

# Ein neues Krankheitsparadigma liefert Erklärungen für eine ganze Gruppe von Erkrankungen

Ein gemeinsamer Entstehungsmechanismus (Ätiologie) für Chronisches Erschöpfungssyndrom, y, Multiple Chemikaliensensibilität, Fibromyalgie und Posttraumatische Belastungsstörung

Martin L. Pall, Professor für Biochemie und Grundlagen der Medizin  
Washington State University

[martin\\_pall@wsu.edu](mailto:martin_pall@wsu.edu)

509-335-1246

Aus: [http://molecular.biosciences.wsu.edu/Faculty/pall/pall\\_main.htm](http://molecular.biosciences.wsu.edu/Faculty/pall/pall_main.htm)

Multiple Chemical Sensitivity:

[http://molecular.biosciences.wsu.edu/Faculty/pall/pall\\_mcs.htm](http://molecular.biosciences.wsu.edu/Faculty/pall/pall_mcs.htm)

Chronic Fatigue Syndrome: [http://molecular.biosciences.wsu.edu/Faculty/pall/pall\\_cfs.htm](http://molecular.biosciences.wsu.edu/Faculty/pall/pall_cfs.htm)  
(hier auch in deutscher Sprache: [www.cfs-aktuell.de/august07\\_3](http://www.cfs-aktuell.de/august07_3))

Fibromyalgie: [http://molecular.biosciences.wsu.edu/Faculty/pall/pall\\_fibro.htm](http://molecular.biosciences.wsu.edu/Faculty/pall/pall_fibro.htm)

Die vier oben genannten Erkrankungen, **Chronisches Erschöpfungssyndrom** (CFS), **Multiple Chemikaliensensibilität** (MCS), **Fibromyalgie** (FM) und **Posttraumatische Belastungsstörung** (PTSD), treten oft gemeinsam bei einer Person auf (sie sind komorbid) und sie haben viele gemeinsame Symptome (1-15). Das Golfkriegssyndrom ist eine Kombination aus allen vier (16-20). Auch hinsichtlich der Ursache zeigen die vier Erkrankungen ein gemeinsames Muster (15, 21): Ausgelöst werden sie oft durch einen kurzfristigen Stressor und erst in der Folge münden sie in eine chronische Erkrankung, die typischerweise Jahre oder sogar ein Leben lang anhält. Aufgrund der zahlreichen Ähnlichkeiten und Überschneidungen haben viele Wissenschaftler eine gemeinsame Ätiologie (Ursache) vermutet, allerdings waren sie sich nicht sicher, wie diese aussehen könnte. In Anlehnung an andere Wissenschaftler bezeichne ich diese vier Erkrankungen als Multisystemerkrankungen. Ich stelle auf dieser Webseite die Behauptung in Frage, dass diese Krankheiten und sogar ihre Symptome ungeklärt sind. Ich beabsichtige, eine detaillierte Erklärung für die allen vier Krankheiten gemeinsamen Mechanismen und

Symptome anzubieten. Auf den hier verlinkten Webseiten werde ich einige spezifische Merkmale dieser Erkrankungen diskutieren und erklären, wie jedes dieser spezifischen Merkmale durch denselben zugrunde liegenden Mechanismus hervorgerufen wird.

Auf dieser Website wird das Verständnis dieser Erkrankungen kurz dargestellt, das auf sehr detaillierte Weise in meinem  [HYPERLINK](#)

"file:///C:\\Dokumente%20und%20Einstellungen\\Regina%20Clos\\Eigene%20Dateien\\Eigene%20Webs\\eigenesweb6\\mai08\_3.htm"  [2007 erschienenen Buch](#)  dokumentiert ist (21).

### **Kurzfristige Stressoren und der von ihnen ausgelöste Zyklus**

Die an der Auslösung dieser Erkrankungen beteiligten Stressoren(21) sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Erkrankungen, die durch kurzfristige Stressoren initiiert werden.**

<b>Erkrankung</b>	<b>Stressoren</b>
<b>Chronic Fatigue Syndrom</b>	<b>Virale Infektionen, bakterielle Infektionen, körperliche Traumata, starker psychologischer Stress, Exposition gegenüber Kohlenmonoxid, Organophosphor-Pestiziden oder Ciguatoxin, Toxoplasm-Infektion (Protozoen)</b>
<b>Multiple Chemikaliensensibilität</b>	<b>Exposition gegenüber leicht flüchtigen organischen Lösungsmitteln, Organophosphat-, Organochlor- oder Carbamatpestizidensowie Pyrethroiden</b>
<b>Fibromyalgie</b>	<b>Körperliche Traumata (insbesondere Kopf- und Nackenverletzungen), virale Infektionen, bakterielle Infektionen, Autoimmunerkrankungen (sekundäre Fibromyalgie), starker psychologischer Stress</b>
<b>Posttraumatische Belastungsstörung</b>	<b>Starker psychologischer Stress; körperliche Traumata (Kopfverletzungen)</b>



**Bildunterschrift zu Abbildung 1:** Diagramm des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus Teufelskreises Jeder Pfeil stellt einen oder mehrere Mechanismen dar, durch die die Variable am unteren Ende des Pfeils die Werte für die Variable an der Pfeilspitze ankurbeln kann. Daraus wird deutlich, dass diese Pfeile eine Reihe von Kreisläufen bilden, die sich potentiell ständig weiter in Gang halten und sich gegenseitig ankurbeln. Ein Beispiel wäre das Stickoxid, das das Peroxynitrit erhöht, das wiederum den oxidativen Stress fördert, der das NF-κB ankurbelt, der die Produktion der induzierbaren Stickoxidsynthase (iNOS) erhöht, die wiederum das Stickoxid erhöht. Zu diesem Kreislauf, der schon für sich alleine einen potentiellen Teufelskreis bildet, kommt eine Reihe weiterer Kreisläufe, die in dieser Abbildung dargestellt werden und die alle zusammen einen viel umfangreicheren Teufelskreis bilden können. Wenn man dieser Sichtweise folgt, dann besteht die Herausforderung bei diesen Erkrankungen darin, dieses Muster zu durchbrechen, indem man die erhöhten Werte wieder auf normale Werte herunterreguliert. Wie Sie sehen, enthält der Zyklus nicht nur die chemischen Verbindungen Stickoxid, Superoxid und Peroxynitrit, sondern noch eine Reihe anderer Komponenten. Dazu gehören der Transkriptionsfaktor NF-κB, oxidativer Stress, fünf inflammatorische Zytokine (im Kasten oben rechts), alle drei Arten der Stickoxid-Synthese (iNOS, nNOS und eNOS) sowie zwei neurologische Rezeptoren, der Vanilloid-Rezeptor und der NMDA-Rezeptor.

Wir bezeichnen diesen Zyklus als NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus (ausgesprochen „no, oh no!“), basierend auf den Strukturen des Stickoxids (NO) und des Peroxynitrits (ONOO<sup>-</sup>).

Ein weiteres Merkmal des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus, das nicht aus der Abbildung 1 hervorgeht, ist, dass die Dysfunktion der Mitochondrien (also des Energiestoffwechsels) ein integraler Bestandteil dieses Zyklus ist. Es ist bekannt, dass Peroxynitrit einige Komponenten der Mitochondrien angreift und dadurch deren Fähigkeit zur Produktion von Energie in Form von ATP beeinträchtigt (21, 23, 25). Etliche dieser Bestandteile sind bestimmte Proteine, die als Eisen-Schwefel-Proteine bekannt sind. Diese spielen eine zentrale Rolle bei der Energieerzeugung in den Mitochondrien und werden durch Peroxynitrit inaktiviert. Stickoxid und Superoxid können ebenfalls den Energiestoffwechseln in den Mitochondrien blockieren (21, 25). Der herabgesetzte Energiestoffwechsel spielt eine wichtige Rolle im NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus, indem er zu einer erhöhten NMDA-Aktivität und erhöhten Werten von intrazellulärem Calcium (Ca<sup>2+</sup>) führt. Der herabgesetzte Energiestoffwechsel kann auch zu einer verringerten Fähigkeit der so beeinträchtigten Zellen führen, sich von den Auswirkungen anderer Elemente des Zyklus zu erholen.

Es gibt 22 verschiedene Mechanismen, die durch die Pfeile in der Abbildung des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus dargestellt werden, von denen 19 in der Biochemie allgemein anerkannt

sind (21). Die drei übrigen sind weniger gut dokumentiert, werden jedoch in zuverlässig erscheinenden Studien beschrieben. Insgesamt gesehen gibt es umfassende Belege, die die einzelnen Mechanismen innerhalb des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus stützen. Was nun hinterfragt werden muss, ist ihre physiologische Relevanz für diese Multisystemerkrankungen.

## **Fünf Prinzipien**

Es gibt fünf Prinzipien, die dem NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus als Erklärungsmodell für diese Erkrankungen zugrunde liegen (21). Die beiden ersten wurden bereits besprochen:

1. **Kurzfristige Stressoren lösen Multisystem-Erkrankungen aus, indem sie die Stickoxidsynthese anregen, was einen Anstieg der Stickoxid- und Peroxynitritlevel bewirkt.**
2. **Die Entstehung einer chronischen Erkrankung aus diesem anfänglichen Impuls erfolgt durch den Ablauf des beschriebenen Teufelskreises. Dieser produziert chronisch erhöhte Werte an Stickoxid, Peroxynitrit und anderen an diesem Kreislauf beteiligten Elementen und erhält diese aufrecht.**
3. **Die Symptome und Anzeichen dieser Erkrankungen werden verursacht durch erhöhte Werte von Stickoxid und/oder anderen wichtigen Konsequenzen aus diesem Mechanismus. Dazu gehören erhöhte Werte von Peroxynitrit oder inflammatorischen Zytokinen, oxidativer Stress und eine erhöhte NMDA- und Vanilloid-Rezeptor-Aktivität.**
4. **Da die beteiligten Verbindungen Stickoxid, Superoxid und Peroxynitrit nur über kurze Strecken durch biologischen Gewebe diffundieren können und weil die am Zyklus beteiligten Mechanismen auf der Ebene der einzelnen Zelle wirken, sind die wesentlichen Mechanismen lokaler Natur.**
5. **Die Therapie sollte sich darauf konzentrieren, die Biochemie des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus herabzuregulieren.**

Beispiele für das dritte Prinzip werde ich weiter unten auf dieser Website diskutieren sowie auf den jeweiligen spezifischen Seiten über die drei erwähnten Erkrankungen, Multiple Chemikaliensensibilität, Chronic Fatigue Syndrom [[hier auf deutsch](#), d.Ü.] und Fibromyalgie.

Das vierte ist ein ganz entscheidendes Prinzip. Weil die beteiligten Verbindungen, das Stickoxid, Peroxynitrit und Superoxid in biologischen Geweben relativ kurze Halbwertszeiten haben und weil die Mechanismen des Zyklus auf zellulärer Ebene wirken,

ist der grundlegende Mechanismus des Zyklus lokaler Natur. Deshalb ist es möglich, dass der Zyklus ein bestimmtes Gewebe des Körpers stark beeinträchtigt, während ein angrenzendes Gewebe weitgehend unbeeinträchtigt bleibt. Weil bei verschiedenen Patienten unterschiedliche Gewebe vom Zyklus betroffenen sein können, erklärt dies ganz einfach, warum die Symptome und Zeichen der Krankheit sich von einem zum anderen Patienten so stark unterscheiden. Diese Variabilität der Symptome und Zeichen war eines der großen Rätsel dieser Multisystemerkrankungen, das durch den NO/ONOO<sup>-</sup>-Mechanismus leicht gelöst werden kann. Ich behaupte nicht, dass es bei diesen Krankheiten keine systemischen Veränderungen gibt, aber ich sage, dass die wesentlichen Veränderungen lokaler Natur sind.

Das fünfte Prinzip ist das wichtigste für diejenigen, die an diesen Krankheiten leiden sowie für engagierte Ärzte und andere Angehörige der medizinischen Berufe, die versuchen, diese Patienten wirksam zu behandeln. Für eine effektive Behandlung müssen wir die Biochemie des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus herabregulieren. Die Behandlung allein der Symptome wird niemals besonders effektiv sein, weil eine solche Behandlung nicht die grundlegenden Krankheitsursachen erreicht. Weiter unten werde ich ausführen, dass wir fünf effektive Behandlungsprotokolle haben. Bei jedem werden zahlreiche Substanzen eingesetzt, um die Biochemie des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus herabzuregulieren.

### **Erhöhung der Komponenten des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus in der chronischen Phase der Erkrankungen**

Das chronische Stadium dieser Multisystemerkrankungen – gewöhnlich das einzige Stadium, das beim Menschen untersucht werden kann – wird typischerweise erst Jahre oder Jahrzehnte nach Erkrankungsbeginn untersucht. In den Fällen jedoch, in denen die am NO/ONOO-Zyklus beteiligten Komponenten untersucht wurden, stellte sich heraus, dass ihre Werte erhöht waren. Es ist offensichtlich, dass man eine Erklärung dafür finden muss, dass diese Komponenten noch Jahre nach Ausbruch der Erkrankung erhöht sein können – und der Mechanismus des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus bietet eine solche Erklärung. Zu den untersuchten Komponenten gehören oxidativer Stress, die Stickoxid-Synthese, die Level der inflammatorischen Zytokine, ein erniedrigter Mitochondrien-/Energistoffwechsel sowie die Aktivität des NMDA- und des Vanilloid-Rezeptors. Das Peroxynitrit selbst ist nicht untersucht worden, aber man kann aus der vermehrten Stickoxid-Synthese und aus dem oxidativen Stress auf seine Erhöhung schließen. Manche dieser Komponenten sind nur bei einigen Multisystemerkrankungen untersucht worden. So ist meines Wissens die Aktivität des Vanilloid-Rezeptors nur bei FM und MCS untersucht worden. In beiden Fällen ist sie ganz offensichtlich erhöht. Die inflammatorischen Zytokine sind nur bei CFS, FM und PTSD

untersucht worden, aber nicht bei MCS. Es gibt jedoch Berichte, dass eine Chemikalienexposition die Zytokinwerte erhöhen kann.

In den Fällen, in denen entsprechende Daten zur Verfügung stehen, scheinen in der chronischen Phase der Multisystemerkrankungen die Komponenten des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus erhöht zu sein (15, 21-28).

### **Drei allgemeine Beweise für die Existenz des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus**

Es gibt drei allgemeine Typen von Beweisen für die Existenz des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus – d.h. Beweise, die nicht an eine spezifische Erkrankung gekoppelt sind. Die eine Gruppe von Belegen besteht in einer Reihe von Studien, die zeigen, dass eine Behandlung mit zwei Arten von Medikamenten, von denen man weiß, dass sie die Stickoxid-Werte erhöhen, zu vermehrter Stickoxid-Synthese führen können. Von diesen beiden Medikamenten, Nitroglycerin und Nitroprussid, ist bekannt, dass sie chemisch zerfallen, und eines der Zerfallsprodukte ist Stickoxid. Es wird berichtet, dass sie durch die Wirkung aller drei Stickoxid-Synthasen zu erhöhter Stickoxid-Synthese im Körper führen. Dies liefert den Beweis für einen Teufelskreis, der über alle drei Synthasen zu vermehrter Stickoxid-Synthese führt, aber das liefert noch keinen Beweis für irgendeine der anderen Komponenten des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus.

Eine zweite Gruppe von generellen Beweisen ergibt sich aus Studien der Hyperalgesie (, einem Prozess, der zu übermäßiger Schmerzwahrnehmung führt. Man konnte zeigen, dass alle Komponenten des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus an der Entstehung der übermäßigen Schmerzempfindlichkeit beteiligt sind. Es ist schwer zu erkennen, wie alle diese Komponenten hieran beteiligt sein können, es sei denn, sie sind über einen Kreislauf wie den NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus miteinander verbunden. Erstaunlich ist dabei die Tatsache, dass die Komponenten des Zyklus sowohl in dem schmerzenden Gewebe als auch in den Regionen des Rückenmarks heraufreguliert sind, die an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind – den Hinterhornregionen des Rückenmarks. Demnach scheinen bei der übermäßigen Schmerzempfindlichkeit zwei verschiedene Körperregionen von einer Heraufregulierung des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus betroffen zu sein. Folglich liefert dieser Mechanismus eine einfache Erklärung für die übermäßigen Schmerzen bei den Multisystemerkrankungen – eine Heraufregulierung des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus führt über die gleichen Mechanismen zu chronischen Schmerzen, wie sie bereits bei der übermäßigen Schmerzempfindlichkeit dokumentiert wurden.

Eine dritte Gruppe von generellen Beweisen für den Zyklus, die ich in meinem Buch verarbeitet habe, sind Forschungsergebnisse, nach denen eine NMDA-Stimulation zu einer erhöhten Aktivität praktisch aller Elemente des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus führt. Die NMDA-Stimulation ist dafür bekannt, dass sie das Einströmen von Calcium-Ionen (Ca<sup>2+</sup>) in das Zytoplasma der Zelle ermöglicht, was wiederum zur Stimulation der zwei calciumabhängigen Stickoxid-Synthasen nNOS und eNOS führt. Demnach sind zu Beginn zwei Komponenten des Zyklus erhöht, das intrazelluläre Calcium und das Stickoxid, aber das führt dann auch zur Heraufregulierung der anderen Komponenten des Zyklus. Es gibt Belege dafür, dass infolge der NMDA-Stimulation alle Hauptkomponenten des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus erhöht sind (21). Dies liefert einen Beweis, dass der NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus oder etwas, das diesem sehr ähnlich ist, in lebenden Zellen auf die NMDA-Stimulation reagiert.

### **Symptome und Zeichen, die man bei allen Multisystemerkrankungen findet**

Im Kapitel 3 meines Buches (21) untersuche ich 17 verschiedene Symptome und Zeichen, die man bei mehreren dieser Multisystemerkrankungen findet. Einige davon wurden bereits in einem früher erschienenen Artikel diskutiert (23). Die meisten dieser Symptome und Zeichen treten bei allen vier dieser Multisystemerkrankungen auf, auch wenn einige davon nur bei zweien oder dreien untersucht wurden. Die meisten treten nur bei manchen Patienten auf, was die starke Variabilität der Symptome und Zeichen widerspiegelt, von der oben die Rede war. Man hat immer wieder behauptet, dass diese Symptome und Zeichen ungeklärt seien, aber das entspricht nicht länger der Realität. In meinem Buch und zum Teil auch in einer früheren Veröffentlichung (23) stelle ich eine Reihe plausibler Mechanismen dar, durch die diese Symptome und Zeichen von den Komponenten des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus erzeugt werden können. Sie werden als plausible, nicht aber als bereits bewiesene Mechanismen bei diesen Krankheiten dargestellt. Eine Reihe davon sind in Tabelle 2 aufgeführt:

**Tabelle 2: Plausible Mechanismen für die Symptome und Zeichen von Multisystemerkrankungen.**

<b>Symptom oder Zeichen</b>	<b>Plausibler Mechanismus</b>
Störungen von Lernen und Gedächtnis	Überhöhte Werte von Stickoxid im Gehirn; Dysfunktionen des Energiestoffwechsels im Gehirn infolge von Peroxinitrit, Stickoxid und Superoxid.
Erschöpfung	Dysfunktion des Energiestoffwechsels im Gehirn infolge von Peroxinitrit, Stickoxid und Superoxid

Starke chronische Schmerzen	Verstärkte Schmerzempfindlichkeit infolge aller dieser Elemente des NO/ONOO <sup>-</sup> -Zyklus
Angststörungen/Panikattacken	Übermäßige NMDA-Aktivität im Mandelkern des Gehirns
Anomalien im PET (Positronenemissionstomographie) des Gehirns	Dysfunktionen im Energiestoffwechsel führen zu einem herabgesetzten Transport von Fluorodeoxyglucose ins Gehirn; Veränderungen im Blutfluss, die durch Stickoxid, Peroxynitrit und Isoprostane verursacht werden
Anomalien im SPECT (Single Photon-Emissions-computertomographie) des Gehirns	Veränderungen in der Bildung von Sondenmolekülen infolge verminderter Werte an reduziertem Glutathion im Gehirn (die wiederum von oxidativem Stress verursacht durch Peroxynitrit entstehen).
Immunologische Dysfunktionen (NK-Zellen)	Hervorgerufen durch oxidative Schäden und speziell durch erhöhte Werte an Superoxid
Depressionen	Erhöhte Stickoxid-Werte im Gehirn
Schlafstörungen	Hervorgerufen durch erhöhte Werte inflammatorischer Zytokine, vermehrtes Stickoxid und gesteigerte NF-κB-Aktivität
Orthostatische Intoleranz	Hier kommen zwei Mechanismen in Betracht, bei denen beide das Stickoxid eine Rolle spielt: Auswirkungen des Stickoxids auf die Aktivität des autonomen Nervensystems und auch eine durch Stickoxid vermittelte Erweiterung der Blutgefäße
Reizdarmsyndrom	Auswirkungen des Stickoxids und des Vanilloid-Rezeptors auf die Funktion des Gastrointestinaltrakts
Nahrungsmittelallergien	Durch Peroxynitrit vermittelte erhöhte Durchlässigkeit der Darmwände (intestinale Hyperpermeabilität), die zu erhöhter Absorption von Nahrungsmittelantigenen führt und zu einer entsprechenden Immunantwort auf diese Antigene

Die Evidenz für jeden dieser Punkte werden in meinem Buch dargestellt (21).

Aus Tabelle 2 wird ersichtlich, dass verschiedene Gruppen von Symptomen und Zeichen, die diesen Erkrankungen gemeinsam sind, durch bekannte Mechanismen erzeugt werden, die Komponenten des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus sind und damit plausible Erklärungen für die Mechanismen der Entstehung dieser Symptome bieten. Deshalb sollten diese Symptome und Zeichen nicht länger als ungeklärt angesehen werden. Ich werde noch darauf eingehen, wie das entsteht, was auf den Websites, die sich den jeweiligen Erkrankungen widmen, als einzigartige Symptome und Zeichen von MCS, CFS oder FM angesehen wird.

## Therapie

Das fünfte Prinzip des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus besagt, dass sich die Therapie auf die Herabregulierung der Biochemie des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus konzentrieren sollte. Mit anderen Worten: man sollte die Ursache der Erkrankungen angehen. Lassen Sie mich gleich zu Beginn betonen, dass ich kein Mediziner, sondern Naturwissenschaftler bin, und dass keine der hier getroffenen Aussagen als medizinischer Rat angesehen werden sollte.

Therapien, die auf eine Herabregulierung der Biochemie des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus abzielen, sind mit verschiedenen Problemen konfrontiert.

- Das erste dieser Probleme besteht darin, dass wir alles unterlassen müssen, was die Biochemie des Zyklus heraufreguliert, und es gibt verschiedene Stressoren, die genau das tun und deshalb problematisch sind.
- Das zweite Problem ist, dass es durch die Komplexität des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus schwierig ist, ihn herabzuregulieren. Man braucht daher wahrscheinlich zahlreiche Wirkstoffe, um hierbei effektiv zu sein. Wir haben kein Wunderheilmittel, um diese Krankheiten zu behandeln und müssen uns deshalb wahrscheinlich auf komplexe Kombinationen von Wirkstoffen stützen, von denen jeder eine schrittweise Besserung einzelner Aspekte des Mechanismus herbeiführt.
- Das dritte Problem besteht darin, dass Peroxynitrit, das zentrale Element des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus, *in vivo* schwierig effektiv abzufangen ist und dass man deshalb nicht erwarten kann, dass Behandlungsansätze wirksam sind, die sich allein auf das Abfangen des Peroxynitrits konzentrieren.

Sehen wir uns zunächst die erste dieser Herausforderungen an. Stressoren wie Chemikalienexposition bei MCS, übermäßige körperliche Aktivität bei CFS und

psychologischer Stress bei PTSD sollten vermieden werden, um eine effektive Therapie erwarten zu können. Man kann davon ausgehen, dass jeder dieser Stressoren bei den jeweiligen Krankheiten die Aktivität des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus heraufreguliert.

Nahrungsmittel, auf die die Betroffenen allergisch reagieren, sollten vermieden werden, da Antikörper-Antigen-Reaktionen die Gewebe veranlassen, die Stickoxid-Synthese zu erhöhen. Exzitotoxine (Reizgifte) können die NMDA-Aktivität stimulieren und die Biochemie des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus heraufregulieren und sollten deshalb gemieden werden. Zu diesen Exzitotoxinen gehören Glutamat, Aspartam und möglicherweise bestimmte andere Aromastoffe wie hydrolysierte pflanzliche Proteine.

Im Kapitel 15 meines Buches ziehe ich 30 verschiedene Wirkstoffe oder Wirkstoffklassen in Betracht, die heute zur Verfügung stehen und von denen zu erwarten ist, dass sie die Biochemie des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus herabregulieren und deshalb potentiell therapeutische Wirkstoffe sind. Ich werde noch einen 31. Wirkstoff hinzufügen, der mir von Dr. Jacob Teitelbaum vorgeschlagen wurde. Jeder dieser Wirkstoffe ist in der folgenden langen Tabelle aufgelistet.

**Tabelle 3: Wirkstoffe zur Herabregulierung der Biochemie des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus**

<b>Wirkstoff (oder Wirkstoffklasse)</b>	<b>Wirkmechanismus</b>	<b>Evidenz *</b>
Tocopherole/Tocotrienole (Vitamin E)	Antioxidantien, die schädliche Reaktionsketten unterbrechen. Gamma-Tocopherol kann eine besondere Rolle beim Abfangen von Peroxynitrit spielen und Tocotrienole sollen eine besondere Rolle im Schutz gegen die Wirkung von Exzitotoxinen haben.	
Ascorbinsäure (Vitamin C)	Kettenbrechendes Antioxidans; kann auch Peroxynitrit abfangen; hilft bei der Regeneration anderer Antioxidantien	CT *
Coenzym Q10	Regt die Funktion der Mitochondrien an, fängt Peroxynitrit ab, senkt die NMDA-Aktivität	CT
Selen	Antioxidative Eigenschaften, Selenverbindungen sind Peroxynitritfänger, Mangel beseitigen	
Carotinoide	Fängt Peroxynitrit in Membranen ab	

Flavonoide	Komplexe Gruppe von phenolhaltigen Antioxidantien mit zahlreichen unterschiedlichen Funktionen, kettenbrechende Antioxidantien, senken die NF- $\kappa$ B-Aktivität, fangen Peroxynitrit, Superoxid und Stickoxid ab, ermöglichen die Regeneration anderer Antioxidantien	CT
Trimethylglycin (TMG), Cholin-Verbindungen, S-Adenosylmethionin (SAM) und andere	Verbindungen mit Methylgruppen, die an positiv geladene Stickstoff- oder Schwefelverbindungen gebunden sind, wirken reduktivem Stress entgegen	CT
Carnitin/Acetylcarnitin	Verbesserter Transport von Fettsäuren in die Mitochondrien zur Energieproduktion und Regeneration der inneren Membran der Mitochondrien; andere Wirkungen?	CT
Phospholipide	Können die Regeneration oxidierter Fettsäuren der inneren Membran der Mitochondrien ermöglichen; Phosphatidylcholin kann reduktiven Stress herabsetzen	CT?
Hydroxycobalamin (Vitamin B12)	Potenter Stickoxidfänger; begrenzte Resorption bei oraler Verabreichung; andere Formen von Vitamin B12 können als Vorläufer agieren, jedoch möglicherweise mit geringerer Effektivität	CT
Vitamin B6; Pyridoxalphosphat	Verringert die Exzitotoxizität durch Verbesserung des Gleichgewichts zwischen Glutamat und GABA	CO/A *
Riboflavin (Vitamin B2) und auch Riboflavin-5'-Phosphat	Kann die Glutathion-Reduktase-Aktivität und damit die Reduktion von oxidiertem Glutathion steigern	
Andere B-Vitamine	Verbessern den Energiestoffwechsel, füllen Defizite auf	
Reduziertes Glutathion und dessen Vorstufen	Reduziertes Glutathion ist bei oraler Aufnahme nicht wirksam; vermutlich sollte man die Dosis der Vorstufen begrenzen. Wichtigstes vom Körper synthetisiertes Antioxidans mit zahlreichen Funktionen	CO/A

Alpha-Liponsäure	Hilft das reduzierte Glutathion wiederherzustellen, antioxidative Aktivität, regeneriert andere Antioxidantien, setzt die NF-κB-Aktivität herab; die Qualität der Produkte scheint sehr unterschiedlich zu sein.	
Mg 2+	Magnesium setzt die NMDA-Aktivität herab, verbessert den Energiestoffwechsel, Mangelzustände beseitigen	CT
Zn 2+, Mn 2+, Cu 2+	Vorläufersubstanzen der Superoxid-Dismutase, antioxidative Aktivität, Mangelzustände beseitigen; die Dosierung sollte moderat sein	
Riluzol	Vermindert die Freisetzung von Glutamat und die Exzitotoxizität	
Taurin	Vermindert die Exzitotoxizität, die NF-κB-Aktivität, die iNOS-Induktion, das Ca 2+	
NMDA-Antagonisten; Gabapentin	Vermindern eine übermäßige NMDA-Aktivität, setzen bei MCS die Reaktion auf Chemikalienexposition herab	CT
Inosin	Erhöht den Vorrat an Harnsäure, die wiederum die Abbauprodukte des Peroxinitrits abfängt; kann auch die Wiederherstellung der ATP-Vorräte beschleunigen; ein möglicher Nachteil ist die erhöhte Aktivität der Mastzellen	
Langkettige Omega-3-Fettsäuren	Vermindern die iNOS-Induktion, die NF-κB-Aktivität, Mangelzustände beseitigen	CT
Wirkstoffe, die die NF-κB-Aktivität herabsetzen	Setzen die NF-κB-Aktivität herab	CO/A?
Curcumin	Flavonoid-ähnliche Wirkung	
Algenpräparate	Reich an Antioxidantien	CT
Sauerstoffüberdruckbehandlung (Hyperbare Oxygenation)	Wirkt möglicherweise über Wasserstoff-superoxid, um die Synthese von Tetrahydrobiopterin auszulösen und damit die NOS-Abspaltung herabzusetzen	CT

Minocyclin/Tetracycline	Setzen die iNOS-Induktion und die NMDA-Aktivität herab	
Creatin	Vermindert die Exzitotoxizität	
Panax Ginseng? Guaifenesin?	Setzt vermutlich die Vanilloid-Rezeptor-Aktivität herab	CO/A
Carnosin	Soll ein Peroxynitrit-Fänger sein, ungewöhnliches Antioxidans	
Thyreotropin (TSH)	Setzt die NMDA-Aktivität herab	
D-Ribose	Steigert die Wiederherstellung der ATP-Vorräte nach einer Störung des Energiestoffwechsels; kann den Abbau von oxidiertem Glutathion steigern.	CO/A

\*Als Nachweise dienten entweder klinische Studien (clinical trial evidence – CT) oder klinischen Beobachtungen/Einzelfallberichte (clinical observations/anecdotal evidence – CO/A) oder, wenn diese nicht vorhanden waren, Studien zu CFS, MCS, FM oder nahe verwandten Erkrankungen.

Aus Tabelle 3 wird ersichtlich, dass es viele verschiedene Wirkstoffe gibt, die vielversprechende Kandidaten für eine Therapie sind. Bei den meisten handelt es sich um Nahrungsergänzungsmittel. Auf der Basis von klinischen Studien (CT) oder klinischen Beobachtungen und/oder Einzelfallberichten (CO/A) ergeben sich einige Belege für die Wirksamkeit bestimmter Wirkstoffe, aber in den meisten Fällen haben die einzelnen Wirkstoffe allein nur eine relativ bescheidene Wirksamkeit, selbst wenn sie effektiv zu sein scheinen. Daraus schließt man, dass die Kombination dieser Wirkstoffe viel wirksamer sein kann als die einzelnen Substanzen alleine. Bei der Entwicklung ihrer Behandlungsprotokolle haben fünf verschiedene Ärzte diese Kombinationstherapie als Behandlungsansatz vorgeschlagen, und es scheint, als ob diese Kombinationstherapien in der Behandlung dieser Erkrankungen von allen Behandlungsansätzen am meisten Erfolg versprechen.

Fünf Ärzte haben für diese Multisystemerkrankungen komplexe Behandlungsprotokolle entwickelt. Drei dieser Ärzte haben sich auf die Behandlung des Chronic Fatigue Syndroms oder nahe verwandter Erkrankungen mit Erschöpfungszuständen konzentriert, einer der Ärzte sowohl auf das Chronic Fatigue Syndrom als auch auf Fibromyalgie und ein anderer auf Patienten mit Multipler Chemikaliensensibilität. In jedem dieser Behandlungsprotokolle werden 14 bis 18 verschiedene Wirkstoffe oder Wirkstoffklassen eingesetzt, von denen man

annimmt, dass sie die Biochemie des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus herabregulieren! Obwohl zwei dieser Behandlungsprotokolle (die von Teitelbaum und Cheney) eine beträchtliche Zahl von Wirkstoffen einsetzen, die nicht offenkundig mit dem NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus zusammenhängen, enthält jedes dieser Protokolle viele der Wirkstoffe, die den Zyklus herabregulieren. Die Behandlungsprotokolle werden in den folgenden Auflistungen umrissen.

Dr. Paul Cheney hat sein Behandlungsprotokoll auf der Basis von klinischen Beobachtungen entwickelt und im Laufe von 20 Jahren Behandlung von Patienten mit Chronic Fatigue Syndrom ausgefeilt. Er empfiehlt, Faktoren zu vermeiden, die den Mechanismus des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus anheizen. Einige dieser Faktoren sind die gleichen, die ich oben besprochen habe. Insbesondere schlägt er vor, die gastrointestinalen Probleme etwa durch eine Diät mit wenig Nahrungsmittelallergenen anzugehen, die Exposition gegenüber Chemikalien in der Umwelt zu vermeiden und auch entzündliche Erkrankungen zu beseitigen, z.B. im Zahn- und Kieferbereich. In der folgenden Liste der Wirkstoffe habe ich Kommentare über ihre mögliche Wirkungsweise angefügt – diese Kommentare sind also nicht von Cheney, sondern von mir.

- Injektionen einer hohen Dosis Vitamin B12 (Hydroxycobalamin) – sehr wirksam im Abfangen von Stickoxid
- Molkeproteine – Vorläufersubstanzen von Glutathion
- Guaifenesin – ein Vanilloid-Antagonist?
- NMDA-Blocker
- Magnesium – setzt die NMDA-Aktivität herab
- Taurin – ein Antioxidans, vermindert die Exzitotoxizität einschließlich der NMDA-Aktivität
- GABA-Antagonisten – GABA wirkt als inhibitorischer Neurotransmitter zur Herabsetzung der NMDA-Aktivität. Dazu zählt auch das Medikament Neurontin (Gabapentin).
- Histamin-Blocker – Mastzellen, die Histamin ausschütten, werden sowohl durch Stickoxid als auch durch die Vanilloid-Stimulation aktiviert (Kapitel 7) und können deshalb ein Bestandteil des Zyklus sein.
- Betainhydrochlorid (HCl) – Betain vermindert reduktiven Stress, die hydrochlorierte Form sollte nur bei Patienten mit wenig Magensäure eingesetzt werden. Betain (Trimethylglycin) ist in der Beschreibung des Behandlungsprotokolls auch separat aufgelistet.

Antioxidantien gemäß der folgenden Liste:

- Flavonoide, inklusive „Bioflavonoide“, Olivenölextrakt, biologisch angebaute Pflanzen, Weißdornextrakt
- Vitamin E (die verschiedenen Arten sind nicht aufgezählt)
- Coenzym Q10 – wirkt als Antioxidans und regt die Funktion der Mitochondrien an
- Alpha-Liponsäure
- Selen
- Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren
- Melatonin – als Antioxidans, das im Gehirn wirken kann
- Pyridoxalphosphat (Vitamin B6) – verbessert das Glutamat/GABA-Verhältnis
- Folsäure – vermindert die Abkopplung von Stickoxid-Synthasen

Cheney verordnet seinen Patienten insgesamt 18 verschiedene Wirkstoffe oder Wirkstoffklassen, die allesamt bestimmte Aspekte des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus herabregulieren. Ich würde sagen, das ist nicht einfach nur ein Zufall, sondern ein weiterer Beleg für die Bedeutung des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus.

Dr. Jacob Teitelbaum hat Daten aus einer placebokontrollierten Studie veröffentlicht, die die Wirksamkeit einer bestimmten Version seines Behandlungsprotokolls belegen (29, 30) – etwas, das keiner der anderen auf diesem Gebiet arbeitenden Ärzte getan hat. Das Behandlungsprotokoll scheint sowohl bei Patienten mit Chronic Fatigue Syndrom als auch bei Fibromyalgie-Patienten wirksam zu sein. Ich werde eine neuere Version dieses komplexen Behandlungsprotokolls beschreiben und mich auf das konzentrieren, was möglicherweise die zentralen Teile des Protokolls sind – die „Behandlung mit Nahrungsergänzungstoffen“ und „Behandlung der Energieproduktion in den Mitochondrien“. Der letzte Wirkstoff in der Liste, D-Ribose, wurde erst kürzlich in das Protokoll aufgenommen (mündliche Mitteilung).

- Täglich einen Vitamin-B-Komplex zur Steigerung der Energie – B-Vitamine einschließlich einer hohen Dosis Vitamin B6, Riboflavin (Vitamin B2, Thiamin - Vitamin B1), Niacin (Nicotinsäure) und auch Folsäure. Diese fallen unter vier Kategorien, die ich weiter oben in diesem Kapitel aufgelistet habe.
- Betainhydrochlorid (HCl) – Betain vermindert reduktiven Stress, die hydrochlorierte Form sollte nur bei Patienten mit wenig Magensäure eingesetzt werden.
- Magnesium als Magnesiumglycinat und Magnesiummalat – setzt die NMDA-Aktivität herab – verabreicht Magnesium häufig als Injektion

- Alpha-Liponsäure – ein wichtiges Antioxidans, das hilft, reduziertes Glutathion neu zu bilden
- Vitamin B12, intramuskuläre Injektionen mit 3 mg (er gibt nicht an, ob es sich dabei um Hydroxycobalamin handelt) – kann als starker Stickoxid-Fänger wirken
- „Eskimo-Fischöl“ – eine hervorragende Quelle von langkettigen Omega-3-Fettsäuren. Vermindert die iNOS-Induktion, entzündungshemmend
- Vitamin C
- Traubenkernextrakt (Flavonoid)
- Vitamin E, natürliches – er gibt nicht an, ob dies auch Gamma-Tocopherol oder Tocotrienole einschließt
- Medizinisches Proteinpräparat („Protein Formula“), eingesetzt als Glutathion-Vorstufe
- Zink – hat antioxidative Eigenschaften und ist ein Vorläufer für die Kupfer-Zink-Superoxiddismutase
- Acetyl-L-Carnitin – wichtig für die Wiederherstellung der Mitochondrienfunktion
- Coenzym Q10 – hat wichtige antioxidative Eigenschaften und regt die Funktion der Mitochondrien an
- D-Ribose – erhöht die ATP-Werte und hilft bei der Neubildung von reduziertem Glutathion

Wenn man berücksichtigt, dass oral verabreichte B-Vitamine zu vier Kategorien gehören, die weiter oben in diesem Kapitel aufgezählt wurden, dann setzt Teitelbaum im Kern seines Behandlungsprotokolls insgesamt 18 Wirkstoffe oder Wirkstoffklassen ein, von denen man annimmt, dass sie den NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus herabregulieren.

Dr. Garth Nicolson begann seine wissenschaftliche Karriere damit, das berühmte Singer-Nicolson-Modell zu entwickeln, das Flüssig-Mosaik-Modell zur Beschreibung biologischer Membranen, das sich heute in praktisch allen Lehrbüchern der Biochemie findet. Er und seine Kollegen haben informationsoffene Studien zu einer komplexen, von ihnen selbst entwickelten Zubereitung veröffentlicht, der unter dem Namen NT-Faktor™ bekannt ist und die offensichtlich die Funktion der Mitochondrien und damit den Energiestoffwechsel verbessern soll. Die Studien wurden an einer Gruppe älterer Patienten durchgeführt, die an ungeklärter chronischer Erschöpfung litten, und deshalb ist fraglich, ob diese Patienten an CFS litten. Dennoch berichten Nicolson und Kollegen (31-33) von statistisch signifikanten Verbesserung der Erschöpfung und verschiedener anderer Veränderungen, wie sie häufig bei Patienten mit Multisystemerkrankungen auftreten – Symptome im affektiven, sensorischen, kognitiven und stimmungsmäßigen Bereich. Bei vielen Bestandteilen des NT-Faktors kann man davon ausgehen, dass sie eine ganze Reihe der biochemischen Abläufe

des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus herabregulieren. Leider fehlen detaillierte Angaben zu den jeweiligen Konzentrationen der einzelnen Bestandteile der Eigenmischung NT-Faktor™. Die Zubereitung enthält die folgenden Bestandteile, welche die Biochemie des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus herabregulieren sollen:

- Mehrfach ungesättigtes Phosphatidylcholin – soll reduktiven Stress vermindern
- Weitere mehrfach ungesättigte Phospholipide – diese und das Phosphatidylcholin sollen helfen, die innere Membran der Mitochondrien wiederherzustellen, wenn diese durch Oxidationsprozesse geschädigt ist
- Magnesium – verringert die NMDA-Aktivität, kann den Energiestoffwechsel verbessern
- Taurin – wirkt antioxidativ und vermindert die Exzitotoxizität einschließlich der NMDA-Aktivität
- Artischockenextrakt - als Quelle für Flavonoide?
- Spirulina – blau-grüne Algen sind eine hochkonzentrierte Quelle von Antioxidantien
- Vitamin E, natürliches – er gibt nicht an, ob dies auch Gamma-Tocopherol oder Tocotrienole einschließt
- Calciumascorbat – Vitamin C
- Alpha-Liponsäure – ein wichtiges Antioxidans, hat eine Schlüsselrolle in der Regeneration von reduziertem Glutathion, spielt aber auch eine Rolle im Energiestoffwechsel
- Vitamin B6 – bringt die Glutamat- und GABA-Werte ins Gleichgewicht, vermindert die Exzitotoxizität
- Nikotinsäure – spielt eine Rolle im Energiestoffwechsel
- Riboflavin (Vitamin B2) – wichtig für die Reduktion von oxidiertem Glutathion in reduziertem Glutathion; spielt auch eine wichtige Rolle für die Funktion der Mitochondrien
- Thiamin (Vitamin B1) – spielt eine Rolle im Energiestoffwechsel
- Vitamin B12 – als Stickoxid-Fänger?
- Folsäure – vermindert die Abkopplung von Stickoxid-Synthasen

So wie ich diese Substanzen weiter oben auf dieser Website und in Kapitel 15 meines Buches kategorisiert habe, fallen diese Wirkstoffe in 15 verschiedene Wirkstoffklassen, von denen man erwarten kann, dass sie die Biochemie des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus herabregulieren.

Dr. Neboysa (Nash) Petrovic ist ein südafrikanischer Arzt, der, so viel ich weiß, auch eine Klinik in England hat. Sein Behandlungsprotokoll (34) wird wie folgt beschrieben (ich bin nicht sicher, wie aktuell es ist):

- Valin und Isoleucin – verzweigtkettige Aminosäuren, von denen man weiß, dass sie an der Energieproduktion in den Mitochondrien beteiligt sind und von denen man deshalb erwarten kann, dass sie den Energiestoffwechsel anregen: mäßige Werte können auch die Exzitotoxizität herabsetzen.
- Pyridoxin (Vitamin B6) – verbessert das Gleichgewicht zwischen Glutamat und GABA, vermindert die Exzitotoxizität
- Vitamin B12 in Form von Cyanocobalamin – Cyanocobalamin wird im menschlichen Körper in Hydroxycobalamin umgewandelt, aber Hydroxycobalamin ist als Stickoxidfänger aktiver, da es nicht mehr umgewandelt werden muss.
- Riboflavin (Vitamin B2) – hilft bei der Rückverwandlung von oxidiertem Glutathion in reduziertes Glutathion
- Carotinoide (Alpha-Carotin, Bixin, Zeaxanthin und Lutein) – fettlösliche Peroxynitritfänger
- Flavonoide (Flavone, Rutin, Hesperidin und andere)
- Ascorbinsäure (Vitamin C)
- Tocotrienole – Vitamin-E-Arten, von denen berichtet wird, dass sie eine spezielle Rolle bei der Verringerung der Auswirkungen von Exzitotoxizität spielen
- Thiamin (Aneurin) – ein B-Vitamin, das am Energiestoffwechsel beteiligt ist
- Magnesium
- Zink
- Betainhydrochlorid (HCl) – Betain vermindert reduktiven Stress, die hydrochlorierte Form sollte nur bei Patienten mit wenig Magensäure eingesetzt werden.
- Essentielle Fettsäuren einschließlich langkettiger Omega-3-Fettsäuren
- Phosphatidylserin – soll iNOS Induktion senken(35, 36)

So wie ich diese Wirkstoffe aufgelistet habe, enthält sein Behandlungsprotokoll 14 Wirkstoffe oder Wirkstoffklassen, von denen erwartet werden kann, dass sie die Biochemie des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus herabregulieren.

### **Meine eigenen Bemühungen zur Entwicklung eines Behandlungsprotokolls**

Bei meinen eigenen Bemühungen, das Wissen über den NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus auf die Behandlung dieser Multisystemerkrankungen anzuwenden, habe ich mit Dr. Grace Ziem in

Maryland zusammengearbeitet. Die Geschichte dieser Zusammenarbeit und unsere jeweiligen Rollen werden in meinem Buch beschrieben. Das Behandlungsprotokoll wurde entwickelt, um zu versuchen, Patienten von Dr. Ziem zu behandeln, die unter Chemikaliensensibilität litten oder durch Chemikalien geschädigt waren, von ihr jedoch nicht als MCS-Patienten angesehen wurden. Ihre diesbezüglichen Ansichten werden in meinem Buch (21) und auf ihrer Website (37) beschrieben.

Das folgende Behandlungsprotokoll ist laut Dr. Ziem nur wirksam, wenn die Patienten die Chemikalienexposition so gering wie möglich halten. Das stimmt überein mit der Ansicht, dass wir die Heraufregulierung des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus vermeiden müssen, damit diese Substanzen ihre Wirkung entfalten können. Das Protokoll, wie es in meinem Buch beschrieben ist, enthält die folgenden Wirkstoffe:

- Zerstäubtes, inhaliertes reduziertes Glutathion
- Zerstäubtes, inhaliertes Hydroxycobalamin (manche nehmen es sublingual ein)
- Mischung aus natürlichen Tocopherolen einschließlich Gamma-Tocopherol
- Gepuffertes Vitamin C
- Magnesium als Magnesiummalat
- Vier unterschiedliche Quellen von Flavonoiden: Ginkgoextrakt, Moosbeerenextrakt, Silymarin und Heidelbeerextrakt
- Selen als Selenhefe
- Coenzym Q10
- Folsäure
- Carotinoide einschließlich Lycopin, Lutein und Beta-Carotin
- Alpha-Liponsäure
- Zink (moderate Dosis), Mangan (geringe Dosis) und Kupfer (geringe Dosis)
- Vitamin B6 in Form von Pyridoxalphosphat
- Riboflavin 5'-Phosphat (FMN)
- Betain (Trimethylglycin)

Den Patienten wird geraten, ihre Umwelt zu kontrollieren, um die Exposition gegenüber flüchtigen organischen Lösungsmitteln, Pestiziden und anderen reizenden Chemikalien so weit wie möglich zu vermindern. Dr. Ziem hat die Erfahrung gemacht, dass die am stärksten durch Chemikalien geschädigten Patienten mit sehr viel niedrigeren Dosen an Glutathion und Alpha-Liponsäure anfangen müssen und die Aufnahme (in Palls Text steht Exposure, könnte sich m.E. um einen Irrtum handeln) dann steigern, wenn sich eine Besserung zeigt. Die therapeutischen Wirkstoffe wurden von der Firma Key Pharmacy in Kent, Washington zusammengestellt, die dies als ihr "neural sensitization protocol"

bezeichnet (als „neurales Sensibilisierungsprotokoll“). Die Firma Key Pharmacy hat eine Website, auf der sich ihre Email-Adresse und Telefonnummer findet, so dass man leicht weitere Informationen erhalten kann.

Dr. Ziem berichtet von vier verschiedenen Beobachtungen an ihren Patienten (21):

- Die Mehrzahl ihrer Patienten, die am Reactive Airways Dysfunction Syndrome (RADS – reaktive Atemwegserkrankung) litten, wurden im ersten Halbjahr des Jahres 2004 in dieses Behandlungsprotokoll aufgenommen, und fast alle nahmen im Frühjahr 2005 noch daran teil oder nahmen zumindest einen Teil der Wirkstoffe ein. Die Patienten, die sie aufsuchten, berichteten über eine durchgängige Besserung ihrer Symptome, einschließlich der Symptome der Atemwege, der Erschöpfung, der kognitiven Funktionen und gewöhnlich auch ihrer Migräne. Der Grad an Besserung war weit höher als der mit ihrem zuvor eingesetzten Behandlungsprotokoll.
- Dr. Ziem hat in früheren Jahren jeden Sommer viele Notrufe von Patienten bekommen, die durch das Versprühen von Pestiziden in ihrer Umgebung sehr krank geworden waren. Im Sommer 2004 hat sie von den Patienten, die nach ihrem Behandlungsprotokoll behandelt wurden, keinen einzigen Notruf erhalten. Im Sommer 2005 erhielt sie lediglich einen Notruf von einem der behandelten Patienten, der direkt einer solchen Sprühaktion ausgesetzt war.
- Zwei ihrer Patienten berichteten, dass sie komplett symptomfrei seien, etwas, das Dr. Ziem noch nie zuvor gesehen hatte. Diese Patienten achteten jedoch immer noch sehr stark auf ihre Umgebungsbedingungen, um die Exposition so gering wie möglich zu halten. Sie nahmen zudem immer noch am Behandlungsprotokoll teil.

Die Patienten scheinen sich so schnell zu erholen, dass viele von ihnen die Praxis nicht mehr regelmäßig aufsuchen. Sie kann neue Patienten nun zehn- bis fünfzehnmal schneller als früher in ihre Praxis aufnehmen. Um den Fortschritt der Patienten beurteilen zu können, die nicht mehr in ihre Praxis kommen (müssen), hat Mr. Jim Seymour 30 dieser Patienten aufgesucht, und alle 30 berichteten über eine beträchtliche Besserung ihrer Symptomatik. Die Mehrheit nimmt jedoch nicht alle Wirkstoffe des Protokolls ein und gibt an, sie könnten sich das nicht leisten. Seymours subjektive Einschätzung ist, dass bei denjenigen, die sich an das komplette Behandlungsprotokoll hielten, eine sehr viel stärkere Besserung eintrat als bei denen, die nur einen Teil der Wirkstoffe einnahmen.

Anfang des Jahres 2006 wurden zwei weitere Substanzen zum Einnehmen hinzugefügt, Acetyl-L-Carnitin und Taurin. Wir überlegen nun, ob wir ein oder zwei flavonoidhaltige Extrakte hinzufügen, um das Superoxid abzufangen. Das gegenwärtige Behandlungsprotokoll enthält dann 17 verschiedene Wirkstoffe oder Wirkstoffklassen, von denen wir erwarten, dass sie die Biochemie des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus herabregulieren!

In einer persönlichen Mitteilung (21) sagte Dr. Ziem: „Ich betrachte das Behandlungsprotokoll als den bedeutendsten Fortschritt, den wir je in der Behandlung von chemikalieninduzierten Erkrankungen erzielt haben, aber das ist natürlich kein Ersatz für eine Einschränkung der Umweltverschmutzung. Das Behandlungsprotokoll ermöglicht es den Patienten, sich im sozialen Umfeld mit weniger Symptomen und geringer ausgeprägter Symptomverschlimmerung zu bewegen.“

Ich habe auch mit anderen Ärzten gesprochen, die dieses Protokoll eingesetzt haben, mit ganz offensichtlich positiven Reaktionen bei ihren CFS- und FM-Patienten. Es könnte deshalb auch bei einer Reihe von durch den NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus ausgelösten Erkrankungen wirksam sein.

### **Das zehnte Paradigma menschlicher Erkrankungen**

Was wir hier beschrieben haben, ist ein ätiologischer (ursächlicher) Mechanismus, der sich auf bestimmte pathologische Prozesse konzentriert, die diese vier Multisystemerkrankungen und möglicherweise andere Erkrankungen oder Krankheiten erklären können, die häufig vorkommen und bislang ungeklärt sind. Wir behaupten, dass die Multisystemerkrankungen wirkliche Erkrankungen sind, die von diesem Mechanismus verursacht werden, auch wenn es sich um Erkrankungen handelt, die sich von Individuum zu Individuum stark unterscheiden können, weil die zugrunde liegenden biochemischen Prozesse in verschiedenen Geweben auftreten. Mit anderen Worten: diese Multisystemerkrankungen bilden ein Krankheitsspektrum.

Der Mechanismus des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus fügt sich, wie aus Tabelle 4 ersichtlich, in die Geschichte der Erkrankungen ein (21, Kaptitel 14):

#### **Tabelle 4: Zehn Paradigmen menschlicher Erkrankungen**

1.
2.

1. **Infektionskrankheiten**
2. Ernährungsmangelkrankheiten wie Beriberi (Vitamin-B1-Mangel) oder Skorbut (Vitamin-C-Mangel)
3. Genetische Erkrankungen – Erkrankungen, deren hauptsächliche Ursache in der Mutation eines bestimmten Gens liegt
4. Erkrankungen durch Hormondysfunktionen, einschließlich Hormonüber- oder Unterfunktionserkrankungen
5. **Serielle somatische Mutation und Selektion – verschiedene Arten von Krebserkrankungen**
6. **Ischämische kardiovaskuläre Erkrankungen**
7. Allergien
8. Autoimmunerkrankungen
9. Amyloiderkrankungen, einschließlich durch Prionen verursachte Erkrankungen
10. **NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus-Erkrankungen**

Die berichtete Prävalenz von Multisystemerkrankungen ist zumindest in den USA recht gut untersucht, und sie ist vergleichbar mit den Prävalenzen der anderen bedeutenden Krankheitsparadigmen (hier fett gedruckt). Man kann argumentieren, dass das zehnte Paradigma, die NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus-Erkrankungen, durchaus unter die vier wichtigsten Krankheitsparadigmen fällt, gemessen an der Gesamtbelastung, die es für die Gesundheit des Menschen darstellt.

### **Ist die Erklärung vielleicht falsch?**

Könnte die Erklärung von Multisystemerkrankungen durch den NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus falsch sein? Könnte es sein, dass dieses zehnte Paradigma menschlicher Erkrankungen nichts weiter als Fiktion ist?

Es gibt sicher viele Bereiche, in denen es wenig oder keine Daten gibt, die die Vorhersagen des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus-Modells stützen würden, und viele andere Bereiche, in denen die vorhandenen Daten unzureichend sind, um die gegenwärtigen Evidenzmaßstäbe zu erfüllen. Hinzu kommt, dass der Zyklus, wie er in Abbildung 1 dargestellt ist, zu stark vereinfacht ist, weil zum einen bestimmte Aspekte des Zyklus in manchen Geweben nicht vorhanden sind und weil zum zweiten in manchen Geweben wahrscheinlich noch weitere Komponenten eine Rolle spielen. Dennoch legt die Diskussion der Therapie den dringenden Schluss nahe, dass der Zyklus sehr brauchbare Voraussagen in Bezug auf die Therapie zulässt und deshalb umfassend genug ist, um als nützliches Modell für Voraussagen zu dienen.

Auf zwei wichtige Merkmale möchte ich hier die Aufmerksamkeit lenken. Erstens ist es das einzige Erklärungsmodell, das nicht nur eine, sondern alle dieser Multisystemerkrankungen erklärt. Von daher ist es das einzige zur Verfügung stehende Modell, das der Annahme vieler Wissenschaftler entspricht, dass diese Erkrankungen einen gemeinsamen ätiologischen Mechanismus haben müssen. Zweitens beruht der Mechanismus des Zyklus als solcher – wie er in Abbildung 1 dargestellt wird – beinahe komplett auf bekannten biochemischen Mechanismen. Das einzige, was neu ist, ist die Annahme, dass die Komponenten des Zyklus durch diese Mechanismen so wie behauptet zusammenpassen und deshalb einen Teufelskreis bilden. Es ist diese einfache Vorhersage, die der gesamten Aussagekraft des Modells zugrunde liegt.

Im letzten Kapitel meines Buches zähle ich 12 rätselhafte Merkmale dieser Erkrankungen auf, die durch den Mechanismus des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus einschließlich der fünf zugrunde liegenden Prinzipien erklärt werden können. Keines dieser Merkmale konnte bislang erklärt werden, und diese fehlenden Erklärungen waren es, zumindest teilweise, die zu der wiederholten Behauptung geführt haben, dass es sich um ungeklärte Krankheiten handelt. Die 12 Merkmale, die durch den NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus erklärt werden, sind die folgenden:

Er liefert Erklärungen für die Ätiologie (Ursache) von nicht nur einer, sondern aller vier dieser Multisystemerkrankungen.

1. Er erklärt ihre chronische Natur.
2. Er erklärt, wie die einzelnen Erkrankungsfälle von 12 verschiedenen und eindeutigen Stressoren ausgelöst werden können.
3. Er erklärt die unterschiedlichen biochemischen und physiologischen Merkmale der chronischen Phase dieser Erkrankungen.
4. Er erklärt, wie 18 verschiedene Wirkstoffe oder Wirkstoffklassen *als einzelne* die berichteten Verbesserungen herbeiführen können und wie die komplexen Behandlungsprotokolle von fünf verschiedenen Ärzten bei den Betroffenen zu bedeutenden Zustandsverbesserungen führen können.
5. Er erklärt 16 der gemeinsamen Symptome und Zeichen dieser Erkrankungen – Symptome und Zeichen, die immer wieder als bislang ungeklärt beschrieben wurden.
6. Er erklärt die Symptome, die für jede dieser Erkrankungen spezifisch sind, Symptome, die durch den Einfluss des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus auf spezifische Gewebe erklärbar sind.
7. Er erklärt die hohe wechselseitige Komorbidität der Erkrankungen.
8. Er erklärt ihre hohe Komorbidität mit anerkannten Erkrankungen wie Tinnitus, Asthma, Migräne, Lupus erythematosus und rheumatoider Arthritis.

9. Er erklärt 11 unterschiedliche der rätselhaften Merkmale der Multiplen Chemikaliensensibilität, von denen bislang nur eines ausreichend erklärt werden konnte.
10. Er erklärt die Eigenschaften von Tiermodellen zu CFS, MCS und PTSD, von denen jedes wiederum Belege liefert, die den NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus als Krankheitsursache stützen.
11. Er erklärt die verblüffende qualitative wie quantitative Variation der Symptomatik von einem Patienten zum anderen.

Wenn man den zentralen Mechanismus des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus, wie er in Abbildung 1 beschrieben wird, weglässt, dann verschwinden alle diese Erklärungen und wir verbleiben mit einer unstrukturierten Liste von ungeklärten Beobachtungen. Es ist diese verblüffende Übereinstimmung zwischen Beobachtung und Voraussage, die uns sagt, dass die grundlegenden Merkmale des Erklärungsmodells des NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus nicht falsch sein können! Das NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus-Erklärungsmodell ist wie ein Bogengewölbe, in dem der Mechanismus des Zyklus der Schlussstein ist. Wenn man den Schlussstein entfernt, dann fällt das ganze Gewölbe in sich zusammen zu einem Haufen verstreuter Steine, und es ist dieser vollständige Zusammenbruch, der uns sagt, wie dieser Gewölbebogen organisiert ist, um eine zwingende Struktur zu ergeben. Der Mechanismus des Zyklus, der auf einer einfachen und einleuchtenden Annahme beruht, ist der Grundpfeiler, der für das Verständnis dieser Multisystemerkrankungen unentbehrlich ist.

Richard Feynman, der große Wissenschaftler des 20. Jahrhunderts, wurde vom Omni Magazine als „der intelligenteste Mann der Welt“ bezeichnet, und er wurde auch als großer Skeptiker angesehen. Feynman schrieb: „Es ist möglich, zu erkennen, dass man richtig liegt, lange bevor man all die Konsequenzen überprüft hat. Man kann die Wahrheit an ihrer Schönheit und Einfachheit erkennen.“ Es ist diese Schönheit, Einfachheit und Umfang, die uns sagt, dass das NO/ONOO<sup>-</sup>-Zyklus-Modell grundlegend richtig ist.

#### **Spezielle Webseiten zu:**

[http://molecular.biosciences.wsu.edu/Faculty/pall/pall\\_mcs.htm](http://molecular.biosciences.wsu.edu/Faculty/pall/pall_mcs.htm)

[http://molecular.biosciences.wsu.edu/Faculty/pall/pall\\_cfs.htm](http://molecular.biosciences.wsu.edu/Faculty/pall/pall_cfs.htm) ([hier auch in deutscher Sprache](#): [www.cfs-aktuell.de/august07\\_3](http://www.cfs-aktuell.de/august07_3))

[http://molecular.biosciences.wsu.edu/Faculty/pall/pall\\_fibro.htm](http://molecular.biosciences.wsu.edu/Faculty/pall/pall_fibro.htm)

## Literatur

1. Miller CS. (1999) Are we on the threshold of a new theory of disease? Toxicant-induced loss of tolerance and its relationship in addiction and abidction. *Toxicol Ind Health* 15:284-294.
2. Buchwald D, Garrity D. (1994) Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities. *Arch Int Med* 154:2049-2053.
3. Ziem G, Donnay A. (1995) Chronic fatigue, fibromyalgia, and chemical sensitivity: overlapping disorders. *Arch Intern Med* 155:1913.
4. Donnay A, Ziem G. (1999) Prevalence and overlap of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome among 100 new patients. *J Chronic Fatigue Syndr* 5(3/4),71-80.
5. Clauw DJ, Crousos GP. (1997) Chronic pain and fatigue syndromes: overlapping clinical and neuroendocrine features. *Neuroimmunomodulation* 4,134-153.
6. Yunus MB. 2001 Central sensitivity syndromes: a unified concept for fibromyalgia and other similar maladies. *J Indian Rheumatism Assoc* 8(1),27-33.
7. White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. 2000 Co-existence of chronic fatigue syndrome with fibromyalgia in the general population - A controlled study. *Scand J Rheum* 29:44-51.
8. Rowat SC. 1998 Integrated defense system overlaps as a disease model: with examples for multiple chemical sensitivity. *Env Health Perspect* 106(Suppl 1):85-109.
9. Clauw D. 2002 Fibromyalgia associated syndromes. *J Musculoskeletal Pain* 10(1/2):201-214.
10. Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M. 1999 Functional somatic syndromes: one or many? *Lancet* 354:936-939.
11. Aaron LA, Buchwald D. 2001 A review of the evidence for overlap among unexplained clinical conditions. *Ann Intern Med* 134:868-881.
12. Lipschitz EL 2001 Chronic fatigue syndrome and posttraumatic stress disorder. *JAMA* 286:916-917.
13. Cohen H, Neumann L, Haiman Y, Matar MA, Press J, Buskila D. 2002 Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: overlapping syndromes of post-traumatic fibromyalgia syndrome? *Semin Arthritis Rheum* 32:38-50.
14. Friedman MJ. 1994 Neurobiological sensitization models of post-traumatic stress disorder: their possible relevance to multiple chemical sensitivity syndrome. *Toxicol Ind Health* 10:449-462.
15. Pall ML. 2001 Common etiology of posttraumatic stress disorder, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and multiple chemical sensitivity via elevated nitric oxide/peroxynitrite. *Med Hypoth* 57:139-145.
16. The Iowa Persian Gulf Study Group. 1997 Self-reported illness and health status among Gulf War veterans – a population-based study. *JAMA* 227:238-245.

17. Kipen MH, Hallman W, Kang H, Fiedler N, Natelson BH. 1999 Prevalence of chronic fatigue and chemical sensitivities in Gulf War Registry Veterans. *Arch Environ Health* 54:313-318.
18. Nicolson GL, Nicolson NL. 1998 Gulf War illnesses: complex medical, scientific paradox. *Med Confl Surviv* 14:156-165.
19. Hodgson MJ, Kipen HM. 1999 Gulf War illnesses: causation and treatment. *J Occup Environ Med* 41:443-452.
20. Baker DG, Mendenhall C L, Simbartl LA, Magan LK, Steinberg JL. 1997 Relationship between posttraumatic stress disorder and self-reported symptoms of Persian Gulf War veterans. *Arch Intern Med* 157:2076-2078.
21. Pall ML. 2007 Explaining "Unexplained Illnesses": Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, Post-Traumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others, Haworth Medical Press, in press.
22. Pall ML. 2000 Elevated, sustained peroxynitrite levels as the cause of chronic fatigue syndrome. *Med Hypoth* 54:115-125.
23. Pall ML. 2000 Elevated peroxynitrite as the cause of chronic fatigue syndrome: Other inducers and mechanisms of symptom generation. *J Chronic Fatigue Syndr* 2000;7(4):45-58.
24. Pall ML and Satterlee JD. 2001 Elevated nitric oxide/peroxynitrite mechanism for the common etiology of multiple chemical sensitivity, chronic fatigue syndrome and posttraumatic stress disorder. *Ann NY Acad Sci* 933:323-329.
25. Pall ML. 2002 NMDA sensitization and stimulation by peroxynitrite, nitric oxide and organic FASEB J 16:1407-1417.
26. Pall ML. 2003 Elevated nitric oxide/peroxynitrite theory of multiple chemical sensitivity: central role of N-methyl-D-aspartate receptors in the sensitivity mechanism. *Environ Health Perspect* 111:1461-1464.
27. Pall ML, Anderson JH. 2004 The Vanilloid Receptor as a Putative Target of Diverse Chemicals in Multiple Chemical Sensitivity. *Arch Environ Health* 59:363-375.
28. Pall ML. 2006 Multiple chemical sensitivity: towards the end of controversy. *Townsend Lett Doctors Patients* August/September:52-56.
29. Teitelbaum J. 2003. Effective treatment for CFS/FM - Part I & II. Syllabus AAEM, 38 th Annual Meeting, The Walking Wounded: Identifying the Causes and Exploring the Newest Treatment Options for Chronic Fatigue Syndrome, Fibromyalgia and Environmental Sensitivities, pp 73-118.
30. Teitelbaum JE, Bird B, Greenfield RM, Weiss A, Muenz L, Gould L. 2002 Effective treatment of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, intent to treat study. *J Chronic Fatigue Syndr* 8(2):3-28.
31. Ellithorpe RR, Settineri RA, Nicolson GL. 2003 Pilot study: reduction of fatigue by use of a supplement containing dietary glycopospholipids. *J Am Neutraceutical Assoc* 6:23-28.

32. Agadjanyan M, Vasilevko V, Ghochikyan A, et al. 2003 Nutritional supplement (NT Factor TM) restores mitochondrial function and reduces moderately severe fatigue in aged subjects. *J Chronic Fatigue Syndr* 11(4):1-12.
33. <http://www.cfidshealth.com/>
34. <http://home.earthlink.net/~stompinangel/recovering.html#petrovic>
35. Calderon C, Huang ZH, Gage DA, Sotomayor EM, Lopez DM. 1994 Isolation of a nitric oxide inhibitor from mammary tumor cells and its characterization as phosphatidyl serine. *J Exp Med* 180:945-958.
36. DiNapoli MR, Calderon CL, Lopez DM. 1997 Phosphatidyl serine is involved in the reduced rate of transcription of the inducible nitric oxide synthase gene in macrophages from tumor-bearing mice. *J Immunol* 158:1810-1817.
37. <http://www.chemicalinjury.net/>