

Das NO/ONOO- Zyklus
Teils III :
Therapie und Andere
Fragen

Martin L. Pall

Professor Emeritus of
Biochemistry and Basic Medical
Sciences

Washington State University

martin_pall@wsu.edu

Bevor ich nun auf die Frage der Therapie eingehe, will ich eine Frage diskutieren, die wohl während der Vorträge Ihnen in den Sinn gekommen ist: Wenn wir so viele chronische Krankheiten haben, die vom NO/ONOO- Zyklus verursacht werden,, warum ist dieser Zyklus nicht im Laufe der Evolution bei uns Menschen beseitigt worden ist? Es wäre doch um die menschliche Gesundheit viel besser gestellt, wenn es diesen Zyklus nicht gäbe?

Ich glaube, dass es zwei Arten von Antworten darauf gibt:

- 1. Teile des Zyklus können wichtige regulative Funktionen haben, die nicht leicht beseitigt werden können, auch wenn sie aus Evolutions Sicht einen positiven selektionsvorteil hätten.**
- 2. Das moderne Leben in einer Leistungsgesellschaft hat uns möglicherweise im Laufe der Jahre für viele Ausdrucksformen des NO/ONOO-Zyklus empfindlicher gemacht. Stichwort: Zivilisationskrankheiten.**

Schauen wir uns beide dieser Argumente einmal an.

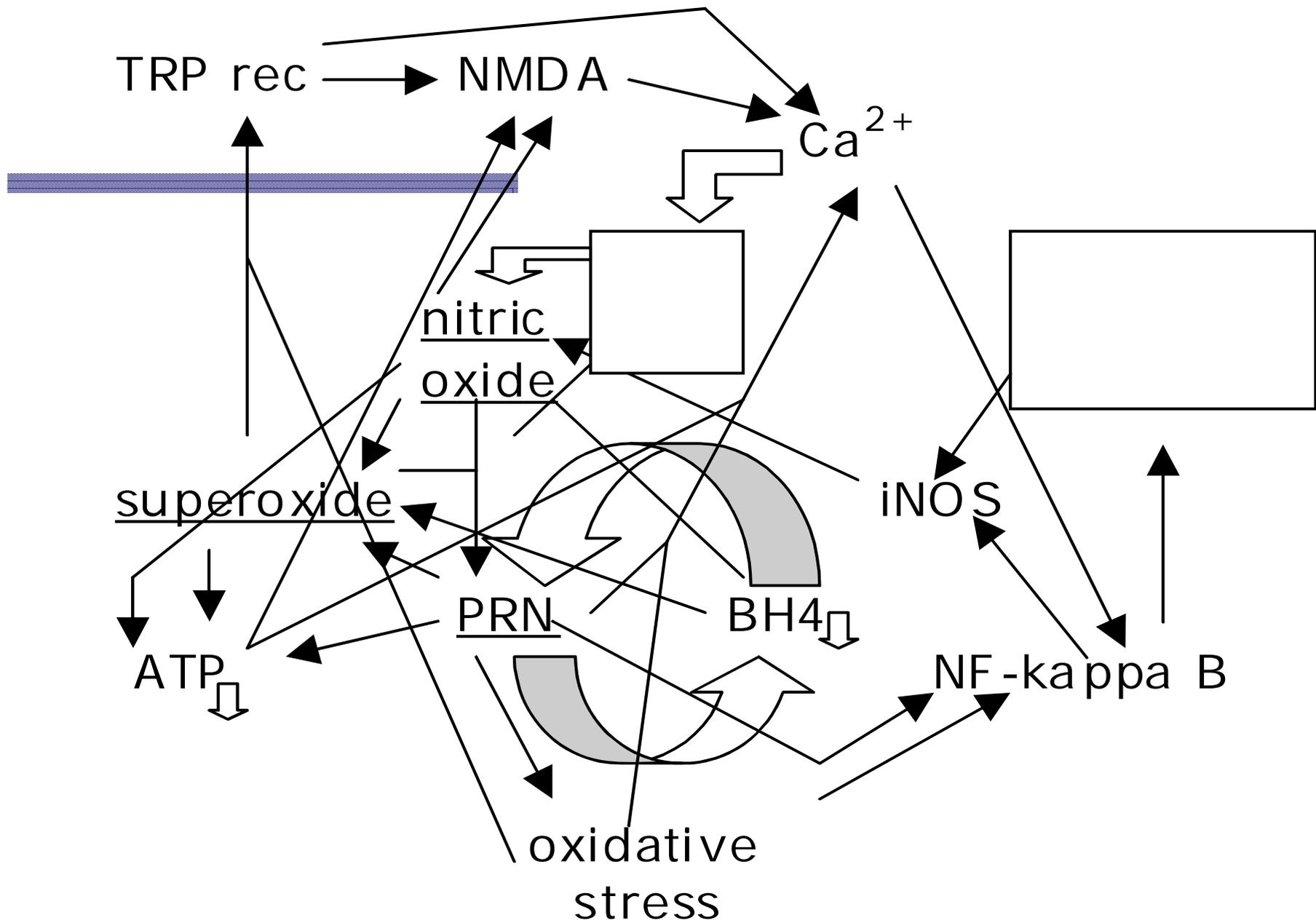
Es gibt mindestens drei Funktionsarten, wo Teile des NO/ONOO- Zyklus eine wesentliche Rollen spielen können: NF-Kappa-B-Steigerung und daraus resultierende vermehrte Expression von Entzündungs-Zytokinen, sowie die Steigerung der iNOS-Aktivität übernehmen Schlüsselrollen bei der Kontrolle wichtiger Immunfunktionen. Es ist daher zu vermuten, dass dieses Regulationsprinzip sich im Laufe der Evolution bewährt hat und besonders geentisch selektiert wurde.

Die Blutdruck-Kontrolle wird im Wesentlichen von der Angiotensin-II-Aktion kontrolliert. Angiotensin-II trägt zur vermehrten Aktivität von NADPH-Oxidase und nachfolgend zur gesteigerten Superoxidproduktion bei. Hierdurch wird die Aktivität des NO/ONOO- Zyklus gesteigert die mit einer BH4-Erschöpfung als Schlüsselfaktor der Blutdrucksteigerung einher geht.

Die mitochondriale Aktivität wird von der mitochondrialen Stickstoffoxid-Synthase (mtNOS) kontrolliert, die wiederum durch Hypoxie und auch vom Schilddrüsenhormon-Mangel negativ beeinflusst wird. Hypoxie und niedriges T3 (Schilddrüsenhormon) erzeugen beide eine verstärkte ~~mtNOS-Aktivität, welche letztendlich die mitochondrial Funktion senkt~~ und zur kompetitiven Hemmung der Cytochrome Oxidase-Aktivität beiträgt, wodurch eine Zunahme der Superoxidproduktion aus der Elektronentransportkette resultiert.

Die Abregulierung der Cytochrome Oxidase-Aktivität als Antwort auf Hypoxie erscheint auf den ersten Blick *contra* produktiv zu sein, aber man geht davon aus, dass dieser Vorgang dem Gewebe wenigstens eine geringe Sauerstoffversorgung ermöglicht und damit die totale Anoxie und damit den totalen Gewebeuntergang verhindert. Wenn man davon ausgeht, dass substanzielle Gewebemengen als Antwort auf die Hypoxie sterben würden, was eine schnelle Todesfolge implizieren würde, so scheint dieser Prozess noch die beste kurzfristige regulative Antwort darzustellen.

Allerdings langfristig, führt dieser Prozess es zur Inaktivierung mitochondrialer Proteine (Enzyme) und Oxidation von mitochondrialen Cardiolipin. Diese Prozesse tragen wiederum zu weiteren Problemen zum im Zyklus bei.



Auch kann es einige Faktoren bei unserem modernen Lebensstil geben, der uns viel empfindlicher für die NO/ONOO-Zyklusbeschwerden macht. Ich werde sechs dieser Punkte hier diskutieren schliesse aber andere Punkte nicht aus.

Zuallererst sind wir fast alle mindestens marginal mangelhaft mit Vitamin D versorgt, weil wir durch das okklusive Leben zu wenige Sonnenlicht exponiert und uns überdies empfohlen wird , uns mit Lichtschutzfaktoren gegenüber übermäßige Sonnenexposition zu schützen. Als eine Konsequenz sind unsere Vitamin-D-Niveaus im Vergleich zu naturvölkern niedrig. Vitamin D, wie von Dr. Annedore Höck in Köln hingewiesen wurde, senkt sehr effektiv die NF-kappa B-Antwort.

Zweitens sind wir fast völlig marginal nur mit Magnesium auf Grund der sehr stark bearbeiteten Lebensmittel versorgt die wir zu uns nehmen, was wiederum zur versträrkter NMDA-Aktivität beitragen und möglicherweise auch zu reduziertem Energiemetabolismus führen kann.

Mindestens vier Faktoren in unserem modernen Leben können aktiv den NO/ONOO-Zyklus einflußnehmen: Monosodium-Glutamate (MSG) ist ein Agonist der NMDA-Rezeptoren. Es ist eben nur vereinfacht dargestellt, wenn behauptet wird, dass die Bluthirnschranke eine überschießende Glutamatversorgung im Gehirn verhindert. Fructosezusätze in unseren Nahrungsmitteln erzeugen ebenfalls große Mengen von Methylglyoxal, eine Verbindung die zur Reaktion mit mitochondrialen Enzymen zur vermehrten mitochondrialen Superoxidproduktion führt. Chemische Exposition kann indirekt vergrößerte NMDA-Aktivität erzeugen.

Elektromagnetische Felder können ebenfalls eine verstärkte Aktivität des Plasma Membran-NADH-Oxidase erzeugen, was letztendlich in einer vermehrten Superoxidproduktion mündet.

Es sicher auch andere Auslöser noch neben diesen vier Faktoren involviert.

Zusammenfassend kann es dann einige Gründe dafür geben, weshalb der NO/ONOO-Zyklus nicht durch natürlicher Selektion beseitigt worden ist. Teile davon können wichtige Funktionen sogar wesentliche regulative Rollen übernehmen, wenn man sich mit akuten Stressoren befasst.

Und der NO/ONOO-Zyklus wird auch keine so stark selektive Kraft im „Urzustand“ gehabt haben, wie er es jetzt wegen unserer modernen Lebensweise erreicht hat. Allerdings gibt uns dies nun auch Hoffnung, dass wir unser Wissen benutzen können, um viele Fälle von diesen Krankheiten zu verhindern.

OK, lassen Sie uns nun über die Therapie reden. Das fünfte Prinzip des Zyklus ist, dass wir mit Substanzen behandeln sollten, die den NO/ONOO-Zyklus reduzieren. Es gibt zwei Ansätze, die diesem Prinzip Tribut zollen.:

Vermeidet Stressoren die eine hoch-regulieren ddes Zyklus auslösen.

Benutzt Agentien, die verschiedene Aspekte vom Zyklus senken.

Beide Prinzipien sind wichtig – werden sie nacheinander erörtern.

Die Stressoren die eine auf-regulierende Wirkung auf den Zyklus haben variieren von Krankheit zu Krankheit und sogar noch von Patienten zu Patienten.

Es ist natürlich klar, dass Patienten mit MCS eine chemische Exposition vermeiden müssen.

Infektionen können auf-regulierend auf den Zyklus wirken und scheinen ein weitverbreitetes Problem besonders bei CFS/ME zu sein.

Übermäßiger Sport kann ebenfalls den Zyklus hochregulieren.

Die Exposition gegenüber Allergenen, besonders Lebensmittelallergenen ist ein Problem bei vielen dieser Patienten.

Hohe psychologische Belastungen können die NMDA-Aktivität hochregulieren und damit den gesamten NO/ONOO-Zyklus – beeinflussen. Dies ist besonders vermutlich beim posttraumatischen Stress der wichtigste Faktor

Es gibt sicherlich noch andere Faktoren.

Ich werde auf drei Arten der Therapie eingehen:

Eine Vielfalt von Agentien, für die wir klinische Daten bei CFS/ME, FM und/oder MCS veröffentlicht haben. Ich werde einen wahrscheinlichen Wirkungsmechanismus bzw. Mechanismen für jedes dieser Protokolle vorstellen (einige dieser Aspekte sind sicherlich noch zu diskutieren, jedoch werde ich auf diese Diskussion erst in der Fragestunde einhergehen.

Ich werde kurz einige Protokolle mit Mehrfachsubstanzen , die entwickelt worden sind den NO/ONOO-Zyklus herunter zu regulieren diskutieren.

Ich werde eins dieser Protokolle etwas mehr Detail diskutieren. Meine eigene Meinung ist, dass diese Mehrfachsubstanzen die aussichtsreichste Therapieansätze bei dieser Krankheiten sind.

Ich werde darauf eingehen , wie wir diese Behandlungsstrategien mit Mehrfachsubstanzen noch modifiziert werden können, damit wir substantielle Anzahlen an Heilungsprozessen erhalten. Meine Beitrag muß hier als Hypothese betrachtet werden.

Agents Predicted to Down-Regulate the NO/ONOO- Cycle
for which We Have Clinical Trial Data of Efficacy

<p>IV high-dose ascorbate; CFS/ME, MCS</p>	<p>Probably works in 3 ways to lower the central couplet: Scavenges peroxynitrite; Reduces BH3 back to BH4; Produces H2O2, which induces GTP cyclohydrolase I, leading to increased de novo synthesis of BH4.</p>
<p>Flavonoids; CFS/ME and FM</p>	<p>Chain breaking antioxidants; may also scavenge peroxynitrite breakdown products and/or superoxide</p>
<p>Carnitine/acetyl carnitine; CFS/ME</p>	<p>Improves mitochondrial function</p>
<p>Hydroxocobalamin form of B-12; CFS/ME</p>	<p>A potent nitric oxide scavenger after reduction to the cobalt II form in vivo; lowers nitric oxide</p>
<p>High dose folate; CFS/ME and also other proposed NO/ONOO cycle diseases</p>	<p>Raises levels of 5-methyltetrahydrofolate, a very potent scavenger of peroxynitrite; This is different from the usual interpretation which argues that the primary role is in raising methylation.</p>

**Agents Predicted to Down-Regulate the NO/ONOO- Cycle
for which We Have Clinical Trial Data of Efficacy**

NMDA antagonists, other agents that indirectly lower NMDA activity, magnesium; FM, CFS/ME	Implicates excessive NMDA activity
Fish oil (long chain omega-3); FM, CFS/ME	Has substantial antiinflammatory activity; may also act on neuronal tissue through roles of long chain omega-3 fatty acid in the plasma membrane and inner mitochondrial membrane
Coenzyme Q10; FM; clinical observations in CFS/ME	Improves mitochondrial function; may protect mitochondria from peroxynitrite mediated damage
NT-factor; CFS/ME	Allows regeneration of oxidized cardiolipin in mitochondrial inner membrane
Ecklonia cava extract; FM	Polyphenolic chain breaking antioxidant; scavenges peroxynitrite and superoxide
D-ribose; CFS/ME & FM	Helps restore purine nucleotides including ATP; subsequent degradation will raise uric acid levels

Es gibt einen anderen Therapieansatz den erhöhten Umsatz im NO/ONOO-Zyklus zu reduzieren: Saunatherapie. Die Sauna-Therapie wurde als wirksam in klinischen Prozessen wie MCS, CFS/ME und FM, sowie bei weiteren mit BH4-Erschöpfung einhergehenden Krankheiten beschrieben. Es wird behauptet, dass die Sauna Therapie auf zwei Arten wirksam wird, durch Aktivitätssteigerung GTP-Cyclohydrolase, das Geschwindigkeits limitierende Enzym im De Novo-Weg der BH4-Synthese. Es gibt unveröffentlichte Daten, bei denen die Saunatherapie den BH4- Spiegel erhöht.

Zusammenfassend überblicken wir klinische Daten mehrere Substanzen, welche die mitochondriale Funktion verbessern, die NMDA-Aktivität senken und die antioxidative -Aktivitäten unterstützen ; Weiterhin haben wir klinische Daten über Substanzen die das Stickstoffoxidniveau reduzieren, bzw. den BH4 Spiegel anheben, und über eine antiinflammative Substanz. Diese sorgen für den Beweis, dass verschiedene Aspekte des NO/ONOO-Zyklus bei Multisystemkrankheiten involviert sind .

Es gibt mehrere Behandlungsprotokolle, die mehrere Agentien benutzen um den NO/ONOO-Zyklus herunter- zu regulieren. Ich diskutiere in meinem Buch, 5 dieser Behandlungsansätze, mit jeweils 14 bis 18 Substanzen, die den Zyklus herunter regulieren sollen. Die Protokolle von Jacob Teitelbaum und Garth Nicolson erscheinen, in klinischen Studien wirksam zu sein. Andere Behandlungsansätze einschließlich von Drs. Bill Rea, Peter Ohnsorge und Sarah Myhill schliessen ebenfalls multiple Substanzen ein.

Ich werde hier das Protokoll der Allergie-Forschungs-Gruppe für Ernährungssupport vorstellen das ich mit entwickelt habe. Und 22 charakteristische solche Substanzen enthält und gänzlich aus oral verabreichbaren Over-The-Counter- Substanzen besteht.

Ich muß an dieser Stelle allerdings anmerken dass ich hier nun einen gewissen Interessen Konflikt habe, da ich von der Allergie-Forschungs-Gruppe finanziell unterstützt werde.

Additional agents that are included in the Allergy Research Group nutritional support protocol

Vitamin B6 including pyridoxal phosphate	Multiple functions, most relevant may be to stimulate glutamate decarboxylase activity, limit excitotoxicity
Niacin including nicotinic acid, and nicotinamide	Helps restore NAD/NADH pools after peroxynitrite-mediated poly-ADP ribosylation leads to pool depletion; important for energy metabolism restoration
Riboflavin including 5'-phosphate	Depletion can limit glutathione reductase activity, may be essential to restore reduced glutathione pools
Carotenoids including natural β -carotene, lycopene, lutein	Helps scavenge peroxynitrite in biological membranes
Natural vitamin E, including γ-tocopherol, tocotrienols	γ -tocopherol thought to have special role in scavenging NO ₂ radical (from peroxynitrite), reported to have anti-inflammatory properties; tocotrienols reported to have special properties protecting from excitotoxicity and mitochondrial oxidation

Additional agents that are included in the Allergy Research Group nutritional support protocol

Taurine	Thought to lower excitotoxicity by raising GABAergic activity
Zinc, manganese and copper	Modest doses used; may be rate-limiting for synthesis of the three forms of superoxide dismutase
α-lipoic acid	Multiple antioxidant roles for the reduced form of α -lipoic acid; helps restore reduced glutathione pools
N-acetyl cysteine	Helps restore reduced glutathione pools by serving as a precursor (de novo pathway); modest doses used here to minimize possible excitotoxicity
Selenium as seleno-L-methionine	Important as precursor of selenoproteins having antioxidant functions; a variety of selenocompounds are peroxynitrite scavengers including selenomethionine itself; selenium levels are low in multisystem diseases
Betaine (trimethyl-glycine)	Lowers reductive stress that may be produced by mitochondrial dysfunction; serves to increase methylation activity

Das Feedback, das ich von Medizinern erhalte, die dieses Behandlungsform bei CFS, MCS und/oder FM einsetzen ist das 80 zu 85 % solcher Patienten innerhalb 3 Monate oder weniger günstig auf solche Behandlung reagieren. Einige reagieren schnell und sogar verblüffend deutlich, jedoch die meisten Patienten berichten über mehr bescheidene Verbesserungen. Ich behaupte, dass die Patienten, mit sehr hoher Quecksilber belastung oder mit chronischer Lyme-Krankheit die problematischsten Fälle darstellen. Jene mit sehr hoher Quecksilber belastung tolerieren die meisten Behandlungsformen nicht. Die chronischen Lyme-Patienten zeigen wenig Reaktionen, weder positiv oder negativ.

Im Allgemeinen registrieren jene, die positiv reagieren Verbesserungen, obwohl sie wie alle Individuen, die weiterhin noch krank sind, auch Rückfälle als Antwort auf die gleichen Stressors entwickeln können, die zuvor in diesem Behandlungsabschnitt diskutiert worden sind und mit einer Hochregulierung des NO/ONOO- Zyklus zusammen hängen.

Pilot study of four Allergy Research Group supplement capsules on CFS/ME patients

0 Time (before treatment)	23.67+/-1.798 (mean +/- SEM)
4 weeks after beginning treatment	27.19+/- 2.848 (mean +/- SEM)
8 weeks after beginning treatment	32.59 +/- 4.638 (mean +/- SEM)

This study was performed by Ingrid Franzon and her colleagues in Sweden on nine CFS/ME patients who had been ill for several years. The scores were from the SF-36 physical component summary scores. Normal in this test is a score of 50.

Diese Daten wurden nach dem einseitigen Studenten-T, berechnet und eine bedeutende Verbesserung von 4 Wochen vs 0 Zeit ($p=0.0088$) ermittelt;

Statistisch bedeutende Verbesserung von 8 Wochen vs 0 Zeit ($p=0.015$).

Statistisch bedeutende Verbesserung, die 8 Wochen mit 4 Wochen Therapie vergleichen ($p=0.041$).

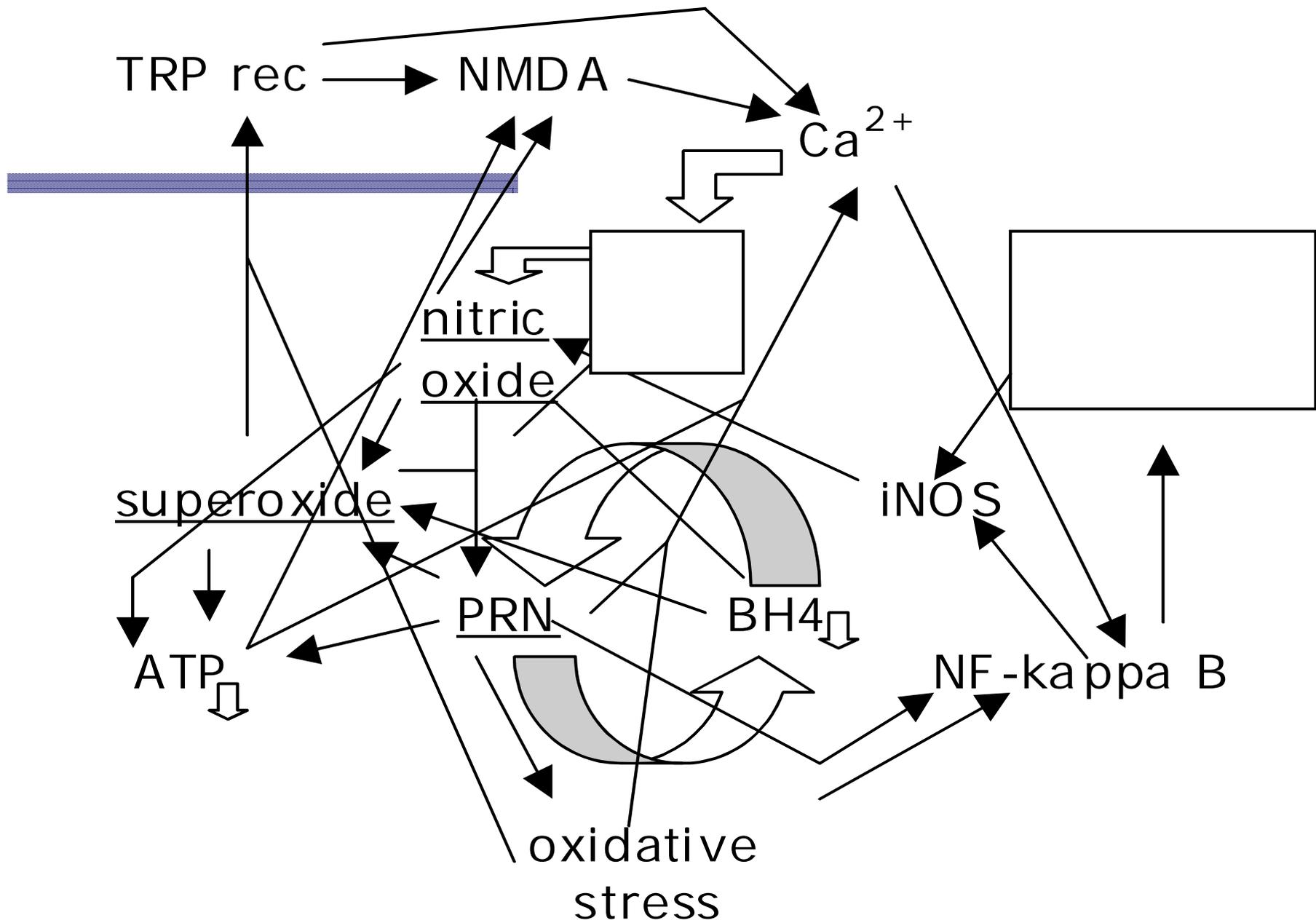
Die Daten hier waren alle wie in dem vorherigem Bild ausgeführt vom physical component summary scores de SF-36 instrument. Die Tatsache dass in einer solch kleinen Studie mit nur 9 Patienten statistisch signifikante Ergebnisse produziert wurden deutet an, dass die klinischen Beobachtungen zur Wirksamkeit zuverlässig sind.

Im Gegensatz zu den physical component summary scores, waren die mental component summary scores, ein Maß für die psychologische Funktion, bei diesen CFS/ME-Patienten, keine statistisch bedeutende Verbesserung mit der Behandlung zeigte.

Die gute Nachricht ist, und sie ist wirklich sehr gut, dass komplexe Behandlungsansätze mit mehreren Substantien die durch verschiedene Aspekte den NO/ONOO-Zyklus herunterregulieren bei den meisten Patienten mit diesen Multisystemkrankheiten positive Wirkungen erzeugen können. Dies trifft offenbar besonders auf das Allergy Research Group nutritional support protocol zu, einen relativ günstigen Therapieansatz, der over-the-counter verfügbar ist. Die Hiobsbotschaft ist allerdings, dass veröffentlichte, und unveröffentlichte Informationen, die mir vorliegen selten von Heilungen zeugen. Allerdings gehen wir davon aus mit einem Zyklus herunterregulierenden Therapieprinzip wirksame Heilung induzieren zu können.

Warum sehen wir so wenige Berichte über Heilungen?

Wahrscheinlich weil wir nicht genug down-regulierend therapieren das zentrale Couplet des Zyklus erreichen. Und möglicherweise noch durch einen zweiten Grund.



Ich habe kürzlich eine Publikation im The Townsend Letter for Doctors and Patients veröffentlicht die 10 verschiedene Substanzen bespricht, bei denen die Substanzkombination die Down-Regulierung sehr wirksam durchsetzt. Einige dieser Substanzen haben wir schon zuvor diskutiert :

Hoch-Dosis IV-Ascorbinsäure Infusion.

Hydroxocobalamin als ein Stickstoffoxidbinder.

Sauna-Therapie um das BH4-Niveau zu heben.

Hoch-Dosis Folat Therapie um 5-

Methyltetrahydrofolat zu erzeugen, einem mächtigen Peroxynitrit-Scavenger.

Es werden andere Substanzen in dieser Veröffentlichung diskutiert, die eine oder die eine oder andere Seite des Zyklus herunterregulieren.

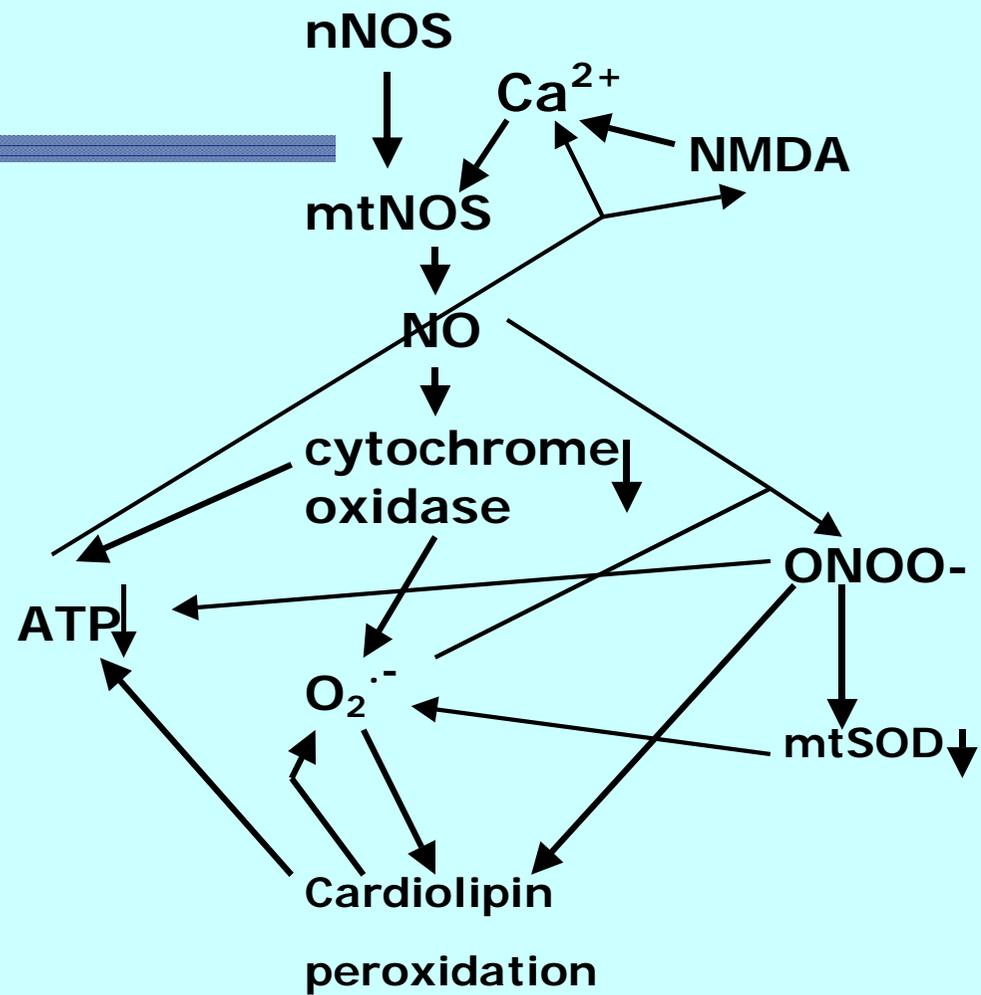
- 5. Relative Hochdosis –oraler Ascorbatpräparate (wahrscheinlich wird Peroxynitrit abgefangen und reduziert BH3 zurück zu BH4; aber wir haben keinen wirksamen Effekt der GTP Cyclohydrolase I Induktion**
- 6. Tetrahydrobiopterin oder seine Vorläufer, Sepiapterin oder Biopterin.**
- 7. Inosine, RNA oder D-Ribose, das den Purine-Nukleotidpools vergrößert und zur Harnsäureproduktion führt, das wiederum zur Anhäufung von Peroxynitrite Scavenger führt**
- 8. Vasoactive-Intestinales-Peptide, das die GTP-Cyclohydrolase I induziert, die zur vergrößerter De Novo-Synthese von BH4 führt.**
- 9. Reduziertes Glutathione, nasales Spray, IV, inhaliert, oder liposomal: Reduziert BH2 zu BH4.**
- 10. Ellagic Säure, einige Flavonoide und andere Polyphenol Antioxidantien, die die Bruchstücke des Peroxynitrits binden können: Können die Oxidation von BH4 reduzieren.**

Es ist meine Hoffnung und Erwartung, dass wir durch Hinzufügen einiger dieser Substanzen, tatsächlich das zentrale Konzept des Zyklus senken, und dazu übergehen, einige echte Heilungen von NO/ONOO-Zykluserkrankungen zu erzielen. Die Allergie-Forschungs-Gruppe wird einige Substanzen mit dieser Zielsetzung entwickeln und eine zweite Phasentherapie herstellen. So trage ich die Hoffnung, dass wir eine Gruppe Konzept des Zyklus zu senken.

Eine Frage, ich offen lassen werde ist, ob dies gerade eher meinen Optimismus widerspiegelt oder ob dies wirklich geschehen wird. Ich kenne zweier Individuen, die glaubwürdig versichern geheilt worden zu sein, durch das Hinzufügen von Substanzen die den Zyklus absenken. Das ist eine furchtbar kleine Zahl, und große Skepsis ist hier sicherlich angebracht.

Bevor ich die Frage der Therapie und möglichen Heilungen, verlasse möchte ich dem Rat von Alfred North Whitehead folgen der schrieb „Suche Einfachheit und misstraue ihr,,
Auch wenn der Ansatz, den ich bisher versucht habe zu ~~umreizen, einige Leute heilt~~, ist es wohl nicht wahrscheinlich, dass er Alle heilt. Haben wir noch einige wichtige Aspekte des NO/ONOO-Zyklus übersehen, die trotz Hinzufügen der therapeutischen Ansätze nicht zum Herunterregulieren führen ?

Ich glaube, dass wir einen wichtigen Teil des Zyklus bislang noch nicht berührt haben und jener Teil wichtig in Bezug auf die Therapie sein kann. Dieser Teil bezieht sich auf die Generation von Stickstoffoxid ins Mitochondrien, über die mitochondrialen Stickstoffoxid-Synthase, mtNOS genannt, eine Form der nNOS-Stickstoffoxid-Synthase, die ins Mitochondrion transportiert wird.



Agents for possible down-regulation of mtNOS responses

Agents

Probable mode of action

Agents	Probable mode of action
Thyroid hormone (T3)	T3 lowers both nNOS transcription of its transport into the mitochondrion to form mtNOS; Thyroid hormone has been used in Jacob Teitelbaum's therapy for CFS/ME and FM patients; he uses it to raise thyroid hormone levels in patients from low or low normal into mid or upper normal ranges
Oxygen, either normobaric or low hyperbaric	Acts both to lower mtNOS activity and to compete with NO for the cytochrome oxidase (COX) enzyme, helping raise its activity; treatment should be used with care
Sauna therapy	Cold raises mtNOS activity while warmth lowers it; this is probably mediated through the role of Hsp90 protein in lowering mtNOS activity; this may be, then, an additional mode of action of sauna therapy
Phospholipids	This is the basis of Dr. Garth Nicolson's NT factor treatment, carefully prepared, unoxidized phospholipids are used as a precursor to regenerate unoxidized cardiolipin

Es ist interessant, dass alle vier der hier vorgeschlagenen Behandlungen, um mtNOS-Reaktionen zu senken, in der Behandlung von CFS/ME, FM- und/oder MCS-Patienten eingesetzt worden sind.

Es mag andere Substanzen geben, die künftig attraktive Möglichkeiten darstellen, einschließlich der Superoxid-Dismutase und auch Stickstoff Oxid-Synthase-Hemmstoffe falls sie jemals auf dem Markt angeboten werden sollten. Diese Substanzen zielen auf eine Absenkung der mtNOS-Aktivität.

- 1. Tinnitus**
- 2. Postbestrahlungs-Syndrom**
- 3. Multiple Sklerose (MS)**
- 4. Autismus**
- 5. Übertrainings Syndrom**
- 6. Silikon-Implantat Syndrom**
- 7. Sudeck Atrophie**
- 8. Post-Herpes Neuralgie (Schmerz)**
- 9. Chronisches Schleudertrauma**
- 10. Amyotrophe laterale Sklerose (ALS)**
- 11. Parkinson Krankheit**
- 12. Alzheimer Krankheit**
- 13. Asthma**
- 14. Colon iritabile**
- 15. Schizophrenie**

Haupt Paradigmen der Erkrankung:

1. **Infektionskrankheiten**
2. **Genetische Krankheiten**
3. **Ernährungs Störungen**
4. **Hormon-Funktionsstörungen**
5. **Allergien**
6. **Autoimmun Krankheiten**
7. **Somatisches Veränderung/Auswahl (Krebs)**
8. **Ischämische kardiovaskuläre Krankheiten**
9. **Amyloid (einschließlich Prion) Krankheiten**
10. **NO/ONOO-Zykluskrankheiten**