

Artikel des Monats Juli 09 Teil II

Aus: www.cfs-aktuell.de/juli09_2.htm

Chronische Erschöpfung und naturwissenschaftliche Erklärungsmodelle (Teil I)

von [Dr. med. Anna Dorothea Höck](#)

Zusammenfassung

Naturwissenschaftlich plausible Erklärungsmodelle für das chronische Erschöpfungssyndrom finden sich erstmals in der Forschung über zwei Signaltransduktionswege, die beide durch Ribonukleinsäure aktiviert werden und durch Interferone induziert werden. Dieses ist der Aktivierungsweg der Proteinkinase R (PKR)- und der 2',5'-Oligoadenylat-Synthase (2',5'-OAS). Ein auf dem PKR-Signalweg sich aufbauender dekompensierter NO/ONOO⁻-Zyklus erklärt noch umfassender, wie es zu den vielfältigen Symptomen bei chronischem Müdigkeitssyndrom (CFS) und verwandten Erkrankungen kommen kann. In beiden Modellen ist die Aktivierung des Nukleären Faktors kappa B (NF-κB) ein zentraler Faktor, der Interferon-gamma (IFN-γ), proinflammatorische Zytokine und induzierbare Stickstoff-Monoxid-Synthase (iNOS) induziert. Der dabei unvermeidlich entstehende überhöhte Anfall an freien Sauerstoffradikalen (ROS) führt u. a. zu überhöhtem intrazellulärem Calcium (Ca²⁺_{ic}), einem zweiten zentralen Faktor des Krankheitsgeschehens. Energiemangel, chronische Schmerzen, multiple biologische Funktionsstörungen und langfristig Organschäden sind die klinischen Folgen.

Abkürzungen:

·CO3	Carbonylradikal
·NO2	Stickstoffdioxydradikal
2',5'-OAS	2',5'-Oligoadenylatsynthase
2-5 A	2'5'-Oligoadenylat
AP-1	Aktivator-Protein-1
APC	Antigen präsentierende Zellen
ATP	Adenosintriphosphat
Ca²⁺ic	intrazelluläres freies Calcium
CO2	Kohlenstoffdioxyd
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ds-RNA	doppelsträngige Ribonukleinsäure
eIF2α	eukaryotischer Initiationsfaktor der Translation
ENOS	endotheliale Stickstoff-Monoxyd-Synthase
HO·	Hydroxylradikal
IFN	Interferone Typ I und II
IFN-α	Interferon-alpha
IFN-β	Interferon-beta
IFN-γ	Interferon-gamma
IκB	Inhibitor des NF- κ B
IL-1	Interleukin-1
IL-10	Interleukin-10
IL-12	Interleukin-12
IL-1β	Interleukin-1beta
IL-2	Interleukin 2
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
INOS	induzierbare Stickstoff-Monoxyd-Synthase
m-RNA	messenger-Ribonukleinsäure (Boten-RNA)
NAD	oxydiertes Nikotin-Adenin-Dinukleotid
NADH	reduziertes Nikotin-Adenin-Dinukleotid
NADPH	reduziertes Nikotin-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NADPH-Oxidase	Nikotin-Adenin-Dinukleotid-Phosphat-Hydrogen-Oxidase
NF-κB	Nukleärer Faktor kappa B
NMDA-Rezeptoren	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren
NNOS	neurogene Stickstoff-Monoxyd-Synthase
NO	Stickstoffmonoxyd
NO/ONOO⁻	Stickstoffmonoxyd/Peroxynitrit
NO·	Stickstoffmonoxydradikal

NOS	Stickstoffmonoxyd-Synthase
OH[·]	Hydroxylradikal
ONOO⁻	Peroxynitrit
OO⁻	Superoxyd
PKR	von RNA abhängige Proteinkinase (Proteinkinase R)
RNase L	Endoribonuklease L
ROS	reaktive Sauerstoffradikale
TLRs	Toll-like-Rezeptoren
TNF-α	Tumor Nekrose Faktor-alpha

Einleitung

Seit Beginn des neuen Jahrtausends häufen sich wissenschaftliche Arbeiten, die einen Zusammenhang zwischen nicht nur oxydativem, sondern auch nitrosativem Stress und Erkrankungen aus dem Formenkreis der chronischen Erschöpfung sehen (1-14).

Im Vorfeld haben ab 1994 Arbeiten über Dysregulation eines Enzyms, das Ribonukleinsäure spaltet (RNase L), zunehmend den Weg geebnet, um die zentrale Stellung der Hyperaktivierung des Immunsystems bei CFS zu verstehen (15-19).

Ab 2005 interessieren sich auch Vitamin D-Forscher für Erkrankungen aus dem Formenkreis der chronischen Erschöpfung und entdecken zunehmend plausible Zusammenhänge (20-22). Somit ist ein Vitamin D-Mangel-Modell hinzugekommen, das aber erst im Teil II besprochen wird.

Ziel dieser Arbeit ist es, die drei Modelle in Beziehung zueinander zu setzen. Es wird dargelegt, wie sich die drei Sichtweisen gegenseitig ergänzen. Verbessertes Verständnis der Ätiologie und Pathogenese, und in Stufen aufgebaute Therapieschemata werden dadurch möglich.

Das Modell der antiviralen Signalwege

Interferone induzieren die Genexpression von zwei verschiedenen biologischen, u. a. antiviral wirkenden Signalwegen (23,24).

Doppelsträngige Ribonukleinsäuren (dsRNA), welche u. a. von Viren gebildet werden, aktivieren die zentralen Enzyme dieser Signalwege. Sie sind der Proteinkinase R (PKR)- und 2',5'-Oligoadenylatsynthase (2',5'-OAS)-Signalweg (25,26) (Abb. 1). Beide Signalwege sind Teil eines weitläufigen Stress- und Abwehrsystems im Rahmen der angeborenen Immunität (27). Es werden verschiedenste prä- und post-transkriptionelle, sowie auch transkriptionelle Mechanismen der Genexpression benutzt, mit dem generellen Ziel, bei Zellstress jeglicher Form Abwehrmaßnahmen sowie Energie- und Nutrientenverbrauch gezielt und ökonomisch auszurichten (28-29). Im typischen Fall werden die PKR- und 2',5'-OAS-Signalwege insbesondere von den Typ I-Interferonen Interferon-alpha (IFN- α) und Interferon-beta (IFN- β) induziert, während Interferon-gamma (IFN- γ) vornehmlich Antigen-präsentierende MHC-Proteine der Klasse I und II sowie die Modulation der Antigen-Prozessierung durch das Proteasom induziert (30).

Der PKR-Signalweg:

Die durch langstreckige dsRNA aktivierte PKR ist ein Enzym aus der Gruppe der so genannten Kinasen. Diese übertragen eine energiereiche Phosphatgruppe auf verschiedene Proteine, was Phosphorylierung genannt wird. Durch diese Phosphorylierung werden verschiedene Proteine in ihrer Funktion verändert – sie können sowohl aktiviert, als auch deaktiviert werden. Neben anderen Proteinen wird durch PKR der eukaryotische Elongationsinitiationsfaktor (eIF2 α) phosphoryliert, was ihn deaktiviert und die Proteinsynthese auf der Ebene des Ribosoms hemmt. Auch der Inhibitor des Nukleären Faktors kappa B (I κ B) wird durch die PKR phosphoryliert und ebenfalls deaktiviert. Das bedeutet, I κ B kann seine Hemmwirkung auf den an ihn gebundenen Transkriptionsfaktor, genannt

Nukleärer Faktor-kappa B (NF- κ B), nicht mehr ausüben. I κ B gibt den NF- κ B frei. NF- κ B tritt daraufhin in den Zellkern ein, und induziert dort die Expression von Stress- und Entzündungsgenen (26,30). Die Folge ist vermehrte Bildung von Interferon-gamma (IFN- γ) und pro-inflammatorischen Zellbotenstoffen (Zytokine), u. a. Interleukin 1-beta (IL-1 β), Interleukin-2 (IL-2), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), Interleukin-12 (IL-12) und Tumor Nekrose Faktor-alpha (TNF- α) (26, 31-33). Diese induzieren dann wiederum die genetische Expression des Enzyms induzierbare Stickstoffmonoxyd-Synthase (iNOS) (11,30,34).

Abb. 1:

MODELL DER ANTIVIRALEN SIGNALWEGE ALS ERKLÄRUNG FÜR CFS

Interferone induzieren die Enzyme PKR und 2',5'-OAS, welche durch Bindung an dsRNA aktiviert werden:

Folgen der PKR-Aktivierung (23,26):

1. durch Phosphorylierung von eIF **HEMMUNG DER PROTEINSYNTHESE** auf ribosomaler Ebene \rightarrow Wachstum \downarrow , Apoptose \uparrow
2. durch Phosphorylierung von I κ B Aktivierung des NF- κ B \rightarrow IFN γ , pro-inflammatorische Zytokine \uparrow (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α), iNOS \uparrow \rightarrow NO \uparrow \rightarrow **Entzündung**, Apoptose \downarrow

Folgen der 2',5'-OAS-Aktivierung (15,18,36):

1. Bildung von 2-5A (Dimere bei CFS, Trimere bei Virusinfektion)
2. 2-5A aktivieren das Enzym RNase L (37 kDa bei CFS, 84 kDa bei Virusinfektion)
3. die RNase L zerstört m-RNA \rightarrow **HEMMUNG DER PROTEINSYNTHESE** auf der posttranskriptionellen Ebene \rightarrow Wachstum \downarrow , Apoptose \uparrow

Abkürzungen:

2',5'-OAS	2',5'-Oligoadenylatsynthase
2-5 A	2'5'-Oligoadenylat
ds-RNA	doppelsträngige Ribonukleinsäure
eIF2	eukaryotischer Initiationsfaktor der Translation
IFN γ	Interferon-gamma
I κ B	Inhibitor des NF- κ B
IL-1 β	Interleukin-1beta
IL-2	Interleukin 2
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
iNOS	induzierbare Stickstoff-Monoxyd-Synthase
m-RNA	messenger-Ribonukleinsäure (Boten-RNS)
NF- κ B	Nukleärer Faktor kappa B
PKR	Proteinkinase R
RNase L	Endoribonuklease L
TNF- α	Tumor Nekrose Faktor-alpha

Der 2'5'OAS-Signalweg:

Das ebenfalls durch Bindung von dsRNA aktivierte Enzym 2'5'-Oligoadenylatsynthase (2',5'-OAS) bildet aus ATP, welches die universale Währung der Energie darstellt, ungewöhnliche Ketten von 2',5'-Oligoadenylaten (2-5A) (26,28). Die Kettenlänge der 2-5A kann von 2 bis 30 betragen (Di-mere bis 30-mere). Diese 2-5A-Oligomere binden sich an ein Ribonukleinsäure (RNA) zerschneidendes Enzym (Endonuklease L, RNase L) und aktivieren dieses Enzym (35,36). Aktivierte RNase L zerschneidet vorzugsweise virale Messenger-Ribonukleinsäure (mRNA) direkt nach ihrer Bildung, und verhindert dadurch gezielt Genexpression, u. a. also auch die Proteinbildung (16-18,35-37).

Weitere Funktionen beider Signalwege:

Beide Signalwege übernehmen über die Virusabwehr hinaus noch generelle zelluläre Aufgaben. Sie induzieren Gene, welche normale

Kontrolle von Wachstum, Differenzierung und programmiertem Zelltod (Apoptose) der Zellen übernehmen (28,38).

Hemmung der Proteinsynthese durch Aktivierung der PKR- und der 2',5'-OAS-Signalfade wird im Kampf gegen Infektionen als biologisches Abwehrmittel benutzt und ist Teil der unspezifischen Immunantwort (26,35). Bei einer Infektion resultiert daraus der Untergang von Krankheitskeimen.

In ihrer Eigenschaft als Stress-Response-Ribonuklease bildet die RNase L (84kDa) kleinere RNA-Sequenzen, die eine positive Wirkung auf die Abwehrkraft des angeborenen Immunsystems haben (37,39). Zusätzlich zum post-transkriptionellen Abbau der RNA erledigt sie auch Splicing-Funktionen an der RNA und induziert einen weitläufigen, durch Zellstress aktivierten Kinaseweg (Phosphorylierungsweg) (29).

Die Wirkung beider Signalwege auf die Apoptose:

Der PKR-Weg hat über Aktivierung des NF κ B hinaus nicht nur die Funktion, Entzündung zu erzeugen und die iNOS zu induzieren, sondern vermittelt auch zellprotektive Wirkungen, u. a. durch seine in der Regel eher hemmende Wirkung auf die Apoptose (26,40) (Abb. 2).

Dagegen wird über Typ I-Interferone und den 2',5'-OAS/RNase L-Signalweg, sowie die Phosphorylierung von eIF im PKR-Signalweg die Apoptose gefördert (25,35) (Abb. 2).

Abb. 2: DIE UNTERSCHIEDLICHE REGULIERUNG DER APOPTOSE

- Durch phosphorylierten eIF, IFN und 2'5'-OAS: Apoptose \uparrow (25,35)
- Durch NF- κ B : Apoptose \downarrow (26,40)

Abkürzungen:

2',5'-OAS	2',5'-Oligoadenylatsynthase,
eIF2	eukaryotischer Initiationsfaktor der Translation
IFN	Interferone Typ I und II
NF-κB	Nukleärer Faktor kappa B

Bedeutung der beiden Signalwege für Erkrankungen mit chronischer Erschöpfung:

Wenn auch in einer Untergruppe der Patienten mit chronischem Fatigue-Syndrom (CFS) ein dysregulierter 2',5'-OAS/RNase L-Weg gefunden wurde, so ließ sich dennoch die generelle Virusgenese als Ursache bei chronischem Müdigkeitssyndrom (CFS) bisher nicht erhärten (41,42). Hochregulierung der RNase L findet sich auch nicht regelmäßig bei CFS-Fällen und ist im Längsschnitt der Erkrankung nicht stabil nachweisbar (43). Bei CFS werden in atypischer Weise, abweichend von dem üblichen antiviralen Signalweg, vorwiegend nur dimere Oligoadenylate gebildet, die mit dazu beitragen, dass die RNase L bei CFS abnorm niedermolekular ist, wenngleich sie enzymatisch (katalytisch) extrem aktiv mRNA zerschneidet (41).

Bei CFS-Fällen mit abnorm regulierter RNase L ist bisher nicht erklärt, warum trotz Aktivierung der antiviralen Signalpfade keine Apoptose der Immunzellen die Entzündung beendet, wie vom Modell erwartet wird (42). Daher ist inzwischen die NF-κB-Aktivierung durch Toll-like-Rezeptoren (TLRs) (Asehnoune 2004, Frémont 2006), und die überhöhte Bildung von NO durch iNOS als mögliche Erklärung für ungenügende Apoptose in das Zentrum der weiteren Forschung geraten (42). Diese Sicht leitet zum zweiten Erklärungsmodell für CFS über.

Das Modell des dekompenzierten Stickstoffmonoxyd/Peroxyinitrit-Zyklus

Insbesondere der Autor Martin L. Pall hat sich seit dem Jahr 2000 dem Thema des Stickstoffmonoxyd/Peroxyinitrit(NO/ONOO^-)-Zyklus intensiv gewidmet. Er sieht in der Dekompensation dieses Zyklus die somatische Ursache für Erkrankungen aus dem Formenkreis der chronischen Erschöpfung (11). Sein Modell erklärt zwanglos die auffälligen Überlappungen zwischen der Symptomatik von CFS, Fibromyalgie (FMS), multipler chemischer Überempfindlichkeit (MCS), und erklärt ebenfalls die diversen Funktionsstörungen und seelischen Veränderungen, die mit den Erkrankungen einhergehen (6,45,46) (Tab.1). Auch Komorbiditäten, wie Asthma, Tinnitus, Autoimmunerkrankungen, Lupus erythematodes und rheumatoide Arthritis lassen sich durch dieses Modell leicht ableiten (11). Auch andere Autoren führen z. B. Magensaftrefluxerkrankung (47) und die überaktive Blase (48) auf überhöhte NO-Produktion zurück.

NO als erwünschtes Signalmolekül:

Physiologische NO-Bildung mit segensreichen Folgen für vielfältige Körperfunktionen müssen von extrem überhöhter NO-Bildung bei nitrosativem Stress streng voneinander unterschieden werden. Die beiden gut reguliert (konstitutiv) arbeitenden NO-Synthasen, endotheliale (eNOS) und neuronale NO-Synthase (nNOS), bilden NO, das vor allem an zyklisches G-Protein (cGMP) bindet. Dadurch wird eine sogenannte G-Kinase aktiviert, die durch Phosphorylierung viele Proteine in ihrer Aktivität moduliert (30,49). NO vermittelt z. B. Gefäß- und Bronchialerweiterung, Peniserektion, Darm- und Uterusbewegungen, Keimabtötung, antithrombotische Funktion und auch interzelluläre Kommunikation im Gehirn (u. a. Lernfunktionen) (30,49,50). Die

genannten Funktionen sind erwünscht und bilden eine physiologische nitrosative Belastung.

Tab.1:

Der NO/ONOO⁻-Zyklus erklärt alle Komorbiditäten von CFS, FMS, MCS und PTSD (11)

1. Allergien
2. Migräne
3. Kopfschmerzen
4. entzündliche Darmerkrankungen
5. chronische Rhinitis
6. systemischer Lupus erythematoses
7. Asthma
8. Tinnitus
9. chronische Konjunktivitis
10. chronische Sinusitis
11. Schwindel
12. Gastroenteritis
13. zerebrale Anfälle
14. rheumatoide Arthritis
15. Autoimmunerkrankungen
16. chronische Virusinfektionen
17. Depressionen
18. Ängste
19. Erregbarkeit
20. Gedächtnisstörungen
21. chronische Schmerzkrankung
22. chronische Erschöpfung
23. Belastungsintoleranz („postexertional fatigue“)
24. Schlafstörungen
25. Kreislaufinstabilität
26. Funktionelle Magen-Darmerkrankungen
27. Nahrungsmittelüberempfindlichkeit
28. Medikamentenüberempfindlichkeit
29. Glutamatüberempfindlichkeit
30. Chemische Überempfindlichkeit
31. Überempfindlichkeit gegenüber elektromagnetischen Feldern
32. Verminderte Blut-Hirnschrankenfunktion (durch ONOO⁻)
33. Mastzellüberaktivität (NO[•] aktiviert Vanilloidrezeptoren)
34. Verminderte Entgiftungsleistung (CYP-Isoenzyme deaktiviert durch NO[•])
35. Thalamus-Schmerzmuster bei FMS (NO[•] und NMDA-Überaktivität)

NO im Dienst von Stress- und Abwehrvorgängen:

Bei Zellstress wird die NO-Bildung massiv heraufgesetzt. Es entsteht dadurch nitrosativer Stress, zwangsläufig gefolgt von oxydativem Stress. Das dient der Keimabtötung und Aktivierung des Immunsystems in Richtung Entzündung, ist von daher biologisch sehr sinnvoll, allerdings um den Preis eines einsetzenden NO/ONOO⁻-Zyklus. Dieser beginnt zunächst als lokaler Prozess, breitet sich erst allmählich im ganzen Körper aus. Mit zunehmender Dekompensation entsteht eine generalisierte Erkrankung („Multisystemerkrankung“) (11). Lange Zeit stehen schwelende Entzündungen und neuro-endokrin-immunologische Dysfunktionen im Vordergrund. Erst langfristig zeigen sich sichtbare Organschädigungen, die mit etablierten medizinischen Diagnosen erfasst werden können. Der Eintritt in den Kreislauf kann an verschiedenen Stellen und durch verschiedenste Auslöser erfolgen, z.B. Infektionen, Toxine, hohe Arbeitsbelastung, exzessive sportliche Leistungen, und vieles andere mehr (11). Durch sich selbst verstärkende Mechanismen (positiver Feedback) mündet die Erkrankung in einen Teufelskreis (Circulus vitiosus) (Abb. 3).

Abb. 3:

MODELL DES NO/ONOO⁻-ZYKLUS (11)

- eNOS und nNOS arbeiten ständig und reguliert, stellen NO als Signalstoff bereit **physiologische nitrosative Belastung**
- Zellstress induziert OO⁻ und andere ROS
- $\text{NO} \cdot + \text{OO}^{\cdot-} = \text{ONOO}^{\cdot-}$
- ONOO⁻ zerfällt in OH⁻ und $\cdot\text{NO}_2 \rightarrow \text{ROS} \uparrow$
- NO, ONOO⁻ und OH⁻ verändern Proteine, Lipide, und DNA **funktionell und/oder strukturell**

- ROS ↑ → Enzymdeaktivierung im Zitronensäurezyklus → ATP ↓
- ROS ↑ → Enzymdeaktivierung in der Elektronentransportkette → ATP ↓
- ATP ↓ erzeugt mehr $OO^{\cdot-}$ → ROS ↑↑ → Ca^{2+}_{ic} ↑
- Ca^{2+}_{ic} ↑ → e-NOS ↑, n-NOS ↑ → NO ↑↑ → Folge: ROS ↑↑↑, ATP ↓↓, Ca^{2+}_{ic} ↑↑
- Ca^{2+}_{ic} ↑↑ und ROS ↑↑ → **NF-κB-Aktivierung**
→ IFN ↑, proinflammatorische Zytokine ↑, iNOS ↑ → ROS ↑↑↑, Ca^{2+}_{ic} ↑↑↑, ATP ↓↓↓ → **CIRCULUS VITIOSUS**

Abkürzungen:

$\cdot NO_2$	Stickstoffdioxyradikal
ATP	Adenosintriphosphat
Ca^{2+}_{ic}	intrazelluläres freies Calcium
DNA	Desoxyribonukleinsäure
eNOS	endotheliale NOS
IFN	Interferone Typ I und II
iNOS	induzierbare NO-Synthase
NFκB	Nukleärer Faktor kappa B
nNOS	neurogene NOS
$NO/ONOO^{\cdot-}$	Stickstoffmonoxyd/ Peroxynitrit
NOS	Stickstoffmonoxyd-Synthase
OH^{\cdot}	Hydroxylradikal
$OO^{\cdot-}$	Superoxyd
ROS	reaktive Sauerstoffradikale

Zellstress führt zur exzessiven NO-Bildung:

Stickstoffmonoxyd (NO) stellt keine chemische Einheit dar, sondern kann im Rahmen von Redox-Vorgängen schnell in NO-Radikale (NO^{\cdot}), sowie in Nitrosonium- (N^+), und Nitroxyl- (NO^-)-Ionen umgewandelt werden (30,51). NO ist sehr kurzlebig, bedarf also der ständigen Neubildung durch NO-Synthasen (NOS). NO wird aus L-Arginin gebildet, es entsteht dabei Citrullin.

NO bindet an Superoxyd ($\text{OO}^{\cdot-}$), worauf das wesentlich toxischere Peroxynitrit (ONOO^-) entsteht. $\text{ONOO}^{\cdot-}$ seinerseits bindet weitaus intensiver als NO und vor allem irreversibel an Proteine, DNA und Lipide, mit der Folge von bleibenden Schäden der Enzym-, Gen- und Zellstruktur (11,30,50,52,53)). Noch nicht gebundenes $\text{ONOO}^{\cdot-}$ zerfällt weiter in ein Hydroxylradikal (OH^{\cdot}) und NO_2^{\cdot} -Radikal (NO_2^{\cdot}). Beide sind noch toxischer als $\text{ONOO}^{\cdot-}$ (49). Die Kaskade des Stickstoffmonoxyd/Peroxynitrit-Zyklus (NO/ONOO^- -Zyklus) ist eingeleitet (6-12) (Abb. 3).

Die konstitutiv arbeitenden NO-Synthasen eNOS und nNOS werden durch Ca^{2+} -Calmodulin und Phosphorylierung aktiviert (49,50). Zellstress führt zu erhöhtem intrazellulärem freiem Calcium (Ca^{2+}_{ic}), was die genetische Expression von eNOS und nNOS steigert. Erhöhter Anfall von NO ist die Folge (11) (Abb. 3). Eine dritte nicht konstitutiv arbeitende NO-Synthase, die nicht durch erhöhtes Ca^{2+}_{ic} induziert wird, sondern durch NF- κ B-Aktivierung, wird induzierbare NO-Synthase (iNOS) genannt (11,30,34,50,52). Zellstress, Infektion, erhöhtes Ca^{2+}_{ic} , vermehrte freie Radikale (NO^{\cdot} , $\text{OO}^{\cdot-}$, $\text{ONOO}^{\cdot-}$ und andere Radikale), zusammengefasst unter dem Begriff „reactive oxygen species“ (ROS), induzieren die Aktivierung dieses im Entzündungsgeschehen zentralen Transkriptionsfaktors NF- κ B (40,54). Er induziert die genetische Expression von IFN- γ , inflammatorischen Zytokinen und iNOS. Intensiver Anfall von NO, ROS, weiterer Anstieg von Ca^{2+}_{ic} , anhaltende Entzündung und zunehmende Dekompensation des NO/ONOO^- -Zyklus sind die Folgen (11,30,32,49,54).

Faktoren, die zur Dekompensation des NO/ONOO⁻-Zyklus beitragen:

Zur Verschärfung des nitrosativ-oxydativen Stresses kommt es durch mehrfache Faktoren (Abb. 4).

Hitze, niedrige pH-Werte (Azidose), Chemikalien, $\text{OO}^{\cdot-}\uparrow$, und viele weitere Stressoren stimulieren die Vanilloidrezeptoren, diese wiederum

aktivieren dann die NMDA-Rezeptoren (11). Durch deren Aktivierung steigt das Calcium in der Zelle an ($\text{Ca}^{2+}_{\text{ic}}$). Durch $\text{ONOO}^{\cdot-}$ werden die NMDA-Rezeptoren überaktiviert, was zur weiteren Erhöhung des intrazellulären freien Calciums ($\text{Ca}^{2+}_{\text{ic}}$) beiträgt (11). Erhöhtes $\text{Ca}^{2+}_{\text{ic}}$ wiederum induziert die vermehrte genetische Expression von eNOS und nNOS, so dass vermehrt NO gebildet wird. $\text{ONOO}^{\cdot-}$ hemmt die Superoxiddismutase (SOD) im Mitochondrion, so dass das bei der Energiebildung anfallende $\text{OO}^{\cdot-}$ nicht ausreichend entgiftet wird. Die dadurch erhöht anfallenden freien Radikale $\text{OO}^{\cdot-}$ und $\text{ONOO}^{\cdot-}$ lagern sich an Membran-Ionenpumpen an, die dadurch das innere Zellmilieu nicht mehr ausreichend gegen das äußere abschirmen können. Ionenpumpen, u.a. auch Calciumpumpen, werden durchlässiger, es strömt vermehrt Calcium in die Zelle, was auch auf diesem Weg zur Erhöhung des intrazellulären freien Calciums ($\text{Ca}^{2+}_{\text{ic}}$) beiträgt (55,56).

$\text{OO}^{\cdot-}$ und $\text{ONOO}^{\cdot-}$ hemmen die Eisen und Schwefel enthaltenden Enzyme der Elektronentransportkette, wodurch Energiemangel (ATP-Mangel) entsteht. Durch Energiemangel reagieren die NMDA-Rezeptoren hypersensitiv, was wiederum zur Erhöhung des intrazellulären freien Calciums ($\text{Ca}^{2+}_{\text{ic}}$) beiträgt (11).

Überstimulierte NMDA-Rezeptoren und die im Rahmen des nitrosativ-oxydativen Stresses entstehende Verarmung an reduziertem Glutathion führen zur Hyperaktivität der Xanthinoxidase, was wiederum vermehrte $\text{OO}^{\cdot-}$ -Bildung zur Folge hat (11). In hypoxisch geschädigten Körperarealen und bei ausgeprägtem Anfall von ROS kommt es darüber hinaus zur Umkehrung der Aktivität der Xanthindehydrogenase in Xanthinoxidase (11).

Abb. 4:**DEKOMPENSATIONSFAKTOREN IM NO/ONOO⁻-ZYKLUS (11)**

- Hitze, pH ↓, Chemikalien, OO⁻ ↑ u. a. stimulieren Vanilloidrezeptoren → diese stimulieren NMDA-Rezeptoren → Ca²⁺_{ic} ↑
- ONOO⁻ überstimuliert NMDA-Rezeptoren → Ca²⁺_{ic} ↑↑ → NF-κB-Aktivierung
- ONOO⁻ hemmt die SOD im Mitochondrion → ATP ↓ und OO⁻ ↑ und Ca²⁺_{ic} ↑
- OO⁻ ↑ und ROS ↑ → ATP ↓ und Ca²⁺_{ic} ↑ → NF-κB-Aktivierung
- ATP ↓ → NMDA-Rezeptoren hypersensitiv → Ca²⁺_{ic} ↑↑ → NF-κB-Aktivierung
- NMDA-Überstimulierung und/oder Glutathion ↓ → Xanthinoxidaseaktivität ↑ → OO⁻ ↑ → ROS ↑ → NF-κB-Aktivierung
- **Umkehr** der Xanthin-Reduktase in Xanthin-Oxidase bei Mangel an Sauerstoff und reduziertem Glutathion → ROS → NF-κB-Aktivierung
- ONOO⁻ oxydiert den Co-Faktor Tetrahydrobiopterin (BH₄) → NOS bilden mehr OO⁻ als NO (**Entkopplungsreaktion**) → ROS ↑ → Aktivierung NF-κB
- Verbrauch von Arginin durch NO-Bildung → NOS bilden mehr OO⁻ als NO (**Entkopplungsreaktion**) → ROS ↑ → NF-κB-Aktivierung
- DNA-Schäden aktivieren Poly-ADP-Ribose-Polymerase → NAD/NADH ↓ → ATP ↓ → ROS ↑ → NF-κB-Aktivierung

Abkürzungen:

ATP	Adenosintriphosphat
Ca ²⁺ _{ic}	intrazelluläres freies Calcium
IFN	Interferon
iNOS	induzierbare Stickstoffmonoxyd-Synthase
NAD	oxydiertes Nikotin-Adenin-Dinukleotid
NADH	reduziertes Nikotin-Adenin-Dinukleotid
NFκB	Nukleärer Faktor kappa B
NMDA-Rezeptoren	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren
NO [·]	Stickstoffmonoxydreadikal

ONOO ^{·-}	Peroxynitrit
OO ^{·-}	Superoxyd
ROS	reaktive Sauerstoffradikale
SOD	Superoxiddismutase

Durch die erhebliche Induktion der drei Stickstoffmonoxydsynthasen (NOS) und Anfall von freien Radikalen entsteht ein Mangel an Cofaktor Tetrahydrobiopterin und Ausgangssubstrat Arginin (11,50).

Tetrahydrobiopterin wird durch ONOO^{·-} oxidiert und dadurch inaktiviert, Arginin wird bei der NO-Bildung verbraucht. Durch den Mangel an Cofaktor und Substrat bilden die NOS nicht mehr NO[·], sondern das sehr toxische Superoxyd (OO^{·-}), was Entkopplungsreaktion der NOS genannt wird (11).

Weiterhin führt Bindung von ONOO^{·-} an DNA zu DNA-Brüchen. Diese aktivieren das Enzym Poly-ADP-Ribose-Polymerase, welche zum Komplex der DNA-reparierenden Enzyme gehört. Poly-ADP-Ribose-Polymerase verbraucht bei diesen Reparaturvorgängen sehr viel NAD, somit sinkt auch der NADH-Pool, was zusätzlich zur Beeinträchtigung der ATP-Bildung beiträgt (11,57).

Der dekompensierte NO/ONOO⁻-Zyklus führt zu Energiemangel, Schmerzen und Funktionsstörungen:

NO, ONOO^{·-} und OO^{·-} verändern die Funktion insbesondere von Enzymen mit Metallen in ihren aktiven Zentren (30,58,59). Aktivierungen, aber auch Deaktivierungen sind möglich. ONOO^{·-} inaktiviert die Eisen-Schwefelzentren der Komplexe I und II und die Hämgruppe der Cytochromoxidase C (Komplex IV), wodurch die Energiebildung (ATP-Bildung) in der mitochondrialen Elektronentransportkette beeinträchtigt wird (11,30). NO hemmt andererseits die Aconitase und Succinatdehydrogenase im Zitronensäurezyklus (11,30,49,60,61). Dadurch wird weniger NADH und ATP gebildet (11).

Alle Teilnehmer des NO/ONOO⁻-Zyklus, so NO[·], OO^{·-}, ONOO⁻, proinflammatorische Zytokine, freie Radikale, überaktivierte NMDA- und Vanilloid-Rezeptoren und erhöhtes Ca²⁺_{ic} verursachen Schmerz und stehen untereinander in Zwiesprache, d. h. sie können sich in ihren Effekten untereinander verstärken (62-71). Zusätzlich spielen hormonelle Faktoren eine Verstärkerrolle, exzessive körperliche Belastung und Sonnenexposition (11).

Durch die vielfältigen Anlagerungen von NO und freien Radikalen an die verschiedensten Enzyme entstehen veränderte Funktionen im Körper. Als Beispiele solcher Funktionsstörungen seien angeführt die der Entgiftung (11), der überhöhten Magensaftproduktion mit Reflux (47) und der Blasenfunktion (48). Bei anhaltendem nitrosativ-oxydativem Stress folgen aber auch Strukturschäden, die im Laufe der Zeit zu diagnostizierbaren Organschäden führen. Der Zusammenhang zwischen den Funktionsstörungen und späteren Organschäden wird wegen der über viele Jahre gehenden Latenz in der heutigen medizinischen Lehre noch nicht wahrgenommen (Abb. 5).

Abb. 5:

KLINISCHE ENDPUNKTE

- Alle Teilnehmer des NO/ONOO⁻-Zyklus erzeugen SCHMERZ (62-71)
- Alle Teilnehmer des NO/ONOO⁻-Zyklus erzeugen ENERGIEMANGEL (ATP ↓) (11,30,60)
- Alle Teilnehmer des NO/ONOO⁻-Zyklus erzeugen zunächst nur Funktionsstörungen, später erkennbare Strukturschäden (Organschäden) → Multi-Systemerkrankung (11)

Abkürzungen:

ATP	Adenosintriphosphat
Ca ²⁺ _{ic}	intrazelluläres freies Calcium
IFN γ	Interferon gamma

IL-1 β	Interleukin-1beta
IL-2	Interleukin 2
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
iNOS	induzierbare NO-Synthase
NF- κ B	Nukleärer Faktor kappa B
NMDA-Rezeptoren	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren
NO	Stickstoffmonoxyd
ONOO \cdot^-	Peroxynitrit
OO \cdot^-	Superoxyd
ROS	reaktive Sauerstoffradikale
TNF- α	Tumor Nekrose Faktor alpha

Tab. 2:**BIOCHEMISCHE MARKER DES DEKOMPENSIERTEN NO/ONOO \cdot^- -ZYKLUS (11)**

1. Neopterin
2. Citrullin oder citrulliertes Protein
3. NO \cdot in der Ausatemluft (NO \cdot ist stabil in der Gasphase!)
4. Verarmung an Cystein
5. Verarmung an Glutathion
6. Verarmung an Hydroxycobalamin (B12)
7. Erhöhung von Cis-Aconitat und dessen Vorläufer Citrat (bei FMS nachgewiesen)
8. Erniedrigung der Succinat-Dehydrogenase
9. Proteincarbonyle
10. Lipidperoxyde
11. mit Thiobarbiturat reagierende Substanzen (TBARS)
12. Erhöhung des C-reaktiven Proteins
13. Erhöhung des Histamins
14. Erhöhung der Substanz P
15. Erhöhung des Nerven-Wachstumsfaktors

Tab. 3:**Medikamente, die den NO/ONOO⁻-Zyklus hemmen: (11)**

1. Hydroxycobalamin (Vitamin B12) als NO-Fänger
2. Magnesium (senkt NMDA-Aktivität), als Malat ?
3. Vitamin B6, besser Pyridoxalphosphat
4. Paroxetin, Citalopram,
5. NMDA-Antagonisten, z. B. Dextrometorphan, Memantine
6. Guaifenesin als Vanilloid-Antagonist?
7. GABA-Agonisten, z. B. Gabapentin (reduzieren NMDA-Tätigkeit)
8. Histaminblocker (Mastzellen werden durch NO und Vanilloid-Stimulierung zu Histaminausschüttung angeregt)
9. Hohe Dosen von Folsäure
10. L-Carnitin
11. Riboflavine (z. B. als Riboflavinphosphat?) und alle B-Vitamine
12. niedrige Dosen von Zink, Mangan, Kupfer (SOD-Mineralien)
13. Antioxydantien (Flavonoide, Tocopherole, Carotinoide, Selen, Coenzym Q10, alpha-Liponsäure, Melatonin)
14. Vitamin C
15. Molke als Glutathion-Vorläufer oder vernebeltes inhalierbares Glutathion
16. Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren
17. Ebselen
18. Taurin als Antioxydantien und zur Senkung der Hyperaktivität der NMDA-Rezeptoren
19. Betain (Trimethylglycin), um reduktiven Stress zu reduzieren
20. Phosphatidyl-Cholin und andere ungesättigte Phosphatidyl-Lipide (um Membranen zu regenerieren)
21. Valin und Isoleucin (stimulieren Mitochondrien, reduzieren Überaktivierung der Neurotransmitterrezeptoren)
22. Phosphatidylserin (senkt iNOS-Induktion)

Aus dem NO/ONOO⁻-Modell ergeben sich einerseits biochemische Marker, die zur Diagnostik und zum Beweis der Erkrankung eingesetzt werden könnten (11) (Tab. 2), andererseits wichtige therapeutische Konsequenzen (11) (Tab. 3).

Diskussion:

Das erste dargestellte Modell der antiviralen und Stress-induzierten Signalwege hat wichtige Grundlagen zur naturwissenschaftlichen Begründung für Erkrankungen aus dem Formenkreis der chronischen Erschöpfung erarbeitet, wenngleich sich Virusinfektionen nicht als Ursache haben bestätigen lassen. Nur bei einer Untergruppe der CFS-Kranken wird in bestimmten Erkrankungsphasen eine nachweisbare Hochregulation im 2',5'-OAS-Signalpfad gefunden, welche gezielt therapeutisch behandelt werden kann (123). Der PKR-Signalpfad durch Aktivierung von TLR (Toll-like Rezeptoren) dagegen lässt sich auch ohne Virusbeteiligung erklären (34,108). Chronische NF- κ B-Aktivierung lässt sich sogar ohne Aktivierung von TLR erklären, nämlich alleine durch erhöhtes Ca^{2+}_{ic} und erhöhten nitrosativ-oxydativen Stress direkt, oder über Aktivierung der Tumor-Nekrose-alpha-Rezeptoren (TNF-Rezeptoren) (40,44,54). Die chronische NF- κ B-Aktivierung mündet dann zwangsläufig in einen dekompensierten NO/ONOO⁻-Zyklus.

Das gut begründete Modell des dekompensierten NO/ONOO⁻-Zyklus, der durch einen initialen Stressor ausgelöst worden ist, erklärt befriedigend die vielen komorbid auftretenden Beschwerden bei Erkrankungen aus dem Formenkreis der chronischen Erschöpfung. Auch seit jeher unterstellte psychosoziale und/oder innerpsychisch bedingte Auslöser für chronische Erschöpfung stehen im Einklang mit diesem Modell. Die zentralen Faktoren des NO/ONOO⁻-Zyklus sind überhöhte NO-Bildung, exzessive Superoxydbildung (OO^{\cdot}), erhöhtes Ca^{2+}_{ic} , Überaktivierung von Neurotransmitter-Rezeptoren, vor allem von NMDA-Rezeptoren, NF- κ B-Aktivierung, sowie ATP-Mangel. Durch positive Rückkopplungen entsteht eine zunehmende Verstärkung des ursprünglich auslösenden nitrosativ-oxydativen Stresses, was die chronische und progressive Natur des Krankheitsprozesses erklärt. Martin Pall führt aber eine Gruppe von Erkrankten auf, für die kein plausibler primärer Stressauslöser zu finden ist.

In diese Lücke könnte das dritte Modell des Vitamin D-Mangels sich plausibel einfügen.

Die genaue Darlegung und Diskussion wird in einer weiteren Arbeit zur Sprache kommen.

(siehe auch www.cfs-aktuell.de/juli09_1.htm)

Literatur:

1. Bieger WP, Bartram F, Knabenschuh F, et al. Die Rolle von oxydativem Stress in der Pathogenese von MCS. *Z Umweltmedizin* 2002; 47:198-205.
2. Brand K. Dysregulation des NF-kB Systems bei entzündlichen und malignen Prozessen - Bedeutung der IKK-Komplex assoziierten Signalübertragung. *J Lab Med* 2001; 25:130-32.
3. Kuklinski B, Beyer H: Neurogene Entzündung und Xenobiotika-Suszeptibilität-eine Literaturübersicht und erste eigene Ergebnisse. *Z Umweltmedizin* 2002; 10:29-35.
4. Kuklinski B, Schiefer R, Bleyer H. Hirnschrankenprotein S-100 und Xenobiotika-Suszeptibilität. Erste eigene Ergebnisse. *Z Umweltmedizin* 2003; 16:112-20.
5. Pall ML. Elevated, sustained peroxynitrite levels as the cause of chronic fatigue syndrome. *Med Hypotheses* 2000; 1:115-125.
6. Pall ML: Common etiology of posttraumatic stress disorder, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and multiple chemical sensitivity via elevated nitric oxide/peroxynitrite. *Med Hypotheses* 2001; 57:139-145.
7. Pall ML. NMDA sensitization and stimulation by peroxynitrite, nitric oxide and organic solvents as the mechanism of chemical sensitivity in multiple chemical sensitivity. *FASEB J* 2002; 16:1407-1417.
8. Pall ML. Elevated nitric oxide/peroxynitrite theory of multiple chemical sensitivity: central role of N-methyl-D-aspartate receptors in the sensitivity mechanism. *Environ Health Perspect* 2003; 111:1461-1464.
9. Pall ML, Anderson JH. The vanilloid receptor as a putative target of diverse chemicals in multiple chemical sensitivity. *Arch Environ Health* 2004; 59:363-375.
10. Pall ML. Nitric oxide and the etiology of chronic fatigue syndrome: Giving credit where credit is due. *Med Hypotheses* 2005; 65(3):631-633.
11. Pall ML. Explaining unexplained illnesses. Disease paradigm for chronic fatigue syndrome, multiple chemical sensitivity, fibromyalgia, post-traumatic stress disorder, gulf war syndrome, and others. New York: Harrington Park Press 2006.
12. Pall ML. Nitric oxide synthase partial uncoupling as a key switching mechanism for the NO/ONOO-cycle. *Med Hypotheses* 2007; 69(4):821-825.
13. Prang N, Mayer WR, Bartram F et al. MCS ein NF-kB-getriggertem Entzündungsprozess. *Z Umweltmedizin* 2003; 49:80-6.
14. Schuld A, Pollmächer T: Wirkungen inflammatorischer Zytokine auf Affekt und Kognition. *Nervenheilkunde* 2004; 2:110-115.
15. De Meirleir K, Bisbal C, Camine I, et al. A 37 kDa 2-5A binding protein as a potential biochemical marker for chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 2000; 108:99-105.
16. Komaroff AL. The biology of chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 2000; 108:169-171.
17. Suhadolnik RJ, Reichenbach NL, Hitzges P, et al. Upregulation of the 2-5A synthetase/RNase L antiviral pathway associated with chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1994; 18(1):S96-S104.

18. Suhadolnik RJ, Peterson DL, O'Brien K, et al. Biochemical evidence for a novel low molecular weight 2-5A-dependent RNase L in chronic fatigue syndrome. *J Interferon Cytokine Res* 1997; 17:377-385.
19. Suhadolnik RJ, Peterson DL, Reichenbach NL, et al. Clinical and biochemical characteristics differentiating chronic fatigue syndrome from major depression and healthy control populations: relations to dysfunction in the RNase L pathway. *J Chronic Fatigue Syndr* 2004; 12:5-35.
20. Boland RL. Vitamin D and muscle. In: Vitamin D. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2005; 883-897.
21. Glerup H, Eriksen EF. Muscles and falls. In: Vitamin D. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2005; 1805-1820.
22. Holick FM. Vitamin D. *N Engl J Med* 2007; 357:266-281.
23. Hiscott J. Convergence of the NF- κ B and IRF pathways in the regulation of the innate antiviral response. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18:483-490.
24. Stark GR. How cells respond to the interferons revisited: From early history to current complexity. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18:419-423.
25. Barber GN. The interferons and cell death: guardians of the cell or accomplices of apoptosis? *Semin Cancer Biol* 2000; 10:103-111.
26. Gantier MP, Williams BRG. The response of mammalian cells to double-stranded RNA. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18:363-371.
27. Rana TM. Illuminating the silence: understanding the structure and function of small RNAs. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2007; 8:23-36.
28. Hovanessian AG. On the discovery of interferon-inducible, double-stranded RNA activated enzymes: the 2'-5'-Oligoadenylate synthetases and the protein kinase PKR. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18:351-361.
29. Silverman RH, Williams BRG. Translational control perks up. *Nature* 1999; 397:208-211.
30. Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC, eds. *Biochemie und Pathobiochemie*. Heidelberg: Springer Verlag 2007.
31. Adorini L, Amuchastegui S, Corsiero E, et al. Vitamin D receptor analogs as anti-inflammatory agents. *Exp Rev Clin Immunol* 2007; 3(4):477-489.
32. Daynes RA, Jones DC. Emerging roles of PPARs in inflammation and immunity. *Nature Rev Immunol* 2002; 2:748-759.
33. Murphy KM, Reiner SL. The lineage decisions of helper T cells. *Nature Rev Immunol* 2002; 2:933-944.
34. hydroxylase activity and human- α Hewison M, Adams JS. Extra-renal 1 disease. In: Vitamin D. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2005; 1379-1400.
35. Bisbal C, Silverman RH. Diverse functions of RNase L and implications in pathology. *Biochimie* 2007; 89:789-798.
36. Silverman RH. A scientific journey through the 2-5A/RNase L system. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18:381-388.
37. Malathi K, Dong B, Gale M, Jr, et al. Small self-RNA generated by RNase L amplifies antiviral innate immunity. *Nature* 2007; 448:816-819.
38. Williams BRG. Role of the double-stranded RNA-activated protein-kinase (PKR) in cell regulation. *Biochem Soc Trans* 1997; 25:509-513.
39. Malathi K, Paranjabe JM, Bulanova E, et al. A transcriptional signaling pathway in the IFN system mediated by 2-,5'-oligoadenylate activation of RNase L. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:14533-14538.

40. Mattson MP. Free radicals, calcium, and the synaptic plasticity-cell death continuum; emerging roles of the transcription factor NF- κ B. *Int Rev Neurobiol* 1998; 42:103-168.
41. Frémont M, El Bakkouri K, Vayens F, et al. 2',5'-Oligoadenylate size is critical to protect RNase L against proteolytic cleavage in chronic fatigue syndrome. *Exp Mol Pathol* 2005; 78:239-246.
42. Frémont M, Vaeyens F, Herst C et al. Antiviral pathway deregulation of chronic fatigue syndrome induces nitric oxide production in immune cells that precludes a resolution of the inflammatory response. *J Chronic Fatigue Syndr* 2006; 13:17-28.
43. Tiev KP, Briant M, Ziani M, et al. Variability of the RNase L isoform ratio (37 kiloDaltons/83 kiloDaltons) in diagnosis of chronic fatigue syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12:366.
44. Asehnoune K, Strassheim D, Mitra S, et al. Involvement of reactive oxygen species in Toll-Like receptor 4-dependent activation of NF- κ B. *J Immunol* 2004; 172:2522-2529.
45. Galea S, Ahern J, Resnick H et al. Psychologic sequelae of the September 11 terrorist attacks in New York city. *N Engl J Med* 2002; 346: 982-987.
46. Petrovsky N: Towards a unified model of neuroendocrine-immune interaction. *Immunol Cell Biol* 2001; 79:350-357.
47. Asanuma K, Iijima K, Ara N, et al. Fe-S cluster proteins are intracellular targets for nitric oxide generated luminally at the gastro-oesophageal junction. *Nitric Oxide* 2007; 16:395-402.
48. Renström KL, Wiklund NP. Nitric oxide in the painful bladder/interstitial cystitis. *J Urogynäkol* 2007; 14(1):18-19.
49. Pollard TD, Earnshaw WC. Second messengers. In *Cell Biology*. Pollard TD, Earnshaw WC, eds. Philadelphia: Elsevier 2004.
50. Keefer LK. Nitric oxide in biochemistry and drug design. In: *Molecular Biology and Biotechnology*. Meyers RA ed. New York: VCH Publishers 1995; 579-601.
51. Younes M. Freie Radikale und reaktive Sauerstoffspezies. In: *Lehrbuch der Toxikologie*. Marquardt H, Schäfer S, eds. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2004; 117-131.
52. Kröncke KD, Klotz LO, Suschek CV, et al. Comparing nitrosative versus oxidative stress toward zinc finger-dependent transcription. Unique role for NO. *J Biol Chem* 2002; 277:13294-13301.
53. Koren R, Ravid A. Vitamin D and the cellular response to oxidative stress. In: *Vitamin D*. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press, Inc. 2005; 761-770.
54. Lewis RS. Calcium oscillations in T-cells: mechanisms and consequences for gene expression. *Biochem Soc Trans* 2003; 31:925-929.
55. Choudhary G, Dudley SC Jr. Heart failure, oxidative stress, and ion channel modulation. *Congest Heart Fail* 2002; 8(3):148-155.
56. Grover AK, Kwan CY, Samson SE. Effects of peroxynitrite on sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺ pump isoforms SERCA2b and SERCA3a. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003; 285:C1537-1543.
57. Pieper AA, Verma A, Zhang J, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase, nitric oxide and cell death. *Trends in Pharmacol Sci* 1999; 20:171-181.
58. Ellis WR, Raner GM. Metalloenzymes. In: *Molecular and Biology and Biotechnology*. Meyers RA ed. New York: VCH Publishers 1995;546-551.
59. Wardrop SL, Watts RN, Richardson DR. Nitrogen monoxide activates iron regulatory Protein 1 RNA-binding activity by two possible mechanisms: Effect on the [4Fe-4S] cluster and iron mobilization from cells. *Biochemistry* 2000; 39:2748-2758.

60. Tórtora V, Quijano C, Freeman B, et al. Mitochondrial aconitase reaction with nitric oxide, S-nitrosoglutathione, and peroxynitrite: Mechanisms and relative contributions to aconitase inactivation. *Free Radic Biol Med* 2007; 42:1075-1088.
61. Popovic Z, Templeton DM. Inhibition of an iron-responsive element/iron regulatory protein-1 complex by ATP binding and hydrolysis. *FEBS J* 2007; 274:3108-3119.
62. Di Marzo V, Blumberg PM, Szallasi A. Endovanilloid signalling in pain. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12:372-379.
63. Distler C, Rathee PK, Lips KS, et al. Fast Ca²⁺-induced potentiation of heat-activated ionic currents requires cAMP/PKA signaling and functional AKAP anchoring. *J Neurophysiol* 2003; 89:2499-2505.
64. Liu T, Knight KR, Tracey DJ. Hyperalgesia due to nerve injury-role of peroxynitrite. *Neuroscience* 2000; 97:125-131.
65. Liu L, Simon SA. Modulation of IA currents by capsaicin in rat trigeminal ganglion neurons. *J Neurophysiol* 2003; 89:1387-1401.
66. McRoberts JA, Coutinho SV, Marvizon JC, et al. Role of peripheral N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in visceral nociception in rats. *Gastroenterology* 2001; 120:1737-1748.
67. Sachs D, Cunha FO, Poole S, et al. Tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , and interleukin-8 induce persistent mechanical nociceptor hypersensitivity. *Pain* 2002; 96:89-97.
68. Sung CS, Wen ZH, Chang WK, et al. Intrathecal interleukin-1 β administration induces thermal hyperalgesia by activating inducible nitric oxide synthase expression in the rat spinal cord. *Brain Res* 2004; 1015:145-153.
69. Tegeder I, Niederberger E, Schmidt R, et al. Specific inhibition of I-kappa B kinase reduces hyperalgesia in inflammatory and neuropathic pain models in rats. *J Neurosci* 2004; 24:1637-1645.
70. Wang ZQ, Porreca F, Cuzzocrea S, et al. A newly identified role for superoxide in inflammatory pain. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 309:869-878.
71. Willis WD. Role of neurotransmitters in sensitization of pain responses. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 933:142-156.

Köln, den 07.04.2008

Dr. med. Anna Dorothea Höck

Ärztin für Innere Medizin, Psychotherapie

Mariawaldstr. 7,

50935 Köln, Tel: 0221-466650

Dieser Artikel erschien zuerst im CFS-Forum Nr. 23/24 – 2008 des
Fatigatio e.V. (www.fatigatio.de)