

Teufelskreis NO/ONOO⁻-Zyklus, oxidativer Stress, mitochondriale, inflammatorische und neurologische Dysfunktion

Martin L. Pall

Der NO/ONOO⁻-Zyklus ist ein primär lokal aktiver Teufelskreis mit 31 bekannten Einzelmechanismen und vier zusätzlichen Mechanismen, wobei jeder der 31 Mechanismen eine hinreichend dokumentierte pathophysiologische Rolle bei Humankrankheiten und Tiermodellen dieser Krankheiten spielt. In Abhängigkeit davon, wo im Körper der Teufelskreis abläuft, kann eine Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen verursacht werden. 19 Krankheiten sind mit dem NO/ONOO⁻-Zyklus in Zusammenhang gebracht worden, in diesem Artikel werden noch zwei weitere Krankheiten diskutiert. Der Zyklus hat eine Vielfalt von Aspekten, hierzu gehören erhöhte Stickoxid-, Superoxid- und Peroxynitritspiegel, oxidativer Stress, erhöhte Werte für NF-κB und inflammatorische Zytokine, erhöhte Spiegel von intrazellulärem Calcium und die Dysfunktion der Mitochondrien und des Energiestoffwechsels. Drei weitere Aspekte des Zyklus sind eine Verarmung an Tetrahydrobiopterin (BH4) aufgrund einer durch Peroxynitrit vermittelten Oxidation, Exzitotoxizität, einschließlich einer übermäßigen NMDA-Aktivität, und eine erhöhte Aktivität dreier Mitglieder der TRP-Rezeptorfamilie (*Transient Receptor Potential*). Eine BH4-Verarmung kann zu Veränderungen anderer Neurotransmittersysteme führen. Einer der Hauptpunkte dieses Artikels ist die Frage, ob Epilepsie und Rückenmarkverletzungen zu den Krankheiten mit Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus gehören. Bei beiden Krankheiten besteht eine gute bis hervorragende Übereinstimmung mit den fünf Prinzipien des Mechanismus des NO/ONOO⁻-Zyklus. Diese Übereinstimmung legt den Schluss nahe, dass die Wahrscheinlichkeit sehr hoch ist, dass sowohl Epilepsie als auch die Sekundärreaktionen nach Rückenmarkverletzungen Krankheiten des NO/ONOO⁻-Zyklus sind. Diese Schlussfolgerung hat wichtige Konsequenzen für die Behandlung von Erkrankungen, ja sogar für die Frage, ob eine Heilung durch die Gabe mehrerer Wirkstoffe, die unterschiedliche Aspekte des Zyklus herunterregulieren, möglich ist.

Schlüsselwörter: Nitrosativer Stress, biochemischer Teufelskreis, Krankheitsparadigma, chronische Entzündungskrankheit, Multisystemerkrankungen.

Einführung

Das grundlegende Konzept des Teufelskreises NO/ONOO⁻-Zyklus¹ ist wie viele Konzepte innerhalb der Medizin eigentlich sehr einfach: Er wird von verschiedenen kurzfristig auftretenden Stressoren eingeleitet, die sich gegenseitig verstärken. Dieser Zyklus verursacht dann in Abhängigkeit vom Ort des Auftretens unterschiedliche chronische Erkrankungen. Eine erfolgreiche

Behandlung der durch den NO/ONOO⁻-Zyklus verursachten chronischen Erkrankungen ist aber nur dann möglich, wenn der Mechanismus des Zyklus in seinen Einzelheiten verstanden ist. Und hier wird es allmählich sehr komplex.

1) Der NO/ONOO⁻-Zyklus ist nach zwei seiner vielen Elemente, Stickoxid (NO) und Peroxynitrit (ONOO⁻) benannt und wird "No, Oh No" ausgesprochen.

Abstract**NO/ONOO⁻- vicious cycle, oxidative stress, mitochondrial, inflammatory and neurological dysfunction**

The NO/ONOO⁻-cycle is a primarily local vicious cycle mechanism based on 31 well accepted mechanisms and 4 additional mechanisms, with each of the 31 having documented pathophysiological roles in human disease and in animal models of disease. Depending on where the cycle is located in the body it may generate a variety of different diseases. 19 diseases have been proposed to be NO/ONOO⁻-cycle diseases and this paper discusses two additional such diseases. The cycle has a variety of aspects to it including elevated levels of nitric oxide, superoxide and peroxynitrite, oxidative stress, NF-κB and inflammatory cytokine elevation, elevated intracellular calcium, and also mitochondrial/energy metabolism dysfunction. Three other aspects of the cycle are depletion of tetrahydrobiopterin (BH4) by peroxynitrite-mediated oxidation, excitotoxicity including excessive NMDA activity and elevated activity of three of the transfer receptor potential (TRP) family of receptors. BH4 depletion may be expected to lead to changes in other neurotransmitter systems. Much of this paper is focused on whether epilepsy and spinal cord injury are both NO/ONOO⁻-cycle diseases. There is a good to excellent fit of both of these diseases with the five principles underlying the NO/ONOO⁻-cycle mechanism. Based on that strong fit, it is inferred that it is highly probable that both epilepsy and the secondary responses to spinal cord injury are both NO/ONOO⁻-cycle diseases. These inferences have important implications as to how each of these diseases should be treated and whether it may even be possible to cure cases of each of them by using multiple agents that lower different aspects of the cycle.

Key words: nitrosative stress, biochemical vicious cycle, disease paradigm, chronic inflammatory disease, multisystem diseases.

Der NO/ONOO⁻-Zyklus ist ein primär lokaler biochemischer Teufelskreis, der offenbar die zentrale Ursache von Multisystemerkrankungen wie chronischem Erschöpfungssyndrom/myalgischer Enzephalomyelitis (CFS/ME), multipler Chemikaliensensibilität (MCS), Fibromyalgie (FM) und posttraumatischer Belastungsstörung (PTSD) darstellt (1-7). Fälle aller vier Krankheiten haben zahlreiche gemeinsame Symptome und Anzeichen, Symptome jeder Erkrankung sind aber auch von Patient zu Patient sehr unterschiedlich (1-4). Jede Krankheit hat auch charakteristische Symptome, die bei den anderen Krankheiten nicht auftreten (1-4). Die Krankheiten treten häufig komorbid auf (1-4, 6, 7). So kann das sogenannte Golfkriegssyndrom als Kombination aller vier betrachtet werden (1). Die hohe Schwankungsbreite beim Verlauf lässt sich dadurch erklären, dass der Zyklus primär lokal abläuft, was bedeutet, dass es aufgrund der Herde des NO/ONOO⁻-Zyklus in unterschiedlichen Geweben von Fall zu Fall zu andersartigen Gewebereaktionen kommt und damit auch zu andersgearteten Symptomen und häufig differenten Diagnosen (1-3). Eine nicht unerhebliche Anzahl weiterer Krankheiten sind ebenfalls Kandidaten, als Erkrankung mit Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus betrachtet zu werden (siehe weiter unten).

Abb. 1 zeigt ein Diagramm des NO/ONOO⁻-Zyklus. Jeder der Pfeile in Abb. 1 repräsentiert einen oder mehrere Mechanismen, durch den bzw. die ein Element des Zyklus ein anderes verstärkt. Insgesamt sind 35 Einzelmechanismen an dem Zyklus beteiligt, die meisten sind umfassend belegte, bekannte biochemische und physiologische Abläufe (1-3). Somit enthält der Mechanismus des NO/ONOO⁻-Zyklus an sich kaum wirklich Neues, allerdings erzeugen die einzelnen Mechanismen zusammengenommen mehrere miteinander in Wechselwirkung stehende Teufelskreise, was die Chronizität der Erkrankungen, die Herausforderungen bei ihrer Behandlung und zahlreiche andere wichtige Faktoren erklärt (1-7).

Im Zentrum des Zyklus steht die Reaktion der beiden freien Radikale Stickoxid und Superoxid zu Peroxynitrit (PRN) im Körper. Peroxynitrit, ein starkes Oxidationsmittel, erzeugt oxidativen Stress (unten Mitte, Abb. 1). Auf der rechten Seite in Abb. 1 sind eine Reihe von Entzündungsreaktionen aufgeführt, u. a. ein Anstieg des Transkriptionsfaktors NF-κB, die vermehrte Bildung proinflammatorischer Zytokine (im Kasten oben rechts) und die Induktion der induzierbaren Stickoxidsynthase (iNOS). Diese geben an, dass ein Großteil der Entzündungskaskade bei Krankheiten mit Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus zumindest mäßig beschleunigt ist. Die erhöhte Aktivität der Stickoxidsynthase muss nicht nur auf die iNOS-Induktion zurückzuführen sein, auch der calciumabhängige Anstieg der beiden Stickoxidsynthasen nNOS und eNOS (oben Mitte) spielt hier eine Rolle. Mehrere Mechanismen führen zu einem sowohl intramitochondrialen als auch extramitochondrialen Anstieg von Superoxid (Mitte links). Die mitochondriale Dysfunktion wiederum resultiert in einem langsameren Energiestoffwechsel und damit in einer Verarmung an ATP. Ein weiteres wichtiges Element des Zyklus ist die erhöhte Aktivität der NMDA-Rezeptoren, einem Phänomen, das als Exzitotoxizität (Abb. 1, oben) bezeichnet wird. NMDA-Rezeptoren wurden in erster Linie im zentralen Nervensystem untersucht, sind aber in sowohl neuronalem als auch nicht neuronalem Gewebe weit verbreitet (8) und spielen somit im NO/ONOO⁻-Zyklus, der ja in den verschiedensten Körperregionen ablaufen kann, eine erhebliche Rolle.

Der wahrscheinlich wichtigste Teil des Zyklus ist das reziproke Verhältnis zwischen dem Anstieg an Peroxynitrit (abgekürzt PRN) und der Verarmung der Verbindung Tetrahydrobiopterin (BH4) (siehe Abb. 1, Mitte bis unten Mitte) - von mir als zentrale Paarung (engl. *central couplet*) bezeichnet. Peroxynitrit oxidiert BH4 in physiologisch nennenswerten Konzentrationen (9, 10), was zu einer BH4-Verarmung führt (9-11). BH4 ist ein Cofaktor der Stickoxidsynthasen, was bedeutet, dass es bei einem BH4-Mangel zu einer NOS-Entkopplung und damit zur Produktion von Superoxid anstatt Stickoxid kommt. Bei einer partiellen Entkopplung kommt es zu einer Reaktion von Superoxid mit Stickoxid, das von benachbarten noch nicht entkoppelten Enzymen produziert wird, wodurch weiteres Peroxynitrit gebildet wird. Da die Reaktion von Superoxid mit Stickoxid ausgesprochen schnell abläuft, man spricht hier von Diffusionssteuerung (engl. *diffusion controlled*), kann die Produktion beider Moleküle durch benachbarte Enzyme ein besonders wirksamer Weg zur Erhöhung der Peroxynitrit-Konzentration sein. Die partielle Entkopplung senkt somit zwar die Produktion von Stickoxid, erhöht aber wahr-

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

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

1. Es sind insgesamt 17 unterscheidbare kurzfristig auftretende Stressoren bekannt, die Fälle einer oder mehrerer der besprochenen Krankheiten einleiten. Es ist auch bekannt, dass alle 17 Zykuselemente stimulieren können, was bekanntermaßen oder vermutlich zu einem Anstieg von Stickoxid und Peroxynitrit führt (1-3). Sie können also den Zyklus über diese Mechanismen einleiten.
2. Die verschiedenen Zykuselemente sind in der chronischen Phase der Krankheit nachweislich bei mindestens einer und in den meisten Fällen allen vier dieser Krankheiten erhöht.
3. Bei genetischen Studien zur Anfälligkeit wurden mehrere Aspekte des Zyklus festgestellt (1-3).
4. Die Rolle des Zyklus bei CFS/ME, PTSD und MCS wurde in Studien mit Tiermodellen belegt (1-3, 5), am umfassendsten sind diese Hinweise für MCS (2).

Für die unter diesen Erkrankungen leidenden Patienten, die Ärzte und andere Behandler sind Nachweise wirksamer Therapeutika am wichtigsten. Klinische Studien belegen die Wirksamkeit einer Vielzahl von Wirkstoffen, die mutmaßlich verschiedene Aspekte des NO/ONOO⁻-Zyklus herunterregulieren (1-3).

35 Einzelmechanismen des NO/ONOO⁻-Zyklus

Die Komplexität des inzwischen als NO/ONOO⁻-Zyklus bekannten Kreislaufs hat sich mit der Erkenntnis, dass weitere Mechanismen als feste Bestandteile des Zyklus zu betrachten sind, im Laufe der Zeit erhöht. Derzeit werden dem Zyklus folgende Mechanismen zugeordnet:

1. Ausgesprochen schnelle, durch Diffusion begrenzte Reaktion zwischen Stickoxid (NO) und Superoxid (OO⁻) unter Bildung von Peroxynitrit (ONOO⁻) (1, 5, 13).
2. Peroxynitrit, ein starkes Oxidationsmittel, bewirkt hauptsächlich über seine Abbauprodukte eine Erhöhung der Aktivität des Transkriptionsfaktors NF-κB (1, 14).
3. Peroxynitrit wird vor und nach der Reaktion mit Kohlendioxid zu den freien Radikalen Hydroxyl (HO[•]), Carbonat (CO₃⁻) und Stickstoffdioxid (NO₂[•]) abgebaut. Jedes dieser Radikale wiederum ist für mehrere der Folgen von Peroxynitrit verantwortlich (1, 3, 15, 16).
4. Als starkes Oxidationsmittel erzeugt Peroxynitrit oxidativen Stress, ein Ungleichgewicht zwischen Oxidationsmitteln und Antioxidantien (1, 5, 13-15).
5. Oxidativer Stress führt auch zu einer Erhöhung der NF-κB-Aktivität (1, 5, 14).
6. NF-κB verursacht eine erhöhte Transkription der induzierbaren Stickoxidsynthase (iNOS), ein Gen, dessen Transkription nachweislich durch einen NF-κB-Anstieg stimuliert wird (1, 5).

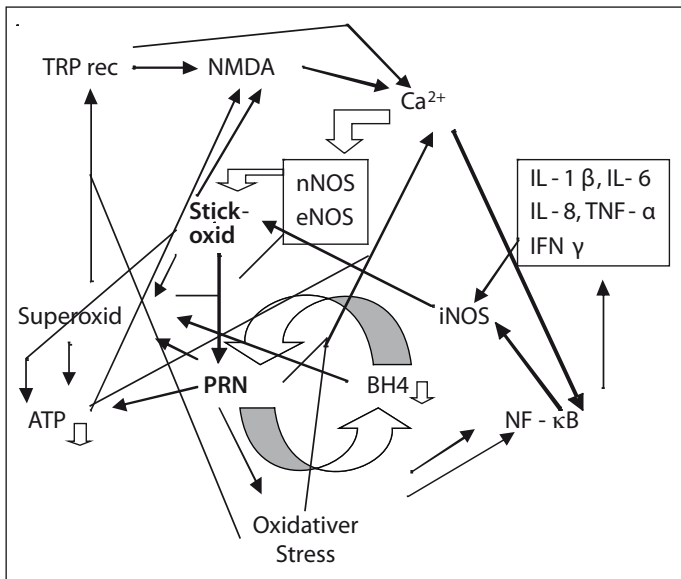


Abb. 1: NO/ONOO⁻-Zyklus. Jeder der Pfeile repräsentiert einen oder mehrere Mechanismen, über den bzw. die ein Element des Zyklus ein anderes Element verstärkt. Zahlreiche der einzelnen Elemente und Mechanismen sind im Artikel diskutiert (Quelle: entnommen der Internetpräsenz des Autors mit seiner Erlaubnis).

Abk.:

ATP	Adenosintriphosphat
BH4	Tetrahydrobiopterin
Ca ²⁺	Calcium-Ionen
eNOS	Endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
IFN-γ	Interferon-gamma
IL-1 β	Interleukin 1 beta
IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
iNOS	induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase
NF-κB	Nekrosefaktor kappa B
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
nNOS	neuronale Stickstoffmonoxid-Synthase
NO	Stickoxid
OO ⁻	Superoxid
PRN	Peroxynitrit
TNF-α	Tumornekrosefaktor-alpha
TRP rec	TRP-Kanäle (engl. transient receptor potential channels) sind eine umfangreiche Familie von zellulären Ionenkanälen,

scheinlich die Produktion von Peroxynitrit, dem zentralen Bereich des größeren NO/ONOO⁻-Zyklus (1-3, 11). Das bei einer derartigen partiellen Entkopplung produzierte Superoxid spielt somit eine besondere Rolle bei der Produktion von Peroxynitrit. Es sei angemerkt, dass die Produktion von Superoxid in großer Entfernung zur Produktion von Stickoxid einen sehr viel weniger wirksamen Anstieg der Peroxynitrit-Konzentration verursacht. Der Grund hierfür ist der hohe Gehalt des Enzyms Superoxiddismutase in Zellen und extrazellulärer Flüssigkeit, das Superoxid in großen Mengen abbaut, ehe es weiter entfernt vom Synthesort transportiert werden kann.

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

7. NF- κ B stimuliert auch die Transkription mehrerer inflammatorischer Zytokine, wie IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α und IFN γ .
8. Jedes der in Punkt 7 genannten Zytokine bewirkt direkt und/oder indirekt eine Stimulierung der Transkription des iNOS-Gens (1, 5).
9. Bei der Induzierung von iNOS werden große Mengen NO gebildet.
10. Peroxynitrit inaktiviert Calcium-ATPase, was einen Anstieg des Spiegels an intrazellulärem Calcium bewirkt (1, 17).
11. Eine Verlangsamung des Energiestoffwechsels (geringere Energieladung/ATP) verringert auch die Calcium-ATPase-Aktivität, was ebenfalls einen Anstieg des Spiegels an intrazellulärem Calcium bewirkt.
12. Intrazelluläres Calcium stimuliert die NF- κ B-Aktivität (1, 2, 18).
13. Intrazelluläres Calcium stimuliert die nNOS- und eNOS-Form der Stickoxidsynthese, die beide von Calcium abhängige Enzyme sind (1, 5).
14. Eine vermehrte nNOS- und eNOS-Aktivität wiederum verstärkt die NO-Synthese.
15. Peroxynitrit oxidiert Tetrahydrobiopterin (BH4), was zu einer BH4-Verarmung führt (1, 2, 9-11).
16. Die BH4-Verarmung wiederum führt zu einer partiellen Entkopplung der drei NO-Synthasen, sodass einige dieser Enzyme anstatt NO Superoxid produzieren. Aufgrund der extrem schnellen Reaktion der beiden Verbindungen bei der Bildung von Peroxynitrit führt die partielle Entkopplung vermutlich zu einem Anstieg der Peroxynitrit-Bildung (9-11).
17. Die Bildung von Lücken in Kern-DNA durch Hydroxyl- und Carbonatradikale kann eine massive Stimulierung der Poly-ADP-Ribosylierung chromosomaler Proteine verursachen, was wiederum zu einer erheblichen Verarmung der NAD/NADH-Speicher führt, da NAD das Substrat einer derartigen Poly-ADP-Ribosylierung ist. Durch NADH-Verarmung wird die ATP-Bildung in den Mitochondrien gesenkt (1, 5, 19).
18. Andere Veränderungen, die eine ATP-Verarmung verursachen, sind die Folgen einer Ereigniskaskade innerhalb der Mitochondrien. Diese Kaskade beginnt mit NO, das vermutlich durch mitochondriale NO-Synthase (mtNOS, die vermutlich im Großen und Ganzen eine Form von nNOS ist) gebildet wird, wobei NO an Cytochromoxidase bindet und kompetitiv die Bindungsfähigkeit von molekularem Sauerstoff hemmt. Dadurch wird Fähigkeit von Cytochromoxidase gehemmt, als terminale Oxidase der mitochondrialen Elektronentransportkette zu dienen (1, 2, 20-22).
19. Die in Punkt 18 beschriebene Wirkung von NO resultiert in einer verstärkten Superoxidbildung durch die Elektronentransportkette (21-23).
20. Das aufgrund einer Kombination der in Punkt 18 und 19 beschriebenen Mechanismen gebildete Peroxynitrit fördert die verstärkte Superoxidbildung durch die Elektronentransportkette (21-23).
21. Peroxynitrit, Superoxid und deren Produkte bewirken eine Lipidperoxidation von Cardiolipin in der Innenmembran der Mitochondrien. Cardiolipin ist ausgesprochen peroxidationsanfällig, da die meisten Fettsäuren, die ihre Struktur bei Säugetieren ausmachen, mehrfach ungesättigte Fettsäuren sind, die sehr viel peroxidationsanfälliger sind als andere Fettsäuren (2, 3, 24, 25).
22. Die Peroxidation von Cardiolipin senkt die Aktivität einiger Enzyme der Elektronentransportkette, was zu einer weiteren Verringerung der ATP-Synthese führt (24, 25).
23. Die Peroxidation von Cardiolipin resultiert auch in einer vermehrten Superoxidbildung durch die mitochondriale Elektronentransportkette (24, 25).
24. Peroxynitrit inaktiviert mitochondriale Superoxiddismutase (Mn-SOD), was wiederum zu einem erhöhten Superoxidanteil in den Mitochondrien führt (1, 5, 26).
25. Peroxynitrit, Superoxid und Stickoxid inaktivieren oder hemmen das Enzym Aconitase, wodurch die Aktivität des Zitronensäurezyklus und damit auch die ATP-Synthese herabgesetzt wird (1, 5).
26. Oxidativer Stress führt zu einer Oxidation von Cysteinresten im Enzym Xanthinreduktase, wodurch dieses in Xanthinoxidase umgewandelt wird, die ebenfalls Superoxid bildet, sodass die Superoxidbildung weiter erhöht wird (1, 27).
27. Die erhöhte Aktivität des Superoxid bildenden Enzyms NADPH-Oxidase ist ein wichtiger Teil der inflammatorischen Kaskade und trägt demzufolge durch die Erhöhung des Superoxidspiegels mit zur Kaskade bei (28, 29).
28. Die Aktivität der NMDA-Rezeptoren steuert den Calciumeinstrom in die Zelle und erhöht so den Spiegel an intrazellulärem Calcium (1, 2, 23, 30).
29. Die Aktivität der TRP-Rezeptoren steuert ebenfalls den Calciumeinstrom in die Zelle und damit den Spiegel an intrazellulärem Calcium (2), wodurch vermutlich die Bildung von Stickoxid erhöht wird.
30. Der wichtigste physiologische Agonist der NMDA-Rezeptoren ist Glutamat, dessen extrazelluläre Konzentration nach der Freisetzung durch den energieabhängigen Transport gesenkt wird. Daraus ergibt sich, dass die ATP-Verarmung durch eine Hemmung des Glutamattransports zu einer erhöhten NMDA-Stimulierung führt (1, 2).
31. Die Aktivität der NMDA-Rezeptoren wird auch durch die ATP-Verarmung innerhalb von Zellen mit NMDA-Rezeptoren erheblich erhöht. Bei diesem Mechanismus wird das elektrische Potenzial an der Plasmamembran durch die ATP-Verarmung gesenkt, was wiederum zu einer erhöhten Empfindlichkeit der NMDA-Rezeptoren gegenüber einer Stimulierung führt (1, 30).
32. Der wichtige Glutamattransporter GLT-1 wird nitriert und über die durch Peroxynitrit vermittelte Nitrierung inaktiviert, was die NMDA-Stimulierung erhöht (31, 32).
33. Die NMDA-Rezeptoren selbst können über eine durch Peroxynitrit vermittelte Nitrierung stimuliert werden (31, 33).
34. Drei der TRP-Rezeptoren, genauer gesagt TRPV1, TRPA1 und TRPM2, lassen sich nachweislich durch erhöhte Superoxidspiegel und/oder oxidativen Stress oder die sich daraus ergebenden Folgen stimulieren (2).
35. Es konnte mehrfach gezeigt werden, dass die Stimulierung von TRPV1 (34) und TRPA1 (35-40) zu einer erhöhten NMDA-Aktivität führt, worauf die Neuronen, die diese beiden Rezeptoren der TRP-Familie enthalten, durch Freisetzung von Glutamat, dem wichtigsten physiologischen NMDA-Agonisten, reagieren.

Insgesamt besteht der komplexe Teufelskreis, den wir als NO/ONOO-Zyklus bezeichnen, also aus 35 separaten, in der

Regel hinreichend belegten biochemischen/physiologischen Mechanismen. 31 diese Mechanismen sind in der Biochemie und Physiologie allgemein anerkannt, die einzigen Ausnahmen sind die unter Punkt 32 bis 35 genannten Mechanismen, die noch nicht umfassend belegt sind. Der Zyklus birgt an sich nichts Neues, wenn man jedoch die einzelnen Mechanismen nebeneinander betrachtet, stellen sie eine Serie miteinander in Wechselwirkung tretender Zyklen dar (Abb. 1), deren Herunterregulierung ausgehend von diesen Wechselwirkungen wahrscheinlich eine große Herausforderung darstellt. Ferner ist bekannt, dass jeder der 31 generell anerkannten Mechanismen eine bedeutende pathophysiologische Rolle spielt und erhebliche Auswirkungen hat, die zu tatsächlichen Krankheitsmechanismen beitragen, d. h., die pathophysiologische Rolle ist nicht theoretisch, sondern vielmehr in einigen Krankheitsmechanismen nachweisbar.

Fünf Prinzipien

Dem NO/ONOO⁻-Zyklus als Erklärungsmodell liegen fünf Prinzipien zugrunde, wobei die ersten beiden bereits besprochen wurden (siehe auch 1-4):

1. Erkrankungen können durch kurzfristig auftretende Stressoren ausgelöst werden, die den Stickoxidspiegel erhöhen und/oder andere Elemente des Zyklus anregen.
2. Die chronische Phase der Erkrankung wird durch den NO/ONOO⁻-Zyklus herbeigeführt. Es ist demzufolge anzunehmen, dass die Elemente des Zyklus in der chronischen Phase der Erkrankung erhöht sind.
3. Symptome und Anzeichen der Erkrankung werden durch eines oder mehrere der Zykuselemente verursacht.
4. Die Mechanismen des Zyklus sind lokaler Natur und finden sich bei den einzelnen Patienten in verschiedenen Gewebearten. Der Grund für die in erster Linie lokale Natur ist die begrenzte Halbwertszeit der drei betroffenen Verbindungen, Stickoxid, Superoxid und Peroxynitrit, in biologischen Geweben. Außerdem wirken die am Zyklus beteiligten Mechanismen, die durch Pfeile dargestellt sind, auf der Ebene der einzelnen Zelle. Dies führt zu einer erstaunlichen Vielfalt der durchsetzten Gewebe bei Patienten und damit zu einem enormen Krankheitsspektrum. Damit soll nicht gesagt werden, dass keine systemischen Veränderungen auftreten - Verarmung an Antioxidantien, neuroendokrine und immunologische Veränderungen sowie die Wirkung einiger inflammatorischer Zytokine sind immer zu einem gewissen Grad systemisch. Vielmehr führt die primär lokale Natur aufgrund der unterschiedlichen Gewebebelastung durch die Grundmechanismen zu einer enormen inhärenten Variation. Ein Korrelat dieser primär lokalen Natur des Zyklus besteht darin, dass sich die unterschiedlichen Krankheiten mit Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus darin unterscheiden, welche Gewebe durch den Zyklus belastet sein müssen, um als eine von diesem Zyklus verursachte Krankheit diagnostiziert werden zu können.
5. Krankheiten mit Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus sollten durch Herunterregulierung der Biochemie des NO/ONOO⁻-Zyklus anstatt durch Symptomlinderung behandelt werden. Anders ausgedrückt sollten wir die Ursache und nicht die Symptome bekämpfen.

Eine gute Übereinstimmung mit jedem dieser fünf Prinzipien ist wichtig, denn jede Übereinstimmung ist ein klarer Beleg für den kausalen Zusammenhang zwischen dem Zyklus und einer bestimmten Erkrankung. Aus diesem Grund hat die Gültigkeit jedes dieser fünf Prinzipien bei einer möglichen Erkrankung mit Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus dieselbe Funktion wie die Postulate von Robert Koch (oder moderner Versionen davon) für mögliche Infektionskrankheiten.

Der NO/ONOO⁻-Zyklus als Ursache neurologischer/neurodegenerativer/neuropsychiatrischer Krankheiten

Auf der Grundlage der Gültigkeit der fünf Prinzipien wurde die Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus bei einer Reihe weiterer Krankheiten vorgeschlagen (1, 41, 42):

Tinnitus, durch Strahlentherapie bedingte Erschöpfung, Multiple Sklerose, Autismus, Übertrainingssyndrom, silikonimplantatassoziiertes Syndrom, Morbus Sudeck, postherpetische Neuralgie, chronische schleudertraumaassoziierte Störung, Asthma, Reizdarmsyndrom, amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Morbus Parkinson (MP), Alzheimer-Krankheit (AK). Bei jeder der genannten Krankheiten wurde die Gültigkeit jedes der fünf Prinzipien zur Feststellung einer Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus bei der Ätiologie geprüft (1, 41, 42). Abgesehen von Tinnitus und durch Strahlentherapie bedingte Erschöpfung, bei denen die Beteiligung ausführlich belegt ist (41, 42), sind die Argumente für eine Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus bei der Ätiologie recht oberflächlich, entweder aufgrund fehlender Belege oder weil für überzeugende Argumente Zeit und Platz fehlen (1). Die Argumente für jede dieser Krankheiten sind jedoch nicht von der Hand zu weisen. Die meisten dieser Krankheiten unterscheiden sich in erster Linie durch die Körperregion, die von der Krankheit betroffen ist, oder weil sie durch die Rolle eines bestimmten auslösenden Stressors definiert sind oder aus beiden Gründen. Aus diesem Muster fällt möglicherweise der Autismus heraus, der sich von CFS/ME, Fibromyalgie und MCS hauptsächlich dadurch unterscheidet, dass das sich entwickelnde Gehirn betroffen ist.

Der Autor arbeitet derzeit an einem Artikel, in dem er die Hypothese aufstellt, dass die Schizophrenie eine Krankheit mit wahrscheinlicher Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus ist, wobei der Zyklus die Regionen des präfrontalen Cortex belastet.

Die Unterteilung dieser verschiedenen Krankheiten mit möglicher (wahrscheinlicher?) Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus in primär neurologische/neurodegenerative/neuropsychiatrische Krankheiten und andere Krankheiten ist zu einem gewissen Grad willkürlich und basiert in erster Linie auf den wichtigsten Symptomen der jeweiligen Krankheit. Auf der Grundlage des Kriteriums Symptome können die folgenden Krankheiten mit möglicher Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus als neurologische, neurodegenerative und/oder neuropsychiatrische Krankheiten eingestuft werden: Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD), Tinnitus, Multiple Sklerose, Morbus Parkinson (MP), amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Alzheimer-Krankheit (AK) und Schizophrenie. Dies wirft wiederum die Frage auf, ob der NO/ONOO⁻-Zyklus bei weiteren Krankheiten dieser Art beteiligt ist.

Stressor	Vorgeschlagener Wirkmechanismus
Trauma des Zentralnervensystems	Übermäßige NMDA-Aktivität, die zu erhöhtem intrazellulärem Calcium, gesteigerter NO-Synthaseaktivität und erhöhtem Stickoxid und Peroxynitrit führt.
Schlaganfall	Es ist bekannt, dass ein Schlaganfall mehrere Elemente des Zyklus wie Superoxid, Stickoxid, Peroxynitrit, inflammatorische Zytokine und NF-κB verstärkt.
Hirntumor	Kann ähnlich einem physischen Trauma lokal Druck in einem Hirnbereich ausüben.
Hyperoxie (51, 52)	Vermehrter oxidativer Stress (53, 54), (der auch durch Hypoxie erzeugt wird).
L-Arginin (55) und Nitroprussid (56)	Arginin und Nitroprussid erhöhen den Stickoxidspiegel, Arginin durch Bereitstellung von mehr Substrat für die NO-Synthase und Nitroprussid durch Abbau unter Freisetzung von Stickoxid.
Methylmalonat (57)	Verlangsamung des mitochondrialen Energiestoffwechsels, was zu einer übermäßigen NMDA-Aktivität führt.
Pilocarpin (58, 59)	Pilocarpin ist ein starker Muskarinagonist (58), übermäßige Muskarinaktivität führt auf einem bekannten Weg zu übermäßiger NMDA-Aktivität (1, 2, 30). Derselbe Mechanismus ist vermutlich an der Initiierung von MCS und anderen NO/ONOO-Zyklus-Krankheiten involviert.
Thiaminmangel (60)	Kann zu einer geringeren Verfügbarkeit von Glutathion führen, da Thiamin im Pentosephosphat-Shunt-Stoffwechsel eine Doppelrolle spielt, wobei ein Mangel zu niedrigen NADPH-Werten und damit einer geringeren Glutathionreduktase-Aktivität führt; aufgrund der Rolle im Pyruvat-Stoffwechsel kann auch der Energiestoffwechsel verlangsamt werden, wodurch die NMDA-Aktivität erhöht wird.
Vitamin-B6-Mangel (61)	Mögliche Ursache ist die Rolle von Pyridoxalphosphat, der aktiven Form von B6 bei Glutamatdecarboxylase, wobei ein Mangel ein Ungleichgewicht zwischen übermäßigem Glutamat und unzureichendem GABA (62, 63) hervorruft, wodurch die NMDA-Aktivität erhöht wird.
Hypoglykämie (64, 65)	Mögliche Rolle bei der Verlangsamung des Energiestoffwechsels und der sich daraus ergebenden übermäßigen NMDA-Aktivität.
Folatmangel (Review in 65)	5-Methyltetrahydrofolat, die größte Folatreserve des Körpers, ist ein starker Peroxynitrit-Fänger (66, 67) und kann somit den Peroxynitritspiegel senken. Ein Mangel kann demzufolge den NO/ONOO-Zyklus durch erhöhte Peroxynitrit-Werte heraufregulieren und von NO/ONOO-Zyklus-Krankheiten hervorgerufen werden.
Lebensmittelallergene (Review in 65)	Die Reaktion auf Lebensmittelallergene im Körper verursacht inflammatorische Reaktionen wie iNOS-Induktion, erhöhte NO-Werte, NF-κB-Aktivität und Erzeugung inflammatorischer Zytokine und kann somit als Stimulierung des Zyklus betrachtet werden (Review auf S. 64-65, Literaturstelle 1).
Magnesiummangel (Review in 65)	Magnesium hat mehrere Wirkmechanismen: Senkung der übermäßigen NMDA-Aktivität (1, 2, 43), Verbesserung des Energiestoffwechsels und möglicherweise als schlecht definiertes Antioxidationsmittel. Es kann auch eine nachgeordnete Reaktion auf den Zyklus mindern, indem es zur Wiederherstellung von Tight Junctions beiträgt. Ein Mangel ist aus all diesen Gründen problematisch.
Organochlorpestizide wie Lindan (68, 69), Endosulfan (70-72) und Heptachlor (73)	Diese GABA-Antagonisten erhöhen die NMDA-Aktivität (2).
Permethrin (74, 75) (Pyrethroidinsektizid)	Pyrethroide verursachen eine erheblich verzögerte Schließung der Natriumkanäle, was wiederum die NMDA-Aktivität erhöht (2).
Organophosphorpestizide (76, 77) oder Carbamatpestizide (78)	Organophosphor- und Carbamatpestizide sind Cholinesterase-Hemmer, was zu einer erhöhten Muskarinaktivität und nachgeordnet zu einer übermäßigen NMDA-Aktivität führt (2).
DEET (Insektenschutzmittel) (79, 80)	DEET ist nachweislich ein Cholinesterase-Hemmer (81) und erhöht damit wie Organophosphor- und Carbamatpestizide die Acetylcholin-, Muskarin- und damit die NMDA-Aktivität (siehe oben).
Kampfervergiftung (82)	Kampfer stimuliert TRPV1 und TRPV3, zwei Rezeptoren der TRP-Familie (83), die wiederum die NMDA-Aktivität stimulieren können (2).
Infektion mit dem West-Nil-Virus (84, 85)	Zeigt laut Berichten massive inflammatorische Reaktionen, was zu einer übermäßigen NMDA-Aktivität führt, was wiederum einen Mechanismus des NO/ONOO-Zyklus nahe legt.

Tab. 1: Stressoren, die Fälle von Epilepsie und/oder Anfallsaktivität einleiten und deren Wirkung möglicherweise auf einer Erhöhung der Aktivität des NO/ONOO-Zyklus beruht.

Epilepsie und chronische Folgen von Rückenmarkverletzungen als Krankheiten mit mutmaßlicher Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus

Der Aufmerksamkeit des Autors wurde zumindest teilweise aufgrund von zwei Merkmalen auf diese Krankheiten gelenkt. Zum einen beginnt jede Erkrankung mit einem physischen Trauma des Zentralnervensystems. Zum anderen ähneln die Symptome denen anderer Krankheiten mit möglicher Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus.

Es ist eine bekannte Tatsache, dass ein physisches Trauma des Zentralnervensystems die NMDA-Aktivität enorm erhöht. Ein derartiger Anstieg kann ohne Weiteres die Einleitung des Zyklus bedeuten, da eine übermäßige NMDA-Aktivität eine Reihe von Reaktionen auslöst, die alle wichtige Rollen im Zyklus spielen (siehe Abb. 1): erhöhte NMDA-Aktivität, erhöhte Spiegel an intrazellulärem Calcium, Stimulierung der nNOS- und eNOS-Aktivität, erhöhte Stickoxid- und Peroxynitritbildung (1, 2, 43). Die Rolle von physischem Trauma bei der hochgradigen Stimulierung der NMDA-Aktivität wurde zwar am umfassendsten in Verbindung mit Gehirntraumata (1, 44) untersucht, es liegen aber auch umfangreiche Hinweise darauf vor, dass Traumata des Rückenmarks die NMDA-Aktivität erhöhen (45-49). Folglich spielt physisches Trauma bei sowohl Epilepsie als auch bei Rückenmarkverletzungen eine sehr plausible Rolle bei der Einleitungssequenz des Zyklus und belegt die Gültigkeit des ersten Prinzips des Zyklus bei beiden Krankheiten.

Bei der Epilepsie werden die Symptome durch neuronale Sensibilisierung verursacht, was zu einem Anfall führt. Die daran beteiligten Mechanismen ähneln vermutlich den Mechanismen, die bei MCS im Gehirn ablaufen. Es wird angenommen, dass die neuronale Sensibilisierung hier eine ausschlaggebende Rolle spielt (1, 2, 43, 50), wobei einige MCS-Tiermodelle eindeutig mit Anfällen mit Kindling oder Teilkindling in Verbindung stehen (50). Gleichermäßen ist die nach einer Rückenmarkverletzung beobachtete Neurodegeneration ähnlich der bei AK, MP und ALS beobachteten. Es ist hinreichend belegt, dass der apoptotische und sogar der nekrotische Zelltod durch einen Peroxynitritanstieg verursacht werden kann (1). An der nach Rückenmarkverletzungen häufig auftretenden Hyperalgesie und Allodynie sind die meisten, wenn nicht sogar alle Elemente des NO/ONOO⁻-Zyklus beteiligt und können somit ohne Weiteres durch den Zyklus verursacht sein. Die bei beiden Krankheiten auftretenden Symptome können also eine Folge des NO/ONOO⁻-Zyklus sein, was die Gültigkeit des dritten Prinzips des Zyklus belegt.

Das vierte Prinzip, die primär lokale Natur, ist bei beiden Krankheiten ebenfalls deutlich gültig. Eindeutig unterschiedliche Fälle einer Rückenmarkverletzung unterscheiden sich dahin gehend voneinander, welcher Bereich des Rückenmarks verletzt wurde, wobei der Verletzungsort die Symptome bestimmt, die in jedem Fall auftreten. Die meisten Epilepsiefälle sind eindeutig lokal, die epileptische Anfallsaktivität kann sich jedoch vom ursprünglichen Fokus verschieben. Bei epilepsiechirurgischen Eingriffen gilt der Grundsatz, dass die Entfernung des winzigen Bereichs, in dem der Anfall beginnt, bei einigen Patienten weitere Anfälle verhindern

kann. Damit liegen eindeutige Hinweise auf die primär lokale Natur von sowohl Epilepsie als auch den chronischen Folgen einer Rückenmarkverletzung vor.

Wie ist es aber um die Hinweise bestellt, die die Gültigkeit der anderen Prinzipien bei diesen beiden Krankheiten belegen? Betrachten wir hier zunächst die Epilepsie und dann Rückenmarkverletzungen.

Epilepsie als Krankheit mit Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus

Beim Menschen und in Tiermodellen wird Epilepsie und/oder die Anfallsaktivität, das ist hinreichend bekannt und belegt, durch 19 Stressoren ausgelöst (Tabelle 1). Es existieren plausible Mechanismen, über die jeder dieser 19 Stressoren den NO/ONOO⁻-Zyklus voraussichtlich einleiten oder heraufregulieren kann, wie aus Tabelle 1 hervorgeht. Es sei betont, dass es sich in den meisten Fällen um plausible Mechanismen und nicht um belegte Mechanismen handelt, über die diese Stressoren die Anfallsaktivität einleiten. Trotzdem wird dadurch die These des NO/ONOO⁻-Zyklus als zentraler ätiologischer Mechanismus der Epilepsie gestützt, da der Mechanismus dadurch mit einer großen Anzahl von Stressoren verknüpft wird, die eindeutig die Anfallsaktivität auslösen.

Aus Tabelle 2 geht eindeutig hervor, dass jedes der 12 Zykluselemente in mehreren Studien zur Epilepsie beim Menschen oder in Tiermodellen erhöht ist. Mehrere der in Tabelle 2 zitierten Studien zeigen auch, dass diese Elemente zum Zeitpunkt des Anfalls erhöht sind, was eindeutig nahe legt, dass der Zyklus durch die Aktivitäten während des Anfalls erhöht ist.

Darüber hinaus zeigen die in Tabelle 2 zitierten Studien, dass veröffentlichte Hinweise für eine kausale Rolle von 11 der 12 Elemente sprechen. Die einzige Ausnahme ist Peroxynitrit, für das nach Wissen des Autors keine Belege existieren, die zeigen, dass der eindeutig erhöhte Peroxynitritspiegel eine bedeutsame Rolle

Element des NO/ONOO ⁻ -Zyklus	Literaturstelle
Stickoxid (NO)	51, 52, 55, 56, 57, 78, 87-90
Superoxid	51, 52, 56, 91, 92, 93
Peroxynitrit	51, 52, 56, 90
Oxidativer Stress	78, 90, 91, 92, 94-98, 96
NF-κB	59, 93, 94, 99, 100-103
Inflammatorische Zytokine	59, 84, 99, 100, 101, 103-107
iNOS-Induktion	57, 89
Intrazelluläres Calcium	108-112
Dysfunktion der Mitochondrien	90, 92, 98, 113-116
NMDA-Aktivität	55, 78, 84, 87, 117-119
BH4-Verarmung	120-122
TRP-Rezeptoraktivität	123-125

Tab. 2: Elemente des NO/ONOO⁻-Zyklus, die bei Epilepsie auch in Tiermodellen erhöht sind

bei der Verursachung der Anfallsaktivität bei Epilepsie spielt. Trotz fehlender Hinweise ist es jedoch wahrscheinlich, dass Peroxynitrit eine wesentliche ursächliche Rolle spielt. Das beruht zum Teil auf der engen Verbindung zu oxidativem Stress, dem NF-κB-Anstieg und der Dysfunktion der Mitochondrien, bei denen ein solcher kausaler Zusammenhang belegt ist.

Zusammenfassend kann somit festgestellt werden, dass die verschiedenen Studien überzeugende Hinweise liefern, die die Gültigkeit des zweiten Prinzips des NO/ONOO-Zyklus belegen, d.h., dass die Zykluselemente in der chronischen Phase einer Erkrankung erhöht sind. Zudem ist die kausale Rolle, die die meisten Elemente spielen, ein deutlicher Hinweis auf die Gültigkeit des fünften Prinzips, d.h., dass man sich bei der Behandlung auf Wirkstoffe konzentrieren muss, die die erhöhten Spiegel der Zykluselemente herunterregulieren, da diese Elemente eine wichtige Rolle bei der Krankheitsursache spielen.

Angesichts des Musters, das durch die kurzfristig auftretenden Stressoren, die Chronizität vieler Epilepsiefälle und die im vorigen Abschnitt beschriebene Rolle aller 12 Elemente des Zyklus gezeichnet wird, kann man nicht umhin festzustellen, dass ohne den Mechanismus des NO/ONOO-Zyklus dieser erfunden werden müsste, um die Merkmale der Epilepsie zu erklären. Wie sonst können die erhöhten Spiegel der verschiedenen Elemente und ihre offenbar kausale Rolle bei der Epilepsie erklärt werden? Und wie sonst können sowohl die chronische als auch die lokale Natur von Epilepsiefällen und die Einleitung bzw. Verstärkung der Anfallsaktivität als Reaktion auf die in Tabelle 1 aufgeführten 19 Stressoren erklärt werden?

Chronische Folgen von Rückenmarkverletzungen als Krankheiten mit möglicher Beteiligung des NO/ONOO-Zyklus

Wie vorstehend festgestellt, besteht bei Rückenmarkverletzungen eine gute Übereinstimmung mit dem ersten, dritten und vierten Prinzip des NO/ONOO-Zyklus. Aber was ist mit dem zweiten und fünften Prinzip? Das zweite Prinzip besagt, dass die Elemente des Zyklus bei chronischer Krankheit erhöht sein müssen. Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, ist eine Erhöhung bei zehn der 12 Elemente bei Rückenmarkverletzungen hinreichend belegt. Was die zwei am wenigsten untersuchten Zykluselemente betrifft, stehen für die BH4-Verarmung meines Wissens keine Hinweise zur Verfügung, die Belege für eine Verknüpfung der erhöhten Aktivität an Rezeptoren der TRP-Familie mit Rückenmarkverletzungen sind sehr schwach. Fest steht, dass ein großer Teil des Zyklus bei Rückenmarkverletzungen involviert ist, ein eindeutiger Hinweis auf eine Ätiologie mit Beteiligung des NO/ONOO-Zyklus. Außerdem enthalten dieselben Literaturstellen eindeutige Hinweise darauf, dass jedes der hinreichend belegten 10 Elemente eine kausale Rolle spielt, was wiederum nahelegt, dass auch hier das fünfte Prinzip gilt.

Hinweise auf die Gültigkeit des fünften Prinzips bei Rückenmarkverletzungen ergeben sich auch aus der Metaanalyse von Kwon et al. (160) über Wirkstoffe, deren Minderung von Schäden, die durch Sekundärreaktionen auf Rückenmarkverletzungen ver-

Element des NO/ONOO-Zyklus	Literaturstelle
Stickoxid (NO)	126-130
Peroxynitrit	126, 131-138
Oxidativer Stress	130-132, 135, 138-144
Superoxid	140, 141, 144
iNOS-Induktion	126, 127, 129, 130, 138, 141, 145
NF-κB	126-128, 138, 146-151
Inflammatorische Zytokine	146-151
Intrazelluläres Calcium	132, 133, 135, 152-154
Dysfunktion der Mitochondrien	133-135, 138,
NMDA-Aktivität	141-145, 155-158
BH4-Verarmung	Keine
TRP-Rezeptoraktivität	139, 140, 159

Tab. 3: Elemente des NO/ONOO-Zyklus, die nach Rückenmarkverletzungen auch in Tiermodellen erhöht sind.

Anm.: Die meisten der oben genannten Literaturstellen haben eine offensichtliche Bedeutung für die jeweils gelisteten Elemente des NO/ONOO-Zyklus. Es gibt jedoch folgende Ausnahmen:

Die in Literaturstelle 138 genannte Dysfunktion der Mitochondrien besteht darin, dass eine erhöhte PARP-Aktivität nachgewiesen wurde. Eine derartige PARP-Erhöhung ist einer der Mechanismen, über die der Peroxynitritanstieg zu einer Dysfunktion der Mitochondrien führt (1, 2). Das in Literaturstelle 139 und 140 untersuchte Acrolein ist ein bekannter Agonist des TRPA1-Rezeptors, was zur Aufnahme in die Liste der TRP-Rezeptoren (letzte Zeile der Tabelle) führt.

ursacht wurden, in Tierstudien am besten dokumentiert ist. Acht der 12 von Kwon et al. genannten Wirkstoffe können Teile des NO/ONOO-Zyklus plausibel herunterregulieren, wobei die ersten vier in Tabelle 4 aufgeführten Wirkstoffe bereits als Wirkstoffe genannt sind, die voraussichtlich den Zyklus herunterregulieren (1).

Damit ergibt das Wirkmuster dieser acht Wirkstoffe (Tab. 4) bei der offensichtlichen Minderung der Folgen einer Rückenmarkverletzung einen weiteren wichtigen Hinweis zur Unterstützung einer Ätiologie mit Beteiligung des NO/ONOO-Zyklus bei den pathophysiologischen Folgen einer Rückenmarkverletzung.

Zusammenfassung und Therapieansätze

Der NO/ONOO-Zyklus wird als Paradigma für Erkrankungen des Menschen auf der Grundlage einer Reihe von hinreichend akzeptierten spezifischen Mechanismen vorgeschlagen. Die meisten dieser Mechanismen spielen bei einer Vielfalt von Humankrankheiten und bei Tiermodellen dieser Krankheiten nachweislich eine pathophysiologische Rolle. Gemeinsam bilden sie eine Reihe von biochemischen/physiologischen miteinander in Wechselwirkung tretenden Teufelskreisen, die auch als NO/ONOO-Zyklus bezeichnet werden. Dieser Zyklus basiert auf fünf Prinzipien, die jeweils nachprüfbar Vorhersagen zulassen, mit denen kontrolliert werden kann, ob bei einer bestimmten Krankheit eine Beteiligung des NO/ONOO-Zyklus denkbar ist. Der Autor hat in der Vergangenheit ausgehend von der Übereinstimmung mit diesen fünf Prinzipien

Wirkstoff	Wirkmechanismus bei der Herunterregulierung des Zyklus
Minocyclin	Ausgeprägte antiinflammatorische Wirkung, kann die Blut-Hirn-Schranke und die Blut-Rückenmark-Schranke ungehindert überwinden (1)
Magnesium	Senkung der NMDA-Aktivität und mehrere weitere Wirkmechanismen (siehe Tabelle 1)
Riluzol	Herabsetzung der Natriumkanalaktivität und damit Senkung der NMDA-Aktivität (1)
Inosin	Metabolisierung zu Harnsäure, einem wichtigen Antioxidans und Fänger von freien Radikalen, die beim Abbau von Peroxynitrit entstehen(1)
Erythropoietin	Laut Berichten fünf Schutzwirkungen (161): Herabsetzung der Exzitotoxizität wie übermäßiger NMDA-Aktivität; antiapoptotische Wirkung; Entzündungshemmung; Minderung der durch Stickoxid vermittelten Verletzungen; antioxidative Wirkung; insbesondere Minderung von oxidativem Stress nach Rückenmarkverletzung (143)
Atorvastin	Statin-Medikament; derartige Medikamente erhöhen indirekt die GTP-Cyclohydrolase-I-Synthese (d. h. den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der BH4-Synthese), wodurch die Verfügbarkeit von BH4 erhöht wird (162)
NSAR	Möglicherweise Dämpfung der inflammatorischen Aspekte des Zyklus
Pioglitazon	PPAR- γ -Agonist; eine erhöhte PPAR- γ -Aktivität zeigt antiinflammatorische Wirkung, wie die Senkung der NF- κ B-Aktivität (163, 164), und kann somit zur Regulierung des Zyklus vorteilhaft sein

Tab. 4: Wirkstoffe, die bei der Behandlung von Rückenmarkverletzungen (160) vermutlich nützlich sind und mit einer Herunterregulierung des NO/ONOO-Zyklus in Verbindung gebracht werden können.

18 Krankheiten mit möglicher Beteiligung des NO/ONOO-Zyklus genannt. In einem sich in Vorbereitung befindenden Artikel wird eine 19. Krankheit vorgeschlagen. Sieben der 19 Krankheiten sind allgemein als neurologische/neurodegenerativen/ neuropsychiatrische Krankheiten klassifiziert.

In diesem Artikel wird die Liste der 19 Krankheiten aufgrund der hervorragenden Übereinstimmung mit jedem der dem NO/ONOO-Zyklus zugrunde liegenden fünf Prinzipien und aufgrund anderer Vorhersagen, die ausgehend von dem NO/ONOO-Zyklus über diese beiden Krankheiten möglich sind, durch zwei weitere Krankheiten ergänzt: Epilepsie und Rückenmarkverletzungen. Betrachten wir einmal diese Vorhersagen für sowohl Epilepsie als auch Rückenmarkverletzungen.

Ist ein Muster mit kurzfristig auftretenden Stressoren und chronischer Erkrankung erkennbar? Ja, und zwar sowohl bei Epilepsie als auch bei Rückenmarkverletzungen. Allein dies legt einen Teufelskreismechanismus bei der Entwicklung chronischer Symptome nahe, die nicht direkt auf den auslösenden Stressor zurückführbar sind.

Ist bei jedem Stressor ein plausibler Mechanismus zur Einleitung und Heraufregulierung des Zyklus erkennbar? Ja, das gilt für ein physisches Trauma des Zentralnervensystems, einen wichtigen einleitenden Stressor bei Epilepsie und in der Regel den auslösende Stressor bei Rückenmarkverletzungen. Weiterhin gilt dies für 18 weitere Stressoren (Tab. 1), die laut Berichten Epilepsiefälle einleiten und/oder Anfallsaktivität auslösen.

Gibt es Belege für eine primär lokale Natur jeder Erkrankung? Ja, und es ist offensichtlich, dass sich die Lokalisierung jeder einzelnen Erkrankung häufig von anderen Fällen der beiden Krankheiten unterscheidet.

Sind die verschiedenen Elemente des NO/ONOO-Zyklus bei beiden Krankheiten erhöht? Ja, dies war stets der Fall, wenn diese Elemente gemessen wurden. Bei 10 der 12 Elemente liegen sowohl im Falle von Epilepsie als auch im Falle von Rückenmarkverletzungen bedeutsame und umfassende Belege für eine solche Erhöhung vor. Im Falle von Epilepsie liegen für die beiden anderen Elemente und im Falle von Rückenmarkverletzungen für eines der beiden Elemente weitere Hinweise vor. Demzufolge ist die Übereinstimmung der Daten mit der Vorhersage bei beiden Krankheiten außergewöhnlich. Existieren Daten, stützen sie die These und in beiden Fällen liegen für die meisten Elemente umfangreiche Daten vor. Welche andere Erklärung gibt es für diese Übereinstimmung mit der Vorhersage, außer dass der NO/ONOO-Zyklus oder ein sehr ähnlich gearteter Mechanismus die zentrale Ursache beider Krankheiten ist?

Gibt es Belege dafür, dass die Herunterregulierung verschiedener Aspekte des Zyklus für die Therapie günstig ist? Ja, wobei einige der Daten aus Tiermodellstudien, andere aus klinischen Epilepsiestudien stammen. Über Epilepsie wurden umfangreiche Daten veröffentlicht, die zeigen, dass eine Senkung von NO-Spiegel, Superoxid, oxidativem Stress, NF- κ B-Aktivität und NMDA-Aktivität nützlich ist. Auch die Verbesserung der mitochondrialen Funktion ist wahrscheinlich nützlich. Ähnliche Hinweise liegen bei Rückenmarkverletzungen vor. Acht der 12 Wirkstoffe, die laut Tiermodellstudien nützlich sind, sind voraussichtlich bei der Herunterregulierung verschiedener Aspekte des Zyklus Erfolg versprechend. Somit liegen vor dem Hintergrund einer Therapie mit Wirkstoffen, die voraussichtlich Aspekte des Zyklus herunterregulieren, eindeutige Hinweise vor, die die These eines Mechanismus des NO/ONOO-Zyklus bei diesen beiden Krankheiten untermauern.

Der Autor ist der Auffassung, es ist an der Zeit, die Schlussfolgerung vorzubringen, dass der NO/ONOO-Zyklus ein zentraler ätiologi-

scher Mechanismus bei sowohl Epilepsie als auch den sekundären Folgen von Rückenmarkverletzungen ist. Es gibt keine andere plausible Erklärung für alle die Hinweise, die in diesem Abschnitt zusammengefasst sind.

Die sich daraus ergebenden Folgen werden bei der Therapie der beiden Krankheiten am deutlichsten.

Bei schätzungsweise etwa einem Drittel aller Epilepsiefälle ist eine Arzneimitteltherapie wirkungslos. Patienten, die auf eine derartige Therapie ansprechen, erleben in der Regel erhebliche Nebenwirkungen, zudem werden sie nicht geheilt. Bei Rückenmarkverletzungen ist die Situation noch aussichtsloser. Derzeit stehen keine Arzneimitteltherapien zur Linderung der Sekundärfolgen eines Traumas, der vermutlichen Ursache der meisten Funktionsverluste, einschließlich mit Hyperalgesie/Allodynie in Verbindung stehender Symptome nach dem ursächlichen Rückenmarktrauma, zur Verfügung.

Für Krankheiten wie CFS/ME und FM mit vermutlicher Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus stehen eine Reihe von Wirkstoffen zur Verfügung, die die verschiedenen Aspekte des Zyklus voraussichtlich herunterregulieren und die in klinischen Studien gezeigt haben, dass sie Verbesserungen bewirken (1-3, 165, 166). Die meisten, aber nicht alle dieser Wirkstoffe sind als Nahrungsergänzungsmittel eingestuft und nicht als herkömmliche Arzneimittel oder pflanzliche Mittel. Darüber hinaus liegt eine Reihe von Protokollen mit mehreren Wirkstoffen vor, die offensichtlich deutlich wirksamer sind als Einzelwirkstoffe (1-3, 165) und deutlich besser verträglich. Der Autor hat argumentiert, dass es durch die Hinzufügung von Wirkstoffen, die speziell die zentrale Paarung des Zyklus herunterregulieren können, möglich sein sollte, einige Erkrankungen unter Beteiligung des NO/ONOO⁻-Zyklus zu heilen (165), es ist jedoch unklar, ob dies in der Praxis passieren wird.

Es wäre somit denkbar, dass derartige gut verträgliche Protokolle, die Wirkstoffe beinhalten, die voraussichtlich verschiedene Aspekte des Zyklus herunterregulieren, oder Protokolle, die strategisch für die Herunterregulierung des Zyklus als Ganzes entwickelt wurden, schnelle und erhebliche Verbesserungen der Prognose bei sowohl Rückenmarkverletzungen als auch bei der Behandlung von therapiefähigen und therapieresistenten Epilepsiefällen möglich machen.

Kontakt:

Martin L. Pall, Ph.D.
 Prof. em. für Biochemie und Grundlagen der Medizin
 Washington State University und
 Forschungsleiter der The Tenth Paradigm Research Group
 638 NE 41st Avenue
 Portland, OR 97232-3312, USA
 (+1) 503-232-3883
 martin_pall@wsu.edu
 Deutsche Internetpräsenz: www.martinpall.info/

Nachweise

- (1) PALL, M.L. (2007): Explaining „Unexplained Illnesses“: Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, Post-Traumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others. Harrington Park Press.
- (2) PALL, M.L. (2009): Multiple chemical sensitivity: Toxicological questions and mechanisms. In: BALLANTYNE, B., MARRS, T.C., SYVERSEN, T. (eds): General and Applied Toxicology, 3rd Edition, John Wiley & Sons, London: 2303-2352.
- (3) PALL, M.L. (2009): The NO/ONOO⁻ cycle mechanism as the cause of chronic fatigue syndrome/myalgia encephalomyelitis. In: SVOBODA, E., ZELENJCIK, K. (eds): Chronic Fatigue Syndrome: Symptoms, Causes and Prevention, Chapter 2, Nova Publishers, New York: 27-56.
- (4) PALL, M.L. (2006): The NO/ONOO⁻ cycle as the cause of fibromyalgia and related illnesses: etiology, explanation and effective therapy. In: PEDERSON, J.A. (ed): New Research in Fibromyalgia, Chapter 2, Nova Science Publishers, New York: 39-59.
- (5) PALL, M.L. (2000): Elevated, sustained peroxynitrite levels as the cause of chronic fatigue syndrome. Med Hypotheses 54: 115-125.
- (6) PALL, M.L. (2001): Common etiology of posttraumatic stress disorder, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and multiple chemical sensitivity via elevated nitric oxide/peroxynitrite. Med Hypotheses 57: 139-145.
- (7) PALL, M.L., 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.
- (8) HINOI, E., TAKARADA, T., UESHIMA, T., TSUCHIHASHI, Y., YONEDA, Y. (2004): Glutamate signaling in peripheral tissues. Eur J Biochem 271: 1-13.
- (9) MILSTIEN, S., KATUSIC, Z. (1999): Oxidation of tetrahydrobiopterin by peroxynitrite: Implications for vascular endothelial function. Biochem Biophys Res Commun 263: 681-684.
- (10) LAURSEN, J.B., SOMERS, M., KURZ, S., et al. (2001): Endothelial regulation of vasomotion in apoE-deficient mice: implications for interactions between peroxynitrite and tetrahydrobiopterin. Circulation 103: 1282-1288.
- (11) PALL, M.L. (2007): Nitric oxide synthase partial uncoupling as a key switching mechanism for the NO/ONOO⁻ cycle. Med Hypotheses 69: 821-825.
- (12) FOXTON, R.H., LAND, J.M., HEALES, S.J. (2007): Tetrahydrobiopterin availability in Parkinson's and Alzheimer's disease; potential pathogenic mechanisms. Neurochem Res 32: 751-756.
- (13) BECKMAN, J.S., CROW, J.P. (1994): Pathological implications of nitric oxide, superoxide and peroxynitrite formation. Biochem Soc Trans 64: 330-334.
- (14) HATTORI, Y., KASAI, K., GROSS, S.S. (2004): NO suppresses while peroxynitrite sustains NF-κB: a paradigm to rationalize cytoprotective and cytotoxic actions attributed to NO. Cardiovasc Res 63: 31-40.
- (15) LYMAR, S.V., KHAIRUTDINOV, R.F., HURST, J.K. (2003): Hydroxyl radical formation by O-O bond homolysis in peroxynitrous acid. Inorg Chem. 42: 5259-5266.
- (16) RADI, R. (2004): Nitric oxide, oxidants, and protein tyrosine nitration. Proc Natl Acad Sci USA 101: 4003-4008.
- (17) GUTIÉRREZ-MARTÍN, Y., MARTÍN-ROMERO, F.J., HENAO, F., GUTIÉRREZ-MERINO, C. (2002): Synaptosomal plasma membrane Ca(2+) pump activity inhibition by repetitive micromolar ONOO⁻ pulses. Free Radic Biol Med 32: 46-55.
- (18) SURH, Y.J., CHUN, K.S., CHA, H.H., et al. (2001): Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of anti-inflammatory phytochemicals: down-regulation of COX-2 and iNOS through suppression of NF-κB activation. Mutat Res 480-481: 243-68.
- (19) PACHER, P., SZABO, C. (2008): Role of the peroxynitrite-poly(ADP-ribose) polymerase pathway in human disease. Am J Pathol 173: 2-13.
- (20) GALKIN, A., HIGGS, A., MONCADA, S. (2007): Nitric oxide and hypoxia. Essays Biochem. 43: 29-42.
- (21) PODOROSO, J.J. (2009): The formation of peroxynitrite in the applied physiology of mitochondrial nitric oxide. Arch Biochem Biophys 484: 214-220.
- (22) FINOCCHIETTO, P.V., FRANCO, M.C., HOLOD, S. et al. (2009): Mitochondrial nitric oxide synthase: A masterpiece of metabolic adaptation, cell growth, transformation and death. Exp Biol Med 234: 1020-1028.
- (23) MONCADA, S., BOLAÑOS, J.P. (2006): Nitric oxide, cell bioenergetics and neurodegeneration. J Neurochem 97: 1676-1689.
- (24) WISWEDEL, I., GARDEMANN, A., STORCH, A. et al. (2010): Degradation of phospholipids by oxidative stress - exceptional significance of cardiolipin. Free Rad Res 44: 135-145.
- (25) PARADIES, G., PETROSILLO, G., PARADIES, V., RUGGIERO, F.M. (2009): Role of

- cardiolipin peroxidation and Ca²⁺ in mitochondrial dysfunction. *Cell Calcium* 45: 643-650.
- (26) MACMILLAN-CROW, L.A., CROW, J.P. et al. (1996): Nitration and inactivation of manganese superoxide dismutase in chronic rejection of human renal allografts. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 11853-11858.
- (27) BERRY, C.E., HARE J.M. (2004): Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol* 555(Pt 3): 589-606.
- (28) BROWN, G.C., NEHER J.J. (2010): Inflammatory neurodegeneration and mechanisms of microglia killing of neurons. *Mol Neurobiol* 41: 242-247.
- (29) BRIONES, A.M., TOUYZ, R.M. (2010): Oxidative stress and hypertension: current concepts. *Curr Hypertens Rep* 12: 135-142.
- (30) PALL, M.L. (2002): NMDA sensitization and stimulation by peroxynitrite, nitric oxide, and organic solvents as the mechanism of chemical sensitivity in multiple chemical sensitivity. *FASEB J* 16: 1407-1417.
- (31) CHEN, Z., MUSCOLI, C., DOYLE, T. et al. (2010): NMDA-receptor activation and nitroxidative regulation of the glutamatergic pathway during nociceptive processing. *Pain* 149: 100-106.
- (32) MUSCOLI, C., CUZZOCREA, S., NDENGELE, M.M. et al. (2007): Therapeutic manipulation of peroxynitrite attenuates the development of opiate-induced antinociceptive tolerance in mice. *J Clin Invest* 117: 3530-3539.
- (33) ZANELLI, S.A., ASHRAF, Q.M., MISHRA, O.P. (2002): Nitration is a mechanism of regulation of the NMDA receptor function during hypoxia. *Neuroscience* 112: 869-877.
- (34) PALL, M.L., Anderson, J.H. (2004): The vanilloid receptor as a putative target of diverse chemicals in multiple chemical sensitivity. *Arch Environ Health* 59: 363-375.
- (35) DING, Z., GOMEZ, T., WERKHEISER, J.L., COWAN, A., RAWLS, S.M. (2008): Icilin induces a hyperthermia in rats that is dependent on nitric oxide production and NMDA receptor activation. *Eur J Pharmacol* 578: 201-208.
- (36) COLLEEN, R., MCNAMARA, C.R., MANDEL-BREHM, J., BAUTISTA, D.M. et al. (2007): TRPA1 mediates formalin-induced pain. *PNAS* 104: 13525-13530
- (37) PIAO, L.H., FUJITA, T., JIANG, C.Y. et al. (2009): TRPA1 activation by lidocaine in nerve terminals results in glutamate release increase. *Biochem Biophys Res Commun* 379: 980-984.
- (38) KOSUGI, M., NAKATSUKA, T., FUJITA, T., KURODA, Y., KUMAMOTO, E. (2007): Activation of TRPA1 channel facilitates excitatory synaptic transmission in substantia gelatinosa neurons of the adult rat spinal cord. *J Neurosci* 27: 4443-4451.
- (39) SCOTT, M., GOMEZA, T., DING, Z., ROBERT, B., RAFFA RB. (2007): Differential behavioral effect of the TRPM8/TRPA1 channel agonist icilin (AG-3-5). *Eur J Pharmacol* 575: 103-104.
- (40) WERKHEISER, J., COWAN, A., GOMEZA, T. et al. (2009): Icilin-induced wet-dog shakes in rats are dependent on NMDA receptor activation and nitric oxide production. *Pharmacol Biochemistry Behavior* 92: 543-548.
- (41) PALL, M.L., BEDIANT, S.A. (2007): The NO/ONOO⁻ cycle as the etiological mechanism of tinnitus. *Int Tinnitus J* 13: 99-104.
- (42) PALL, M.L. (2008): Post-radiation syndrome as a NO/ONOO⁻ cycle, chronic fatigue syndrome-like disease. *Med Hypotheses* 71: 537-541.
- (43) PALL, M.L. (2002): NMDA sensitization and stimulation by peroxynitrite, nitric oxide, and organic solvents as the mechanism of chemical sensitivity in multiple chemical sensitivity. *FASEB J* 16: 1407-1417.
- (44) PALL, M.L. (2006): The NO/ONOO⁻ cycle as the cause of fibromyalgia and related illnesses: etiology, explanation and effective therapy. In: PEDERSON, J.A. (ed.): *New Research on Fibromyalgia*, Nova Science Publishers, New York: 39-59.
- (45) LONJON, N., KOUYOUMDJIAN, P., PRIETO, M. et al. (2010): Early functional outcomes and histological analysis after spinal cord compression injury in rats. *J Neurosurg Spine* 12: 106-113.
- (46) BAUMBAUER, K.M., HUIE, J.R., HUGHES, A.J., GRAU, J.W. (2009): Timing in the absence of supraspinal input II: regularly spaced stimulation induces a lasting alteration in spinal function that depends on the NMDA receptor, BDNF release, and protein synthesis. *J Neurosci* 29: 14383-14393.
- (47) VURAL, M., ARSIANTAS, A., YAZIHAN, N. et al. (2010): NMDA receptor blockage with 2-amino-5-phosphonvaleric acid improves oxidative stress after spinal cord trauma in rats. *Spinal Cord* 48: 285-289.
- (48) HIRAKAWA, A., SHIMIZU, K., FUKUMITSU, H., FURUKAWA, S. (2009): Pyrroloquinoline quinone attenuates iNOS gene expression in the injured spinal cord. *Biochem Biophys Res Commun* 378: 308-312.
- (49) LIU, S., XU, G.Y., JOHNSON, K.M., ECHETEBU, C. et al. (2008): Regulation of interleukin-1 β by the interleukin-1 receptor antagonist in the glutamate-injured spinal cord: endogenous neuroprotection. *Brain Res* 1231: 63-74.
- (50) SORG, B.A., BELL, I.R., Eds. (2001): *The Role of Neural Plasticity in Chemical Intolerances*. Annals NY Acad Sci, Vol 933, New York.
- (51) DEMCHENKO, I.T., ATOCHIN, D.N., BOSO, A.E. et al. (2003): Oxygen seizure latency and peroxynitrite formation in mice lacking neuronal or endothelial nitric oxide synthases. *Neurosci Lett* 344: 53-56.
- (52) CHAVKO, M., AUKER, C.R., MCCARRON, R.M. (2003): Relationship between protein nitration and oxidation and development of hyperoxic seizures. *Nitric Oxide* 9: 18-23.
- (53) CHO, H.Y., KLEEBERGER, S.R. (2010): Nrf2 protects against airway disorders. *Toxicol Appl Pharmacol* 244: 43-56.
- (54) KULKARNI, A.C., KUPPUSAMY, P., PARINANDI, N. (2007): Oxygen, the lead actor in the pathophysiological drama: enactment of the trinity of normoxia, hypoxia, and hyperoxia in disease and therapy. *Antioxid Redox Signal* 9: 1717-1730.
- (55) DE SARRO, G., DI PAOLA, E.D., DE SARRO, A., VIDAL, M.J. (1993): L-arginine potentiates excitatory amino acid-induced seizures elicited in the deep prepiriform cortex. *Eur J Pharmacol* 230: 151-158.
- (56) KAKU, T., JIANG, M.H., HADA, J., MORIMOTO, K., HAYASHI, Y. (2001): Sodium nitroprusside-induced seizures and adenosine release in rat hippocampus. *Eur J Pharmacol* 413: 199-205.
- (57) RIBEIRO, L.R., FIGHERA, M.R., OLIVEIRA, M.S. et al. (2009): Methylmalonate-induced seizures are attenuated in inducible nitric oxide synthase knockout mice. *Int J Dev Neurosci* 27: 157-163.
- (58) SOERENSEN, J., PEKCEC, A., FUEST, C., NICKEL, A., POTSCHEKA, H. (2009): Pyrrolidine dithiocarbamate protects the piriform cortex in the pilocarpine status epilepticus model. *Epilepsy Res* 87: 177-183.
- (59) VOUTSINOS-PORCHE, B., KONING, E. et al. (2004): Temporal patterns of the cerebral inflammatory response in the rat lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis* 17: 385-402.
- (60) FATTAL-VALEVSKI, A., BLOCH-MIMOUNI, A., KIVITY, S. et al. (2009): Epilepsy in children with infantile thiamine deficiency. *Neurology* 73: 828-833.
- (61) PLECKO, B., STÖCKLER, S. (2009): Vitamin B6 dependent seizures. *Can J Neurol Sci* 36(Suppl 2): S73-S77.
- (62) LIIMATAINEN, S., PELTOLA, M., SABATER, L. et al. (2010): Clinical significance of glutamic acid decarboxylase antibodies in patients with epilepsy. *Epilepsia* 51: 760-767.
- (63) KURE, S., SAKATA, Y., MIYABAYASHI, S. et al. (1998): Mutation and polymorphic marker analyses of 65K- and 67K-glutamate decarboxylase genes in two families with pyridoxine-dependent epilepsy. *J Hum Genet* 43: 128-131.
- (64) GRAVELING, A.J., FRIER, B.M. (2010): Risks of marathon running and hypoglycaemia in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 27: 585-588.
- (65) GABY, A.R. (2007): Natural approaches to epilepsy. *Alt Med Rev* 12: 9-24.
- (66) ANTONIADES, C., SHIRODARIA, C., WARRICK, N. Et al. (2006): 5-methyltetrahydrofolate rapidly improves endothelial function and decreases superoxide production in human vessels: effects on vascular tetrahydrobiopterin availability and endothelial nitric oxide synthase coupling. *Circulation* 114: 1193-1201.
- (67) REZK, B.M., HAENEN, G.R.M.M., VAN DER VIJGH, W.J.F., BAST, A. (2003): Tetrahydrofolate and 5-methyltetrahydrofolate are folates with high antioxidant activity. Identification of the antioxidant pharmacophore. *FEBS Lett* 555: 601-605
- (68) HRNČIĆ, D., RASIĆ-MARKOVIĆ, A., SUSIĆ, V. et al. (2009): Influence of NR2B-selective NMDA antagonist on lindane-induced seizures in rats. *Pharmacology* 84: 234-239.
- (69) MLADENOVIĆ, D., DJURIC, D., PETRONIJEVIĆ, N. et al. (2010): The correlation between lipid peroxidation in different brain regions and the severity of lindane-induced seizures in rats. *Mol Cell Biochem* 333: 243-250.
- (70) SATAR, S., SEBE, A., ALPAY, N.R. et al. (2009): Unintentional endosulfan poisoning. *Bratisl Lek Listy* 110: 301-303.
- (71) DURUKAN, P., OZDEMIR, C., COSKUN, R. et al. (2009): Experiences with endosulfan mass poisoning in rural areas. *Eur J Emerg Med* 16: 53-56.
- (72) MOON, J.M., CHUN, B.J. (2009): Acute endosulfan poisoning: a retrospective study. *Hum Exp Toxicol* 28: 309-316.
- (73) GARCIA, E.F., WOOLLEY, D.E. (2008): Gender differences in brain peripheral benzodiazepine receptor (PBR) expression and seizures produced by heptachlor during development. *Proc West Pharmacol Soc* 51: 18-22.

- (74) BOLAND, L.A., ANGLER, J.M. (2010): Feline permethrin toxicity: retrospective study of 42 cases. *J Feline Med Surg* 12: 61-71.
- (75) DYMOND, N.L., SWIFT, I.M. (2008): Permethrin toxicity in cats: a retrospective study of 20 cases. *Aust Vet J* 86: 219-223.
- (76) TATTERSALL, J. (2009): Seizure activity post organophosphate exposure. *Front Biosci* 14: 3688-3711.
- (77) EISENKRAFT, A., GILAT, E., CHAPMAN, S. et al. (2007): Efficacy of the bone injection gun in the treatment of organophosphate poisoning. *Biopharm Drug Dispos* 28: 145-150.
- (78) GUPTA, R.C., MILATOVIC, S., DETTBARN, W.D. et al. (2007): Neuronal oxidative injury and dendritic damage induced by carbofuran: protection by memantine. *Toxicol Appl Pharmacol* 219: 97-105.
- (79) CHANEY, L.A., ROCKHOLD, R.W., WINEMAN, R.W., HUME, A.S. (1999): Anti-convulsant-resistant seizures following pyridostigmine bromide (PB) and N,N-diethyl-m-toluamide (DEET). *Toxicol Sci* 49: 306-311.
- (80) OSIMITZ, T.G., MURPHY, J.V., FELL, L.A., PAGE, B. (2010): Adverse events associated with the use of insect repellents containing N,N-diethyl-m-toluamide (DEET). *Regul Toxicol Pharmacol* 56: 93-99.
- (81) CORBEL, V., STANKIEWICZ, M., PENNETIER, C. et al. (2009): Evidence for inhibition of cholinesterases in insect and mammalian nervous systems by the insect repellent DEET. *BMC Biol* 7: 47.
- (82) KHINE, H., WEISS, D., GRABER, N. et al. (2009): A cluster of children with seizures caused by camphor poisoning. *Pediatrics* 123: 1269-1272.
- (83) XU, H., BLAIR, N.T., CLAPHAM, D.E. (2005): Camphor activates and strongly desensitizes the transient receptor potential vanilloid subtype 1 channel in a vanilloid-independent mechanism. *J Neurosci* 25: 8924-8937.
- (84) GETTS, D.R., MATSUMOTO, I., MÜLLER, M. et al. (2007): Role of IFN- γ in an experimental murine model of West Nile virus-induced seizures. *J Neurochem* 103: 1019-1030.
- (85) BAGIC, A., BOUDREAU, E.A., GREENFIELD, J., SATO, S. (2007): Electro-clinical evolution of refractory non-convulsive status epilepticus caused by West Nile virus encephalitis. *Epileptic Disord* 9: 98-103.
- (87) FERRARO, G., SARDO, P. (2004): Nitric oxide and brain hyperexcitability. *In Vivo* 18: 357-366.
- (88) YAHYAVI-FIROUZ-ABADI, N., TAHSILI-FAHADAN, P., RIAZI, K., GHAHREMANI, M.H., DEHPUR, A.R. (2006): Involvement of nitric oxide pathway in the acute anti-convulsant effect of melatonin in mice. *Epilepsy Res* 68: 103-113.
- (89) MURASHIMA, Y.L., SUZUKI, J., YOSHII, M. (2005): Developmental program of epileptogenesis in the brain of EL mice. *Epilepsia* 46(Suppl 5): 10-16.
- (89) KAMIDA, T., TAKEDA, Y., FUJIKI, M. et al. (2007): Nitric oxide synthase and NMDA receptor expressions in cavernoma tissues with epileptogenesis. *Acta Neurol Scand* 116: 368-373.
- (90) MILATOVIC, D., GUPTA, R.C., DETTBARN, W.D. (2002): Involvement of nitric oxide in kainic acid-induced excitotoxicity in rat brain. *Brain Res* 957: 330-337.
- (91) PATEL, M., LI, Q.Y., CHANG, L.Y., CRAPO, J., LIANG, L.P. (2005): Activation of NADPH oxidase and extracellular superoxide production in seizure-induced hippocampal damage. *J Neurochem* 92: 123-131.
- (92) MALINSKA, D., KULAWIAK, B., KUDIN, A.P. et al. (2010): Complex III-dependent superoxide production of brain mitochondria contributes to seizure-related ROS formation. *Biochim Biophys Acta*. 1797 (6-7): 1163-1170.
- (93) HSIEH, C.L., HO, T.Y., SU, S.Y. et al. (2009): Uncaria rhynchophylla and Rhynchophylline inhibit c-Jun N-terminal kinase phosphorylation and nuclear factor- κ B activity in kainic acid-treated rats. *Am J Chin Med* 37: 351-360.
- (94) SOERENSEN, J., PEKCEC, A., FUEST, C., NICKEL, A., POTSCHKA, H. (2009): Pyrrolidine dithiocarbamate protects the piriform cortex in the pilocarpine status epilepticus model. *Epilepsy Res* 87: 177-183.
- (95) ERCEGOVAC, M., JOVIC, N., SIMIC, T. et al. (2010): Byproducts of protein, lipid and DNA oxidative damage and antioxidant enzyme activities in seizure. *Seizure* 19: 205-210.
- (96) GUPTA, Y.K., GUPTA, M. (2006): Post traumatic epilepsy: a review of the scientific evidence. *Indian J Physiol Pharmacol* 50: 7-16.
- (97) DEVI, P.U., MANOCHA, A., VOHORA, D. (2008): Seizures, antiepileptics, antioxidants and oxidative stress: an insight for researchers. *Expert Opin Pharmacother* 9: 3169-3177.
- (98) WALDBAUM, S., PATEL, M. (2010): Mitochondria, oxidative stress, and temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 88: 23-45.
- (99) ICHIYAMA, T., OKADA, K., LIPTON, J.M., MATSUBARA, T., HAYASHI, T., FURUKAWA, S. (2000): Sodium valproate inhibits production of TNF- α and IL-6 and activation of NF- κ B. *Brain Res* 857: 246-251.
- (100) ALBENSI, B.C. (2001): Potential roles for tumor necrosis factor and nuclear factor- κ B in seizure activity. *J Neurosci Res* 66: 151-154.
- (101) CRESPEL, A., COUBES, P., ROUSSET, M.C. et al. (2002): Inflammatory reactions in human medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain Res* 952: 159-169.
- (102) LUBIN, F.D., REN, Y., XU, X., ANDERSON, A.E. (2007): Nuclear factor- κ B regulates seizure threshold and gene transcription following convulsant stimulation. *J Neurochem* 103: 1381-1395.
- (103) VOUTSINOS-PORCHE, B., KONING, E., KAPLAN, H. et al. (2004): Temporal patterns of the cerebral inflammatory response in the rat lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*. 17: 385-402.
- (104) LEHTIMÄKI, K.A., KERÄNEN, T., PALMIO, J. et al. (2007): Increased plasma levels of cytokines after seizures in localization-related epilepsy. *Acta Neurol Scand* 116: 226-230.
- (105) de Bock, F., Dornand, J., Rondouin, G. (1996): Release of TNF α in the rat hippocampus following epileptic seizures and excitotoxic neuronal damage. *Neuroreport* 7: 1125-1129.
- (106) RAVIZZA, T., RIZZI, M., PEREGO, C. et al. (2005): Inflammatory response and glia activation in developing rat hippocampus after status epilepticus. *Epilepsia* 46(Suppl 5): 113-117.
- (107) VEZZANI, A., MONETA, D., RICCHICI, C. et al. (2002): Functional role of inflammatory cytokines and antiinflammatory molecules in seizures and epileptogenesis. *Epilepsia* 43, Suppl 5: 30-35.
- (108) BELFORT, M.A., ANTHONY, J., SAADE, G.R., ALLEN, J.C. Jr. (2003): A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 348: 304-311.
- (109) BURGESS, D.L., NOEBELS, J.L. (2000): Calcium channel defects in models of inherited generalized epilepsy. *Epilepsia* 41: 1074-1075.
- (110) NOEBELS, J.L. (2002): Human Epilepsy Can Be Linked to a Defective Calcium Channel. *Epilepsy Curr* 2: 95.
- (111) PELOQUIN, J.B., KHOSRAVANI, H., BARR, W. et al. (2006): Functional analysis of Ca_v3.2 T-type calcium channel mutations linked to childhood absence epilepsy. *Epilepsia* 47: 655-658.
- (112) POWELL, K.L., CAIN, S.M., NG, C. et al. (2009): A Cav3.2 T-type calcium channel point mutation has splice-variant-specific effects on function and segregates with seizure expression in a polygenic rat model of absence epilepsy. *J Neurosci* 29: 371-380.
- (113) COCK, H.R., TONG, X., HARGREAVES, I.P. et al. (2002): Mitochondrial dysfunction associated with neuronal death following status epilepticus in rat. *Epilepsy Res* 48: 157-168.
- (114) GIBBS, J.E., WALKER, M.C., COCK, H.R. (2006): Levetiracetam: antiepileptic properties and protective effects on mitochondrial dysfunction in experimental status epilepticus. *Epilepsia* 47: 469-478.
- (115) AHARONI, S., TRAVES, T.A., MELAMED, E., COHEN, S., SILVER, E.L. (2010): MELAS syndrome associated with both A3243G-tRNA^{Leu} mutation and multiple mitochondrial DNA deletions. *J Neurol Sci* 296: 101-103.
- (116) KUDIN A.P., ZSURKA G., ELGER C.E., KUNZ W.S. (2009): Mitochondrial involvement in temporal lobe epilepsy. *Exp Neurol* 218: 326-332.
- (117) TRUBE G., NETZER R. (1994): Dextromethorphan: cellular effects reducing neuronal hyperactivity. *Epilepsia* 35(Suppl 5): S62-S67.
- (118) FENG Y., LEBLANC M.H., REGUNATHAN S. (2005): Agmatine reduces extracellular glutamate during pentylentetrazole-induced seizures in rat brain: a potential mechanism for the anticonvulsive effects. *Neurosci Lett* 390: 129-133.
- (119) SALAMONI S.D., DA COSTA J.C., PALMA M.S., et al. (2005): The antiepileptic activity of JSTX-3 is mediated by N-methyl-D-aspartate receptors in human hippocampal neurons. *Neuroreport* 16: 1869-1873.
- (120) MIKAELOFF Y., PLOUIN P., DHONDT J.L., PONSOT G., DULAC O. (2000): Clinical and EEG video-polygraphic features of epileptic spasms in a child with dihydropteridine reductase deficiency. Efficiency of hydrocortisone. *Epileptic Disord*. 2: 213-217.
- (121) DEMOS M.K., WATERS P.J., VALLANCE H.D., et al. (2005): 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency with mild hyperphenylalaninemia. *Ann Neurol* 58: 164-167.

- (122) LEEMING R.J., BLAIR J.A., MELIKIAN V., et al. (1976): Biopterin derivatives in human body fluids and tissues. *J Clin Pathol* 29: 444-451.
- (123) BHASKARAN M.D., SMITH B.N. (2010): Effects of TRPV1 activation on synaptic excitation in the dentate gyrus of a mouse model of temporal lobe epilepsy. *Exp Neurol* 223: 529-536.
- (124) FU M., XIE Z., ZUO H. (2009): TRPV1: a potential target for antiepileptogenesis. *Medical Hypoth* 73: 100-102.
- (125) WONG P., TAILLEFER D., LAKINS J., et al. (1994): Molecular characterization of human TRPM-2/clusterin, a gene associated with sperm maturation, apoptosis and neurodegeneration. *Eur J Biochem* 221: 917-925.
- (126) XU J., KIM G.M., CHEN S., et al. (2001): iNOS and nitrotyrosine expression after spinal cord injury. *J Neurotrauma* 18: 523-532.
- (127) MISCUSI M., EBNER F., CECCARIGLIA S., et al. (2006): Early nuclear factor- κ B activation and inducible nitric oxide synthase expression in injured spinal cord neurons correlating with a diffuse reduction of constitutive nitric oxide synthase activity. *J Neurosurg Spine* 4: 485-493.
- (128) BETHEA J.R., CASTRO M., KEANE R.W., et al. (1998): Traumatic spinal cord injury induces nuclear factor- κ B activation. *J Neurosci* 18: 3251-3260.
- (129) HU W.H., QIANG W.A., LI F., et al. (2000): Constitutive and inducible nitric oxide synthases after dynorphin-induced spinal cord injury. *J Chem Neuroanat* 17: 183-197.
- (130) SHARMA H.S., SJÖQUIST P.O., ALM P. (2003): A new antioxidant compound H-290151 attenuates spinal cord injury induced expression of constitutive and inducible isoforms of nitric oxide synthase and edema formation in the rat. *Acta Neurochir Suppl* 86: 415-420.
- (131) CARRICO K.M., VAISHNAV R., HALL E.D. (2009): Temporal and spatial dynamics of peroxynitrite-induced oxidative damage after spinal cord contusion injury. *J Neurotrauma* 26: 1369-1378.
- (132) XIONG Y., RABCHEVSKY A.G., HALL E.D. (2007): Role of peroxynitrite in secondary oxidative damage after spinal cord injury. *J Neurochem* 100: 639-649.
- (133) XIONG Y., HALL E.D. (2009): Pharmacological evidence for a role of peroxynitrite in the pathophysiology of spinal cord injury. *Exp Neurol* 216: 105-114.
- (134) XIONG Y., SINGH I.N., HALL E.D. (2009): Tempol protection of spinal cord mitochondria from peroxynitrite-induced oxidative damage. *Free Radic Res* 43(6): 604-612.
- (135) PATEL S.P., SULLIVAN P.G., PANDYA J.D., RABCHEVSKY A.G. (2009): Differential effects of the mitochondrial uncoupling agent, 2,4-dinitrophenol, or the nitroxide antioxidant, Tempol, on synaptic or nonsynaptic mitochondria after spinal cord injury. *J Neurosci Res* 87: 130-140.
- (136) SHARMA H.S., BADGAIYAN R.D., ALM P. et al. (2005): Neuroprotective effects of nitric oxide synthase inhibitors in spinal cord injury-induced pathophysiology and motor functions: an experimental study in the rat. *Ann N Y Acad Sci* 1053: 422-434.
- (137) CHATZIPANTELI K., GARCIA R., MARCILLO A.E. et al. (2002): Temporal and segmental distribution of constitutive and inducible nitric oxide synthases after traumatic spinal cord injury: effect of aminoguanidine treatment. *J Neurotrauma* 19: 639-651.
- (138) LA ROSA G., CARDALI S., GENOVESE T. et al. (2004): Inhibition of the nuclear factor- κ B activation with pyrrolidine dithiocarbamate attenuating inflammation and oxidative stress after experimental spinal cord trauma in rats. *J Neurosurg Spine* 1: 311-321.
- (139) HAMANN K., SHI R. (2009): Acrolein scavenging: a potential novel mechanism of attenuating oxidative stress following spinal cord injury. *J Neurochem* 111: 1348-1356.
- (140) HAMANN K., DURKES A., OUYANG H. et al. (2008): Critical role of acrolein in secondary injury following ex vivo spinal cord trauma. *J Neurochem* 107: 712-721.
- (141) CHIKAWA T., IKATA T., KATOH S. et al. (2001): Preventive effects of lecithinized superoxide dismutase and methylprednisolone on spinal cord injury in rats: transcriptional regulation of inflammatory and neurotrophic genes. *J Neurotrauma* 18: 93-103.
- (142) VURAL M., ARSLANTAS A., YAZIHAN N. et al. (2010): NMDA receptor blockage with 2-amino-5-phosphonovaleric acid improves oxidative stress after spinal cord trauma in rats. *Spinal Cord* 48: 285-289.
- (143) YAZIHAN N., UZUNER K., SALMAN B. et al. (2008): Erythropoietin improves oxidative stress following spinal cord trauma in rats. *Injury* 39: 1408-1413.
- (144) AZBILL R.D., MU X., BRUCE-KELLER A.J. et al. (1997): Impaired mitochondrial function, oxidative stress and altered antioxidant enzyme activities following traumatic spinal cord injury. *Brain Res* 765: 283-290.
- (145) HIRAKAWA A., SHIMIZU K., FUKUMITSU H., FURUKAWA S. (2009): Pyrroloquinoline quinone attenuates iNOS gene expression in the injured spinal cord. *Biochem Biophys Res Commun* 378: 308-312.
- (146) LIU S., XU G.Y., JOHNSON K.M., ECHETEBU C. et al. (2008): Regulation of interleukin-1 β by the interleukin-1 receptor antagonist in the glutamate-injured spinal cord: endogenous neuroprotection. *Brain Res* 1231: 63-74.
- (147) WANG X.J., KONG K.M., QI W.L. et al. (2005): Interleukin-1 β induction of neuron apoptosis depends on p38 mitogen-activated protein kinase activity after spinal cord injury. *Acta Pharmacol Sin* 26: 934-942.
- (148) DOMINGUEZ E., MAUBORGNE A., MALLETT J. et al. (2010): SOCS3-mediated blockade of JAK/STAT3 signaling pathway reveals its major contribution to spinal cord neuroinflammation and mechanical allodynia after peripheral nerve injury. *J Neurosci* 30: 5754-5766.
- (149) KWON B.K., STAMMERS A.M., BELANGER L.M. et al. (2010): Cerebrospinal fluid inflammatory cytokines and biomarkers of injury severity in acute human spinal cord injury. *J Neurotrauma* 27: 669-682.
- (150) TSAI M.C., WEI C.P., LEE D.Y. et al. (2008): Inflammatory mediators of cerebrospinal fluid from patients with spinal cord injury. *Surg Neurol* 70(Suppl 1): 19-24.
- (151) FU E.S., SAPORTA S. (2005): Methylprednisolone inhibits production of interleukin-1 β and interleukin-6 in the spinal cord following compression injury in rats. *J Neurosurg Anesthesiol* 17: 82-85.
- (152) GUHA A., TATOR C.H., PIPER I. (1987): Effect of a calcium channel blocker on posttraumatic spinal cord blood flow. *J Neurosurg* 66: 423-430.
- (153) ROSS I.B., TATOR C.H. (1991): Further studies of nimodipine in experimental spinal cord injury in the rat. *J Neurotrauma* 8: 229-238.
- (154) NEHRT A., RODGERS R., SHAPIRO S. et al. (2007): The critical role of voltage-dependent calcium channel in axonal repair following mechanical trauma. *Neuroscience* 146: 1504-1512.
- (155) LONJON N., KOUYOUMDJIAN P., PRIETO M. et al. (2010): Early functional outcomes and histological analysis after spinal cord compression injury in rats. *J Neurosurg Spine* 12: 106-113.
- (156) BAUMBAUER K.M., HUIE J.R., HUGHES A.J., GRAU J.W. (2009): Timing in the absence of supraspinal input II: regularly spaced stimulation induces a lasting alteration in spinal function that depends on the NMDA receptor, BDNF release, and protein synthesis. *J Neurosci* 29: 14383-14393.
- (157) LEEM J.W., KIM H.K., HULSEBOSCH C.E., GWAK Y.S. (2010): Ionotropic glutamate receptors contribute to maintained neuronal hyperexcitability following spinal cord injury in rats. *Exp Neurol* 224: 321-324.
- (158) JANG J.H., KIM D.W., SANG NAM T. et al. (2004): Peripheral glutamate receptors contribute to mechanical hyperalgesia in a neuropathic pain model of the rat. *Neuroscience* 128: 169-176.
- (159) GERZANICH V., WOO S.K., VENNEKENS R. et al. (2009): De novo expression of TRPM4 initiates secondary hemorrhage in spinal cord injury. *Nat Med* 15: 185-191.
- (160) KWON B.K., OKON E.B., PLUNET W. et al. (2010): A Systematic Review of Directly Applied Biologic Therapies for Acute Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma* Jun 16. [Epub ahead of print]
- (161) JUUL S. (2002): Erythropoietin in the central nervous system, and its use to prevent hypoxic-ischemic brain damage. *Acta Paediatr* 91(Suppl. 438): 36-42.
- (162) HATTORI Y., NAKANISHI N., AKIMOTO K., YOSHIDA M., KASAI K. (2003): HMG-CoA reductase inhibitor increases GTP cyclohydrolase I mRNA and tetrahydrobiopterin in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 176-182.
- (163) BASSAGANYA-RIERA J., SONG R., ROBERTS P.C., HONTECILLAS R. (2010): PPAR- γ activation as an anti-inflammatory therapy for respiratory virus infections. *Viral Immunol* 23: 343-352.
- (164) ROSSI A., KAPAHI P., NATOLI G. et al. (2000): Anti-inflammatory cyclopentene prostaglandins are direct inhibitors of I κ B kinase. *Nature* 403: 103-108.
- (165) PALL M.L. (2010): How can we cure NO/ONOO- cycle diseases? Approaches to curing chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis, fibromyalgia, multiple chemical sensitivity, gulf war syndrome and possibly many others. *Townsend Let Doctors Patients*, Feb/March 2010: 75-84; deutsch: Wie heilt man Erkrankungen mit Beteiligung des NO/ONOO-Zyklus? *umwelt-medizin-gesellschaft* 23(3); Beilage: 1-19.
- (166) PALL M.L. (2010): High-dose therapy with ascorbate, niacin, folate and B-12: Pauling was right but for the wrong reason. *J Orthomolecular Med*, in press.