
Der NO/ONOO- Zyklus : Grundlagen des Mechanismus und Auswirkungen beim chronischen Fatigue syndrome und Fibromyalgie

- Martin L. Pall
- Professor Emeritus of Biochemistry and Basic
Medical Sciences
 - Washington State University
 - martin_pall@wsu.edu



„Die Erklärung des Unerklärten: Krankheits-Paradigma für das Chronische Erschöpfungs-Syndrom (CFS), Multiple Chemische Sensitivität (MCS), Fibromyalgia, Posttraumatische Belastungs-Syndrome, Golfkriegs-Syndrom und Andere." Martin L. Pall, Harrington-Park-Presse (früher Haworth).

Die Vorstellung das **CFS, MCS und PTSD** sowie **FM** und einige andere Krankheiten eine gemeinsame Ätiologie haben könnten ist von Müller beschrieben worden. Er stellte die Frage: "**Stehen wir an der Schwelle einer neuen Krankheits-**" **Theorie?**
Toxicol Indust-Gesundheit 1999;15:284-29

Zum Beispiel folgerten Buchwald und Garrity
in einer Studie CFS, MCS- und FM Studie:

"trotz ihrer unterschiedlichen diagnostischen Merkmale, und
der limitierten Daten kann es sich bei diesen Syndromen um
ähnliche wenn nicht identische Bedingungen handeln...."

Erz-Intermed 1994; 154: 2049-2053.

Donnay und Ziem folgerten, dass „ CFS,
FM und MCS nur unterschiedliche
Aspekte einer gemeinsamen medizinischer
Kondition widerspiegeln.,,

J Chronic Fatigue Syndr 1999;5:71-80

Table 1: The stressors implicated in the initiation of these illnesses are summarized.

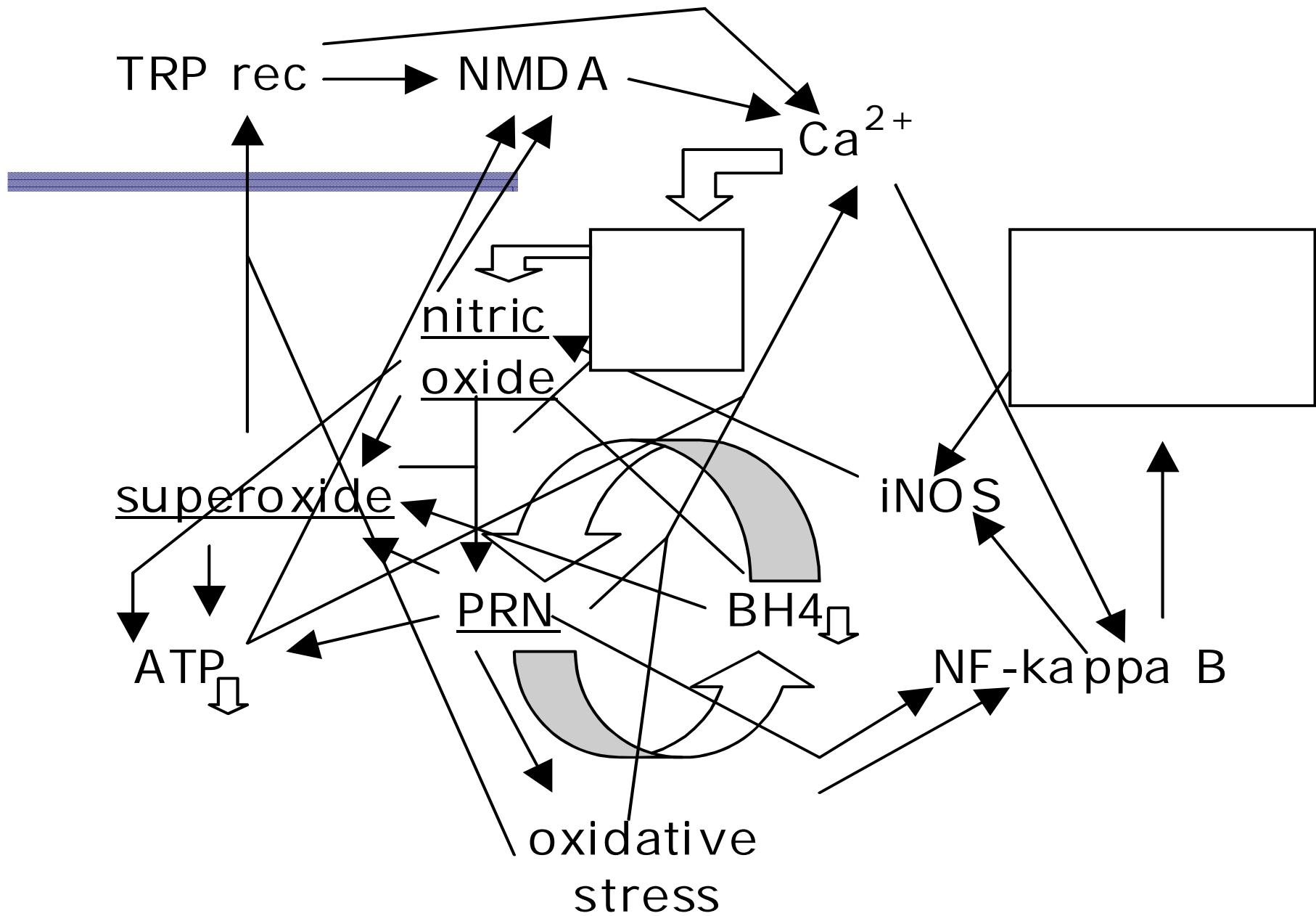
Illness	Stressors Implicated in Initiation of Illness
Chronic fatigue syndrome	Viral infection, bacterial infection, organophosphorus pesticide exposure, carbon monoxide exposure, ciguatoxin poisoning, physical trauma, severe psychological stress, toxoplasmosis (protozoan) infection, ionizing radiation exposure
Multiple chemical sensitivity	Volatile organic solvent exposure, organophosphorus/carbamate pesticide exposure, organochlorine pesticide exposure, pyrethroid exposure; hydrogen sulfide; carbon monoxide; mercury
Fibromyalgia	Physical trauma (particularly head and neck trauma), viral infection, bacterial infection, severe psychological stress, pre-existing autoimmune disease
Post-traumatic stress disorder	Severe psychological stress, physical (head) trauma

Im ersten Abschnitt werde ich nun die Theorie der Ätiologie diskutieren. Diese konzentriert sich auf Stickstoffoxid und sein Oxidations-Produkt-Peroxynitrit, ein starkes oxidant.



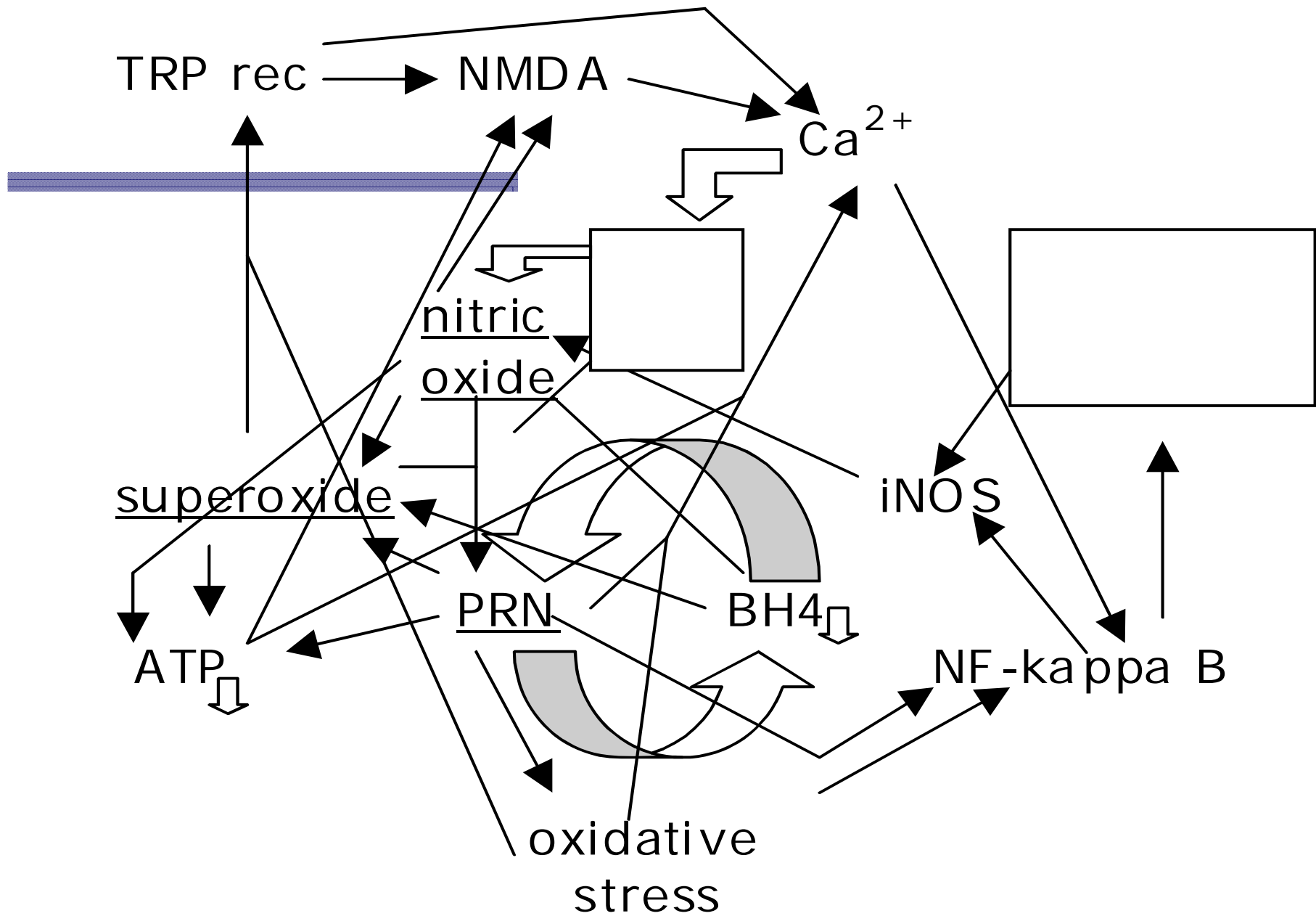
Stickstoff+Superoxid ---> Peroxynitrit

Oxid



Fünf Prinzipien

1. **Kurzfristige Stressoren initiieren diese Multisystemkrankheiten durch zunehmender Stickstoff Oxid-Synthase-Aktivität und/oder anderen Zykluselementen.**
2. **Die Zunahmen an NO und Peroxynitrit initiieren den NO/ONOO-Zyklus, der dann diese chronischen Krankheiten verursacht. Die Elemente des Zyklus werden alle vermehrt exprimiert.**
3. **Die Symptome und Zeichen dieser Krankheiten werden von den vermehrten Elementen des NO/ONOO-Zyklus, Stickstoffoxid, Superoxid, Peroxynitrit, NF-kB, Oxidative-Belastung, Vanilloid-Aktivität, NMDA-Aktivität, etc. verursacht.**
4. **Die Grundlage dieses biochemischen Zyklus bleibt lokal ab, weil die Wirkung von Stickstoffoxid, Superoxid und Peroxynitrite aufgrund der kurzen HWZ lokal beschränkt bleibt und der negativer Rückkopplungsmechanismus systemische Reaktionen verhindert.**
5. **Die Therapie sollte sich darauf konzentrieren den Ablauf des NO/ONOO-Zyklus herunter zu regulieren, als auf symptomatischer Therapie der Symptome.**





Es gibt drei Beweise für die Realität des NO/ONOO-Zyklus.

- 1. Versuche, mit Drogen, die auf den Stickstoffoxid Mechanismus wirken (Nitroglyzerin und Nitroprusside) haben gezeigt, dass die Stickstoffoxidsynthese sich über die NO-Synthetase vergrößert.**
- 2. Alle Elemente des Zyklus sind an der Generierung der Hyperalgesia beteiligt. Dieser Zyklus kann außer durch den Einfluß von NO/ONOO- nur schwer bzw. gar nicht erklärt werden.**
- 3. Die Anregung von NMDA führt zu Aktivitätszunahmen aller beteiligter Zykuselemente. Auch diese Beobachtung ist ohne den NO/ONOO-Zyklus nur schwer zu erklären.**

Ich werde nun das umfassende biochemische Muster diskutieren dass die Existenz des NO/ONOO-Zyklus als auch seine zentrale Rolle für die Äthiologie vieler unterschiedlicher Krankheiten beweist. Dabei ist es leicht den Durchblick im Wald vor lauter Bäume zu verlieren. Wir haben schon den Zyklus diskutiert.

Die 30 Pfeile des Zyklus repräsentierten Mechanismen sind die in Biochemie und Physiologie grundlegend akzeptiert werden. Das Diagramm stellt eine Reihe von interagierenden Zyklen dar, dessen kollektive Struktur eine Herausforderung zur Intervention darstellen. Es zeigt sich hierdurch, wie schwierig es ist chronische Krankheiten zu behandeln oder sogar zu heilen.

Wir haben schon drei Beweise für die Existenz des Zyklus diskutiert. Wir haben auch die Tatsache besprochen, dass die Einflußfaktoren des Zyklus auf akzeptierten Grundlagen der Biochemie und Physiologie aufgebaut sind.

Ich will mich nun in meinen nächsten 2 oder 3 Folien auf die Eigenheiten allgemeinen des Zyklus konzentrieren und wie sie zu den vermuteten Zykluskrankheiten beitragen. Das umfassende Muster beweist sowohl die Existenz des NO/ONOO-Zyklus als auch seine ätiologische Rolle bei vielen unterschiedlichen Krankheiten. Es gilt zunächst den Beweis für den NO/ONOO- Mechanismus zu liefern. Der Zyklus ist die einzige Erklärung, die wir nach meinem Wissen als nachvollziehbares Modell für die Erklärung dieser Krankheiten haben.

Alle Erkrankungsformen, die wir hier nun diskutieren werden (und auch viele Andere mehr), werden von kurzfristigen Stressoren ausgelöst. Es stellt sich die Frage wie kurzfristige Stressoren chronische Erkrankungen auslösen können Diese Frage wird viel zu selten gestellt.

Es handelt sich bei den Krankheiten um vorwiegend chronische Erkrankungen. Es stellt sich die Frage nach dem Mechanismus der Chronifizierung. Die Gegenüberstellung von kurzfristigem Stressor und chronische Krankheit lässt die Frage offen: Welches andere Modell als ein negativer Zyklus (ONOO-) kann diesen Mechanismus erklären?

Wenn man diese verschiedenen Krankheiten analysiert, stellt man fest, dass Elemente des Zyklus vermehrt auftreten: Diesen Erkrankungen ist die Erhöhung von Stickstoffoxid, Peroxynitrit, der Oxidative Stress, und die vermehrte Cytokineexpression, NF-kappaB-Aktivitäts-Erhöhung, mitochondriale Funktionsstörung und die übermäßige NMDA-Aktivität gemeinsam. Dieses Muster ist wirklich in allen beschriebenen Syndromen konsistent. Die Reduktion an BH4 ist auch in Studien beschrieben worden, obwohl nur relativ wenige Studien hierzu veröffentlicht worden sind.

Wie können wir dieses Muster der Aktivierungssteigerung von Zykluselementen erklären, wenn der Zyklus selbst nicht in sich vermehrt aktiviert wird?

Bitte behalten Sie die Frage in Erinnerung, wenn wir uns nun bestimmte mögliche NO/ONOO-Zykluskrankheiten anschauen.

Schauen wir uns das chronisches Erschöpfungs-Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (CFS/ME) als eine mutmaßliche NO/ONOO-Zykluskrankheit an:

Es gibt neun unterschiedliche kurzfristige Stressoren, die einige Fälle von CFS/ME initiieren sollen: Vielfach sind Virus-Infektionen; Bakterieninfektionen; körperliches Trauma; strenge psychologische Belastung; Toxoplasmosis (Protozooninfektion); Ciguatoxin-Vergiftung; heftige psychologische Belastung; Kohlenmonoxidexposition und ionisierende Strahlenbelastung als Auslöser beschrieben.

Die Infektionen und ionisierende Strahlenbelastung reagieren alle über iNOS-Aktivitäts Steigerung und NF-kappaB-Aktivierung während die anderen mindestens zum Teil durch übermäßiger NMDA-Aktivität zu Stande kommen. Sie alle haben dann die Kapazität, den Zyklus zu initiieren. Mir ist keine andere Erklärung bekannt, die wie diese Stressoren eine Antwort im Körper erzeugen können.

Sind NO/ONOO-Zykluselemente in CFS/ME erhöht?

Es sind 20 unterschiedliche Veröffentlichungen über die Belastung durch Oxidativen Stress in CFS/ME publiziert und die Hälfte berichtet über mitochondrial Funktionsstörung. Es gibt zwei Studien, eine von ihnen von mir publiziert, über Stickstoffoxiderhöhung und es dort sind drei andere Publikationen, über die Erhebung einer Markierung von iNOS-Enzymen zitiert. Viele Studien berichtend dass eins oder mehr der Entzündungs-Zytokine auftreten und es gibt auch Aussagen dass CRP ein anderer Entzündungsmarker erhöht auftritt. Es liegen uns Studien vor, die von einer NF-kappaB-Aktivitätserhebung berichten. Es werden auch Beobachtungen veröffentlicht die andeuten, dass die NMDA-Aktivität erhöht wird. Dr. Tapan Audhya hat unveröffentliche Daten, dass BH4 in CFS/ME reduziert auftritt bzw. dass Peroxinitrit vermehrt produziert wird. Allerdings liegen keine weiteren Studiendaten hierzu vor.

Im Allgemeinen haben wir Daten die unsere Hypothese des NO/ONOO-Zyklus bestätigen, und dafür sprechen dass der NO/ONOO-zyklisch verläuft. Hier ist es wieder wichtig zu fragen, wenn der Zyklus nicht die Erklärung für dieses Muster beweist, was dann?

Es gibt auch andere Arten von Studien, die mehrere Elemente des Zyklus beim CFS/ME Syndrom diskutieren

Diese kommen von:

- 1. Studien über genetische Suszeptibilität für CFS/ME**
- 2. Modellstudien von CFS/ME im Tierversuch**
- 3. Studien zur Genexpression und**
- 4. klinische Studien welche die Abregulierung des NO/ONOO- durch spezifische Agentien beschreiben.**

Ich werde die klinischen Beweise zur Abregulierung des NO/ONOO- diskutieren wenn ich meinen Vortrag über später Therapie halte, zuvor werde ich aber auf die anderen drei Punkte eingehen.

Genetic Studies of Susceptibility to CFS/ME

<p>Five studies, 3 by Torpy et al on the cortisol binding protein and one on HPA axis control genes and one on the glucocorticoid receptor gene</p>	<p>All five studies imply that lowered cortisol function produces increased susceptibility to CFS/ME. This is most likely due to the role of cortisol in lowering iNOS induction, such that lowered cortisol will produce elevated nitric oxide levels.</p>
<p>Vladutiu and Natelson showed that increased ACE (angiotensin converting enzyme) appears to produce increased susceptibility to CFS/ME</p>	<p>Angiotensin II, the product of ACE, is known to act by inducing increased activity of NAPDH oxidase, which produces superoxide. This is known to produce increases in peroxynitrite and consequent depletion in BH4 pools.</p>
<p>Carlo-Stella et al studied TNF-α alleles and IFN-γ alleles. Metzger et al studied IL-17 alleles</p>	<p>In each case, pro-inflammatory alleles lead to increased susceptibility to CFS/ME. This implies that inflammatory biochemistry plays an important role.</p>

Genetic Studies of Susceptibility to CFS/ME

<p>Boles et al, in two studies, showed increased occurrence of CFS/ME-like symptoms in those carrying maternally inherited mutations in the mitochondrial genome</p>	<p>There are two possible interpretations to these studies: Possible role of energy metabolism dysfunction and also possible role of increased mitochondrial superoxide generation. Boles (personal communication) suggests that the latter is correct.</p>
<p>Ehlers-Danlos syndrome mutations associated with increased susceptibility to CFS/ME</p>	<p>May be due to vascular changes and consequent lowered tissue oxygenation and subsequent lowered energy metabolism.</p>

Tierische Modellstudien von CFS/ME haben die Bedeutung folgender Punkte dargestellt:

- 1. Bakteriumextrakte (Toxine) initiieren Prozesse die das Stickstoffoxidniveau erhöhen**
- 2. Ein erhöhtes Niveaus von Entzündungs-Zytokinen**
- 3. Mitochondriale Funktionsstörung im Gehirn**
- 4. Erhöhte Oxidative-Belastung (Oxidativer Stress)**
- 5. Symptom-Verbesserung mit Antioxidantien-Therapie.**

Alle dieser fünf sind natürlich im Zusammenhang mit dem NO/ONOO-Zyklus zu sehen.

Genetische Studien von drei unterschiedlichen Laboratorien haben für CFS/ME belegt:

- 1. Gestörten Energie-Metabolismus
einschließlich mitochondrial Funktionsstörung**
- 2. Chronische entzündliche Reaktion**
- 3. Neuronal-Funktionsstörung einschließlich
Übererregung**

**Alle dieser fünf sind natürlich im Zusammenhang
mit dem NO/ONOO-Zyklus zu sehen.**

Wo stehen wir nun mit Bezug auf den CFS/ME Zyklus und wie weit sind wir unter Berücksichtigung der fünf in meiner Einführung erwähnten Prinzipien des NO/ONOO-Zyklusmechanismus gekommen?

Wir haben diskutiert, dass jedes der Stressoren das erste Prinzip unterstützt und ich habe für umfassende Beweise für das zweite Prinzip beigetragen- nämlich dass die verschiedenen Zykuselemente bei CFS/ME erhöht sind. Genetische Studien zur Suszeptibilität (Empfindlichkeit) untermauern auch die kausale Beteiligung einiger Zykuselemente – an der Ätiologie von CFS/ME .

Das fünfte Prinzip, das NO/ONOO-Zykluskrankheiten mit abregulierenden Agenten behandelt werden sollte, wird später in der Therapiediskussion aufgenommen.

Das vierte Prinzip, dass der erste Mechanismus lokalisiert ist, wird mit Gehirnaufnahmen, bei denen man die biochemischen Prozesse direkt im Gewebe darstellen kann bewiesen. Dies wird besonders in den von Natelson und seinen Kollegen veröffentlichten MRI-Studien bewiesen, bei denen massive Schwankungen im Gehirngewebe bei verschiedenen CFS/ME-Patienten gezeigt werden konnten.

Diese Schwankung erklären wahrscheinlich auch die die massiven Unterschiede, die man bei CFS Patienten sieht.



Symptom oder Zeichen:

Abspannung

**Immun-Dysfunktion-
niedrige NK-Zelle**

Superoxid

Funktion

**Lernend und Gedächtnis
in Gehirn**

Orthostatische Intoleranz

**Schmerz (oft multi-
Organ)**

Depression

Vermutete Ursache:

Peroxyinitrit beeinflusst den Energie Metabolismus

Inflammatorische Zytokineantwort, oxidative-Belastung,

Gehobenes Niveau an Stickstoffoxid, geringe Energie

**NOxid-vermittelte Stickstoff-Vasodilation und
Stickstoffoxideinfluss auf autonome Aktivität des
Nervensystems.**

**Durch alle Elemente des NO/
ONOO-Zyklus auslösbar**

Inflammatorische Zytokine, Stickstoffoxid



Symptom:

Besorgtheit, Angst

Vermutete Ursache:

Übermäßige NMDA-Aktivität in der Amygdala-Region des Gehirns

**Schlaf-Funktionsstörung Inflamm. Zytokine
Stickstoffoxid;
NF-kB-Aktiierung**

Oxidative-Belastung Peroxynitrit

**Abnormes SPECT Durch Peroxynitrit ausgelöster oxidativer
Stress**

**Aufnahmen (Gehirn) Einfluß auf die Gehirndurchblutung durch
Peroxynitrit**

**Abnorme PET
Aufnahmen**

**Energie-Metabolismus wird unter Peroxy-
nitrit beeinflusst (siehe oben)**



Es gibt auch Mechanismen, mit Auswirkung auf bestimmtes Gewebe wie z.B. das Gehirn die durch den NO/ONOO-Zyklus ausgelöst werden und zur Multiple chemischer Sensitivität (MCS), Fibromyalgie- und posttraumatischer Belastungsstörung beitragen. Jedes dieser Mechanismen wird in Details in meinem Buch diskutiert. Diese Störungen werden durch Auswirkung des NO/ONOO-Zyklus auf ein bestimmtes Gewebe im Körper verursacht (lokaler Mechanismus).

Entsprechend der Definition von Carruthers-et al (Kanada) für CFS und auch von Jason und anderen, ist DAS charakteristischstes Symptom von CFS Erschöpfung nach körperlicher Anstrengung, Die erhebliche Erschöpfung nach körperlicher Anstrengung ist also für CFS pathognomonisch. Paul Cheney erklärte mir das dies auf den Mangel einer entsprechenden Cortisolantwort zurück zuführen sei. Ottenweller et al (2001) berichteten über ein ähnliches Muster und es gibt auch Evidenz von Demitrack et al (1998) und Adler et al (2002) für eine spezifische Änderung der HPA-Achsenfunktion bei CFS. Diese Änderung der HPA-Achsenfunktion bei CFS unterscheidet sich von der bei FM MCS, PTSD und vielen andere chronische Krankheiten beobachteten HPA-Achsenfunktion.

Man kann davon ausgehen, dass das geringere Cortisol-Niveau bei CFS/ME nach verstärkter iNOS-Aktivierung zur verstärkter NO Produktion im Gewebe führt. Daher ist eine reduzierte Cortisol-Antwort dafür verantwortlich den NO/ONOO-Zyklus zu erhöhen und damit alle Symptome von CFS/ME zu verschlimmern.

Diese Interpretation der Erschöpfung nach körperlicher Belastung bleibt eine Hypothese, weniger gut sind dabei die vielen anderen Aspekte des NO/ONOO-Zyklus bei CFS/ME erklärbar. Trotzdem ermöglicht es eine wichtige Voraussage.

Darin verbindet sich die Möglichkeit bestimmte Tests für Biomarker für CFS/ME zu suchen und bestimmte, objektiv messbare Reaktionen zu bestimmen. In meinem Buch (Kap. 5) und in meiner jüngsten Rezension zu CFS/ME-Studien, bin ich auf solche Marker bei CFS/ME-Patienten eingegangen.

Die Daten für Fibromyalgie ähneln denen von CFS/ME, obwohl es einige Gebiete gibt, die für CFS/ME aber nicht für Fibromyalgia zutreffen. Damit können in den meisten Fällen, ätiologie Unterschiede hinsichtlich des NO/ONOO-Zyklus durch verfügbare Studien erklärt werden.

Lassen Sie uns nun betrachten wie die fünf Prinzipien die dem Paradigma des NO/ONOO-Zyklus zu Grunde liegen, auf die Fibromyalgie sich übertragen lassen.

Die verschiedenen kurzfristigen Stressoren für Fibromyalgie schließen Infektionen, Trauma, zumeist Virus aber ab und zu auch Bakterien und körperliche Traumata, besonders Kopf- und Halstrauma ein. All diese können Stickstoffoxid im Körper vermehren. Ebenfalls starke psychologische Belastungen, können Fibromyalgie auslösen.

In einigen Fällen wurde die Fibromyalgie sekundär nach Autoimmunerkrankungen wie z.B. Lupus beobachtet. Dabei sind entzündliche Prozesse Auslöser der Fibromyalgie.

Schilddrüsenunterfunktion hat in einigen Fällen Fibromyalgie ausgelöst. Hypothyreosen fördern die Stickstoff Oxid-Synthase-Aktivität in Mitochondrien.

All diese sind konsistent mit dem ersten Prinzip.

Mindestens 9 Studien berichten über eine **Oxidative-Belastung bei Fibromyalgie** und die gleiche Zahl berichtet, dass das **Zytokine-Aktivitätsniveau angehoben wurde.**

12 Studien berichten über **mitochondriale Funktionsstörung**. Und zwei andere Studien berichteten über **eine Zitratanreicherung, eine mögliche Konsequenz von Mechanismen, die zu reduzierter Aconitase-Aktivität führten.**

Es gibt eine Vielzahl von Studien (mindestens ein Dutzend), die zeigen, dass NMDA-Antagonisten und andere Agenten, die die NMDA-Aktivität senken, substantielle Verbesserungen bei Fibromyalgie Patienten erzeugen. Dies lässt sehr stark vermuten, dass das NMDA-Niveau bei Fibromyalgie erhöht wird und dass solche Vorgänge sehr wichtige ursächliche Funktionen bei diesem Erkrankungsbild übernehmen.

Das **Stickstoffoxidniveau bei Fibromyalgie** wird unterschiedlich bewertet: **Zwei Studien berichten über eine Steigerung der NMDA-Aktivitätsniveau** zwei Studien kommen nicht zu diesem Ergebnis.

Eine einzelne Studie berichtend über die erhöhte NF-Kappa-B-Aktivität bei Fibromyalgie

Drei Studien berichten über eine Steigerung der TRPV1-Aktivität, einem Aspekt der nur relativ selten bei diesen Krankheiten studiert wurde.

Auf welche Daten wir uns auch immer beziehen, für Fibromyalgie Patienten scheint NO/ONOO-Zyklus mit seinen Elementen eine Rolle zu spielen.

Die Einzelheiten zur Therapie werde ich in meiner letzten Präsentation erörtern.

Reported apparent genetic susceptibility in fibromyalgia

Lowered glucocorticoid receptor activity	Consistent with action of glucocorticoids including cortisol in repressing iNOS induction; consistent with role of nitric oxide in fibromyalgia
MEFV gene effects	Interpreted in terms of inflammatory cytokine, including IL-1 β role in initiating cases of fibromyalgia.
OLETF rat as a fibromyalgia model	Phenotype is produced by increased angiotensin II action, leading to increased superoxide; effect of gene is blocked by angiotensin antagonists of superoxide dismutase mimic
COMT metabolism of catecholamines	Suggests neurological role
Adrenergic receptor gene	Suggests neurological role
Dopamine receptor gene	Suggests neurological role

Bei Fibromyalgie werden die selben lokalen Mechanismen beobachtet wie bei CFS/ME : In Gehirnaufnahmestudien bei denen die Gewebefeffekte direkt beobachtet werden können, sind Schwankungen der Gewebeaktivität darstellbar. Dies trifft auch in ähnlicher Form auf di Fibromyalgie zu, was die erheblichen Schwankungen der Fibromyalgie Symptome erklärt.

Das in fast allen Fällen betroffene Organ bei Fibromyalgie ist der Thalamus eine Region des Gehirns, die Region des Gehirns die eine besondere Rolle bei der Regulierung der Schmerzverarbeitung hat.

Der über mehrere Körperabschnitte verbreitete übermäßige Schmerz, der das kardinale Symptom der Fibromyalgie darstellt ist, stellt eine größere Herausforderung für einen NO/ONOO-Zyklus dar. Wie kann solcher über den Körper verbreiteter Schmerzcharakter nur über einen lokalen Mechanismus einer Körperregion erzeugt werden? Im Gegensatz zum übermäßigen Schmerz anderer Erkrankungen ist der Schmerzcharakter bei Fibromyalgie wie ein Schalter über den gesamten Körper einschaltbar.

Das Modell, das ich hier diskutieren werde, ist jene Wirkung des Zyklus auf dem Thalamus als Ursache für diesen generellen, übermäßigen Schmerz. Der Thalamus ist zwar nicht der einzige Teil des Gehirns, das bei Fibromyalgie beeinflusst wird, es scheint aber in den meisten Fällen der Fibromyalgie das betroffene Areal zu sein.

Andere Beweise stützen sich auf das Folgende:

Larson-et-al berichten von einer Zellaktivierung von Mastzellen im Thalamus bei Fibromyalgie-Patienten.

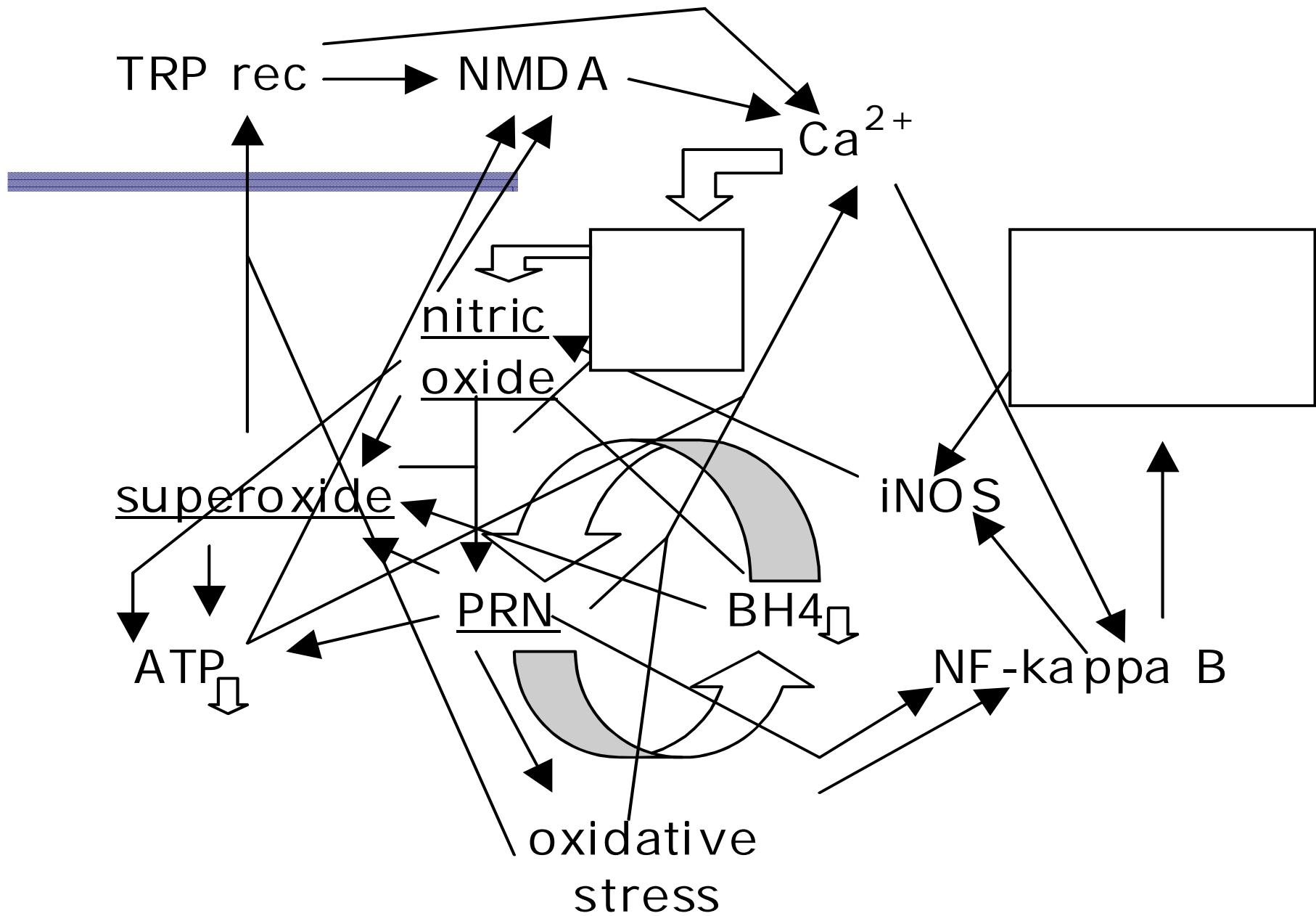
Stauds Gruppe und kürzlich auch das italienische Fibromyalgie Netzwerk haben das aufbauende Schmerzsyndrom in den dorsalen Hornregionen bei Fibromyalgie-Patienten beschrieben.

Diese Interpretation von Fibromyalgie-Schmerzen wird von einem Rattenmodell (Goettl 2002) gestützt, das reduzierte Serotoninspiegel- im ventrobasalen Thalamus nach vermehrter NMDA-Aktivität und bei erhöhtem Stickstoffoxidniveau beschreibt.

Es ist damit offensichtlich dass Fibromyalgie in den ersten vier Prinzipien des NO/ONOO-Zyklus verwurzelt ist. Es gibt auch einen guten Anhaltspunkt für den fünften Punkt des Prinzips dem Therapieprinzip, das wir später diskutieren werden.

Folglich sind sowohl Fibromyalgie als auch CFS/ME ausgezeichnete Beispiele für die Spielarten des NO/ONOO-Zyklus und dieser Zyklus stellt m.E. den einzigen Mechanismus dar, den verschiedene Forschungsgruppen ventilieren.

Wir werden den NO/ONOO-Zyklus im weiteren betrachten, wie MCS und andere Krankheiten hierdurch erklärt werden können.



1. Tinnitus
2. Postbestrahlungs-Syndrom
3. Sklerose (MS)
4. Autismus
5. Übertrainings Syndrom
6. Silikon-Implantat Verband Syndrom
7. Sudeck Atrophie
8. Post-Hepatisches Neuralgie (Schmerz)
9. Chronisches Schleuder Trauma
10. Amyotrophische lateral Sklerose (ALS)
 Parkinson Krankheit
12. Alzheimer Krankheit
13. Asthma
14. Reizdarm Syndrom

Paradigmen der größeren Krankheiten:

1. **Infektionskrankheiten**
2. **Genetische Krankheiten**
3. **Nährstoffmangel**
4. **Hormon-Dysfunktionen**
5. **Allergien**
6. **Autoimmun Krankheiten**
7. **Somatisches Veränderung/Beispiel (Krebs)**
8. **Ischemische kardiovaskuläre Krankheiten**
9. **Amyloid (einschließlich prion) Krankheiten**
10. **NO/ONOO-Zykluskrankheiten**