

Martin L. Pall
Professor emeritus für
Biochemie und Grundlagen
der Medizin



Wie heilt man Erkrankungen mit Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus?

Ansätze zur Heilung von chronischem Erschöpfungssyndrom/myalgischer Enzephalomyelitis, Fibromyalgie, multipler Chemikaliensensibilität, Golfkriegssyndrom und möglicherweise zahlreichen anderen Krankheiten

Martin L. Pall

Professor emeritus für Biochemie und Grundlagen der Medizin, Washington State University, und Forschungsleiter der The Tenth Paradigm Research Group
638 NE 41st Avenue, Portland, OR 97232-3312, USA

Tel (+1) 503 232 3883 E-mail martin_pall@wsu.edu

Der NO/ONOO⁻-Zyklus ist ein biochemischer Teufelskreis, von dem angenommen wird, Krankheiten wie chronisches Erschöpfungssyndrom/myalgische Enzephalomyelitis (CFS/ME), multiple Chemikaliensensibilität (MCS), Fibromyalgie (FM) und möglicherweise eine große Anzahl weiterer chronischer entzündlicher Erkrankungen zu verursachen. Die Chemie/Biochemie dieses Zyklus besagt, dass der Primärmechanismus lokal einwirkt, sodass in Abhängigkeit davon, wo im Körper der Primärmechanismus greift, eine Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen verursacht werden kann. Anhand von Studien konnte nachgewiesen werden, dass Mittel, die Elemente des Zyklus wie oxidativen Stress, Stickoxid, Entzündungsreaktionen, Dysfunktion der Mitochondrien, Verarmung von Tetrahydrobiopterin (BH₄) und NMDA-Aktivität dämpfen, klinische Verbesserungen bei CFS/ME- und FM-Patienten hervor-

rufen, die mit den Vorhersagen des Zyklusmechanismus vereinbar sind. Die vielversprechendsten Therapieansätze bieten wohl Behandlungsprotokolle mit mehreren Wirkstoffen, die auf verschiedene Aspekte des Zyklus abzielen.

Hierzu gehört ein Vitalstoffprotokoll, das vom Autor zusammen mit der *Allergy Research Group* entwickelt wurde. Allerdings konnten mit derartigen Protokollen mit mehreren Wirkstoffen bisher keine wesentlichen Heilungserfolge bei diesen Erkrankungen mit vermuteter Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus erzielt werden. Woran liegt das? In diesem Artikel stelle ich die Hypothese auf, dass die zentrale Paarung des Zyklus, nämlich das reziproke Verhältnis zwischen Peroxynitrit-Anstieg und BH₄-Verarmung, durch diese Protokolle mit mehreren Wirkstoffen nicht ausreichend herabreguliert wird. Es stehen zehn

Wirkstoffe/Wirkstoffklassen zur Verfügung, die jeweils die eine oder die andere Seite dieser zentralen Paarung herabregulieren. Somit ist zu mutmaßen, dass Behandlungen, die eine wirksame Herabregulierung beider Seiten der zentralen Paarung gleichzeitig bewirken, zusammen mit Protokollen mit mehreren Wirkstoffen, die andere Aspekte des Zyklus dämpfen, sowie das Vermeiden von Stressoren, die eine Heraufregulierung des Zyklus verursachen, zu einer höheren Anzahl an Heilungen dieser chronischen Erkrankungen führen werden.

Das grundlegende Konzept des Teufelskreises NO/ONOO⁻-Zyklus ist eigentlich sehr einfach: Er wird von verschiedenen kurzfristig auftretenden Stressoren eingeleitet, die sich gegenseitig verstärken. Dieser Zyklus verursacht dann in Abhängigkeit vom Ort des Auftretens unterschiedliche chronische Erkrankungen. Eine Behandlung und hoffentlich auch eine Heilung der durch den NO/ONOO⁻-Zyklus verursachten chronischen Erkrankungen ist aber nur dann möglich, wenn der Mechanismus des Zyklus in allen Einzelheiten verstanden ist. Und hier wird es allmählich sehr kompliziert.

Der NO/ONOO⁻-Zyklus* ist ein primär lokaler biochemischer Teufelskreis, der offenbar die zentrale Ursache von Multisystemerkrankungen wie chronischem Erschöpfungssyndrom/myalgischer Enzephalomyelitis (CFS/ME), multipler Chemikaliensensibilität (MCS), Fibromyalgie (FM) und posttraumatischer Belastungsstörung (PTSD) darstellt (1-7). Fälle aller vier Krankheiten haben zahlreiche gemeinsame Symptome und Anzeichen, der Verlauf ist aber auch von Patient zu Patient sehr unterschiedlich (1-4). Die Krankheiten treten bei bestimmten Patienten häufig gemeinsam auf, d. h., sie sind komorbid (1-4, 6, 7). Die hohe Schwankungsbreite beim Verlauf lässt sich dadurch erklären, dass der Zyklus primär lokal abläuft, was bedeutet, dass es aufgrund der Herde des NO/ONOO⁻-Zyklus in unterschiedlichen Geweben von Fall zu Fall zu andersartigen Gewebereaktionen kommt und damit auch zu anders gearteten Symptomen und häufig differenten Diagnosen (1-3).

* Der NO/ONOO⁻-Zyklus ist nach zwei seiner vielen Elemente, Stickoxid (NO) und Peroxynitrit (ONOO⁻) benannt und wird „No, Oh No“ (auf Deutsch: Nein, oh nein) ausgesprochen.

Abb. 1 zeigt ein Diagramm des NO/ONOO⁻-Zyklus. Jeder der Pfeile in Abb. 1 repräsentiert einen oder mehrere Mechanismen, durch den bzw. die ein Element des Zyklus ein anderes verstärkt. Insgesamt sind 30 Einzelmechanismen an dem Zyklus beteiligt, die meisten sind umfassend belegte, bekannte biochemische und physiologische Abläufe (1-3). Die drei Mechanismen, die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung meines Buches (1) am wenigsten gründlich belegt waren, konnten in der Zwischenzeit wesentlich geklärt werden (2). Somit enthält der Mechanismus des NO/ONOO⁻-Zyklus an sich kaum wirklich Neues, allerdings erzeugen die einzelnen Mechanismen zusammengenommen mehrere miteinander in Wechselwirkung stehende Teufelskreise, was die Chronizität der Erkrankungen, die Herausforderungen bei ihrer Behandlung und zahlreiche andere wichtige Faktoren erklärt (1-7).

Im Zentrum des Zyklus steht die Reaktion der beiden freien Radikale Stickoxid und Superoxid zu Peroxynitrit (in Abb. 1 abgekürzt als PRN) im Körper. Peroxynitrit, ein wirksames Oxidationsmittel, erzeugt oxidativen Stress (unten Mitte, Abb.1). Auf der rechten Seite in Abb.1 sind eine Reihe von Entzündungsreaktionen aufgeführt, u.a. ein Anstieg des Transkriptionsfaktors NF-κB, die vermehrte Bildung proinflammatorischer Zytokine (im Kasten oben rechts) und die Induktion der induzierbaren Stickoxidsynthase (iNOS). Diese geben an, dass ein Großteil der Entzündungskaskade bei Krankheiten mit Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus zumindest mäßig beschleunigt ist.

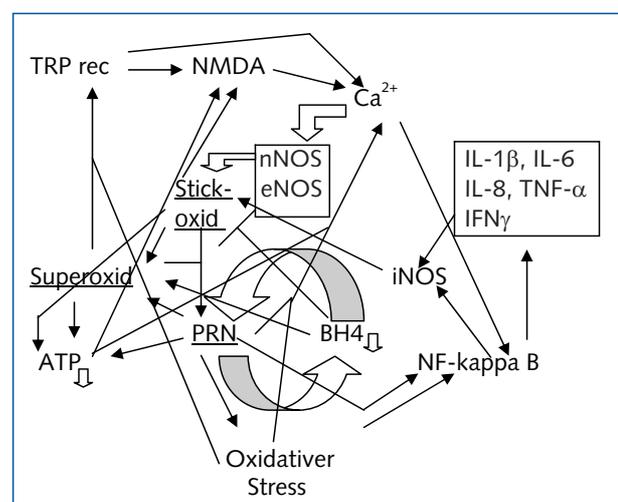


Abb. 1. Diagramm des NO/ONOO⁻-Zyklus

Die erhöhte Aktivität der Stickoxidsynthase muss nicht nur auf die iNOS-Induktion zurückzuführen

sein, auch der calciumabhängige Anstieg der beiden Stickoxidsynthasen nNOS und eNOS (oben Mitte) spielt hier eine Rolle. Mehrere Mechanismen führen zu einem sowohl intra- als auch extramitochondrialen Anstieg von Superoxid (Mitte links). Die mitochondriale Dysfunktion wiederum resultiert in einem langsameren Energiestoffwechsel und einer Verarmung an ATP, der Energiewährung der Zelle (unten links). Ein weiteres wichtiges Element des Zyklus ist die erhöhte Aktivität an den NMDA-Rezeptoren, was das Phänomen Exzitotoxizität (Abb. 1, oben) bewirkt. NMDA-Rezeptoren wurden in erster Linie im zentralen Nervensystem untersucht, sind aber in sowohl neuronalem als auch nicht neuronalem Gewebe weit verbreitet (8) und spielen somit im NO/ONOO⁻-Zyklus, der ja in den verschiedensten Körperregionen ablaufen kann, eine erhebliche Rolle.

Der wahrscheinlich wichtigste Teil des Zyklus ist das reziproke Verhältnis zwischen dem Anstieg an Peroxynitrit (abgekürzt PRN) und der Verarmung der Verbindung Tetrahydrobiopterin (BH4) (siehe Abb. 1, Mitte bis unten Mitte) – von mir als zentrale Paarung (engl. central couplet) bezeichnet. Peroxynitrit oxidiert BH4 in physiologisch relevanten Konzentrationen (9, 10), was zu einer BH4-Verarmung führt (9-11). BH4 ist ein Cofaktor der Stickoxidsynthasen, was bedeutet, dass es bei einem BH4-Mangel zu einer NOS-Entkopplung und damit zur Produktion von Superoxid anstatt Stickoxid kommt. Bei einer partiellen Entkopplung kommt es zu einer Reaktion von Superoxid mit von noch nicht entkoppelten Enzymen produziertem Stickoxid, wodurch weiteres Peroxynitrit gebildet wird. Da die Reaktion von Superoxid mit Stickoxid ausgesprochen schnell abläuft, man spricht hier von Diffusionssteuerung (engl. diffusion controlled), kann die Produktion beider Moleküle durch benachbarte Enzyme ein besonders wirksamer Weg zur Erhöhung der Peroxynitrit-Konzentration sein. Die partielle Entkopplung senkt somit zwar die Produktion von Stickoxid, erhöht aber wahrscheinlich die Produktion von Peroxynitrit, dem Mittelpunkt des größeren NO/ONOO⁻-Zyklus (1-3, 11). Das bei einer derartigen partiellen Entkopplung produzierte Superoxid spielt eine wesentliche Rolle bei der Produktion von Peroxynitrit. Es sei angemerkt, dass die Produktion von Superoxid in großer Entfernung zur Produktion von Stickoxid einen sehr viel weniger wirksamen Anstieg der Peroxynitrit-

Konzentration verursacht. Der Grund hierfür ist der hohe Gehalt des Enzyms Superoxiddismutase in Zellen und extrazellulärer Flüssigkeit, das Superoxid in großen Mengen abbaut, ehe es zu weit weg vom Syntheseort transportiert werden kann.

Auch Foxton et al. (12) haben auf die Bedeutung des reziproken Verhältnisses von Peroxynitrit-Anstieg und BH4-Verarmung (11), was als zentrale Paarung bekannt ist, hingewiesen, und zwar in Verbindung mit neurodegenerativen Krankheiten, d. h. Krankheiten, die vermutlich ebenfalls Folgen der Wirkung des NO/ONOO⁻-Zyklus sind (1).

Hinweise zum Beleg des Mechanismus des NO/ONOO⁻-Zyklus

Es liegen zahlreiche eindeutige Hinweise vor, die eine Ätiologie der Multisystemerkrankungen CFS/ME, MCS, FM und PTSD unter Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus belegen. Hierzu gehören insbesondere:

1. Es sind insgesamt 17 unterscheidbare kurzfristig auftretende Stressoren bekannt, die Fälle einer oder mehrerer der besprochenen Krankheiten einleiten. Es ist auch bekannt, dass alle 17 Zykuselemente stimulieren können, was bekanntermaßen oder vermutlich zu einem Anstieg von Stickoxid und Peroxynitrit führt (1-3). Sie können also den Zyklus über diese Mechanismen einleiten.
2. Die verschiedenen Zykuselemente sind in der chronischen Phase der Krankheit nachweislich bei mindestens einer und in den meisten Fällen allen vier dieser Erkrankungen erhöht.
3. Bei genetischen Studien zur Anfälligkeit wurden mehrere Aspekte des Zyklus angetroffen (1-3).
4. Die Rolle des Zyklus bei CFS/ME, PTSD und MCS wurde in Studien mit Tiermodellen belegt (1-3, 5), am umfassendsten sind diese Hinweise für MCS (2).
5. Für die unter diesen Erkrankungen leidenden Patienten, die Ärzte und andere Behandler sind Nachweise wirksamer Therapeutika am wichtigsten. Klinische Studien belegen die Wirksamkeit einer Vielzahl von Wirkstoffen, die mutmaßlich verschiedene Aspekte des NO/ONOO⁻-Zyklus herunterregulieren (1-3). Diese Belege sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1. Wirkstoffe mit günstigen Reaktionen in klinischen Studien, die mutmaßlich verschiedene Aspekte des NO/ONOO-Zyklus dämpfen.

Wirkstoff(e)/Therapie	Wahrscheinlicher Mechanismus	Anmerkungen
Flavonoide, Extrakt von <i>Ecklonia cava</i> , Nahrungsergänzungsmittel auf Algenbasis	Brechen Molekülketten auf und andere antioxidative Aktivitäten	Einige können als Peroxynitrit-Radikalfänger wirken
NMDA-Antagonisten, andere Wirkstoffe, die die NMDA-Aktivität indirekt senken; Magnesium	Senkung der übermäßigen NMDA-Aktivität	
Acetylcarnitin/Carnitin, Coenzym Q10, Sauerstoff unter geringem Überatmosphärendruck oder normalem Atmosphärendruck	Verbesserung der mitochondrialen Funktion	Sauerstoff ist mit Vorsicht zu verwenden, insbesondere bei schweren CFS/ME-Fällen
Hydroxocobalamin-Form von Vitamin B12	Reduktion <i>in vivo</i> zu einer Form, die ein hochwirksamer Stickoxid-Radikalfänger ist	Höhere Dosen (d. h. 5 bis 10 mg) als bei der Behandlung von B12-Mangel; Verabreichung normalerweise intramuskulär., mit Inhalator oder Nasenspray, um eine hohe Plasmakonzentration zu erreichen; oral oder sublingual kann auch nützlich sein, ist aber aufgrund der begrenzten Resorption eindeutig suboptimal
Hochdosierte Folate	Vorstufe von 5-Methyltetrahydrofolat (5-MTHF), einem hochwirksamen Peroxynitrit-Radikalfänger	Es ist noch unklar, ob Folsäure, Folinsäure, 5-MTHF und/oder andere Folate verwendet werden sollten; Folsäure und Folinsäure wurden in veröffentlichten Studien untersucht
D-Ribose, RNA und Inosin	Erhöhung der Harnsäurekonzentration (Peroxynitrit-Radikalfänger); tragen möglicherweise zur Wiederherstellung von ATP-Reserven bei	Veröffentlichte Studie über D-Ribose; laufende Studie deutet auf Nützlichkeit von Inosin
Hochdosiertes gepuffertes Ascorbat, Verabreichung intravenös	Senkung beider Seiten der zentralen Paarung (siehe nachstehend); möglicherweise besonders nützlicher Wirkstoff	Nachstehend ausführlich besprochen
Sauna-Therapie	Erhöhung der BH4-Verfügbarkeit (13); Mechanismus mit verstärkter Synthese von GTP-Cyclohydrolase I	Veröffentlichte Studien zu MCS, FM und CFS/ME, die nachstehend besprochen sind
Fischöl	Bekanntes antiinflammatorisches Mittel	Kann auch die Gehirnfunktion verbessern

Die meisten Studien betrafen CFS/ME und/oder FM; zu Saunatherapie und Ascorbat, intravenös, wurden auch Studien mit MCS-Patienten veröffentlicht.

Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, dass Wirkstoffe, die verschiedene Aspekte des NO/ONOO⁻-Zyklus herunterregulieren, bei der Behandlung dieser drei Krankheiten mit vermuteter Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus nützlich sind. Insbesondere Wirkstoffe, die oxidativen Stress vermindern, Peroxynitrit senken, die mitochondriale Funktion verbessern, die NMDA-Aktivität herabsetzen, die BH4-Verfügbarkeit erhöhen oder eine anti-inflammatorische Wirkung haben, scheinen alle Behandlungserfolge zu erzielen. Hierfür gibt es wohl nur eine Erklärung: Der NO/ONOO⁻-Zyklus oder etwas sehr Ähnliches ist die zentrale Ursache der besprochenen Multisystemerkrankungen.

Die in Tabelle 1 zusammengefassten Belege deuten auch stark darauf hin, dass der NO/ONOO⁻-Zyklus äußerst nützliche Prognosen für die Therapie zulässt. Angesichts der Komplexität des Zyklus, wie in Abb. 1 dargestellt, ist es nur wahrscheinlich, dass klinische Verbesserungen bei Erkrankungen mit vermuteter Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus am wirksamsten mit mehreren Wirkstoffen, die verschiedene Aspekte des Zyklus dämpfen, erreicht werden.

Protokolle mit mehreren Wirkstoffen und das Vitalstoffprotokoll der Allergy Research Group

Ich habe die Reaktionen auf fünf Protokolle mit mehreren Wirkstoffen, die von verschiedenen Wissenschaftlern entwickelt worden waren, wobei ich selbst bei der Entwicklung eines Protokolls mitgewirkt habe, in Kapitel 15 meines Buches (1) beschrieben. Jedes dieser fünf Protokolle umfasste 14-18 verschiedene Wirkstoffe oder Wirkstoffklassen, die mutmaßlich einen oder mehrere Aspekte des NO/ONOO⁻-Zyklus herabregulieren. Jedes dieser Protokolle verbessert offenbar wesentlich den Zustand zahlreicher Patienten, die an den besprochenen Multisystemerkrankungen leiden, vier der fünf Protokolle wurden jedoch nur in Verbindung mit einer Krankheit geprüft. Das Protokoll nach Teitelbaum wurde jedoch sowohl mit CFS/ME-Patienten als auch mit FM-Patienten geprüft und zeigte offenbar positive Ergebnisse (14).

Vor nicht allzu langer Zeit habe ich in Zusammenarbeit mit der *Allergy Research Group* ein Vitalstoffprotokoll zur Herabregulierung des NO/ONOO⁻-Zyklus entwickelt. Dieses Protokoll ist an anderer Stelle (2, 3) und auf einer der

Seiten meiner Internetpräsenz (www.thetenthparadigm.org/arg.htm) beschrieben. Dieses Protokoll umfasst 22 Wirkstoffe, die aufgrund ihrer Fähigkeit, verschiedene Aspekte des NO/ONOO⁻-Zyklus herabzuregulieren, ausgewählt wurden, sowie andere Vitalstoffe.

Die Rückmeldungen aufgrund von klinischen Beobachtungen von Ärzten und anderen, die dieses Protokoll zur Behandlung ihrer CFS/ME-, FM- und/oder MCS-Patienten verwendet haben, laufen darauf hinaus, dass rund 80 bis 85% der Patienten positiv darauf reagiert haben und dass die Verbesserungen in der Regel vorhalten, wenn es den Patienten gelingt, Stressoren zu vermeiden, die den Zyklus mutmaßlich heraufregulieren (2, 3). Selbst Patienten, die zwei Jahrzehnte und länger erkrankt waren, reagierten häufig positiv. Es sei jedoch auch hinzugefügt, dass das Ausmaß der Verbesserungen erheblich schwankt, wobei die Reaktionen von unfassbar bis bescheiden reichten. Außerdem traten bei 15 bis 20% der Patienten keine Verbesserungen ein. Patienten mit hohen Quecksilberdepots im Körper können negative Reaktionen auf das Protokoll zeigen, wahrscheinlich weil Quecksilber durch die im Protokoll vorgeschriebene α -Liponsäure aktiviert wird. Eine weitere Patientengruppe, die keinerlei wesentliche positive oder negative Reaktionen zeigte, umfasst Patienten mit chronischer Borreliose.

Hinweis: In diesem Zusammenhang sollte ich den Leser darauf aufmerksam machen, dass hier ein Interessenkonflikt vorliegt. Die *Allergy Research Group* zahlt mir eine geringe Lizenzgebühr für die Entwicklung des größten Teils des Vitalstoffprotokolls.

Ingrid Franzon und Kollegen haben in Schweden eine kleine Pilotstudie mit dem Protokoll der *Allergy Research Group* und neun CFS/ME-Patienten durchgeführt (persönlicher Bericht). Dabei ergaben sich, überraschend für eine so kleine Gruppe, innerhalb von vier Wochen statistisch signifikante Verbesserungen der Werte für körperliche Gesundheit, mit zusätzlichen statistisch signifikanten Verbesserungen nach weiteren vier Wochen (persönlicher Bericht; statistische Analyse mit gepaartem Student-t-Test).

Die letzten zwei Seiten dieses Artikels lassen sich zu folgenden vier Argumenten zusammenfassen: Erstens ist aus klinischen Studien bekannt, dass einzelne Wirkstoffe, die bestimmte Teile des NO/ONOO⁻-Zyklus herabregulieren, bei Patienten

mit den besprochenen Multisystemerkrankungen häufig zu Verbesserungen führen. Zweitens ist aus diesen klinischen Studien und anderen Studien bekannt, dass mehrere Teile des Zyklus eine Rolle spielen, was klar bestätigt, dass ein Mechanismus wie der NO/ONOO⁻-Zyklus den zentralen ätiologischen Mechanismus dieser Krankheiten darstellt. Drittens, und das ist keine Überraschung, scheinen Behandlungsprotokolle mit mehreren Wirkstoffen, die mutmaßlich den Zyklus herabregulieren, wirksamer zu sein als einzelne Wirkstoffe. Viertens sind Protokolle mit mehreren Wirkstoffen bei Patienten nicht wirksam, die wiederholt oder laufend Stressoren, die den NO/ONOO⁻-Zyklus heraufregulieren, ausgesetzt sind.

Angesichts der vorherrschenden Meinung, die besprochenen Krankheiten seien kaum therapierbar, steht es außer Frage, dass diese vier Argumente hochinteressant und bedeutsam sind.

Ich bin der Auffassung, dass das Vitalstoffprotokoll der *Allergy Research Group* in vielerlei Hinsicht das vielversprechendste dieser Protokolle mit mehreren Wirkstoffen ist, da es verhältnismäßig preiswert ist, in den USA, Kanada und großen Teilen Europas als Nahrungsergänzung erhältlich ist und trotz der damit einhergehenden Beschränkungen offenbar ausgezeichnete Ergebnisse erzielt.

Die Ätiologie des NO/ONOO⁻-Zyklus ist am besten für CFS/ME, MCS, FM und PTSD (1-7), aber auch für das Golfkriegssyndrom, die eine Kombination der ersten vier zu sein scheinen, belegt (1, 6). Darüber hinaus könnte man auch oberflächlich argumentieren, dass 14 weitere Krankheiten, einschließlich der drei klassischen neurodegenerativen Krankheiten, ebenfalls Asthma, Multiple Sklerose, Tinnitus und Autismus, anscheinend auch durch den NO/ONOO⁻-Zyklus verursacht werden (1). Den Argumenten für jede dieser 14 Krankheiten fehlt es, das muss man ehrlich gestehen, an Substanz (Kapitel 14 und 7, Literaturstelle 1), ausgenommen hiervon sind Tinnitus und durch Strahlentherapie bedingte Erschöpfung, die ausführlicher belegt sind (15, 16). Somit ist dieser Behandlungsansatz für chronische Erkrankungen nicht auf Krankheiten wie CFS/ME, FM, MCS und PTSD beschränkt, sondern kann sehr viel weitreichendere Auswirkungen haben.

Wie kann eine deutliche Anzahl an Heilungen erreicht werden?

Die Verwendung von Protokollen mit mehreren Wirkstoffen, wobei die einzelnen Wirkstoffe den NO/ONOO⁻-Zyklus herunterregulieren, ist ein vielversprechender, hochinteressanter Ansatz zur Behandlung dieser Krankheiten. Auf der Grundlage von veröffentlichten und unveröffentlichten Hinweisen, soweit ich darauf Zugriff habe, kann festgestellt werden, dass keines dieser Protokolle eine deutliche Zunahme an Heilungen erreicht. Wenn wir den Mechanismus des NO/ONOO⁻-Zyklus verstehen und wirksam herabregulieren würden, sollte eine deutliche Anzahl an Heilungen erreicht werden können. Warum ist dies noch nicht geschehen?

Ich bin hier der Auffassung, dass der Teil des Zyklus, der als zentrale Paarung bezeichnet wird, durch diese Protokolle nur unzureichend herabreguliert wird. Das Hauptargument, das in diesem Artikel diskutiert wird, besagt, dass diese Protokolle mit mehreren Wirkstoffen durch eine effektivere Herunterregulierung des Mechanismus der zentralen Paarung derart erweitert werden können, dass eine höhere Anzahl an Heilungen erreicht wird. Rufen wir uns ins Gedächtnis zurück, dass die zentrale Paarung das reziproke Verhältnis von Peroxynitrit-Anstieg einerseits und BH4-Verarmung andererseits ist. Somit müssen wir uns auf Wirkstoffe konzentrieren, die Peroxynitrit und dessen Metaboliten auf der einen Seite der zentralen Paarung absenken, sowie auf Wirkstoffe, die die BH4-Verfügbarkeit auf der anderen Seite der zentralen Paarung erhöhen.

Hierzu stehen mindestens zehn Wirkstoffe zur Verfügung, die mutmaßlich die zentrale Paarung erheblich absenken. Diese sind in Tabelle 1 zusammengefasst und werden nacheinander besprochen.

Tabelle 2: Wirkstoffe/Wirkstoffklassen, die die zentrale Paarung mutmaßlich erheblich absenken.

Wirkstoff(e)/Therapie	Dosierung	Wahrscheinlicher Mechanismus
Gepuffertes Ascorbat, Verabreichung IV	7-50 g, wiederholt	<ol style="list-style-type: none"> 1. Peroxynitrit-Radikalfänger. 2. Reduktion von BH3 zu BH4 zur Wiederherstellung der BH4-Spiegel. 3. Die durch IV Verabreichung erzielte hohe Plasmakonzentration kann zu erhöhten Wasserstoffperoxidkonzentrationen und das wiederum zur Induktion von GTP-Cyclohydrolase I führen, was wiederum die De-novo-Synthese von BH4 verstärkt.
Ascorbat, oral	etwa 2-3 g, täglich	Die erreichten Plasmaspiegel sind wesentlich geringer als bei IV Verabreichung. Sie können aber ausreichen, um die ersten beiden vorstehend besprochenen Mechanismen auszulösen.
Sauna-Therapie	wiederholt	Induktion von GTP-Cyclohydrolase I, was die De-novo-Synthese von BH4 verstärkt.
Reduziertes Glutathion, liposomal, Depot, Nasenspray, IV oder Inhalator	150-500 mg, täglich	Reduktion von BH2 zu BH4 zur Wiederherstellung der BH4-Spiegel und somit zur Senkung der partiellen Entkopplung von Stickoxidsynthasen; einige Patienten, insbesondere solche mit asthmaähnlichen Symptomen, vertragen diese Behandlung möglicherweise nicht, dies ist jedoch von der Dosierung abhängig.
Inosin, RNA oder D-Ribose	unterschiedlich	Jeder dieser Wirkstoffe kann zwei Reaktionen hervorrufen: Wiederherstellung der Adeninnukleotid-Reserven und Erhöhung der Harnsäure-Plasmaspiegel. Letzteres senkt die Plasmaspiegel von Peroxynitrit-Abbauprodukten, NO ₂ -Radikalen und Carbonatradikalen. Jeder dieser Wirkstoffe hat jedoch auch Nachteile (siehe Text).
5-Methyltetrahydrofolat (5-MTHF) oder die Vorläufer Folsäure und Folsäure	300 mcg/Tag bei 5-MTHF, höhere Dosen bei den Vorläufern	Wirksamer Peroxynitrit-Radikalfänger, der so die BH4-Reserven wiederherstellt; hochdosierte Folsäure oder Folsäure trägt zur Erhöhung der 5-MTHF-Reserven bei. Die 5-MTHF-Reserven werden bei CFS/ME vermutlich aufgrund der durch Peroxynitrit vermittelten Oxidation erschöpft.
Tetrahydrobiopterin (BH4) oder Vorläufer von BH4-Biopterin oder Sepiapterin	höchstens etwa 5 mg, täglich, oral	Wiederherstellung der BH4-Reserven; dazu Peroxynitrit-Radikalfänger. Diese Verwendung von BH4 entspricht nicht der Arzneimittel-Zulassung.
Vasoaktives intestinales Peptid (VIP)	IV oder Inhalator	Induktion von GTP-Cyclohydrolase I, was die De-novo-Synthese von BH4 verstärkt; diese Verwendung entspricht nicht der Arzneimittel-Zulassung.
Flavonoide, Ellaginsäure, andere phenolische Antioxidantien	??, oral	Wahrscheinlich Radikalfänger für Peroxynitrit und Abbauprodukte, möglicherweise auch direkte BH4-Wiederherstellung; Dosierung und optimale Quellen unklar.
Hydroxocobalamin	Injektion, intramuskulär, Nasenspray oder Inhalator	Die reduzierte Form (Kobalt II) ist ein wirksamer Stickoxid-Radikalfänger; aufgrund der Rolle von Stickoxid als Peroxynitrit-Radikalfänger wird Peroxynitrit indirekt gesenkt.

Generelle Strategie und Verbindung zur Bluthochdrucksenkung

Die generelle Strategie hat zwei Phasen, wobei in der ersten Phase ein umfassendes Protokoll zur Senkung der verschiedenen Aspekte des Zyklus in Verbindung mit der Vermeidung von Stressoren, die normalerweise den Zyklus heraufregulieren, zum Tragen kommt und in der zweiten Phase der Versuch unternommen wird, die zentrale Paarung abzusenken. Das entsprechende Vitalstoffprotokoll der *Allergy Research Group* ist auf meiner Internetpräsenz (thetenthparadigm.org/arg.htm) und an anderer Stelle (2, 3) beschrieben. Durch die Herunterregulierung verschiedener Aspekte des Zyklus mit anschließender Konzentration auf die Absenkung der zentralen Paarung sollten die ersten Heilerfolge von Erkrankungen mit Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus beobachtet werden. Ich sollte jedoch darauf hinweisen, dass ich Wissenschaftler, aber kein Arzt bin. Alle meine Ausführungen dürfen somit nicht als medizinische Ratschläge verstanden werden.

Ein zweiter Aspekt dieser allgemeinen Strategie ist, dass durch die Verwendung verhältnismäßig hoher Dosen solcher Wirkstoffe, die gemeinsam beide Seiten der zentralen Paarung absenken, Reaktionen erreicht werden können, die dem Quadrat der normalen Dosis dieser Wirkstoffkombinationen entsprechen. Verhältnismäßig hohe Dosen der Wirkstoffe, die gleichzeitig beide Seiten der Paarung ansprechen, könnten am wirksamsten sein. Dies wäre zu erwarten, da die zentrale Paarung ja genau das ist, nämlich ein Paar, wobei eine Peroxynitrit-Senkung die BH4-Verfügbarkeit erhöht und eine erhöhte BH4-Verfügbarkeit unabhängig davon Peroxynitrit und dessen Abbauprodukte senkt. Somit kann die gleichzeitige Wirkung eine beträchtliche Auswirkung auf die Absenkung der zentralen Paarung haben.

Wie effektiv die Wirkstoffe die Paarung absenken, kann bis zu einem gewissen Grad anhand ihrer blutdrucksenkenden Fähigkeit beurteilt werden. Bluthochdruck wird wahrscheinlich in hohem Maße durch eine Verschiebung des Verhältnisses von Stickoxid zu Peroxynitrit zu einem Überschuss an Peroxynitrit hervorgerufen, was durch die Wirkung der zentralen Paarung verursacht wird. Der Bluthochdruck ergibt sich aus folgenden Abläufen: Stickoxid ist ein Vasodilatator,

Peroxynitrit gehört zu den Vasokonstringenzen, zu dessen Wirkungen eine Spiegelerhöhung der hochwirksamen Vasokonstringenzen Isoprostane gehört. So wirkt Vasopressin II als blutdrucksteigerndes Mittel, indem es höhere Konzentrationen an NADPH-Oxidase (17) induziert, einem Enzym, über das Superoxid gebildet wird. Die Reaktion von Superoxid mit Stickoxid erzeugt Peroxynitrit und dadurch die zentrale Paarung. Auch die BH4-Verarmung spielt nachweislich eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Bluthochdruck (18-20).

Behandlungsformen zur Senkung des Bluthochdrucks können möglicherweise wirksame Mittel zur Absenkung der zentralen Paarung sein. Da Bluthochdruck außerhalb des Zentralnervensystems auftritt, einige Erkrankungen mit Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus jedoch zu einem großen Teil im Gehirn lokalisiert sein können, können die Wirkstoffe, die die Blut-Hirn-Schranke nicht überschreiten können, bei Bluthochdruck, aber nicht bei Erkrankungen des Zentralnervensystems mit Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus wirksam sein. Diese Einschränkung darf man auf keinen Fall vergessen, da dadurch die Möglichkeit von Verbesserungen bei Erkrankungen mit Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus durch eine blutdrucksenkende Therapie begrenzt ist.

Wenden wir uns jetzt den offenbaren Wirkmechanismen der zehn in Tabelle 1 angeführten Wirkstoffe zu.

Ascorbat, intravenös

Durch die intravenöse (i. v.) Verabreichung von Ascorbat (Vitamin C) können im Blut Ascorbat Spiegel erzeugt werden, die um mindestens das Hundertfache über dem Höchstwert von normal verabreichtem Ascorbat liegen (21-24). Auf diese Weise können Wirkungen erreicht werden, die deutlich ausgeprägter sind als diejenigen, die mit normalen Ascorbatreserven möglich sind. Ascorbat i. v., das normalerweise in einer Dosierung von 7-50 g gepuffertem Ascorbat verabreicht wird, wurde bereits erfolgreich zur Behandlung von MCS- und CFS/ME-Patienten verwendet (25-28). Weiterhin ist mir bekannt, dass mehrere Ärzte über erfolgreiche Behandlungen dieser Patienten mit derartigen Dosen von gepuffertem Ascorbat i. v. berichtet haben. Die i. v. Verabreichung von Ascorbat scheint gut verträglich zu

sein, sogar in Dosen, die die hier vorgeschlagenen Höchstdosen um das Vierfache überschreiten (21-24, 29); eine mögliche Ausnahme bilden die beiden nachstehend beschriebenen Kontraindikationen.

Ascorbat kann bei derart hohen Plasmaspiegeln erwartungsgemäß drei Wirkungen zeigen:

1. Ascorbat ist ein Radikalfänger von Peroxynitrit und dessen Abbauprodukten, bei normalen Plasmaspiegeln ist diese Aktivität jedoch nur gering ausgeprägt (30-32). Es ist davon auszugehen, dass die Radikalfängeraktivität bei Plasmaspiegeln, die die normalen Höchstwerte um so vieles überschreiten, deutlich ausgeprägter ist.
2. Bei der Oxidation von BH₄ durch Peroxynitrit wird zunächst BH₃, das Oxidationsprodukt mit einem Elektron, gebildet. BH₃ kann durch Ascorbat, das natürlich ein Reduktionsmittel ist, wieder zu BH₄ reduziert werden (30, 32). BH₃ ist jedoch instabil (9, 10, 30), was vermutlich hohe Ascorbatkonzentrationen verlangt, um eine derartige Reduktion wirksam durchzuführen.
3. Aufgrund des durch die i. v. Verabreichung erzeugten ausgesprochen hohen Ascorbat-spiegels bildet sich durch Ascorbatoxidation und gleichzeitige Reduktion von molekularem Sauerstoff Wasserstoffperoxid (21-24, 33, 34). Wasserstoffperoxid ist ein bekanntes Induktionsmittel des Enzyms GTP-Cyclohydrolase I (35-37), dem ersten Enzym, das gleichzeitig Schrittmacherenzym ist, der De-novo-Synthese von BH₄. Dies lässt erwarten, dass sich die Verfügbarkeit von BH₄ aufgrund dieses und des vorgeschalteten Mechanismus erhöht.

Dies wiederum bedeutet, dass die i. v. Verabreichung von Ascorbat beide Seiten der zentralen Paarung günstig beeinflusst, d. h. Peroxynitrit und dessen Abbauprodukte senkt und die Verfügbarkeit von BH₄ über zwei getrennte Mechanismen erhöht. Diese drei Mechanismen bilden gemeinsam die Basis für die Verwendung von Ascorbat i. v. zur Behandlung der besprochenen Multisystemerkrankungen. Meines Wissens gab es bisher keine Begründung für diese Behandlung, obwohl die Wirksamkeit bekannt war.

Ein wahrscheinlich wichtiger Aspekt in diesem Zusammenhang ist die Feststellung, ob ein Patient, der mit Ascorbat i. v. behandelt werden soll,

erhöhte Plasmaspiegel von freiem Eisen aufweist, um eine ausgeprägte Fenton-Reaktion im Rahmen der Ascorbat-Behandlung zu vermeiden. Das bedeutet normalerweise, dass die Bindungsaktivität von Serumeisen den oberen Normwert, d. h. gesättigt 55%, nicht überschreiten darf.

Außerdem neigen Patienten mit einem genetisch bedingten Mangel an Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD) zu einer durch Ascorbat i. v. verursachten Hämolyse, da sie das gebildete Wasserstoffperoxid nicht schnell genug abbauen können. Die Behandlung derartiger Patienten mit Ascorbat i. v. ist somit kontraindiziert (38). Patienten sollten also auf einen möglichen G6PD-Mangel und erhöhtes freies Eisen untersucht werden und es dürfen nur solche Patienten mit hohen i. v. Dosen Ascorbat behandelt werden, bei denen diese Kontraindikationen nicht zu befürchten sind.

Das bei der i. v. Behandlung verwendete Ascorbat sollte auf den pH-Wert des Bluts (pH 7,4) gepuffert sein, um eine pH-Verschiebung zu vermeiden. Diese Pufferung ist insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung von Bedeutung, da diese den Blut-pH schlechter regulieren können.

Abgesehen von der Krebsbehandlung, bei der die Wirkung von Ascorbat i. v. in erster Linie einer erhöhten Produktion von Wasserstoffperoxid zugeschrieben wird (22,24), liegt bisher noch keine generell anwendbare Begründung für die berichtete Wirksamkeit bei der Behandlung anderer Krankheiten vor. Die in diesem Abschnitt beschriebenen Mechanismen liefern daher eine Begründung, die Vorhersagen über den möglichen Nutzen einer Behandlung mit Ascorbat i. v. und der denkbaren Strategien zur Maximierung seiner Wirksamkeit zulässt.

Ascorbat, oral

Bei oral verabreichtem Ascorbat können mit Dosen von 2-3 g in der Regel Plasmaspiegel erreicht werden, die das Dreifache des oberen Normalbereichs betragen. Es liegen Berichte darüber vor, dass derartige oder etwas niedrigere Dosen den Blutdruck senken (18, 39-41), was nahelegt, dass sie auch zur Absenkung der zentralen Paarung geeignet sein können. In der Regel wird ein so hoher Plasmaspiegel nur

kurzzeitig, d. h. etwa vier Stunden lang, aufrechterhalten (22). 2-3 g oral verabreichtes Ascorbat wird innerhalb von 2-4 Stunden resorbiert, hohe Ascorbat-Plasmaspiegel, d. h. Plasmaspiegel, die die Norm weit überschreiten, werden auch sehr schnell ausgeschieden (22). Es ist davon auszugehen, dass die mit 2-3 g oder mehr oral verabreichtem Ascorbat erzeugten Plasmaspiegel zwar ein beträchtliches Abfangen von Peroxynitrit (30-32) und eine gewisse chemische Reduktion von BH3 zu BH4 (30,32) auslösen, jedoch keine wesentliche durch Wasserstoffperoxid induzierte Erhöhung der Konzentration von GTP-Cyclohydrolase I (siehe voriger Abschnitt).

Demzufolge ist zu erwarten, dass derartige Dosen oral verabreichtes Ascorbat zwar die zentrale Paarung absenken, dabei aber deutlich weniger aktiv sind als die sehr viel höheren i. v. Dosen.

Sauna-Therapie

Es liegen Berichte über den Nutzen von Sauna-Therapie bei der Behandlung von MCS, FM und CFS/ME (42-49), aber auch von anderen Krankheiten vor, die durch BH4-Verarmung charakterisiert sind (50). Es ist davon auszugehen, dass die Sauna-Therapie zwei getrennte Mechanismen auslöst, die beide höhere Konzentrationen von GTP-Cyclohydrolase I induzieren und somit die BH4-Verfügbarkeit erhöhen (50). Eine wesentlich erhöhte Verfügbarkeit tritt jedoch wahrscheinlich erst nach wiederholten Saunabehandlungen auf.

Somit scheint wahrscheinlich, dass die Sauna-Therapie im Rahmen einer Behandlung der besprochenen Krankheiten unter Beachtung der folgenden Strategie nützlich sein kann: Nach mehreren Saunagängen sollten anschließende Saunagänge durch Behandlung mit einem oder mehreren der Wirkstoffe zum Abfangen von Peroxynitrit und möglicherweise auch einem oder mehreren der Wirkstoffe zur Reduktion der zuvor oxidierten Biopterinformen, wie BH3 und/oder BH2, zu BH4 begleitet werden.

Reduziertes Glutathion

Die BH4-Oxidation durch Peroxynitrit erzeugt zunächst BH3, von dem der Großteil sehr schnell weiter zu BH2, dem 2-Elektronen

Oxidationsprodukt, oxidiert wird. BH2 kann durch reduziertes Glutathion und andere Thiolverbindungen wieder zu BH4 reduziert werden (30). Aus diesem Grund kann die Erhöhung der Plasmaspiegel an reduziertem Glutathion zur Wiederherstellung der BH4-Verfügbarkeit nützlich sein.

Oral verabreichtes Glutathion wird im Magen-Darm-Trakt normalerweise sehr schnell abgebaut, zur Bereitstellung erhöhter Glutathion-Konzentrationen stehen jedoch mehrere andere Ansätze zur Verfügung. Hierzu gehört die orale Verabreichung von reduziertem Glutathion in Liposomen oder als Retard-Formulierung oder die Verabreichung mithilfe von Nasenspray, i. v. oder als zerstäubtes Inhalationsmittel. Reduziertes Glutathion hat natürlich noch weitere antioxidative Eigenschaften, die eine Verwendung bei der Behandlung von Erkrankungen mit Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus vorteilhaft machen, anders ausgedrückt ist die Wirkung nicht auf die Absenkung der zentralen Paarung beschränkt.

Reduziertes Glutathion kann jedoch bei Patienten mit asthmaähnlichen Reaktionen Komplikationen hervorrufen. Diese Patienten haben berichtet, dass eine Behandlung mit reduziertem Glutathion Asthmaanfälle auslösen kann. Der Grund hierfür beruht meiner Meinung nach auf der Wirkung von reduzierten Thiolen bei der Aktivierung einiger TRP-Rezeptoren (*Transient Receptor Potential*), einschließlich TRPA1. Wie dem auch sei, dies ist problematisch. Besonders gravierend ist das Problem wahrscheinlich bei der Inhalation von zerstäubtem Glutathion, aber auch andere Behandlungsformen können gelegentlich derartige Reaktionen auslösen. Nichtsdestoweniger sind mir Berichte bekannt, dass die Behandlung mit reduziertem Glutathion bei der Behandlung von Erkrankungen mit Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus ausgesprochen hilfreich war, sodass es als Therapeutikum in Betracht gezogen werden sollte.

Inosin, RNA oder D-Ribose

Ich habe diese drei Wirkstoffe zusammengefasst, da jeder von ihnen vermutlich zwei bestimmte günstige Reaktionen erzeugt. Eine dieser beiden Reaktionen ist die Absenkung der zentralen Paarung. Betrachten wir aber zuerst die Reaktion, die sich nicht auf die zentrale Paarung auswirkt, und dann die Absenkung.

Jede dieser drei Verbindungen erhöht die Konzentration an Nucleotiden auf Purinbasis im Körper, dazu gehören auch Adeninnucleotide wie ATP und andere (ADP und AMP), die Vorläufer von ATP sind. ATP ist natürlich die Energiequelle des Körpers, die Konzentration verringert sich immer dann, wenn eine mitochondriale Dysfunktion vorliegt. Da die mitochondriale Dysfunktion ein Teil des NO/ONOO-Zyklus ist, tritt sie auch bei den hier besprochenen Krankheiten auf. Bei ausreichendem Schweregrad führt dies zu einer Akkumulation von verhältnismäßig hohen AMP-Mengen, die weiter abgebaut werden und so die Gesamtkonzentration an Adeninnucleotiden, d. h. ATP+ADP+AMP, senken. Dies verursacht ein Langzeitproblem, denn diese niedrige Konzentration an Adeninnucleotiden bedeutet im Falle einer Verbesserung der mitochondrialen Funktion, dass die Zelle selbst bei normaler Funktion der Mitochondrien nur unter Schwierigkeiten normale ATP-Reserven bilden kann. Jeder dieser drei Wirkstoffe ermöglicht die Erzeugung von erhöhten Adeninnucleotiden, was wiederum zu einem ATP-Anstieg führen kann. Das ist die Begründung, mit der die Fortschritte bei sowohl CFS/ME als auch FM nach einer Behandlung mit D-Ribose erklärt wurden (51) und dies mag zu einem gewissen Teil auch zutreffen.

Allerdings zeigen alle drei Wirkstoffe auch eine zweite Reaktion, die die zentrale Paarung direkt absenken. Durch die Erhöhung der Reserven an Nucleosiden und Nucleotiden auf Purinbasis wird der anschließende verstärkte Purinabbau gefördert. Das Endprodukt des Purinabbaus ist Harnsäure, ein wichtiger Radikalfänger von Peroxynitrit und dessen Abbauprodukten beim Menschen (31, 52). Durch die Senkung von Peroxynitrit und dessen Abbauprodukten senkt Harnsäure selbstverständlich auch die zentrale Paarung ab.

Harnsäure-Plasmaspiegel liegen in der Regel um das Vier- bis Fünffache über denen von Ascorbat, diese Werte unterliegen jedoch erheblichen Schwankungen. Die Wirksamkeit von Harnsäure beim Abfangen von einem Mol Peroxynitrit und dessen Abbauprodukten entspricht allerdings ungefähr der von Ascorbat (31). Obwohl es möglich ist, den Ascorbatspiegel *in vivo* prozentual sehr viel mehr zu erhöhen als den Harnsäurespiegel, ist es folglich wahrscheinlich, dass eine Erhöhung des Harnsäurespiegels *in vivo* eine deutliche Wirkung auf die durch Peroxynitrit

vermittelte Oxidation ausübt, weswegen diese Strategie zur Absenkung der zentralen Paarung durchaus erwägenswert ist.

Die Halbwertszeit von Harnsäure beträgt beim Menschen etwa 20 Stunden (53), weswegen eine Konzentrationserhöhung durch Erhöhung der Verfügbarkeit von purinhaltigen Verbindungen im Körper mit anschließendem verstärktem Purinabbau verhältnismäßig schnell erreicht werden sollte, wobei dieser Zustand deutlich länger aufrechterhalten werden kann als ein hochdosierter Ascorbat-Anstieg. Folglich ist es nur vernünftig, jede der drei Substanzen, Inosin, RNA und D-Ribose, als potenziellen Wirkstoff für die Erhöhung des Harnsäurespiegels in Betracht zu ziehen.

Jede dieser drei Substanzen hat wahrscheinlich zwei günstige Wirkungen, von denen eine die zentrale Paarung absenkt, jeder dieser Wirkstoffe hat jedoch auch problematische Eigenschaften:

D-Ribose ist ein hochwirksames Glykierungsmittel und bei der Glykierung etwa 50-mal aktiver als D-Glucose (der normale Zucker im Blut) (54-56), mit möglichen erheblichen physiologischen Auswirkungen einer solchen von D-Ribose vermittelten Glykierung (54, 56). Die Proteinglykierung steht mit dem Alterungsprozess in Verbindung, zahlreiche glykierte Proteine sind schädigend.

Die kommerzielle RNA-Quelle ist Hefe, einige Patienten, die an den besprochenen Krankheiten leiden, haben Hefeallergien, sodass RNA für diese Gruppe nicht verträglich ist.

Inosin ist eine generell sehr gut verträgliche Substanz (57). Sie kann aber auch die Aktivierung von Mastzellen stimulieren, erkrankte Personen haben häufig Probleme mit übermäßiger Mastzellaktivierung. Inosin stimuliert bekanntermaßen die Mastzellaktivierung über den Adenosinrezeptor A(3) (58).

Das meiner Meinung nach schwerwiegendste Problem ist in diesem Zusammenhang die Glykierung über die D-Ribose, ich weiß aber auch, dass Dr. Jacob Teitelbaum, den ich sehr schätze, dahingehend nicht mit mir konform geht.

Patienten mit diesen Erkrankungen neigen wahrscheinlich aufgrund der Oxidation von Harnsäure

durch Peroxynitrit und dessen Abbauprodukte zu Harnsäuremangel. Aufgrund der bedeutenden Rolle der Harnsäure bei der Senkung von durch Peroxynitrit vermittelten Schädigungen ist es wahrscheinlich, dass eine Erhöhung des Harnsäurespiegels ein wichtiger Ansatz bei der Absenkung der zentralen Paarung ist. Dabei ist jedoch darauf zu achten, dass der Harnsäurespiegel nicht zu sehr angehoben wird, da ein Übermaß an Harnsäure Gicht verursachen kann. Bei gesunden Menschen ist dies kein Problem, da die Ausscheidung von Harnsäure beim Überschreiten der normalen Plasmaspiegel erheblich zunimmt, bei Menschen mit Neigung zu Gicht kann dies jedoch aufgrund des möglicherweise unzureichend funktionierenden Ausscheidungsmechanismus problematisch sein.

Ein zweites damit in Verbindung stehendes Problem ist der von sehr hohen Harnsäurespiegeln verursachte Bluthochdruck. Zwar legen direkte Messungen nahe, dass Harnsäure die Entkopplung von Stickoxidsynthase senkt, und nicht erhöht, trotzdem sollte die Erhöhung des Harnsäurespiegels bei diesen Behandlungen begrenzt werden.

Wenn diese beiden Vorbehalte beachtet werden, kann eine erhebliche Erhöhung des Harnsäurespiegels auf Werte im mittleren bis oberen Normalbereich für Patienten mit Erkrankungen unter Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus sehr günstig sein.

5-Methyltetrahydrofolat (5-MTHF)

Seit vielen Jahren ist bekannt, dass hohe Dosen an Folsäure zu einer geringeren partiellen Entkopplung von Stickoxidsynthase führen, was insbesondere mit der Stickoxidsynthaseform eNOS untersucht wurde (59-62), wobei die Hauptursache für diese Wirkung eine erhöhte BH₄-Verfügbarkeit ist. Diese Reaktion ist von der Reduktion von Folsäure durch das Enzym Dihydrofolatreduktase abhängig, ein Anzeichen dafür, dass eine reduzierte Folatform hier vermutlich eine Rolle spielt. Erst kürzlich konnte jedoch der Wirkmechanismus des reduzierten Folats geklärt werden.

Es wurde nachgewiesen, dass 5-Methyltetrahydrofolat (5-MTHF) ein hochwirksamer Peroxynitrit-Radikalfänger ist (63, 64), der ver-

mutliche Wirkmechanismus besteht demgemäß in der Senkung von Peroxynitrit und dessen Abbauprodukten. Mit anderen Worten handelt es sich hier wiederum um eine Situation mit Beteiligung der zentralen Paarung, wobei die Absenkung der einen Seite der Paarung (Peroxynitrit-Seite) auch die andere Seite absenkt (mit einer gleichzeitigen BH₄-Erhöhung). Ein weiteres reduziertes Folat, Tetrahydrofolat, ist ebenfalls ein Peroxynitrit-Radikalfänger (63), allerdings mit einer geringeren Aktivität als 5-MTHF.

Die Wirkung von 5-MTHF wird auch durch die Rolle von 5-MTHF als hochwirksamer aktiver Radikalfänger von Singulett-Sauerstoff *in vivo* und *in vitro* untermauert (65). Singulett-Sauerstoff ist chemisch gesehen Peroxynitrit ähnlich, beide Moleküle haben sehr schwache Sauerstoff-Sauerstoff-Bindungen, sodass Ähnlichkeiten beim Abfangen beider Moleküle durch 5-MTHF nicht überraschend sind.

Es konnte nachgewiesen werden, dass hochdosierte oral verabreichte Folsäure einen erheblichen Anstieg von 5-MTHF verursacht. So zeigten Doshi et al. (66), dass die einmalige Verabreichung von 5 mg Folsäure beim Menschen innerhalb von 3-4 Stunden zu einem rund 7-fachen Anstieg des 5-MTHF-Spiegels im Blut führte (siehe Abb. 5). Sie zeigten auch, dass wiederholte 5-mg-Tagesdosen den 5-MTHF-Spiegel sogar um das etwa 15-Fache ansteigen ließen, wobei diese Wirkung von den Autoren teilweise auf die Induktion des Enzyms Dihydrofolatreduktase zurückgeführt wurde.

Jacobson et al. (67) zeigten, dass der 5-MTHF-Spiegel in Serum von CFS-Patienten im Vergleich zu gesunden Menschen sehr niedrig und andere Reserven an reduziertem Folat ebenfalls gering waren. Mir sind umfangreiche nicht veröffentlichte Daten von CFS/ME-Patienten bekannt, die diese Ergebnisse bestätigen. Gerwin berichtete, dass Folat-Mangel einer der drei häufigsten systemischen Faktoren beim myofaszialen Schmerzsyndrom ist (68), ein Zustand, der eng mit Fibromyalgie verbunden ist. Diese Untersuchungen deuten stark darauf hin, dass erhöhte Peroxynitrit-Konzentrationen bei CFS/ME und möglicherweise auch anderen Multisystemerkrankungen einen erheblichen 5-MTHF-Verlust verursachen können und dass einige der Produkte der 5-MTHF-Oxidation nicht als Folat-Reserve enden und damit der Gesamtgehalt an

Folaten im Körper gesenkt wird. In den nicht veröffentlichten Daten führte die Verringerung der 5-MTHF-Reserven auch zu einem sehr viel geringeren (rund 10-15 %) Rückgang der S-Adenosylmethionin-Konzentration**.

Von den in diesem Abschnitt zitierten Studien lässt sich ableiten, dass die Reaktion von 5-MTHF und Peroxynitrit wesentliche Auswirkungen auf sowohl den 5-MTHF-Spiegel als auch die durch Peroxynitrit vermittelten Reaktionen unter physiologischen Bedingungen haben kann. Um wieder auf das Hauptthema dieses Artikels zurückzukommen, kann eine Erhöhung des 5-MTHF-Spiegels durch Senkung der Konzentration von Peroxynitrit und dessen Abbauprodukten die zentrale Paarung wesentlich beeinflussen. Somit stehen wir vor dem praktischen Problem, ob dies am besten durch hochdosierte Folsäure, dem Vorläufer von 5-MTHF, bewirkt wird, durch 5-MTHF und/oder andere reduzierte Folate, die als Vorläufer von 5-MTHF dienen können, wie Folinsäure. Die Lösung dieses Problems ist derzeit noch nicht bekannt.

Außerdem treten zwei wichtige Komplikationen auf. Mir liegen Informationen aus zwei Quellen vor, dass die Verwendung von 5-MTHF-Dosen deutlich über 300 mcg bei Patienten mit Erkrankungen mit vermuteter Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus zu negativen Reaktionen führt. Ich vermute, dass der Grund hierfür die Toxizität einiger Oxidationsprodukte der von Peroxynitrit vermittelten Oxidation von 5-MTHF ist. Stellt sich diese Auslegung als richtig heraus, ist es möglich, die verträgliche Dosis dann zu erhöhen, wenn gleichzeitig Wirkstoffe verabreicht werden, die Peroxynitrit senken.

Die zweite Komplikation ist, dass ein ausgesprochen hoher Umsatz der Methylgruppe an intrazellulärem 5-MTHF erforderlich ist. Im Körper laufen ständig Methylierungen in immenser Anzahl ab und obwohl die meisten nicht über 5-

MTHF erfolgen, muss der Umsatz der Methylgruppe an 5-MTHF sehr hoch sein. Demzufolge liegt die Halbwertszeit von intrazellulärem 5-MTHF wahrscheinlich in der Größenordnung von wenigen Sekunden. Zwar lässt sich 5-MTHF, nachdem es als Methyl donor gedient hat, regenerieren, die Wirksamkeit dieses Prozesses ist jedoch unsicher. Folglich ist die Wirksamkeit einer oralen 5-MTHF-Ergänzung hinsichtlich des Abfangens von Peroxynitrit im extrazellulären Raum wahrscheinlich größer als intrazellulär.

Präparate mit Folinsäure haben nachweislich zu wesentlichen Verbesserungen bei einer Gruppe CFS/ME-Patienten geführt (69). In zahlreichen weiteren Studien konnten mit Behandlungsprotokollen, die hochdosierte Folsäure oder andere Folate enthielten, wesentliche Fortschritte bei CFS/ME- oder FM-Patienten nachgewiesen werden; es lässt sich jedoch nur schwer ermitteln, welche Rolle die Folate selbst in solch komplexen Protokollen spielen.

Vor dem Hintergrund überzeugender biochemischer Ergebnisse bin ich der Auffassung, dass Folate, d. h. sowohl Folsäure als auch reduzierte Folate, zu den vielversprechendsten Wirkstoffen zur Absenkung der zentralen Paarung gehören.

Tetrahydrobiopterin (BH4)

Der vielleicht evidenteste Wirkstoff zur Absenkung der zentralen Paarung ist BH4 selbst oder als Alternative die Vorläufer von BH4, Sepiapterin oder Biopterin. Es liegen Berichte über die günstige Wirkung von BH4-Präparaten bei der Behandlung von Patienten vor (70-72), die an Autismus leiden, einer der Erkrankungen mit vermuteter Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus (1). Die Verwendung von BH4 zur Absenkung der zentralen Paarung ist jedoch mit Komplikationen verbunden, die beachtet werden müssen.

** S-Adenosylmethionin (SAME) ist der wichtigste direkte Methyl donor in lebenden Organismen und wird im Methylierungszyklus gebildet. Es methyliert wiederum zahlreiche Zellsubstrate. Es wurde immer wieder die Behauptung aufgestellt, dass die hier angesprochenen Krankheiten durch eine geringere Aktivität des Methylierungszyklus verursacht werden. Meiner Meinung nach sind diese Behauptungen nicht haltbar. Durch die von Peroxynitrit vermittelte 5-MTHF-Oxidation wird die Methylierungsaktivität zwar geringfügig herabgesetzt, ob aber eine so geringfügige Herabsetzung eine ursächliche Wirkung hat,

ist unklar. Klar sollte jedoch sein, dass eine derart geringfügige Herabsetzung des Methylierungszyklus durch eine wirksame Herabregulierung des NO/ONOO⁻-Zyklus einschließlich insbesondere der zentralen Paarung normalisiert werden sollte. Anders ausgedrückt ist der in diesem Artikel untersuchte Behandlungsansatz der Ansatz, der zur Normalisierung der verschiedenen Eigenschaften dieser Erkrankungen mit Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus, einschließlich der geringfügigen Herabsetzung der Aktivität des Methylierungszyklus, herangezogen werden sollte.

Zum einen ist bekannt, dass BH4 bei oraler Verabreichung größtenteils oxidiert wird und deswegen erst wieder zu BH4 reduziert werden muss, ehe die Wirkung in den Zielzellen einsetzen kann. Die Reduktion erfolgt größtenteils intrazellulär über eine enzymatische Reduktion. Die sehr schnelle Peroxidation von BH4 wirft jedoch die Frage auf, ob diese Oxidation zu peroxidativen Schädigungen führen kann. Diese Hypothese wird durch eine Studie von Morbus Parkinson anhand von Tiermodellen gestützt, die zeigte, dass hochdosiertes BH4 parkinson-ähnliche Symptome und neuronale Schädigungen hervorruft (73, 74), obwohl Morbus Parkinson eher mit einer BH4-Verarmung in Verbindung gebracht wird. Auf jeden Fall kann bei direkter Verwendung eine Begrenzung der BH4-Dosierung erforderlich sein, um wesentliche Schädigungen aufgrund einer BH4-Peroxidation zu verhindern. Es ist möglich, dass Reduktionsmittel wie hochdosiertes Ascorbat eine derartige Peroxidation auf ein Minimum beschränken können, es ist ebenfalls möglich, dass die Verwendung von BH4 zusammen mit hochdosiertem Ascorbat bei der Entwicklung von Therapiestrategien von Nutzen sein kann.

Ein alternativer Ansatz ist die Verwendung von BH4-Vorläufern wie Biopterin oder Sepiapterin als oral verabreichte Präparate zur Erhöhung der BH4-Verfügbarkeit.

Vasoaktives intestinales Peptid (VIP)

VIP wurde von zwei Ärzten zur Behandlung von CFS/ME-Patienten oder chemisch sensiblen Patienten verwendet (unveröffentlichte Daten), in beiden Fällen offenbar mit guten Ergebnissen. Dr. William Rea verwendete VIP bei seinen chemisch sensiblen Patienten mit offenbar guten Ergebnissen (persönlicher Bericht). Es ist bekannt, dass VIP mehrere Teile des NO/ONOO⁻-Zyklus herunterreguliert, der wahrscheinliche Mechanismus ist meiner Auffassung nach die berichtete Rolle von VIP bei der Induktion von GTP-Cyclohydrolase I mit anschließender Erhöhung der BH4-Spiegel (75). Diese Auslegung wird von der hinreichend dokumentierten Rolle von VIP bei der Verbesserung der Gefäßfunktion unterstützt. Es ist bekannt, dass VIP Bluthochdruck entgegenwirkt und die vaskuläre endotheliale Dysfunktion verbessert, die beide zumindest teilweise durch eine BH4-Verarmung verursacht werden.

Flavonoide, Ellaginsäure, andere phenolische Antioxidantien

Zahlreiche Flavonoide wirkend nachweislich als Radikalfänger von Peroxynitrit und auch dessen Vorläufer Superoxid, was eine Wirksamkeit dieser Verbindungen *in vivo* bei der Dämpfung von durch Peroxynitrit vermittelten Wirkungen nahe legt (76). Auch andere phenolische Antioxidantien können hier eine bedeutsame Rolle spielen, der wichtigste dieser Wirkstoffe ist möglicherweise die Ellaginsäure, ein Radikalfänger für Peroxynitrit (77). Ich bin nicht sicher, welche Quellen dieser phenolischen Verbindungen in diesem Fall wohl am günstigsten sind, infrage kommen jedoch Granatapfelextrakt, das erhebliche Mengen an Ellaginsäure enthält (78), aber auch mehrere andere Flavonoide enthaltende Extrakte, die laut Berichten blutdrucksenkend wirken und die vaskuläre endotheliale Dysfunktion verbessern (79-82). Ghosh und Scheepens (80) nennen Kakao, Wein, Traubenkerne, Beeren, Tee, Tomaten (polyphenolische und nicht polyphenolische Verbindungen), Soja, Rot- oder Weißdorn und Granatäpfel als vielversprechende Möglichkeiten für phenolische Antioxidantien, die blutdrucksenkend wirken und die vaskuläre endotheliale Dysfunktion verbessern können. Schmitt und Dirsch (81) nennen als Nahrungsmittel Kakao, Granatäpfel, grünen und schwarzen Tee, Olivenöl und Soja als mögliche Quellen. Darüber hinaus werden von ihnen (81) Ginkgo, Rot- oder Weißdorn und Ginseng als pflanzliche Quellen genannt. Die entsprechenden Extrakte sollten als Mittel zur möglichen Dämpfung der zentralen Paarung in Betracht gezogen werden.

Hydroxocobalamin-Form von Vitamin B12

Hydroxocobalamin wird seit mehr als 70 Jahren und lange bevor CFS/ME als Krankheit genau definiert war zur Minderung der Erschöpfung von Patienten mit chronischer Erschöpfung verwendet. In einer klinischen Studie mit Patienten mit CFS/ME-ähnlichen Symptomen konnten mit intramuskulären Injektionen von 5 mg zweimal wöchentlich statistisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zu Placebo erzielt werden (83). Im Rahmen dieser Studie (83) konnte zudem nachgewiesen werden, dass keine Korrelation zwischen dem ursprünglichen B12-Spiegel und der Reaktion auf die Hydroxocobalamin-Therapie besteht, ein Hinweis darauf, dass Hydroxo-

cobalamin nicht primär einen B12-Mangel bekämpfte. Niedrigere Dosen einer anderen B12-Form, die zum Ausgleich eines möglichen B12-Mangels ausreichen, ergaben hier keine klinischen Verbesserungen (84, 85). Auch andere Hinweise legen eindeutig nahe, dass hochdosiertes Hydroxocobalamin in diesem Fall keinen B12-Mangel ausgleicht.

Andere nicht kontrollierte Studien lassen darauf schließen, dass die Hydroxocobalamin-Form von Vitamin B12 bei Patienten mit den besprochenen Multisystemerkrankungen klinische Verbesserungen herbeiführt (86, 87, Kapitel 6 in Literaturstelle 1). Daraus wurde abgeleitet, dass B12 als hochwirksamer Stickoxid-Radikalfänger wirkt und dass dies der wahrscheinliche Wirkmechanismus bei der Behandlung der besprochenen Multisystemerkrankungen ist (87, Kapitel 6 in Literaturstelle 1). Praktisch alle an den besprochenen Erkrankungen leidenden Patienten berichten bei einer Behandlung mit Hydroxocobalamin von einer Symptomlinderung, was nahe legt, dass Hydroxocobalamin die grundlegenden Ätiologiemechanismen dieser Krankheiten dämpft, was wiederum mit dem Mechanismus als Stickoxid-Radikalfänger konform geht.

Hydroxocobalamin und das chemisch ähnliche Aquacobalamin können nur dann als Stickoxid-Radikalfänger wirken, wenn das Kobalt-Atom im Zentrum des Moleküls von Kobalt III auf Kobalt II reduziert wird (88). Eine derartige Reduktion tritt immer *in vivo* auf, ohne eine solche Reduktion hätte kein Cobalamin Vitamin-B12-Aktivität und Hydroxocobalamin könnte nicht als Stickoxid-Radikalfänger wirken.

Stickoxid spielt in der zentralen Paarung keine direkte Rolle, ist jedoch ein direkter Vorläufer von Peroxynitrit, sodass ein Stickoxid-Radikalfänger zwangsläufig Peroxynitrit *in vivo* senkt. Man kann also sagen, dass Hydroxocobalamin die Peroxynitrit-Seite der zentralen Paarung durch Abfangen von Stickoxiden absenkt.

Zusammenfassung und übergeordnete Strategie

Von den hier beschriebenen zehn Wirkstoffen/Wirkstoffklassen, die alle bekanntermaßen oder vermutlich die zentrale Paarung absenken, lassen klinische Studien, klinische Beobachtungen oder

beides erkennen, dass neun davon wesentliche Verbesserungen bei der Gruppe der Multisystemerkrankungen herbeiführen können. Der einzige Wirkstoff, bei dem sich dies nicht bewahrheitet hat, ist oral verabreichtes Ascorbat. Aufgrund dieser Beobachtungen ist die zentrale Paarung ein vielversprechender Teil des Zyklus, auf den man sich bei dem Versuch, eine höhere Anzahl an Heilungen der besprochenen Krankheiten zu erreichen, fokussieren sollte. Hier wird die Frage aufgeworfen, ob Kombinationen dieser zehn Wirkstoffe, insbesondere Kombinationen speziell zur wirksamen Absenkung der zentralen Paarung, in Verbindung mit der bisher zur Behandlung der besprochenen Krankheiten empfohlenen Strategie derartige Heilungen herbeiführen können.

Hier wird folgende Strategie vorgeschlagen: Bei gleichzeitiger Vermeidung von Stressoren, die den NO/ONOO⁻-Zyklus heraufregulieren, werden mehrere Wirkstoffe eingenommen, die jeweils einen oder mehrere Aspekte des Zyklus herunterregulieren und so gemeinsam viele Aspekte des Zyklus herunterregulieren (1-3). Hierfür stehen mehrere Ansätze zur Verfügung, die jeweils auf einer Strategie mit mehreren Wirkstoffen beruhen. Der Ansatz, mit dem ich die größte Erfahrung habe, ist das Vitalstoffprotokoll der *Allergy Research Group*, das offensichtlich bei etwa 80-85 % der betroffenen Patienten positive Reaktionen auslöst. Angesichts der veröffentlichten Daten scheinen derartige Ansätze mit mehreren Wirkstoffen generell klinische Verbesserungen bei den meisten betroffenen Patienten wirksam erzeugen zu können, ohne jedoch eine deutliche Anzahl an Heilungen herbeizuführen (2, 3, thetenthparadigm.org/arg.htm).

Meiner Meinung nach ist das grundlegende Problem die nicht erfolgte wirksame Herunterregulierung der zentralen Paarung des NO/ONOO⁻-Zyklus. Deswegen wird hier vorgeschlagen, die bisherigen therapeutischen Ansätze um eine zweite Phase zu ergänzen, die auf die Absenkung dieser zentralen Paarung abzielt. Genauer gesagt bedeutet dies die Verabreichung von Wirkstoffen, die zum einen Peroxynitrit und/oder dessen Abbauprodukte senken. Das bedeutet auch die Verabreichung von Wirkstoffen, die zum anderen die BH4-Verfügbarkeit erhöhen. Eine erhöhte BH4-Verfügbarkeit wird mithilfe von Wirkstoffen erreicht, die BH4-Derivate wieder zu BH4 reduzieren. Eine erhöhte BH4-Verfügbarkeit

kann auch mithilfe von Wirkstoffen erreicht werden, die die Induktion des Enzyms GTP-Cyclohydrolase I, dem ersten Enzym, das gleichzeitig Schrittmacherezym ist, der de-novo-Synthese von BH₄, herbeiführen. Hier habe ich eine Gesamtstrategie für eine potenzielle Heilung und eine Beschreibung von zehn Wirkstoffen/Wirkstoffklassen vorgestellt, die bei der Umsetzung dieser Strategie von Nutzen sein sollten. Nicht bereitgestellt habe ich ein ausführliches Protokoll, um derartige Heilungen zu erreichen.

Ich halte es für möglich, dass gepuffertes Ascorbat, intravenös, alleine in Verbindung mit einem der umfangreichen Protokolle zur Herunterregulierung des NO/ONOO⁻-Zyklus und dem Vermeiden von Stressoren, die den Zyklus heraufregulieren, einige Heilungen herbeiführen kann. Ich vermute jedoch, dass die meisten anderen Wirkstoffe zur Absenkung der zentralen Paarung in Kombinationen mit mehreren anderen Wirkstoffen eingesetzt werden müssen. Es ist auch nicht auszuschließen, dass selbst die Ergebnisse einer wiederholten i. v. Verabreichung von Ascorbat durch die Kombination mit einigen anderen Wirkstoffen/Wirkstoffklassen verbessert werden können. Die generelle Strategie zielt darauf ab, beide Seiten der Paarung gleichzeitig abzusenken und den Zyklus auf diese Art und durch Wiederholen oder Fortschreiten der Behandlung vollkommen abzuschwächen. Bei der Verwendung von Wirkstoffen, die gleichzeitig beide Seiten der zentralen Paarung absenken, ist mit synergistischen Wechselwirkungen zu rechnen.

Es wäre mir eine besondere Freude, mit interessierten Ärzten und anderen Behandlern diesen Ansatz weiter zu erforschen.

Sollte sich die in diesem Artikel vorgestellte Sichtweise als korrekt erweisen, könnte man behaupten, eine neue Ära der Medizin einzuleit-

en. Das träfe aber auch dann zu, wenn sich die Relevanz dieses Ansatzes auf Krankheiten wie CFS/ME, MCS und FM beschränkte. Wenn auch andere Krankheiten mit vermuteter Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus, wie Tinnitus, Morbus Parkinson, Alzheimer-Krankheit, ALS, Asthma, Autismus und Multiple Sklerose, über diesen Ansatz geheilt werden können, wäre dessen Bedeutung für die Medizin vergleichbar mit dem bisher größten therapeutischen Durchbruch, der Entwicklung von Breitband-Antibiotika.

Gebe ich mich einem wahnhaften Optimismus hin? Nun, man bekommt erst dann eine Antwort, wenn man eine Frage gestellt hat. Eine Antwort kennen wir bereits: Alle diese Krankheiten sind chronisch, wobei jeder Fall offenbar durch Stressoren ausgelöst wird, die den Zyklus in Gang setzen. Außerdem liegen bei jeder Krankheit Hinweise auf die Bedeutung von Zykluselementen wie oxidativer Stress, Biochemie der Entzündung, mitochondriale Dysfunktion und übermäßige NMDA-Aktivität vor. Bei genauerem Hinsehen finden wir auch Hinweise auf BH₄-Verarmung und NF-κB-Erhöhung. Hierfür gibt es wohl nur eine Erklärung: Der NO/ONOO⁻-Zyklus oder etwas sehr Ähnliches ist der zentrale Punkt der Ätiologie dieser Multisystemerkrankungen.

Mechanismen haben Folgen. Meiner Meinung nach ist es an der Zeit, dass die Patienten, die an den besprochenen Krankheiten leiden, die Prognosen des Mechanismus des NO/ONOO⁻-Zyklus in vollem Umfang nutzen können.

Schriftverkehr:

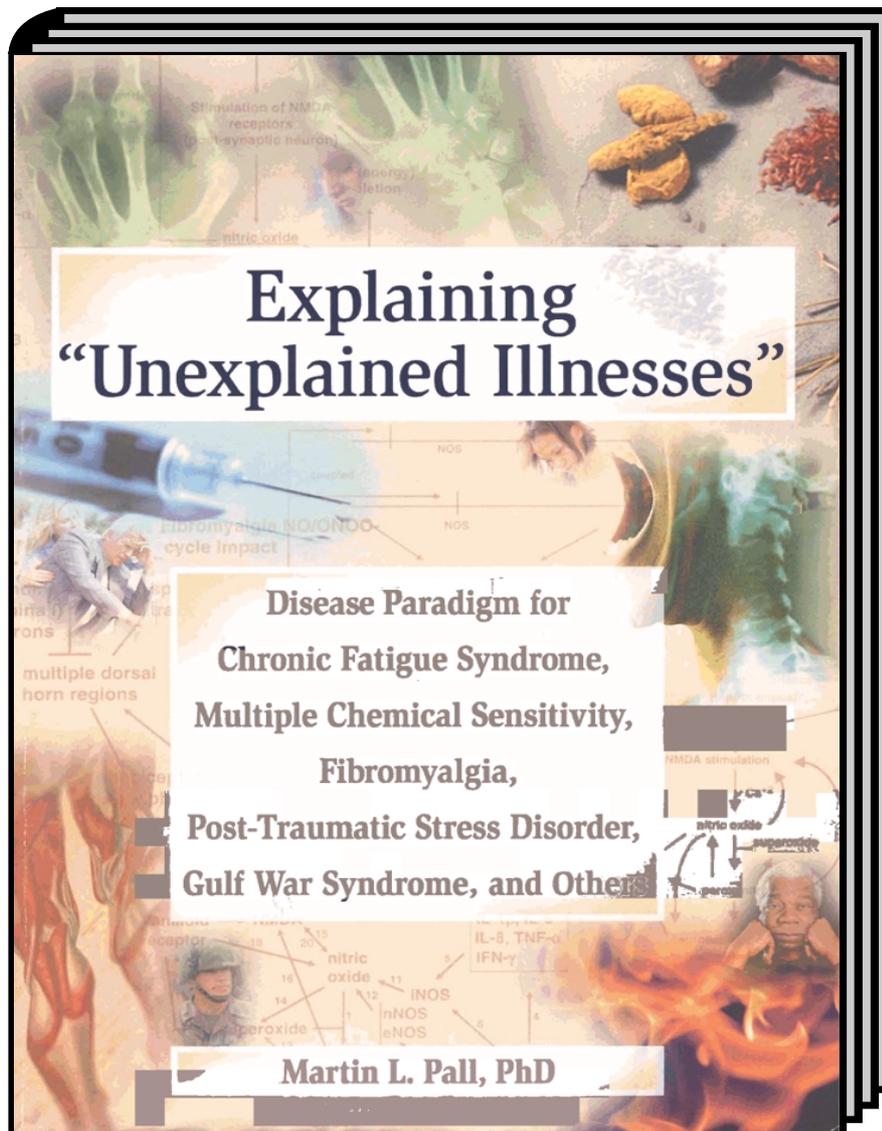
Martin L. Pall
638 NE 41st Avenue
Portland, OR 97232-3312 USA
Tel (+1) 503 232 3883
E-mail martin_pall@wsu.edu

Literaturverzeichnis:

1. Pall ML. Explaining "Unexplained Illnesses": Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, Post-Traumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others. Harrington Park Press, 2007.
2. Pall ML. Multiple chemical sensitivity: Toxicological questions and mechanisms. In *General and Applied Toxicology*, 3rd Edition, Bryan Ballantyne, Timothy C. Marrs, Tore Syversen, Eds., pp. 2303-2352, John Wiley & Sons, London, 2009.
3. Pall ML. The NO/ONOO⁻ cycle mechanism as the cause of chronic fatigue syndrome/myalgia encephalomyelitis. Chapter 2 in *Chronic Fatigue Syndrome: Symptoms, Causes and Prevention*, Edita Svoboda and Kristof Zelenjik, Eds. Nova Publishers, 2009, in press.
4. Pall ML. The NO/ONOO⁻ cycle as the cause of fibromyalgia and related illnesses: etiology, explanation and effective therapy. Chapter 2 in *New Research in Fibromyalgia*, John A. Pederson, Ed., Nova Science Publishers, pp 39-59, 2006.
5. Pall ML. Elevated, sustained peroxynitrite levels as the cause of chronic fatigue syndrome. *Med Hypotheses* 2000; 54:115-125.
6. Pall ML. Common etiology of posttraumatic stress disorder, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and multiple chemical sensitivity via elevated nitric oxide/peroxynitrite. *Med Hypotheses* 2001; 57:139-145.
7. Pall ML, Satterlee JD. Elevated nitric oxide/peroxynitrite mechanism for the common etiology of multiple chemical sensitivity, chronic fatigue syndrome and posttraumatic stress disorder. *Ann NY Acad Sci* 2001; 933:323-329.
8. Hinoi E, Takarada T, Ueshima T, Tsuchihashi Y, Yoneda Y. Glutamate signaling in peripheral tissues. *Eur J Biochem* 2004; 271:1-13.
9. Milstien S, Katusic Z. Oxidation of tetrahydrobiopterin by peroxynitrite: Implications for vascular endothelial function. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 263:681-684.
10. Laursen JB, Somers M, Kurz S, et al. Endothelial regulation of vasomotion in apoE-deficient mice: implications for interactions between peroxynitrite and tetrahydrobiopterin. *Circulation* 2001; 103:1282-1288.
11. Pall ML. Nitric oxide synthase partial uncoupling as a key switching mechanism for the NO/ONOO⁻ cycle. *Med Hypotheses* 2007;69:821-825.
12. Foxtan RH, Land JM, Heales SJ. Tetrahydrobiopterin availability in Parkinson's and Alzheimer's disease; potential pathogenic mechanisms. *Neurochem Res* 2007;32:751-756.
13. Pall ML. Do sauna therapy and exercise act by raising the availability of tetrahydrobiopterin? *Med Hypotheses* 2009; 73:610-613.
14. Teitelbaum JE, Bird B, Greenfield, et al. Effective treatment of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia: arandomized, double-blind, placebo-controlled, intent to treat study. *J Chronic Fatigue Syndr* 2002; 8(2):3-28.
15. Pall ML, Bedient SA. The NO/ONOO⁻ cycle as the etiological mechanism of tinnitus. *Int Tinnitus J* 2007;13:99-104.
16. Pall ML. Post-radiation syndrome as a NO/ONOO⁻ cycle, chronic fatigue syndrome-like disease. *Med Hypotheses* 2008;71:537-541.
17. Griendling KK, Ushio-Fukai. Reactive oxygen species as mediators of angiotensin II signalling. *Regul Pept* 2000; 91:21-27.
18. Landmesser U, Dikalov S, Price SR, McCann L, Fukai T, Holland SM, Mitch WE, Harrison DG. Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension. *J Clin Invest*. 2003 Apr;111(8):1201-9.
19. Schulz E, Jansen T, Wenzel P, Daiber A, Münzel T. Nitric oxide, tetrahydrobiopterin, oxidative stress, and endothelial dysfunction in hypertension. *Antioxid Redox Signal* 2008;10:1115-1126.
20. Moens AL, Kass DA. Tetrahydrobiopterin and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2439-2244.
21. Padayatty SJ, Levine M. New insights into the physiology and pharmacology of vitamin C. *CMAJ* 2001;164:353-355.
22. Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, et al. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Ann Intern Med*. 2004;140:533-537.
23. Levine M, Rumsey SC, Daruwala R, Park JB, Wang Y. Criteria and recommendations for vitamin C intake. *JAMA* 1999;281:1415-1423.
24. Riordan HD, Hunninghake RB, Riordan NH, et al. Intravenous ascorbic acid: protocol for its application and use. *P R Health Sci J* 2003;22:287-290.
25. Heuser G, Vojdani A. Enhancement of natural killer cell activity and T and B cell function by buffered vitamin C in patients exposed to toxic chemicals: the role of protein kinase C. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1997; 19:291-312.
26. Kodama M, Kodama T, Murakami M. The value of the dehydroepiandrosterone-annexed vitamin C infusion treatment in the clinical control of chronic fatigue syndrome (CFS). I. A Pilot study of the new vitamin C infusion treatment with a volunteer CFS patient. *In Vivo* 1996;10:575-584.
27. Kodama M, Kodama T, Murakami M. The value of the dehydroepiandrosterone-annexed vitamin C infusion treatment in the clinical control of chronic fatigue syndrome (CFS). II. Characterization of CFS patients with special reference to their response to a new vitamin C infusion treatment. *In Vivo* 1996; 10:585-596.
28. Kodama M, Kodama T. Four problems with the clinical control of interstitial pneumonia, or chronic fatigue syndrome, using the megadose vitamin C infusion system with dehydroepiandrosterone-cortisol annex. *In Vivo* 2006; 20:285-291.
29. Levy, TE. *Curing the Incurable: Vitamin C, Infectious Disease and Toxins* 3rd Edition. LivOn Books, Henderson, NV, 2009.

30. Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG, Dikalov S. Interactions of peroxynitrite, tetrahydrobiopterin, ascorbic acid and thiols: implications for uncoupling of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 2003; 278:22546-22554.
31. Whiteman M, Ketsawatsakul U, Halliwell B. A reassessment of the peroxynitrite scavenging activity of uric acid. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 962:242-259. BH4 oxidation by carbonate and NO₂ radical (cite also for ascorbate reduction)
32. Patel KB, Stratford MRL, Wardman P, Everett SA. Oxidation of tetrahydrobiopterin by biological radicals and scavenging of trihydrobiopterin radical by ascorbate. *Free Rad Biol Med* 2002; 32: 203-211. Hydrogen peroxide (see Padayatty et al, Levine et al, Riordan et al) and:
33. Chen Q., Espey M. G., Krishna M. C., Mitchell J. B., Corpe C. P., Buettner G. R., Shacter E., Levine M. (2005) Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102,13604-13609.
34. Clément M. V., Ramalingam J., Long L. H., Halliwell B. (2001) The in vitro cytotoxicity of ascorbate depends on the culture medium used to perform the assay and involves hydrogen peroxide. *Antioxid Redox Signal* 3,157-163.
35. Shimizu S., Shiota K., Yamamoto S., Miya-saka Y., Ishii M., et al. (2003) Hydrogen peroxide stimulates tetrahydrobiopterin synthesis through the induction of GTP-cyclohydrolase I and increases nitric oxide synthase activity in vascular endothelial cells. *Free Radic Biol Med* 34,1343-1352.
36. Ishii M., Shimizu S., Wajima T., Hagiwara T., Negoro T., Miyazaki A., Tobe T., Kiuchi Y. (2005) Reduction of GTP cyclohydrolase I feedback regulating protein expression by hydrogen peroxide in vascular endothelial cells. *J Pharmacol Sci* 97,299-302.
37. Kalivendi S., Hatakeyama K., Whitsett J., Konorev E., Kalyanaraman B., Vásquez-Vivar J. (2005) Changes in tetrahydrobiopterin levels in endothelial cells and adult cardiomyocytes induced by LPS and hydrogen peroxide—a role for GFRP? *Free Radic Biol Med* 38,481-491.
38. Rees DC, Kelsey H, Richards JD. Acute haemolysis induced by high dose ascorbic acid in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *BMJ* 1993; 306:841-842.
39. May JM. How does ascorbic acid prevent endothelial dysfunction? *Free Radic Biol Med* 2000; 28:1421-1429.
40. Fotherby MD, Williams JC, Forster LA, Craner P, Ferns GA. Effect of vitamin C on ambulatory blood pressure and plasma lipids in older persons. *J Hypertens* 2000; 18:411-415.
41. Bates CJ, Walmsley CM, Prentice A, Finch S. Does vitamin C reduce blood pressure? Results of a large study of people aged 65 or older. *J Hypertens* 1998;16:925-932.
42. Gibson PR, Elms AN-M, Ruding LA. Perceived treatment efficacy for conventional and alternative therapies reported by persons with multiple chemical sensitivity. *Environ Health Perspect* 2003; 111:1498-1504.
43. Rea WJ. Chemical sensitivity. Boca Raton, FL: Lewis Publishers; 1992.
44. Crinnion W. Components of practical clinical detox programs – sauna as a therapeutic tool. *Altern Ther Health Med* 2007;13:S154-S156.
44. Baird DN, Rea WJ. The temperomandibular joint implant controversy. Part II: its clinical implications. *J Nutr Environ Med* 1999;9:209-222.
45. Rogers SA. Detoxify or die. Syracuse, New York: Prestige Publishers; 2002.
46. Krop J. Chemical sensitivity after intoxication at work with solvents: response to sauna therapy. *J Altern Complement Med* 1998;4:77-86.
47. Masuda A, Munemoto T, Tei C. A new treatment: thermal therapy for chronic fatigue syndrome. *Nippon Rinsho* 2007;65:1093-1098.
48. Brockow T, Wagner A, Franke A, Offenbacher M, Resch KL. A randomized controlled trial on the effectiveness of mild water-filtered near infrared wholebody hyperthermia as an adjunct to standard multimodal rehabilitation in the treatment of fibromyalgia. *Clin J Pain* 2007;23:67-75.
49. Matsushita K, Masuda A, Tei C. Efficacy of Waon therapy for fibromyalgia. *Intern Med* 2008;47:1473-1476.
50. Pall ML. Do sauna therapy and exercise act by raising the availability of tetrahydrobiopterin? *Med Hypotheses* 2009;73:610-613.
51. Teitelbaum JE, Johnson C, St Cyr J. The use of D-ribose in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia: a pilot study. *J Altern Complement Med* 2006;12:857-862.
52. Ducrocq C, Blanchard B, Pignatelli B, Ohshima H. Peroxynitrite: an endogenous oxidizing and nitrating agent. *Cell Mol Life Sci* 1999; 55:1068-1077.
53. Geren W, Bendich A, Bodansky O, Brown GB. The fate of uric acid in man. *J Biol Chem* 1950; 183:21-31.
54. Wei Y, Chen L, Chen J, Ge L, He RQ. Rapid glycation with D-ribose induces globular amyloid-like aggregations of BSA with high cytotoxicity to SH-SY5Y cells. *BMC Cell Biol*. 2009 Feb 13;10:10.
55. Bailey AJ, Sims TJ, Avery NC, Halligan EP. Non-enzymic glycation of fibrous collagen: reaction products of glucose and ribose. *Biochem J* 1995; 305(Pt 2):385-390.
56. Yan H, Harding JJ. Glycation-induced inactivation and loss of antigenicity of catalase and superoxide dismutase. *Biochem J* 1997; 328(Pt 2):599-605.
57. Haskó G, Sitkovsky MV, Szabó C. Immunomodulatory and neuroprotective effects of inosine. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25:152-157.
58. Tilley SL, Wagoner VA, Salvatore CA, Jacobson MA, Koller BH. Adenosine and inosine increase cutaneous vasopermeability by activating A(3) receptors on mast cells. *J Clin Invest* 2000; 105:361-367.
59. Hyndman ME, Verma S, Rosenfeld RJ, Anderson TJ, Parsons HG. Interaction of 5-methyltetrahydrofolate and tetrahydrobiopterin on endothelial function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002 Jun;282(6):H2167-72.

60. Moat SJ, Clarke ZL, Madhavan AK, Lewis MJ, Lang D. Folic acid reverses endothelial dysfunction induced by inhibition of tetrahydrobiopterin biosynthesis. *Eur J Pharmacol.* 2006 Jan 20;530(3):250-8.
61. Verhaar MC, Wever RM, Kastelein JJ, van Dam T, Koomans HA, Rabelink TJ. 5-methyltetrahydrofolate, the active form of folic acid, restores endothelial function in familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 1998 Jan 27;97(3):237-41.
62. Gori T, Burstein JM, Ahmed S, Miner SE, Al-Hesayen A, Kelly S, Parker JD. Folic acid prevents nitroglycerin-induced nitric oxide synthase dysfunction and nitrate tolerance: a human in vivo study. *Circulation.* 2001 Sep 4;104(10):1119-23.
63. Antoniadis C, Shirodaria C, Warrick N, Cai S, de Bono J, Lee J, Leeson P, Neubauer S, Ratnatunga C, Pillai R, Refsum H, Channon KM. 5-methyltetrahydrofolate rapidly improves endothelial function and decreases superoxide production in human vessels: effects on vascular tetrahydrobiopterin availability and endothelial nitric oxide synthase coupling. *Circulation* 2006; 114:1193-1201.
64. Rezk BM, Haenen GRMM, van der Vijgh WJF, Bast A. Tetrahydrofolate and 5-methyltetrahydrofolate are folates with high antioxidant activity. Identification of the antioxidant pharmacophore. *FEBS Lett* 2003; 555: 601-605
65. Offer T, Ames BN, Bailey SW, Sabens EA, Nozawa M, Ayling JE. 5-Methyltetrahydro-folate inhibits photosensitization reactions and strand breaks in DNA. *FASEB J.* 2007; 21:2101-2107.
66. Doshi SN, McDowell IF, Moat SJ, Payne N, Durrant HJ, Lewis MJ, Goodfellow J. Folic acid improves endothelial function in coronary artery disease via mechanisms largely independent of homocysteine lowering. *Circulation* 2002; 105:22-26.
67. Jacobson W, Saich T, Borysiewicz LK, Behan WM, Behan PO, Wreghitt TG. Serum folate and chronic fatigue syndrome. *Neurology* 1993;43:2645-2647.
68. Gerwin RD. The management of myofascial pain syndromes. *J Musculoskeletal Pain* 1993; 1(3/4): 83-94.
69. Lundell K, Qazi S, Eddy L, Uckun FM. Clinical activity of folic acid in patients with chronic fatigue syndrome. *Arzneimittelforschung* 2006; 56:399-404.
70. Danfors T, von Knorring AL, Hartvig P, et al. Tetrahydrobiopterin in the treatment of children with autistic disorder: a double-blind placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25:485-489.
71. Fernell E, Watanabe Y, Adolfsson I, et al. Possible effects of tetrahydrobiopterin treatment in six children with autism-clinical and positron emission tomography data: a pilot study. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39:313-318.
72. Naruse H, Hayashi T, Takesada M, Nakane A, Yamazaki K. [Metabolic changes in aromatic amino acids and monoamines in infantile autism and development of new treatment related to the finding] *No To Hattatsu* 1989 Mar;21:181-189.
73. Choi HJ, Lee SY, Cho Y, No H, Kim SW, Hwang O. Tetrahydrobiopterin causes mitochondrial dysfunction in dopaminergic cells: implications for Parkinson's disease. *Neurochem Int* 2006;48: 255-262.
74. Lee SY, Moon Y, Hee Choi D, Jin Choi H, Hwang O. Particular vulnerability of rat mesencephalic dopaminergic neurons to tetrahydrobiopterin: Relevance to Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2007; 25:112-120.
75. Anastasiadis PZ, Bezin L, Gordon LJ, Imerman B, Blitz J, Kuhn DM, Levine RA. Vasoactive intestinal peptide induces both tyrosine hydroxylase activity and tetrahydrobiopterin biosynthesis in PC12 cells. *Neuroscience* 1998; 86:179-189.
76. McCarty MF. Scavenging of peroxynitrite-derived radicals by flavonoids may support endothelial NO synthase activity, contributing to the vascular protection associated with high fruit and vegetable intakes. *Med Hypoth* 2008; 70:170-181.
77. Ippoushi K, Takeuchi A, Azuma K. Prevention of peroxynitrite-induced oxidation and nitration reactions by ellagic acid. *Food Chemistry* 2008; 112:185-188.
78. Basu A, Penugonda K. Pomegranate juice: a heart-healthy fruit juice. *Nutr Rev.* 2009; 67:49-56.
79. Perez-Vizcaino F, Duarte J, Andriantsitohaina R. Endothelial function and cardiovascular disease: effects of quercetin and wine polyphenols. *Free Radic Res* 2006; 40:1054-1065.
80. Ghosh D, Scheepens A. Vascular action of polyphenols. *Mol Nutr Food Res* 2009; 53:322-331.
81. Schmitt CA, Dirsch VM. Modulation of endothelial nitric oxide by plant-derived products. *Nitric Oxide* 2009; 21:77-91.
82. Romero M, Jimenez R, Sanchez M, et al. Quercetin inhibits vascular superoxide production induced by endothelin-1: Role of NADPH oxidase, uncoupled eNOS and PKC. *Atherosclerosis* 2009; 202: 58-67.
83. Ellis FR, Nasser S. A pilot study of vitamin B12 in the treatment of tiredness. *Br J Nutr* 1973; 30:277-283.
83. Lawhorne L, Ringdahl D. Cyanocobalamin injections for patients without documented deficiency. *JAMA* 1989; 261:1920-1923.
84. Kaslow JE, Rucker L, Onishi R. Liver extract-folic acid-cyanocobalamin vs placebo for chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2501-2503.
85. Lapp CW. Using vitamin B-12 for management of CFS. *The CFIDS Chronicle* 1999; 12(6): 14-16.
86. Hoh D. Treatment of the Cheney clinic. *The CFIDS Chronicle* 1998; 1(4): 13-14.
87. Pall ML. Cobalamin used in chronic fatigue syndrome therapy is a nitric oxide scavenger. *J Chronic Fatigue Syndr* 2001; 8(2): 39-44.
88. Wolak M, Zahl A, Schnepfensieper T, Stochel G, van Eldik R. Kinetics and mechanism of the reversible binding of nitric oxide to reduced cobalamin B(12r) (Cob(II)alamin). *J Am Chem Soc* 2001; 123:9780-8791.



ISBN 978-0-7890-2389-6

Dieses Buch in englischer Sprache kann bei DeltaStar Nutrients zum Sonderpreis von € 25,- bestellt werden.