81].

TMAO ist neben LDL-Cholesterin (besonders in oxidiert Form) ein weiterer Risikofaktor für Arteriosklerose [68,69].

Studie: Einfluss von TMAO auf die periphere Arteriosklerose (pAVK) sowie auf die 5-Jahres-Mortalität: Patienten mit TMAO-Spiegel im oberen Quartil (Q4) zeigten eine besonders hohe Sterblichkeit [70].

Studie (Universität Tübingen): Einfluss von TMAO-Blutspiegeln auf die Entwicklung der Stammfettsucht, Leberverfettung, Dicke der Halsarterien und Insulinresistenz:

TMAO → wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung von Zivilisationskrankheiten wie Arteriosklerose, kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus und Adipositas [68,71].

Studie: Zusammenhang zwischen TMAO-Spiegeln im Plasma und dem Auftreten von Diabetes mellitus: Hohe Konzentrationen von zirkulierendem TMAO → erhöhtes DM-Risiko (Odds Ratio [OR] = 1,89) [68,72].

«TMAO wird über den Urin ausgeschieden, wobei jedoch die Messung im EDTA-Plasma ein Mass für die renale Funktion ist. Hohe Serumlevel beeinflussen deutlich die glomeruläre Filtrationsrate. Zudem ist der TMAO-Level assoziiert mit Veränderungen von IL6, Fibrinogen und CRP sensitiv im Plasma, was ein Hinweis darauf ist, dass TMAO systemische Inflammation steigert» [Zitat 81].

8.2.1 TMAO und Ernährung

- Salzfische beinhalten hohe Mengen an TMAO
- TMAO dient der Stabilisierung der Proteine und der Regulation des osmotischen Drucks im Gewebe der Fische
- Bei inkorrekt Lagerung (wenn das Fischgewebe enzymatisch zersetzt wird) → typischer Fischgeruch durch das gasförmige TMA
- Hohe TMAO-Aufnahmen, ausgelöst zum Beispiel durch Konsum von Salzfischen, führen zu einem erhöhten Level im Körper für ca. 6 Stunden. Es werden jedoch 96% der aufgenommenen TMAO-Menge innerhalb von 24 Stunden wieder durch den Urin ausgeschieden [Zitat 68,74]
Der TMAO-Rest wird über die bakterielle TMAO-Reduktase im menschlichen Darm wieder zu TMA reduziert [81]

8.2.1.1 Mögliche positive Wirkungen

- Wirkt als Elektronenrezeptor für Atmungsprozesse der fakultativ anaeroben Bakterien
- Hemmt indirekt die Freisetzung von TMA aus Cholin und Carnitin, was dem TMA-Lyase-Hemmereffekt ähnelt [68,73]

Entscheidend für die Risikoentstehung ist somit die chronische Belastung durch TMA und TMAO im Körper, die vor allem durch die im Darm befindlichen Bakterien verursacht wird [68]

8.2.1.2 Erhöhte TMAO-Spiegel

Nachweisbar bei Menschen, die durch ihr Ernährungsverhalten charakteristische Veränderungen des intestinalen Mikrobioms aufweisen [Zitat 68]:

- Der regelmäßige Verzehr von tierischen Produkten bewirkt durch die erhöhte Zufuhr von Carnitin, Cholin und Lecithin eine Anpassung des Mikrobioms
- Diese zeichnet sich durch eine erhöhte Zellzahl von Keimen aus, die zur TMA-Synthese befähigt sind In diesen Fällen kann auch der Verzehr von carnitinhaltigen Nahrungsmitteln oder Nahrungsergänzungsmitteln zu erhöhten TMAO-Spiegeln führen
- Vegetarier und Veganer zeigen aufgrund der anderen Zusammensetzung ihres intestinalen Mikrobioms keinen Anstieg der TMAO-Spiegel - auch nicht durch konzentrierte Carnitin-Zufuhr, z. B. in Nahrungsergänzungen
- Dimethyl-1-butanol (DMB), das in kaltgepresstem Oliven- und Traubenkernöl sowie in Rotwein und Aceto Balsamico enthalten ist, hemmt die mikrobielle TMA-Synthese

8.2.1.3 Therapievorschläge [81]

- Kein rotes Fleisch. Grundsätzlich wenig Fleisch. Wenn Fleisch möglichst Geflügel
- Kaltgepresstes Olivenöl, Traubenkernöl, Aceto Balsamico und Rotwein enthalten DMB. DMB hemmt das Enzym TMA-Lyase (wird durch bakterielle Proteine zum Abbau von Cholin in TMA aktiviert)
- Resveratrol → dämpft TMAO-induzierte Atherosklerose durch Regulation der TMAO-Synthese und des Gallensäuren-Metabolismus über die Wiederherstellung der Mikrobiom-Balance [82]
- Probiotika: Bifidobakterien (Bifidobakterien sinken ab, wenn TMAO ansteigt [83])

8.2.2 Zusammenfassung

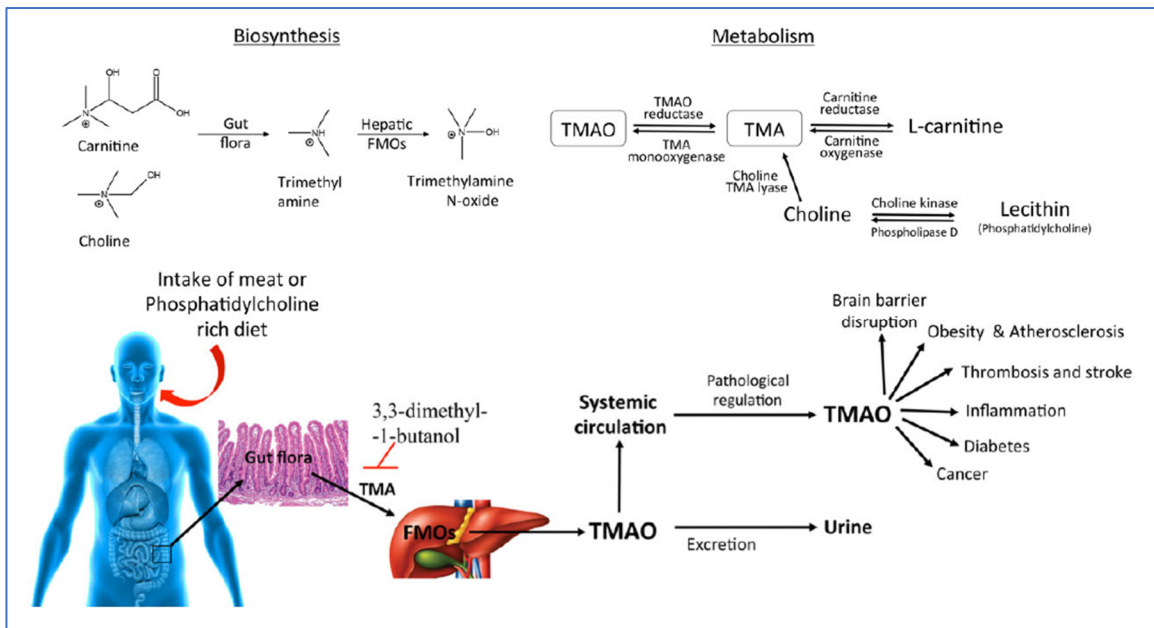


Abbildung 3 Biochemische Pfade für die Produktion und den Stoffwechsel von TMA und TMAO und pathologische Komplikationen [84]

Rotes Fleisch, Eier, Milchprodukte und Seefisch sind reich an Cholin, Lecithin und L-Carnitin und stellen eine potenzielle Nahrungsquelle für TMAO dar.

Spezielle Darmbakterien setzen aus TMA-haltigen Verbindungen wie Cholin, Carnitin, Betain, Phosphatidylcholin TMA im Darm frei.

TMA wird absorbiert und wandert über den Pfortaderkreislauf zur Leber, wo es durch flavinhaltige Monooxygenasen, vor allem FMO3, zu TMAO oxidiert wird.

Biochemisch wird TMA aus TMAO durch TMAO-Reduktase hergestellt. Cholin, entweder in seiner freien Form oder freigesetzt aus Lecithin (Phosphatidylcholin), trägt über die Wirkung der Cholin-TMA-Lyase zur Bildung von TMA bei.

In ähnlicher Weise trägt L-Carnitin (aus rotem Fleisch) zur TMA-Bildung bei, und zwar direkt über die Wirkung einer Carnitin-Reduktase/Oxidase.

Eine erhöhte Plasmakonzentration von TMAO führt zu kardiovaskulären Komplikationen wie Atherosklerose und Thrombose.

3,3-Dimethyl-1-butanol (DMB) blockiert die Produktion von TMA. TMAO wird meist unverändert innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden.

8.3 Cholin und Betain (Methylamine)

- Hauptsächlich durch die Nahrung aufgenommen
- Hohe physiologische Bedeutung
- Können die intestinale Bildung von TMA im Darm fördern. Daher können Cholin und Betain - als Vorläufer von TMAO - ebenfalls eine negative Rolle bei der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen, Diabetes und dem metabolischen Syndrom spielen
- Molekulargenetisch kann das enzymatische Potential der Darmbakterien, die zur TMA-Synthese befähigt sind, ermittelt werden

8.3.1 Zu hohe Level im Urin

- Erhöhte Nahrungsaufnahme
- Fördern indirekt über TMAO Arteriosklerose, Diabetes, metabolisches Syndrom

8.3.2 Zu niedrige Level im Urin (mögliche Folgen)

- Stoffwechselstörungen
- Muskelschäden
- Nervenschäden

8.4 Cholin

- Liegt in freier wasserlöslicher und auch in gebundener Form vor (Lecithine)
- Höchster Gehalt in Nahrungsmitteln: Eigelb, Rinder- und Schweineleber
- Vorläufer des Neurotransmitters Acetylcholin
- Wird durch die mikrobielle TMA-Lyase im Darm in TMAO umgewandelt
- Hemmer der mikrobiellen TMA-Synthese: DMB (3,3-Dimethyl-1-butanol), enthalten in kaltgepresstem Olivenöl, Balsamico-Essig und Rotwein
- Indirekt kann daher eine erhöhte Nahrungsaufnahme von Cholin die Bildung von TMAO fördern

8.4.1 Positive Funktionen

- Als Methylgruppen-Donator essentiell für die Homöostase der normalen Zellfunktion
- Verantwortlich für die Signalfunktion von Zellmembranen
- Mangelversorgung → Leber- und Muskelschäden bei Erwachsenen
→ In der fetalen Entwicklung → Entwicklungsstörungen, Gehirnschäden, Neuralrohrdefekte

Als Lieferant von Methylgruppen ist ein Mangel an Cholin, ähnlich wie bei Betain, häufig die Ursache für erhöhte Homocystein-Spiegel im Blut und damit verbunden für kardiovaskuläre Erkrankungen.

In medizinischen Untersuchungen kann TMA, TMAO, Betain und Cholin im Urin quantitativ bestimmt werden, und ab sofort steht auch die TMAO-Analyse im Serum zur Verfügung. Zudem können mittels molekulargenetischer Analyse TMA-bildende intestinale Bakterien in einer Stuhlprobe ermittelt werden [68].

8.5 Betain

- Reichlich vorhanden in Getreide, Spinat, Roter Beete (Randen)

- Kann von Bakterien im Darm aus Cholin oder L-Carnitin gebildet werden
- Darmbakterien können aus Betain TMA bilden, welches dann in der Leber zu TMAO umgewandelt wird
- Daher kann Betain indirekt das Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung erhöhen

Patienten mit Diabetes mellitus : Erniedrigte Spiegel von Betain werden bei über 20% der Patienten mit Diabetes mellitus festgestellt

Wechselbeziehung zum Lipidmetabolismus → niedrige Betain-Spiegel sind oft Ursache für Dyslipidämien
→ können zur Entwicklung einer Adipositas beitragen

Im Zusammenhang mit TMAO wird Betain auch als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen beschrieben

8.5.1 Positive Funktionen

- Methylgruppen-Donator → spielt wichtige Rolle im Homocystein-Metabolismus
- Methylierungsreaktionen wichtig für: → Leberfunktionen
→ zelluläres Wachstum
→ Entgiftungsprozesse
- Mildert die toxischen Wirkungen des Alkohols ab
- Verbessert die Leberfunktion bei nichtalkoholischer Fettleber sowie bei durch Xenobiotika oder Gallensäuren verursachten Lebererkrankungen

9 Mikrobiom und Gefäße

9.1 Phenol

- Phenol (giftig) entsteht bei einer Reihe von Industrieprozessen
- Phenol-produzierende Bakterien im distalen Colon:
Bacteroides, Lactobacillus, Clostridium, Bifidobacterium → aus Tyrosin, Phenylalanin, und Tryptophan werden Indole+Phenole (der aromatische Ring wird hier nicht gespalten, sondern modifiziert) [54]
- Saccharolobus solfataricus (ein Archaeon) kann Phenole bei höheren Temperaturen abbauen (im Gegensatz zu anderen Mikroorganismen [53])

Tabelle 7 Phenol-produzierende Bakterien

Phenole	
Hoch	Ungünstig → oxidative Prozesse / Herz-Kreislaufkrankungen / Enzymhemmung in der Leber
Tief	Günstig
Bemerkung	
➤ Schädigt Gefäßfunktion → begünstigt den progressiven Verlauf kardiovaskulärer Risikogeschehen	
➤ Zusätzlich kann es das Enzym P450 inhibieren und somit die zelluläre Entgiftung beeinträchtigen	
Therapieprinzip	
➤ Die Therapie orientiert sich an den Normabweichungen der verschiedenen Bakterienarten	

10 Tabellen

Tabelle 1 Arginingehalt in Nahrungsmitteln.....	9
Tabelle 2 Citrullingehalt in Nahrungsmitteln [47]	17
Tabelle 3 Herz-Kreislauf-Risiko: Risikogruppen [24].....	18
Tabelle 4 Gefährdungsrisiko der ADMA-Werte nach Framingham-Studie [24]	19
Tabelle 5 ADMA-Arginin: Idealwerte-Normalwerte-Risikowerte [24]	19
Tabelle 6 Zusammenfassung der wichtigsten hormonellen Auswirkungen auf eNOS [55]	35
Tabelle 7 Phenol-produzierende Bakterien.....	47

11 Abbildungen

Abbildung 1 Hormone und eNOS-Regulation [55]	33
Abbildung 2 Effekt von Testosteron und Östrogen auf eNOS [55]	36
Abbildung 3 Biochemische Pfade für die Produktion und den Stoffwechsel von TMA und TMAO und pathologische Komplikationen [84]	43

12 Literatur

1. Endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase. [Internet]. [zitiert am 27.12.2023]. https://de.wikipedia.org/wiki/Endotheliale_Stickstoffmonoxid-Synthase
2. Kuhlmann I, Chin D, Rimbach G. Stickstoffmonoxid-Synthasen (NOS) und deren Bedeutung in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen. [Internet]. [zitiert am 27.12.2023]. 2015. Springer Link. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-658-08359-5_3
3. Römer G, Schuster M, Antwerpes F, Bröse SA, Freyer T. Sapropterin. DocCheck Flexikon. 2021. [Internet]. [zitiert am 28.12.2023]. <https://flexikon.doccheck.com/de/Sapropterin>
4. Röseler C, Belser A, Staveramm H, Schönfeldt F. Arginin und eNOS. Arginin 4.0. [Internet]. [zitiert am 28.12.2023]. <https://www.arginin.de/arginin-4-0/arginin-und-enos/>
5. Wehrhahn L. Die Wirkung von Arginin: Die wichtigsten Fragen und Antworten. Sundt Magazin. 2. März 2021. [Internet]. [zitiert am 28.12.2023]. <https://www.sundt.de/blogs/magazin/arginin-wirkung>
6. Ströhle A, Hahn A. Diätetische Massnahmen bei Atherosklerose – Stellenwert von L-Arginin, Teil 1: Pathophysiologische Grundlagen und diätetische Ansatzpunkte. DAZ.ONLINE DAZ / AZ DAZ 20/2012. [Internet]. [zitiert am 28.12.2023]. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2012/daz-20-2012/arginin-bei-atherosklerose>
7. Ströhle A, Hahn A. Diätetische Massnahmen bei Atherosklerose – Stellenwert von L-Arginin, Teil 2: Vasoprotektive Effekte von L-Arginin. DAZ.ONLINE DAZ / AZ DAZ 21/2012. [Internet]. [zitiert am 28.12.2023]. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2012/daz-21-2012/arginin-bei-atherosklerose>
8. Ganji S, Kamanna S, Kamanna VS, Kashyap ML. Niacin increases human aortic endothelial Sirt1 activity and nitric oxide : effect on endothelial function and vascular aging. Am J Transl Res 2023;15(12):6771-6778. [Internet]. [zitiert am 29.12.2023]. <https://e-century.us/files/ajtr/15/12/ajtr0152625.pdf>
9. Dodegge M, Antwerpes F, Schuster M, Merz S. Arginase. DocCheck Flexikon. 2023. [Internet]. [zitiert am 29.12.2023]. <https://flexikon.doccheck.com/de/Arginase>
10. Schott-Ohli P. Diabetes-Deutschland.de. MCP-1 spielt bei diabetischen Nierenveränderungen eine wichtige Rolle. 2007. [Internet]. [zitiert am 31.12.2023]. <https://www.diabetes-deutschland.de/archiv/5148.htm>
11. Chow FY, Nikolic-Paterson DJ, Ma FY et al. Monocyte chemoattractant protein-1-induced tissue inflammation is critical for the development of renal injury but not type 2 diabetes in obese db/db mice. Diabetologia 50: 471-480, 2007
12. Antwerpes F, Nolte J, Schad C. VCAM-1. DocCheck Flexikon. 2023. [Internet]. [zitiert am 31.12.2023]. <https://flexikon.doccheck.com/de/VCAM-1>
13. Miller AL. The effects of sustained-release-L-arginine formulation on blood pressure and vascular compliance in 29 healthy individuals. Altern Med Rev. 2006 Mar;11(1):23-9. PMID: 16597191. [Internet]. [zitiert am 1.12.2023]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16597191/>
14. Clemmensen C, Smajilovic S, Smith EP, Woods SC, Bräuner-Osborne H, Seeley RJ, D'Alessio DA, Ryan KK. Oral L-arginine stimulates GLP-1 secretion to improve glucose tolerance in male mice. Endocrinology. 2013 Nov;154(11):3978-83. doi: 10.1210/en.2013-1529. Epub 2013 Aug 19. PMID: 23959939; PMCID: PMC3800753. [Internet]. [zitiert am 1.12.2023]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23959939/>
15. Mori AM, Considine RV, Mattes RD. Acute and second-meal effects of almond form in impaired glucose tolerant adults: a randomized crossover trial. Nutr Metab (Lond). 2011 Jan 28;8(1):6. doi: 10.1186/1743-7075-8-6. PMID: 21276226; PMCID: PMC3042001. [Internet]. [zitiert am 1.12.2024]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21276226/>
16. Zhang XJ, Chinkes DL, Wolfe RR. The anabolic effect of arginine on proteins in skin wound and muscle is independent of nitric oxide production. Clin Nutr. 2008 Aug;27(4):649-56. doi: 10.1016/j.clnu.2008.01.006. Epub 2008 Mar 7. PMID: 18316142. [Internet]. [zitiert am 1.12.2023]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18316142/>
17. Bennacef-Heffar N, Laraba-Djebari F. Beneficial effects of Heparin and L Arginine on dermonecrosis effect induced by Vipera lebetina venom: Involvement of NO in skin regeneration. Acta Trop. 2017 Jul;171:226-232. doi: 10.1016/j.actatropica.2017.04.012. Epub 2017 Apr 17. PMID: 28427959. . [Internet]. [zitiert am 1.12.2023]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28427959/>.

18. Kolderman E, Bettampadi D, Samarian D, Dowd SE, Foxman B, Jakubovics NS, Rickard AH. L-arginine destabilizes oral multi-species biofilm communities developed in human saliva. *PLoS One*. 2015 May 6;10(5):e0121835. doi: 10.1371/journal.pone.0121835. PMID: 25946040; PMCID: PMC4422691. [Internet]. [zitiert am 1.12.2023]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25946040/>
19. Silva T, Jesus M, Cagigal C, Silva C. Food with Influence in the Sexual and Reproductive Health. *Curr Pharm Biotechnol*. 2019;20(2):114-122. doi: 10.2174/1389201019666180925140400. PMID: 30255750. [Internet]. [zitiert am 1.12.2023]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30255750/>
20. 20 Chen X, Luo X, Chen D, Yu B, He J, Huang Z. Arginine promotes porcine type I muscle fibres formation through improvement of mitochondrial biogenesis. *Br J Nutr*. 2020 Mar 14;123(5):499-507. doi: 10.1017/S000711451900309X. Epub 2019 Nov 29. PMID: 31779731. [Internet]. [zitiert am 1.12.2023]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31779731/>
21. Schwedhelm E, Maas R, Freese R, Jung D, Lukacs Z, Jambrecina A, Spickler W, Schulze F, Böger RH. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral L-citrulline and L-arginine: impact on nitric oxide metabolism. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 Jan;65(1):51-9. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02990.x. Epub. [Internet]. [zitiert am 1.12.2023]. <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2125.2007.02990.x>
22. Antwerpes F, Liebing DL, Freyer T, Merz S, Nicolay N. Kreatin. DocCheck Flexikon. 2023. [Internet]. [zitiert am 1.12.2023]. <https://flexikon.doccheck.com/de/Kreatin>.
23. MLD. ADMA (Asymmetrisches Dimethylarginin).2021. [Internet]. [zitiert am 1.12.2024] <https://www.labor-duesseldorf.de/examination/view/adma-asymmetrisches-dimethylarginin>
24. Röseler C, Belser A, Staveramm H, Schönfeldt F. Arginin und ADMA. *Arginin.de*. [Internet]. [zitiert am 1.12.2023] <https://www.arginin.de/arginin-von-a-z/arginin-und-adma/#adma-arginin>
25. Lohmann FW. Universitätsmedizin Charité Berlin, Berlin. Die endotheliale Dysfunktion – Bedeutung, Ursachen und Therapiemöglichkeiten. Ein Beitrag zur Verminderung/Verzögerung der Arteriosklerose und ihrer Folgen. *Dustri Verlag*. 2015; 44: 128-135. doi: 10.5414/NHX01667.
26. Amin V. The Effect of L-Citrulline Supplementation on Blood Pressure: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. University of Central Florida. Part of the Cardiovascular Diseases Commons. 2023.
27. Haffner I, Teupser D, Holdt LM, Ernst J, Burkhardt R, Thiery J. Regulation of arginase-1 expression in macrophages by a protein kinase A type I and histone deacetylase dependent pathway. In: *J. Cell. Biochem*. 103. Jahrgang, Nr. 2, Februar 2008, S. 520–7, doi:10.1002/jcb.21422, PMID 17577214.
28. Jacobsen LC, Theilgaard-Mönch K, Christensen EI, Borregaard N: Arginase 1 is expressed in myelocytes/metamyelocytes and localized in gelatinase granules of human neutrophils. In: *Blood*. 109. Jahrgang, Nr. 7, April 2007, S. 3084–7
29. Bruch-Gerharz D, Schnorr O, Suschek C, et al.: Arginase 1 overexpression in psoriasis: limitation of inducible nitric oxide synthase activity as a molecular mechanism for keratinocyte hyperproliferation. In: *Am. J. Pathol*. 162. Jahrgang, Nr. 1, Januar 2003, S. 203–11, PMID 12507903, PMC 1851107
30. Orphanet. Argininämie. [Internet]. [zitiert am 1.12.2023]. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=DE&Expert=90#:~:text=Der%20Arginase%2DMangel%20ist%20eine,Meilensteine%20und%20zu%20Spastik%20f%C3%BChrt
31. Hattori Y, Nakanishi N, Akimoto K, Yoshida M, Kasai K. HMG-CoA Reductase Inhibitor Increases GTP Cyclohydrolase I mRNA and Tetrahydrobiopterin in Vascular Endothelial Cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2003;23:176–182. 2003
32. Förstermann U. Janus-faced role of endothelial NO synthase in vascular disease: uncoupling of oxygen reduction from NO synthesis and its pharmacological reversal. *Biological Chemistry*, 387 (12), 2006, S. 1521–1533. [Internet]. [zitiert am 4.12.2023]. <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/BC.2006.190/html>
33. R Geiger, J C Rieckmann, T Wolf, C Basso, Y Feng, T Fuhrer, M Kogadeeva, P Picotti, F Meissner, M Mann, N Zamboni, F Sallusto, A Lanzavecchia. L-Arginine Modulates T Cell Metabolism and Enhances Survival and Anti-tumor Activity. [Internet]. [zitiert am 4.12.2023]. [https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(16\)31313-7.pdf](https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(16)31313-7.pdf)
34. Schultheiss M. Entkopplung der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase hemmt die Mobilisation und Funktion endothelialer Progenitorzellen. Universitätsbibliothek Würzburg. 2008. urn:nbn:de:bvb:20-opus-35835 [Internet]. [zitiert am 4.12.2023] <https://opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de/frontdoor/index/index/year/2009/docId/2898>
35. Lexikon der Biologie. Spektrum.de. NADPH-Oxidase. [Internet]. [zitiert am 5.12.2023]. <https://www.spektrum.de/lexikon/biologie/nadph-oxidase/45092>

36. Antwerpes F, Rezaie H, Söffker M, Schuster M, Hartung N, Antonov K. NADPH-Oxidase. DocCheck Flexikon. 2023. [Internet]. [zitiert am 5.12.2024]. <https://flexikon.doccheck.com/de/NADPH-Oxidase#:~:text=Die%20NADPH%2DOxidase%2C%20kurz%20NOX,nicht%2Dphagozyt%C3%A4re%20NADPH%2DOxidasen>
37. Merz S, Franchetti L. Proteinkinase C. DocCheck Flexikon. 2015. [Internet]. [zitiert am 4.12.2023]. https://flexikon.doccheck.com/de/Proteinkinase_C
38. Brixius K, Bloch W. Neue Aspekte der Gefäßregulation: Erythrozyten und Durchblutungsregulation unter körperlicher Belastung. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin Jahrgang 60, Nr. 12 (2009)
39. Green DJ, Majorana A, O'Driscoli G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol.* 2004 Nov 15; 561(Pt 1): 1–25
40. Baier J, Gänsbauer M, Giessler C, Arnold H, Muske M, Schleicher U, Lukassen S, Ekici A, Rauh M, Daniel C, Hartmann A, Schmid B, Tripal B, Dettmer K, Oefner PJ, Atreya R, Wirtz S, Bogdan C, Mattner J. Arginase impedes the resolution of colitis by altering the microbiome and metabolome. *J Clin Invest.* 2020;130(11):e126923
41. Wohlrab J. Der epidermale Arginin-Stoffwechsel und dessen therapeutische Beeinflussung. *Akt Dermatol* 2002; 28: 13–20
9 Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0340-2541
42. MetaCyc: Caspi et al, *Nucleic Acids Research* 46(D1):D633-D639 2018. BIOCYC18A.Pathway: L-arginine biosynthesis I (via L-ornithine). [Internet]. [zitiert am 9.12.2023]. <https://biocyc.org/META/NEW-IMAGE?type=PATHWAY&object=ARGSYN-PWY>
43. Koltermann A, Hartkorn A, Koch E, Fürst R, Vollmar AM, Zahler S. Ginkgo biloba extract EGb 76increases endothelial nitric oxide production in vitro and in vivo. *Cell and Mol Life Sc* 2007;64:1715-1722. [Internet]. [zitiert am 10.12.2023]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17497242/>
44. Oess S, Icking A, Fulton D, Gover Gs, Müller-Esterl W. Subcellular targeting and trafficking of nitric oxide synthases. *Biochemical Journal*, 396 (3), 2006, S. 401–409, PMID 16722822, PMC 1482820
45. Wen-hu Ning, Kan Zhao. Propionyl-L-carnitine induces eNOS activation and nitric oxide synthesis in endothelial cells via PI3 and Akt kinases. *Vascul Pharmacol.* 2013 Sep-Oct;59(3-4):76-82. [Internet]. [zitiert am 11.12.2023]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23850990/>
46. Siamwala JH, Dias PM, Majumder S, Joshi MK, Sinkar VP, Banerjee G, Chatterjee S. L-theanine promotes nitric oxide production in endothelial cells through eNOS phosphorylation. *J Nutr Biochem.* 2013 Mar;24(3):595-605. [Internet]. [zitiert am 11.12.2023]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22819553/>
47. FOODCOMEX. L-Citrulline (PC000170). 2017. [Internet]. [zitiert am 11.12.2023]. https://foodcomex.org/foodcomex_compounds/PC000170#foods_of_origin
48. Rimmel S. Arginin – eine Aminosäure mit vielseitigen Funktionen. [Internet]. [zitiert am 11.12.2023]. <https://www.prophy.at/arginin-eine-aminosaeure-mit-vielseitigen-funktionen/>
49. Deyu Hu, Xue Li, Wei Yin, William DeVizio, Luis R Mateo, Serge Dibart, Yun-Po Zhang. Clinical Investigation of oral malodor during long-term use of arginine-containing dentifrices. *Am J Dent* (2013): 26: 329-334. [Internet]. [zitiert am 11.12.2023]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24640437/>
50. Koopman JE, Hoogenkamp MA, Buijs MJ, Brandt BW, Keijsers BJF, Crielaard W, Ten Cate JM, Zaura E, Changes in the oral ecosystem induced by the use of 8% arginine toothpaste. *Arch Oral Biol* (2017): 73: 79-87. [Internet]. [zitiert am 11.12.2023]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27697693/>
51. Cugini C et al. Arginine deiminase inhibits surface-attached growth of Porphyromonas gingivalis. Poster Presentation beim Annual Meeting der American Association for Dental Research, 21-24 März 2012. [Internet]. [zitiert am 11.12.2023]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23242802/>
52. Ignarro LJ, Byrns RE, Sumi S, de Nigris F, Napoli C. Pomegranate juice protects nitric oxide against oxidative destruction and enhances the biological actions of nitric oxide. *Nitric Oxide.* 2006 Sep;15(2):93-102. doi: 10.1016/j.niox.2006.03.001. Epub 2006 Apr 19. [Internet]. [zitiert am 17.12.2023]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1carnitin26982/>
53. Bioökonomie DE. Wie ein Mikroorganismus Phenol abbaut. 2021. [Internet]. [zitiert am 22.02.2024]. <https://biooekonomie.de/nachrichten/neues-aus-der-biooekonomie/wie-ein-mikroorganismus-phenol-abbaut>
54. Repetico. Aus welchen AS bilden Bakterien im distalen Colon Phenole und Indole? [Internet]. [zitiert am 22.02.2024]. <https://www.repetico.de/card-78707180>
55. Sue P, Miller VM. Hormonal modulation of endothelial NO production. *Pflugers Arch.* 2010 May; 459(6): 841–851. [Internet]. [zitiert am 22.02.2024]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2865573/>

56. Habben M, Anterpes F, Dodegge M, van den Höfel N, Güler I, Schuster M, Fink B, Ekert D, Franchetti L, Becker J, Blümel FM, Khan S, Zwirlein K, Offe J, Röder A, Prinz D, Hircin E. Stickstoffmonoxid. [Internet]. [zitiert am 22.02.2024]. https://flexikon.doccheck.com/de/Spezial:Artikel_Autoren/Stickstoffmonoxid
57. Charité. ARDS ECMO Centreum. Inhalation mit Stickstoffmonoxid. 2024. [Internet]. [zitiert am 22.02.2024]. https://ards.charite.de/einflugschneise/leistungen/wirkstoffe_in_der_atemluft_als_behandlungsansatz/
58. Spies DM. Inhalative Stickstoffmonoxid-Therapie. Pin-up-docs.2021. [Internet]. [zitiert am 22.02.2024]. <https://pin-up-docs.de/2021/07/08/inhalative-stickstoffmonoxid-therapie/>
59. Gorabi AM, Kiaie N, Hajjighasemi S, Banach SM, Penson PE, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Statin-Induced Nitric Oxide Signaling: Mechanisms and Therapeutic Implications. *J Clin Med.* 2019 Dec; 8(12). [Internet]. [zitiert am 22.02.2024]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6947613/>
60. Napoli C, de Nigris F, Williams-Ignarro S, Pignalosa O, Sica V, Ignarro LJ. Nitric oxide and atherosclerosis: an update. *Nitric Oxide*, 15 (4), 2006, S. 265–279, PMID 16684613. [Internet]. [zitiert am 22.02.2024]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1089860306000541>
61. Bassenge E, Schneider HAT, Daiber A. Oxidativer Stress und kardiovaskuläre Erkrankungen. Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York
62. Stein P. Bedeutung der Phosphorylierung an den Aminosäuren Serin 1177 und Threonin 495 für die Aktivität der endothelialen NO-Synthase. Dissertation. Goethe Universität. Frankfurt am Main. 2006. [Internet]. [zitiert am 26.02.2024]. <https://publikationen.ub.uni-frankfurt.de/frontdoor/index/index/year/2007/docId/1517>
63. Yong Chool Boo, Jinah Hwang, Michelle Sykes, Belinda J Michell, Bruce E Kemp, Hazel Lum, Hanjoong Jo. Shear stress stimulates phosphorylation of eNOS at Ser(635) by a protein kinase A-dependent mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002 Nov;283(5):H1819-28. [Internet]. [zitiert am 26.02.2024]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12384459/>
64. Bächle C. Fleischinhaltsstoff L-Carnitin schädigt Blutgefäße. DEBInet. 2013. [Internet]. [zitiert am 13.03.2024]. <https://www.ernaehrung.de/blog/carnitin-schaedigt-blutgefasse>
65. Robert A Koeth 1, Zeneng Wang, Bruce S Levison, Jennifer A Buffa, Elin Org, Brendan T Sheehy, Earl B Britt, Xiaoming Fu, Yuping Wu, Lin Li, Jonathan D Smith, Joseph A DiDonato, Jun Chen, Hongzhe Li, Gary D Wu, James D Lewis, Manya Warrior, J Mark Brown, Ronald M Krauss, W H Wilson Tang, Frederic D Bushman, Aldons J Lusis, Stanley L Hazen. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. [Internet]. [zitiert am 13.03.2024]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23563705/#:~:text=We%20demonstrate%20here%20that%20metabolism%20by%20intestinal%20microbiota,following%20ingestion%20of%20L-carnitine%20through%20a%20microbiota-dependent%20mechanism>
66. Chanavuth Kanitsoraphan, Pattara Rattanawong, Suranut Charoensri, Vichai Senthong. Trimethylamine N-Oxide and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality. *Curr Nutr Rep.* 2018 Dec;7(4):207-213. [Internet]. [zitiert am 13.03.2024]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30362023/#:~:text=In%20patients%20with%20peripheral%20artery%20disease%2C%20higher%20TMAO,with%20higher%20overall%20mortality%202.07%20to%202.7%20folds>
67. Roncal C, Martínez-Aguilar E, Orbe J, Ravassa S, Fernandez-Montero A, Saenz-Pipaon G, Ugarte A, Estella-Hermoso de Mendoza A, Rodriguez J, Fernández-Alonso S, Fernández-Alonso L, Oyarzabal J, Paramo J. Trimethylamine-N-Oxide (TMAO) Predicts Cardiovascular Mortality in Peripheral Artery Disease. *Nature Medicine.* 2019. [Internet]. [zitiert am 13.03.2024]. <https://www.nature.com/articles/s41598-019-52082-z>
68. Ganzimmun Diagnostics. Biomarker der Arteriosklerose TMAO, TMA, Betain und Cholin. 2022. [Internet]. [zitiert am 13.03.2024]. <https://www.ganzimmun.de/labor/wichtige-laborinformationen/biomarker-der-arteriosklerose>
69. Yamashita T. Intestinal Immunity and Gut Microbiota in Atherogenesis. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 24(2): 110- 119. 2011. [Internet]. [zitiert am 29.03.2024]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5305671/>
70. Senthong V, Wang Z, Fan Y, Wu Y, Hazen SL, Wilson Tang WH. Trimethylamine N-Oxide and Mortality Risk in Patients With Peripheral Artery Disease. 2016. *Journal of the American Heart Association* 5(10). [Internet]. [zitiert am 29.03.2024]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27792653/>
71. Randrianarisoa E, Lehn-Stefan A, Wang X, Hoene M, Peter A, Heinzmann SS, Zhao X, Königsrainer I, Königsrainer A, Balletshofer B, Machann J, Schick F, Fritsche A, Häring HU, Xu G, Lehmann, R, Stefana N. Relationship of Serum Trimethylamine N-Oxide (TMAO) Levels with early Atherosclerosis in Humans. 2026. *Scientific reports* 6:26745. [zitiert am 29.03.2024]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4882652/>

72. Rulin Zhuang, Xinyu Ge, Lu Han, Ping Yu, Xin Gong, Qingshu Meng, Yuzhen Zhang, Huimin Fan, Liang Zheng, Zhongmin Liu, Xiaohui Zhou. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine N-oxide and the risk of diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis. *OBESITY COMORBIDITY/ETIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOG.* 13 March 2019. [Internet]. [zitiert am 23.03.2024]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/obr.12843>
73. Landfald B, Valeur J, Berstad A, Raa J. Microbial trimethylamine-N-oxide as a disease marker: something fishy? *Microb Ecol Health Dis.* 2017 May 19;28(1):1327309. [Internet]. [zitiert am 29.03.2024]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28588431/>
74. Taesuwana S, Cho CE, Malysheva OV, Bender E, King JH, Yan J, Thalacker-Mercer AE, Caudill MA. The metabolic fate of isotopi-7 4 cally labeled trimethylamine-N-oxide (TMAO) in humans. 2017. *J Nutr Biochem.* 2017 Jul;45:77-82. doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.02.010. Epub 2017 Apr 13. [Internet]. [zitiert am 29.03.2024]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28433924/>
75. Wu WK, Chen CC, Liu PY, Panyod S, Liao BY, Chen PC, Kao HL, Kuo HC, Kuo CH, Chiu THT, Chen RA, Chuang HL, Huang YT, Zou HB, Hsu CC, Chang TJ, Lin CL, Ho CT, Yu HAT, Sheen LY, Wu MS. Identification of TMAO-producer phenotype and host-diet-gut dysbiosis by carnitine challenge test in human and germ-free mice. 2019. *Gut.* 2019 Aug;68(8):1439-1449. [Internet]. [zitiert am 29.03.2024]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30377191/>
76. Wu WK, Panyod S, Ho CT, Kuo CH. Dietary allicin reduces transformation of L-carnitine to TMAO through impact on gut microbiota. 2015. *Journal of Functional Foods*, 15: 408-417. [Internet]. [zitiert am 29.03.2024]. https://www.researchgate.net/publication/275235103_Dietary_allicin_reduces_transformation_of_L-carnitine_to_TMAO_through_impact_on_gut_microbiota
77. Tang WHW, Hazen SL. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. 2014. *The Journal of clinical investigation* 124(10):4204-4211. [Internet]. [zitiert am 29.03.2024]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4215189/>
78. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, Britt EB, Fu X, Wu Y, Li L, Smith JD, DiDonato JA, Chen J, Li H, Wu GD, Lewis JD, Warrier M, Brown M, Krauss RM, Tang WHW, Bushman FD, Lusis AJ, Hazen SL. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. 2013. *Nature medicine* 19(5):576-585 [Internet]. [zitiert am 29.03.2024]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3650111/>
79. Rath S, Heidrich B, Pieper DH, Vital M. Uncovering the trimethylamine-producing bacteria of the human gut microbiota. 2017. *Microbiome* 51 :54. [Internet]. [zitiert am 29.03.2024]. <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-017-0271-9>
80. Romano KA, Vivas EI, Amador-Noguez D, Rey FE. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine N-oxide. 2015. *mBio* 6(2):e02481 [Internet]. [zitiert am 29.03.2024]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25784704/>
81. Neuner-Kritikos A. TMAO - Trimethylamin N-Oxid: Neuer Marker für kardiovaskuläres Risiko. www.lab4more.de/15004_Stoffwechsel_I_TMAO_Marker_für_kardiovaskuläres_Risiko. [Internet]. [zitiert am 23.03.2024]. https://www.lab4more.de/wp-content/uploads/2022/07/15004_Stoffwechsel_I_TMAO-Marker-kardiovaskulaeres-Risiko.pdf
82. Chen ML, Yi L, Zhang Y, Zhou X, Ran L, Yang J, Zu JD, Zhang QY, Mi MT. Resveratrol attenuates trimethylamine-N-oxide (TMAO)-induced atherosclerosis by regulating TMAO synthesis and bile acid metabolism via remodeling of the gut microbiota. 2016. *MBio* 7: e02210–e02215. [Internet]. [zitiert am 23.03.2024]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27048804/>
83. Roberts AB, Gu X, Buffa JA, Hurd AG, Wang Z, Zhu W, Gupta N, Skye SM, Cody DB, Levison BS, Barrington WT, Russell MW, Reed JM, Duzan AD, Lang JM, Fu X, Li L, Myers AJ, Rachakonda S, DiDonato JA, Brown JM, Gogonea V, Lusis AJ, Garcia-Garcia JC, Hazen SL. Development of a gut microbe-targeted non-lethal therapeutic to inhibit thrombosis potential. *Nat Med.* (2018) 24 (9): 1407–1417. [Internet]. [zitiert am 23.03.2024]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30082863/>
84. Subramaniam S, Fletcher C. Trimethylamine N-oxide: breathe new life. *British Journal of Pharmacology* (2018) 175: 1344–1353. 26 July 2017. [Internet]. [zitiert am 24.03.2024]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5866995/pdf/BPH-175-1344.pdf>