

Prof. Dr. Martin Pall: Das Modell für NO/ONOO⁻-oxidativ-entzündliche Krankheiten (Das zehnte Krankheitsparadigma)

Das Modell für NO/ONOO⁻-oxidativ-entzündliche Krankheiten (ausgesprochen „No, oh no!“) erklärt die Entstehung und den chronischen Verlauf von Fibromyalgie (FM), Chronischem Erschöpfungssyndrom (CFS), Multipler Chemikaliensensibilität (MCS), Posttraumatischer Belastungsstörung (PTSD), Golfkriegssyndrom (GWS) und 14 weiteren Erkrankungen. Es gibt einen Teufelskreis, an dem in erster Linie erhöhte Werte für zwei reaktive oxidative Substanzen, nämlich Stickoxid (NO) und sein Oxidationsprodukt Peroxynitrit (ONOO⁻) beteiligt sind. Sind deren Werte erst einmal chronisch erhöht, bleiben sie es auf Grund bekannter Reaktionsketten auch.

„Eine brillante Abhandlung, die uns einer „einheitlichen Feldtheorie“, welche die grundlegenden Ursachen erklärt, näher bringt ... und eine effiziente Behandlung in greifbare Nähe rückt.“

Jacob Teitelbaum, M.D., Autor und medizinischer Leiter von Fibromyalgie- und Fatigue-Centern

„Eine beeindruckende Arbeit, die mit Sicherheit eine zentrale These über chronische, ungeklärte und Erschöpfung verursachende Krankheiten und vor allem über oxidative Stressmechanismen darstellt.“

Paul Cheney, M.D., Ph.D., legendärer CFS-Forscher



Dr. Martin L. Pall ist Professor für Biochemie und medizinische Grundlagenwissenschaften an der Washington State University in Pullman, wo er medizinische Biochemie lehrt. Sein langjähriges Interesse an biologischen Regulationsmechanismen, an freien Radikalen und reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffverbindungen war von entscheidender Bedeutung für seinen konzeptionellen Durchbruch beim Verständnis von Multisystem-erkrankungen.

Dr. Pall ist Mitglied der American Society for Biochemistry and Molecular Biology und Redaktionsmitglied des Journal of Chronic Fatigue Syndrome. Er ist im wissenschaftlichen Beirat der Firma Ariston Pharmaceuticals und Mitglied des Beirats des Environmental Law Centre in London und er war Berater der Regierung des Bundesstaates Südaustralien zum Thema Multiple Chemikaliensensibilität. Dr. Pall hat zu diesen Themen in den vergangenen 12 Jahren zahlreiche Artikel veröffentlicht.

Das NO/ONOO⁻-oxidativ-inflammatorische Krankheitsmodell

Zusammenfassung eines Vortrags von Prof. Pall auf der AAEM-Tagung im Jahr 2003 und seines neuen Buchs *Explaining „Unexplained Illnesses“*

Viele der in Dr. Palls Buch *Explaining „Unexplained Illnesses“* (Die Erklärung „ungeklärter Krankheiten“) diskutierten Multisystemerkrankungen wie Fibromyalgie (FM), Multiple Chemikaliensensibilität (MCS), Chronisches Erschöpfungssyndrom (CFS) und Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD) werden durch kurzzeitig anhaltende Stressoren wie virale oder bakterielle Infektionen, körperliche oder seelische Traumata oder den Kontakt mit einer Reihe chemischer Stoffe ausgelöst. Von jedem dieser Stressoren weiß man, dass sie Reaktionen hervorrufen können, die zu einer Erhöhung der Stickoxidgehalte führen. Sie alle initiieren den NO/ONOO⁻- Zyklus auf die gleiche Art und Weise. Die Symptome entstehen durch erhöhte Werte dieser Oxidantien und andere oxidative Auswirkungen auf Entzündungsmediatoren. Die Therapie sollte sich daher vordringlich darauf konzentrieren, den NO/ONOO⁻-Zyklus biochemisch herabzuregulieren, statt nur die Symptome zu behandeln.

Multisystemerkrankungen haben eine gemeinsame Ätiologie

Eine beachtliche Anzahl von Forschern hat festgestellt, dass es zahlreiche Gemeinsamkeiten zwischen diesen Krankheiten gibt. Sie nehmen an, dass ihnen eine gemeinsame Ätiologie zugrunde liegt. Auch die Symptome überschneiden sich. Es gibt ein Muster, wonach ein kurzfristiger Stressor die Erkrankung auslöst, die in der Folge chronisch wird.

Beim Golfkriegssyndrom (GWS) treten Anzeichen aller vier anderen Syndrome auf, was Dr. Pall zu der These veranlasste, dass allen ein gemeinsamer Mechanismus zu Grunde liegt. Donnay und Ziem meinten, dass diese Syndrome möglicherweise verschiedene Aspekte einer gemeinsamen Grunderkrankung widerspiegeln. Claudia Miller und andere haben die These aufgestellt, dass diese und einige weitere Erkrankungen eine gemeinsame Ätiologie aufweisen. Daraus ergibt sich die Frage: Stehen wir an der Schwelle zu einer neuen Krankheitstheorie – dem zehnten Krankheitsparadigma?

Im Zentrum der angenommenen Ätiologie stehen die exzessiven Werte von Stickoxid und seinem Oxidationsprodukt Peroxynitrit. Grundsätzlich spielt Stickoxid eine wichtige Rolle im Körper, allerdings können überhöhte Werte zu pathophysiologischen Veränderungen führen. Wenn die beiden freien Radikale Stickoxid und Superoxid miteinander reagieren, entsteht Peroxynitrit, ein starkes Oxidans. Die beiden im Hinblick auf die Stickoxidproduktion vermutlich aktivsten Organe sind das Gehirn und das Immunsystem (die Produktion freier Radikale zur Bekämpfung von Krankheitserregern ist eine Funktion des Immunsystems). Gehirn und Immunsystem sind die Organe, die am häufigsten bei den o.g. Erkrankungen nicht richtig funktionieren. Das ist vermutlich kein Zufall.

Es gibt eine Reihe von Stressoren, die wahrscheinlich an der Auslösung dieser Erkrankungen beteiligt sind. CFS wird häufig durch eine Infektion ausgelöst, Fibromyalgie wird mit mehreren Stressoren in Verbindung gebracht, oft jedoch mit körperlichen Traumata wie etwa einem Autounfall, einem Sturz usw., MCS wird durch eine Chemikalienbelastung ausgelöst und PTSD durch starken psychologischen Stress.

Es stellt sich also die Frage, wie ein kurzzeitig anhaltender Stressor zu einer chronischen Erkrankung führen kann. Die These besagt, dass der Stressor einen endlosen Teufelskreis aus überhöhten Stickoxid- und Peroxynitritwerten auslöst. Bei all diesen Erkrankungen muss man zwischen auslösenden und fortwährenden Faktoren unterscheiden. Zu den fortwährenden Faktoren gehören die hier diskutierte Biochemie und Physiologie.

„Dr. Pall hat umfangreiches Datenmaterial zur molekularen Biochemie verarbeitet, um auf dieser Basis ein schlüssiges Modell zu präsentieren, das ERNSTHAFTE WISSENSCHAFTLER UND ÄRZTE DAVON ÜBERZEUGEN SOLLTE, dass es eine enge Verbindung zwischen diesen Erkrankungen und reaktiven Molekülbestandteilen und oxidativen freien Radikalen gibt und dass Entzündungsprozesse und immunologische Anomalien die Folge sind.“ – Dr. Stephen Levine, Leiter der Allergy Research Group und Autor (zusammen mit Dr. Parris Kidd) des grundlegenden Lehrbuchs „Antioxidant Adaptation: Its Role in Free Radical Pathology“

Es ist wichtig zu verstehen, dass es einen Unterschied zwischen der anfänglichen Reaktion auf einen Stressor und der chronischen Erkrankung gibt: Die anfänglich durch einen kurzfristigen Stressor hervorgerufenen Veränderungen können eine Anfangserkrankung oder -störung verursachen. Die dadurch ausgelösten biochemischen Prozesse laufen jedoch auch dann noch weiter ab, wenn der anfängliche Stressor bereits verschwunden ist. Die Symptome können sich in gewisser Weise verändern und zu einer chronischen Erkrankung führen.

Die langfristigen Auswirkungen sind die Folge eines einmal angestoßenen Teufelskreises aus freien Radikalen. Wenn sich das Redoxgleichgewicht verschoben hat und die Reserven an Antioxidantien aufgebraucht sind, dann können im Übermaß vorhandene freie Radikale zu Entzündungsprozessen und zur weiteren Erschöpfung dieser Reserven führen. Das Ungleichgewicht verschiebt sich weiter und man hat schließlich einen Teufelskreis. Es ist wichtig, zwischen der auslösenden und der chronischen Phase zu unterscheiden.

Der Zusammenhang zwischen einer Infektion und CFS oder FM sieht so aus: die Infektion verursacht erhöhte Werte an inflammatorischen Zytokinen; diese wiederum aktivieren die induzierbare Stickoxidsynthase iNOS, was überhöhte Stickoxidwerte zur Folge hat. Wir wissen, dass Stickoxid mit Superoxid reagieren kann, das von den Mitochondrien erzeugt wird und dann durch weitere Umwandlung zu Peroxynitrit wird. Peroxynitrit ist ein sehr starkes Oxidans und verursacht erhebliche oxidative Schäden. Starke Oxidantien können den Transkriptionsfaktor NF-kappaB stimulieren, der dann seinerseits die Synthese der inflammatorischen Zytokine und der iNOS ankurbelt.

So wird unmittelbar deutlich, wie die Aktivität des Peroxynitrits zu einem potentiellen Teufelskreis führt, bei dem die Werte inflammatorischer Substanzen wie beispielsweise NF-kappaB erhöht sind, wodurch wiederum mehr Stickoxid produziert wird.

Wir wissen, dass Peroxynitrit die manganhaltige Form der Superoxid-Dismutase in den Mitochondrien inaktivieren kann. Wenn dieses Enzym geschädigt ist, steigen die Superoxidwerte an, was dann zu höheren Peroxynitritwerten führt.

Peroxynitrit und Stickoxid selbst können die Elektronentransportkette der Mitochondrien beeinflussen und zur weiteren Bildung von Superoxid führen. Man kann eine Reihe weiterer biochemischer Mechanismen auflisten, die zu einem Teufelskreis führen, der die Werte dieser Oxidantien chronisch erhöht.

Eine Reihe von Studien zeigt, dass Medikamente, welche die Stickoxidwerte erhöhen, wie beispielsweise Nitroglycerin und Nitroprussid, die Stickoxidsynthese im betroffenen Gewebe anregen. Man kann diese Gewebe in vitro untersuchen und sie produzieren dabei noch mehr Stickoxid. In lebendem Gewebe kann ein Teufelskreis erzeugt werden. Es ist wichtig, den Unterschied zwischen der unmittelbaren Wirkung des Medikaments (es zerfällt chemisch und produziert dabei Stickoxid) und der Reaktion des Gewebes darauf (es produziert enzymatisch mehr Stickoxid) zu beachten. Diese Unterscheidung macht deutlich, dass es sich hier um einen Kreislauf handelt.

Man hat Tiermodelle für diese Erkrankungen entwickelt. So gibt es beispielsweise ein Tiermodell für MCS, das beweist, dass Stickoxid eine Rolle bei der Erzeugung der biologischen Reaktion spielt. Auch für PTSD gibt es ein Tiermodell, bei dem Stickoxid eine Rolle spielt.

Dr. Pall und Kollegen haben Studien mit einem Medikament namens Thiacetarsamid durchgeführt, von dem berichtet wird, dass es in CFS-Tiermodellen erhebliche Besserungen erbracht hat. Diese Studien zeigen, dass dieses Medikament sowohl Stickoxid als auch Peroxynitrit abfängt. Insofern stützt diese Beobachtung das Modell.

Aus Tiermodellen zu MCS und PTSD liegen Daten vor, die auf eine übermäßige Aktivität des N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptorsystems (NMDA) hinweisen. Man weiß, dass eine übermäßige Stimulation der NMDA-Rezeptoren zu einer erhöhten Stickoxid- und Peroxynitritsynthese führt. Hier handelt es sich also um einen weiteren Mechanismus innerhalb des Modells. Dr. Pall hat zahlreiche Hinweise überprüft, die zeigen, dass bei Fibromyalgie-Patienten eine übermäßige NMDA-Aktivität vorliegt.

Die Symptome von Multisystemerkrankungen können sehr unterschiedlich aussehen. Eines der Hauptsymptome ist die Erschöpfung, die man typischerweise bei Krankheiten findet, die mit einer Dysfunktion des Energiestoffwechsels zusammenhängen. Sauerstoffmangel im Gewebe (Hypoxie), lokale Blutleere (Ischämie), Unterzuckerung (Hypoglycämie), Mutationen, welche die Funktion der Mitochondrien verändern usw. führen zwangsläufig zu Erschöpfung. Es gibt umfangreiche Belege dafür, dass Peroxynitrit zu einer Dysfunktion der Mitochondrien und damit zu einer Dysfunktion des Energiestoffwechsels führt.

Das Immunsystem wird durch die inflammatorischen Zytokine und das Stickoxid selbst beeinträchtigt. Die Zellen des Immunsystems sind besonders empfindlich gegenüber oxidativem Stress.

Lern- und Gedächtnisstörungen: Hier sind wahrscheinlich mehrere Mechanismen beteiligt, weil Stickoxid in Bezug auf Lernen und Gedächtnis verschiedene Funktionen hat. Man kann davon ausgehen, dass erhöhte Stickoxidwerte Lernen und Gedächtnis beeinträchtigen.

Orthostatische Dysregulation: Stickoxid kann sowohl direkt im Gefäßsystem als auch indirekt über seine Wirkung auf das sympathische Nervensystem zur Gefäßerweiterung (Vasodilatation) führen.

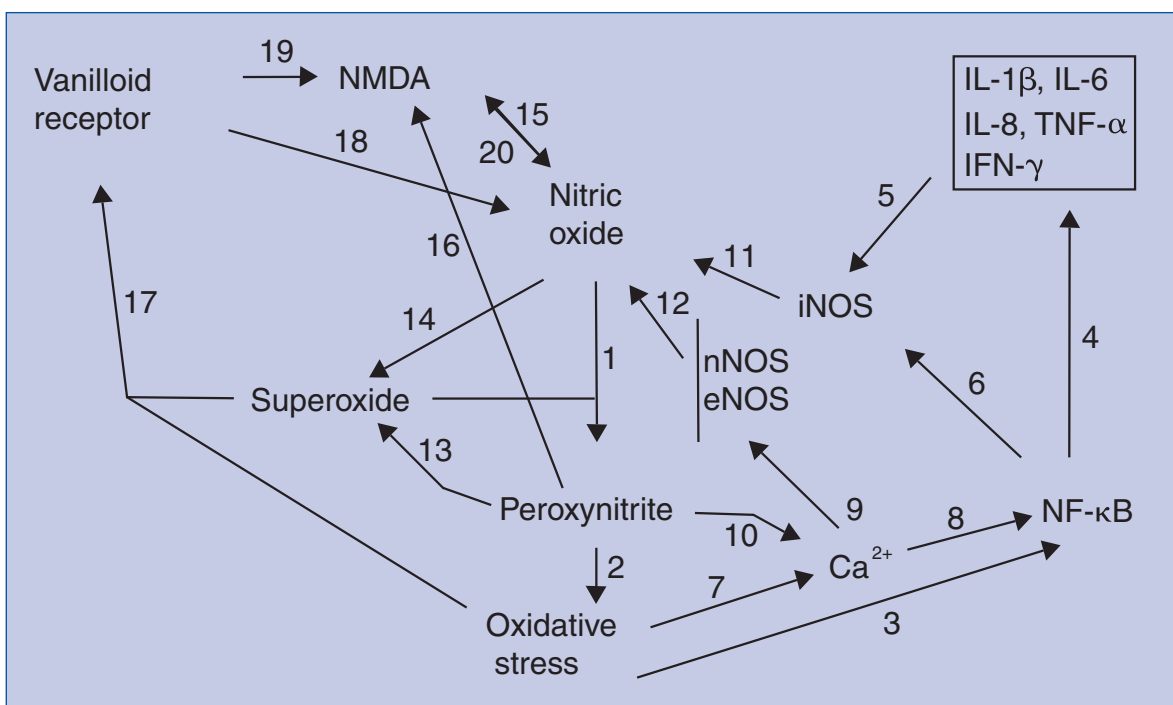
Schmerzen: Alle Elemente des NO/ONOO⁻-Zyklus spielen bei der erhöhten Schmerzempfindlichkeit (Hyperalgesie) eine Rolle.

Depressionen: Der NO/ONOO⁻-Zyklus führt zur Produktion inflammatorischer Zytokine, für die belegt ist, dass sie Depressionen auslösen können.

Der NO/ONOO⁻-Zyklus

Der heraufregulierte Teufelskreis des Stickoxid/Peroxynitrit-Zyklus wird von den beiden genannten chemischen Verbindungen dominiert, beinhaltet jedoch noch viele andere Komponenten. Dazu gehören Superoxid, intrazelluläres Calcium, der Transkriptionsfaktor NF-kappaB, inflammatorische Zytokine (in der Abbildung in der rechten oberen Ecke), oxidativer Stress, die Aktivität des Vanilloid-Rezeptors und die Aktivität des NMDA-Rezeptors.

Dysfunktionen der Mitochondrien, also des Energiestoffwechsels, kommen auch in einigen der aufgezzeichneten Stoffwechselwege vor. Jeder der Pfeile steht für die Stimulierung einer Komponente durch eine andere, und aufeinander folgende Pfeile stellen positive Rückkopplungsschleifen dar, die den Zyklus aufrechterhalten.



Der folgende Auszug stammt aus dem umfangreichen Kapitel über die Therapie zur Herabregulierung des NO/ONOO⁻-Zyklus:

„Es gibt heutzutage mindestens 30 therapeutische Substanzen oder Substanzklassen, von denen man annimmt, dass sie die Biochemie des NO/ONOO⁻-Zyklus herabregulieren. Für 12 dieser 30 Substanzen wurden klinische Studien zum Einsatz bei CFS, MCS und/oder FM durchgeführt. Die Studien erbrachten für jede dieser 12 Substanzen Belege für die Wirksamkeit in der Behandlung dieser Multisystemerkrankungen oder nahe verwandter Erkrankungen.“

Klinische Beobachtungen und/oder Erfahrungsberichte lassen darauf schließen, dass in der Behandlung weitere 6 Substanzen oder Substanzklassen wirksam sind. Keine dieser Substanzen entspricht in seiner Wirksamkeit einem „Wundermittel“, sondern bewirkt in den meisten Fällen leichte Zustandsverbesserungen. Bei der Komplexität des NO/ONOO⁻-Zyklus ist das nicht verwunderlich. Man muss sich also die Frage stellen, ob nicht eine Kombination verschiedener Substanzen bzw. Substanzklassen effektiver ist als die Einzelsubstanzen alleine.

Fünf Ärzte haben unabhängig voneinander Therapieprotokolle entwickelt, bei denen sie 14-18 dieser Substanzen oder Substanzklassen eingesetzt haben, von denen anzunehmen war, dass sie die Biochemie des Zyklus herabregulieren. Alle fünf Ärzte berichten über beträchtliche Zustandsverbesserungen bei ihren Patienten. Die Patienten, die man so behandelt hat, litten an CFS, FM, Schädigungen durch Chemikalienbelastung oder ungeklärter chronischer Erschöpfung und alle Patientengruppen zeigten deutlich sichtbare Verbesserungen. Zwei dieser Behandlungsprotokolle wurden in klinischen Studien überprüft und erwiesen sich als wirksam. Demnach scheint es so zu sein, dass komplexe Kombinationen dieser Substanzen in der Behandlung dieser Erkrankungen wirksamer sind als die einzelnen Substanzen allein.

Zusätzlich hat eine Reihe bekannter Ärzte Behandlungsansätze für Multisystemerkrankungen entwickelt, bei denen sie mit einer Kombination dieser Substanzen arbeiten, von denen man erwarten kann, dass sie bestimmte Komponenten des NO/ONOO⁻-Zyklus herabregulieren. Zu diesen Ärzten gehören: Paul Cheney (North Carolina), Grace Ziem (Maryland), Scott Rigden (Arizona), Jacob Teitelbaum (Maryland), Sarah Myhill (Großbritannien), Gordon Baker (Washington State), David Buscher (Washington State) und Nash Petrovic (Südafrika). Die klinischen Beobachtungen aller dieser Ärzte lassen darauf schließen, dass die Kombination von Substanzen, die verschiedene Komponenten des Zyklus herabregulieren, effektiver ist als einzelne Substanzen allein.

Das zehnte Krankheitsparadigma

In den vergangenen 140 Jahren ging man von neun Hauptparadigmen für die Krankheiten des Menschen aus. Dazu gehören:

1. Infektiöse Erkrankungen
2. Genetische Erkrankungen
3. Erkrankungen durch Mangelernährung
4. Erkrankungen durch hormonelle Dysfunktionen
5. Allergische Erkrankungen
6. Autoimmunerkrankungen
7. Somatische Mutation/Selektionserkrankungen (Krebs ist die Folge von Zellmutationen und Selektionen, vergleichbar den Prozessen bei der Darwin'schen Evolutionstheorie.)
8. Ischämische kardiovaskuläre Erkrankungen
9. Amyloidablagerungen (einschließlich Prionen) wie etwa Alzheimer- und Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

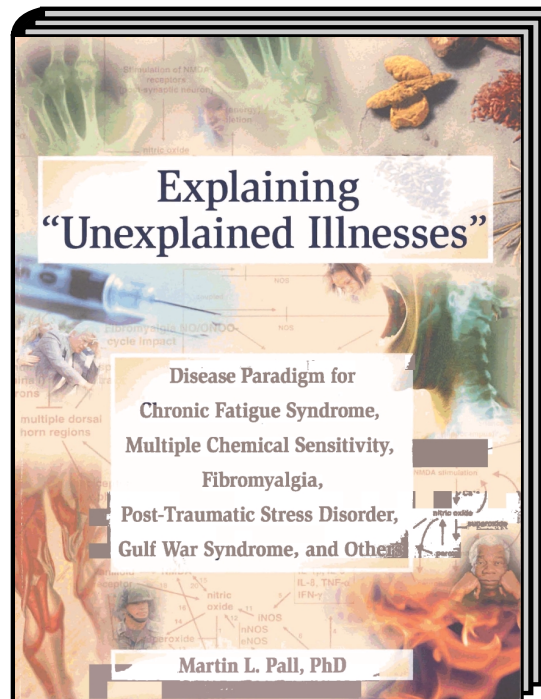
(Jetzt hat Dr. Martin Pall ein ZEHNTES KRANKHEITSPARADIGMA menschlicher Erkrankungen entwickelt, um bislang unerklärte Krankheiten zu erklären. Dieses spielt auch bei vielen der anderen neun Paradigmen eine Rolle.)

10. Die NO/ONOO⁻-Zyklus-Erkrankungen

Über das Buch

Explaining „Unexplained Illnesses“ liefert Erklärungen für die charakteristischen Merkmale des Chronischen Erschöpfungssyndroms (CFS), der Multiplen Chemikaliensensibilität (MCS), der Fibromyalgie (FM), der posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD) und des Golfkriegssyndroms (GWS) – Erklärungen, nach denen man lange gesucht hat.

Dieses bahnbrechende Buch untersucht die gemeinsamen Symptome und Anzeichen dieser Erkrankungen, die kurzzeitigen Stressoren wie Infektionen, Chemikalienbelastungen, körperliche Traumata und starken psychologischen Stress. Es hinterfragt, warum die Betroffenen häufig mehr als eine dieser Erkrankungen haben und es untersucht Ansätze, die Ursachen dieser Erkrankungen statt nur die Symptome zu behandeln. Es zeigt einen detaillierten und gut belegten Mechanismus auf [den NO/ONOO⁻-Zyklus („No, oh no!“)], der schlüssige Erklärungen für viele der rätselhaften Elemente dieser Erkrankungen liefert. Dieses außergewöhnliche Buch bietet Erklärungen für zuvor ungeklärte Mechanismen mit 1.500 wissenschaftlichen Literaturhinweisen.



ISBN 978-0-7890-2389-6

Dieses Buch in englischer Sprache kann bei DeltaStar Nutrients zum Sonderpreis von € 25,00 bestellt werden.