

Nitrosativer Stress – Ursache und Motor einer Vielzahl von Multisystemerkrankungen

Paradigmenwechsel im Verständnis Chronischer Zivilisationskrankheiten

Die organbezogene Zuordnung klinischer Symptome kann bei kausaler Betrachtungsweise biochemischer und molekularbiologischer Zusammenhänge nicht mehr aufrechterhalten werden. Prof. Martin L. Pall und Dr. Bodo Kuklinski haben deutlich gemacht, dass chronische Erkrankungen nahezu immer Teil von Multisystemerkrankungen sind, die in ihrer typischen Symptomenvielfalt als Konsequenz von Nitrosativem Stress zu verstehen sind.

W. Kersten

Martin L. Pall, Professor für Biochemie an der Washington State University, und Dr. Bodo Kuklinski, Facharzt für Innere Medizin und Umweltmediziner aus Rostock, ist die Erkenntnis zu verdanken, dass chronische Erkrankungen in der Regel Bestandteil von Multisystemerkrankungen sind, die als Konsequenz von Nitrosativem Stress und den dadurch ausgelösten erworbenen Mitochondriopathien in ihrer typischen Symptomenvielfalt zu verstehen sind. Eine kausale Therapie ist deswegen an den Einsatz vielfältiger, differenziert ansetzender Antioxidanzien, Vitamine und Pflanzenstoffe und zuvorderst an die Gabe von Mega-

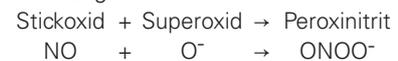
dosen von Vitamin B₁₂ gebunden und erfordert deren langfristigen Einsatz.

Die Entdeckung des Zusammenhangs zwischen Nitrosativem Stress und chronischen Multisystemerkrankungen geht auf die Forschungen der letzten 10 bis 15 Jahre zurück, was auch erklärt, dass diese Zusammenhänge noch weitgehend unbekannt sind.

Definition

Unter chronischem Nitrosativem Stress versteht man die vermehrte Bildung von iNO (induzierbarem Stickoxid) und sei-

nem oxidativen, weit aggressiveren Metaboliten Peroxinitrit [39, 40] nach der Gleichung:



Der dabei entstehende biochemische Circulus vitiosus – Pall nannte ihn den NO/ONOO⁻-Zyklus ([53], S. 8-25) –, der komplexe zellschädigende Reaktionen zur Folge hat, kann durch verschiedene, nur kurz einwirkende, Stressoren ausgelöst werden. Selbst dann, wenn diese Auslöser längst abgebaut sind, bleibt dieser biochemische Teufelskreis bestehen und erklärt damit die Tatsache chronisch verlaufender Erkran-

kungen, wie z.B. das Chronische Müdigkeitssyndrom (CFS), die Fibromyalgie, die Multiple Chemikaliensensitivität (MCS) und viele andere Erkrankungen mehr. Physiologische Formen des NO haben folgende Funktionen:

- Neuronales NO (nNO): wichtiger Neurotransmitter
- Endotheliales NO (eNO): Transmitter für Gefäßerweiterung
- Induzierbares NO (iNO): Immunregulator, von Immunzellen gebildet
- Mitochondriales NO (mNO): Stoffwechselregulator für Synthese, Proliferation und Apoptose

Wodurch kann der NO/ONOO⁻-Zyklus in Gang gesetzt werden?

Gesicherte Auslöser sind:

- virale, bakterielle und parasitäre Infektionen
- physische Traumata, besonders im Bereich des Halses und Kopfes
- Instabilitäten der HWS („tanzender Dens axis“) [78]
- schwere psychische Traumatisierungen
- toxische Belastung mit diversen Umweltgiften und Chemikalien (Insektizide, Pestizide, Lösungsmittel, Schwermetalle, Farbstoffe und Konservierungsmittel etc.; [53], S. 4-8)

Verstärkende Faktoren, die zur Dekompensation führen können:

- starke geistige und körperliche Belastung
- bakterielle und virale Infekte (30-fache Steigerung der NO-Bildung!)
- Psychostress [48]
- nitratreiche Ernährung (geräucherte Nahrungsmittel, mit Kunstdünger belastete Nahrungsmittel)
- Medikamente (Antibiotika, Statine [50], Nitrate, Potenzmittel, Arginin, Enalapril, β -Blocker etc.) greifen direkt in die mitochondriale Funktion ein
- kohlenhydratreiche Ernährung
- unverträgliche Nahrungsmittel

Das komplexe Netzwerk biochemischer Folgereaktionen

Die übermäßige Bildung von Stickoxid- und Peroxinitrit-Radikalen wirkt sich wie folgt aus:

- FeS-haltige und Fe-haltige Enzyme der mitochondrialen Enzymkomplexe in der Atmungskette werden blockiert, es

kommt zu einem sekundären ATP-Mangel, durch Hemmung der Aconitase im Zitratzyklus mit daraus resultierendem Pyruvatstau. Durch den weitgehenden Ausfall der mitochondrialen ATP-Produktion wird das genetisch dafür vorgesehene „Notstromaggregat“, die anaerobe Glykolyse, aktiviert, die allerdings nur 1/16 der üblichen ATP-Menge liefern kann. Das Überwiegen der Glykolyse erhöht durch Steigerung der Mitose das Risiko der Entwicklung von Krebserkrankungen. Eine extreme Ermüdbarkeit und körperlich-geistige Leistungsschwäche ist die Konsequenz. NO-induzierte Mitochondriopathien erfassen alle Organsysteme, im Vordergrund stehen die energiebedürftigsten [56]. Das chronische Energiedefizit wird durch reichliche Kohlenhydratzufuhr verstärkt. Es können „Fressnarkosen“ (massive Ermüdung nach reichlichen Mahlzeiten) auftreten. Leichtere Mitochondriopathien führen zur Gewichtszunahme, Hypertonie und Diabetes mellitus Typ II. Die nicht verwertbare Glukose wird in Fettsäuren umgewandelt, das C-reaktive Protein und das ox-LDL-Cholesterin steigen! [56]

- Es tritt eine vermehrte intrazelluläre Säurebildung (Laktazidose Typ II) mit weiterer Aktivitätsminderung verschiedener Enzyme ein. Sie zeigt sich in massiv erhöhter Laktat/Pyruvat-Ratio, die nicht über 10:1 liegen darf. Bei CFS finden sich in Ruhe Werte von 400–500:1. Der erhöhte Energiebedarf wird versuchsweise durch anaerobe Glykolyse und Fettsäureoxidation kompensiert mit der Folge erhöhter Laktat-, Keton- und Alanin-Bildung. Massive Muskelschmerzen und -verhärtungen können auftreten. Training ist bei mitochondrial ausgelöstem „Fitness“-Mangel kontraindiziert, da es zur Steigerung der NO- und Citrullinsynthese nach der Formel: Arginin + O₂ → NO + Citrullin infolge der Aktivierung von NO-Synthasen kommt. [56]
- Proteine werden citrulliniert. Citrullinierte Peptide haben Antigencharakter und lösen Autoimmunopathien mit sekundären aseptischen Entzündungen aus. Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine sind heutzutage sicheres Laborkriterium für die rheumatoide Arthritis. Bei entzündlichen Arthralgien wurde auch citrulliniertes Fibrinogen nachgewiesen. [20]
- NO aktiviert die COX-Enzyme, die Entzündungskaskade wird in zahlreichen Organen aktiviert. [56]
- Die Blockade des Zitratzyklus und der Fettsäureoxidation führt zum Mangel an NADH₂, der „Respiratory Burst“ von Makrophagen und anderen Entzündungszellen wird verhindert, chronischen Entzündungen wird der Boden bereitet. [54, 56]
- Es entsteht vermehrter Oxidativer Stress (Bildung von Sauerstoffradikalen) mit sekundären Schäden der Zellkern-DNS, der mitochondrialen DNS und anderer Zellbestandteile. Die Blockade des mitochondrialen Elektronentransportes verwandelt Mitochondrien in „Freie-Radikale-Kanonen.“ [56]
- Die hepatische α -Hydroxylase wird gehemmt, was zu einer Cholesterinerhöhung führt. Bei nicht erblichen Hypercholesterinämien sind nur 5% der übersteigerten Cholesterinbildung auf die Nahrungsaufnahme zurückzuführen! Cholesterin selbst hat antioxidative Eigenschaften. Statine verstärken die Mitochondriopathie oder sind Auslöser derselben. 50% der Behandelten leiden unter vermehrter geistig-körperlicher Erschöpfbarkeit, 25% davon behalten eine irreversible Mitochondriopathie. [50, 56, 79]
- Proinflammatorische Zytokine werden aktiviert, mit dem Resultat von sekundären, aseptischen Entzündungen im Bereich der Gelenke, Muskeln, Sehnen und Bänder und der Entwicklung von Autoimmunerkrankungen. ([53], S. 17-18, 84), [54, 58]
- Es kommt zur Aktivierung diverser Rezeptoren des Zentralnervensystems (NMDA/N-Methyl-D-Aspartat Rezeptorsystem) und von Vanilloidrezeptoren ([53], S. 44) mit sekundären neurologischen, psychischen und vegetativen Symptomen. Vanilloidrezeptoren finden sich in schmerzleitenden Bahnen und im Thalamus. Ihre Aktivierung erklärt die erhöhte Schmerzempfindlichkeit bei Fibromyalgie, CFS und MCS. [19, 23, 28, 31, 33, 41, 51], ([53], S. 39-43)
- Die vermehrte NMDA-Rezeptoraktivierung kann durch massive Erhöhung des Kalziumeinstroms zur Zellapoptose führen (Parkinson, Alzheimer-Syndrom, amyotrophe Lateralsklerose). Bei allen drei Erkrankungen finden sich massive Anstiege von NO und Peroxinitrit. [1, 28, 41, 51, 56]

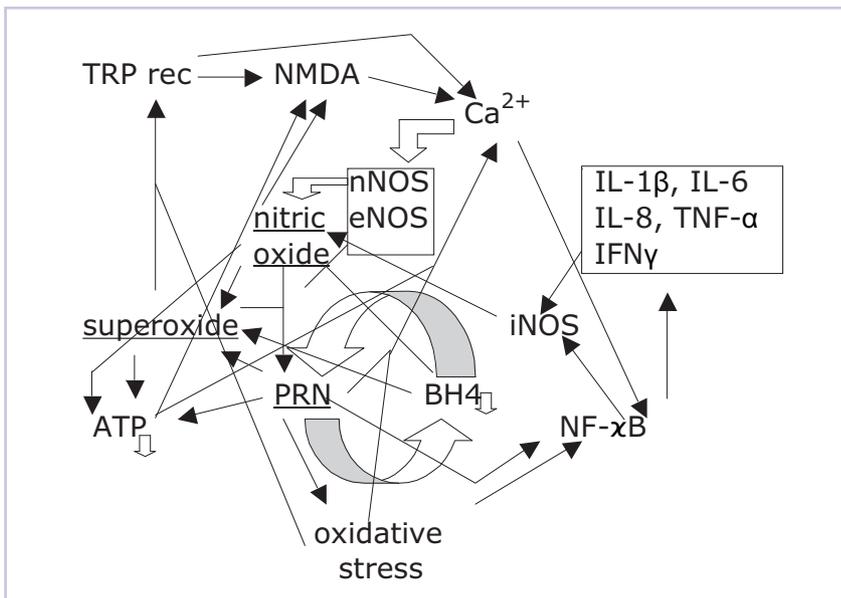


Abb. 1: Der NO/ONOO⁻-Zyklus (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Martin L. Pall, <http://sprident.com/martin-pall/cfs.htm>)

- Durch Abbau entsteht ein Mangel an diversen Vitaminen (Vitamin C, B₁, B₂, B₅, B₆, B₁₂, Vitamin E, Vitamin D, Folsäure), Mineralien und Spurenelementen (Selen, Magnesium, Zink) sowie Enzymen [90]. Vitamin B₁₂ wird durch NO irreversibel zerstört, was die Anfälligkeit für neurologische Erkrankungen erklärt. Aus dem gleichen Grund ist B₁₂ in Megadosen als direkter Scavenger von iNO und Peroxinitrit einsetzbar. [56]
- Die Synthese von physiologischem neuronalen und endothelialen NO wird gehemmt, das asymmetrische Dimethylarginin steigt an [37], damit kommt es zu einem erhöhten Gefäßerkranungs- und Hypertonierisiko [2, 86] sowie einer Störung zentralnervöser Funktionen [31, 45, 84, 86]. Die Nitrosierung von Tyrosin blockiert die Jodbindung und führt zum Mangel an funktionstüchtigen Schilddrüsenhormonen. Eine Hashimoto-Thyreoiditis kann die Folge sein. [56]
- Peroxinitrit nitrosiert aromatische Aminosäuren und oxidiert SH-Gruppen. Es wirkt hochgradig neurotoxisch durch irreversible Hemmung der Mitochondrienfunktion, die maternal vererbt wird. Nitrotyrosin lässt sich früh in Axonen der Nervenbahnen nachweisen und induziert so toxische Neuropathien. [56]
- Es kommt zu Störungen des Katecholamin-, Melanin-, Melatonin-, Tyrosin-, Tryptophan- und Phenylalaninstoffwechsels. [56]

Wie führen kurzfristige Auslöser zu chronischen Erkrankungen?

Wie ein einmaliger Virusinfekt, ein HWS-Trauma [78] oder gar eine schwere psychische Traumatisierung ([53], S. 149-171) einen solchen Circulus vitiosus auslösen kann, erscheint zunächst nicht verständlich. Erst wenn man durchschaut, wie eng und wie vielfältig die oben angesprochenen biochemischen Prozesse miteinander vernetzt sind und wie sie sich gegenseitig verstärken, wird dies deutlich:

1. Peroxinitrit stimuliert jene Enzyme (Nitritoxidsynthasen), die wiederum zu einer vermehrten Bildung von Nitritoxid führen, eben dem Stickstoffradikal, aus dem durch Verbindung mit dem Superoxidradikal das stark toxische Peroxinitrit gebildet wird.
2. Ein bakterieller oder viraler Infekt aktiviert proinflammatorische Zytokine, die wiederum iNO-Synthasen aktivieren; iNO steigt an und wird zu Peroxinitrit, einem starken Oxidans, metabolisiert. Dies erhöht den Transkriptionsfaktor, der seinerseits proinflammatorische Zytokine und iNO erhöht. Der „Teufelskreis“ hat sich geschlossen.
3. Peroxinitrit inaktiviert die manganhaltige Superoxiddismutase (SOD) in den Mitochondrien, die die Superoxidwerte steigen an und fördern die vermehrte Peroxinitritbildung. [56]

Dies erklärt die Aufrechterhaltung eines chronisch fortbestehenden „biochemi-

schen Teufelskreises“, der in allen Zellen des Körpers, welche induzierbares NO bilden können, aktiviert werden kann. Dies sind: Astrozyten und Neuronen, Endothelzellen, Muskelzellen (Myokard-, Skelett- und glatte Muskelzellen), eosinophile Granulozyten, Makrophagen, Thrombozyten, Monozyten, Kupfersche Sternzellen, Leukozyten, Fibroblasten, Keratinozyten, Hepatozyten, β-Zellen des Pankreas, Alveolarzellen, Retinazellen, Endometriumzellen, Mastzellen und Osteoblasten. So wird auch verständlich, dass bei diesen Erkrankungen viele verschiedene Organe und Organsysteme – daher der Begriff Multisystemerkrankung – gleichzeitig funktionsgestört sind und das übliche Schubladendenken bei der Zuordnung von Symptomen zu definierten Organerkrankungen versagen muss.

Der Symptomenkomplex ist interindividuell verschieden ausgeprägt

Die klinische Symptomatik bei Nitrosativem Stress tritt, abhängig von den auslösenden Stressoren, von Konstitution und genetischer Disposition (z.B. Enzym polymorphismen) in unterschiedlicher Verteilung, mit differenten Schwerpunkten und variabler Intensität lokal (Gehirn, Dünndarm, Gelenke etc.) auf, was bisher die diagnostische Einordnung außerordentlich erschwerte. Letztendlich erklärt sie sich aber immer als Folge der beschriebenen Mitochondriopathie, die alle Organsysteme erfassen kann. Im Vordergrund stehen:

- Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen (neuronaler ATP-Mangel, Oxidativer Stress)
- Müdigkeit, frühzeitige Erschöpfung (mitochondriale Dysfunktion, Glykolyse)
- chronische Schmerzen (Laktazidose, Zytokinaktivierung, Vanilloidrezeptor-Aktivierung)
- Ängstlichkeit, Panikattacken (NMDA-Aktivierung in den Nn. amygdalae)
- Störung der Immunfunktion (ATP-Defizit, oxidative Schäden)
- Depression (Blockade des Serotoninstoffwechsels, Serotonin-Aktivitätsminderung)
- Schlafstörungen (erhöhte proinflammatorische Zytokine, Störung des Melatoninstoffwechsels)
- Hypotone Kreislaufdysregulation (NO ↑ + Gefäßrelaxation)

- Irritationen des Magen-Darm-Trakts (Refluxösophagitis durch NO-bedingte Cardialsuffizienz etc.)
- Nahrungsmittelunverträglichkeiten (erhöhte Permeabilität der Darmschleimhaut)
- Hypoglykämien (Energemangel der Zellen, Adrenalinmangel)
- Störungen des Hormonhaushalts (NO-bedingte Enzymblockaden)

Pall stellt folgende Erkrankungen als typische erworbene Mitochondriopathien vor:

- Fibromyalgie [38], ([53], S. 139-149),
- Chronic Fatigue Syndrom [26], ([53], S. 77-105),
- Multiple Chemical Sensitivity [15, 26, 27], ([53], S. 111-139) und
- die Posttraumatische Belastungsstörung ([53], S. 149-159).

Für diese vier vermeintlich heterogenen Erkrankungsformen, die in ihrer Symptomatik fließende Übergänge zeigen – Fibromyalgie und CFS sind in nahezu 50% der Fälle miteinander verknüpft –, konnte Pall den Nitrosativen Stress als entscheidenden pathogenen Faktor dingfest machen.

Er weist aber in seinem Buch *Explaining unexplained Illnesses* auch darauf hin, dass er weitere 14 Krankheitsformen in direkten Zusammenhang mit pathologisch erhöhter Stickoxid- und Peroxynitritbildung bringen konnte – darunter Asthma bronchiale, Alzheimer-Demenz, Parkinson-Syndrom, amyotrophe Lateralsklerose, Tinnitus etc.

Nach Kuklinski [55, 56, 57, 78, 79, 80] werden inzwischen mit diesem biochemischen Teufelskreis, dem NO/ONOO-Zyklus, die in Tabelle 1 genannten weiteren Erkrankungen in Verbindung gebracht. Sie müssen ebenso als erworbene Mitochondriopathien angesehen werden.

Diagnostik

Eine gründliche Anamnese ist erforderlich, um ererbte (Hinweise auf Multisystemerkrankung der Mutter) von erworbenen Formen (Antibiotika, Schadstoffexposition, HWS, Infekte etc.) zu unterscheiden. Häufig finden sich schon im Kindesalter Infektanfälligkeit, Lern- und Konzentrationsstörungen, Aufmerksamkeitsdefizitsyndrome (Citruillinerhöhung in fast allen Fällen nachweisbar [55, 56]) und vorzeitige Ermüdbarkeit. Kinder von Müttern mit Typ-II-Diabetes haben eine ererbte Mitochondriopathie und entwi-

- ADS (AHDS) Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom
- AIDS
- allgemeine Arteriosklerose [2, 86]
- Angst und Panikattacken
- chronische Abwehrschwäche
- Depressionen [45]
- Diabetes mellitus [17, 36, 56]
- Endometriose
- Epilepsien [55]
- Fruktose-, Gluten-, Laktoseintoleranzen
- Glaukom [60, 69, 70]
- Herzinsuffizienz
- Herzrhythmusstörungen
- hypertrophe Kardiomyopathie
- Krebserkrankung

- Makuladegeneration
- Mastozytose
- metabolisches Syndrom [56, 17]
- Migräne-Syndrom [56]
- Multiple Sklerose [22]
- Neurodermitis
- Polyarthralgien
- Polyarthrose [87]
- Polyneuropathien [56]
- Porphyrie
- Psoriasis
- Refluxösophagitis
- Reizblase
- Reizdarmsyndrom
- Schilddrüsenerkrankungen (Hashimoto)

Tab. 1: Erkrankungen, die mit dem NO/ONOO-Zyklus in Verbindung gebracht werden

ckeln wegen des gestörten Glukose-metabolismus Adipositas und metabolisches Syndrom. [56]

Bei allen Patienten sollte unbedingt eine Instabilität der HWS ausgeschlossen werden, da sie in 70% der 1.900 Fälle, die Kuklinski untersucht hat, Ursache des diagnostizierten Nitrostresses war [78]. Dies geschieht durch Röntgenfunktionsaufnahmen nach Sanders und Funktions-MRT (Nachweis einer bewegungsabhängigen Kompression des Subarachnoidalraumes, die zu NO-Krisen führen kann). Statische Aufnahmen der HWS sind wenig aussagekräftig.

Weiter sind otoneurologische Untersuchungen (inkl. akustischer, visueller und olfaktorisch evozierter Potenziale), eine augenfachärztliche Untersuchung mit Gesichtsfeldkontrolle vor und nach Belastung und evtl. SPECT- und PET-Untersuchungen zur Messung der Glukoseaufnahme indiziert. Der Baseler Radiologe A. Otte wies bei 400 HWS-Geschädigten ähnliche Durchblutungsstörungen wie bei Alzheimer-Demenz nach. Nach Kuklinski ist diese Diagnostik deswegen erforderlich, weil nach seiner Meinung die unbehandelte HWS-Instabilität mit sekundärem Nitrosativen Stress die Ursache für Demenzentwicklungen in der Zukunft sein kann. [78]

Laboranalytik

Im Serum

Nitrotyrosin ↑ – S-100 ↑ – Coenzym Q10 ↓ – Carnitin ↓ – DNS-Oxidation ↑ – proinflammatorische Zytokine (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-α, IFN-γ) ↑, Laktat/Pyruvat-Ratio ↑, Neopterin ↑

Im Urin

Nitrophenyllessigsäure ↑, Citrullin ↑, Methylmalonsäure ↑

Zusätzlich

Nitrotyrosin im Serum, Mikronährstoffe (Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente); Glutathionsystem; Cystein; Thiole; Neurotransmitter wie Adrenalin, Noradrenalin, Serotonin, Melatonin, GABA und Cortisol; evtl. Glutamat; Hormonstatus (Testosteron, Östradiol etc.); Fettsäurestatus; Aminosäurestatus; ggf. zellulärer Immunstatus

Umweltanalytik

Insektizide, Fungizide, PCB etc. – Schwermetallanalytik

Evtl. Genanalytik

Ausschluss eines genetischen Enzym polymorphismus (Zytochrom-P450-Familie, Glutathion-S-Transferasen, N-Acetyltransferasen)

Die Zukunft in der Laboranalytik

Forscher der Universität Oxford haben im Januar 2009 eine Arbeit über CFS (Chronic Fatigue Syndrom) und mitochondriale Dysfunktion veröffentlicht [92], in der sie mittels eines neu entwickelten **ATP-Profile-Tests** sehr genaue Aussagen über die folgenden fünf Parameter machen konnten und dabei eine enge Korrelation zwischen Klinischer Symptomatik und den Testergebnissen feststellen konnten:

1. ATP-Konzentration in neutrophilen Granulozyten
2. ATP-Ratio (ATP unter exzessiver und endogener Magnesiumkonzentration)

Substanz	Wirkung	Dosierung
Vitamin B₁₂	Am besten als Hydroxycobalamin; Scavenger von NO und ONOO ⁻ .	Je nach Erkrankung; bei schweren CFS- und Fibromyalgie-Syndromen bis zu 20 mg/Woche, anfangs am besten i.v. oder i.m.
α-Liponsäure	Hoch wirksames Antioxidans, Scavenger von Peroxinitrit, freien Radikalen, Superoxid, Peroxylradikalen und toxischen Schwermetallen.	Einleitend 600 mg als Kurzinfusion über 30 Minuten, danach oral 600 mg/Tag.
Glutathion	Bedeutendstes Antioxidans und Reduktionsmittel, das zudem in Form der Glutathion-Transferasen entscheidend zur Entgiftung von Medikamenten und Xenobiotica (toxischen Fremdstoffen) beiträgt; hemmt die Aktivität von NF-κB, inaktiviert das hochaggressive Hydroxylradikal.	Je nach Krankheitsbild zunächst i.v., später i.m. (Tationil® Fa. Roche-Italien): 600–1200 mg 3- bis 5-mal/Woche, danach 1- bis 2-mal/Woche i.m. Von oralen Präparaten wird wegen unsicherer Resorption eher abgeraten.
Bioflavonoide	Hochpotente antioxidativ wirkende Pflanzenfarbstoffe, die bakterizide und viruzide Wirkung haben; reduzieren die NF-κB-Aktivität, schützen Vitamin C und andere Antioxidanzien vor der Oxidation und erhöhen so deren antioxidative Wirkung um den Faktor 30–50; ihre gefäßabdichtende und kapillarerweiternde Wirkung ist besonders in Fällen mit proliferativer Retinopathie (Diabetes mellitus und Makuladegeneration) von großem Wert. Die Flavonoide aus grünem Tee neutralisieren Peroxinitrit, Stickoxid und Superoxid.	Je nach Präparat 500–6.000 mg/Tag. 1–2 Liter grünen Tee am Tag trinken; wegen der kurzen Halbwertszeit von EGCG (Epigallocatechingallat) in 3–6 Portionen/Tag.
Cystein	Wirkt durch seine SH-Gruppe antioxidativ und bindet Schwermetalle; erhöht die Produktion von Glutathion. Wird in Form von ACC zur Schleimlösung angewandt.	Oral 1- bis 2-mal ACC 600 retard/Tag (Cave: Übelkeit und Magenunverträglichkeit) oder 1 bis max. 6–10 Amp. à 300 mg i.v. 3-mal/Woche.
Curcumin	Ein den Bioflavonoiden ähnliches, polyphenoles, hoch wirksames Antioxidans; reduziert NF-κB-Aktivität, stimuliert die Synthese von reduziertem Glutathion und ist ein potenter Fänger von Peroxinitrit. Kann wie die Superoxiddismutase (SOD) Superoxid neutralisieren. Beimengung einer Prise von schwarzem Pfeffer erhöht die Resorption um den Faktor 2000.	1- bis 2-mal ½ Teel. reines Kurkumapulver (Curry enthält nur 20% Curcumin!) + 1 Prise schwarzen Pfeffer + 1 Teel. Olivenöl über Salate oder Gemüse und in Suppen.
Vitamin B₆	Wichtiger Cofaktor der Glutamatdecarboxylase, die den aktivierenden Neurotransmitter (NT) Glutamat in den hemmenden NT GABA (Gamma-Aminobuttersäure) umwandelt. Bei erhöhter NMDA-Aktivität durch iNO- und Peroxinitritstimulation entsteht eine erhöhte Glutamatbildung, die durch erhöhten Kalziumeinstrom bis zur Zellapoptose führen kann. Vitamin B ₆ kann die Neurone vor dieser zerstörenden Wirkung des Glutamats durch Anhebung der GABA-Synthese schützen.	Oral 25 bis max. 200 mg/Tag nur initial; Langzeitgaben von über 100 mg/Tag können reversible toxische Neuropathien verursachen. Auch i.v. 3- bis 5-mal/Woche 1 Amp. à 25 mg i.v., nach 4 Wochen nur noch 1- bis 3-mal/Woche.
Vitamin B₂	Riboflavin aktiviert den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel und wirkt damit dem Energiedefizit bei Nitrosativem Stress entgegen. Es ist wichtiger Cofaktor der Glutathion-Reduktase und erhöht somit den Spiegel an reduziertem Glutathion. Von besonderer Bedeutung ist die Synthese einer flavinabhängigen Flavoproteinmonooxygenase, die Xenobiotika, Insektizide und Medikamente aus ihrer Zellbindung lösen kann. Vitamin B ₂ trägt somit entscheidend zur Entgiftung dieser ansonsten biologisch nicht abbaubaren Stoffe bei.	2-mal 3 Tabl. Vitamin B ₂ à 100 mg.
Folsäure	Hemmt die Peroxinitritbildung durch Verminderung der NOS-abhängigen Superoxidsynthese.	0,4–5 mg/Tag.
Magnesium	Senkt die Aktivität der NMDA-Rezeptoren. Signifikante Verbesserungen bei CFS und Fibromyalgie, hier vor allem Schmerzreduktion. Es ist essenziell für die Funktion von über 300 Enzymen und wird bei Stress vermehrt über die Nieren ausgeschieden.	Bei Mangel zunächst i.v. 3-mal/Woche.
Taurin	Eine aus der Aminosäure Cystein vom Körper selbst hergestellte antioxidative Aminosäure mit immunstärkender Wirkung. Taurin senkt den intrazellulären Kalziumspiegel und damit die vermehrte NO-Bildung.	3-mal tägl. 500–1.000 mg.

Melatonin	Eines der herausragenden antioxidativ und neuroprotektiv wirkenden Hormone, das in pharmakologischen Dosen gegeben (bis zu 5 mg/kgKG) Zellen vor der Apoptose schützt [95]. ROS neutralisiert und noch dazu durch Genaktivierung zu einer vermehrten Produktion von antioxidativen Enzymen wie GSH, SOD und Katalase führt [96]. Melatonin neutralisiert das gefährliche Hydroxylradikal, Peroxinitrit, NO, Superoxidanion, Carbonate und vereinzelte organische Radikale. Es schützt die Komplexe I und IV der Atmungskette und erhöht damit die ATP-Produktion. Es ist nachweislich wirksam bei Alzheimer-Syndrom, Parkinson-Syndrom, Schlaganfall und ALS.	Gibt man es als Antioxidans und nicht nur als schlafanstoßende Medikation, bei der 3–5 mg genügen, sind Dosierungen von 5 mg/kgKG ohne Nebenwirkungen möglich, z.B. Supp. à 300 mg/Tag, abhängig vom Erkrankungsbild (vereinzelt reversibler Transaminasenanstieg [97, 98]).
Vitamin C	Ascorbinsäure, eines der zentralen Antioxidanzien mit einer Vielzahl wichtiger weiterer Funktionen. Auf die natürliche Zubereitung (Extrakt aus Sagopalme) der Präparate ist zu achten. In Kombination mit Bioflavonoiden um den Faktor 30–50 effektiver.	3-mal 1 g bis max. 3-mal 5 g (Fairvital Vitamin C 1.000-mg-Tabl.). Höhere Dosierung wegen starker Entgiftungsreaktionen nur unter ärztl. Überwachung; einschleichender Beginn! Anfangs auch als Infusion (7,5–25 g) sehr hilfreich. Vitamin C ist auch in Höchst-dosen völlig atoxisch.
Vitamin E	Sammelbegriff für vier Tocopherole und vier Tocotrienole. Hier meist als α -Tocopherol vertrieben; besonders wichtig zur Verhinderung der Lipidperoxidation der Zellmembranen. Hat entzündungshemmende Wirkung, kann in Hochdosen Diclofenac ersetzen, wirkt ebenso immunstimulierend und neuroprotektiv. Sollte immer in Kombination mit Vitamin C eingenommen werden, da dieses das „radikalisierte“ Vitamin E reaktivieren kann. Kann Anfangsstadien der Arteriosklerose zurückbilden und ist eines der wichtigsten Präventivmedikamente gegen Gefäßerkrankungen und neurodegenerative Erkrankungen.	1-mal 1 Kps. bis 2-mal 3 Kps. à 1.000 I.E.
Selen	Wichtiges Spurenelement, das als Bestandteil des Glutathion und der von ihm abgeleiteten Enzyme die Entgiftung toxischer Medikamente und Umweltgifte und Neutralisierung diverser Radikale unterstützt. Bindet toxische Schwermetalle, wirkt immunstimulierend. Der Serumspiegel sollte bei 200 μ g/l liegen. Oral am besten als Selenmethionin, wegen der Kombination mit einer organischen Aminosäure anhaltend wirkend.	1 bis max. 2 Selenmethionin-Kps. à 200 μ g täglich. Serumkontrolle! Kann in zu hoher Dosis lebertoxisch wirken. Anfangs auch als Infusionszusatz (Selenase-Amp.).
Zink, Mangan, Kupfer	Sehr wichtige Cofaktoren für die Superoxiddismutase, die Superoxid neutralisieren; ein Radikal, das zusammen mit NO Peroxinitrit ergibt. Immer vorherige laborchemische Serumkontrolle, auch unter Therapie, da erhöhte Blutspiegel kontraproduktiv wirken. Als Zinkorotat oder Manganorotat bzw. Kupfergluconat rezeptierbar.	Individuell angepasstes Vorgehen: Zinkorotat POS® à 40 mg: 1- bis 3-mal 1 Tbl./Tag Manganorotat-Kps. à 25 mg: 1- bis 3-mal/Tag Kupfergluconat: 1-mal 1 Tabl./Tag.
Omega-3-Fettsäuren	Reduzieren die Freisetzung von iNOS (Nitritoxidsynthase), wirken entzündungshemmend, zellmembranstabilisierend, wirken gegen Herzrhythmusstörungen, schützen vor Gefäßerkrankungen, sind wichtig für die geistige Entwicklung von Kindern, haben dementsprechend eine schützende Wirkung gegenüber der Alzheimer-Erkrankung, reduzieren die Schlaganfallhäufigkeit, wirken positiv bei AHDS.	3-mal 1–3 Kps. à 500 mg und mehr (div. Präparate am Markt). 2- bis 3-mal/Woche frischer Meeresfisch.
Coenzym Q10	Schlüsselenzym im Komplex I der Atmungskette, das die Energie für die Zelle bereitstellt. Somit stabilisiert es die gestörte Atmungskette und wirkt zugleich antioxidativ [100, 101]. Eine Hochdosis-therapie mit Coenzym Q10 von 1.200 mg/Tag führte nach 16 Monaten zu 44% Rückgang an geistigem und körperlichem Abbau bei Parkinson-Syndrom [99]. Sinnvoll auch bei Herzinsuffizienz und zwingend erforderlich bei Statintherapie.	2-mal 60 mg bis 3-mal 200 mg (Fairvital Holland) und höher, je nach Erkrankung.
L-Carnitin	Transportiert Fettsäuren durch die Mitochondrienmembran und fördert dadurch die gestörte Energie-(ATP-)Produktion. Wird im Stoffwechsel aus Lysin und Methionin hergestellt und benötigt als Cofaktoren Vitamin C, B ₆ , Niacin und Eisen. Bei Mangel an diesen Cofaktoren kann also auch Carnitin erniedrigt sein. Wird hauptsächlich über Fleisch aufgenommen; fördert den Fettabbau; reduziert die Radikalproduktion und schützt die Muskulatur vor Schäden bei starken Belastungen.	Als Trinklösung (L-Carn) 1-mal täglich 1–3 Flaschen à 1 g. Auch als Ampullen zur i.v. Injektion verfügbar.
NADH	Nikotinamadeninindinukleotid ist ein wichtiger Energielieferant in der Atmungskette mit antioxidativer Wirkung und kann die pathologisch reduzierte Mitochondrienleistung verbessern. Es liefert die nötigen Redoxäquivalente (Protonen) zur Produktion von ATP. Die Einnahme von 5–20 mg NADH führte zu einer deutlichen Besserung der Symptomatik bei 80% von 885 Patienten mit Parkinson-Syndrom [102].	1- bis 2-mal 12 mg/Tag (NADH Fairvital)

Tab. 2: Substanzen (Arzneimittel) zur Reduktion von Nitrosativem Stress und kombinativen Therapie der mitochondrialen Dysfunktion

3. Effizienz der oxidativen Phosphorylierung
4. direkte Messung der intramitochondrialen ATP-Konzentration
5. Effizienz der Translokation von ADP in die Mitochondrien und der Translokation von ATP in das Cytosol, wo die Energie in Form von ATP benötigt wird

Mit dem ATP-Profile-Test wird man in der Diagnostik und der Therapiekontrolle der Mitochondriopathien in einem Ausmaß vorankommen, das bisher kaum vorstellbar schien.

Denn damit wird es erstmals möglich sein, die absurde und menschenverachtende Psychiatrisierung und das Abschieben von ernsthaft kranken Patienten in die Schublade „Psychisch krank“ ein für alle Mal zu beenden!

Therapie

Nitrosativer Stress sollte unbedingt einer konsequenten Therapie zugeführt werden, da die Einwirkung von Peroxynitrit zu irreversiblen Schäden an den Mitochondrien, die maternal vererbt werden, führen kann und der NO/ONOO-Zyklus der Motor für die Entwicklung unterschiedlichster chronischer Zivilisationserkrankungen ist.

Da das Wissen um diese Zusammenhänge noch nicht verbreitet ist, werden die notwendigen Untersuchungen in der Regel nicht durchgeführt und den Patienten werden symptomorientierte Medikamente verschrieben, die nicht selten den biochemischen Teufelskreis noch intensivieren. In Unkenntnis der Forschungsergebnisse über den geschilderten biochemischen Teufelskreis oder NO/ONOO-Zyklus werden Patienten psychiatrisiert oder mit Verlegenheitsdiagnosen wie „somatoforme Störung“ unverrichteter Dinge wieder nach Hause geschickt. Die Therapie sollte zunächst alle Faktoren, die zu einer Steigerung des NO/ONOO-Zyklus führen, vermeiden bzw. ausschalten. Dazu gehören:

- nitrit- oder nitrathaltige Nahrungsmittel (Blatt- und Wurzelgemüse im Winter, Eisbergsalat und Feldsalat als Spitzenreiter)
- Verunreinigungen in Salzen
- geräucherte Nahrungsmittel
- Tabak und Tabakrauch
- mit Stickstoffdünger belastete Nahrungsmittel – stattdessen Nahrungs-

mittel aus biologisch kontrolliertem Anbau

- unverträgliche Nahrungsmittel
- Glutamat und Aspartat als Nahrungsmittelzusätze
- kohlenhydratreiche Ernährung – (max. 20% Kohlenhydrate, dafür 50–60% Fett und 20–30% Proteine)
- Kosmetika
- Trockenmilch
- Medikamente wie: Antibiotika (Tetrazykline, Erythromycin, Amoxicillin, Trimethoprim), Statine, Zytostatika, platinhaltige Medikamente, Langzeitnitrate, Arginin, Potenzmittel, Ciclosporin, Antihypertonika wie Enalapril und viele mehr
- extremer Psychostress
- körperliche Belastungen (Jogging oder Fitness-Center sind kontraindiziert)

Chronische Herde (Zähne!) sollten unbedingt saniert, Chemikalienbelastungen (Sick-Building-Syndrom) ausgeschaltet werden. Langfristige *entgiftende Maßnahmen* können den Nitrosativen und Oxidativen Stress entscheidend reduzieren! Der *Ausgleich von häufig vorzufindenden Mangelzuständen* an Mineralien, Spurenelementen, Vitaminen, Fettsäuren oder Aminosäuren (Kalium, Magnesium, Kalzium, Vitamin B₁, B₂, B₃, B₅, B₆, C, E, D, A, Zink, Selen, Kupfer, Mangan, Omega-3-Fettsäuren, Cystein, Carnitin, Coenzym Q10, Tryptophan und besonders Glutathion [15, 18]) sollte parallel zu einer gezielten Anwendung von Substanzen, die den NO/ONOO-Zyklus herunterfahren können, eingeleitet werden (Tab. 2).

Diese Auflistung ist sicher nicht komplett, so können **Chlorella-Algen** und **Bärlauchpräparate** (SH-Gruppen) wegen ihrer antioxidativen und gleichzeitig entgiftenden Wirkung ebenso eingesetzt werden wie die **Katzenkrallen**, eine südamerikanische Pflanze mit hemmender Wirkung auf den Entzündungsmodulator NF-κB und immunstimulierender Wirkung (steigert die Phagozytoseleistung der Granulozyten und Makrophagen). Das Reservoir an weiteren hilfreichen Naturprodukten ist damit noch nicht erschöpft und wird in Zukunft durch gezielte Forschung sicher noch erweitert werden.

Im therapeutischen Einsatz kommt es, abhängig von der Beschwerdesymptomatik und Intensität der jeweils vorlie-

genden Erkrankung, auf eine individuelle Auswahl und eine den Laborbefunden angepasste Medikation an. In schweren Fällen von MCS, Fibromyalgie oder CFS ist nur die kombinatorische Therapie von 10 bis 18 Substanzen Erfolg versprechend. Auch bei anfänglicher Infusionstherapie dauert es 3 bis 6 Monate, bis der NO/ONOO-Zyklus heruntergefahren ist.

Sollten **zentralnervöse Symptome** im Vordergrund stehen, halte ich Melatonin für das potenteste Mittel – immer in Kombination mit anderen Substanzen, die die pathologisch erhöhte NMDA-Rezeptoraktivität herabsetzen können.

Wenn **entzündliche Vorgänge** im Vordergrund stehen, sind besonders jene Substanzen einzusetzen, die die Aktivität von NF-κB herabsetzen: Glutathion, Vitamin B₃, Vitamin B₅, Bioflavonoide, Curcumin und Katzenkrallen.

Zur **Verbesserung der Mitochondrienfunktion** sind einzusetzen: Coenzym Q10, L-Carnitin, Vitamin B₂ und NADH.

Natürlich müssen vorab die oben genannten Einschränkungen beachtet werden, die Ernährung ist konsequent auf sogenannte LOGI-Kost (Low Glykämischer Index) umzustellen und körperliche und geistige Belastung sind den gegebenen Möglichkeiten anzupassen. Besonders wichtig ist es darauf zu achten, dass Medikamente, die den Krankheitsprozess fördern können, unbedingt gemieden werden.

Wer sich in die Thematik einarbeiten will, sollte unbedingt die Bücher von Martin L. Pall [53], David S. Bell [71] und Bodo Kuklinski [78] lesen. Besonders wird auf die herausragenden Übersichtsarbeiten von Bodo Kuklinski verwiesen, die man sich unter www.dr-kuklinski.info herunterladen kann. dcs

Dr. med. Wolfram Kersten

Facharzt für Innere Medizin
Naturheilverfahren

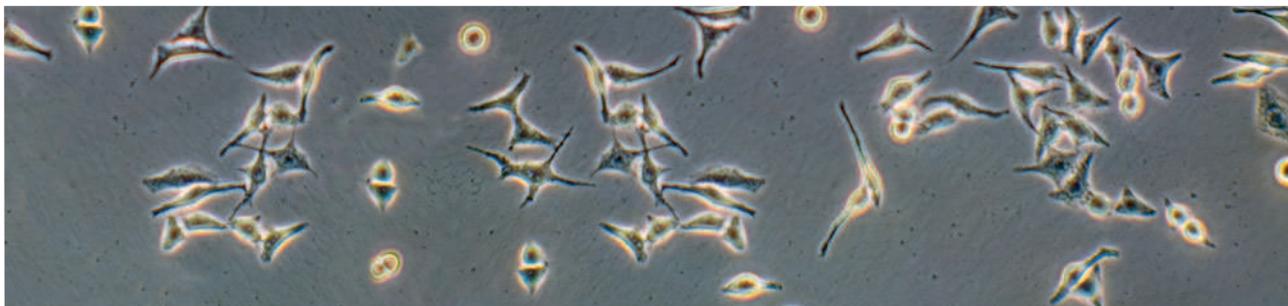


Panzerleite 82
96049 Bamberg

praxis.dr.kersten
@t-online.de

Literatur

- [1] Abe, K., Pau, L. H., Watanbe, M. et al.: Induction of nitrotyrosine like immunoreactivity in the lower motor neuron of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci. Lett.* (1995): 152-154.
- [2] Baumbach, G. L., Sigmond, C. D., Faraci, F. M.: Structure of cerebral arterioles in mice deficient in expression of the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Circul. Res.* (2004): g-baumbach@uiowa.edn.
- [3] Bielicki, J. K., Forte, T. M.: Evidence that lipid hydroperoxidases inhibit plasma lecithin: cholesterol acyltransferase activity. *J. Lipid. Res.* 40: 948-954.
- [4] Boger, R. H.: Asymmetric dimethylarginine and endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the „L-arginine paradox“ and acts as a novel cardiovascular risk factor. *J. Nutr.* (2004) Suppl. 10: 2842-2847.
- [5] Christen, S., Woodall, A. A., Shigenaga, M. K. et al.: γ -tocopherol traps mutagenic electrophiles such as NOx and complements γ -tocopherol: physiological implications. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1997) 94: 3217-3222.
- [6] Drapier, J. C., Hibbs, J. B.: Murine activated macrophages inhibit aconitase in tumor cells. Inhibition involves the iron-sulfur prosthetic group and is reversible. *J. Clin. Invest.* (1986) 78: 790-794.
- [7] Fabig, K. R.: Die Auslösung chemikalienassoziierter Symptome und Befunde der NAT2, GST M1 und GST T1 bei 603 Personen. *Umweltmed. Forsch. Prax.* (2002) 7: 226-227.
- [8] Fench, M., Ferguson, L. R.: Vitamins/minerals and genomic stability in humans. *Mutations Res.* (2001) 475: 1-184.
- [9] Friedman, A., Kaufer, D., Schemer, J. et al.: Pyridostigmine brain penetration under stress enhances neuronal excitability and induces early immediate transcriptional response. *Nat. Med.* (1996) 2: 1382-1385.
- [10] Gaist, D., Jeppesen, U., Andersen, M. et al.: Statins and risk of polyneuropathy. *Neurology* (2002) 58: 1321-1322.
- [11] Garbe, T. R., Yukawa, H.: Common solvent toxicity, antioxidant of respiratory redoxcyclers enforced by membran derangement. *Z. Naturforsch.* (2001) 56: 483-491.
- [12] Granger, D. L., Lehninger, A. L.: Sites of inhibition of mitochondrial electron transport in macrophage-injured neoplastic cells. *J. Cell. Biol.* (1982) 95: 527-531.
- [13] Guo, F. H., Deraeve, H. R., Rice, T. W. et al.: Continuous nitric oxide synthesis by inducible nitric oxide synthase in normal human airway epithelium in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1995) 99: 7809-7813.
- [14] Itzhak, Y.: Cocaine kindling in mice: Response to N-methyl-DL-aspartate and L-arginine. *Mol. Neurobiol.* 11: 217-222, Neuropharmacol. (1995) 39: 32-39.
- [15] Jain, A., Martensson, J., Stole, E.: Glutathione deficiency leads to mitochondrial damage in brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1991) 88: 1913-1917.
- [16] Jansch, M.: Mitochondriale DNA-Mutationen. In: Sperl, W., Freisinger, P. (Hrsg.): Mitochondriale Encephalopathien im Kindesalter. SPS-Verlagsgesellschaft Heilbronn (2004): 59-67.
- [17] Kelley, D. H., He, J., Menshikova, E. V. et al.: Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle-type 2 diabetes. *Diabetes* (2002) 51: 2944-2950.
- [18] Kodo, H., Doi, Y., Nishino, T. et al.: Dietary zinc-deficiency decreases glutathione-S-transferases expression in the rat olfactory epithelium. *J. Nutr.* (2000) 130: 38-44.
- [19] Lafon-Cazal, M., Culcasi, M., Gaven, F. et al.: Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: putative mediators of NMDA induced cell death in cerebellar granule cells. *Neuropharmacol.* (1993) 32: 1259-1266.
- [20] Lee, D. M., Schur, P. H.: Clinical utility of the Anti-CC Passay in patients with rheumatic disease. *Ann. Rheum. Dis.* (2003) 62: 870-874.
- [21] Leiper, J., Murray-Rust, I., McDonald, N. et al.: S-nitrosylation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates enzyme activity: further interactions between nitric oxide synthase and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2002) 99: 13527-13532.
- [22] Liu, J. S., Zhao, M. L., Brosnan, C. F. et al.: Expression of inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine in multiple sclerosis lesions. *Am. J. Pathol.* (2001) 158: 2057-2061.
- [23] Manzerra, P., Behrens, M. M., Canzoniero, L. M. et al.: Zinc induces a Src-family kinase-mediated up-regulation of NMDA receptor activity and excitotoxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98 (2001): 11055-11061.
- [24] Mattia, C. J., Ali, S. F., Bondy, S. C.: Toluene-induced oxidative stress in several brain regions and other organs. *Mol. Chem. Neurobiol.* (1993) 18: 313-328.
- [25] Mayer, W., Bartram, R., Bieger, W. P.: MCS – eine chronische Entzündung? (2002).
- [26] Mayhan, W. G.: Nitric oxide donor-induced increase in permeability of the blood-brain barrier. *Brain. Res.* (2000) 866: 101-108.
- [27] McKeown-Eyssen, G., Baines, C., Cole, D. E. C. et al.: Case-control study of genotypes in multiple chemical sensitivity: CYP 2D6, NAT1, NAT2, PON1, PON2 and MTMFR. *Int. J. Epidemiol.* (2004) 33: 1-8.
- [28] McMahon, S. B., Lewin, G. R., Wall, P.D.: Central hyperexcitability triggered by noxious inputs. *Curr. Opin. Neurobiol.* (1993) 3: 602-610.
- [29] Menegon, A.: Parkinson's disease, pesticides and glutathione transferase polymorphisms. *Lancet* (1998) 362: 1344-1346.
- [30] Nonnecke, B. J., Waters, W. R., Foote, M. R. et al.: In vitro effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on interferon and tumor necrosis factor (secretion by blood leucocytes from young and adult cattle) vaccinated with mycobacterium bovis BCG. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* (2003) 73: 235-244.
- [31] Novelli, A., Reilly, J. A., Lysko, P. G. et al.: Glutamate becomes neurotoxic via the N-methyl-D-aspartate receptor when intracellular energy levels are reduced. *Brain Res.* (1988) 451: 205-212.
- [32] Ozawa, T., Tanaka, M., Sugiyama, S. et al.: Patients with idiopathic cardiomyopathy belong to the same mitochondrial DNA gene family of Parkinson's disease and mitochondrial encephalomyopathy. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* (1991) 177: 518-525.
- [33] Pall, M. L.: NMDA-sensitization and stimulation by peroxynitrite, nitric oxide and organic solvents as the mechanism of chemical sensitivity in multiple chemical sensitivity. *FASEB J.* (2002) 16: 1407-1417.
- [34] Pasternak, R. C., Smith, S. C., Bairey-Merz, C. N. et al.: ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J. Am. Coll. Cardiol.* (2002) 40: 567-572.
- [35] Pelkman, C. L., Fishell, V. K., Maddox, D. H. et al.: Effects of moderate-fat (from monounsaturated fat) and low-fat weight-loss diets on the serum lipid profile in overweight and obese men and women. *Am. J. Clin. Nutr.* (2004) 79: 204-212.
- [36] Petersen, K. F., Dufour, S., Befroy, D. et al.: Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* (2004) 350: 664-671.
- [37] Pettersson, A., Hedner, T., Milsom, J.: Increased circulating concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis, in pre-eclampsia. *Acta Obstet. Gynaecol. Scand.* (1998) 77: 808-813.
- [38] Pongratz, D. E., Späth, M.: Morphological aspects of fibromyalgia. *Z. Rheumatol.* (1998) 57, Suppl. 2: 47-51.
- [39] Pryor, W. A., Squadrito, G. L.: The chemistry of peroxynitrite: a product from the reaction of nitric oxide with superoxide. *Am. J. Physiol.* (1995) 268: 699-722.
- [40] Radi, R., Beckman, J. S., Bush, K. et al.: Peroxynitrite oxidation of sulfhydryls: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *J. Biol. Chem.* (1991) 266: 4244-4250.
- [41] Rothman, S.: Synaptic activity mediates death of hypoxic neurons. *Science* (1983) 220: 536-538.
- [42] Salvemini, D., Billiar, T. R., Vodowatz, Y. (Eds.): Nitric oxide and inflammation. Birkhäuser-Verlag Basel (2001).
- [43] Savascan, N. E., Brauer, A. U., Kubbacher, M. et al.: Selenium deficiency increases susceptibility to glutamate-induced excitotoxicity. *FASEB Lett.* (2003) 17: 112-114.
- [44] Schatz, I. J., Masaki, K., Yano, K. et al.: Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet* (2001) 358: 351-355.
- [45] Selley, M. L.: Increased (E)-4-hydroxy-2-nonenal and asymmetric dimethylarginine concentrations and decreased nitric oxide concentrations in the plasma of patients with major depression. *J. Affect. Disord.* (2004) 80: 249-256.
- [46] Silaste, M. L., Rantala, M., Alftan, G. et al.: Changes in dietary fat intake alter plasma levels of oxidized low-density lipoprotein and lipoprotein(a). *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* (2004) 24: 498-503.
- [47] Soderkvist, P., Ahmadi, A., Akerbäck, A. et al.: Glutathione-S-transferase M1 null genotype as a risk modifier for solvent-induced chronic toxic encephalopathy. *Scand. J. Work. Environ. Health* (1996) 22: 360-363.
- [48] Sorg, B. A., Prasad, B. M.: Potential role of stress and sensitization in the development and expression of multiple chemical sensitivity. *Environ. Health Perspect.* (1997) 105, Suppl. 2: 467-471.
- [49] Takemura, S., Minamiyama, Y., Imaoka, S. et al.: Hepatic cytochrome P450 is directly inactivated by nitric oxide, not by inflammatory cytokines, in the early phase of endotoxemia. *J. Hepatol.* (1999) 30: 1035-1044.



- [50] Wagstaff, L. R., Milton, M.W., Arvik, B. M. et al.: Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature. *Pharmacother.* (2003) 23: 871-880.
- [51] Wang, H., Nie, H., Zhang, R. X. et al.: Peripheral nitric oxide contributes to both formalin and NMDA – induced activation of nociceptors. *J. Neurosci. Res.* (1999) 57: 824-829.
- [52] Wiesmüller, G. A., Zerres, K., Blömeke, B. et al.: Genetische Disposition und multiple chemische Sensitivität (MCS): Stand des Wissens und Konsequenz für die molekulargenetische Diagnostik. *Umweltmed. Forsch. Prax.* (2004) 9: 275-280.
- [53] Pall, M. L.: Explaining „Unexplained Illnesses“: Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, Post-Traumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome, and others. *HPP* (2007): ISBN 978-0-7890-2389-6.
- [54] Hazen S. L., Renliang Zhang, Zhongzhou Shen et al.: Formation of Nitric Oxide-Derived Oxidants by Myeloperoxidase in Monocytes: Pathways for Monocyte-Mediated Protein Nitration and Lipid Peroxidation in *Vino*. *Circ Res.* (1999) 85: 950-958.
- [55] Kuklinski, B.: Praxisrelevanz des nitrosativen Stresses: 1. Mitteilung: Diagnostik und Therapie neurologischer Erkrankungen (2008). www.dr-kuklinski.info.
- [56] Kuklinski, B.: Praxisrelevanz des nitrosativen Stresses (2008). www.cfs-info.de.
- [57] Kuklinski, B.: Mitochondriale Cytopathien als Trigger für Multimorbidität. www.dr-kuklinski.info.
- [58] Gagnon, C., Leblond, F. A., Filep, J. G.: Peroxynitrite production by human neutrophils, monocytes and lymphocytes challenged with lipopolysaccharide. *Federation of European Biochemical Societies* 0014-5793/98. *PII*(1998): S0014-5793(98)00741-8.
- [59] Crown, J. P., Ischiropoulos, H.: Detection and Quantitation of Nitrotyrosine Residues in Proteins (1996): *In Vivo* Marker of Peroxynitrite.
- [60] Chiou, G.: Review: effects of nitric oxide on eye diseases and their treatment. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* (2001) 17(2): 189-98.
- [61] Benz, D., Cadet, P., Mantione, K. et al.: Tonal nitric oxide and health – a free radical and a scavenger of free radicals. *Med. Sci. Monit.* (2002) 8(1): RA1-4.
- [62] Raha, S., Robinson, B.: Mitochondria, oxygen free radicals, and apoptosis. *Am. J. Med. Genet.* (2001) 106(1): 62-70.
- [63] Orth, M., Schapira, A.: Mitochondria and degenerative disorders. *Am. J. Med. Genet.* (2001) 106(1): 27-36.
- [64] Knepler, J., Taher, L., Gupta, M. et al.: Peroxynitrite causes endothelial cell monolayer barrier dysfunction. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* (2001) 281(3): C1064-75.
- [65] Benz D., Cadett P., Mantione K et al.: Tonal nitric oxide and health—a free radical and a scavenger of free radicals. *Med Sci Monit* 2002 Jan;8(1):RA1-4.
- [66] Jacksch-Angerer M., Hofmann, M., Bauer, S. et al.: Mitochondriale Erkrankungen: Biochemisch-molekularebiologische Diagnostik bei Defekten der Atmungskette. *DÄB* (1999).
- [67] Sethi, S., Sharma, P., Dikshit, M.: Nitric oxide- and oxygen-derived free radical generation from control and lipopolysaccharide-treated rat polymorphonuclear leukocyte. *Nitric Oxide* (2001) 5(5): 482-93.
- [68] Mishra, O., Zanelli, S., Oshnishi, S. et al.: Hypoxia-induced generation of nitric oxide free radicals in cerebral cortex of newborn guinea pigs. *Neurochem. Res.* (2000) 25(12): 1559-65.
- [69] Sergio Saccr: Nitric Oxide as a mediator of glaucoma pathogenesis.
- [70] Der-Chong, T., Wen-Ming, H., Ching-Kuang, C. et al.: Significant Variation of the Elevated Nitric Oxide Levels in Aqueous Humor from Patients with Different Types of Glaucoma. *Ophthalmol.* (2002) 216: 346-350.
- [71] Bell, D. S.: Cellular Hypoxia and Neuro-Immune Fatigue. *Myalgic Encephalomyelitis, chronic Fatigue Syndrom, Fibromyalgia, orthostatic Intolerance/Dysautonomia, multiple chemical Sensitivities, chronic Lyme Disease*. ISBN: 978-1-59594-179-4.
- [72] Pall, M. L.: Novel Disease Paradigm Produces Explanations for a Whole Group of Illnesses.
- [73] Bates, T. E., Loesch, Burnstock, G. et al.: Mitochondrial nitric oxide synthase: a ubiquitous regulator of oxidative phosphorylation? *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1996) 218: 40-44.
- [74] Brown, G. K.: Pyruvatdehydrogenasekomplex-Defekte – ein Überblick. In: Sperl, W., Freisinger, P. (Hrsg.): *Mitochondriale Encephalomyopathien im Kindesalter*. APS-Edition Heilbronn (2004): 32-46.
- [75] Diwok, M., Kuklinski, B., Ernst, B.: Superoxidismutaseaktivität von Ginkgo-biloba-Extrakt. *Z. Gesamten Innere Med.* (1992) 47: 310-313.
- [76] Ghafourifar, P., Schenk, U., Klein, S. D. et al.: Mitochondrial nitric oxide synthase stimulation causes cytochrome c release from isolated mitochondria. Evidence for intramitochondrial peroxynitrite formation. *J. Biol. Chem.* (1999) 274: 1185-1188.
- [77] Heilmeyer, P.: Die LOGI-Methode. *Ernährung & Med.* (2008) 23: 20-25.
- [77a] Kidd, P. M.: Neurodegeneration from mitochondrial insufficiency, nutrients, stem cells, growth factors and prospects from brain rebuilding using integrative management. *Altern. Med. Rev.* (2005) 10.4: 268-293.
- [78] Kuklinski, B. (Hrsg.): *Das HWS-Trauma*. Aurum-Verlag Bielefeld (2006).
- [79] Kuklinski, B.: Nahrungsfette, metabolisches Syndrom, mitochondriale Zytopathie. *OM & Ernährung* (2007) 120: F63-F69.
- [80] Kuklinski, B.: Nitrosativer Stress, Mitochondriopathie und Mikronährstoffe. *Ärztammer Baden-Württemberg* (2006).
- [81] Lacza, Z., Pusker, M., Figuera, J. et al.: Mitochondrial nitric oxide synthase is constitutively active and is functionally upregulated in hypoxia. *Free Radical Biol. Med.* (2001) 31: 1609-1615.
- [82] Lacza, Z., Snipes, J. A., Zhang, J. et al.: Mitochondrial nitric oxide synthase is not eNOS, nNOS or iNOS. *Free Radical Biol. Med.* (2003) 35: 1217-1228.
- [83] Lincoln, J., Hoyle, C., Burnstock, G. (eds): *Nitric oxide in health and disease*. Cambridge University Press (1997).
- [84] Keil, U.: Schlüsselfunktion der Mitochondrien in der Pathogenese der Alzheimer Demenz. *Univ. Diss., Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt, o. J.*
- [85] Husmann, M., Keller, M., Barton, M.: Atherosklerotische Gefäßerkrankungen und Stickstoffmonoxid (NO): Die wachsende Bedeutung von hoher Lebenserwartung und Übergewicht für die Klinik. *Schweiz Med. Forum* (2007) 7: 1008–1011.
- [86] Peters, C.: Bestimmung von 3-Nitrotyrosin im Liquor als Hinweis für nitrosativen Stress. *Univ. Diss., Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen* (2006).
- [87] Mais, A. H.: The Role of Nitric Oxide in Chondrocyte Models of Osteoarthritis. *Univ. Diss., Universität Konstanz* (2004): 32-46.
- [88] Wingerter, O.: Die Rolle der löslichen Guanylatzyklase in der Signaltransduktion durch Superoxidationradikale. *Univ. Diss., Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt* (2005).
- [89] Moosmann, N.: TGF- β und Empfindlichkeit für NO-abhängige Apoptose. *Univ. Diss., Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau* (2002).
- [90] Ince, Y.: Untersuchungen zur intrazellulären Zinkhomöostase: Effekt von nitrosativem Stress und Hitze-Schock. *Univ. Diss., Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* (2008).
- [91] Lüsebrink, J.: Taurinmangel und Mitochondrienfunktion. *Univ. Diss., Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* (2008).
- [92] Myhill, S., Booth, N. E., McLaren Howard, J.: Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction. *Int. J. Clin. Exp. Med.* (2009) 2: 1-16.
- [93] Gross, W. L., Moosig, F., Lamprecht, P.: Anticitrullinierte Protein/Peptid-Antikörper bei rheumatoider Arthritis. *Deutsches Ärzteblatt* 106(10): 157-158.
- [95] Rocchitta, G.: Melatonin as an antioxidant: Implications for neurodegenerative disease of the aged. *University of Sassari; Journal of Pineal Research* (2006).
- [96] Rodriguez, M., Petitclerc, D., Burchard, J. F. et al.: Blood melatonin and prolactin concentrations in dairy cows exposed to 60 Hz electric and magnetic fields during 8 h photoperiods. *Bioelectromagnetics USA* (2004) 25(7): p508-15.
- [97] Weishaupt, J. H., Bartels, C., Polking, E. et al.: Reduced oxidative damage in ALS by high-dose enteral melatonin treatment. *J. Pineal. Res. Denmark* (2006) 41(4): p313-23.
- [98] Jacob, S., Poeggeler, B., Weishaupt, J. H. et al.: Melatonin as a candidate compound for neuroprotection in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): high tolerability of daily oral melatonin administration in ALS patients. *J. Pineal. Res. Denmark*(2002) 33(3): p186-7.
- [99] Shults, C. W., Oakes, D., Kieburtz, K. et al.: Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. *Arch. Neurol.* (2002) 59(10): 1541-50.
- [100] Rustin, P., Munnich, A., Rotig, A.: Mitochondrial respiratory chain dysfunction caused by coenzyme Q deficiency. *Methods Enzymol. USA* (2004) 382: p81-8.
- [101] Beal, M. F.: Mitochondrial dysfunction and oxidative damage in Alzheimer's and Parkinson's diseases and coenzyme Q10 as a potential treatment. *J. Bioenerg. Biomembr. USA* (2004) 36(4): p381-6.
- [102] Birkmayer, J. G. D., Vrecko, C., Volc, D.: Nicotinamid adenin dinucleotide (NADH) – A new therapeutic approach to Parkinson's disease. *Comparison of oral and parenteral application. Acta Neurol. Scand.* (1993) 87, Suppl. 146: 32-35.

