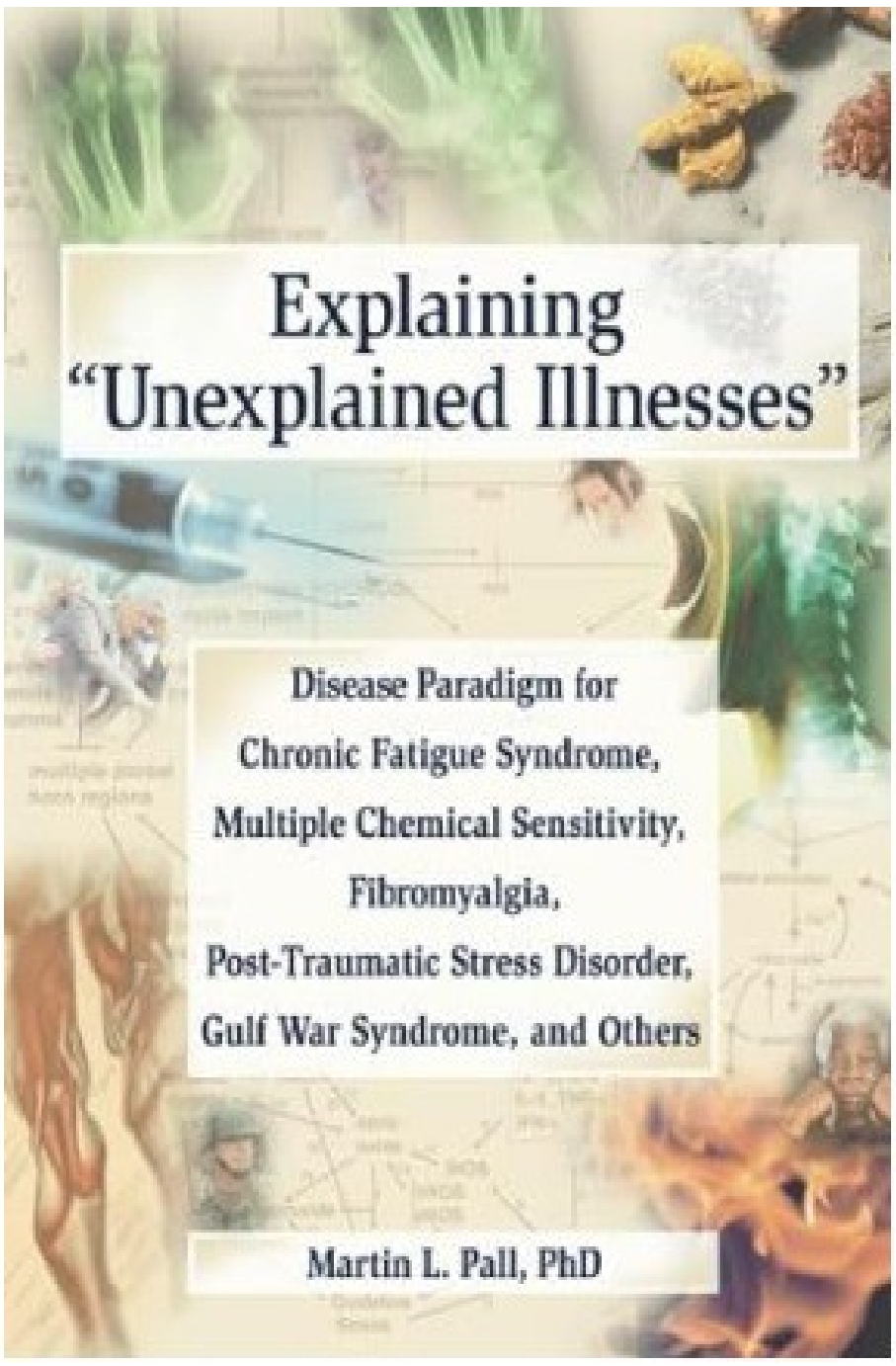




Explaining “Unexplained Illnesses”

**Disease Paradigm for
Chronic Fatigue Syndrome,
Multiple Chemical Sensitivity,
Fibromyalgia,
Post-Traumatic Stress Disorder,
Gulf War Syndrome, and Others**

Martin L. Pall, PhD

INHOUD-LIJST

2001a	2001a-Artikel	003
2007	Pall-intro-boek-MCS-enz	004
2009	Maskedcanaries-Samenvatting-Pall-artikel-2009	021
2009	MCS-vragen-en-mechanismen (pdf 50 blz)	027
2010	Genezing van MCS ME/FE enz - B12-deel	172
2010	Genezing van MCS ME/FE enz suggesties	174
2010	Hoge-dosis-B12-enz – Journ. of Orthomolecular Med.	212
2011	Pall-Artikel MCS	237
	https://www.drmyhill.co.uk/wiki/B12_-_rationale_for_using_vitamin_B12_in_CFS Over hoge dosis B12	

2001a Artikel

https://www.researchgate.net/publication/232059921_Cobalamin_Used_in_Chronic_Fatigue_Syndrome_Therapy_Is_a_Nitric_Oxide_Scavenger

Pall M.L. (2001a) Cobalamin used in chronic fatigue syndrome therapy is nitric oxide scavenger. J. Chronic Fatigue Syndr. 8 (2), 39-44

Alleen korte samenvatting

ABSTRACT Cobalamine (vitamine B12) in de vorm van hydroxocobalamine- of cyanocobalamine-injecties wordt veel gebruikt voor de behandeling van het chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS). Hydroxocobalamine is een stikstofmonoxidevanger en hier wordt voorgesteld om als zodanig te werken bij de behandeling van CVS. Als de mogelijke werkzaamheid van hydroxocobalamine bij de behandeling van CVS verder onderbouwd wordt, kan dit een bevestiging zijn van een voorspelling van de verhoogde stikstofmonoxide/peroxynitriettheorie van de etiologie van CVS. Deze interpretatie van de mogelijke rol van cobalamine in de behandeling van CVS suggereert een nuttig perspectief voor het bevestigen en optimaliseren van deze behandeling.

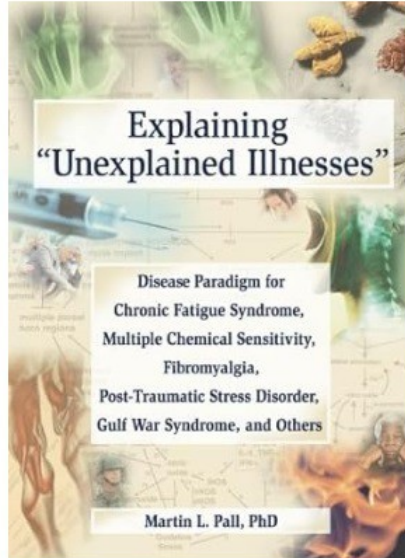
Onverklaarbare ziekten verklaren:

Ziekteparadigma voor chronisch vermoeidheidssyndroom, meervoudige chemische gevoeligheid, fibromyalgie, posttraumatische stressstoornis en Golfoorlogsyndroom

1st Edition door Martin L. Pall (Auteur)

4.6 van de 5 sterren 37 beoordelingen

Bekijk alle formaten en edities



Ontdek het antwoord op de mysteries van deze slopende ziekten

Explaining Unexplained Illnesses biedt lang gezochte verklaringen voor de eigenschappen van het chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS), meervoudige chemische gevoeligheid (MCS), fibromyalgie en posttraumatische stressstoornis. Dit baanbrekende boek onderzoekt veel voorkomende symptomen en tekenen; kortdurende stressoren zoals infectie, chemische blootstelling, fysiek trauma en ernstige psychologische stress; waarom mensen vaak gedia-

gnosticeerd worden met meer dan één van deze ziekten en benaderingen voor het behandelen van de oorzaak van elke ziekte in plaats van de symptomen. Het boek presenteert een gedetailleerd en goed onderbouwd mechanisme (de NO/ONOO⁻ cyclus) dat consistente verklaringen biedt voor veel van de raadselachtige elementen van deze ziekten.

Ten minste een dozijn wetenschappers hebben voorgesteld dat het chronisch vermoeidheidssyndroom, meervoudige chemische gevoeligheid en fibromyalgie een gemeenschappelijk mechanisme moeten hebben; anderen hebben gesuggereerd dat posttraumatische stressstoornis ook tot deze groep kan behoren. Dit unieke boek geeft verklaringen voor hun voorheen onverklaarde eigenschappen met meer dan 1500 verwijzingen naar wetenschappelijke literatuur, waardoor een geheel nieuwe benadering ontstaat voor de therapie en behandeling van deze ziekten.

Explaining "Unexplained Illnesses" geeft antwoorden op deze vragen:

hoe initiëren kortdurende stressoren chronische ziekten?

Hoe veroorzaakt de biochemie van de NO/ONOO⁻ cyclus chronische ziekten?

Hoe kunnen de verschillende symptomen en verschijnselen van deze ziekten ontstaan als gevolg van hun gemeenschappelijke biochemie?

Waarom is er zoveel variatie in symptomen van de ene patiënt tot de andere?

welke principes liggen ten grondslag aan het mechanisme

van de NO/ONOO⁻ cyclus?

hoe biedt de NO/ONOO⁻ cyclus een verklaring voor een dozijn voorheen onverklaarde eigenschappen van deze ziekten?

hoe kunnen 14 andere ziekten/aandoeningen ook worden veroorzaakt door de etiologie van de NO/ONOO⁻ cyclus? en nog veel meer

Explaining Unexplained Illnesses is een must-read voor artsen en wetenschappers, en voor iedereen die lijdt aan, of iemand kent die lijdt aan, deze voorheen raadselachtige ziekten.

RECENSIE

Een briljante verhandeling die ons dichtert bij een 'vereenigde veldtheorie' brengt die de onderliggende oorzaken en pathofysiologie achter CVS, FMS en vele andere slecht begrepen syndromen verklaart ... en ook dichtert bij een effectieve behandeling! Mijn dank en waardering aan professor Pall voor zijn uitstekende en baanbrekende werk.

-- *Jacob Teitelbaum, MD, auteur van From Fatigued to Fantastic en Pain Free 1-2-3; medisch directeur van de Fibromyalgia and Fatigue Centers Inc.*

Een verbluffende uiteenzetting over wat zeker een centrale stelling is over chronische, onverklaarbare en vermoeien-

de ziekten; namelijk dat oxidatieve stressmechanismen de sleutel vormen tot elk holistisch standpunt. Hij schrijft als een waarheidszoeker en als een biologische wetenschapper met een goed onderbouwde en goed gedocumenteerde stijl. Dit boek zou gemakkelijk het einde kunnen betekenen van het begin van een completer begrip van dit complexe gebied dat een biljoen dollar kostende nachtmerrie is van menselijke ellende en biopolitieke onoplettendheid.

-- Paul R. Cheney, MD, PhD

Dr. Pall heeft een inzichtelijk en gedetailleerd overzicht gegeven van een belangrijke vorm van ontstekingsbiochemie, op een manier die belangrijke bijdragen levert aan een op wetenschap gebaseerde behandeling. . . . Je kunt alleen maar hopen dat artsen en anderen die de heilige plicht hebben om zorg te dragen voor het lichaam/de geest van een ander mens, dit boek aandachtig zullen lezen. –

- *Grace Ziem, MD, PhD*

Dr. Pall Heeft duidelijk het gewicht van het moleculaire bewijs aangetoond met betrekking tot deze doelziekten: chemische overgevoeligheden, fibromyalgie, chronische vermoeidheid en posttraumatische stress, en dat hun oorzaak en progressie te maken heeft met redoxonevenwichtigheden, of met andere woorden, elektronische onevenwichtigheden. Zijn model is uniek in het verklaren van de overlappende

aard van deze ziekten (comorbiditeit) en het verklaren waarom ze voorheen zo moeilijk te begrijpen, diagnosticeren en effectief te behandelen waren. Dr. Pall heeft een enorme hoeveelheid moleculaire/biochemische gegevens geïntegreerd (deze prestatie is verbazingwekkend voor mij) om een goed uitgewerkt model te presenteren, dat serieuze wetenschappers en artsen ervan zou moeten overtuigen dat deze aandoeningen sterk geassocieerd worden met reactieve moleculaire fragmenten, oxidatieve species en dat ontsteking en immuunafwijkingen de gevolgen zijn. De opties voor therapie zijn intrigerend gevarieerd, over het algemeen met aantrekkelijke veiligheidsprofielen.

Stephen A. Levine, PhD; president en CEO van Allergy Research Group; co-auteur van Antioxidant Adaptation: De rol in vrije radicalen pathologie

VAN DE UITGEVER

Ontdek het antwoord op de mysteries van deze slopende ziekten

Explaining "Unexplained Illnesses" biedt lang gezochte verklaringen voor de eigenschappen van het chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS), meervoudige chemische gevoeligheid (MCS), fibromyalgie en posttraumatische stressstoornis. Dit baanbrekende boek onderzoekt veel voorkomende symptomen en tekenen; kortdurende stressoren zoals infectie, chemische blootstelling, fysiek trauma en ernstige psychologische stress; waarom mensen vaak gediagnosticeerd worden met meer dan één van deze ziekten en

benaderingen voor het behandelen van de oorzaak van elke ziekte in plaats van de symptomen. Het boek presenteert een gedetailleerd en goed onderbouwd mechanisme (de NO/ONOO⁻ cyclus) dat consistente verklaringen biedt voor veel van de raadselachtige elementen van deze ziekten.

Ten minste een dozijn wetenschappers hebben voorgesteld dat het chronisch vermoeidheidssyndroom, meervoudige chemische gevoeligheid en fibromyalgie **een gemeenschappelijk mechanisme moeten hebben**; anderen hebben gesuggereerd dat posttraumatische stressstoornis ook tot deze groep kan behoren. Dit unieke boek geeft verklaringen voor hun voorheen onverklaarde eigenschappen met meer dan 1500 verwijzingen naar wetenschappelijke literatuur, waardoor een geheel nieuwe benadering ontstaat voor de therapie en behandeling van deze ziekten.

Explaining "Unexplained Illnesses" geeft antwoorden op deze vragen:

Hoe initiëren kortdurende stressoren chronische ziekten?

Hoe veroorzaakt de biochemie van de NO/ONOO⁻ cyclus chronische ziekten?

Hoe kunnen de verschillende symptomen en verschijnselen van deze ziekten ontstaan als gevolg van hun gemeenschappelijke biochemie?

- Waarom is er zoveel variatie in symptomen van de ene lijder tot de andere?
- Welke principes liggen ten grondslag aan het mecha-

nisme van de NO/ONOO⁻ cyclus?

- Hoe biedt de NO/ONOO⁻ cyclus een verklaring voor een dozijn voorheen onverklaarde eigenschappen van deze ziekten?
- Hoe kunnen 14 andere ziekten/aandoeningen ook worden veroorzaakt door de etiologie van de NO/ONOO⁻ cyclus?
- en nog veel meer!

Explaining "Unexplained Illnesses" is een must-read voor artsen en wetenschappers, en voor iedereen die lijdt aan - of iemand kent die lijdt aan - deze voorheen raadselachtige ziekten.

Productgegevens

Uitgever : Routledge; 1e druk (23 april 2007)

Taal : Engels

Paperback : 462 pagina's

ISBN-10 : 078902389X

ISBN-13 : 978-0789023896

BOEK Folder uitgever

<https://www.investinme.org/Documents/PDFdocuments/Martin%20Pall%20Book.pdf>

Begin met het behandelen van de oorzaken van deze voorheen raadselachtige ziekten, in plaats van de symptomen

Onverklaarbare ziekten verklaren

Ziekteparadigma voor chronisch vermoeidheidssyndroom, Multiple Chemical Sensitivity, fibromyalgie, posttraumatische stressstoornis, Golfoorlogsyndroom en andere ziekten.

Martin L. Pall, PhD, BA

Professor Biochemie en Medische Basiswetenschappen,
Washington State University, Pullman

Ontdek het antwoord op de mysteries van deze slopende ziekten

Explaining "Unexplained Illnesses" biedt lang gezochte verklaringen voor de eigenschappen van het chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS), meervoudige chemische gevoeligheid (MCS), fibromyalgie en posttraumatische stressstoornis. Dit baanbrekende boek onderzoekt veel voorkomende symptomen en tekenen; kortdurende stressoren zoals infectie, chemische blootstelling, fysiek trauma en ern-

stige psychologische stress; waarom mensen vaak gediagnosticeerd worden met meer dan één van deze ziekten en benaderingen voor het behandelen van de oorzaak van elke ziekte in plaats van de symptomen. Het boek presenteert een gedetailleerd en goed onderbouwd mechanisme (de NO/ONOO⁻ cyclus) dat consistente verklaringen biedt voor veel van de raadselachtige elementen van deze ziekten.

Ten minste een dozijn wetenschappers hebben voorgesteld dat het chronisch vermoeidheidssyndroom, meervoudige chemische gevoeligheid en fibromyalgie een gemeenschappelijk mechanisme moeten hebben; anderen hebben gesuggereerd dat posttraumatische stressstoornis ook tot deze groep kan behoren. Dit unieke boek geeft verklaringen voor hun voorheen onverklaarde eigenschappen met meer dan 1500 verwijzingen naar wetenschappelijke literatuur, waardoor een geheel nieuwe benadering ontstaat voor de therapie en behandeling van deze ziekten.

Explaining "Unexplained Illnesses" geeft antwoorden op deze vragen:

- hoe initiëren kortdurende stressoren chronische ziekten?
- Hoe kan de biochemie van de NO/ONOO⁻ cyclus chronische ziekte?
- Hoe kunnen de verschillende symptomen en verschijnselen van deze ziekten ontstaan als gevolg van hun gemeenschappelijke biochemie?

- Waarom is er zoveel variatie in symptomen van de ene patiënt tot de andere?
- welke principes liggen ten grondslag aan het mechanisme van de NO/ONOO⁻ cyclus?
- hoe biedt de NO/ONOO⁻ cyclus een verklaring voor een dozijn voorheen onverklaarde eigenschappen van deze ziekten?
- hoe kunnen 14 andere ziekten/aandoeningen ook worden veroorzaakt door de etiologie van de NO/ONOO⁻ cyclus?
- en nog veel meer

Explaining "Unexplained Illnesses" is een must-read voor artsen en wetenschappers, en voor iedereen die lijdt aan, of iemand kent die lijdt aan, deze voorheen raadselachtige ziekten.

Volledige inhoud voor het verklaren van "onverklaarbare ziekten" Begin met het behandelen van de oorzaken van deze verbijsterende ziekten, in plaats van de symptomen

- Dankwoord
- Hoofdstuk 1. De NO/ONOO⁻ cyclus en de oorzaak van het chronisch vermoeidheidssyndroom, meervoudige chemische overgevoeligheid, fibromyalgie en posttraumatische stressstoornis
- Hoofdstuk 2. Belangrijke bestanddelen en hun eigenschappen

- Hoofdstuk 3. Ontstaan van symptomen en tekenen van multisysteemziekte
- Hoofdstuk 4. De lokale versus systemische aard van het NO/ONOO⁻ cyclusmechanisme en de implicaties voor nomenclatuur en behandeling
- Hoofdstuk 5. Chronisch vermoeidheidssyndroom
- Hoofdstuk 6. Middelen die de stikstofmonoxideniveaus verlagen zijn nuttig bij de behandeling van multisysteem-ziekten
- Hoofdstuk 7. Meervoudige Chemische Gevoeligheid
- Hoofdstuk 8. Fibromyalgie
- Hoofdstuk 9. Posttraumatische stressstoornis
- Hoofdstuk 10. Golfoorlog Syndroom: Een combinatie van alle vier
- Hoofdstuk 11. De tol van meervoudige systeemziekten
- Hoofdstuk 12. Algemeen bewijs: Wat is er nog meer nodig?
- Hoofdstuk 13. Hoe zit het met degenen die zeggen dat het allemaal in je hoofd zit ?
- Hoofdstuk 14. Een belangrijk nieuw paradigma voor menselijke ziekten?
- Hoofdstuk 15. Therapie
- Hoofdstuk 16. Conclusies
- Referenties
- Index

OVER DE AUTEUR

Martin L. Pall, PhD, is hoogleraar biochemie en medische basiswetenschappen aan de Washington State University in Pullman, waar hij delen van de medische biochemie cursus voor eerstejaars geneeskundestudenten doceert. Zijn lange-termijninteresses in biologische regulatiemechanismen en in vrije radicalen en reactieve zuurstof/stikstofspecties zijn belangrijke invloeden geweest die hem hebben geleid tot zijn conceptuele doorbraak in het bekijken van het chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS), meervoudige chemische gevoeligheid (MCS), fibromyalgie en verwante multi-systeemziekten. Dr. Pall is lid van de American Society for Biochemistry and Molecular Biology en zit in de redactieraad van het *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* (Haworth). Hij zit in de wetenschappelijke adviesraad van Ariston Pharmaceuticals en in de adviesraad van het Environmental Law Centre in Londen, en heeft de Zuid-Australische regering geadviseerd over meervoudige chemische gevoeligheid.

AMAZON recensies

Beste recensies uit andere landen

Vertaald door Amazon

Origineel bekijken

Jason L.F.

5,0 van 5 sterren KAN NIET GENOEG POSITIEF ZEGGEN OVER DIT BOEK!!! +++

Beoordeeld in de Verenigde Staten op 29 juni 2015

Geverifieerde aankoop

Ik heb zelfs de kans gehad om met de auteur Dr. Martin Pall zelf te spreken toen hij nog als professor aan de Washington University werkte als biochemicus.

Als iemand die meer dan 40 verschillende medicaties/psychotrope medicijnen heeft geprobeerd - en letterlijk meer dan 1.000 (ja duizend) verschillende supplementen of merken supplementen of vormen heeft geprobeerd sinds 1999; dit is het meest inzichtelijke boek dat ik tot nu toe ooit ben tegengekomen. Ik las het terug in 2008 nadat het kort was gepubliceerd. Ik vind de concepten nog steeds geldig en nuttig.

Mensen die dit een slechte beoordeling hebben gegeven omdat het „overdreven complex of moeilijk te begrijpen” was, denk ik dat het IEDEREEN die naar de kijkcijfers kijkt onrecht doet. Het is niet zo dat het boek niet goed geschreven is, of geen enorme hoeveelheid waardevolle informatie be-

vat, maar EERDER de tekortkoming komt op de persoon die het leest en de informatie niet kan begrijpen. Ik begreep het volledig, maar ik heb OOK de tijd genomen om mezelf te informeren over wat deze informatie is. Het zou iedereen die het leest een slechte dienst hebben bewezen als het niet RECHTSTREEKS informatie bevatte uit de gepubliceerde medische onderzoeken zelf. Geen enkele serieuze professional zou het veel eer geven als het zich niet aan de wetenschappelijke methode zou houden en precies datgene zou gebruiken waar artsen/wetenschappers naar kijken - klinische studies en methoden.

Ik beweer dat de reden dat onze ziekten niet serieus worden (zijn) genomen, is OMDAT niemand, nog stap voor stap wetenschappelijk niveau de werkingsmechanismen had uitgelegd die plaatsvinden OM serieus te worden genomen door de medische instelling.

Wat ik heb gelezen als de „gebreken” van het boek, geloof ik, is het HEEL DING dat dit boek zo belangrijk maakt.

Ik geloof ook dat het boek zo eenvoudig mogelijk is geschreven, TERWIJL het NOG STEEDS een niveau van geloofwaardigheid behoudt en een boek dat specialisten/medische professionals de moeite zouden nemen om te vermaken.

Ik heb er eerlijk gezegd niets negatiefs over te zeggen, maar dat ik wou dat het wat langer was, (omdat ik het zo goed vond). Ondanks dat het boek meer dan 300 pagina's was en lang genoeg was om zijn punt over te brengen, merkte ik dat ik het gevoel had dat iemand me sinds 1999 dagelijks had

gevolgd en me in het boek beschreef. Ik kan niet genoeg positieve dingen zeggen over dit boek, of de auteur. Ik heb er 3 exemplaren van gekocht en deel het met iedereen die ik tegenkom met een medische of wetenschappelijke achtergrond, of dokter.

Ik werk er momenteel aan om iemand die hoog in de EPA werkt het boek te laten lezen en te kijken of er mogelijkheden zijn om de theorieën van het boek klinisch te testen.

BEDANKT DR. MARTAIN PALL!!!

=====

Gail 5,0 van 5 sterren

Eindelijk een geloofwaardige hypothese voor een reeks complexe omstandigheden.

Beoordeeld in het Verenigd Koninkrijk op 5 september 2015

Geverifieerde aankoop

Als het conventionele (maar grotendeels mislukte en niet overtuigend ondersteunde) advies van tempo, gecombineerd met het schadelijke advies dat ik kreeg en me aanmoedigde om regelmatig te sporten enz. Wat mijn toestand daadwerkelijk verslechterde, bevestigt dit boek dat onderzoeksleidinitiatieven die ik vervolgens heb gebruikt meer zijn nuttig en worden ondersteund door de intelligente gemotiveerde argumenten die in dit boek worden gepresenteerd. De wetenschap van de 21e eeuw is eindelijk hier om verouderde conventionele medische druk uit te dagen - godzijdank.

4 mensen vonden dit nuttig

=====

Juan 5,0 van 5 sterren

ZEER INTERESSANT VOOR DIEGENEN DIE GEÏNTERESSEERD ZIJN IN DE BIOCHEMIE DIE AAN DEZE ZIEKTEN TEN GRONDSLAG

Beoordeeld in Spanje op 22 januari 2015

Geverifieerde aankoop

Ik denk dat het een zeer succesvol boek is en hoewel het een hoge mate van assimilatie van biochemische kennis inhoudt, belast het de leek die geïnteresseerd is in het onderwerp niet en ik vind het echt interessant voor iedereen die zijn kennis van alle ziekten die binnen dit paradigma zijn opgenomen, wil verdiepen, zowel voor artsen, maar ook voor patiënten met bepaalde kennis van scheikunde.

2 mensen vonden dit nuttig

=====

manfredvantreek 5,0 van 5 sterren

Martin Pall onverklaarbare ziekten

Beoordeeld in Duitsland op 5 april 2012

Geverifieerde aankoop

Iedereen die streeft naar een wetenschappelijk begrijpelijke paradigmaverschuiving in de geneeskunde, zou dit boek moeten kennen. Als u van mening bent dat de zogenaamde

conventionele geneeskunde, met zijn vergiftiging „therapieën” en bestralingsmethoden, „aan het einde” is, dan biedt het boek van prof. Pall een oplossing. Een „must” voor iedereen die kritisch denkt in de geneeskunde.

6 mensen vonden dit nuttig

=====

Brian 5,0 van 5 sterren

Niet eens met de hypothese, maar goed geschreven.

Beoordeeld in het Verenigd Koninkrijk op 17 mei 2014

Geverifieerde aankoop

Dit boek presenteert een goed onderzochte hypothese met betrekking tot de behandeling van verschillende uitdagende ziekten. Het behandelt in detail hoe een eenvoudige afwijking het enorme scala aan symptomen die deze ziekten veroorzaken zou kunnen verklaren en doet dit met enige wetenschappelijke geloofwaardigheid.

Het is niet de mening waar ik voorstander van ben, maar het is een uitstekende publicatie.

3 mensen vonden dit nuttig

<https://maskedcanaries.wordpress.com/mcs/dr-martin-l-palls-research/>

INFO over de site <https://maskedcanaries.wordpress.com/>

DR. MARTIN L. PALL'S RESEARCH

Samenvatting Multiple Chemical Sensitivity: Toxicological Questions and Mechanisms

HET ONDERZOEK VAN DR. MARTIN L. PALL

“Baanbrekend onderzoek naar meervoudige chemische gevoeligheid toont aan dat MCS een epidemie is die wordt veroorzaakt door giftige chemicaliën”, een collegiaal getoetst artikel gepubliceerd in prestigieus naslagwerk over toxicologie.

Een belangrijk artikel over meervoudige chemische gevoeligheid door professor Martin L. Pall (links) werd op 23 oktober gepubliceerd als hoofdstuk 92 in een prestigieus naslagwerk voor professionele toxicologen, General and Applied Toxicology, 3e editie (2009, John Wiley & Sons).^{*1}

Meervoudige chemische gevoeligheid (MCS) is ook bekend als chemische gevoeligheid, chemische intolerantie en door toxische stoffen veroorzaakt verlies van tolerantie, waarbij deze achternaam de rol van chemicaliën bij het initiëren van

1 <https://www.fundacion-alborada.org/wp-content/uploads/2017/10/SQ-toxicologia-CC%81a-y-mecanismos-Pall.pdf> ook in systeem als pdf

gevallen van deze ziekte benadrukt.

Pall's artikel, getiteld “Multiple Chemical Sensitivity: Toxicological Questions and Mechanisms”, stelt vijf belangrijke feiten over MCS vast. De vijf feiten zijn als volgt:

1. MCS is een verbazingwekkend veel voorkomende ziekte, zelfs vaker voorkomend dan diabetes. Dit is aangetoond in een reeks van negen epidemiologische onderzoeken uit de Verenigde Staten en één onderzoek uit Canada, Duitsland, Zweden en Denemarken. In de VS wordt ongeveer 3,5% van de bevolking getroffen door ernstige MCS, terwijl veel grotere aantallen, ten minste 12% van de bevolking, matig getroffen worden. MCS is daarom een zeer grote internationale ziekte-epidemie met grote gevolgen voor de volksgezondheid.

2. MCS wordt veroorzaakt door blootstelling aan giftige chemicaliën. Gevallen van MCS ontstaan door blootstelling aan zeven klassen chemicaliën. Deze omvatten drie klassen pesticiden en de zeer grote klasse organische oplosmiddelen en verwante verbindingen. Bovendien impliceren gepubliceerde onderzoeken kwik, waterstofsulfide en koolmonoxide als initiatoren. Uit dierstudies is gebleken dat alle zeven van deze klassen chemicaliën een gemeenschappelijke reactie in het lichaam veroorzaken, namelijk overmatige activiteit van een receptor in het lichaam die bekend staat als de NMDA-receptor. Bovendien hebben dierstudies aangetoond

dat de toxische reacties van chemicaliën die tot elk van deze zeven klassen behoren aanzienlijk kunnen worden verlaagd door het gebruik van medicijnen die deze NMDA-reactie verlagen. Omdat uit andere onderzoeken overmatige NMDA-activiteit bij MCS betrokken is, hebben we nu een overtuigend gemeenschappelijk antwoord dat verklaart hoe zulke uiteenlopende chemicaliën de ziekte kunnen veroorzaken die we MCS noemen.

3. De rol van chemicaliën die als toxische stoffen optreden bij MCS is bevestigd door genetische studies. Vier van dergelijke onderzoeken hebben aangetoond dat genen die de snelheid van het metabolisme bepalen van chemicaliën die anders betrokken zijn bij MCS, de vatbaarheid beïnvloeden om ziek te worden met MCS. Deze vier onderzoeken zijn gepubliceerd door drie onderzoeksgroepen in drie landen, de VS, Canada en Duitsland, en hebben gezamenlijk zes genen betrokken bij het bepalen van de gevoeligheid voor MCS. Elk van deze zes genen speelt een rol bij het bepalen van de metabolismesnelheid van MCS-gerelateerde chemicaliën. De Duitse onderzoeken van Schnakenberg en collega's zijn op dit punt bijzonder overtuigend vanwege het extreem hoge niveau van statistische significantie van hun onderzoeken waarbij vier van deze zes genen betrokken zijn. Er is slechts één interpretatie voor de rol van deze zes genen bij het bepalen van de gevoeligheid voor MCS. Het is zo dat chemicaliën als toxische stoffen werken bij het initiëren van gevallen van MCS en dat het metaboliseren van deze chemicaliën in vormen die ofwel minder ofwel actiever zijn bij

een dergelijke initiatie, daarom de waarschijnlijkheid beïnvloedt dat iemand ziek wordt met MCS. Het is daarom duidelijk dat MCS een toxicologisch fenomeen is, waarbij de gevallen worden veroorzaakt door de toxische reactie op blootstelling aan chemische stoffen.

4. We beschikken over een gedetailleerd en over het algemeen goed ondersteund mechanisme voor MCS. Dit mechanisme verklaart zowel de hoge chemische gevoeligheid, het meest kenmerkende symptoom van MCS, als vele andere symptomen en tekenen die bij deze ziekte kunnen optreden. Dit mechanisme is gecentreerd rond een biochemische vicieuze cirkel, bekend als de NO/ONOO⁻ cyclus, die interageert met andere mechanismen die eerder betrokken waren bij MCS, met name neurale sensitisatie en neurogene ontsteking. Deze werken lokaal, in verschillende weefsels van het lichaam, om lokale gevoeligheid te genereren in delen van de hersenen en in perifere weefsels, waaronder de longen, de bovenste luchtwegen en delen van de huid en het maag-darmkanaal. Vanwege dit lokale karakter verschillen verschillende MCS-patiënten van elkaar in hun gevoeligheids-symptomen, omdat de aangetaste weefsels van patiënt tot patiënt verschillen. Naast het hierboven besproken bewijsmateriaal wordt dit algemene mechanisme ondersteund door verschillende fysiologische veranderingen die worden aangetroffen in MCS en aanverwante ziekten, door studies van MCS-diermodellen, door objectief meetbare reacties van MCS-patiënten op lage blootstelling aan chemische stoffen en door therapeutische reacties die zijn gerapporteerd voor

MCS en aanverwante ziekten.

5. Sommigen hebben al meer dan twintig jaar ten onrechte betoogd dat MCS een psychogene ziekte is, die volgens hen wordt veroorzaakt door een slecht gedefinieerd psychologisch mechanisme. Deze visie is echter volledig onverenigbaar met al het bewijsmateriaal dat eerder in dit persbericht is besproken. Hoewel een dergelijke onverenigbaarheid meer dan voldoende reden is om deze psychogene beweringen te verwerpen, somt het toxicologieartikel van MCS acht extra ernstige tekortkomingen in de psychogene argumenten op. Er is een lange geschiedenis van valse psychogene claims in de geneeskunde, waarbij wordt beweerd dat ziekten als astma, autisme, de ziekte van Parkinson, zweren, multiple sclerose, lupus, interstitiële cystitis, migraine en colitis ulcerosa worden veroorzaakt door een psychologisch mechanisme. De Nobelprijs voor fysiologie en geneeskunde van 2005 werd toegekend aan Drs. Robin Warren en Barry Marshall voor het aantonen dat zweren worden veroorzaakt door een bacteriële infectie en niet van psychogene oorsprong zijn. Het is nu duidelijk dat MCS een fysiologische ziekte is die wordt geïnitieerd door blootstelling aan toxische chemicaliën waarvan ten onrechte wordt beweerd dat ze psychogeen zijn.

Martin L. Pall is emeritus hoogleraar biochemie en fundamentele medische wetenschappen aan de Washington State University.

Hij bevindt zich in Pacific Time in de VS en is te bereiken op (503) 232-3883 en op martin_pall@wsu.edu. Zijn website is thetenthparadigm.org

<http://www.allergyresearchgroup.com/Explaining-by-Martin-Pall-PhD-sp-35.html>

2009-Pall-MCS-vragen-en-mechanismen – artikel 50 blz

<https://www.fundacion-alborada.org/wp-content/uploads/2017/10/SQ-toxicologi%CC%81a-y-mecanismos-Pall.pdf>

Meervoudige chemische gevoeligheid:

Toxicologische vragen en mechanismen

Martin L. Pall

	INHOUD	
1	<u>Inleiding tot Meervoudige Chemische Gevoeligheid (MCS)</u>	
2	<u>Diverse chemische stoffen zijn gerapporteerd om gevallen van MCS te initiëren</u>	
3	<u>Een gemeenschappelijke reactie op initiërende chemische stoffen: Verhoogde NMDA activiteit</u>	
3.1	<u>Bestrijdingsmiddelen en NMDA-stimulatie</u>	
3.2	<u>Organische oplosmiddelen, TRP receptoren en NMDA stimulatie</u>	
3.3	<u>Andere schijnbare initiatoren en samenvatting van de rol van NMDA</u>	
4	<u>Genetisch bewijs voor chemische blootstelling als oorzaak van MCS</u>	
5	<u>MCS berust niet op een respons op geuren</u>	
6	<u>Prevalentieschattingen</u>	
7	<u>Gevalsdefinities</u>	
7.1	<u>Suggestie #1</u>	



7.2	<u>Suggestie #2</u>	
8	<u>Het NO/ONOO⁻ cyclusmechanisme als etiologisch mechanisme voor MCS en verwante ziekten</u>	
8.1	<u>NO/ONOO⁻ cyclusmechanismen voor het ontstaan van gemeenschappelijke symptomen en ziektesymptomen</u>	
9	<u>Fusie van het NO/ONOO⁻ cyclusmechanisme met neurale sensitisatie en andere vermeende MCS-mechanismen</u>	
10	<u>Mechanismen van perifere gevoeligheid</u>	
11	<u>Het NO/ONOO⁻ cyclusmechanisme als verklaring voor voorheen onverklaarde MCS-eigenschappen</u>	
12	<u>Diermodelgegevens over verschillende aspecten van het voorgestelde NO/ONOO⁻ cyclusmechanisme van MCS</u>	
13	<u>Mogelijke specifieke biomarkertests? Objectief meetbare reacties op blootstelling aan chemicaliën op laag niveau</u>	
14	<u>Bewijzenpatroon: Passend bij de Vijf Principes</u>	
14.1	<u>Kortdurende stressfactoren die het begin vormen van multisysteemaandoeningen werken door verhoging van de NO-synthese en de daaruit voortvloeiende NO-niveaus en/of andere cycluselementen</u>	
14.2	<u>Initiatie wordt omgezet in een chronische ziekte door de werking van vicieuze cirkelmechanismen, waardoor chronische verhoging van NO en ONOO- en andere cycluselementen wordt geproduceerd en in stand gehouden.</u>	
14.3	<u>Symptomen en verschijnselen van deze ziekten worden veroorzaakt door verhoogde NO-niveaus en/of andere belangrijke gevolgen van het voorgestelde mechanisme, dat wil zeggen verhoogde niveaus van ONOO-, NO, ontstekingsbevorderende cytokinen, oxidatieve stre</u>	
14.4	<u>Omdat de betrokken verbindingen NO, Superoxide en</u>	



	<u>ONOO- een vrij beperkte verspreiding hebben in biologische weefsels en omdat de mechanismen die betrokken zijn in de cyclus op het niveau van individuele cellen werken, zijn de fundamentele mechanismen lok</u>	
14.5	<u>Therapie moet zich richten op het omlaag brengen van de biochemie van de NO/ONOO--cyclus</u>	
15	<u>Psychogene claims</u>	
16	<u>Samenvatting van dit hele gebied van mogelijke psychogenese van MCS en andere multisysteemziekten</u>	
17	<u>Samenvatting en gebieden waar onderzoek het hardst nodig is</u>	
	Referenties	
	Opmerkingen	

HOOFDSTUK 1

INLEIDING TOT MEERVOUDIGE CHEMISCHE GEVOELIGHEID (MCS)

Meervoudige chemische gevoeligheid (MCS) is een complexe aandoening met gevallen die vaak ogenschijnlijk geïnitieerd worden door blootstelling aan chemische stoffen. Na het begin van de ziekte melden mensen met MCS gevoeligheid of intolerantie voor lage niveaus van een breed spectrum van chemische stoffen. De gerapporteerde symptomen van chemische blootstelling zijn divers en variëren van patiënt tot patiënt, maar omvatten pijn, vooral hoofdpijn, spier- en gewrichtspijn, verwardheid, cognitieve disfunctie, astma-achtige symptomen, rinitis, slaapstoornissen, vermoeidheid en zelfs psychiatrische symptomen zoals angst en depressie en zelden woede. In het overzicht van Sorg (1999) worden in totaal 41 verschillende symptomen genoemd, waarvan er veel slechts bij een minderheid van de patiënten voorkomen. Tot de meest voorkomende symptomen na blootstelling aan chemische stoffen bij MCS-patiënten behoren extreme vermoeidheid, hoofdpijn, maag- en darmproblemen, duizeligheid, angst, depressie, irritatie van de bovenste luchtwegen, spier- en gewrichtspijn en geheugen- en concentratieproblemen (Sorg, 1999). Zes van de negen symptomen kunnen waarschijnlijk worden toegeschreven aan veranderingen in

het centrale zenuwstelsel (CZS). Veranderingen in de hersenfunctie zijn aangetoond in positronemissietomografie (PET)-scanstudies van MCS-patiënten (Heuser en Wu, 2001; Hillert *et al.*, 2007), single photon emission computed tomography (SPECT)-scanstudies (Simon *et al.*, 1994; Heuser *et al.*, 1999), 1994; Heuser *et al.*, 1994; Fincher *et al.*, 1997a; 1997b) en elektro-encefalografie (EEG) studies (Bell *et al.*, 1999b; Muttray *et al.*, 1995; Ross *et al.*, 1999; Schwartz *et al.*, 1994; Fernandez *et al.*, 1999; Lorig *et al.*, 1991; Lorig, 1994). Miller (2001) somde 74 van dergelijke symptomen op die ze onderverdeelde in neuromusculaire, hoofdgerelateerde, musculoskeletale, gastro-intestinale, cardiale, affectieve, luchtweg-, cognitieve en andere symptomen. Het is waarschijnlijk, zoals hieronder wordt besproken, dat de grote variatie in symptomen, zowel kwalitatief als kwantitatief tussen patiënten, te wijten is aan een lokaal mechanisme waarvan de weefseldistributie kan variëren tussen verschillende patiënten.

MCS heeft een aantal verschillende namen gekregen, waaronder chemische gevoeligheid, meervoudige chemische gevoeligheden, chemische intolerantie en toxicant-geïnduceerd verlies van tolerantie (TILT). De naam TILT (Miller, 2001) benadrukt de vaststelling dat de meeste gevallen van MCS volgen op blootstelling aan één of meerdere chemische stoffen en de basishypothese die veel van deze literatuur domineert, is dat blootstelling aan chemische stoffen ziektegevallen initieert (Ashford en Miller, 1998). De casusdefinitie van Cullen vereist een dergelijke initiërende blootstelling om een geval als MCS te beschouwen (Cullen,

1987). Bovendien is het spectrum van chemische stoffen waarvan gerapporteerd wordt dat ze gevallen van MCS initiëren gelijk of identiek aan het spectrum van chemische stoffen waarvoor mensen met MCS gevoelig blijken te zijn, wat suggereert dat het werkingsmechanisme van zowel initiërende chemische stoffen als stoffen die gevoeligheidsreacties uitlokken gelijk of identiek kunnen zijn. Sommige onderzoekers, vooral zij die een soort psychogene oorzaak voor MCS hebben bepleit, hebben ervoor gepleit om het **idiopatische omgevingsintolerantie** (IEI) te noemen en hebben zich afgevraagd of chemische stoffen in feite de initiators zijn van MCS-gevallen.

Het fenomeen MCS is vaak genegeerd in de toxicologische literatuur, voornamelijk omdat tot voor kort een reeks uitdagende vragen over MCS onbeantwoord zijn gebleven. Vanuit toxicologisch perspectief zijn de meest relevante vragen onder andere de volgende:

- Hoe kunnen zulke uiteenlopende chemische stoffen betrokken zijn bij het initiëren van gevallen van MCS en, nadat ze de gevoeligheid hebben geïnitieerd, vervolgens reacties veroorzaken bij zeer lage blootstellingen?
- Hoe kan men op zo'n hoog niveau gevoelig zijn voor zo'n breed scala aan chemische stoffen, waarbij veel MCS-patiënten naar schatting 1000 keer gevoeliger zijn dan normaal?
- Zijn er plausibele fysiologische mechanismen waarvan verwacht kan worden dat ze het hierboven beschreven sensibilisatiepatroon veroorzaken?

- Zo ja, is er bewijs dat deze mechanismen ondersteunt bij MCS?

Ik zal elk van deze vier vragen bespreken in dit overzicht, evenals minstens acht andere, misschien even raadselachtige vragen over MCS.

HOOFDSTUK – 2

DIVERSE CHEMISCHE STOFFEN ZIJN GESPOR- TEERD OM AANWEZIGE GEVALLEN VAN MCS TE INITIEREN

Er zijn tientallen artikelen die een patroon van chemische blootstelling rapporteren voorafgaand aan de ontwikkeling van gevallen van MCS, meestal één blootstelling op hoog niveau of meerdere blootstellingen op lager niveau (Ashford en Miller, 1998; Sorg, 1999). [003] Pall (2007a, Hoofdstuk 13) citeert 24 verschillende studies die melding maken van blootstelling aan chemische stoffen voorafgaand aan de ontwikkeling van vele gevallen van MCS en Miller (2000) citeert nog eens 12 van zulke studies en hieronder worden nog meer studies aangehaald. De meest voorkomende soorten chemische stoffen zijn de vluchtige organische oplosmiddelen (soms omschreven als vluchtige organische stoffen (VOC's)) en pesticiden, vooral organofosfor- en carbamaat-pesticiden (Ashford en Miller, 1998; Sorg, 1999; Rea, 1992; Ziem en McTamney, 1997). Er zijn nog een aantal andere artikelen die melden dat blootstelling aan organische oplosmiddelen die vrijkomen in '*sick building syndrome*' situaties ook gevallen van MCS lijken te initiëren (Welch en Sokas, 1992; Davidoff en Keyl, 1996; Miller e.a., 1999; Hodgson, 2000; Arnold-Llamosas e.a., 2006; Redlich e.a., 1997; Ross,

1997). Berglund *et al.* (1984) rapporteerden dat schijnbaar chemisch gevoelige individuen geblindeerd reageerden op lucht die vanuit zo'n 'sick building' werd ingeblazen, maar niet reageerden op niet-verontreinigde lucht, wat suggereert dat chemische stoffen in de lucht van het 'sick building' de reacties veroorzaakten. Veel van de chronische symptomen van de overlevende slachtoffers van de Bhopal ramp kunnen toegeschreven worden aan MCS (Ross, 2000; Nemery, 1996).

Toen Miller en Mitzel (1995) gevallen van MCS wilden vergelijken die blijkbaar veroorzaakt waren door twee verschillende klassen chemicaliën, kozen ze gevallen uit recent verbouwde *sick-building* (blootstelling aan vluchtige organische oplosmiddelen) en vergeleken die met gevallen die blijkbaar veroorzaakt waren door organofosfor-pesticiden. In hun veel geciteerde artikel ontdekten Miller en Mitzel (1995) dat deze twee groepen MCS patiënten vergelijkbaar waren, maar niet identiek aan elkaar, met enkele verschillen in symptoompatronen en enkele verschillen in gemiddelde ernst tussen de twee groepen. Omdat MCS-gevallen die blijkbaar op deze twee manieren zijn begonnen zo vaak voorkomen, was het voor Miller en Mitzel relatief gemakkelijk om substantiële aantallen patiënten van de twee types te vinden om te bestuderen.

Twee van de meest interessante *sick-building* gevallen deden zich voor in het toen recent verbouwde gebouw van het Environmental Protection Agency in Washington DC, waar ongeveer 200 mensen blijkbaar ziek werden met gevallen van MCS (Miller, 2001) en in het Brigham and Women's

Hospital in Boston, onderdeel van het Harvard Medical School complex. Het laatste geval werd gedetailleerd beschreven in een publicatie van de Amerikaanse overheid (Kawamoto *et al.*, 1997), waar daaropvolgende dalingen in het gebruik van chemische stoffen en stijgingen in de luchtstroom leidden tot substantiële dalingen in nieuwe gevallen van chemische gevoeligheid en verwante ziekten, wat wijst op een oorzakelijk verband tussen blootstelling aan chemische stoffen en het ontstaan van de ziekte. Ashford en Miller (1998) suggereerden dat de verminderde vereiste luchtstroom – ventilatie – in gebouwen in de VS, als reactie op de energiecrisissen van de jaren 1970, leidde tot een grote toename in de incidentie van MCS. In een belangrijk onderzoek verschilden patiënten uit de arbeidsgeneeskunde van algemene patiënten in antwoorden op de Toronto MCS-vragenlijst op vrijwel dezelfde manier als zelf geïdentificeerde MCS-patiënten, zij het in mindere mate (McKeown-Eyssen *et al.*, 2001), wat suggereert dat chemische blootstelling in de werkomgeving aanzienlijke aantallen MCS-gevallen kan veroorzaken. Zibrowski en Robertson (2006) rapporteerden een verhoogde prevalentie van MCS-achtige symptomen bij laboranten die blootgesteld waren aan organische oplosmiddelen, vergeleken met vergelijkbare laboranten zonder duidelijke blootstelling. Een epidemiologische studie, waarin de prevalentie van MCS werd geschat in verschillende beroepen, waaronder beroepen waarvan werd verwacht dat er een aanzienlijke chemische blootstelling was aan klassen van chemische stoffen die werden geïmpliceerd in MCS als gevolg van het beroep, rapporteerde een verhoogde prevalentie van MCS in verschillende beroepen met een dergelij-

ke chemische blootstelling, wat opnieuw een oorzakelijke rol van chemische blootstelling suggereert (Maschewsky, 1996; 2002). Yu e.a. (2004) vonden een hoge prevalentie van MCS-achtige symptomen bij drukkers die blootgesteld waren aan oplosmiddelen, in vergelijking met controles die niet aan chemische stoffen waren blootgesteld. Er zijn minstens een dozijn onderzoeken die een hoge prevalentie van reactieve luchtwegaandoeningen rapporteren, een veel voorkomend aspect van MCS, onder werknemers die beroepsmatig zijn blootgesteld aan organische oplosmiddelen.

Naast organische oplosmiddelen en aanverwante verbindingen en de organofosfor- en carbamaatpesticiden, zijn er nog andere klassen van chemische stoffen waarvan gerapporteerd is dat ze gevallen van MCS veroorzaken. Deze omvatten de organochloor bestrijdingsmiddelen chloordaan, lindaan, dieldrin en aldrin (Corrigan *et al.*, 1994; Ziem en McTamney, 1997; Lohmann *et al.*, 1996; Wallace, 1995; Prohl *et al.*, 1997) en ook een verscheidenheid aan pyrethroïde bestrijdingsmiddelen (Corrigan *et al.*, 1994; Lohmann *et al.*, 1996; Altenkirch, 1995; Altenkirch *et al.*, 1996). Van lindaan is aangetoond dat het diervormen van MCS initieert (Gilbert, 2001; Cloutier *et al.*, 2006), net als van een andere GABAA (γ -aminoboterzuur A receptor) antagonist (Adamec, 1994). Er zijn meldingen dat blootstelling aan waterstofsulfide kan leiden tot gevallen van MCS-achtige ziekten (Kilburn, 1997; 2003). Donnay (1999; 2000) heeft bewijsmateriaal bekeken dat suggereert dat blootstelling aan koolmonoxide gevallen van MCS kan initiëren. Verder wordt ook gemeld dat kwik en kwikverbindingen sommige geval-

len van MCS kunnen uitlokken (Enestrom en Hultman, 1995; Latini *et al.*, 2005; Brent, 2001; Stejskal *et al.*, 1999) en tandartsassistenten die met kwikamalgaam werken, hebben een hogere prevalentie van neurologische symptomen, waaronder MCS-achtige symptomen (Moen *et al.*, 2008).

Er wordt ook gesuggereerd dat blootstelling aan schimmels kan leiden tot gevallen van MCS in sick-building situaties die gekenmerkt worden door met schimmel besmette gebouwen (Redlich e.a., 1997; Claeson e.a., 2002; Lee, 2003; Mahmoudi en Gershwin, 2000; Straus e.a., 2003). Hier kunnen we niet veel zeggen over welke mycotoxinen betrokken kunnen zijn, hoewel er aanwijzingen zijn dat Stachybotrys-schimmels vaak betrokken kunnen zijn (Mahmoudi en Gershwin, 2000; Hintikka, 2004; Straus *et al.*, 2003; Pestka *et al.*, 2008). Hirvonen *et al.* (1999) rapporteerden dat beschimmelde 'zieke' gebouwen een toename van stikstofdioxide (NO₂) en ontstekingsbevorderende cytokinen veroorzaakten in neusgangen van blootgestelde mensen en soortgelijke reacties werden ook gerapporteerd in de longen van vergelijkbaar blootgestelde mensen (Akpınar-Elci *et al.*, 2008). NO en inflammatoire cytokines – Ontstekingsbevorderend cytokine – zijn belangrijke aspecten van het MCS-mechanisme dat in deze review wordt ontwikkeld.

=====

www over NMDA

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519495/>

De N-methyl-D-aspartaat (NMDA) receptor is een receptor^{*2} van glutamaat, de primaire exciterende neurotransmitter in de menselijke hersenen. Het speelt een integrale rol in synaptische plasticiteit, een neuronaal mechanisme waarvan wordt aangenomen dat het aan de basis ligt van geheugenvorming. NMDA-receptoren lijken ook betrokken te zijn bij een proces dat excitotoxiciteit wordt genoemd. Excitotoxiciteit kan een rol spelen in de pathofysiologie van verschillende ziekten zoals epilepsie of de ziekte van Alzheimer. Veel medicijnen remmen NMDA-receptoren af, waaronder ketamine en fencyclidine, twee veelgebruikte drugs.

NMDA-receptoren zijn betrokken bij talloze functies in het centrale zenuwstelsel.[6] Omdat deze receptor een getrapte reactie op stimuli en nauwkeurige controle over de calciuminvoer in de cel mogelijk maakt, heeft hij invloed op veel functies van het centrale zenuwstelsel. Een klassiek voorbeeld van NMDA receptor functionaliteit is het verwerven van nieuwe herinneringen. Deze geheugencodering vindt plaats via het proces van langetermijnpotentiering. De huidige overtuiging is dat de hippocampus een cruciaal hersengebied is voor dit proces.

2 * Receptoren zijn eiwitten in de celmembraan, het cytoplasma of de celkern, waaraan een specifiek molecuul kan binden. Receptoren kunnen signalen van binnen of buiten de cel doorgeven: wanneer een signaalmolecuul aan een receptor bindt, kan de receptor een cellulaire respons op gang brengen

PATHOFYSIOLOGIE NMDA

De NMDA-receptor is betrokken bij verschillende ziektebeelden, waaronder:

De ziekte van Alzheimer: NMDA-receptoren raken ernstig ontregeld bij deze ziekte, een progressieve en slopende neurodegeneratieve aandoening van onduidelijke etiologie. Hoewel de precieze mechanismen hiervan onduidelijk blijven, is het wel bekend dat memantine, een niet-competitieve antagonist van de NMDA-receptor, de symptomen van Alzheimer verbetert.

Ziekte van Huntington: Dit is een erfelijke neurodegeneratieve aandoening waarbij ook NMDA-receptor-gemedieerde excitotoxiciteit betrokken is. Memantine en amantadine, beide NMDA-receptorantagonisten, verminderen de symptomen van de ziekte van Huntington.

Epilepsie, beroerte en traumatisch hersenletsel: Bij deze gebeurtenissen is calcium-gemedieerde excitotoxiciteit betrokken. Bij epilepsie bijvoorbeeld leidt ongecontroleerd afvuren van neuronen tot excitotoxiciteit en permanente hersenbeschadiging. Het lijkt erop dat soortgelijke processen optreden bij beroerte en traumatisch hersenletsel.

Depressieve stoornis: NMDA-receptoren kunnen betrokken zijn bij depressieve stoornis, aangezien ketamine, een NMDA-receptorantagonist, veelbelovend is gebleken bij de behandeling ervan.

Tinnitus: **Oorsuizingen** NMDA receptoren kunnen betrokken zijn bij de pathofysiologie van tinnitus.

Anti-NMDA receptor encefalitis: Dit is een zeldzame, mogelijk dodelijke auto-immuunencefalitis waarbij auto-antilichamen worden geproduceerd tegen de NMDA-receptor. Patiënten presenteren zich met psychiatrische veranderingen, epilepsie, motorische, spraak- of autonome stoornis-

sen en een verlaagd bewustzijnsniveau. De diagnose wordt gesteld door het verzamelen van anti-NMDA receptor antilichamen uit het hersenvocht van de patiënt. Deze ziekte is een uitstekend voorbeeld van de alomtegenwoordigheid van NMDA-receptoren. Wanneer ze worden aangevallen door een auto-immuunziekte, treedt disfunctie op in tal van neurologische functies. De behandeling bestaat meestal uit steroïden, intraveneuze immunoglobuline en plasmavervangingstherapie. Anti-NMDA receptor encefalitis wordt vaak geassocieerd met ovariumteratomen.

Zware metalen vergiftiging: Er zijn aanwijzingen dat bij vergiftiging met zware metalen metalen, metalen zoals lood zich binden aan NMDA-receptoren en daar een deel van hun toxische effecten kunnen uitoefenen.

Migraine: Magnesium is een behandeling voor migraine, en NMDA-receptoren kunnen betrokken zijn bij de pathogenese ervan.

=====

HOOFDSTUK – 3

EEN GEMEENSCHAPPELIJKE REACTIE OP INITIËRENDE CHEMICALIËN: VERHOOG- DE NMDA-ACTIVITEIT

Een van de grote raadsels over MCS is hoe zo'n diverse groep chemische stoffen een gemeenschappelijke biologische respons kan veroorzaken. Een van de MCS-sceptici, Ronald Gots (1996), heeft zelfs betoogd dat MCS onmogelijk een fysiologische reactie op chemische stoffen kan zijn, omdat de verschillende chemische stoffen die betrokken zijn bij MCS onmogelijk een gemeenschappelijke reactie in het menselijk lichaam kunnen veroorzaken. Het is duidelijk dat zo'n gemeenschappelijke fysiologische respons gevonden moet worden om een overtuigend model van het mechanisme van MCS te kunnen ontwikkelen. Een belangrijke rol voor overmatige NMDA (N-methyl-D-aspartaat) receptor activiteit in MCS werd voor het eerst gesuggereerd door Thomas (1998) en door Dudley (1998). Pall (2002) stelde dat verhoogde NMDA^a-receptoractiviteit waarschijnlijk een sleutelrol speelt bij MCS en dat chemicaliën waarschijnlijk, in de meeste gevallen indirect, deze activiteit verhogen. In dat artikel werden verschillende soorten bewijsmateriaal besproken die wijzen op een rol van verhoogde NMDA-activiteit:

1. MCS patiënten zijn overgevoelig voor mononatriumglutamaat en glutamaat is de gebruikelijke *fysiologische ago-*

nist *³ – signaalstof die een receptor activeert – voor/van de NMDA receptoren.

2. In studies naar het genetisch polymorfisme van het CCK-B gen, werd het allel van het gen dat indirect werkt om een hogere NMDA activiteit te produceren geassocieerd met een verhoogde prevalentie van MCS (Binkley *et al.*, 2001; zie Pall, 2002 voor discussie).
3. De NMDA-antagonist, dextromethorfan werd gerapporteerd uit zowel klinische observaties als anekdotische rapporten om reacties op chemicaliën bij MCS-patiënten te verminderen.
4. Bell en anderen hebben voorgesteld dat neurale sensitisatie een sleutelrol speelt bij MCS en het waarschijnlijke mechanisme voor dergelijke neurale sensitisatie, langetermijnpotentiëring (LTP) genoemd, is bekend door een verhoogde NMDA-activiteit.
5. Er is aangetoond dat verhoogde NMDA-activiteit een essentiële rol speelt in verschillende diersmodellen van MCS.
6. Verhoogde NMDA-activiteit lijkt een rol te spelen bij verwante ziekten als fibromyalgie (FM), chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS) en posttraumatische stressstoornis (PTSS), waarbij het meest uitgebreide bewijs voor een dergelijke rol wordt gevonden bij FM (Pall, 2006; Pall, 2007a).

Opgemerkt moet worden dat bovenstaande nummers 2 en 5

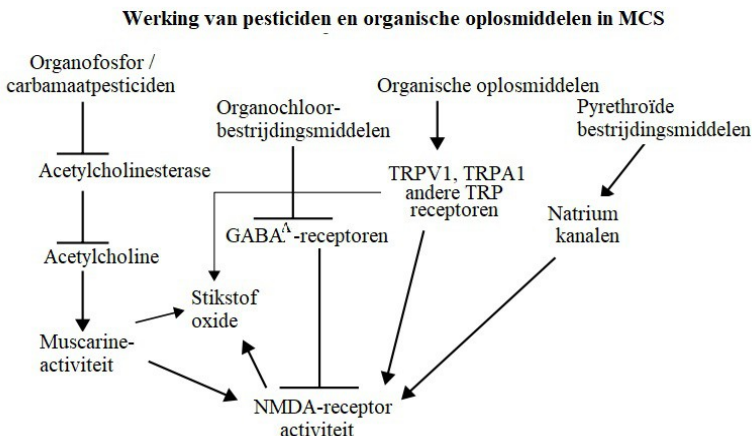
3 **Agonist** (biochemie), is in de biochemie een signaalstof die een receptor in een celmembraan activeert of de activiteit van een enzym verhoogt.

suggereren dat chemische stoffen die het begin zijn van gevallen van MCS de NMDA-activiteit kunnen verhogen en nummer 3 suggereert dat chemische stoffen die werken bij mensen die al gevoelig zijn ook kunnen werken om de NMDA-activiteit te verhogen. In feite zijn deze twee reeksen chemische stoffen gelijkaardig of identiek aan elkaar (Ashford en Miller, 1998), dus zou het niet verwonderlijk moeten zijn dat ze allebei via hetzelfde mechanisme werken. Al deze overwegingen roepen de vraag op of er bekende mechanismen zijn waardoor de verschillende klassen van chemische stoffen die betrokken zijn bij MCS kunnen werken om de NMDA activiteit te verhogen?

3.1 Bestrijdingsmiddelen en NMDA stimulatie

In de review van Pall (2002) werd bewijs besproken waaruit blijkt dat organofosfor- en carbamaattoxische stoffen (waaronder pesticiden) kunnen leiden tot een toename van de NMDA-activiteit via de volgende route: deze toxische stoffen zijn acetylcholinesteraseremmers, waardoor er een toename is van acetylcholine, die de muscarinereceptoren stimuleert, die op hun beurt leiden tot een verhoogde afgifte van glutamaat, wat leidt tot een verhoogde stimulatie van de NMDA-receptor, evenals stimulatie van andere glutamaatreceptoren (zie het diagram in figuur 1). Er is een groot aantal onderzoeken waaruit blijkt dat de toxische effecten van organofosforvergiften bij zoogdieren sterk kunnen worden verminderd door NMDA-een stof die een respons blokkeert te gebruiken (Dekundy *et al.*, 2007; Lallement *et al.*, 1998; Martin en Kapur, 2008), waaruit blijkt dat deze verhoogde

NMDA-activiteit een belangrijke rol speelt bij het veroorzaken van de reactie op deze vergiften.



Figuur 1 Werkingsroutes van pesticiden en organische oplosmiddelen. Elke chemische klasse die betrokken is bij het ontstaan van gevallen van MCS kan langs een andere route werken om de NMDA-activiteit te verhogen, zoals weergegeven in de figuur. Elke pijl vertegenwoordigt een mechanisme waardoor een parameter een andere stimuleert. Sommige remmende (negatieve) interacties zijn ook aangegeven. Zowel de organofosfor/carbamaat toxicanten als de organochloor bestrijdingsmiddelen hebben dubbel negatieve interacties. Dergelijke negatieve interacties, samen met de pijlen in de figuur, geven aan dat elk van de vier klassen verbindingen langs één van deze routes werkt, wat leidt tot een toename van de NMDA-activiteit.

Hoe zit het met andere pesticiden en andere groepen betrokken chemische stoffen? Laten we de verschillende klassen chemicaliën één voor één bekijken.

Van de organochloor-pesticiden chloordaan, lindaan, dieldrin en aldrin is aangetoond dat ze de activiteit van GABA^A-receptoren verlagen (Gant e.a., 1987; Corrigan e.a., 1994; Cassidy e.a., 1994; Brannen e.a., 1998; Narahashi e.a.,

1998), 1998; Narahashi *et al.*, 1995) en het is bekend dat dit op zijn beurt leidt tot verhoogde NMDA-activiteit (Blaszczak en Turski, 1998; Watanabe *et al.*, 1995; Tusell *et al.*, 1992), zie **figuur 1**. In feite tonen dezelfde citaten aan dat een verhoogde NMDA-activiteit leidt tot een verhoogde activiteit (Blaszczak en Turski, 1998; Watanabe *et al.*, 1995; Tusell *et al.*, 1992). In feite tonen deze zelfde citaten aan dat aanvalsactiviteit geproduceerd door deze GABA^A antagonisten, – een stof die een respons blokkeert – waaronder deze pesticiden, wordt verlaagd of geblokkeerd door NMDA-antagonisten, wat aantoont dat de verhoogde NMDA-activiteit geproduceerd door dergelijke giftige stoffen een belangrijke causale rol speelt in het mechanisme van het opwekken van aanvallen. Omdat MCS betrekking heeft op de werking van kortdurende stressoren die chronische ziekte veroorzaken, kan het van speciaal belang zijn dat deze route chronische veranderingen in de hersenfunctie veroorzaakt die kunnen worden geblokkeerd door kortdurende onderbreking van de route (Kaindl e.a., 2008).

Pyrethroïde bestrijdingsmiddelen, die ook het begin zijn van gevallen van MCS, veroorzaken een langdurige opening van natriumkanalen (Narahashi *et al.*, 1995; Valentine, 1990; Wu en Liu, 2003; Bradberry *et al.*, 2005; Proudfoot, 2005). [005] Dit veroorzaakt op zijn beurt een verhoogde NMDA-stimulatie (Wu en Liu, 2003; Yu, 2006; Doble, 1996), zie Figuur 1. Type II pyrethroiden werken ook als GABA^A-antagonisten (Valentine, 1990) en daarom kan verwacht worden dat ze langs dezelfde weg werken als de organochloorpesticiden en dus ook langs die weg tot verhoogde NMDA-acti-

viteit leiden.

3.2 Organische oplosmiddelen, TRP receptoren en NMDA stimulatie

Het grootste raadsel van chemische activiteit in MCS is duidelijk hoe de enorme familie van organische oplosmiddelen werkt om gevallen van MCS te initiëren of gevoeligheids-symptomen uit te lokken bij diegenen die gevoelig zijn geworden. Deze chemicaliën zijn de belangrijkste groep chemicaliën die dagelijks reacties uitlokken bij MCS patiënten.

Ze worden ook wel vluchtige organische chemicaliën genoemd, maar het is duidelijk dat niet-vluchtige chemicaliën die via de huid worden ingenomen of geabsorbeerd ook reacties kunnen veroorzaken, dus de vluchtigheid is eerder belangrijk vanwege de meest voorkomende manier van blootstelling, inademing, dan dat het een essentieel onderdeel is van het mechanisme van gevoeligheid. Ik zal deze extreem grote groep chemische stoffen organische oplosmiddelen noemen, ook al dekt dat niet het hele spectrum van chemische stoffen. Pall en Anderson (2004) stelden dat het waarschijnlijke doelwit voor dergelijke organische oplosmiddelen in MCS de *vanilloïde* (transfer receptor potential) TRP-V1 receptor is, en presenteerden 12 verschillende soorten bewijs die pleitten voor een dergelijke TRPV1 rol in MCS.

Dat artikel was uitvoerig gedocumenteerd met 222 citaten en terwijl specifieke referenties worden gegeven voor een deel van deze discussie, wordt de lezer voor de rest terug-

verwezen naar dat artikel. Eén soort bewijs dat we presenteren is dat sommige oplosmiddelen waarvan bekend is dat ze betrokken zijn bij MCS, zoals *formaldehyde* en andere aldehyden, behoorlijk actieve TRPV1 *agonisten* – *activiteit verhoogt / vergroot* – waren, en een verscheidenheid aan alcoholen zijn vanilloïde agonisten en kunnen in het lichaam worden omgezet in nog actievere aldehyden via alcoholdehydrogenases. Het is bekend dat capsaïcine, de klassieke TRPV1 agonist, zowel hydrofobe gebieden als een waterstofbruggroep nodig heeft om als agonist te kunnen werken, wat suggereert dat strikt hydrofobe oplosmiddelen cytochroom P450 metabolisme nodig hebben om als vanilloïde agonist te kunnen werken, of synergetisch kunnen werken met een oplosmiddel dat wel een waterstofbruggroep heeft. Er zijn aanwijzingen van diermodellen van MCS, die ook diermodellen van Golfoorlogziekten zijn, voor dergelijke synergetische interacties van organische oplosmiddelen en verwante verbindingen (Research Advisory Committee on Gulf War Veterans Illnesses., 2004): in dat document werden 28 studies van synergetisch werkende stressoren beoordeeld, waarvan de meeste, maar niet alle, organische verbindingen waren.

Sommige mycotoxinen zijn bekende TRPV1 agonisten, dus het is mogelijk dat de rol van schimmels in MCS verklaard kan worden door de rol van de TRPV1 receptor. Chemische sensibilisatoren, waaronder tolueen diisocynaat (TDI) en eugenol, die lokale gevoeligheid veroorzaken voor een breed scala aan chemicaliën, zijn bekende TRPV1-agonisten. MCS patiënten melden vaak gevoeligheid voor chloor-

gas uit zwembaden of drinkwater, en chloor werkt in vivo als een TRPV1 agonist (Morris *et al.*, 2005), en veroorzaakt een irriterende reactie. [006] TRPV1-stimulatie veroorzaakt neurogene ontsteking en ook reactieve luchtwegaandoeningen (Geppetti *et al.*, 2008; Jia en Lee, 2007; Planells-Cases *et al.*, 2005; Costa *et al.*, 2008), vaak het reactieve luchtweg disfunctioneringssyndroom (RADS) genoemd, een vorm van astma die een reactie vertoont op een spectrum van chemische stoffen die vergelijkbaar of identiek zijn aan de stoffen die betrokken zijn bij MCS. Zowel RADS als neurogene ontsteking zijn vaak aspecten van MCS (Meggs, 1994; 1997).

Millqvist en haar collega's hebben een reeks artikelen gepubliceerd die aantonen dat MCS patiënten overgevoelig zijn voor *capsaïcine*, – rode chilipeper ook pleisters/zalf tegen jeuk – de klassieke TRPV1 agonist, wat opnieuw ondersteuning biedt voor een TRPV1 rol in MCS (Johansson *et al.*, 2002; Millqvist, 2000; Ternesten-Hasseus' *et al.*, 2002; Millqvist *et al.*, 2005; 2008). Veel onderzoeken hebben aangetoond dat behandeling met capsaïcine ertoe leidt dat de TRPV1-gestimuleerde cellen in verschillende delen van het lichaam glutamaat neurotransmitter vrijgeven, wat op zijn beurt leidt tot NMDA-stimulatie (10 van dergelijke onderzoeken worden aangehaald in **Pall en Anderson, 2004**). Deze studies bieden verdere ondersteuning voor de stelling dat elke klasse van chemische stoffen die betrokken is bij MCS leidt tot verhoogde NMDA stimulatie.

Er is een bijkomende parallel tussen MCS en TRPV1 stimulatie. MCS-patiënten hebben een fenomeen dat bekend staat

als desensibilisatie of maskering, waarbij chronische of herhaalde blootstelling aan chemicaliën op een laag niveau leidt tot een verminderde reactiviteit op chemische blootstelling (Ashford en Miller, 1998). Dit kan de basis zijn voor het gebruik van blootstelling aan chemicaliën op een laag niveau om MCS patiënten te behandelen (Weaver, 1996; Rea, 1997). Chronische of herhaalde blootstelling aan veel TRPV1 agonisten op een laag niveau leidt tot verminderde TRPV1 activiteit door een complexe reeks van veranderingen waarbij verhoogde intracellulaire calciumspiegels, complexe eiwitfosforyleringscontrole en waarschijnlijk receptorinternalisatie betrokken zijn (Szallasi en Blumberg, 1999; Itagaki *et al.*, 2004). Het desensibilisatie/maskering fenomeen dat gevonden wordt in MCS kan dus geheel of gedeeltelijk veroorzaakt worden door deze verlaagde TRPV1 activiteit.

Hoewel er veel eigenschappen zijn die wijzen op een rol van TRPV1 in MCS, is het nu duidelijk dat sommige interpretaties die Pall en Anderson (2004) gaven aan sommige relevante gegevens te beperkt waren. Er werd bijvoorbeeld beweerd dat TRPV1 primair verantwoordelijk was voor de sensorische irritatie (SI) respons, een respons die wordt opgewekt door chemische stoffen waaronder alkanen, alkylbenzenen, gehalogeneerde benzenen, gehalogeneerde alkylbenzenen, alcoholen, ketonen, ethers, aldehyden, formaldehyde, isocyanaten en chloor (Nielsen, 1991; Alarie *et al.*, 1998; Inoue en Bryant, 2005; Cometto-Muniz en Abraham, 2008), een breed scala aan chemische stoffen die ook betrokken zijn bij MCS. Het is nu duidelijk dat bij deze SI-res-

pons andere leden van de TRP-familie van receptoren betrokken zijn als belangrijke spelers, niet alleen TRPV1. Met name Bíró *et al.* (2007) bespreken bewijs voor een rol van TRPA1, TRPM8 en TRPV2, 3 en 4 receptoren in deze respons, naast TRPV1. Bautista *et al.* (2006) hebben specifiek de TRPA1 receptor betrokken bij de reactie op verschillende irriterende stoffen in het milieu. Veel van de TRP-receptoren spelen een rol in de reactie op xenobiotica (Nilius, 2007) en hoewel onze kennis hierover de laatste jaren snel is toegenomen, is deze ongetwijfeld nog onvolledig. Neurogene ontsteking en reactieve luchtwegaandoeningen, aspecten van MCS die hierboven en hieronder worden besproken, worden niet alleen veroorzaakt door TRPV1 stimulatie, maar ook door de werking van andere TRP receptoren (Geppetti *et al.*, 2008; Jia en Lee, 2007). Terwijl sommige chemische sensibilisatoren werken als TRPV1-agonisten, kunnen sensibilisatoren ook werken als TRPV3-agonisten (Xu *et al.*, 2006).

Anderen hebben gepleit voor een centrale rol van de SI-respons en de receptoren die betrokken zijn bij die respons in MCS (Skov en Valbjorn, 1987; Meggs, 1993; 1997; Anderson en Anderson, 1999a; 1999b; 2003; Millqvist *et al.*, 1999; Millqvist, 2000; 2008; Nordin *et al.*, 2005). In Pall en Anderson (2004) gebruikten we de desensibilisatierepons die veroorzaakt werd door chronische blootstelling op laag niveau aan capsaïcine of andere bonafide TRPV1-agonisten om te beoordelen of sommige oplosmiddelen die nooit getest waren als mogelijke TRPV1-agonisten een dergelijke activiteit zouden kunnen hebben. De redenering was dat als de respons op een chemische stof substantieel verlaagd was

na een behandeling met capsaïcine op een laag niveau, deze stof bestempeld zou moeten worden als een waarschijnlijke TRPV1 agonist, omdat de respons erop verlaagd was samen met de TRPV1 desensitisatie. Het is nu duidelijk dat desensitisatie van één TRP receptor vaak gepaard gaat met desensitisatie van andere receptoren. TRPV1 en TRPA1 kunnen bijvoorbeeld kruissensibilisatie ondergaan (Rohacs *et al.*, 2008; Ruparel *et al.*, 2008) en TRPM8 en TRPA1 desensibilisatie kan ook parallel plaatsvinden (Zanotto *et al.*, 2008). In een andere studie werd een reeks TRPC receptoren samen gedesensibiliseerd door een receptor internalisatieproces (Itagaki *et al.*, 2004). Het lijkt daarom waarschijnlijk dat sommige organische oplosmiddelen waarvan eerder in deze paragraaf is gesuggereerd dat het waarschijnlijke TRPV1 agonisten zijn, ook agonisten kunnen zijn van andere TRP familie receptoren.

Van de andere TRP-familie receptoren is TRPA1 de receptor die op basis van het huidige bewijsmateriaal waarschijnlijk een belangrijke rol speelt bij MCS. TRPA1 is verantwoordelijk voor de activiteit van een aantal verschillende zintuiglijke irriterende stoffen (Bautista *et al.*, 2006; Gerhold en Bautista, 2008), terwijl TRPV1 verantwoordelijk is voor andere. Voor een aantal van deze irriterende stoffen reageren de chemicaliën door omkeerbare covalente modificatie met de TRPA1 receptor (Hinman *et al.*, 2006). Tot de TRPA1 agonisten behoren bepaalde aldehyden, waaronder acroleïne en aldehydische bestanddelen van sigarettenrook (André *et al.*, 2008; Simon en Liedtke, 2008) en van MCS patiënten is algemeen bekend dat ze gevoelig zijn voor sigarettenrook

Formaldehyde, dat vaak betrokken is bij het initiëren van gevallen van MCS, bleek in een recente studie te werken via de TRPA1 receptor in een model van ontstekingspijn, in plaats van via de TRPV1 receptor (McNamara *et al.*, 2007).

[007] Van activering van de TRPA1 receptor is bekend dat het leidt tot het vrijkomen van de neurotransmitter glutamaat, wat weer leidt tot verhoogde NMDA activiteit (Kosugi *et al.*, 2007; Ding *et al.*, 2008). Gezien het feit dat een dergelijke verhoogde NMDA activiteit ook wordt veroorzaakt door TRPV1 receptorstimulatie, zoals hierboven besproken, zou het niet verrassend moeten zijn dat door organische oplosmiddelen veroorzaakte veranderingen in het zenuwstelsel in veel gevallen geblokkeerd of verminderd kunnen worden door NMDA antagonisten te gebruiken. Er zijn bijvoorbeeld een aantal reacties op blootstelling aan formaldehyde waarvan is aangetoond dat ze sterk worden vermindert door NMDA-antagonisten (Coderre en Melzack, 1992; McMahon *et al.*, 1993; Wiertelak *et al.*, 1994; Wang *et al.*, 1999).

Concluderend zijn er overtuigende overeenkomsten tussen de verschillende organische oplosmiddelen en gerelateerde chemicaliën die betrokken zijn bij MCS en de verschillende organische chemicaliën die betrokken zijn bij de SI-respons. Het lijkt waarschijnlijk dat de TRP-receptoren bij beide betrokken zijn, waarbij de twee meest waarschijnlijke leden van deze receptorfamilie die betrokken zijn bij chemische reacties in MCS en SI, gebaseerd op het huidige bewijs, de TRPV1- en TRPA1-receptoren zijn, die beide een toename

in glutamaatvrijlating en daaruit voortvloeiende NMDA-stimulatie kunnen veroorzaken. Deze verschillende gegevens suggereren daarom dat het voorgestelde patroon van chemische betrokkenheid bij MCS door verhoogde NMDA activiteit waarschijnlijk standhoudt voor de groep organische oplosmiddelen.

Voordat ik dit onderwerp van de duidelijke rol van TRP receptoren in MCS verlaat, moet ik de TRPM2 receptor bespreken die mogelijk een rol speelt in het versterken van reacties in MCS. Het is bekend dat de TRPM2 receptor gestimuleerd wordt door oxidanten, waaronder waterstofperoxide, waarbij een groot deel van de stimulatie geproduceerd wordt door adenosine difosfaat (ADP)-ribose, een signaalmolecuul waarvan de niveaus sterk verhoogd kunnen worden door oxidanten (Kuhn *et al.*, 2005; Fonfria *et al.*, 2004; Wilkinson *et al.*, 2008; Naziroglu, 2007; Buelow *et al.*, 2008; Lange *et al.*, 2008). De syntheseroute van poly(ADP)-ribose verloopt als volgt: oxidanten produceren inkepingen in DNA-strengen in de celkern, wat op zijn beurt kan leiden tot een enorme stimulatie van de poly(ADP)-ribose polymerase activiteit, waardoor poly(ADP)-ribosylering van chromosomale eiwitten ontstaat. Wanneer dit poly(ADP)-ribose vervolgens wordt gehydrolyseerd, produceert het vrije ADP-ribose dat als een signaalmolecuul werkt. Een oxidant die zeer actief is in dit proces is peroxylnitriet (ONOO-) (Pacher en Szabo, 2008), een molecule die volgens de auteur (zie hieronder) een sleutelrol speelt in MCS en verwante ziekten, en waarvan de synthese sterk verhoogd wordt door NMDA-stimulatie (besproken in Pall, 2002; Moncada en Bolanos,

2006; Brown en Bal-Price, 2003). Bijgevolg wordt voorspeld dat TRPM2 activiteit verhoogd is bij MCS en gestimuleerd wordt door chemische blootstelling. TRPM2 kan zowel direct als indirect leiden tot een **toename in de productie van NO en ONOO**, waardoor de al verhoogde niveaus van deze stoffen worden versterkt (zie Yamamoto *et al.*, 2008 voor discussie). Er zijn aanwijzingen dat een andere TRP-receptor, TRPM7, ook een rol kan spelen in dit proces (Miller, 2006). De rol van TRPM2 en mogelijk TRPM7 kan één van de interacties zijn die kunnen leiden tot de buitengewone chemische gevoeligheid van MCS-patiënten.

Er zijn aanwijzingen dat andere TRP receptoren verhoogd zijn in reactie op oxidanten en producten van oxidatieve stress biochemie, waaronder TRPV1 en TRPA1 (Taylor-Clark *et al.*, 2008; Bessac *et al.*, 2008; Andersson *et al.*, 2008; Trevisani *et al.*, 2007; Puntambekar *et al.*, 2005; Schultz en Ustinova, 1998; Ustinova en Schultz, 1994), maar deze effecten kunnen bescheidener zijn dan die op TRPM2. De effecten op TRPV1-receptoren maakt ze gevoeliger voor stimulatie door hun effectoren, terwijl bij TRPM2 oxidatieve stress werkt om het receptorkanaal onafhankelijk van een effector te openen en dus onder veel omstandigheden een grotere fysiologische respons kan veroorzaken.

3.3 Andere klaarblijkelijke initiatiefnemers en samenvatting van de rol van NMDA

Drie andere duidelijke veroorzakers van gevallen van MCS werden hierboven besproken: koolmonoxide, waterstofsulfide en kwik. Verhoogt een van deze de NMDA-activiteit?

Van koolmonoxide is bekend dat het een dergelijke verhoogde NMDA-activiteit veroorzaakt en NMDA-antagonisten blokkeren of verlagen de toxische reacties op blootstelling aan koolmonoxide (Thom *et al.*, 2004; Liu en Fechter, 1995; Penney en Chen, 1996; Ishimaru *et al.*, 1992). Waterstofsulfide kan ook een verhoogde NMDA-activiteit veroorzaken en ook hier worden de toxische effecten verlaagd door NMDA-antagonisten (Cheung *et al.*, 2007; Qu *et al.*, 2008; Kamoun, 2004). Kwik, dat werkt via zijn stofwisselingsproduct methyalkwik, werkt ook om de NMDA-activiteit te verhogen en ook hier wordt de toxiciteit van methyalkwik verlaagd door NMDA-antagonisten (Juarez *et al.*, 2005; Allen *et al.*, 2002; Faro *et al.*, 2002; Miyamoto *et al.*, 2001; Zhang *et al.*, 2003; Rossi *et al.*, 1997). Methyalkwik veroorzaakt deze verhoogde NMDA-activiteit ten minste gedeeltelijk door het transport van glutamaat, de belangrijkste fysiologische NMDA-agonist, te verminderen (Juarez *et al.*, 2005; Allen *et al.*, 2002).

Samenvattend hebben we dus bewijs dat alle zeven klassen van verbindingen waarvan bekend is dat ze gevallen van MCS initiëren, elk de NMDA-activiteit kunnen verhogen (figuur 1). Tenminste voor sommige leden van elke klasse onder bepaalde omstandigheden, kunnen NMDA-antagonisten de toxische reacties op elk van hen verlagen. Hoewel het bewijs dat één van deze stoffen in verband brengt met verhoogde NMDA-activiteit toeval kan zijn, versterkt het patroon van bewijs voor alle zeven stoffen het argument dat verhoogde NMDA-activiteit waarschijnlijk geen toeval is. In combinatie met de zes soorten bijkomend bewijs, bespro-

ken aan het begin van dit hoofdstuk, over de duidelijke rol van NMDA in MCS, kan men stellen dat er zeer substantieel bewijs is, niet alleen dat verhoogde NMDA-activiteit een rol speelt in MCS, maar ook dat chemicaliën waarschijnlijk indirect werken door deze NMDA-activiteit te verhogen.

[008] Er is uitgebreid bewijs dat verhoogde NMDA-activiteit leidt tot een toename van NO en ook van het oxidatieproduct ONOO- (besproken in Pall, 2002; Moncada en Bolanos, 2006; Brown en Bal-Price, 2003), en hieronder zal worden beargumenteerd dat alle drie deze factoren, NMDA-activiteit, NO en ONOO-, waarschijnlijk een belangrijke rol spelen in MCS.

HOOFDSTUK – 4

GENETISCH BEWIJS DAT CHEMISCHE BLOOT- STELLING OORZAKELIJK IS BIJ MCS

Het patroon van blootstelling aan chemicaliën voorafgaand aan gevallen van MCS en de gemeenschappelijke werkingswijze van deze chemicaliën in het verhogen van de NMDA-activiteit suggereert sterk dat deze blootstellingen oorzakelijk zijn. Men zou echter graag onafhankelijke bevestiging van causaliteit hebben. Zo'n onafhankelijke bevestiging komt van genetische studies naar de gevoeligheid voor MCS. Er zijn drie van dergelijke studies geweest, die elk bewijs leverden dat chemische stoffen een oorzakelijke rol spelen bij het ontstaan van gevallen van MCS (samengevat in Tabel 1).

De eerste studie die gepubliceerd werd, was die van Haley *et al.* (1999) over veteranen uit de Golfoorlog, inclusief diegenen die leden aan wat sommigen het Golfoorlogsyndroom hebben genoemd. Er zijn verschillende rapporten dat veteranen met het Golfoorlogsyndroom lijden aan MCS of een MCS-achtige ziekte (Proctor e.a., 2001; Reid e.a., 2001; Miller en Prihoda, 1999; Thomas e.a., 2006) en er zijn ook aanwijzingen dat ze lijden aan verwante ziekten als CVS en FM (Hoofdstuk 10 in Pall, 2001a; 2007a). De veteranen van de Golfoorlog werden blootgesteld aan meer dan een dozijn

stressfactoren die mogelijk een rol hebben gespeeld bij het ontstaan van hun ziekten (Hoofdstuk 10 in Pall, 2007a), waaronder blootstelling aan de giftige organische fosforverbindingen sarin en cyclosarin, die beide krachtige remmers van acetylcholinesterases zijn. Haley e.a. (1999) rapporteerden dat mensen met een vorm van het PON1-gen die hen minder goed in staat stelt om deze neurotoxische stoffen te metaboliseren, gevoeliger waren voor het ontwikkelen van de neurologische symptomen die het Golfoorlogsyndroom vormen. Dit levert substantieel bewijs dat sarin/cyclosarin een oorzakelijke rol heeft gespeeld bij het ontstaan van het Golfoorlogsyndroom en dat degenen die minder goed in staat zijn om deze giftige stoffen te ontgiften er daarom vatbaarder voor waren. Mackness *et al.* (2000) toonden aan dat Britse veteranen uit de Golfoorlog met een zelfgerapporteerd Golfoorlogsyndroom meestal een verlaagde activiteit hadden voor het enzym dat wordt gecodeerd door het PON1-gen, het paraoxonase-enzym, wat opnieuw wijst op een verband met de organofosforvergiftigingen. In dit geval werd echter niet aangetoond dat de lage activiteit werd veroorzaakt door de genetische polymorfismen van het PON1-gen, dus het argument voor causaliteit is zwakker dan in het onderzoek van Haley *et al.* (1999). Een ander onderzoek van dezelfde groep (Mackness *et al.*, 2003) toonde aan dat onder boeren die schapen dipten met een organofosfor bestrijdingsmiddel, boeren die een chronisch slechte gezondheid rapporteerden vaker drager waren van het PON1 allel dat zorgt voor een verlaagd metabolisme van dat bestrijdingsmiddel, in vergelijking met boeren die een goede gezondheid rapporteerden. Helaas werd de prevalentie van

MCS in deze twee groepen boeren niet onderzocht.

Er zijn twee onderzoeken gedaan die enigszins vergelijkbaar zijn met het onderzoek van Haley *et al.* (1999), waarin een groot aantal MCS-patiënten uit de burgerbevolking werd vergeleken met nietaangetaste controles (**tabel 1**). De eerste was de Canadese studie van McKeown-Eyssen *et al.* (2004) en de tweede, de Duitse studie van Schnakenberg *et al.* (2007). Elk van deze onderzoeken toonde aan dat drie verschillende polymorfe genen die betrokken zijn bij het metabolisme van chemische stoffen die anderszins betrokken zijn bij het ontstaan van MCS-gevallen, een statistisch significante invloed hebben op de gevoeligheid (**tabel 1**). In de studie van Schnakenberg *et al.* (2007) was er een extreem hoog niveau van statistische significantie voor elk van deze drie genen, zodat de kans dat je deze resultaten bij toeval krijgt als er geen echte correlatie is, minder dan één op 10^{11} is. In totaal werd in deze drie onderzoeken (Haley e.a., 1999; McKeown-Eyssen e.a., 2004; Schnakenberg e.a., 2007) gevonden dat vijf genen die helpen bij het bepalen van de snelheid van metabolisme van chemische stoffen die eerder betrokken waren bij MCS, statistisch significant samenhangen met de prevalentie van MCS; een zesde genetisch polymorfisme, voor het gen GSTT1 had alleen een statistisch significant effect in combinatie met specifieke allelen van andere betrokken genen (**tabel 1**). Een recent vergelijkbaar, maar veel kleiner onderzoek, ongeveer een kwart van de omvang van het onderzoek van McKeown-Eyssen *et al.* (2004) en een negende van de omvang van het onderzoek van Schnakenberg *et al.* (2007), vond geen statistisch

significante verschillen tussen duidelijke gevallen en controles (Wiesmuller *et al.*, 2008). Van de drie grotere onderzoeken hebben we een patroon van bewijs dat aantoonde dat genen die chemische stoffen metaboliseren die anderszins betrokken zijn bij het ontstaan van MCS, een aanzienlijke invloed hebben op de gevoeligheid om MCS te ontwikkelen. Deze resultaten ondersteunen de conclusie dat chemische stoffen die werken als toxische stoffen veel gevallen van MCS veroorzaken en dat die chemische stoffen in hun toxische vorm moeten zijn om zo te kunnen werken. Daarom zullen allelen van polymorfe genen die het metabolisme van deze chemicaliën verlagen of verhogen de vatbaarheid voor MCS beïnvloeden.

Tabel 1 Genetische polymorfismen die MCS-gevoeligheid beïnvloeden

Genen	Genstudie	Functie-chemisch metabolisme	Opmerkingen
PON1	H, M	Ontgifting van organische fosforverbindingen	—
CYP2D6	M	Hydroxylering van hydrofobe verbindingen	Hydroxylering van verbindingen zonder waterstof bindingsgroep leidt naar verwachting tot grotere activiteit als TRPV1-agonist
NAT2	M, S	Acetylering	Kan meer of minder activiteit veroorzaken, afhankelijk van de specifieke verbinding in kwestie
GSTM1	S	Zorg voor gereduceerd glutathion voor conjugatie	Zou ontgifting en uitscheiding moeten verhogen
GSTT1	S	Glutathionconjugatie	Moet de ontgifting en uitscheiding verhogen
GSTP1	S	Glutathionconjugatie	Dient de ontgifting en uitscheiding te verhogen; enige statistisch significante rol was in combinatie met specifieke allelen van andere genen

H. Haley et al. (1999); M. McKeown-Eyssen et al. (2004); S. Schnakenberg et al. (2007).

(Tabel.1 PON1 / CYP2D6 / NAT2 / GSTM1 / GSTT1 en GSTP1)

Eén punt dat benadrukt moet worden is dat genetische studies van dit type heel goed verschillende resultaten kunnen geven bij verschillende populaties, omdat populaties kunnen verschillen in chemische blootstelling of in de frequenties van de polymorfe allelen in hun genenpools. De genetische rollen die hier vermoedelijk bij betrokken zijn, zijn wat vaak

beschreven wordt als milieu X gen interacties. Een duidelijk voorbeeld hiervan komt uit studies naar de gevoeligheid voor autisme, waar de gevoeligheid voor autisme in de VS en Roemenië, maar niet in Italië blijkaar werd beïnvloed door het PON1-gen (Pasca *et al.*, 2006; D'Amelio *et al.*, 2005). De verschillen werden toegeschreven aan het veel hogere gebruik van organofosfor pesticiden in de VS en Roemenië dan in Italië (Deth *et al.*, 2008).

[009] Zijn er alternatieve interpretaties voor deze genetische gegevens, anders dan dat het metabolisme van deze chemische stoffen hun rol als toxische stoffen beïnvloedt bij het initiëren van gevallen van MCS? Er is een alternatief voor twee van de vijf genen, maar niet voor de andere drie (**tabel 1**). Het gen voor glutathionreductase heeft een zeer belangrijke rol in de beschermende reactie van het lichaam op oxidanten en oxidatieve stress, en het PON1-gen heeft een rol in het afhandelen van sommige lipideoxidatieproducten die worden geproduceerd door oxidatieve stress (Draganov en La Du, 2004), ten minste in lipoproteïnen in het bloed. Hieruit volgt dat de rollen van deze twee genen op een alternatieve manier geïnterpreteerd kunnen worden, maar die van de andere drie genen niet. De enige consistente interpretatie voor deze studies, als geheel, is dat chemische stoffen als toxische stoffen werken bij het ontstaan van gevallen van MCS. Door de snelheid van het metabolisme van deze chemicaliën te bepalen, helpen de genen de incidentie en prevalentie van MCS te bepalen.

Er is sterk, ik zou zelfs zeggen overtuigend, bewijs dat blootstelling aan chemische stoffen oorzakelijk is voor het

ontstaan van veel gevallen van MCS. Wat we moeten doen is bepalen welke fysiologische mechanismen waarschijnlijk betrokken zijn bij dit begin. Bovendien, omdat lage concentraties van gelijkaardige, zometer identieke chemische stoffen, gevoeligheidsreacties uitlokken bij mensen die al gevoelig zijn, is het waarschijnlijk dat gelijkaardige werkingsmechanismen betrokken zijn bij zulke chemische reacties op laag niveau.

HOOFDSTUK – 5

MCS IS NIET GEBASEERD OP EEN GEUR / RUIK RESPONS

De receptoren die betrokken zijn bij de reactie op chemische stoffen die hierboven besproken zijn, zijn niet de reukreceptoren (Axel, 2005; Buck, 2005), en toch zijn er veel beschrijvingen van MCS die het een reactie op 'geuren' noemen. Er is geen bewijs dat het olfactorische systeem hier een centrale rol speelt en er is aanzienlijk bewijs tegen een dergelijke rol. Ashford en Miller (1998) bespraken een aantal studies waar mensen met ernstige neusverstopping toch reageerden op chemische blootstellingen. Er zijn gevallen van MCS bij mensen zonder reukzin, d.w.z. mensen die lijden aan anosmie (Doty, 1994). Veel MCS-patiënten melden dat ze reageerden op momenten dat ze geen enkele chemische geur konden ruiken. Er zijn drie studies geweest van patiënten waarbij een neusklem werd gebruikt om de toegang van geurstoffen tot het neusepitheel te blokkeren en deze MCS patiënten reageerden nog steeds op chemische blootstelling (Joffres *et al.*, 2005; Millqvist and Lowhagen, 1996; Millqvist *et al.*, 1999). In een recente studie bleken hersengebieden die reageren op geuren bij MCS patiënten een verlaagde respons te hebben in vergelijking met controles, geen verhoogde respons (Hillert *et al.*, 2007). De auteur beweert niet dat het olfactorische mechanisme nooit beïn-

vloed is bij MCS-patiënten, maar eerder dat het geen essentiële rol speelt in het proces van chemische gevoeligheid en niet de focus zou moeten zijn van studies, wanneer we proberen de reacties van MCS-patiënten op chemische stoffen te beoordelen. We kijken naar een reactie op chemische stoffen, waarvan er veel geuren hebben, niet naar een reactie op geuren.

HOOFDSTUK – 6

PREVALENTIESCHATTINGEN

Sorg (1999) beoordeelde prevalentiestudies van MCS en concludeerde dat 'de prevalentie van ernstige MCS in de Verenigde Staten ongeveer 4% is'. Ze concludeert ook dat mensen met mildere chemische gevoeligheid ongeveer 15-30% van de Amerikaanse bevolking uitmaken. Verschillende recentere onderzoeken naar de prevalentie van MCS geven aanvullende informatie over dit onderwerp (Kreutzer *et al.*, 1999; Caress en Steinemann, 2003; 2004a; 2004b; 2005). Pall (2007a, hoofdstuk 11) schatte dat de prevalentie van ernstig MCS in de VS waarschijnlijk **ongeveer 3,5%** was, met veel grotere aantallen, misschien 12-25% in bescheiden mate. [010] Deze schattingen zijn iets lager dan de schatting van Sorg (1999). Er zijn weinig studies gedaan naar de prevalentie van MCS in andere landen, maar één studie uit Canada (Joffres *et al.*, 2001), Duitsland (Hausteiner *et al.*, 2005), Zweden (Johansson *et al.*, 2005) en Denemarken (Berg *et al.*, 2008) suggereert prevalenties van ruwweg 50-100% van die in de VS. Al deze studies suggereren dat MCS een aanzienlijke impact heeft op de volksgezondheid.

Caress en Steinemann (2003) schatten dat 1,8% van de hele Amerikaanse bevolking hun baan zijn kwijtgeraakt door chemische gevoeligheid, wat suggereert dat veel van de

zwaarder getroffen en werkloos of onderbezet zijn door hun MCS. Er zijn geen vergelijkbare cijfers met betrekking tot huisvesting, maar anekdotische rapporten suggereren dat de meest gevoelige personen vaak grote moeite hebben om een huis te vinden dat ze kunnen verdragen.

HOOFDSTUK – 7

CASUSDEFINITIES

Waarschijnlijk het beste overzicht en de beste vergelijking van verschillende casusdefinities voor MCS werd gepubliceerd door de Toronto groep (McKeown-Eyssen *et al.*, 2001). In dat overzicht vergeleken ze zeven verschillende voorgestelde gevalsdefinities, die van Randolph (1965), Cullen (1987), Thomson *et al.* (1985), de National Research Council, Board on Environmental Studies and Toxicology, Commission on Life Sciences (1992), Ashford en Miller (1998), Nethercott *et al.* (1993) en de consensus van 1999 (MCS Consensus Conference, 1999). Deze zijn niet gelijk op verschillende manieren van elkaar, met name in de vraag of de symptomen polysysteemisch – disfunctioneren van meerdere interne organen en systemen – moeten zijn, geassocieerd met meerdere organen, of de gevallen chronisch moeten zijn, of de gevallen verworven moeten zijn als gevolg van een of meer chemische blootstellingsgebeurtenissen en of de gevoeligheidsreacties moeten worden veroorzaakt door meerdere 'niet-verwante' chemische stoffen.

McKeown-Eyssen *et al.* (2001) vergeleken verschillende groepen patiënten met elkaar op hun geschiktheid voor elk van deze gevalsdefinities, met behulp van de vragenlijst van de Universiteit van Toronto. Ze vergeleken de casusdefini-

ties op verschillende manieren met behulp van deze gegevens, maar de meest cruciale vergelijking was misschien wel hoe goed een specifieke casusdefinitie in staat was om te discrimineren tussen patiënten uit de milieupraktijk en patiënten uit de huisartspraktijk. Volgens dat criterium waren de casusdefinitie van Nethercott *et al.* (1993) en de Consensus van 1999 de beste, met de hoogste *odds ratio* bij het vergelijken van deze groepen patiënten, waarbij beide odds ratio's van ongeveer 20 gaven. De 1999 Consensus casusdefinitie (MCS Consensus Conference, 1999) is de definitie die momenteel wordt gebruikt bij de bespreking van MCS op de Wikipedia site en is momenteel mogelijk de meest algemeen aanvaarde casusdefinitie.

Er moet worden opgemerkt dat het vergelijken van patiënten uit de arbeidsgeneeskunde met patiënten uit de huisartsenpraktijk ook hoge odds ratio's opleverde volgens deze twee casusdefinities, zij het lagere dan de eerder besproken vergelijking, wat suggereert dat blootstelling aan chemische stoffen op het werk vaak gevallen van MCS veroorzaakt, zoals gedefinieerd door deze twee casusdefinities (McKeown-Eyssen *et al.*, 2001).

Daarentegen had de casusdefinitie van Cullen (1987) slechts een odds ratio van ongeveer acht, veel lager dan die van Nethercott *et al.* (1993) of de 1999 Consensus casusdefinitie. De casusdefinitie van Cullen (1987) is bekritiseerd vanwege een aanvullend, misschien belangrijker punt van zorg: het vereist dat 'geen algemeen geaccepteerde test van fysiologische functie kan worden aangetoond die correleert met symptomen'. Zoals hieronder zal worden besproken, zijn er

echter een aantal van dergelijke tests gerapporteerd, tests van objectief meetbare reacties op chemische blootstelling op laag niveau. Er kan ook bezwaar gemaakt worden tegen deze specifieke eis van Cullen, omdat het in feite betekent dat we eeuwig onwetend moeten blijven over het etiologisch mechanisme van MCS. De auteur is dan ook van mening dat deze eis moet worden verworpen, zowel om empirische als om theoretische redenen.

Er is nog een andere kwestie die hier in overweging moet worden genomen, namelijk wat wel en wat geen deel zou moeten uitmaken van de definitie van een MCS-geval. Lacour et al. (2005) stelden dat alleen patiënten die last hebben van CNS-gerelateerde klachten als reactie op chemische blootstelling als echte MCS-patiënten moeten worden beschouwd. Zulke CNS-gerelateerde symptomen omvatten hoofdpijn, vermoeidheid, verwardheid en cognitieve disfunctie. Een mogelijke reden voor dit voorstel is dat Bell en anderen, zoals hieronder besproken, een CZS-mechanisme voor MCS hebben voorgesteld waarbij neurale sensitisatie in de hersenen betrokken is, zodat blootstelling aan chemische stoffen veranderingen veroorzaakt in de synaptische gevoeligheid in aanzienlijke gebieden van de hersenen. Lacour *et al.* (2005) rapporteerden dat zelfgerapporteerde klachten van MCS-patiënten het vaakst symptomen van het CZS omvatten, terwijl symptomen afkomstig van andere lichaamsregio's minder frequent voorkwamen. Er is iets voor te zeggen om een casusdefinitie voor MCS te gebruiken die patiënten zonder CNS-gerelateerde symptomen uitsluit. Laten we deze discussie afsluiten met een vergelijking van

de casusdefinitie van de consensus van 1999 (MCS Consensus Conference, 1999), die onmiddellijk hieronder wordt opgesomd, met een paar wijzigingen die de auteur ter overweging aan de lezer wil voorstellen:

1. Symptomen zijn reproduceerbaar bij herhaalde (chemische) blootstelling.
2. De aandoening houdt al geruime tijd aan.
3. Lage blootstellingsniveaus (lager dan voorheen of gewoonlijk werd getolereerd) resulteren in manifestaties van het syndroom (d.w.z. verhoogde gevoeligheid).
4. De symptomen verbeteren of verdwijnen volledig wanneer de veroorzakende chemische stoffen worden verwijderd.
5. Reacties treden vaak op bij meerdere, chemisch niet-verbante stoffen.
6. De symptomen omvatten symptomen van meerdere organen.

7.1 Suggestie #1

De grootste zorg hier is dat het niet duidelijk is wat chemisch niet gerelateerd betekent. Als het betekent dat er geen relatie is tussen deze chemicaliën, dan kan dat worden aangevochten, omdat ze allemaal kunnen werken om verhoogde NMDA activiteit te produceren. Ze beschrijven als chemisch divers is nauwkeuriger. Dit zou niet moeten veranderen hoe de casusdefinitie in de praktijk wordt gebruikt.

1. Symptomen zijn reproduceerbaar bij herhaalde (chemische) blootstelling.

2. De aandoening houdt al geruime tijd aan.
3. Lage blootstellingsniveaus (lager dan voorheen of gewoonlijk werd getolereerd) resulteren in manifestaties van het syndroom (d.w.z. verhoogde gevoeligheid).
4. De symptomen verbeteren of verdwijnen volledig wanneer de veroorzakende chemische stoffen worden verwijderd.
5. Reacties treden op bij meerdere, chemisch diverse stoffen.
6. De symptomen zijn afkomstig van meerdere organen.

7.2 Suggestie #2

Deze suggestie omvat de eis van betrokkenheid bij het CZS zoals voorgesteld door Lacour *et al.* (2005), en kan dus overeenkomen met wat sommigen beschouwen als het meest klassieke aspect van MCS. Ik ben er zeker van dat deze twee voorgestelde casusdefinities in de praktijk veel overlap zullen vertonen, omdat velen symptomen zullen hebben die afkomstig zijn van meerdere organen, waaronder de hersenen.

1. Symptomen zijn reproduceerbaar bij herhaalde (chemische) blootstelling.
2. De aandoening houdt al geruime tijd aan.
3. Lage blootstellingsniveaus (lager dan voorheen of gewoonlijk werd getolereerd) resulteren in manifestaties van het syndroom (d.w.z. verhoogde gevoeligheid).
4. De symptomen verbeteren of verdwijnen volledig wanneer de veroorzakende chemische stoffen worden verwij-

derd.

5. Reacties treden op bij meerdere, chemisch diverse stoffen.
6. Tot de symptomen behoren symptomen die voortkomen uit een duidelijke gevoeligheid voor het CZS, zoals chemisch opgewekte hoofdpijn, vermoeidheid, depressie, angst, geheugen- en concentratieproblemen en verwarring en cognitieve disfunctie.

Er zijn twee bijkomende kwesties die in overweging moeten worden genomen bij de beslissing of een bepaalde patiënt moet worden toegelaten tot een studie over MCS:

- ◆ Er is een enorme variatie in ernst tussen verschillende MCS-patiënten en objectieve veranderingen die duidelijk zijn bij meer ernstige MCS-gevallen, kunnen niet waarneembaar zijn bij meer bescheiden patiënten. Er is dan ook een argument om de toelating tot dergelijke studies te beperken tot misschien wel het meest getroffen kwart van dergelijke patiënten, mogelijk met behulp van de Miller Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (QEESI) vragenlijst (Miller en Mitzel, 1995; Miller en Prihoda, 1999) om de ernst te beoordelen. !
- ◆ Een andere kwestie is de schijnbare lokale aard van chemische reactiviteit bij MCS. Als men bijvoorbeeld kijkt naar reacties in de longen, moet men een onderscheid maken tussen patiënten die astma-achtige symptomen hebben en patiënten die dat niet hebben. Gelijkaardige verdelingen moeten gemaakt worden voor diegenen die beïnvloed lijken te zijn in andere specifieke gebieden van het lichaam.

HOOFDSTUK – 8

Het NO/ONOO-CYCLE-MECHANISME ALS HET AETIOLOGISCH MECHANISME VOOR MCS EN VERWANTE ILLNESSEN

Men denkt dat de vele raadselachtige kenmerken van MCS een nieuw ziekteparadigma vereisen om ze te kunnen verklaren. Dit argument is naar voren gebracht door Bronstein (1995), Miller (1999), Rowat (1998) en Arnetz (1999). Zelfs de MCS-scepticus Gots (1996) heeft betoogd dat elke fysiologische verklaring voor MCS een dergelijk nieuw ziekteparadigma vereist. Eerder in dit overzicht is een schijnbaar overtuigend argument aangevoerd dat chemische stoffen als toxische stoffen werken in MCS, waarbij ze via verschillende routes werken, maar waarbij ze elk een toename van de NMDA-activiteit veroorzaken. Het is goed vastgesteld dat NMDA stimulatie leidt tot een toename van **NO** en zijn oxidant product ONOO- (besproken in Pall, 2002; Moncada en Bolanos, 2006; Brown en Bal-Price, ~ 2003), zodat één van deze of al deze betrokken kunnen zijn bij het genereren van de eigenschappen van MCS.

Er zijn veel raadselachtige eigenschappen van MCS, die elk verklaard moeten worden door een voorgesteld nieuw paradigma. Eén daarvan is de relatie tussen MCS en verschillende andere gerelateerde chronische ziekten, waaronder CVS en FM en zelfs PTSS.

Vervolg tekst

=====

<https://www.lymeforum.nl/forum/viewtopic.php?t=1198>

De NO-ONOO cyclus bij neuro-degeneratieve ziektes

Bericht door Roel A » Do 15 Sep 2016, 15:28

In de medische wetenschap komt steeds vaker naar voren dat de NO-ONOO cyclus een belangrijke rol speelt bij neuro-degeneratieve aandoeningen zoals ME/CFS, MS, Parkinson, fibromyalgie, lyme, noem maar op. **De NO-ONOO cyclus is de mogelijke verklaring waarom er zoveel overlap in symptomen zit tussen al deze aandoening.** De factoren die bijdragen aan deze cyclus kunnen verschillen (de stressors) maar de verstoorde cyclus bepaald hoofdzakelijk de symptomen en afhankelijk van waar deze optreden in het lichaam ontstaat er een specifiek ziektebeeld. Althans dat is de theorie.

In het geval van Lyme zijn LPS en en chronische nf-kb activatie de belangrijkste stressors, maar er spelen vaak ongemerkt meer factoren een rol, en voor langdurig zieke patiënten kunnen dit er meer en meer worden naarmate het lichaam verder ontregeld raakt. Ontregeling van het detoxificatiesysteem leidt bijv. tot opeenstapeling van zware metalen en andere toxines, hetgeen de NO-ONOO cyclus nog verder verstoord.

De bedoeling van dit topic is niet om de gehele NO-ONOO cyclus uit te leggen. Daarvoor kun je kijken naar websites als:

<https://www.townsendletter.com/FebMarch2010/cureNO0210.html>

(Samenvatting van artikel Pall 2010)

Maar er valt een hoop meer over te vinden als je zoekt op google.

De reden waarom ik het wel op de voorgrond wil krijgen is omdat de NO-ONOO cyclus een belangrijke oorzaak is voor de symptomen die lymepatienten ervaren en het herstellen van deze cyclus potentieel kan bijdragen aan het herstel van de ziekte. Dit geldt dus niet alleen voor lyme.

Belangrijke elementen bij de verstoorde NO-ONOO cyclus zijn:

- Verstoorde NMDA receptor activiteit (glutamaat - GABA balans)
- Chronisch oxidatieve stress door peroxynitrite, resulterend in neurologische problemen en mitochondriële schade (energiehuishouding)
- NF-kB activering met resulterende cytokines, immuunactivatie en ontregeling van detoxificatie (zoals glutathione huishouding)
- BH4 uitputting
- Een vicieuze cirkel die zichzelf in stand houdt

Het leek me wel interessant om dit onderwerp aan te snijden en te kijken hoe andere lymepatienten hier tegenover staan. Een aantal interessante onderwerpen die ik op mijn pad tegen kwam zijn wellicht interessant om over te discussiëren, zoals:

- **De rol van B12 (hydroxocobalamin)** bij het onderdrukken van de oxidatieve stress door peroxynitrite: de mogelijke verklaring waarom megadosis **B12** behulpzaam is bij chronische ziekte terwijl er geen echte sprake is van tekorten? Zie bijv:

- <https://www.drmyattswellnessclub.com/B12MECFsarticle.htm>
- Hetzelfde geldt voor zaken als megadosis Vitamine C
- De rol van CBD olie bij het herstellen van de cyclus, zie ook mijn andere post in dit topic: [viewtopic.php?f=24&p=11420#p11420](https://www.drmyattswellnessclub.com/viewtopic.php?f=24&p=11420#p11420)
- De rol van methylatie en 5-MTHF/BH4 bij het herstellen van de cyclus
- De rol van veel Buhner kruiden en essential oils die impact hebben op oxidatieve stress onderdrukking en NF-kB vermindering. Allen hebben direct impact op de NO-ONOO cyclus. Denk aan knotweed, skullcap, cordyceps, maar ook eugenol (clove olie), EGCG, curcuma, noem maar op. En hier vind je er nog een hoop:
- [https://selfhacked.com/2014/10/02/nucle ... appa-beta/](https://selfhacked.com/2014/10/02/nucle...appa-beta/)
- De rol van dieet in de ondersteuning van antioxidanten en vermindering van stimulators van NMDA (zoals glutamaat)
- De rol van stress als trigger van de cyclus: via glutamaat en de NMDA receptor. Een reden waarom stressvolle gebeurtenissen in het leven aanleiding zijn tot terugval in het ziekteproces?
- Zonlicht en hitte dragen mogelijk ook bij aan de cyclus (zon via nf-kb, hitte via de vanilloid receptor), een reden waarom lymepatienten hier soms overgevoelig voor worden?

Anyway genoeg food for thought denk ik zo?

Ik ben benieuwd of er meer lymepatienten zich bezig houden met dit onderwerp en hoor graag jullie mening en ideeën!

=====

◀ Vervolg tekst

Verschillende onderzoeksgroepen hebben gepleit voor een gemeenschappelijk etiologisch mechanisme voor twee, drie of alle vier deze ziekten (Miller, 1999; Ziem en Donnay, 1995; Buchwald en Garrity, 1994; Clauw en Chrousos, 1997; Bell *et al.*, 1998a; Wessely *et al.*, 1999; Yunus, 2001; Pall, 2001a; Pall en Satterlee, 2001; Cohen *et al.*, 2002; Buskila en Cohen, 2007). Ze zijn allemaal comorbide met elkaar, ze delen een groot aantal symptomen en verschijnselen en ze hebben allemaal een gemeenschappelijk patroon van begin van de ziekte: gevallen van elk van hen worden vaak geïnitieerd door een kortdurende stressfactor, waaraan blootstelling wordt gevolgd door chronische ziekte. Een vierde gemeenschappelijk kenmerk van deze ziekten is dat de gevallen van elk van hen verbluffend variëren van patiënt tot patiënt, zodat we een verklaring nodig hebben voor deze variabiliteit.

Table 2 De stressfactoren die betrokken zijn bij het ontstaan van deze ziekten zijn samengevat

Ziekte	Stressfactoren die een rol spelen bij het ontstaan van de ziekte
Chronische vermoeidheid syndroom	Virale infectie, bacteriële infectie, blootstelling aan organofosforpesticiden , koolmonoxide blootstelling, ciguatoxinevergiftiging, fysiek trauma, ernstige psychologische stress, toxoplasmose (protozoaire) infectie, blootstelling aan ioniserende straling
Meervoudige chemische gevoeligheid	Blootstelling aan vluchtige organische oplosmiddelen, blootstelling aan organofosfor/carbamaat pesticiden , blootstelling aan organochloor pesticiden, blootstelling aan koolmonoxide; kwik pyrethroiden; waterstofsulfide;
Fibromyalgie	Lichamelijk trauma (vooral hoofd- en nekletsel), virale infectie, bacteriële infectie , ernstige psychologische stress, reeds bestaande auto-immuunziekte 2,
Posttraumatische stressstoornis	Ernstige psychologische stress , fysiek (hoofd)trauma

De vetgedrukte stressfactoren zijn de stressfactoren die het meest voorkomen bij die specifieke ziekte. Opgemerkt moet worden dat de meeste van deze stressoren betrokken zijn bij het ontstaan van meer dan één ziekte. Gewijzigd van de website van de auteur, met toestemming.

[012] Dus wat we nodig hebben, volgens dit standpunt, is

een gemeenschappelijk etiologisch mechanisme dat zowel de overeenkomsten als de verschillen tussen de gevallen van deze ziekten verklaart. Hieronder wordt een gedetailleerd model van deze vier multisysteemziekten gepresenteerd, waarbij de nadruk vooral ligt op hoe het zich bij MCS afspeelt, maar waarbij ook wordt geschetst hoe voorspelde variaties alle vier deze ziekten kunnen verklaren. Daarna en alleen daarna wordt het bewijsmateriaal besproken dat dit model voor MCS ondersteunt. Veel van deze discussie is afkomstig van de website van de auteur, met toestemming, en veel van het bewijs ervoor wordt geleverd in Pall (2007a) en andere publicaties (Pall, 2000; 2002; Pall en Anderson, 2004).

Kortdurende stressoren die deze vier ziekten duidelijk in gang zetten, zijn samengevat in Tabel 2. Je zult merken dat elk van deze ziekten geïnitieerd wordt door meerdere stressoren en dat deze initiatoren een verscheidenheid aan infecties, fysiek trauma, ernstige psychologische stress, blootstelling aan ioniserende straling en neurotoxinen zoals ciguatoxine omvatten, naast de verschillende chemische klassen die betrokken zijn bij het initiëren van MCS. Deze verschillende stressoren kunnen allemaal de NO-niveaus in het lichaam verhogen (Pall, 2007a; 2007b; 2008; zie hierboven voor MCS-initiatoren). Hoewel elk van deze stressoren die betrokken zijn bij het ontstaan van één of meer ziekten, het NO-niveau doet stijgen, werken verschillende stressoren niet via verhoogde NMDA-stimulatie. Met name virale, bacteriële en protozoaire infecties en ook blootstelling aan ioniserende straling werken via inductie van induceerbaar

stikstofmonoxide synthase (iNOS) in plaats van via NMDA-stimulatie; Activering van de NMDA-receptor werkt daarentegen door verhoging van het intracellulaire calciumniveau, dat op zijn beurt de twee calciumafhankelijke stikstofoxide-synthases (NOS), neuronaal (nNOS) en endotheliaal (eNOS), stimuleert (Pall, 2002; Moncada en Bolanos, 2006; Brown en Bal-Price, 2003). Het kan dus zo zijn dat voor het ontstaan van MCS een toename in NMDA-activiteit nodig is, maar het is duidelijk dat dit niet geldt voor het ontstaan van CVS en FM.

Hoe kan een kortdurende toename van NO dan een chronische ziekte veroorzaken? Er kan worden gesteld dat NO via zijn oxidatieproduct ONOO^- een complexe biochemische vicieuze cirkel in gang zet die vervolgens de oorzaak van ziekte is (Pall, 2000; 2001a; 2002; 2007a; 2007b), zie figuur 2. Bij elk van deze ziekten hebben we dus een initiële oorzaak, de kortdurende stressoren, en een voortdurende oorzaak, waarbij de voortdurende oorzaak verantwoordelijk is voor de eigenschappen van de chronische ziekte. De vicieuze cirkel die in gang wordt gezet door deze NO-verhogingen wordt getoond in Figuur 2 en draait om excessieve niveaus van NO en zijn oxidatieproduct ONOO^- .

Deze vicieuze cirkel wordt nu de NO/ ONOO^- cyclus genoemd (Pall, 2006; 2007a) (uitgesproken als no, oh no!), gebaseerd op de structuren van NO en ONOO^-). Elk van de pijlen in Figuur 2 vertegenwoordigt een of meer mechanismen waarmee een element van de cyclus de niveaus van een ander element van de cyclus verhoogt. Men denkt dat het chronische karakter van deze ziekten wordt veroorzaakt

door de NO/ONOO⁻ cyclus, die zich in de loop van de tijd voortplant via de mechanismen die door deze pijlen worden weergegeven. De meeste individuele mechanismen in de cyclus zijn gebaseerd op zeer goed gedocumenteerde biochemie (Pall, 2000; 2002; 2007a), wat de plausibiliteit van de cyclus als geheel ondersteunt. De elementen van de cyclus, zoals weergegeven in **figuur 2**, omvatten niet alleen NO en ONOO⁻, maar ook superoxide, oxidatieve stress, de transcriptiefactor NF-κB, de ontstekingsbevorderende cytokinen (rechtsboven), alle drie de NOSs en (iNOS, nNOS, eNOS), de intracellulaire calciumniveaus en twee typen receptoren die in neuronale en niet-neuronale cellen voorkomen, de NMDA-receptor (Pall, 2007a) en de verschillende TRP-receptoren (zie bovenstaande discussie; alleen de TRPV1 (vanilloïde) receptor wordt getoond in **Figuur 2**). [013] Er zijn 22 verschillende mechanismen die worden weergegeven door de verschillende pijlen, waarvan er 19 bewezen, goed geaccepteerde biochemie en fysiologie zijn (Pall, 2000; 2002; 2007a; Pall en Anderson, 2004).

Voor elk van de andere drie is er substantieel nieuw bewijs dat nog niet beschikbaar was toen dat deel van het boek van Pall (2007a) werd geschreven. De invloed van NO op de toename van superoxidegeneratie door de elektronentransportketen in mitochondria wordt nu steeds meer geaccepteerd (Moncada en Higgs, 2006). Het effect van oxidanten en oxidatieve stress op het verhogen van de activiteit van TRPV1 (vanilloïde receptor) en verschillende andere TRP-receptoren wordt nu ook ondersteund door veel substantiëler bewijs (zie bovenstaande discussie). En Chen *et al.* (2008)

hebben onlangs meer bewijs geleverd voor de invloed van ONOO^- op de elektronentransportketen in het mitochondrium, waardoor er meer superoxide wordt gegenereerd.

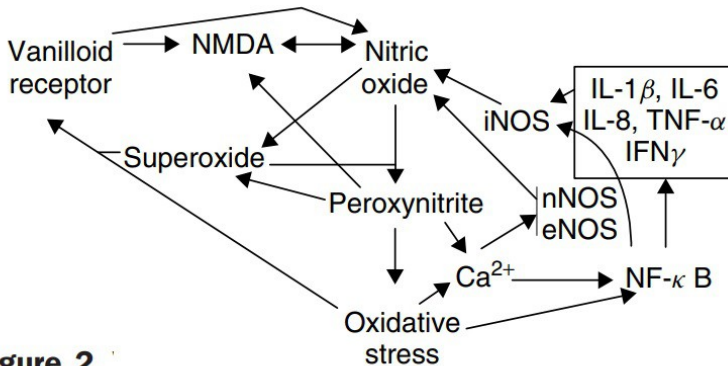


Figure 2

Vicieuze (NO/ONOO^-) cyclus diagram. Elke pijl vertegenwoordigt een of meer mechanismen waarmee de variabele aan de voet van de pijl het niveau van de variabele aan de kop van de pijl kan stimuleren. Het is te zien dat deze pijlen een reeks lussen vormen die elkaar mogelijk blijven stimuleren. Een voorbeeld hiervan is dat stikstofmonoxide peroxynitriet kan verhogen, wat oxidatieve stress kan stimuleren, wat $\text{NF-}\kappa\text{B}$ kan stimuleren, wat de productie van iNOS kan verhogen, wat op zijn beurt stikstofmonoxide kan verhogen. Deze lus alleen al vormt een potentiële vicieuze cirkel en er zijn nog een aantal andere lussen, schematisch weergegeven in de figuur, die samen een veel grotere vicieuze cirkel kunnen vormen. De uitdaging bij deze ziekten, volgens deze visie, is om dit hele patroon van verhogingen te verlagen om terug te keren naar een normaal bereik. Je zult zien dat de cyclus niet alleen de verbindingen stikstofmonoxide, superoxide en peroxynitriet omvat, maar ook een reeks andere elementen, waaronder de transcriptiefactor $\text{NF-}\kappa\text{B}$, oxidatieve stress, ontstekingsbevorderende cytokinen (in het kader rechtsboven), de drie verschillende vormen van de enzymen die stikstofmonoxide maken (de stikstofmonoxidesynthasen iNOS, nNOS en eNOS) en twee neurologische receptoren, de vanilloï-

de (TRPV1) receptor en de NMDA-receptor. (De figuur en de legenda zijn met toestemming overgenomen van de website van de auteur).

Chen *et al.* (2008) leveren ook belangrijk nieuw bewijs voor het mechanisme dat betrokken is bij het produceren van deze verhoogde superoxidegeneratie. Dus alle drie de eerder zwak ondersteunde mechanismen van de 22 worden nu aanzienlijk sterker ondersteund dan 2,5 jaar geleden. Er is een enorme hoeveelheid bewijs die het bestaan ondersteunt van de individuele mechanismen die worden voorgesteld om de NO/ONOO⁻ cyclus te vormen en het enige echt originele aspect ervan is de eenvoudige aanname dat het in elkaar past op de manier die men zou kunnen veronderstellen, gebaseerd op de individuele mechanismen.

Een groot deel van het mechanisme dat in **figuur 2** wordt geschetst is klassieke ontstekingsbiochemie - NF-κB acties, ontstekingscytokine inductie, iNOS inductie, leidend tot verhoogde NO, ONOO⁻ en oxidatieve stress, en de daaruit voortvloeiende mitochondriale disfunctie - al deze mechanismen worden in elke ontstekingsaandoening aangetroffen. Dit roept de vraag op of specifieke chronische ontstekingsziekten, en daar zijn er tientallen van, ziekten van de NO/ONOO⁻ cyclus kunnen zijn?

Er zijn twee aspecten van de NO/ONOO⁻ cyclus die niet uit figuur 2 naar voren komen. Beide voegen verder bewijs toe voor belangrijke individuele mechanismen, evenals de plausibiliteit van de totale cyclus:

1. ONOO⁻, superoxide en NO kunnen allemaal via bekende mechanismen de mitochondriale functie en daarmee de

productie van adenosinetrifosfaat (ATP) verlagen (Moncada en Bolanos, 2006; Keller *et al.*, 1998). Van ONOO^- is bekend dat het een aantal ijzerzwavel-eiwitten aantast, waaronder eiwitten die een belangrijke rol spelen in zowel de mitochondriale elektronentransportketen als in de citroenzuurcyclus, en het leidt ook tot disfunctie van de mitochondriën door tyrosinenitrering van eiwitten en andere mechanismen (Radi *et al.*, 2002; Cassina en Radi, 1996; Keller *et al.*, 1998). Van ONOO^- is ook bekend dat het inkepingen in chromosomaal DNA produceert, wat in sommige gevallen leidt tot massale stimulatie van poly(ADP)-ribosylering van chromosomale eiwitten, en omdat de precursor van deze poly(ADP)-ribose synthese NAD is, kan dit leiden tot massale depletie van NAD/NADH-pools en dientengevolge verlaging van het mitochondriaal energie-metabolisme (Szabo, 2003; Moncada en Bolanos, 2006). Superoxide en NO verlagen het energiemetabolisme ook via verschillende mechanismen. Ze kunnen beide een verlaagde activiteit van het enzym aconitase veroorzaken (Gardner *et al.*, 1997; Gardner, 1997; Castro *et al.*, 1994), net als ONOO^- . De cardiolipine in het binnenmembraan van het mitochondrium is zeer gevoelig voor lipide peroxidatie en superoxide dat wordt gegenereerd door de elektronentransportketen in het mitochondrium kan indirect zorgen voor een grote toename van deze lipide peroxidatie, wat leidt tot een verminderde activiteit van de complexen I, III en IV en dus een verminderde ATP generatie (Paradies *et al.*, 2001; *et al.*, 2002; Musatov, 2006). NO is een competitieve remmer van het enzym cytochroomoxidase (complex IV) en kan daarom de activiteit van de hele mitochondriale elektronentransportketen verlagen door de activiteit van het eindoxidase te verlagen

(Cassina en Radi, 1996; Galkin *et al.*, 2007). [014] De verlaagde ATP-productie die door deze combinatie van mechanismen wordt veroorzaakt, is niet alleen belangrijk bij het opwekken van symptomen als gevolg van de NO/ONOO⁻ cyclus, maar is ook belangrijk als onderdeel van de voorgestelde cyclus zelf; het is bekend dat de NM-DA-receptoractiviteit wordt geactiveerd door een verlaagde beschikbaarheid van ATP, via twee verschillende mechanismen die hieronder worden besproken. Bovendien is voor het handhaven van lage intracellulaire calciumniveaus veel energie nodig via Ca⁺²-ATPase en dus zal een lagere beschikbaarheid van ATP de intracellulaire calciumniveaus doen stijgen, een ander voorspeld aspect van de NO/ONOO⁻ cyclus.

2. Er zijn wederzijdse interacties tussen ONOO- en een co-factor voor de NOS, tetrahydrobiopterine (BH₄). ONOO⁻ oxideert BH₄, wat leidt tot BH₄-depletie en een dergelijke depletie leidt tot wat de gedeeltelijke ontkoppeling van alle drie de NOS'en wordt genoemd (Pall, 2007b; Milstien en Katusic, 1999; Kohnen *et al.*, 2001; Kuhn en Geddes, 2003). De ontkoppelde NOS'en genereren superoxide in plaats van NO. In weefsels en regio's van cellen met een hoge NOS-activiteit leidt gedeeltelijke ontkoppeling er dus toe dat aangrenzende enzymen NO en superoxide genereren, wat leidt tot een bijna onmiddellijke synthese van ONOO⁻. Op deze manier kunnen gedeeltelijk ontkoppelde NOS-enzymen collectief optreden als ONOO⁻ synthases (Delgado-Esteban *et al.*, 2002; Pall, 2007b). Het aldus gegenereerde ONOO⁻ zal meer BH₄ oxideren, wat leidt tot meer gedeeltelijke ontkoppeling. Deze gedeeltelijke ontkoppeling kan centraal staan in de hele NO/ONOO⁻ cy-

clus en leidt tot een verschuiving in de verhouding tussen NO en ONOO⁻. Deze verschuiving kan op meerdere manieren cruciaal zijn voor de cyclus, waaronder het genereren van een verhoogde activiteit van de transcriptiefactor NF-κB; terwijl ONOO⁻ leidt tot activering van NF-κB, verlaagt NO de activiteit van NF-κB en dus kan de verhouding tussen de twee cruciaal zijn bij het bepalen van de regulatoire respons van NF-κB (Pall, 2007b).

Beide aspecten van de NO/ONOO⁻ cyclus worden getoond in figuur 3, een veel completere figuur van de NO/ONOO⁻ cyclus. Hierin zie je de wederkerige relatie tussen ONOO⁻ (in de figuur afgekort tot PRN) en BH₄-depletie. Je zult ook de rol van ATP-depletie in de figuur zien. Een extra duidelijk aspect van de cyclus wordt getoond in de linkerbovenhoek van **Figuur 3**, aangegeven voor de TRP-receptoren, specifiek TRPV1, TRPA1 en TRPM2. TRPV1 en TRPA1 worden beide geactiveerd door de gevolgen van oxidatieve stress (Taylor-Clark *et al.*, 2008; Bessac *et al.*, 2008; Andersson *et al.*, 2008; Trevisani *et al.*, 2007; Puntambekar *et al.*, 2005; Schultz en Ustinova, 1998; Ustinova en Schultz, 1994), zoals hierboven besproken. Het transferreceptoreiwit TRPM2, dat hierboven is besproken, wordt sterk geactiveerd door oxidanten, waaronder vermoedelijk ONOO⁻, waarbij een dergelijke activering een instroom van intracellulair calcium veroorzaakt, waarvan wordt voorspeld dat het op zijn beurt de NO-synthese verhoogt. De rol van TRPM2 in de NO/ONOO⁻ cyclus werd voor deze publicatie nog niet voorgesteld, maar het zou wel eens een belangrijk aspect

van het cyclusmechanisme kunnen zijn.

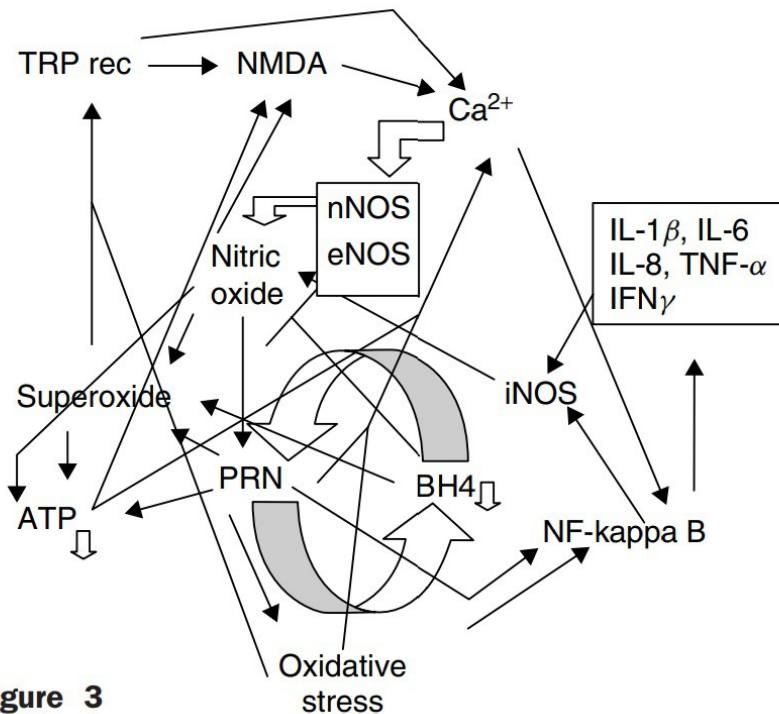


Figure 3

Een meer volledig schema van de NO/ONOO⁻ cyclus. Centraal in de figuur staan de wederzijdse interacties tussen peroxynitriet, afgekort PRN, en tetrahydrobiopterine (BH4) depletie. Ook is de ATP-depletie aangegeven die wordt veroorzaakt door peroxynitriet, superoxide en stikstofmonoxide. En in de linkerbovenhoek staat TRP voor de drie TRP-receptoren, TRPV1, TRPA1 en TRPM2, die elk via verschillende mechanismen worden gestimuleerd door oxidatieve stress. Elke pijl in de figuur staat voor een of meer mechanismen waarmee een element van de cyclus een ander element van de cyclus stimuleert. (Figuur en legenda zijn met toestemming overgenomen van de website van de auteur).

1. 1. Twaalf onderzoeken hebben aangetoond dat één of beide van twee geneesmiddelen die worden afgebroken om NO vrij te maken (nitroglycerine en nitroprusside) ervoor zorgen dat weefsels van zoogdieren verhoogde hoeveelheden NO aanmaken via alle drie de NOS'en (Hoofdstuk 1 in Pall, 2007a). Deze studies ondersteunen het bestaan van een vicieuze cirkel waarbij alle drie de NOS'en betrokken zijn, zoals voorspeld door de NO/ONOO⁻ cyclus, maar zeggen niets over andere aspecten van de cyclus.
2. 2. Verhoogde NMDA-activiteit kan in wezen alle elementen van de NO/ONOO⁻ cyclus verhogen die worden weergegeven in figuur 2 (hoofdstuk 3 in Pall, 2007a). NMDA-receptoractiviteit verhoogt direct de intracellulaire calciumniveaus wat leidt tot verhoogde NO-niveaus. Deze onderzoeken tonen aan dat de meeste elementen van de cyclus kunnen worden verhoogd door eenvoudigweg het intracellulaire calcium en NO te verhogen, waarmee bewijs wordt geleverd voor een cyclus die lijkt op of identiek is aan de NO/ONOO⁻ cyclus.
3. 3. Bij hyperalgesie diermodellen zijn alle in figuur 2 getoonde cycluselementen betrokken bij het opwekken van excessieve pijn in hyperalgesie (hoofdstuk 3 in Pall, 2007a). Het is moeilijk om deze betrokkenheid te verklaren, tenzij de cyclus al deze elementen met elkaar verbindt.

De etiologie van de NO/ONOO⁻ cyclus als verklaringsmodel is gebaseerd op vijf verschillende principes (Pall, 2006; 2007a; 2007b; Pall en Bedient, 2007):

1. Kortdurende stressoren die gevallen van multisysteem-ziekten in gang zetten, werken door het verhogen van de NO-synthese en de daaruit voortvloeiende niveaus van NO en/of andere cycluselementen.
2. Initiatie wordt omgezet in een chronische ziekte via vici-euze cirkelmechanismen, waardoor chronische verhoging van NO en ONOO⁻ en andere cycluselementen wordt geproduceerd en in stand gehouden. Dit principe voorspelt dat de verschillende elementen van de NO/ONOO⁻ cyclus verhoogd zullen zijn in de chronische fase van de ziekte.
3. Symptomen en verschijnselen van deze ziekten worden opgewekt door verhoogde NO-niveaus en/of andere belangrijke gevolgen van het voorgestelde mechanisme, dat wil zeggen verhoogde niveaus van ONOO⁻, NO, inflammatoire cytokinen, oxidatieve stress, verhoogde NMDA-, TRPV1-receptoractiviteit en/of andere aspecten van de cyclus.
4. Omdat de betrokken verbindingen NO, superoxide en ONOO⁻ vrij beperkte verspreidingsafstanden hebben in biologische weefsels en omdat de mechanismen die betrokken zijn bij de cyclus op het niveau van individuele cellen werken, zijn de fundamentele mechanismen lokaal.
5. Therapie moet zich richten op het omlaag brengen van de biochemie van de NO/ONOO⁻ cyclus.

Van deze principes hebben we hierboven 1 en 2 besproken.

Principe 3 voorspelt dat de symptomen en tekenen van ziekte kunnen worden opgewekt door verhoging van een of meer elementen van de cyclus. Enkele voorbeelden van hoe

symptomen en tekenen van ziekte verklaard kunnen worden door de cyclus worden hieronder besproken.

Principe 4 is zo belangrijk dat het een heel hoofdstuk (hoofdstuk 4) in beslag neemt in mijn boek (Pall, 2007a). Omdat NO, superoxide en ONOO^- , de drie chemische verbindingen die het meest centraal staan in de NO/ ONOO^- cyclus, een relatief korte halfwaardetijd hebben in biologische weefsels, verspreiden ze zich niet ver van hun plaats van herkomst in het lichaam. NO heeft de langste halfwaardetijd en verspreidt zich slechts ongeveer 1 mm van zijn oorsprong. Bovendien werken de meeste mechanismen die door de pijlen worden geïmpliceerd op cellulair niveau. Het gevolg van dit alles is dat de NO/ ONOO^- cyclus in één lichaamsweefsel verhoogd kan zijn, maar dat een aangrenzend weefsel weinig verhoging vertoont en daarom weinig invloed ondervindt van de cyclus. Deze lokale aard van de biochemie van de cyclus betekent dat we allerlei variaties in weefselimpact kunnen hebben van de ene patiënt tot de andere, wat op zijn beurt leidt tot allerlei variaties in symptomen en verschijnselen van het ene individu tot het andere. Deze opvallende variatie in symptomen van het ene individu tot het andere is herhaaldelijk vastgesteld bij deze ziekten en is een van de grote raadsels over deze groep ziekten. De variatie kan gemakkelijk worden verklaard door de lokale aard van het NO/ ONOO^- cyclusmechanisme. Principe 4 suggereert niet dat er geen systemische effecten zijn, maar eerder dat veel van de cycluseffecten lokaal zijn.

Principe 5 stelt dat de behandeling zich moet richten op het omlaag brengen van de biochemie van de NO/ ONOO^- cy-

clus. Met andere woorden, de therapie moet gericht zijn op het verlagen van de oorzaak van de ziekte en niet alleen op het behandelen van de symptomen. Dit is duidelijk een belangrijk principe voor zowel patiënten die aan deze ziekten lijden als voor gewetensvolle artsen die ze proberen te behandelen. Er is veel sterker bewijs voor principe 5 bij CVS en FM (hieronder besproken) dan bij de verwante ziekte MCS.

Deze vijf principes zijn als groep belangrijk om drie verschillende maar overlappende redenen:

- Samen vormen ze een in wezen compleet verklaringsmodel.
- Het passen bij elk van de vijf levert een heel ander soort bewijs op voor de causaliteit van de cyclus. Worden gevallen van de ziekte/ziekte gestart door agentia waarvan voorspeld wordt dat ze de cyclus starten? Zijn cycluselementen verhoogd in de chronische fase van ziekte? Kunnen de symptomen en tekenen van ziekte worden opgewekt door een of meer elementen van de cyclus? Is er bewijs voor een lokaal mechanisme? Kan de ziekte behandeld worden door agentia waarvan voorspeld wordt dat ze de cyclus omlaag brengen?
- Omdat de fit van elk van de vijf een heel ander soort bewijs levert voor de causaliteit van de cyclus, levert de fit van elk van de vijf een apart criterium op om te bepalen of een bepaalde ziekte een goede kandidaat is om een ziekte van de NO/ONOO⁻ cyclus te zijn.

Wat de auteur in zijn boek en elders heeft gedaan, is deze vijf criteria gebruiken om na te gaan of elke multisysteem-ziekte en ook een aantal andere ziekten goede kandidaten zijn om onder het mechanisme van de NO/ONOO⁻ cyclus te vallen. Het is dan ook de bedoeling om in een volgend deel van dit hoofdstuk elk van de criteria door te nemen om te zien hoe goed ze passen bij MCS.

Samenvattend zijn er drie verschillende soorten bewijs die de algemene opvatting ondersteunen dat het NO/ONOO⁻ cyclusmechanisme een belangrijk paradigma is voor menselijke ziekten.

1. De individuele mechanismen van de cyclus, voorgesteld door de pijlen in figuren 2 en 3, zijn bijna allemaal goed gedocumenteerd biochemisch en fysiologisch.
2. Er zijn drie algemene soorten bewijs voor het bestaan van de cyclus, dat wil zeggen bewijs dat niet gekoppeld is aan een specifieke ziekte of aandoening.
3. Er zijn een aantal ziekten/aandoeningen waarvan men kan beargumenteren, op basis van de mate waarin ze voldoen aan de vijf hierboven beschreven principes, dat ze goede kandidaten zijn voor opname in het NO/ONOO⁻ cyclus-paradigma.

8.1 Mechanismen van de NO/ONOO⁻ cyclus voor het ontstaan van gemeenschappelijke symptomen en ziektesymptomen

Er wordt algemeen beweerd dat deze multisysteemziekten en zelfs hun symptomen onverklaard zijn. Wil het mechanisme van de NO/ONOO⁻ cyclus aannemelijk zijn voor deze multisysteemziekten, dan moeten de symptomen en tekenen van ziekte verklaard kunnen worden als zijnde veroorzaakt door een of meer elementen van de cyclus. Dergelijke verklaringen zijn nodig voor zowel de specifieke symptomen en tekenen als de gemeenschappelijke symptomen en tekenen die hier worden besproken (tabel 3). In hoofdstuk 3 van Pall (2007a) wordt beschreven hoe deze gedeelde symptomen en verschijnselen kunnen worden veroorzaakt door de etiologie van de NO/ONOO⁻ cyclus. De in tabel 3 genoemde mechanismen worden niet gepresenteerd als bewezen mechanismen bij deze ziekten, maar het zijn plausibele mechanismen op basis van substantiële wetenschappelijke informatie. Elk van deze mechanismen komt slechts bij enkele patiënten met een multisysteemziekte voor, wat consistent is met de opvallende variatie in symptomen en verschijnselen die kenmerkend is voor deze ziekten. We kunnen zelfs stellen dat de bepalende symptomen en tekenen van CVS, MCS, FM en PTSS bij alle patiënten met elk van deze ziekten voorkomen omdat we ze nodig hebben voor de diagnose. Met andere woorden, we lijken een heel groot ziektespectrum te hebben dat we min of meer willekeurig hebben onderverdeeld via bepaalde symptomen.

HOOFDSTUK – 9

SAMENSMELTING VAN HET NO/ONOO⁻ CYCLUS-MECHANISME MET NEURALE SENSITISATIE EN ANDERE VERMEENDE MCS-MECHANISMEN

Hoewel wat de NO/ONOO⁻ cyclus is geworden redelijk complete verklaringen heeft opgeleverd voor ziekten als CVS en FM en ook voor een aantal andere, bekende ziekten (Pall, 2007a; Pall en Bedient, 2007), heeft het op zichzelf geen overtuigende verklaring opgeleverd voor de complexiteit van MCS (Pall en Satterlee, 2001). Pas in combinatie met een eerder MCS-model, het neurale sensitisatiemodel, werd een veel completere verklaring duidelijk.

Bell en haar medewerkers (Bell *et al.*, 1992; 1999a; 2001a) en anderen (Antelman, 1994; Rossi, 1996; Friedman, 1994; Sorg en Prasad, 1997) stelden een neurale sensitisatiemodel voor, waarbij chemicaliën werden voorgesteld om de neurale sensitisatie in de hersenen sterk te verhogen, vooral in het limbisch systeem. Het idee hierachter is dat als chemische stoffen kunnen werken om een dergelijke neurale sensitisatie te veroorzaken, waardoor de activiteit van synapsen in grote delen van de hersenen sterk toeneemt, dit het basismechanisme van MCS zou kunnen verklaren. Op deze manier zouden chemicaliën veranderingen kunnen veroorzaken in EEG activiteit (Lorig *et al.*, 1991; Bell *et al.*, 1999b; 2001b; Fernandez *et al.*, 1999; Muttray *et al.*, 1995) en ook in PET

scans van de hersenen (Heuser en Wu, 2001; Hillert *et al.*, 2007) en SPECT scans (Simon *et al.*, 1994; Heuser *et al.*, 1994; Fincher *et al.*, 1997a; 1997b) bij MCS. In 2000 was er een bijeenkomst van de New York Academy of Sciences die zich richtte op het voorgestelde neurale sensitisatiemechanisme voor MCS (Sorg en Bell, 2001) en het lijkt geen twijfel dat deze neurale sensitisatievisie op dat moment de meest invloedrijke visie was op een mogelijke fysiologische basis voor MCS. Ashford en Miller (1998) somden 10 overtuigende overeenkomsten op tussen MCS en neurale sensitisatie, die elk beschouwd kunnen worden als bewijs ten gunste van een neurale sensitisatiemodel.

Desondanks heeft de neurale sensitisatie interpretatie van MCS nooit verklaringen opgeleverd voor de werking van de verschillende klassen van chemische stoffen, noch voor de ruwweg 1000-voudige toename in chemische gevoeligheid die lijkt voor te komen bij veel MCS-patiënten, noch voor de overeenkomsten met CVS en verwante ziekten. Het bood wel een raamwerk om de chronische aard van chemische gevoeligheid te verklaren, namelijk langetermijnveranderingen in synaptische gevoeligheid.

Het belangrijkste mechanisme van neurale sensitisatie is dat van lange termijn potentiatie (LTP), het belangrijkste mechanisme dat betrokken is bij leren en geheugen. Het LTP-mechanisme is op een zeer selectieve basis betrokken bij het versterken van synaptische interacties in het proces van leren en geheugen, en de vraag die wordt opgeroepen door de mogelijke rol ervan in MCS is wat de gevolgen zullen zijn als chemische blootstelling leidt tot een massale activering

van dit proces?

In het proces van neurale sensitatie zijn bij veranderingen in elke synaps veranderingen in zowel de presynaptische als de postsynaptische neuronen betrokken. Het is bekend dat bij LTP, als sleutelementen in een complex algemeen mechanisme dat in het postsynaptische neuron wordt geactiveerd, verschillende elementen van de NO/ONOO⁻ cyclus betrokken zijn, met name NMDA-activiteit, NO en intracellulair calcium (Albensi, 2001; Bliss en Collingridge, 1993; Bennett, 2000; Platenik *et al.*, 2000; Dineley *et al.*, 2001; Prast en Phillippu, 2001; Cotman *et al.*, 1988). Superoxide, een ander element van de cyclus, speelt ook een rol, zij het een complexe (Knapp en Klann, 2002; Hu *et al.*, 2007). Verhoogde NMDA activiteit in het postsynaptische neuron heeft een rol, net als de toename in intracellulair calcium en NO geproduceerd door dergelijke NMDA stimulatie van het postsynaptische neuron (Albensi, 2001; Bliss en Collingridge, 1993; Bennett, 2000; Platenik *et al.*, 2000; Dineley *et al.*, 2001; Prast en Phillippu, 2001; Cotman *et al.*, 1988). NO, geproduceerd in het postsynaptische neuron, werkt als een zogenaamde retrograde boodschapper, diffundeert terug naar het presynaptische neuron en zorgt ervoor dat het activer neurotransmitters afgeeft, waaronder glutamaat, de belangrijkste fysiologische agonist van de NMDA-receptoren (Zhang en Snyder, 1995; Kuriyama en Ohkuma, 1995; Williams, 1996). LTP gaat niet alleen gepaard met een verhoogde glutamaatafgifte, maar ook met veranderingen in het postsynaptische neuron, waardoor de synapsen gevoeliger worden voor stimulatie.

Tabel 3 Verklaringen voor symptomen en tekenen

Symptoom/verschijnsel	Verklaring gebaseerd op de verhoogde stikstofmonoxide/peroxynitriettheorie
Energie metabolisme/mitochondriaal disfunctie	Inactivatie van verschillende eiwitten in het mitochondrion door peroxynitriet; remming van sommige mitochondriale enzymen door stikstofmonoxide en superoxide; NAD/NADH-depletie; cardiolipine-oxidatie
Oxidatieve stress	Peroxyntriet, superoxide en andere oxidanten
Veranderingen PET-scan	Energiemetabolisme disfunctie die leidt tot verandering transport van sonde; veranderingen in perfusie door stikstofmonoxide, peroxynitriet en isoprostanen; verhoogde neuronale activiteit in kortetermijnreactie op chemische blootstelling
SPECT-scan veranderingen	Depletie van gereduceerd glutathion door oxidatieve stress; perfusieveranderingen zoals onder PET-scan veranderingen
Lage NK-celfunctie	Superoxide en andere oxidanten die de NK-celfunctie verlagen
Andere immuundefunctie	Gevoeligheid voor oxidatieve stress; chronische verhoging van ontstekingscytokinen
Verhoogde cytokinen	NF-κB stimulering van de activiteit van ontstekingsbevorderende cytokinegenen
Angst	Overmatige NMDA-activiteit in de amygdala
Depressie	Verhoogd stikstofmonoxide leidt tot depressie; cytokinen en NMDA-verhogingen die stikstofmonoxide werken geheel of gedeeltelijk via
Woede	Excessieve NMDA-activiteit in de periaqueductale grijze regio van de middenhersenen
Cognitief/leren en geheugen disfunctie	Verlaagd energiemetabolisme in de hersenen, die zeer gevoelig zijn voor dergelijke veranderingen; overmatige NMDA-activiteit en stikstofmonoxide niveaus en hun effecten op leren en geheugen
Multiorganenpijn	Alle componenten van de cyclus spelen een rol, deels via stikstofmonoxide en verhoging van cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP)
Vermoeidheid	Stoornis energiemetabolisme
Slaapstoornissen	Slaap beïnvloed door inflammatoire cytokinen, NF-κB activiteit en stikstofmonoxide
Orthostatische intolerantie	Twee mechanismen: stikstofmonoxide-gemedieerde vasodilatatie die leidt tot bloedstuwning in het onderlichaam; stikstofmonoxide-gemedieerde sympathische zenuwstelsel disfunctie
Prikkelbare darm syndroom	Gevoeligheid en andere veranderingen door overmatige vanilloïde- en NMDA-activiteit, verhoogd stikstofmonoxide Intestinale permeabilisatie die leidt tot voedselallergieën
Dunne darm permeabilisatie leidend tot voedselallergieën	Permeabilisatie veroorzaakt door overmatig stikstofmonoxide, ontstekingscytokinen, NF-κB-activiteit en peroxynitriet; peroxynitriet werkt gedeeltelijk door stimulering van poly(ADP)-ribosepolymeerase-activiteit

Met toestemming overgenomen van de website van de auteur. Opgemerkt moet worden dat elk van deze mechanismen plausibel is en in de meeste gevallen goed gedocumenteerd onder bepaalde pathofysiologische omstandigheden, maar dat in de meeste gevallen hun rol bij het opwekken van deze symptomen bij deze multisysteemziekten niet is vastgesteld. De rol van gereduceerd glutathiondepletie bij het genereren van SPECT-scanveranderingen is gedocumenteerd in Jacquier-Sarlin e.a., 1996 en in Suess e.a., 1991.

Tabel 3 Verklaringen voor symptomen en verschijnselen Met toestemming overgenomen van de website van de auteur. Opgemerkt moet worden dat elk van deze mechanismen plausibel is en in de meeste gevallen goed gedocumenteerd onder bepaalde pathofysiologische omstandigheden, maar dat in de meeste gevallen hun rol in het opwekken van deze symptomen in deze multisysteemziekten niet vaststaat. De rol van gereduceerde glutathiondepletie bij het genereren van SPECT-scanveranderingen is gedocumenteerd in Jacquier-Sarlin e.a., 1996 en in Suess e.a., 1991.



[017]

Een punt dat moet worden gemaakt is dat we een opvallende convergentie hebben tussen de aangetoonde rol van elk van de chemische stoffen die betrokken zijn bij MCS, het produceren van verhoogde NMDA-activiteit, en de essentiële rol van NMDA-receptoren in LTP. Deze convergentie biedt daarom, voor de eerste keer, een verklaring voor dat patroon: alleen van chemische stoffen die leiden tot verhoogde NMDA activiteit kan verwacht worden dat ze een opregulatie van het LTP-mechanisme veroorzaken.

Terwijl de normale, zeer selectieve rol van LTP in leren en geheugen naar verwachting geen substantiële verhoging van de NO/ONOO⁻ cyclus met zich meebrengt, wordt verwacht dat een massale stimulatie van de NMDA-activiteit in substantiële delen van de hersenen, veroorzaakt door blootstelling aan chemicaliën, een substantiële verhoging van de NO/ONOO⁻ cyclus met zich meebrengt. De buitengewone chemische gevoeligheid die wordt waargenomen bij MCS, tenminste wat betreft de symptomen die verband houden met het CZS, kan dan worden veroorzaakt door de volgende meervoudige mechanismen:

1. De neurale sensitatisatie wordt in stand gehouden door zowel het standaard LTP-mechanisme als door de lokale verhoging van de NO/ONOO⁻ cyclus. Deze combinatie kan verergerd worden door een reeks mechanismen, die elk elementen van de NO/ONOO⁻ cyclus bevatten, zoals hieronder beschreven.
2. NO zal als een retrograde boodschapper verdere glutamaatgiftige door de presynaptische neuronen stimuleren.
3. Stoornissen in het energiemetabolisme veroorzaakt door ONOO⁻, superoxide en NO zorgen ervoor dat NMDA-receptoren overgevoelig worden voor stimulatie. Het is bekend dat een verstoorde energiestofwisseling een verlaagde membraanpotentiaal veroorzaakt, die er op zijn beurt voor zorgt dat de NMDA-receptoren in dergelijke cellen overgevoelig zijn voor stimulatie (besproken in Novelli *et al.*, 1988; Schulz *et al.*, 1997; Turski en Turski, 1993; Pall, 2002).
4. Stoornissen in het energiemetabolisme werken ook in op gliacellen die normaal gesproken snel extracellulair glutamaat verlagen via energieafhankelijk glutamaattransport. Verlaagd energiemetabolisme leidt dan tot verhoogd extracellulair glutamaat, wat weer leidt tot verhoogde NMDA stimulatie (Gadea en Lopez-Colome, 2001; Bliss *et al.*, 2004).
5. ONOO⁻ leidt tot een gedeeltelijke afbraak van de bloed-hersenbarrière, wat leidt tot een verhoogde chemische toegang tot de hersenen (besproken in Phares *et al.*, 2007; Pall, 2002; 2003). Kuklinski *et al.* (2003) hebben een afbraak van de bloed-hersenbarrière gerapporteerd bij MCS-patiënten en er is ook een diermodel van MCS waarin een soortgelijke afbraak is waargenomen (Ab-

del-Rahman *et al.*, 2002; Abu-Qare en Abou-Donia, 2003; Abou-Donia *et al.*, 2002b).

6. Veel van de chemische stoffen die betrokken zijn bij MCS worden gemetaboliseerd via cytochroom P450 activiteiten en het is bekend dat deze enzymen geremd worden door NO, wat mogelijk leidt tot een verhoogde accumulatie van de actieve chemische vormen (besproken in Pall, 2002).
7. Tot slot worden TRPV1, TRPA1 en sommige andere TRP-receptoren geactiveerd door de werking van oxidanten, zoals hierboven besproken, en organische oplosmiddelen en andere stoffen die via deze TRP-receptoren werken, zoals sommige schimmeltoxinen, zullen naar verwachting een verhoogde activiteit hebben door dergelijke TRP-receptoractivering.

Voorspeld wordt dat deze combinatie van meerdere mechanismen, die elk de werking van de andere mechanismen vermenigvuldigen, gemakkelijk de ruwweg 1000-voudige toename in gevoeligheid veroorzaakt die bij veel MCS-patiënten lijkt voor te komen. We hebben dus voor het eerst een hypothese die het laatste grote raadsel van MCS verklaart, namelijk hoe iemand deze verbazingwekkende toename in schijnbare gevoeligheid voor zo'n grote verscheidenheid aan chemicaliën kan krijgen. Dat gezegd hebbende, hoewel elk van deze mechanismen afzonderlijk goed gedocumenteerd is en we van sommige aspecten weten dat ze voorkomen bij MCS, is er momenteel geen bewijs beschikbaar dat rechtstreeks en overtuigend één van hen betreft bij het produceren van MCS-gerelateerde gevoeligheid. Dit is niet verras-

send, gezien het buitengewoon lage niveau van onderzoeks-
ondersteuning dat beschikbaar is geweest voor MCS-stu-
dies.

HOOFDSTUK – 10

PERIFERE GEVOELIGHEIDSMEECHANISMEN

MCS-patiënten hebben meestal niet alleen symptomen van centrale gevoeligheid die kunnen worden toegeschreven aan neurale sensitisatie/NO/ONOO⁻ cyclusmechanismen, maar ook perifere gevoeligheden. Ze hebben vaak chemische gevoeligheid in de bovenste luchtwegen, wat leidt tot rinitis-symptomen bij blootstelling aan chemicaliën op een laag niveau, ze hebben astma-achtige symptomen als reactie op blootstelling aan chemicaliën op een laag niveau, ze hebben huidgevoeligheden, waarbij verschillende huidpatronen betrokken zijn bij verschillende patiënten, ze hebben gevoeligheden in het maagdarmkanaal (GI) en er kan bijkomende orgaangevoeligheid gezien worden (Ashford en Miller, 1998). Dit zijn waarschijnlijk lokale gevoeligheidsmechanismen die verschillen van de gevoeligheid die van het CZS afgeleid is en die in de vorige paragraaf besproken is.

Meggs (1994; 1997), Meggs *et al.* (1996) en Bascom *et al.* (1997) en anderen hebben het ontstaan van gevallen van RADS beschreven, waarbij een soort astma wordt geïnitieerd door chemische blootstelling aan organische oplosmiddelen en andere irriterende stoffen en waarbij het patroon van de betrokken chemische stoffen gelijk of identiek is aan die welke betrokken zijn bij het ontstaan van MCS. RADS wordt gekenmerkt door een brede chemische gevoeligheid (Meggs, (1994; 1997); Meggs *et al.*, 1996; Bascom *et al.*, 1997; Krishna *et al.*, 1998), naast de meer algemeen bestu-

deerde gevoeligheden van astma, die voor allergenen, lichaamsbeweging en kou. Het gaat niet alleen om organische oplosmiddelen, maar ook om verschillende klassen pesticiden (Proudfoot, 2005; Hernandez *et al.*, 2008; Proskocil *et al.*, 2008; Fryer *et al.*, 2004). Sensibilisatie van de bronchiën als reactie op blootstelling aan chemische stoffen, inclusief blootstelling aan organische oplosmiddelen en pesticiden en ook andere irriterende stoffen, zijn mogelijk vaak betrokken bij het veroorzaken van beroepsastma (Jeebhay en Quirce, 2007; Gautrin *et al.*, 1994). Interessant is dat gevallen van astma blijkbaar ook geïnitieerd kunnen worden, niet alleen door organische oplosmiddelen of pesticidechemicaliën, maar ook door blootstelling aan schimmeltoxinen in door schimmel aangetaste 'zieke gebouwen', nog een overeenkomst met MCS (Sahakian *et al.*, 2008; Lee, 2003; Mahmoudi en Gershwin, 2000). Reactieve luchtwegaandoeningen kunnen dus gezien worden als een gemeenschappelijk aspect van MCS, met een opvallend gelijkaardig patroon van chemische stoffen die betrokken zijn bij het initiatieproces.

Naast RADS bestaat er ook het Reactive Upper Airways Dysfunction Syndrome (RUDS), waarbij chemische gevoeligheid geïnitieerd wordt door eerdere blootstelling aan chemische stoffen en ontstekingsreacties veroorzaakt in de bovenste luchtwegen, wat leidt tot rhinitissymptomen en ultrastructurele veranderingen (Meggs, 1994; 1997; Meggs *et al.*, 1996). Gelijkaardig aan RADS en RUDS bestaat er ook een reactief intestinaal dysfunctiesyndroom (RIDS), waarbij blootstelling aan chemische stoffen intestinale chemische gevoeligheid kan veroorzaken (Lieberman en Craven,

1998).

[019] Perifere gevoeligheid in de huid, longen, bovenste luchtwegen, maagdarmkanaal en andere weefsels roept de vraag op hoe het mechanisme van gevoeligheid kan verschillen van dat van de centrale gevoeligheid die hierboven besproken is? Het lijkt waarschijnlijk, gezien het vergelijkbare spectrum van chemische stoffen die in ieder geval betrokken zijn bij de RADS/luchtweg respons, dat er ook een NMDA-stimulatieroute bij betrokken is. Er is bewijs voor een buitensporige rol van NMDA bij astma (Hirota en Lambert, 1996; Overstreet en Djuric, 1999; Dickman *et al.*, 2004; Hoang *et al.*, 2006; Said *et al.*, 2001) en ook voor een rol van NMDA bij huidgevoelighedsreacties geproduceerd door formaldehyde (Elliott *et al.*, 1995; Coderre en Melzack, 1992). Bij MCS patiënten lijkt de NMDA antagonist dextromethorphan gevoelighedsreacties te verlagen, niet alleen geassocieerd met centrale gevoeligheid, maar ook geassocieerd met perifere gevoeligheid (Dudley, 1998). Inname van glutamaat bij MCS patiënten lijkt symptomen te veroorzaken die geassocieerd zijn met perifere gevoeligheden, niet alleen centraal (Miller en Prihoda, 1999; Ross, 1997). Al deze observaties suggereren een NMDA mechanisme in perifere gevoeligheid, hoewel de sterkte van het bewijs hiervoor relatief zwak is. Het lijkt echter redelijk, gezien het brede scala aan chemische stoffen die betrokken zijn bij deze perifere gevoelighedsreacties, en de bekende werking van deze chemische stoffen als veroorzakers van NMDA-stimulatie, dat NMDA-receptorstimulatie betrokken kan zijn bij perifere gevoeligheid, net als bij centrale gevoelig-

heid.

Welke mechanismen zijn dan waarschijnlijk betrokken bij het opwekken van perifere gevoeligheid? Het is duidelijk dat van de zeven mechanismen die worden gepostuleerd voor centrale gevoeligheid, er één, het afbreken van de bloed-hersenbarrière, niet betrokken kan zijn en een tweede, de rol van NO als retrograde boodschapper, waarschijnlijk niet betrokken is. De andere vijf kunnen echter wel een rol spelen. Ook andere mechanismen kunnen een rol spelen. Meggs heeft biopsiestudies gepubliceerd van chemisch gevoelige perifere weefsels die suggereren dat neurogene ontsteking een belangrijke rol speelt bij het opwekken van de gevoeligheid van deze perifere weefsels (Meggs, 1993; 1997; Bascom *et al.*, 1997). Neurogene ontsteking wordt naar verwachting gegenereerd door elementen van de NO/ONOO⁻ cyclus, waaronder TRPV1-activiteit, NF-κ-B-activiteit en NO (Leffler *et al.*, 2008; Kajekar *et al.*, 1995; Yonehara en Yoshimura, 1999; Ruocco *et al.*, 2001; Pall en Anderson, 2004; Lieb *et al.*, 1997; Lin *et al.*, 2007) en vanwege de ontstekingsreacties wordt verwacht dat deze op hun beurt de cyclus stimuleren. Mastcelactivatie, een aspect van neurogene ontsteking (Ruocco *et al.*, 2001; Hu *et al.*, 2008; Costa *et al.*, 2008), is gerapporteerd als betrokken bij MCS (Heuser, 2000; 2001), en observaties die verdere ondersteuning bieden voor mastcelactivatie in MCS zijn geleverd door Kimata (2004) en Elberling *et al.* (2007). Dergelijke mastcelactivatie door chemische blootstelling zal naar verwachting ook de cyclus verergeren door verhoging van ontstekingscytokines en andere mechanismen. Mastcelactivatie

wordt naar verluidt gestimuleerd door activering van TRPV1 en ook door NF- κ B (Hu *et al.*, 2008; Kempuraj *et al.*, 2003; Lee *et al.*, 2007), beide elementen van de NO/ONOO⁻cyclus.

Samenvattend hebben we een aantal lokaal werkende mechanismen die naar verwachting synergetisch met elkaar samenwerken om hoge niveaus van perifere chemische gevoeligheid te produceren:

1. Chemische stimulatie van delen van het lichaam met verhoogde NO/ONOO⁻ cyclus activiteiten.
2. Verlaagde mitochondriale functie die leidt tot verhoogde NMDA-receptoractiviteit.
3. Verlaagde mitochondriale functie leidt tot verlaagd lokaal glutamaattransport en daardoor tot verhoogde NMDA-stimulatie.
4. NO remming van lokale cytochroom P450 activiteit en daardoor verlaagd metabolisme van chemicaliën die betrokken zijn bij chemische gevoeligheid.
5. Lokale oxidatieve stress en verhoging van ONOO⁻, wat leidt tot verhoogde activiteit van TRPV1, TRPA1, TRPM2 en mogelijk andere TRP-receptoractiviteiten, wat leidt tot zowel verhoogde chemische gevoeligheid via deze receptoren als versterking van de ontstekingsreactie door TRPM2.
6. Neurogene ontsteking, deels veroorzaakt door TRPV1 stimulatie en NO, wat op zijn beurt leidt tot verhoogde ontsteking.
7. Mastcel activatie, deels veroorzaakt door TRPV1 stimula-

tie en NF- κ B activiteit, wat weer leidt tot verhoogde ontsteking.

Benadrukt moet worden dat, hoewel deze individuele mechanismen goed gedocumenteerd zijn, hun oorzakelijke rol in het veroorzaken van lokale perifere chemische gevoeligheid bij MCS voor de meeste mechanismen niet gedocumenteerd is en dat voor de andere mechanismen verder substantieel onderzoek nodig is. Op dit moment moeten ze worden gezien als plausibele voorspellingen van het NO/ONOO⁻ cyclusfusiemodel die op hun beurt plausibele verklaringen opleveren voor de perifere gevoeligheden die worden gevonden bij MCS.

HOOFDSTUK – 11

HET NO/ONOO⁻ cyclus MECHANISME ALS VERKLARING VOOR VOORHEEN ONVERKLAARDE MCS EIGENSCHAPPEN

De titel van het boek *Explaining 'Unexplained Illnesses'* (Pall, 2007a) van de auteur is duidelijk een uitdaging aan diegenen die herhaaldelijk hebben beweerd dat deze hele groep van multisysteemziekten onverklaard is, en het lijdt geen twijfel dat MCS de meest uitdagende van deze groep ziekten is om te verklaren. Kuhn maakt in zijn beroemde boek *The Structure of Scientific Revolutions* duidelijk dat nieuwe wetenschappelijke paradigma's, ontwikkeld vanuit wat hij 'revolutionaire wetenschap' noemt (in tegenstelling tot 'normale wetenschap'), in grote mate worden beoordeeld op hoe goed ze voorheen onverklaarde eigenschappen verklaren van de wetenschappelijke fenomenen waarop het paradigma naar verwachting van toepassing is. [020] Dat wil zeggen, men kijkt niet alleen naar de beschikbare gegevens en hoe goed die het voorgestelde nieuwe paradigma ondersteunen, maar men moet ook zorgvuldig kijken naar hoe goed het de vele relevante, maar voorheen onverklaarde eigenschappen verklaart.

Gezien de eerdere uitdagingen bij het verklaren van MCS, moet men zich afvragen hoe goed het NO/ONOO⁻ cyclusfusiemodel voor MCS de vele voorheen raadselachtige eigenschappen verklaart. Ik zal er 12 één voor één behandelen in

een vraag-en-antwoord formaat. Er worden citaten gegeven om zaken te documenteren die hierboven niet zijn gedocumenteerd.

1. Hoe kunnen zoveel verschillende chemische stoffen een gemeenschappelijke reactie veroorzaken, namelijk het initiëren van gevallen van MCS en ook reacties uitlokken bij mensen die al chemisch gevoelig zijn? Door in te werken langs verschillende routes om een reeks gemeenschappelijke reacties te produceren, met name verhoogde NMDA-activiteit, intracellulair calcium, NO en ONOO⁻.
2. Waarom is MCS chronisch? Omdat de NO/ONOO⁻ cyclus zichzelf in de loop van de tijd voortplant en waarschijnlijk ook door veranderingen op lange termijn in de synapsen van de hersenen, wat leidt tot neurale sensitisatie.
3. Hoe kunnen MCS patiënten zo uitzonderlijk gevoelig zijn voor blootstelling aan chemicaliën op een laag niveau, waarbij velen naar schatting 1000 keer gevoeliger zijn dan normaal? Mogelijk door een reeks mechanismen in de hersenen waarvan voorspeld wordt dat ze leiden tot veranderde neurale sensitisatie op lange termijn, verhoogde sensitisatie op korte termijn, verhoogde niveaus van neurotransmitter (glutamaat) en verhoogde chemische accumulatie. Bij perifere gevoeligheid kunnen ook enkele van deze mechanismen betrokken zijn en mechanismen zoals neurogene ontsteking en mastcelactivatie. Twee van de transient receptor potential receptoren kunnen ook een rol spelen in het versterken van gevoeligheidsreacties. Het is door een combinatie van dergelijke mechanismen, die synergetisch met elkaar werken, dat een dergelijke gevoeligheid op hoog niveau kan worden geproduceerd.

4. Waarom is MCS comorbide met ziekten/aandoeningen zoals CVS, FM, PTSS, tinnitus en astma? Mogelijk omdat dit allemaal NO/ONOO⁻ cyclusmechanismen kunnen zijn en elk van hen zeker elementen van de NO/ONOO⁻ cyclus in hun etiologie betreft.
5. Hoe kunnen verschillende organische oplosmiddelen betrokken zijn bij MCS? Waarschijnlijk door het stimuleren, direct of via hun stofwisselingsproducten, van verschillende TRP-receptoren, waaronder de TRPV1- en TRPA1-receptoren. Deze zelfde groep receptoren is betrokken bij de SI-respons op een vergelijkbare of identieke reeks organische oplosmiddelen.
6. Waarom verschillen de symptomen zo van patiënt tot patiënt? Omdat de NO/ONOO⁻ cyclus fundamenteel lokaal is, zodat men zowel kwantitatief als kwalitatief variabele weefselimpact kan hebben bij verschillende patiënten. Ditzelfde mechanisme leidt tot vergelijkbare variabiliteit bij CVS, FM en PTSS.
7. Verschillende onderzoeksgroepen hebben een duidelijk verminderde activiteit van de porfyriene biosynthese gerapporteerd, wat leidt tot accumulatie van verbindingen die afgeleid zijn van tussenproducten bij meerdere stappen in deze route (Downey, 2001; Matthews, 1998; Morton, 1997; zie ook Hahn en Bonkovsky, 1997). Hoe kunnen deze meerdere stappen in de pathway verlaagd worden? Waarschijnlijk vanwege de rol van NO in het reguleren van deze route (Kim *et al.*, 1995; Rafferty *et al.*, 1996) en mogelijk omdat de laatste stap in de route een ijzer-zwavel-eiwit is (Dailey *et al.*, 2000) en zulke ijzerzwavel-eiwitten vaak worden geïnactiveerd door ONOO- of NO (Soum *et al.*, 2003).

8. Hoe kan neurogene ontsteking betrokken zijn bij MCS? Waarschijnlijk omdat NO/ONOO⁻ cycluselementen, waaronder TRPV1-receptoractiviteit en NO, neurogene ontsteking kunnen stimuleren.
9. Hoe kan mastcel activatie betrokken zijn bij MCS (Pall, 2003)? Waarschijnlijk omdat zowel TRPV1 receptoractiviteit als NF-κB mestcellen kunnen stimuleren.
10. Er is aangetoond dat herhaalde of continue blootstelling aan organische oplosmiddelen op een laag niveau kan leiden tot desensibilisatie/masking van de MCS respons (Ashford en Miller, 1998). Welk mechanisme is hierbij betrokken? Waarschijnlijk door de verlaging van de TRPV1 en andere TRP receptor activiteit als reactie op een dergelijke blootstelling aan veel TRPV1 agonisten (besproken in Pall en Anderson, 2004; Szallasi, 2002). Interessant is dat de TRPA1 receptor, waarvan hierboven ook is gesuggereerd dat deze betrokken is bij de reactie op organische oplosmiddelen in MCS, ook wordt gedownreguleerd onder deze omstandigheden (Akopian *et al.*, 2007), wat consistent is met een rol voor deze receptoren in maskering/desensibilisering. De desensibilisatie voor zeer kleine hoeveelheden xenobiotica die worden toegepast als onderdeel van een therapeutisch programma (Weaver, 1996; Rea, 1997) kan ook worden veroorzaakt door ditzelfde proces.
11. Hoe kunnen schimmels in 'sick-building-situaties' gevallen van MCS initiëren? Waarschijnlijk omdat mycotoxinen ontstekingsreacties veroorzaken en sommige mycotoxinen de TRPV1 receptor kunnen stimuleren.
12. Hoe moet MCS behandeld worden? Door het vermijden van chemische stoffen en het gebruik van middelen die

aspecten van de NO/ONOO⁻ cyclus verlagen, waaronder antioxidanten die de productie van NO, ONOO- en superoxide verlagen, middelen die de mitochondriale functie verbeteren, middelen die de ontstekingsbiochemie verlagen, middelen die excitotoxiciteit verlagen, waaronder overmatige NMDA-activiteit en middelen die BH4 helpen herstellen.

[021] Uit het bovenstaande blijkt dat er voor elk van deze raadselachtige vragen redelijke verklaringen zijn afgeleid van het NO/ONOO⁻ cyclusmechanisme, zoals dat van toepassing is op MCS. Voorheen had, voor zover ik kan nagaan, slechts één ervan een goede verklaring: de chronische aard van MCS zou verklaard kunnen worden door de synaptische veranderingen op lange termijn die veroorzaakt worden door neurale sensitisatie, maar zelfs hier is dit waarschijnlijk slechts een deel van de verklaring en is het waarschijnlijk dat er nog andere mechanismen van de NO/ONOO⁻ cyclus bij betrokken zijn.

HOOFDSTUK – 12

DIERMODELGEGEVENS OVER VERSCHILLENDE ASPECTEN VAN HET VOORGESTELDE NO/ONOO-CYCLE MECHANISME VAN MCS

Een hele reeks diermodellen die zijn voorgesteld als modellen voor MCS hebben aanwijzingen opgeleverd voor de rol van verschillende aspecten van het NO/ONOO⁻ cyclusfusie-model zoals dat wordt voorgesteld voor MCS. Dit zijn onder andere de volgende.

Sorg *et al.* (1998; 2001) ontwikkelden een rattenmodel dat kruissensibilisatie voor cocaïne en formaldehyde vertoonde. Het is bekend dat cocaïne ook een toename in NMDA-activiteit veroorzaakt (Laso, 2001; McGinty, 1995), net als de verschillende veroorzakers van gevallen van MCS. Haar studies leveren bewijs voor zowel neurale sensibilisatie als kruissensibilisatie. von Euler *et al.* (1994) beschreven een vergelijkbaar rattenmodel, waarbij voornamelijk tolueen in plaats van formaldehyde werd gebruikt als belangrijkste sensibiliserende stof, dat bewijs lijkt te leveren voor zowel neurale sensibilisatie als kruissensibilisatie.

Cocaïne werd ook gebruikt in een sensibilisatiemodel bij muizen dat overtuigend bewijs leverde voor kruissensibilisatie en verhoogde NMDA-activiteit, evenals een essentiële rol van verhoogd NO bij het veroorzaken van de neurale

sensibilisatie (Balda *et al.*, 2008; Itzhak en Martin, (1999; 2000); Itzhak *et al.*, 1998; Itzhak, 1995).

Gilbert (2001) besprak een diermodel voor ontsteking als reactie op herhaalde of hoge blootstelling aan lindaan en andere vergelijkbare pesticiden, waarbij neurale sensitisatie leidt tot openlijke epileptische activiteit. Het mechanisme is in essentie identiek aan het mechanisme dat eerder in dit artikel is beschreven, waarbij pesticiden een verminderde GABA-functie veroorzaken, wat op zijn beurt leidt tot een verhoogde NMDA-activiteit en vervolgens tot verhoogde intracellulaire calciumniveaus, die op hun beurt LTP en de daaruit voortvloeiende neurale sensitisatie veroorzaken, wat in deze situatie leidt tot openlijke aanvalsactiviteit. Cloutier e.a. (2006) bespraken ook de rol van lindaan in het initiëren van een diermodel voor MCS en Adamec (1994) besprak een andere GABAA antagonist als een dergelijke initiator. Van alle MCS diermodellen is het muismodel van Anderson en Anderson (1999a, 1999b, 2003) het model waarvan is aangetoond dat het op zijn minst oppervlakkig het meest lijkt op MCS bij de mens. Het gaat om sensibilisatie voor een aantal chemische mengsels die betrokken zijn bij MCS, kruissensibilisatie tussen verschillende chemische stoffen en chemische mengsels en ook een verband met de SI-respons.

Willis (2001) beschreef een primate model van centrale sensibilisatie dat leidt tot secundaire hyperalgesie en allodynie na herhaalde injecties met capsaïcine, de klassieke TRPV1-agonist. Het levert bewijs voor niet alleen betrokkenheid van TRPV1, maar ook voor betrokkenheid van NMDA, NO en intracellulair calcium, naast natuurlijk neurale sensitisa-

tie. We hebben dus bewijs voor de rol van vijf van de belangrijke elementen van het model. Vergelijkbare reacties werden eerder gemeld bij formaldehyde-injecties.

Abou-Donia en zijn collega's hebben de meest uitgebreide studies gepubliceerd over een dierlijk (rat) model van MCS (Abou-Donia, 2002b). De giftige stoffen die zij bestudeerden waren allemaal giftige stoffen waaraan de veteranen van de Golfoorlog van 1991 werden blootgesteld en zijn daarom mogelijk betrokken bij het ontstaan van het Golfoorlogsyndroom of de Golfoorlogziekte. De veteranen van het Golfoorlogsyndroom lijden aan MCS of een MCS-achtige ziekte (Proctor *et al.*, 2001; Reid *et al.*, 2001; Miller en Prihoda, 1999; Thomas *et al.*, 2006), samen met symptomen van andere multisysteemziekten, CVS, FM en PTSS (Hoofdstuk 10, Pall, 2007a). Bijgevolg kan dit rattenmodel worden beschouwd als een model voor zowel MCS als het gerelateerde Golfoorlogsyndroom.

De specifieke chemische stoffen die Abou-Donia en zijn collega's bestudeerden, zowel afzonderlijk als in combinatie, waren onder andere de carbamaat acetylcholinesteraseremmer pyridostigmine bromide, het insectenwerende en irriterende DEET (N,N-diethyl-m-toluamide) (Schoenig *et al.*, 1993; Robbins and Cherniack, 1986), het pyrethroïde bestrijdingsmiddel permethrin, verarmd uranium en verschillende organische fosforverbindingen. Hiervan is alleen verarmd uranium blijkbaar niet gerelateerd aan initiatiefnemers van gevallen van MCS. In deze onderzoeken bleek blootstelling aan deze toxicanten chronische neurologische veranderingen te veroorzaken, waaronder neurogedragsveran-

deringen en sensorimotorische stoornissen, bij blootstelling aan hoge doses of bij langdurige, subklinische blootstelling (Abou-Donia, 2003; Abou-Donia *et.al.*, 2001; 2002a; 2002b; 2004; Abdel-Rahman e.a., 2004a; 2004b). Zelfs doses die geen tekenen van openlijke neurotoxiciteit vertonen, veroorzaken deze echte, meetbare en chronische neurologische veranderingen (Abdel-Rahman *et al.*, 2004b).

Tot de belangrijke fysiologische veranderingen na blootstelling aan chemische stoffen behoren verhoging van de 3-nitrotyrosinespiegel, een marker van ONOO-verhoging, oxidatieve stress zoals gemeten door verhoging van de 8-hydroxy-2'-deoxyguanosinespiegel, verstoring van de bloed-hersenbarrière en verhoogde NO-niveaus (Abou-Donia *et al.*, 2002; Abu-Qare en Abdel-Rahman, 2004), 2002b; Abu-Qare en Abou-Donia, 2001a; 2001b; 2003; Abu-Qare *et al.*, 2001; Abdel-Rahman *et al.*, 2002), allemaal voorspelde gevolgen van het NO/ONOO⁻ cyclusmechanisme.

[022] Abou-Donia en collega's rapporteerden synergetische interacties van deze chemicaliën (Abou-Donia *et al.*, 1996; Abu-Qare en Abou-Donia, 2001a; 2003; Abdel-Rahman *et al.*, 2002) en anderen hebben ook zulke synergetische effecten gevonden in diermodellen (besproken in Research Advisory Committee on Gulf War Veterans Illnesses, 2004). Ze suggereren ten minste drie mechanismen voor de synergetische chemische interacties: competitie voor een cytochroom P450 afbrekend enzym (Abu-Qare en Abou-Donia, 2008); gedeeltelijke afbraak van de bloed-hersenbarrière veroorzaakt door één chemische stof, wat leidt tot verhoogde ge-

voeligheid van de hersenen voor een tweede chemische stof (Abou-Qare en Abou-Donia, 2003) en competitie voor cellulaire excretie via P-glycoproteïne (El-Masry en Abou-Donia, 2006). De auteur suggereert aanvullende mogelijke mechanismen voor dergelijk synergisme, waaronder de synergetische werking van verschillende organische oplosmiddelen, die werken als TRPV1 agonisten en chemische werking langs meerdere routes, die elk leiden tot verhoogde NMDA activiteit. De synergetische interacties tussen chemische stoffen veroorzaken grote problemen voor toxicologen die de toxiciteit van complexe mengsels van chemische stoffen proberen in te schatten op basis van de toxiciteit van de individuele componenten.

Fujimaki en collega's bestudeerden twee chemische stoffen en een mengsel van chemische stoffen, die allemaal betrokken zijn bij gevallen van MCS, in een muismodel. Ze toonden een toename aan van ontstekingsbevorderende cytokines en reactieve luchtwegaandoeningen, evenals veranderingen in de neurologische activiteit van het CZS (Tin-Tin-Win-Shwe *et al.*, 2007; Fujimaki *et al.*, 2001; 2004; 2007). Een oorzakelijke rol van het cytokine IL-6 bij het ontstaan van longontsteking als reactie op dieseluitlaatgasen werd aangetoond door een IL-6-gen knock-out muis te vergelijken met het wildtype (Fujimaki *et al.*, 2006). Lage blootstelling van de huid van muizen aan verschillende schadelijke chemicaliën, waaronder formaldehyde, genereerde progressieve sensibilisatie, wat leidde tot zowel neurogene ontsteking als verhoogde ontstekingscytokineniveaus (Nakano, 2007).

Fukuyama *et al.* (2008) rapporteerden over een MCS muismodel, waarin herhaalde toepassingen van drie chemische sensibilisatoren werden gebruikt om gevoeligheid te veroorzaken, gevolgd door een uitdaging met dezelfde sensibilisator. Ze ontdekten dat de niveaus van verschillende ontstekingsbevorderende cytokines verhoogd waren na sensibilisatie en dat de uitdaging een veel grotere cytokineverhoging veroorzaakte. Het blootstellingspatroon en de respons vertonen dus grote gelijkenissen met het patroon van chemische blootstelling en de daaropvolgende opwekking van gevoeligheidsreacties bij MCS. Van één van de gebruikte sensibilisatoren, TDI, is bekend dat het een TRPV1 agonist is. Plitnick *et al.* (2002) toonden aan dat de chemische sensibilisatoren trimellitic anhydride en dinitrochlorobenzene, waarvan bekend is dat ze chemische gevoeligheid van de luchtwegen of van de huid veroorzaken, een toename van sommige ontstekingsbevorderende cytokines veroorzaakten in een muismodel. Harry e.a. (2002) toonden ook aan dat sensibilisatoren ontstekingsbevorderende cytokine-mRNA in gliacellen in kweek opwekken.

Uit het bovenstaande kan worden opgemaakt dat er een verrassend aantal NO/ONOO⁻ cyclus MCS-fusiemodel-elementen zijn gevonden die betrokken zijn bij MCS-diermodellen. Deze omvatten zowel neurale sensibilisatie en kruissensibilisatie tussen chemische stoffen, als progressieve sensibilisatie; chemische stoffen waarvan bekend is dat ze werken door acetylcholinesterase of GABAA-activiteit te verminderen of TRPV1 of natriumkanalactiviteit te verhogen; chemische koppeling aan de SI-respons; toename in NMDA-ac-

tiviteit, NO, ONOO-, oxidatieve stress, ontstekingscytokines, intracellulair calcium, neurogene ontsteking, gevoeligheid van de luchtwegen en ontsteking; en afbraak van de bloed-hersenbarrière. Van de meeste van deze factoren, maar niet allemaal, is aangetoond dat ze een belangrijke oorzakelijke rol spelen bij het opwekken van de reactie van het diermodel. Hoewel we op basis van deze diermodellen bewijs hebben voor de rol van veel kenmerken van het NO/ONOO⁻ cyclusmechanisme, zoals dat wordt voorgesteld voor MCS, zijn over het algemeen twee tot vijf van deze aspecten in elk diermodel onderzocht en is het onduidelijk of in één diermodel al deze aspecten een rol spelen. Echter, gezien het feit dat geen van deze studies is gedaan om het NO/ONOO⁻ cyclusmechanisme te testen en de financiering voor dergelijke studies zeer beperkt is, is er een verrassende hoeveelheid gegevens die aspecten van het cyclusmechanisme ondersteunen.

HOOFDSTUK – 13

MOGELIJKE SPECIFIEKE BIOMARKERTESTS? OBJECTIEF MEETBARE REACTIES OP BLOOT- STELLING AAN CHEMICALIËN OP LAAG NIVEAU

Een van de voor de hand liggende behoeften op dit gebied van medisch onderzoek, is de behoefte aan één of meer specifieke biomarker tests die gebruikt kunnen worden om de diagnose MCS objectief te bevestigen. Er is ook behoefte aan dergelijke tests voor CVS en FM. Omdat het etiologische mechanisme van elk van deze aandoeningen zich vermoedelijk concentreert op de NO/ONOO⁻ cyclus en de cyclus voornamelijk bestaat uit ontstekingsbiochemie, is het niet zinvol om als specifieke biomarkertest te kijken naar lichaamsmarkers van de gevolgen van deze ontstekingsbiochemie. Er zijn vele tientallen ontstekingsziekten, waaronder veel chronische ontstekingsziekten, dus langdurige verhoging van dergelijke markers zal niet-specifiek zijn. Bovendien, omdat zulke chronische ontstekingsziekten zo vaak voorkomen, zullen zulke markers voor MCS patiënten in de meeste gevallen binnen het normale bereik liggen, omdat abnormaal verhoogde niveaus meestal gedefinieerd worden als twee standaarddeviaties boven de norm. Alleen wanneer je grote groepen MCS patiënten vergelijkt met controles, is het waarschijnlijk dat je statistisch significante verschillen ziet. Al deze zaken creëren moeilijke uitdagingen bij het

proberen om specifieke biomarker tests te ontwikkelen.

[023] Gezien deze uitdagingen kan worden voorspeld dat specifieke biomarkertests voor een ziekte van de NO/ONOO⁻ cyclus direct of indirect de invloed van de cyclus moeten meten op welk weefsel of welke weefsels dan ook die betrokken zijn bij die specifieke ziekte. In de meeste gevallen van MCS kunnen er veel van zulke weefsels zijn, en de voor de hand liggende manier om te kijken naar de invloed van de cyclus op die weefsels is te kijken naar de chemische gevoeligheidsreacties in een van deze weefsels. We moeten de reacties van MCS-patiënten op blootstelling aan chemicaliën op een laag niveau vergelijken met die van controles, door te kijken naar een of meer objectief meetbare reacties. Het NO/ONOO⁻ cyclus mechanisme voorspelt dat zo'n lage blootstelling aan chemicaliën verhoogde reacties van NO/ONOO⁻ cyclus elementen zal veroorzaken bij MCS patiënten, maar weinig reacties bij normale controles. Een andere mogelijkheid is om te kijken naar de gevolgen van de verhoging van de NO/ONOO⁻ cyclus die veroorzaakt wordt door blootstelling aan chemicaliën op een laag niveau, in plaats van naar de specifieke cycluselementen zelf. Er zijn heel wat onderzoeken die verhoogde reacties rapporteren op blootstelling aan chemicaliën op een laag niveau bij MCS-patiënten, in vergelijking met controles, en dit deel van het hoofdstuk vat een aantal van deze onderzoeken samen en vergelijkt de gerapporteerde reacties met de reacties die voorspeld worden op basis van het NO/ONOO⁻ cyclus mechanisme van MCS. Studies naar neuropsychologische veranderingen na blootstelling aan lage concentraties chemi-

caliën worden hier niet besproken omdat de auteur niet bevoegd is om dergelijke studies te beoordelen.

De meest uitgebreide studies van dit type zijn de hoestreacties bestudeerd door Millqvist en haar collega's in reactie op capsaïcine uitdaging (Johansson *et al.*, 2002; 2006; Millqvist, 2000; Ternesten-Hasseus ' *et al.*, 2002; Millqvist *et al.*, 2005; 2008). In deze herhaalde onderzoeken vertonen MCS-patiënten veel hogere hoestreacties dan normale controles in reactie op een laag niveau capsaïcine-uitdaging. Capsaïcine is de klassieke TRPV1 agonist en omdat men denkt dat TRPV1 receptoractiviteit betrokken is bij de respons op veel organische oplosmiddelen en gerelateerde chemicaliën, lijkt deze respons consistent te zijn met wat voorspeld kan worden door het NO/ONOO⁻ cyclus mechanisme, zoals voorgesteld wordt bij MCS. Omdat de hoestreactie die wordt veroorzaakt door capsaïcine wordt verminderd door het gebruik van dextromethorfan en andere NMDA-antagonisten (Kamei *et al.*, 1989; Capon *et al.*, 1996; Chung, 2005), lijkt dit werkingsmechanisme identiek te zijn aan dat wat wordt voorgesteld voor TRPV1-werking in MCS. Millqvist *et al.* (2005) rapporteren ook een aanzienlijke toename van de activiteit van de zenuwgroeifactor (NG) na capsaïcine provocatie op een laag niveau bij MCS patiënten, maar niet bij controles, zoals voorspeld door twee aspecten van de NO/ONOO⁻ cyclus, opregulatie van TRPV1 activiteit en neurogene ontsteking. Deze reacties zijn bijna zeker lokaal, zoals gesuggereerd door Millqvist (2000), zodat de minderheid van MCS-patiënten die geen gevoeligheid hebben voor de luchtwegen, naar verwachting niet zulke verhoogde

hoestreactions zullen hebben op dergelijke capsaïcine provocaties. Hillert *et al.* (2007) rapporteerden een interessante studie met een PET scan van de hersenen, waarbij ze MCS patiënten vergeleken met normale controles, zowel voor als na blootstelling aan chemische stoffen. Ze gebruikten aanzienlijke hoeveelheden chemicaliën voor deze studie, zodat zowel normalen als MCS patiënten veranderingen in de hersenen PET scans lieten zien na blootstelling aan chemicaliën, maar verschillende veranderingen.

Hillert *et al.* (2007) onderzochten de hypothese dat de hersenen van MCS patiënten bijzonder actief zouden kunnen zijn in het verwerken van informatie over blootstelling aan geuren in de hersenen. Zij ontdekten dat, terwijl twee hersengebieden hogere niveaus van neurale activatie vertoonden in reactie op chemische blootstelling bij MCS patiënten, in vergelijking met controles, de olfactorische verwerkingsgebieden minder actief waren bij MCS patiënten versus controles. De veranderingen in olfactorische verwerking spraken hun voorspelling dus tegen. De twee regio's met een hogere chemisch opgewekte activatie bij MCS patiënten waren de cingulate cortex anterior en de cuneus-precuneus. De anterieure cingulate cortex maakt deel uit van het limbische systeem, dus het beeld dat in de huidige review wordt gepresenteerd leidt tot de vraag of verwacht kan worden dat blootstelling aan chemische stoffen een verhoogde neurale sensitivatie in dit deel van de hersenen veroorzaakt. Van de TRPV1-receptor wordt gedacht, zoals hierboven besproken, dat deze vaak optreedt als receptor voor verschillende organische oplosmiddelen en verwante chemicaliën in MCS,

waardoor men zich kan afvragen of de TRPV1-receptor zich in de voorste cingulate cortex bevindt. Steenland *et al.* (2006) hebben gevonden dat er vrij hoge niveaus van TRPV1-activiteit zijn in de cortex cingulate anterior, wat consistent is met een lokale activering door chemische stoffen in dit deel van de hersenen. Hoewel het goed mogelijk is dat deze interpretatie te simpel is, geeft het ons een interpretatie die compatibel is met het NO/ONOO--cyclus-neurale-sensibilisatie model van wat er in de hersenen gebeurt om MCS-gerelateerde chemische gevoeligheid te genereren. In ieder geval bieden de observaties van Hillert *et al.* (2007) ons een benadering voor het ontwikkelen van een specifieke biomarker test voor MCS-gerelateerde veranderingen in de hersenen.

Er is een reeks EEG-onderzoeken gepubliceerd waarin veranderingen van EEG-patronen bij MCS-patiënten zijn gerapporteerd als reactie op blootstelling aan chemicaliën op een laag niveau, maar waar normale controles weinig of geen vergelijkbare veranderingen vertonen (Bell *et al.*, 1999b; 2001b; Schwartz *et al.*, 1994; Fernandez *et al.*, 1999; Lorig *et al.*, 1991; Lorig, 1994). Deze veranderingen, die vermoedelijk veranderingen in neurale sensitiviteit bij MCS weerspiegelen, zouden wel eens objectief meetbare veranderingen in reactie op chemische blootstelling kunnen opleveren. Mijn eigen kennis van dit gebied is zeer beperkt, dus ik kan de lezer geen inzicht geven in de voor- en nadelen van deze benadering.

Joffres *et al.* (2005) rapporteerden toenames in huidgeleiding bij MCS patiënten, maar niet bij normale controles als

reactie op een chemische uitdaging op laag niveau. Interessant genoeg waren deze huidgeleidingsstijgingen beter reproduceerbaar gekoppeld aan de geblindeerde chemische blootstellingen bij MCS patiënten dan de zelfgerapporteerde symptomen. [024] Deze reacties zijn vergelijkbaar met de reacties gemeten in 'leugendetectortests'. De auteurs suggereren dat deze reacties op lage blootstelling aan chemicaliën een neurale sensibilisatiemechanisme kunnen weerspiegelen, dat indirect de geleidbaarheid van de huid beïnvloedt.

Kimata (2004) rapporteerde over veranderingen in serumspiegels van vier stoffen, waarbij de reacties op blootstelling aan chemicaliën op een laag niveau werden vergeleken bij normale controles, MCS-patiënten en ook bij patiënten met atopisch eczeem/dermatitis syndroom (AEDS). De gebruikte chemicaliën waren uitgegaste organische oplosmiddelen in een recent geverfde kamer met een totaal gehalte tussen 3 en 3,5 mg m⁻³. De vier stoffen die geproduceerd werden als reactie op de chemische blootstelling waren substance P (SP), vasoactief intestinaal peptide (VIP), NG en histamine. De basale niveaus van SP, VIP en NG waren verhoogd bij MCS patiënten en deze drie, en ook histamine, waren verhoogd bij de AEDS patiënten. Deze kunnen allemaal gezien worden als ontstekingsmarkers, waarbij SP, VIP en NG in verband gebracht worden met neurogene ontsteking, zoals Kimata (2004) suggereert, en de activering/degranulatie van mestcellen en daardoor de histamineconcentraties verhogen. Alle vier stegen in reactie op blootstelling aan chemicaliën op een laag niveau bij MCS patiënten, maar niet bij controles of AEDS patiënten, hoewel AEDS patiënten een verho-

ging van alle vier vertoonden in vergelijking met normale controles. De toename van een van deze in reactie op blootstelling aan chemicaliën op een laag niveau kan nuttig zijn als een mogelijke specifieke biomarkertest voor MCS. De reacties op blootstelling aan chemicaliën op een laag niveau lijken specifiek te zijn voor MCS en worden niet veroorzaakt door de ontsteking die wordt gezien bij AEDS. Gebaseerd op de gegevens die Kimata presenteerde, is histamine misschien wel de meest interessante, omdat de basale niveaus bij MCS-patiënten weinig of geen verhoging vertoonden ten opzichte van normale controles, maar blootstelling aan chemicaliën op een laag niveau zorgde voor een bijna verdubbeling van deze niveaus. Hiervoor zijn relatief eenvoudige serumtesten nodig, waardoor deze testen misschien wel het gemakkelijkst toegankelijk zijn in een klinische omgeving. Eén opmerking die ik heb is dat de gegevens die Kimata (2004) presenteert verrassend consistente basale niveaus laten zien en ook niveaus na blootstelling aan chemicaliën van de ene MCS-patiënt aan de andere. Je kunt je afvragen of de hier bestudeerde patiënten misschien MCS hadden met een vergelijkbare ernst en het is mogelijk dat andere gevallen met een lagere ernst een lagere respons vertonen.

Elberling *et al.* (2007) rapporteerden dat basofielen geïsoleerd uit chemisch gevoelige patiënten reageerden op blootstelling aan parfum door verhoogde hoeveelheden histamine vrij te geven in vergelijking met basofielen geïsoleerd uit normale controles. Deze resultaten suggereren dat men gevoeligheid kan bepalen zelfs op het niveau van individuele

cellen van gevoelige personen en dat het vrijkomen van histamine als reactie op chemische blootstelling een goede test kan zijn voor dergelijke gevoeligheid. Opgemerkt moet worden dat de TRPV1 receptor aanwezig is op basofielen (Planells-Cases *et al.*, 2005), net als enkele andere TRP receptoren. Het is daarom mogelijk dat de gevoeligheid voor chemische stoffen die door deze receptoren wordt gemedieerd, op cellulair niveau tot uiting komt.

Peden (1996) gaf een overzicht van onderzoeken waarbij nasale lavage wordt gebruikt om een objectieve meting te doen van door irritatie veroorzaakte neusontsteking, waaronder onderzoeken naar meervoudige chemische gevoeligheid of het sick-building syndroom. Dergelijke neusspoelingmonsters kunnen gebruikt worden om een groot aantal ontstekingsmarkers te meten, waaronder ontstekingscytokines, NO, eicosanoïde mediators, ontstekingsneuropeptiden en andere. Enkele studies van dit type werden gerapporteerd door Koren en Devlin (1992) en Koren *et al.* (1990; 1992), waarin chemisch gevoelige mensen met rinitisreacties op chemische stoffen reageerden op een dergelijke chemische blootstelling met verhoogde meetbare ontstekingsmarkers in neusspoelingmonsters. Deze studies vergeleken hun resultaten niet met die van normale controles zonder dergelijke rinitisreacties, maar het zou verrassend zijn als er bij dergelijke mensen een gelijkaardige ontstekingsreactie zou zijn. Dergelijke controles werden uitgevoerd door Hirvonen *et al.* (1999), die aantoonde dat chemisch gevoelige mensen die eerder gesensibiliseerd waren in een gebouw met schimmel, op blootstelling aan schimmel reageerden met verhoogde

ontstekingscytokinen en een verhoogde NO-productie, in tegenstelling tot normale proefpersonen, waarbij nasale lavage werd gebruikt om dergelijke reacties te meten. Dit is een goed voorbeeld van hoe neusspoeling kan worden gebruikt als een objectieve meting van gevoeligheidsreacties in 'sick-building-syndroom'-situaties.

Interessant genoeg toonden Hirvonen *et al.* (1997a; 1997b) en Ruotsalainen *et al.* (1995) in een reeks onderzoeken aan dat men vergelijkbare ontstekingsreacties op schimmels en andere microbiële materialen kon aantonen in cellen in cultuur, wat suggereert dat dergelijke reacties in celkweek gebruikt kunnen worden als een bioassay om materialen van deze organismen te isoleren en te identificeren die een dergelijke ontstekingsreactie veroorzaken.

Samengevat weerspiegelen deze verschillende objectief meetbare reacties op chemische blootstelling drie verschillende voorspelde aspecten van het NO/ONOO⁻ cyclusmechanisme. De hoestreacties weerspiegelen een TRPV1-stimulatie die op zijn beurt leidt tot verhoogde NMDA-activiteit; verschillende van de andere tests weerspiegelen vermoedelijk neurale sensibilisatiereacties; weer andere meten ontstekingsreacties. Veel van deze testen weerspiegelen waarschijnlijk lokale gevoeligheid, die bij sommige MCS-patiënten wel optreedt, maar bij andere niet. Dit zal naar verwachting het geval zijn met de hoestreacties en nasale lavage metingen. Er kan dus worden verwacht dat hun mogelijke rol als specifieke biomarkertests beperkt zal zijn tot diegenen die respectievelijk invloed hebben op de longen of de bovenste luchtwegen.

Als testen die gebruikt kunnen worden in een klinische omgeving, zijn de hoestreactie op een laag niveau capsaïcine challenge, de nasale lavage testen en de histamine en andere reacties die Kimata (2004) bestudeerde misschien het gemakkelijkst toepasbaar. Een of meer van deze testen kunnen dan in een klinische context gebruikt worden om MCS diagnoses te bevestigen die in eerste instantie gebaseerd zijn op het voldoen aan een geaccepteerde casusdefinitie.

[025] De auteur is van mening dat de gepubliceerde studies suggereren dat we een aantal veelbelovende mogelijke specifieke biomarkertests hebben en het is naar mijn mening essentieel dat er verder onderzoek wordt gedaan om een aantal van deze als specifieke biomarkertests voor MCS vast te stellen die zowel voor klinische diagnostische als voor experimentele doeleinden kunnen worden gebruikt.

HOOFDSTUK – 14

BEWIJSPATROON: AANSLUITING BIJ DE VIJF PRINCIPES

De vijf principes die ten grondslag liggen aan het mechanisme van de NO/ONOO^- cyclus laten zien hoe de cyclus verklaringen biedt voor de grote verscheidenheid aan ziekte/aandoeningen. Als er een goede fit is met elk van de vijf principes, kan men stellen dat een bepaalde ziekte een goede kandidaat is om veroorzaakt te worden door het mechanisme van de NO/ONOO^- cyclus. In die zin functioneren de vijf principes samen een beetje als de postulaten van Koch. Nu ik hierboven veel van het bewijsmateriaal heb beschreven dat relevant is voor deze fit-kwestie, is het tijd om samen te vatten hoe goed de fit is voor elk van de vijf principes in het geval van MCS. In de meeste gevallen zal ik hier geen citaten geven, omdat die al gegeven zijn in de voorgaande delen van dit overzicht.

14.1 Kortdurende stressoren die het begin vormen van multisysteemaandoeningen werken door het verhogen van de NO-synthese en de daaruit voortvloeiende niveaus van NO en/of andere cycluselementen

Van elk van de zeven klassen van chemische stoffen die betrokken zijn bij het initiëren van gevallen van MCS is bekend dat ze de NMDA-activiteit verhogen en het is bekend dat verhoogde NMDA-activiteit op zijn beurt leidt tot een toename van intracellulair calcium, NO en ONOO⁻. Verhoogde NMDA-activiteit, intracellulair calcium, NO en ONOO⁻ zijn allemaal elementen van de cyclus. Hieruit volgt dat het eerste principe uitstekend past.

14.2 Initiatie wordt omgezet in een chronische ziekte door de werking van vicieuze cirkelmechanismen, waardoor chronische verhoging van NO en ONOO⁻ en andere elementen van de cyclus worden geproduceerd en in stand gehouden.

Dit principe voorspelt dat de verschillende elementen van de NO/ONOO⁻ cyclus verhoogd zullen zijn in de chronische fase van de ziekte. Hier moeten we de verschillende elementen van de cyclus doorlopen om vast te stellen of er bewijs is voor hun verhoging bij MCS.

Er zijn talrijke bewijzen voor een verhoging van drie nauw verbonden elementen van de cyclus, NO, ONOO⁻ en oxidatieve stress (Pall, 2002; 2007a; en zie hierboven): !

- ◆ Van verschillende organische oplosmiddelen die betrokken zijn bij MCS is aangetoond dat ze een toename van NO veroorzaken.
- ◆ Organofosfor- en carbamaatpesticiden kunnen door hun werking als acetylcholinesterase-inactivator leiden tot een verhoogde muscarineactiviteit, die op haar beurt leidt tot

een verhoogde NO-synthese.

- ◆ Neopterine, een marker van verhoogde iNOS inductie (Pall, 2000; Pall and Satterlee, 2001), is verhoogd bij de zwaarder getroffen MCS patiënten (Bell *et al.*, 1998c).
- ◆ Verhoogd NO is gevonden in verschillende diersmodellen van MCS en in twee daarvan heeft het duidelijk een essentiële rol in het veroorzaken van de biologische respons.
- ◆ Verhoogde niveaus van 3-nitrotyrosine werden gevonden in verschillende studies van een MCS diersmodel en 3-nitrotyrosine is een marker van ONOO-.
- ◆ MCS, en de verwante aandoeningen CVS en FM, zijn behandeld met methoden die de **hydroxocobalamin**niveaus in vivo sterk verhogen, en hydroxocobalamin is een vorm van vitamine **B12** waarvan bekend is dat het een krachtige NO-verjager is. De algehele verbetering van de symptomen suggereert dat NO direct of indirect een rol speelt bij het opwekken van de symptomen van deze ziekten.
- ◆ Het is bekend dat ONOO- een afbraak van de bloed-hersensbarrière kan veroorzaken en een dergelijke afbraak is gerapporteerd bij zowel MCS-patiënten als bij diersmodellen van MCS.
- ◆ Verschillende soorten bewijs duiden op een verhoogde NMDA-receptoractiviteit bij MCS en aanverwante ziekten, waaronder FM. Van deze verhoogde NMDA-activiteit is bekend dat het leidt tot een toename van NO en ONOO-.
- ◆ Oxidatieve stress is gerapporteerd bij MCS patiënten (Io-

nescu *et al.*, 1999; Lu *et al.*, 2007), evenals in verschillende diermodellen van MCS. Het idee dat oxidatieve stress centraal staat in de pathofysiologie van MCS werd 25 jaar geleden voor het eerst onderzocht door Levine (1983a; 1983b).

Er zijn drie soorten bewijs die suggereren dat inflammatoire cytokineniveaus verhoogd zijn bij MCS:

- ◆ Nasale lavage studies van MCS patiënten hebben verhoogde inflammatoire cytokine niveaus en verhoogde niveaus van andere inflammatoire markers gerapporteerd.
- ◆ Verschillende diermodellen van MCS hebben verhoogde ontstekingscytokines.
- ◆ Hoewel er geen systemische metingen van ontstekingsbevorderende cytokinen bij MCS-patiënten zijn gedaan, zijn er voor zover ik weet wel meerdere van dergelijke onderzoeken gedaan bij de verwante ziekten CVS en FM met gerapporteerde verhoogde cytokineniveaus.

[026] Er zijn 13 verschillende soorten bewijs die wijzen op verhoogde NMDA activiteit bij MCS; elk van de zeven klassen van chemische stoffen die betrokken zijn bij MCS kunnen werken door het produceren van verhoogde NMDA activiteit en er zijn ook zes aanvullende soorten bewijs. Deze worden allemaal gegeven in deel 3 van dit hoofdstuk. Pall en Anderson (2004) somden 12 verschillende soorten bewijs op die suggereren dat verhoogde TRPV1 activiteit een rol speelt bij MCS. Ashford en Miller (1998) somden 10 opvallende gelijkenissen op tussen MCS en neurale sensiti-

satie, die elk kunnen worden gezien als bewijs voor neurale sensitisatie bij MCS; de diemodelstudies die neurale sensitisatie aantonen, bieden een bijkomend type bewijs. Bovendien bieden verschillende van de hierboven besproken vermeende specifieke biomarkertests ondersteuning voor een neuraal sensitisatiemechanisme, wat een 12e type van dergelijk bewijs vormt.

Hoewel er uitgebreid bewijs is voor een disfunctie van het mitochondriaal/energiemetabolisme bij CVS en FM, is het enige bewijs voor een dergelijke disfunctie bij MCS afkomstig van PET-scanonderzoeken. Omdat de sonde die in dergelijke PET-scanonderzoeken wordt gebruikt een glucosederivaat is, wordt het transport en de accumulatie ervan in de weefsels sterk beïnvloed door mitochondriale disfunctie (Pietrini *et al.*, 1998; Holthoff *et al.*, 2004; Silverman *et al.*, 2001).

Samenvattend: hoewel er geen onderzoeken zijn gedaan naar NF- κ B-verhoging of BH4-depletie bij MCS, zijn er bij mijn weten in totaal 51 verschillende soorten gepubliceerd bewijs die de rol van een of meer aspecten van de NO/ONOO⁻ cyclus in de chronische fase van MCS ondersteunen. Gezien de schaarste aan onderzoeksondersteuning die beschikbaar is geweest voor MCS-onderzoek, is dat een verrassende hoeveelheid bewijsmateriaal!

14.3 Symptomen en tekenen van deze ziekten worden opgewekt door verhoogde NO-niveaus en/of andere belangrijke gevolgen van het voorgestelde mechanisme, namelijk verhoogde niveaus van ONOO⁻, NO, ontstekings-

bevorderende cytokinen, oxidatieve stress, verhoogde NMDA-, TRPV1-receptoractiviteit en/of andere aspecten van de cyclus.

Je hebt hierboven en elders (Pall, 2007a) gezien dat we een grote verscheidenheid aan symptomen en verschijnselen van MCS kunnen verklaren via het mechanisme van de NO/ONOO⁻ cyclus. Hoewel deze voorgestelde verklaringen gebaseerd zijn op gevestigde mechanismen, moet hun rol in MCS en verwante ziekten worden gezien als aannemelijk, niet als vaststaand.

14.4 Omdat de betrokken verbindingen NO, Superoxide en ONOO- vrij beperkte verspreidingsafstanden hebben in biologische weefsels en omdat de mechanismen die betrokken zijn bij de cyclus op het niveau van individuele cellen werken, zijn de fundamentele mechanismen lokaal.

Een lokaal mechanisme wordt bij MCS en verwante ziekten ondersteund door twee verschillende soorten observaties: De verbluffende variaties in symptomen en tekenen van ziekte en in de algemene ernst die van de ene MCS-patiënt naar de andere gaan, zijn moeilijk te verklaren zonder een lokaal mechanisme dat een variabele impact kan hebben op de weefsels van het lichaam. Dergelijke weefseldistributie kan direct worden gevisualiseerd in de PET-scan en SPECT-scans van de hersenen, die opvallende verschillen tussen patiënten laten zien.

14.5 Therapie moet zich richten op het omlaag brengen van de biochemie van de NO/ONOO⁻-cyclus

Er zijn helaas maar weinig onderzoeken gedaan naar therapie voor MCS en op één na waren deze eerder op het niveau van klinische observatie en anekdotische rapporten dan van klinische trials. De gegevens die we beschikbaar hebben om te vragen of ze mogelijk voldoen aan het vijfde principe zijn beperkt tot het volgende: !

- ◆ Klinische onderzoeksgegevens over de verwante ziekten CVS en FM, waar veel uitgebreidere gegevens beschikbaar zijn !
- ◆ Bewijs over causaliteit van diermodellen van MCS !
- ◆ Een enkel klinisch onderzoek op MCS patiënten !
- ◆ Een verscheidenheid aan klinische observaties en anekdotische rapporten.

Dit laatste wordt besproken in hoofdstuk 15 van Pall (2007a) en wordt hier kort vermeld. Elk van deze soorten observaties levert bewijs dat past bij het vijfde principe. De diermodelgegevens die hierboven zijn besproken, leveren bewijs voor causale rollen van NO, TRPV1-activiteit en NMDA-activiteit. Elk van dit soort onderzoeken heeft middelen gebruikt die deze activiteiten relatief specifiek verlagen en leveren bewijs, in de diermodellen, voor wat in feite therapeutische effecten zijn van middelen die deze specifieke aspecten van de NO/ONOO⁻ cyclus omlaag brengen.

[027]Er is een behoorlijk aantal klinische onderzoeken met CVS en/of FM die een duidelijke werkzaamheid laten zien van middelen waarvan wordt voorspeld dat ze verschillende aspecten van de NO/ONOO⁻ cyclus omlaag reguleren (tabel 4). De citaten voor deze klinische onderzoeken staan in hoofdstuk 15, Pall (2007a), behalve voor de recentere onderzoeken. Deze recente onderzoeken betreffen pregabaline, een geneesmiddel dat indirect excitotoxiciteit verlaagt, inclusief NMDA-activiteit (Mease *et al.*, 2008; Crofford *et al.*, 2005); D-ribose (Teitelbaum *et al.*, 2006; Gilula, 2007); en het antioxidant Ecklonia cava extract (Bierman, 2008, zie ook In Focus, 2007).

Zoals te zien is in Tabel 4, hebben veel van deze 16 klassen van middelen antioxiderende eigenschappen, wat bewijst dat oxidatieve stress een belangrijke oorzakelijke rol speelt bij het ontstaan van deze ziekten. Sommige van deze middelen werken ofwel als NMDA-antagonisten, of werken indirect om de NMDA-activiteit te verlagen, waardoor er sterk bewijs is voor een oorzakelijke rol van overmatige NMDA-activiteit. Carnitine/acetylcarnitine, co-enzym Q10 en mogelijk hyperbare zuurstof werken waarschijnlijk om de mitochondriale functie te helpen verbeteren en leveren zo bewijs voor een oorzakelijke rol van mitochondriaal/energie-metabolisme disfunctioneren.

De krachtige NO-verwijderaar hydroxocobalamine is een vorm van vitamine **B12**, maar het is veel waarschijnlijker dat het een rol speelt bij het verjagen van NO. In een klinische studie (Ellis en Nasser, 1973) was er geen correlatie

tussen de oorspronkelijke B12-niveaus en de klinische respons. Bovendien zijn hier hogere doses nodig om klinische reacties te krijgen dan nodig zijn om een B12-tekort te behandelen. Het lijkt daarom onwaarschijnlijk dat hydroxocobalamine een B12 tekort opheft. De krachtige werking van hydroxocobalamine als NO-verwijderaar is voldoende bewezen dat hydroxocobalamine in experimentele settings gebruikt is om een rol voor NO in biologische processen vast te stellen (Pall, 2001b).

Er zijn ook minder sterke aanwijzingen dat twee andere aspecten van de NO/ONOO⁻ cyclus een oorzakelijke rol spelen. Van de omega-3-vetzuren met lange keten in visolie is bekend dat ze ontstekingsremmende aspecten hebben, zodat de gerapporteerde werkzaamheid ervan enig bewijs levert voor een ontstekingsveroorzakende rol, hoewel er ook een alternatieve interpretatie van deze waarnemingen mogelijk is. Hoge dosis vitamine C en hoge dosis foliumzuur supplementen helpen de BH4 niveaus te herstellen, wat suggereert dat BH4 depletie een oorzakelijke rol speelt, maar ook hier zijn er andere interpretaties mogelijk voor hun werking, dus het bewijs dat BH4 depletie een oorzakelijke rol speelt moet als relatief zwak worden gezien.

Er zijn een aantal klinische observaties die suggereren dat deze zelfde middelen vaak helpen bij de behandeling van MCS, wat een mogelijk vergelijkbare etiologie suggereert. De verschillende soorten bewijs die een NO/ONOO⁻ cyclus-mechanisme ondersteunen voor alle drie deze ziekten (Pall, 2006; 2007a; 2007b) suggereren natuurlijk ook een gemeenschappelijk etiologisch mechanisme.

Het enige relevante klinische onderzoek naar MCS-patiënten is dat van Heuser en Vojdani (1997), die een hoge dosis vitamine C gebruikten en objectief meetbare verbeteringen in de immuunfunctie lieten zien als reactie op de therapie. In hoofdstuk 15, Pall (2007a), bespreek ik vijf verschillende protocollen die gebruik maakten van meerdere middelen waarvan werd voorspeld dat ze verschillende aspecten van de NO/ONOO⁻ cyclus downreguleerden. Elk van deze vijf protocollen maakt gebruik van ten minste 14 middelen/klassen van middelen. Twee van deze protocollen zijn getest in klinische onderzoeken, het ene (dat van Teitelbaum) met zowel CVS- als FM-patiënten en het andere (dat van Nicolson) met CVS-achtige patiënten. Elk van de vijf protocollen lijkt aanzienlijk betere klinische resultaten op te leveren dan enkelvoudige middelen. Deze aanpak kan dus veelbelovend zijn als algemene aanpak voor de behandeling van deze ziekten. Van deze protocollen is alleen het Pall/Ziem protocol uitgetest op chemisch gevoelige patiënten en de over het algemeen gunstige reactie op dit protocol wordt in dat hoofdstuk beschreven door Dr. Grace Ziem. Vervolgens heeft de auteur via de Allergy Research Group een iets andere aanpak ontwikkeld voor de voedingsondersteuning van deze patiënten, met 22 verschillende middelen/klassen van middelen waarvan wordt voorspeld dat ze verschillende aspecten van de NO/ONOO⁻ cyclus downreguleren. Artsen en anderen die deze aanpak gebruiken, melden gunstige reacties bij een grote meerderheid van de patiënten met CVS, FM of MCS. In sommige gevallen melden mensen die al twee of meer decennia ziek zijn snelle verbeteringen binnen drie of vier weken, verbeteringen die zes maanden of langer

aanhouden, maar over het algemeen geen duidelijke vooruitgang naar volledig herstel. Het is duidelijk dat de lezer op dit punt zeer sceptisch moet blijven. Dit zijn ongepubliceerde observaties, ze vormen geen klinisch onderzoek en de auteur heeft hier een belangenconflict, omdat hij royalty's ontvangt van de Allergy Research Group.

Samenvattend zijn er een aantal bewijzen die enige ondersteuning bieden voor de opvatting dat middelen die verschillende aspecten van de NO/ONOO⁻ cyclus omlaag reguleren, klinische verbetering opleveren bij patiënten met MCS en aanverwante ziekten. Er is echter een grote behoefte aan veel meer klinisch onderzoek naar deze benaderingen. Klinische onderzoeksgegevens van verwante ziekten, CVS en FM, bieden aanzienlijke ondersteuning voor de opvatting dat oxidatieve stress, overmatige NMDA-activiteit en NO allemaal een oorzakelijke rol spelen; minder overtuigend bewijs suggereert dat ontstekingsbiochemie en BH4-depletie ook een oorzakelijke rol spelen bij deze ziekten. Verschillende aspecten van de cyclus zouden ook een oorzakelijke rol spelen in MCS-diermodellen.

HOOFSTUK – 15

PSYCHOGENE CLAIMS

Er is een hele reeks artikelen gepubliceerd waarin wordt beweerd dat MCS en/of de verwante multisysteemziekten geen fysiologische ziekten zijn, maar eerder wat bekend staat als psychogeen, met een vaak slecht gedefinieerde psychologische of psychiatrische oorsprong. Dezelfde auteurs hebben vaak geargumenteed dat MCS idiopathische omgevingsintolerantie genoemd zou moeten worden, een naam die in feite ontkent dat chemische stoffen MCS veroorzaken of een rol spelen in het opwekken van symptomen bij mensen die aan MCS lijden. Het ontkent ook dat we een mechanisme hebben dat de vele raadselachtige kenmerken van MCS kan verklaren. De naam impliceert dat we noch initiërende oorzaken, noch aanhoudende oorzaken van ziekte hebben.

[028] tabel 2 blz

Wat deze sectie doet, is een kort en oppervlakkig overzicht geven van dit veld, waarbij veel generalisaties worden gemaakt, waarvan sommige misschien niet voldoende worden ondersteund. Voor een grondige bespreking zou een artikel

nodig zijn dat aanzienlijk langer is dan dit hele hoofdstuk, dus er is geen ruimte of tijd om dat te doen. De lezer wordt verwezen naar hoofdstuk 13 in Pall (2007a), dat een uitgebreidere bespreking van dit gebied biedt, niet alleen voor MCS, maar ook voor CVS en FM. De lezer wordt ook sterk aangemoedigd om te kijken naar de artikelen die pleiten voor een psychogene basis voor MCS (tabel 5) en de reviews van Davidoff en Fogarty (1994), Davidoff *et al.* (2000) en McCampbell (2001).

Vanuit toxicologisch oogpunt gaat geen van deze psychogene pleitnota's in op de vraag welke chemische stoffen blijkbaar betrokken zijn bij MCS en hoe ze als toxische stoffen in het menselijk lichaam zouden kunnen werken. Vanuit toxicologisch perspectief moeten ze daarom allemaal als gebrekkig worden beschouwd. Dit gedeelte schetst de belangrijkste kwesties met betrekking tot de psychogenese van MCS die werden ontwikkeld in hoofdstuk 13 van Pall (2007a) en bespreekt vervolgens verschillende reviews die elk vanuit een psychogeen perspectief zijn geschreven.

Er zijn, naar de mening van de auteur (Pall, 2007a), 10 belangrijke kwesties die de standpunten van psychogene voorstanders van MCS en verwante multisysteemziekten in twijfel trekken en we bekijken ze hier één voor één. Veel van deze voorstanders beweren dat deze multisysteemziekten worden veroorzaakt door 'geloof' en dat het somatoforme stoornissen zijn die worden opgewekt door een mechanisme dat somatisatie wordt genoemd. Hoe gefundeerd zijn deze opvattingen? Laten we eens kijken naar de basis van somatoforme stoornissen en somatisatie.

Somatoforme stoornissen worden gedefinieerd (Smith, 1990) als een groep stoornissen met somatische symptomen die wijzen op een lichamelijke aandoening, maar waarvoor geen organische etiologie kan worden aangetoond. Er is vermoedelijk bewijs voor een psychologische basis van de stoornis. Somatisatie wordt gedefinieerd als een proces waarbij psychische onrust tot uiting komt in lichamelijke symptomen (Smith, 1990). Voorstanders van psychogene stoornissen beweren dus dat MCS en de andere multisysteemziekten somatoforme stoornissen zijn die voortkomen uit het proces van somatisatie. Volgens de definitie is het de taak van zulke psychogene voorstanders om aan te tonen dat er geen organische etiologie kan worden aangetoond. Dat wil zeggen, ze moeten niet alleen aantonen dat er geen organische etiologie is aangetoond, maar ook dat er geen kan worden aangetoond. Dit is een zeer moeilijke horde voor hen en geen van hen heeft, voor zover ik weet, zelfs maar geprobeerd deze te nemen. Ze overwegen zelden of nooit de gedetailleerde eigenschappen van het hier voorgestelde mechanisme, of de neurale sensitisatie interpretatie of de neurogene ontstekingsinterpretatie, noch hebben ze een overtuigend argument ontwikkeld dat een mogelijke organische etiologie uitsluit.

[030] Tabel 5

Hoewel gesteld kan worden dat ze zelfs nooit een serieuze poging hebben gedaan om aan deze eis te voldoen, is het ook zo dat de concepten zelf van somatoforme stoornissen en somatisatie steeds meer onder vuur komen te liggen (Jan-

ca, 2005; Epstein e.a., 1999; Mayou e.a., 2005; Dalen, 2003; Bradfield, 2006; Sykes, 2006). Hier zijn een aantal redenen voor, waaronder het feit dat het concept van somatoforme stoornissen en somatisatie gebaseerd is op een dualistisch mensbeeld, waarbij het psychologische/psychiatrische/mentale gescheiden is van het biologische/fysiologische/fysieke. Het proces van somatisatie gaat ervan uit dat alle initiële oorzaken zich aan één kant van dit dualisme bevinden en op de een of andere manier over de scheidslijn reiken om lichamelijke symptomen te genereren. Dit cartesisaanse dualisme is echter verworpen door de moderne wetenschap. De American Psychiatric Association (1994) stelt bijvoorbeeld dat "er veel "lichamelijk" is in "geestelijke" stoornissen en veel "geestelijk" in "lichamelijke" stoornissen". Dualistische redeneringen zijn herhaaldelijk gebruikt door voorstanders van psychogenese van MCS en andere multisysteem ziekten en hebben hen in veel omstandigheden op een dwaalspoor gebracht. Laten we een voorbeeld bekijken: een brief gepubliceerd door Black (2002) over de schijnbare effectiviteit van het medicijn *paroxetine* bij de behandeling van MCS. Van paroxetine is aangetoond dat het de NOS-activiteit verlaagt (besproken in Hoofdstuk 6, Pall, 2007a) en het is ook een serotonine heropnameremmer en een medicijn dat gebruikt wordt om bepaalde psychiatrische stoornissen te behandelen. Black rapporteert dat dit medicijn effectief was bij de behandeling van een MCS patiënt en in andere onderzoeken bij twee andere patiënten en concludeert: "Dit geval voegt zich bij twee andere om aan te tonen dat sommige patiënten die gediagnosticeerd zijn met meervoudige chemische gevoeligheid een onderliggende psychiatrische stoornis

hebben die, wanneer geïdentificeerd, reageert op medicatietherapie" (cursivering toegevoegd). Black concludeert dat, omdat paroxetine effectief is gebleken bij de behandeling van sommige psychiatrische ziekten, het moet werken om een psychiatrische fout te corrigeren in deze MCS gevallen. Dit is dezelfde logische fout als wanneer je zou stellen: aspirine geneest hoofdpijn; aspirine vermindert de bloedstolling; daarom veroorzaakt hoofdpijn de bloedstolling. De logische fout is hier overduidelijk, maar omdat Black zo ondergedompeld is in een verondersteld dualisme, ziet hij het blijkbaar niet. Ik zal hieronder nog enkele voorbeelden geven van dergelijke dualistische redeneringen.

Tot nu toe hebben we in dit gedeelte drie zwakke punten besproken die naar voren komen in de standpunten van psychogene voorstanders van MCS: dat ze hun argumenten baseren op de concepten van somatoforme stoornissen en somatisatie, concepten waarvan ze nooit hebben aangetoond dat ze adequaat ondersteund worden in MCS en concepten die ook op theoretische basis zijn aangevallen; dat een groot deel van hun positie gebaseerd is op een verworpen dualisme tussen het mentale/psychiatrische/psychologische enerzijds en het fysieke/biologische/fysiologische anderzijds; en dat dit verworpen dualisme hen op zijn beurt heeft geleid tot logische fouten. Dit zijn dan drie substantiële fouten die ten grondslag liggen aan psychogenese - er zijn er nog meer.

[031] Een andere belangrijke kwestie is dat er een lange geschiedenis is van onjuiste psychogene attributie in de geneeskunde. In Hoofdstuk 13 (Pall, 2007a) wordt besproken dat van elk van de volgende ziekten ten onrechte is beweerd

dat ze een etiologie hebben die grotendeels of volledig psychologisch is:

1. Multiple sclerose (MS)
2. Ziekte van Parkinson
3. Lupus
4. Interstitiële cystitis
5. Migraine
6. Reumatoïde artritis
7. Astma
8. Maag- en darmzweren
9. Zwerende colitis.

Van elk van deze is later aangetoond dat het een echte fysiologische ziekte is. Van die lijst is nummer 8, maagzweren, de psychogene claim die het meest recentelijk is verworpen door de moderne wetenschap. Twee Australische artsen, Robin Warren en Barry Marshall, wonnen in 2005 de Nobelprijs voor fysiologie en geneeskunde voor het aantonen dat de bacterie *Helicobacter pylori* een sleutelrol speelt in de ontwikkeling van beide soorten zweren. Zweren zijn een bacteriële infectieziekte, waarbij zweren ontstaan wanneer de ontsteking door een infectie met *Helicobacter pylori* ernstig genoeg wordt. Zweren kunnen worden behandeld met een eenvoudig antibioticakuur en dit is geen psychogene ziekte, zoals decennialang vol vertrouwen werd beweerd.

Naar de mening van de auteur is het essentieel dat voorstan-

ders van psychogene MCS of andere multisysteemziekten laten zien dat ze niet dezelfde fouten herhalen die in het verleden leidden tot valse psychogene beweringen. Geen van hen heeft echter ooit aandacht besteed aan deze kwestie in hun publicaties.

Een vijfde punt is de rol van genetica bij de vatbaarheid voor MCS of andere multisysteemziekten. Er is veel gepubliceerd bewijs voor een rol van genetica bij het bepalen van die gevoeligheid, niet alleen bij MCS, maar ook bij CVS, FM en PTSS. De rol van specifieke genen bij MCS biedt sterke ondersteuning voor de conclusie dat chemische stoffen als toxische stoffen werken bij MCS en de rol van het CCK-B gen levert ook enig bewijs voor een rol van de NMDA receptoren. Het genetische bewijsmateriaal komt dus zeer goed overeen met het mechanisme dat in deze bespreking wordt besproken. De genetica van CVS is ook consistent met een NO/ONOO⁻ cyclusmechanisme (Hoofdstuk 5, Pall, 2007a). Maar er is een fundamenteeler probleem met een genetische rol. Genen beïnvloeden de structuur en de hoeveelheden eiwitten die in het lichaam worden gesynthetiseerd en bepalen zo zowel de fysieke structuur van het lichaam als de biochemische activiteiten. In een dualistisch kader bepalen genen de biologie en is elk psychologisch effect indirect, voortkomend uit de biologie. Staudenmayer (1999, p. 20) stelt: "De kernaanname van de psychogene theorie is dat psychologische factoren noodzakelijk en voldoende zijn om de klinische presentaties van EI [wat hij MCS noemt] patiënten te verklaren. De psychogene theorie legt de nadruk op geloof, somatisatie, psychofysiologische

stress- en angstreacties en psychogene etiologie" (cursive-ring toegevoegd). Het is duidelijk dat als psychologische factoren noodzakelijk en voldoende zijn, er geen ruimte is voor een genetische rol, of voor enige andere biologische rol. De aangetoonde genetische rol bij MCS en andere multisysteemziekten toont aan dat psychologische factoren niet voldoende zijn.

Een zesde probleem is dat psychogene pleitbezorgers zelden duidelijke, toetsbare voorspellingen doen. De Staudenmayer-voorspelling die in de vorige paragraaf werd besproken, is hierop een zeldzame, misschien wel unieke, uitzondering en zoals direct hierboven aangegeven, leidt de test tot verwerping van de psychogene hypothese. De noodzaak om duidelijke, toetsbare (en dus mogelijk falsifieerbare) voorspellingen te doen is essentieel in de wetenschap. Een van de dingen die ze echter doen, is suggereren dat omdat sommige (maar andere) patiënten met multisysteemziekten duidelijk lijden aan wat geassocieerd wordt als psychiatrische symptomen, dat daarom de multisysteemziekten als psychiatrisch moeten worden beschouwd. Er is echter een grote hoeveelheid literatuur die aantoonde dat de meeste, misschien wel alle, ernstige chronische ziekten gekenmerkt worden door comorbide psychiatrische symptomen, maar dat betekent niet dat deze ernstige chronische ziekten psychiatrisch zijn. Het feit dat kankerpatiënten en reumapatiënten een hogere prevalentie hebben van bijvoorbeeld PTSS, angst en depressie, maakt kanker of reumatoïde artritis nog geen psychiatrische ziekte.

Een zevende punt is dat wetenschappers verplicht zijn om

emotiebeladen retoriek te vermijden en te proberen objectieve beoordelingen te geven van de wetenschappelijke literatuur. Enkele voorbeelden van dergelijke emotioneel geladen uitspraken van de voorstanders van psychogene aandoeningen zijn elders gegeven (Hoofdstuk 13 in Pall, 2007a) en zullen hier niet worden herhaald. De nadruk ligt hier op de noodzaak van een objectieve beoordeling van de literatuur. Laten we enkele specifieke voorbeelden bekijken. De review van Binder en Campbell (2004) gaat relatief kort in op verschillende ziekten, waaronder MCS, CVS en FM met relatief weinig citaten voor elk van hen. Ze stellen dat cognitieve afwijkingen bij deze ziekten niet worden veroorzaakt door een neurologische ziekte, maar eerder door 'biologische en psychologische factoren', waarbij ze hun beweringen sterk richten op de psychologische kant. Het is waarschijnlijk redelijk om te verwachten dat de relatief weinige citaten over elke ziekte zorgvuldig gekozen zijn om een relatief objectieve beoordeling van de relevante literatuur weer te geven. Laten we er hier een paar bekijken.

[032] Op p. 371 stellen Binder en Campbell (2004) dat de voorgestelde naamsverandering van CVS naar chronisch vermoeidheids- en immuundisfunctiesyndroom werd gemaakt "ondanks het gebrek aan bewijs van immuundisfunctie bij deze ziekte". Het enige citaat dat wordt gegeven is dat van de psychiater en psychogene pleitbezorger Wessely (1997). Zij willen ons kennelijk doen geloven dat het uitgebreide bewijs voor immuundisfunctie bij CVS, dat bijvoorbeeld is beoordeeld door Komaroff en Buchwald (1998), door Patarca (2001) en door Klimas en Koneru (2007), niet

bestaat omdat één psychogene voorstander beweert dat dat niet zo is. In het MCS-gedeelte van hun artikel beweren Binder en Campbell dat de stoffen die ongemak veroorzaken bij mensen met MCS 'aroma's zijn in plaats van neurotoxines', waarbij ze de psycholoog Bolla (2000) aanhalen als hun enige documentatie hiervoor. Ze willen ons blijkbaar laten geloven dat de honderden citaten die aantonen dat organische oplosmiddelen neurotoxische stoffen zijn en die worden aangehaald in Kilburn (1998) of dat de vele citaten die aantonen dat pesticiden neurotoxische stoffen zijn en die eerder in dit hoofdstuk zijn aangehaald, niet bestaan. Binder en Campbell (2004) stellen ook dat sensibilisatie "geïnitieerd kan worden door aversieve jeugdervaringen zoals seksueel misbruik" en geven Bell *et al.* (1998b) als hun enige documentatie. Wat Bell e.a. (1998b) eigenlijk rapporteren is dat meisjes met een geschiedenis van seksueel misbruik een schijnbaar groter risico liepen om later chemisch gevoelig te worden, niet dat het direct gevallen van MCS initieerde. Maar wat veel belangrijker is, is dat ze deze ene studie aanhalen als bewijs voor een mogelijke oorzakelijke rol van seksueel misbruik in MCS, terwijl ze volledig voorbijgaan aan de vele tientallen studies die een duidelijke oorzakelijke rol aantonen voor blootstelling aan chemische stoffen bij het initiëren van gevallen van MCS - en chemische blootstelling leidt vaak heel snel tot de ontwikkeling van MCS-symptomen - in vergelijking met de mogelijke rol van seksueel misbruik als risicofactor in de medische voorgeschiedenis van de patiënt. Dit is, helaas, een typisch voorbeeld uit de psychogene literatuur van het alleen aanhalen van bewijs dat geïnterpreteerd kan worden als ondersteu-

ning van hun standpunt, terwijl ze de massale literatuur die het tegensprekt volledig negeren.

Binder en Campbell (2004) verwerpen ook een aantal fysiologische veranderingen die gevonden worden bij MCS en andere multisysteemziekten, gebaseerd op het feit dat dezelfde veranderingen gevonden worden bij wat geclassificeerd is als psychiatrische ziekten. Ze stellen bijvoorbeeld: "Neuroendocriene afwijkingen worden geassocieerd met FM en dat de ziekte wordt veroorzaakt door een abnormale sensorische verwerking. Maar emotionele problemen worden ook in verband gebracht met neuroendocriene stoornissen. Er is ons geen bewijs bekend van neuroendocriene afwijkingen die specifiek zijn voor deze aandoening. Er was bewijs van verminderde cerebrale bloedstroom in de thalamus en het pontine tegmentum bij patiënten met FM, maar soortgelijke bevindingen zijn niet specifiek en komen ook voor bij psychiatrische patiënten" (cursivering toegevoegd). Opgemerkt moet worden dat, zoals hierboven besproken, soortgelijke neuroendocriene afwijkingen ook worden gerapporteerd bij FM en CVS. Verderop in hetzelfde artikel stellen ze: "Een fluor [sic]-deoxyglucose PET studie suggereerde dat hypometabolisme van de hersenstam alleen werd gevonden bij CVS en niet bij depressie, maar een studie met dezelfde techniek vond geen verschillen tussen een groep met CVS en een groep met somatisatiestoornis" (cursivering toegevoegd). Ook hier worden vergelijkbare veranderingen in de hersenen gerapporteerd bij MCS en CVS, zij het met een andere verdeling van de weefsels. In beide citaten verwerpen Binder en Campbell (2004) elke biologische beteke-

nis van objectief meetbare fysiologische veranderingen in deze multisysteemziekten, als soortgelijke veranderingen ook worden gerapporteerd bij psychiatrische ziekten. Door hun dualistische redenering wordt een fysiologische verandering die optreedt bij een psychiatrische ziekte voor altijd afgedaan als een biologisch significante marker bij andere ziekten, gebaseerd op een soort schuld door associatie. De voor de hand liggende conclusie dat wanneer deze veranderingen worden waargenomen bij een psychiatrische ziekte, ze belangrijke aanwijzingen zijn voor de pathofysiologie van die ziekte, lijkt volledig aan hen voorbij te gaan. De dualistische redenering van Binder en Campbell komt maar al te vaak voor in de psychogene literatuur. De brief van Black (2002) met zijn dualistische redenering is hierboven besproken. Het artikel van Gots (1996) over MCS is in wezen allemaal gebaseerd op zo'n dualistische redenering. Daarin stelt hij: "Stimulatie van een neurotransmitter of afgifte van een hormoon vindt plaats als reactie op een stimulus. Bewijs van een reactie op stress of fobie, zoals EEG-veranderingen of verhoogde cortisolspiegels, helpt om een deel van de organische interface tussen stimulus en respons te beschrijven en vult onze kennis aan over hoe de geest symptomen produceert. Deze reacties zijn echter geen indicatie van organische disfunctie en elimineren niet de rol van de geest in de fobische of stressrespons" (cursivering toegevoegd). De auteur merkte op (Hoofdstuk 13, Pall, 2007a) dat "Gots ons wil doen geloven dat, omdat deze worden geproduceerd als reactie op psychologische stress, cortisol of EEG veranderingen geen organisch gevolg hebben, niet in staat zijn om organische disfunctie te produceren. Als we

deze redenering tot de logische conclusie doortrekken, zouden we moeten geloven dat als iemand reageert op psychologische stress door zelfmoord te plegen, hij of zij niet "organisch" dood is. Elders in zijn artikel maakt Gots (1996) duidelijk waar een deel van zijn toewijding aan dit afgedankte dualisme vandaan komt door te stellen dat 'Fabrikanten niet verantwoordelijk kunnen worden gehouden voor reacties die afhankelijk zijn van psychologische processen'. De juridische kwesties van mogelijke aansprakelijkheid voor het initiëren van MCS-zaken worden vaak besproken in de papers van psychogene pleitbezorgers en zij pleiten consequent tegen een dergelijke aansprakelijkheid. Zou dat verband kunnen houden met hun rol als 'getuige-deskundige' in dergelijke aansprakelijkheidsprocessen?

In een recente MCS-review stelden Das-Munshi e.a. (2007), verwijzend naar een studie van Baines e.a. (2004), dat "een recente studie suggereerde dat mensen met MCS een niet-significante trend naar lymfocytendepletie vertoonden, maar het is ook bekend dat dit voorkomt bij depressies, mogelijk als gevolg van hypercortisolaemie, en er zijn ook wijdverspreide immunologische verschillen aangetoond bij mensen met somatisatiestoornissen". [033] In die ene zin stellen ze dat de trend naar depletie van lymfocyten bij MCS-patiënten niet significant was, terwijl Baines e.a. (2004) rapporteerden dat het zeer significant was ($p < 0,001$); ze verdisconteren ook de biologische betekenis hiervan door te suggereren dat omdat soortgelijke veranderingen voorkomen bij twee duidelijke psychiatrische ziekten, namelijk depressie en somatisatiestoornissen, deze afwijking geen biologische betekenis

heeft bij MCS. We zien dus weer dualistische redeneringen die objectieve fysiologische veranderingen disconteren als ze optreden bij wat beschouwd wordt als psychiatrische ziekten. Er is nog een derde fout in deze zin - in wat er niet gezegd wordt. Deze uitspraak, gekoppeld aan het ontbreken van enige discussie over andere objectief meetbare veranderingen bij MCS, suggereert dat de uitputting van lymfocyten de enige gerapporteerde verandering is, terwijl dat duidelijk niet zo is.

Een van de papers die werd besproken in hoofdstuk 13 over psychogenese van Pall (2007a), was een paper van Staudenmayer *et al.* (2003a) waarin de vraag werd gesteld of blootstelling aan chemische stoffen voldoet aan de criteria van Hill (1965) voor het initiëren van gevallen van MCS. Hill gaf in zijn artikel negen criteria die werden voorgesteld om te helpen bepalen of een bepaalde omgevingsstressor of groep van stressoren een oorzakelijke rol zou kunnen spelen in het ontstaan van een bepaalde ziekte of aandoening. Het doel is hier om een onderscheid te maken tussen toevallige associatie en oorzakelijk verband. Het idee was niet dat aan alle criteria moest worden voldaan om een waarschijnlijke omgevingsoorzaak af te leiden, maar dat als er redelijk goed bewijs was voor de meeste, men een dergelijke oorzaak zou kunnen afleiden. Dus de vraag die gesteld moet worden in de context van MCS is of chemische blootstelling blijkbaar oorzakelijk is in het initiëren van gevallen van MCS, gebaseerd op de Hill criteria. Dit leek een interessant artikel om te analyseren omdat Ashford en Miller (1998) zelf een analyse maakten van de Hill criteria zoals die van toepassing

zijn op MCS (pp. 273-276), dus het zou interessant zijn om te zien hoe Staudenmayer *et al.* (2003a) met deze vragen omgaan. Staudenmayer *et al.* (2003a) concludeerden (p. 244) dat "de toxicogene theorie aan geen van de negen Hill criteria voldoet".

Het artikel van Staudenmayer *et al.* (2003a) is in drie opzichten verrassend: ten eerste waren ze blijkbaar niet op de hoogte van de eerdere behandeling van ditzelfde onderwerp door Ashford en Miller (1998) in hun zeer invloedrijke boek. Ten tweede waren Staudenmayer en collega's ofwel niet op de hoogte van, ofwel zagen ze de relevantie niet in van de aangehaalde literatuur die Ashford en Miller (1998) gebruikten om hun standpunt te ondersteunen dat er substantieel bewijs was voor het voldoen aan zes van de negen Hill criteria met betrekking tot chemische causatie van MCS. Ten derde heeft Staudenmayer in verschillende gevallen niet eens de vraag gesteld die ze volgens Hill moeten stellen als ze de zaak zogenaamd onderzoeken op de negen Hill-criteria. Laten we de eerste vier Hill criteria één voor één doornemen om te zien hoe de behandeling van Staudenmayer *et al.* (2003a) zich verhoudt tot de wetenschappelijke literatuur die relevant lijkt te zijn voor deze Hill criteria.

Het eerste Hill criterium is de sterkte van de associatie. In dit geval, is blootstelling aan de types van chemicaliën waarvan gesuggereerd wordt dat ze een rol spelen bij het veroorzaken van MCS geassocieerd met een verhoogde incidentie van MCS? Er zijn drie belangrijke soorten bewijs die een dergelijke relatie suggereren (Pall, 2007a, pp. 218-220). Ten eerste is er de grote toename in de productie van

synthetische organische chemicaliën (een 15-voudige toename tussen 1945 en 1980) en ook een ongeveer vergelijkbare toename in de productie van pesticiden, na de Tweede Wereldoorlog tot in de jaren 1980, die overeenkomt met de schijnbare incidentie van MCS. We moeten zeggen "ogenschijnlijk" omdat we geen goede epidemiologische gegevens hebben van voor 1980, dus moeten we vertrouwen op surrogaten, zoals de toenemende wetenschappelijke en medische belangstelling voor dit onderwerp over de hele wereld, als mogelijke maatstaf voor de toegenomen incidentie van MCS. Ten tweede is er de grote toename van 'sick building syndrome'-situaties in de VS na de verlaagde vereiste voor de binnenluchtstroom die in 1973 werd ingevoerd, na de eerste olieschok. Aan het eind van de jaren tachtig rapporteerde het Amerikaanse Environmental Protection Agency dat 50% van de milieuklachten waarmee ze te maken kregen, 'sick building syndrome' klachten waren (veel van deze informatie komt uit Ashford en Miller, 1998 en wordt besproken in Pall, 2007a, pp. 218-220). We hebben dus een duidelijke parallel, zowel met betrekking tot de verhoogde productie van chemische stoffen en de verminderde luchtstroom, als met betrekking tot de duidelijk verhoogde initiatie van MCS. Een derde voorbeeld is het genetische bewijs dat genen die de snelheid van het metabolisme van chemische stoffen bepalen, de prevalentie en dus de incidentie van MCS kunnen beïnvloeden. De enige studie die beschikbaar was voordat Staudenmayer *et al.* (2003a) hun artikel indienen was de studie van Haley *et al.* (1999) over PON1, maar zoals hierboven besproken zijn er nu veel meer gegevens beschikbaar. Staudenmayer *et al.* (2003a) stellen dat er geen

bewijs is voor een verhoogde incidentie van IEI (wat zij MCS noemen) bij blootstelling aan chemische stoffen op het werk; dit is niet juist omdat Zibrowski en Robertson (2006), McKeown-Eyssen *et al.* (2001) en Maschewsky, (1996; 2002) hier enkele gegevens over presenteren, zoals hierboven besproken, maar het is eerlijk om te stellen dat we zeer beperkte gegevens hebben. Er zijn uitgebreide gegevens over het bestaan van beroepsastma en de rol van chemische blootstelling daarin, en dat het deel uitmaakt van het MCS-spectrum van gevoeligheid, maar Staudenmayer *et al.* (2003a) kunnen of willen dat verband duidelijk niet zien. Staudenmayer *et al.* (2003a) besteden het grootste deel van hun discussie over wat het eerste Hill-criterium zou moeten zijn aan het bekritisieren van de prevalentiegegevens over MCS, in plaats van de vraag te stellen die gesteld moet worden voor dit Hill-criterium - is er een verband tussen chemische blootstelling en de incidentie en prevalentie van MCS, hoe die ook gedefinieerd mogen worden. Naar het oordeel van de auteur is het bewijs voor het eerste Hill-criterium in het geval van een chemische oorzaak van MCS suggestief, maar niet overtuigend, met uitzondering van het recentere genetische bewijs, dat nog niet gepubliceerd was voordat het artikel van Staudenmayer *et al.* (2003a) werd ingediend. Echter, om te stellen, zoals zij deden, dat er geen dergelijk bewijs is, is gewoon onjuist. [034]

Het tweede Hill-criterium is consistentie: is er sprake van een redelijk consistent ziekte- of ziektepatroon dat op verschillende plaatsen en in verschillende omstandigheden is beschreven? Vergelijkbare observaties zijn gedaan in een

verscheidenheid aan landen over de hele wereld, waaronder de VS, ten minste negen Europese landen, Canada, Australië en Japan. Zoals Miller (1997, p. 445) stelt, hebben "talrijke onderzoekers uit verschillende geografische regio's opvallend vergelijkbare beschrijvingen gepubliceerd van personen die invaliderende ziekten rapporteren na blootstelling aan erkende milieuverontreinigende stoffen" (cursivering toegevoegd). Wat Staudenmayer *et al.* (2003a) bespreken met betrekking tot het consistentie criterium is of chemische provocatiestudies bij MCS wel of niet goed zijn uitgevoerd, waarbij ze voorbijgaan aan de centrale kwestie die wordt opgeworpen door het tweede Hill-criterium.

Het derde Hill-criterium vraagt of er enige specificiteit is voor de stressoren die worden voorgesteld om een specifieke ziekte of aandoening te initiëren. Hier komen Staudenmayer *et al.* (2003a) met de sterkste argumenten met betrekking tot de Hill-criteria. De chemische stoffen die er blijkbaar bij betrokken zijn, blijken weinig specifiek te zijn en veel van de casusdefinities, zoals hierboven gezien, bespreken ze als 'niet-gerelateerde' chemische stoffen. Er waren slechts vier artikelen gepubliceerd voordat het artikel van Staudenmayer *et al.* (2003a) werd ingediend, waarin werd voorgesteld dat chemische stoffen zouden kunnen werken via verhoogde NMDA-activiteit en/of verhoogd NO en ON-OO-, dus misschien is het niet onredelijk dat ze die mogelijkheid niet in overweging hebben genomen. Op dit moment moet het echter duidelijk zijn dat er een substantieel argument is voor specificiteit via het gemeenschappelijke responsmechanisme van NMDA-stimulatie, ook al zijn er

verschillende chemische stoffen betrokken bij het ontstaan van MCS en bij het uitlokken van symptomen bij mensen die er al gevoelig voor zijn.

Het vierde Hill-criterium, dat van de temporaliteit, stelt in de context van MCS de vraag of chemische blootstelling voorafgaat aan of volgt op het begin van de ziekte. In hoofdstuk 13 van Pall (2007a), leidde de auteur de lezer naar 30 citaties die meldden dat chemische blootstelling voorafging aan het begin van de ziekte, allemaal blijkbaar gepubliceerd vóór de indiening van het artikel van Staudenmayer *et al.* (2003a) en er zijn nog een dozijn van dergelijke citaties in deel 2 van deze review; geen van deze 42 worden aangehaald door Staudenmayer *et al.* (2003a) in wat zij beschrijven als een 'evidence-based review'. Deze 42 citaten zijn geen volledige lijst van de literatuur en er zijn waarschijnlijk nog veel meer van dergelijke publicaties. Onder de papers die door Staudenmayer *et al.* (2003a) worden genegeerd, is het veel geciteerde paper van Miller en Mitzel (1995), waarvan alleen de titel al impliceert dat het relevant is voor dit vierde Hill-criterium. Hoe ondersteunen Staudenmayer *et al.* (2003a) hun stelling? Ze halen een enkel niet-peer-reviewed artikel aan van een psychogene voorstander, Terr (1993), dat zo'n 10 jaar eerder gepubliceerd werd; het Terr artikel bekritiseert mensen die de fysiologische basis van MCS bestuderen, gebaseerd op hun theoretische modellen en hun methodologie voor het bestuderen van de effecten van chemische blootstelling op MCS patiënten. Het Terr (1993) artikel is daarom niet relevant voor de kwestie van tijd - gaat chemische blootstelling vooraf aan of volgt het op

het begin van de ziekte. De Terr (1993) paper verwijst ook naar MCS alsof het een allergie is, wat het duidelijk niet is. Het is moeilijk in te zien hoe een objectieve beoordeling van de literatuur tot de conclusie kan komen dat het vierde Hill criterium niet ondersteund wordt voor MCS en het falen van Staudenmayer *et al.* (2003a) om zelfs maar rekening te houden met de gemakkelijk toegankelijke, uitgebreide en duidelijk relevante wetenschappelijke literatuur kan gezien worden als een teken van hun onaanvaardbare vooringenomenheid.

Er is hier geen tijd of ruimte om de andere vijf Hill-criteria met betrekking tot MCS door te nemen, maar de lezer wordt verwezen naar de bespreking hiervan in hoofdstuk 13 van Pall (2007a). De lezer wordt ook aangemoedigd om zowel het oorspronkelijke artikel van Hill (1965) als het artikel van Staudenmayer *et al.* (2003a) te lezen. De eigen beoordeling van de auteur van de Hill criteria is dat er sterk bewijs is voor het voldoen aan zes van de Hill criteria voor MCS en zwakker, maar nog steeds suggestief, bewijs voor het voldoen aan de andere drie (Hoofdstuk 13, Pall, 2007a). Dergelijk bewijs is niet immuun voor kritiek. Het is gebruikelijk, zoals Hill (1965) suggereert, dat dergelijk bewijs in twijfel kan worden getrokken en het is om die reden dat het zinvol is om het bewijs te wegen op negen criteria, in plaats van slechts een paar, om de balans van het bewijs te beoordelen in de complexe overweging van mogelijke omgevingsoorzaken. Volgens Hill (1965) is het niet nodig om steun te vinden voor het voldoen aan alle negen criteria om een substantiële case voor omgevingsoorzaken te maken, maar het is de

visie van de auteur (Hoofdstuk 13, Pall, 2007a) dat men precies dat kan doen voor chemische causatie van initiatie van MCS gevallen.

Alvorens de kwestie van mogelijke psychogenese van MCS te verlaten, is het essentieel om de twee gemaskeerde, placebogecontroleerde provocatiestudies (dat wil zeggen: studies met gecontroleerde blootstelling) te bespreken die zijn gepubliceerd en die samen, voor zover ik weet, het enige bewijs leveren waarvan redelijkerwijs wordt beweerd dat het positief pleit voor een psychogene etiologie van MCS. Hoewel er maar twee van zulke studies zijn, is het, gezien de relatieve schaarste aan directe experimentele studies over MCS, belangrijk om ze zorgvuldig te bekijken. In beide studies werden placebogecontroleerde provocatiestudies uitgevoerd waarbij de blootstelling werd 'gemaskeerd' door de aanwezigheid van een vermoedelijk goedaardig maskeermiddel, zodat de patiënten niet in staat waren om aan de hand van de geur te zien wanneer ze werden blootgesteld aan de chemische stof. In beide onderzoeken waren de patiënten vermoedelijk niet in staat om de chemische blootstelling te onderscheiden van de maskerende stof alleen. Een van deze studies werd gepubliceerd door Staudenmayer, Selner en Buhr (Staudenmayer *et al.*, 1993) en de andere werd gepubliceerd door Smith en Sullivan (2003). Beide werden positief beoordeeld door Das-Munshi *et al.* (2006), een groep die heeft gepleit voor een psychogeen mechanisme van MCS en ook andere multisysteemziekten (Das-Munshi *et al.*, 2006; 2007).

Het onderzoek van Staudenmayer *et al.* (1993) is om drie

redenen bekritiseerd (Miller, 1997; Bell *et al.*, 1997; 1999a; Joffres *et al.*, 2005): het gebruikte maskerend middel, een grote hoeveelheid munt, is niet altijd goedaardig voor MCS patiënten (Fernandez *et al.*, 1999) en is daarom mogelijk niet het juiste middel voor MCS patiënten (Fernandez *et al.*, 1999), 1999) en is daarom mogelijk niet het neutrale maske- rende middel dat de auteurs beweren; [035] MCS-patiënten kunnen desensibiliseren bij blootstelling aan verschillende chemicaliën en deze experimentatoren verzuimden om de patiënten een aanzienlijke periode zonder dergelijke bloot- stelling te geven voordat de provocatie-uitdagingen werden uitgevoerd; en de patiënten werden niet gekozen aan de hand van een standaard casusdefinitie van MCS, zodat het twijfelachtig is of ze daadwerkelijk MCS-patiënten waren.

Het is enigszins verrassend dat het recentere onderzoek van Smith en Sullivan (2003) enigszins vergelijkbare problemen had. Smith en Sullivan testten CVS-patiënten, geen MCS- patiënten, en hoewel er een aanzienlijke comorbiditeit is tussen de twee, gebruikten ze geen MCS-patiënten die vol- deden aan een algemeen aanvaarde casusdefinitie voor MCS, zoals men zou zeggen. Ze rapporteerden dat hun pati- ënten zelfgerapporteerde voedselovergevoeligheden of che- mische gevoeligheden of beide hadden, maar voedselover- gevoeligheid is niet specifiek voor MCS en komt vaak voor bij CVS-patiënten zonder duidelijke chemische gevoelig- heid. Smith en Sullivan (2003) kozen de te gebruiken che- mische stoffen als volgt: chemische stoffen die door een al- lergoloog werden gekozen op basis van 'klinische criteria en subjectieve reacties van patiënten' werden vooraf op elke

patiënt getest tot er een 'reactieve stof' werd geïdentificeerd. Ze geven trichloorethaan als voorbeeld van zo'n reactieve stof, maar geven geen verdere informatie over de chemische stoffen die in dit onderzoek werden gebruikt of over de gebruiksfrequentie en zeer weinig informatie over de dosering. De gebruikte maskerende stof werd geïdentificeerd als een stof waarop de deelnemers niet reageerden - ze geven vanille-essence als voorbeeld, maar geven geen verdere informatie over de gebruikte maskerende stoffen. Er is gerapporteerd dat vanilline, de belangrijkste geurstof in vanille-essence, meer irriteert bij MCS patiënten dan bij normale controles (Hillert *et al.*, 2007), wat suggereert dat het geen neutrale maskerende stof is voor MCS patiënten. Het is duidelijk dat als de oorspronkelijke test van de 'reactieve stof' fout-positief was of als de test van de mogelijke maskerende stof fout-negatief was, de experimentele test voor die specifieke patiënt fout zou zijn geweest.

Smith en Sullivan (2003) beschrijven geen enkele procedure om desensibilisatie van patiënten te voorkomen, veroorzaakt door recente blootstelling aan chemische stoffen voorafgaand aan de provocatie, een ander mogelijk punt van kritiek. De keuze voor CVS-patiënten in plaats van MCS-patiënten kan om nog een andere reden bekritiseerd worden. Bij klassieke MCS-patiënten verdwijnen de symptomen zonder blootstelling aan chemische stoffen, bij CVS-patiënten niet. Omdat ze hier neuropsychologische tests gebruikten om reacties te meten, zullen CVS-patiënten in het beste geval een lage signaal-ruisverhouding hebben vanwege het hoge niveau van neuropsychologische afwijkingen vóór elke bloot-

stelling aan provocaties. Daarom waren deze patiënten naar mijn mening niet goed gekozen voor een dergelijke test, ook al hadden ze allemaal comorbide MCS.

Het moet duidelijk zijn dat deze provocatie-experimenten complex zijn en moeilijk uit te voeren met een protocol dat in de buurt komt van een kogelvrij protocol. Het punt hier is niet dat deze twee experimenten gebreken vertonen en dat alle experimenten die de conclusie ondersteunen dat MCS patiënten reageren op lage niveaus van chemicaliën die als giftige stoffen werken, geen gebreken vertonen. Het is eerder zo dat we een hoog niveau van objectiviteit moeten behouden bij het analyseren van deze complexe experimenten. Wanneer Das-Munshi *et al.* (2006) concluderen dat de onderzoeken van Staudenmayer *et al.* (1993) en Smith en Sullivan (2003) geen fouten bevatten, maar dat alle onderzoeken die tot de tegenovergestelde conclusie komen substantiële fouten bevatten, dan moet hun objectiviteit in twijfel worden getrokken.

HOOFDSTUK – 16

SAMENVATTING VAN DIT HELE GEBIED VAN MOGELIJKE PSYCHOGENESE VAN MCS EN ANDERE MULTISYSTEEMZIEKTEN !

- ◆ Voorstanders van psychogenese hebben verzuimd te overwegen hoe chemicaliën die betrokken zijn bij MCS het menselijk lichaam en in het bijzonder het menselijk brein kunnen beïnvloeden.
- ◆ Ze hebben geen rekening gehouden met diersmodellen van MCS en welke lessen deze kunnen hebben over de mechanismen van MCS.
- ◆ Ze zijn er in de meeste gevallen niet in geslaagd om ook maar iets te geven dat lijkt op een objectieve beoordeling van de wetenschappelijke literatuur over MCS. Gezien het feit dat de meeste pleitbezorgers van psychogene aandoeningen duidelijke belangenconflicten hebben, omdat ze ofwel grote sommen geld verdienen door te getuigen als "getuige-deskundige" in rechtszaken over MCS-aansprakelijkheid, ofwel omdat ze psychiaters zijn die grote sommen geld verdienen door psychiatrische behandelingen te geven aan patiënten met multisysteemziekten, moet hun vermogen, of het gebrek daaraan, om een objectieve beoordeling te geven van de literatuur nauwkeurig onderzocht worden.
- ◆ Hun interpretatie van MCS en andere multisysteemziekten wordt gedomineerd door de opvatting dat deze ziekten

voortkomen uit de overtuigingen van de patiënten en dat dit somatoforme stoornissen zijn die voortkomen uit een proces dat somatisatie wordt genoemd. Ze zijn er echter niet in geslaagd om het bewijs te leveren dat er geen fysiologische verklaring kan zijn voor MCS en de basisconcepten van somatoforme stoornissen en somatisatie komen steeds meer onder vuur te liggen.

- ◆ Hun benadering van MCS en andere multisysteemziekten is gebaseerd op het verworpen dualisme tussen het mentale/psychologische/psychiatrische en het fysische/biologische/fysiologische.
- ◆ Het geloof in dat dualisme heeft er blijkbaar toe geleid dat ze veel logisch onjuiste argumenten gebruiken.
- ◆ Er is een lange geschiedenis van onjuiste psychogene toeschrijvingen in de geneeskunde, waardoor het essentieel is dat psychogene voorstanders laten zien dat ze niet simpelweg de fouten uit het verleden herhalen. Ze hebben deze kwestie niet overwogen.
- ◆ [036] Hun argument dat psychologische factoren noodzakelijk en voldoende zijn om MCS en andere multisysteemziekten te verklaren, wordt vervalst door de genetische gegevens; zowel de specifieke genen die betrokken zijn bij MCS en hun bekende functie zorgen voor een dergelijke vervalsing, maar ook de algemene bevinding dat genen een rol spelen bij het bepalen van vatbaarheid, impliceert biologische factoren omdat genen de structuur en biochemische activiteiten van het lichaam bepalen.
- ◆ Psychogene pleitbezorgers doen zelden duidelijke en toetsbare voorspellingen. Een van de zeldzame uitzonderingen hierop wordt duidelijk gefalsificeerd door de be-

schikbare gegevens.

- ◆ Hun artikelen staan vol met emotioneel geladen verklaringen.

Elk van deze tien overwegingen creëert, naar mijn mening, grote uitdagingen voor psychogene voorstanders van MCS. Het is duidelijk dat de combinatie van alle tien nog meer ontmoedigende uitdagingen creëert, volledig los van de hoofdthese van deze recensie over de NO/ONOO⁻ cyclus en de fysiologische mechanisme(n) van MCS.

HOOFDSTUK – 17

SAMENVATTING EN GEBIEDEN WAAR ONDERZOEK HET MEEST NODIG IS

Dit hoofdstuk beschrijft een gedetailleerd ogenschijnlijk mechanisme voor MCS, de NO/ONOO⁻ cyclus genaamd, dat in combinatie met neurale sensitisatie, neurogene ontsteking en andere mechanismen de vele uitdagende aspecten van deze ziekte verklaart die nooit eerder zijn verklaard. Omdat nieuwe wetenschappelijke paradigma's vaak grotendeels worden getest op hun vermogen om de vele voorheen onverklaarde aspecten van een wetenschappelijk gebied te verklaren, is de kracht van de NO/ONOO⁻ cyclus als verklaringsmodel van groot belang. Ik ben van mening dat de kracht van het NO/ONOO⁻ cyclus mechanisme, samengevoegd met het eerdere neurale sensitisatiemechanisme als verklaringsmodel voor MCS, en de verschillende aspecten van het model die goed experimenteel ondersteund worden, de conclusie ondersteunen dat het algehele model waarschijnlijk fundamenteel correct is. Het kan echter zeker verkeerd zijn in één of meer details en is bijna zeker onvolledig.

Dit voorgestelde mechanisme wordt ondersteund door goed vastgestelde werkingsmechanismen van zeven klassen van

chemische stoffen die betrokken zijn bij het initiëren van gevallen van MCS, die allemaal de NMDA-activiteit kunnen verhogen en via deze NMDA-verhoging toxische reacties kunnen veroorzaken in het menselijk lichaam. Het biedt mechanismen voor het opwekken van symptomen bij MCS-patiënten, zowel symptomen die verwant zijn aan verwante ziekten zoals CVS, FM en PTSS, als symptomen van chemische gevoeligheid die als specifiek voor MCS worden beschouwd. Het wordt ondersteund door waarnemingen die wijzen op overmatige NMDA-activiteit, overmatige NO-niveaus en oxidatieve stress, neurale sensitisatie, verhoogde TRP-receptoractiviteit, verhoogde ONOO-niveaus en verhoogde niveaus van intracellulair calcium bij mensen die lijden aan MCS, in diermodellen of beide. Hoewel er weinig gepubliceerde studies zijn over therapie voor MCS, bieden klinische onderzoeksgegevens over de verwante ziekten CVS en FM ondersteuning voor de conclusie dat aspecten als overmatige oxidatieve stress, NO, NMDA-activiteit, mitochondriale disfunctie en mogelijk ontsteking en BH4-depletie een belangrijke oorzakelijke rol spelen bij het ontstaan van deze groep ziekten. We hebben een aantal klinische observaties die suggereren dat complexe protocollen, ontworpen om deze verschillende parameters te normaliseren, substantiële snelle verbetering kunnen opleveren bij veel MCS patiënten die ook chemische blootstelling vermijden, zelfs bij patiënten die al tientallen jaren ziek zijn.

Dat gezegd hebbende, zijn er veel aspecten van dit voorgestelde MCS-mechanisme die nog veel studie behoeven. Dat is niet verrassend, gezien het buitengewoon lage niveau van

financiering dat beschikbaar is geweest voor dergelijke studies. Pall (2002) schat dat, hoewel MCS in de VS ongeveer evenveel voorkomt als diabetes, er voor onderzoek naar MCS ongeveer 1/1000ste van de financiering voor diabetes beschikbaar is. Dit lage niveau van financiering is ondanks het feit dat de weinige gegevens die we hebben over comorbide ziekten voor MCS (Baldwin en Bell, 1998; Bell *et al.*, 1995; Baldwin *et al.*, 1997; 1999) en de aanzienlijke impact op de werkgelegenheid van MCS-patiënten beide suggereren dat de morbiditeit geassocieerd met MCS en de bijbehorende comorbide ziekten vergelijkbaar kan zijn met die gevonden als gevolg van diabetes. De vijf gebieden die naar mijn mening het meest verdere studie behoeven zijn:

1. Diermodelstudies die verschillende aspecten van dit mechanisme testen die nog nooit adequaat getest zijn.
2. Studies om één of meer testen voor blootstelling aan chemicaliën op laag niveau vast te stellen als specifieke biomarkertests voor MCS.
3. Klinische studies naar middelen en groepen middelen die gericht zijn op het omlaag brengen van verschillende aspecten van het voorgestelde mechanisme als potentiële therapeutische protocollen voor de behandeling van MCS-patiënten.
4. Studies van sommige van deze zelfde middelen in placebogecontroleerde studies om te bepalen of ze de reacties op lage blootstelling aan chemische stoffen bij MCS patiënten kunnen verlagen. Dit zou gedaan kunnen worden in combinatie met de specifieke biomarker tests in punt 2.
5. Gebruik van bioassays zoals hierboven beschreven om na

te gaan welke chemische stoffen waarschijnlijk in de lucht van door schimmels aangetaste 'zieke gebouwen' aanwezig zijn om te bepalen welke mycotoxinen hierbij betrokken zijn en welke schimmels deze produceren onder welke kweekomstandigheden. Er zijn veelbelovende methoden ontwikkeld voor zulke bioassays (Hirvonen *et al.*, 1997a; 1997b; Ruotsalainen *et al.*, 1995), maar we worden nog steeds geplaagd door vele voorbeelden van zulke 'zieke gebouwen', deels door onze verbluffende onwetendheid over de betrokken mycotoxinen en hun werkingsmechanismen.

Benaderingen voor het genezen van chronisch vermoeidheidssyndroom/Myalgische encefalomyelitis, fibromyalgie, meervoudige chemische overgevoeligheid, Golffoorlogsyndroom en mogelijk vele andere

door Martin L. Pall, PhD

[....]

Klein deel uit lange tekst

[....]

Hydroxocobalamine vorm van vitamine B₁₂

Hydroxocobalamine wordt al meer dan 70 jaar gebruikt om vermoeidheid te verminderen bij mensen met chronische vermoeidheid, lang voordat CVS/ME een duidelijk gedefinieerde ziekte was. In een klinische studie met patiënten met een CVS/ME-achtige ziekte werd aangetoond dat tweemaal per week 5 mg intramusculaire (IM) injecties statistisch significante verbeteringen opleverden in vergelijking met placebo.^{Q83} In deze studie werd ook aangetoond dat er geen correlatie was tussen de initiële B₁₂-spiegels en de respons op hydroxocobalamine-therapie, wat suggereert dat de hydroxocobalamine niet in de eerste plaats een B₁₂-tekort opheft. Lagere doses van een andere vorm van B₁₂ die voldoende waren om een mogelijk B₁₂-tekort op te heffen gaven geen klinische verbetering, en ander bewijs suggereert

ook sterk dat hoge doses hydroxocobalamine niet werken om een B₁₂-tekort op te heffen.^{84,85}

Andere ongecontroleerde onderzoeken hebben gesuggereerd dat de hydroxocobalamine vorm van vitamine B₁₂ klinische verbetering geeft bij mensen met deze multisysteemziekten.^{1,86,87} Hieruit is afgeleid dat B₁₂ werkt als een krachtige stikstofoxidevanger en dat dit het waarschijnlijke werkingsmechanisme is bij de behandeling van deze multisysteemziekten.^{Q1, Q87} Mensen met deze ziekten melden over de hele linie een verbetering van de symptomen wanneer ze behandeld worden met hydroxocobalamine, wat suggereert dat het werkt om het basis etiologische mechanisme van deze ziekten te verlagen, wat consistent is met een stikstofoxide verlagend mechanisme.

Om te kunnen werken als stikstofmonoxidevanger, moet bij hydroxocobalamine en het chemisch vergelijkbare aquacobalamine het kobalt in het midden van het molecuul gereduceerd worden van de kobalt III vorm tot kobalt II.^{Q88} Een dergelijke reductie is een proces dat in vivo plaatsvindt en noodzakelijk is voor alle cobalaminen om vitamine B₁₂ activiteit te hebben en voor hydroxocobalamine om te kunnen dienen als stikstofmonoxidevanger.

Stikstofmonoxide heeft geen directe rol in het centrale koppel, maar het dient wel als een directe precursor van peroxy-nitriet, zodat het wegvangen van stikstofmonoxide onvermijdelijk de peroxy-nitrietniveaus in vivo zal verlagen. Daarom kan gesteld worden dat hydroxocobalamine het peroxy-

nitriet uiteinde van het centrale couplet verlaagt door stikstofmonoxide weg te vangen.

Noot

1. Pall ML. 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; 2007.

83. Ellis FR, Nasser S. **A pilot study of vitamin B12** in the treatment of tiredness. Br J Nutr 1973;30:277–283;
Lawhorne L, Ringdahl D. Cyanocobalamin injections for patients without documented deficiency. JAMA. 1989;261:1920–1923.

84. Kaslow JE, Rucker L, Onishi R. Liver extract-folic acid-cyanocobalamin vs placebo for chronic fatigue syndrome. Arch Intern Med. 1989;149:2501–2503.

▼85. Lapp CW. Using vitamin B-12 for management of CFS. CFIDS Chron. 1999;12(6):14–16.

<https://www.clinicaleducation.org/resources/reviews/how-can-we-cure-noonoo-cycle-diseases-a-review/>

**Benaderingen voor het genezen van chronisch
vermoeidheidssyndroom/Myalgische encefalomy-
elitis, fibromyalgie, meervoudige chemische over-
gevoeligheid, Golfoorlogsyndroom
en mogelijk vele andere
door Martin L. Pall, PhD**

Abstract

De NO/ONOO-cyclus is een biochemische vicieuze cirkel waarvan gedacht wordt dat hij ziekten veroorzaakt als het chronisch vermoeidheidssyndroom/myalgische encefalomyelitis (CVS/ME), meervoudige chemische gevoeligheid (MCS), fibromyalgie (FM) en mogelijk een groot aantal andere chronische ontstekingsziekten. De chemie/biochemie van de cyclus voorspelt dat het primaire mechanisme lokaal is zodat het, afhankelijk van waar het gelokaliseerd is in het lichaam, een verscheidenheid aan verschillende ziekten kan veroorzaken. Eerdere studies hebben aangetoond dat middelen die cycluselementen zoals oxidatieve stress, stikstofdioxide, ontstekingsreacties, mitochondriale disfunctie, depletie van tetrahydrobiopterine (BH4) en NMDA-activiteit

verlagen, klinische verbeteringen opleveren bij CVS/ME- en FM-patiënten, in overeenstemming met de voorspellingen van het cyclusmechanisme. Protocollen met meerdere agentia die verschillende aspecten van de cyclus verlagen lijken de meest veelbelovende benaderingen voor therapie te zijn. Hiertoe behoort een volledig vrij verkrijgbaar voedingsondersteunend protocol dat door de auteur is ontwikkeld in samenwerking met de *Allergy Research Group*. **Dergelijke multi-agent protocollen hebben tot op heden echter nog niet geleid tot een substantieel aantal genezingen van deze veronderstelde NO/ONOO-cyclusziekten.** Hoe komt dat? In dit artikel wordt beargumenteerd dat wat de centrale koppeling van de cyclus wordt genoemd, de wederkerige relatie tussen peroxynitrietverhoging en BH4-depletie, niet adequaat wordt gedownreguleerd door deze protocollen met meerdere agentia. Er zijn tien middelen/klassen van middelen beschikbaar die elk het ene of het andere uiteinde van deze centrale koppeling afremmen. Er wordt dan ook gesuggereerd dat behandelingen die tegelijkertijd effectief beide uiteinden van de centrale koppeling downreguleren, in combinatie met multi-agent protocollen die andere aspecten van de cyclus verlagen en het vermijden van stressoren die de cyclus anders upreguleren, zullen leiden tot een aanzienlijk aantal genezingen van deze chronische ziekten.

Inleiding

Het basisconcept van het NO/ONOO-mechanisme van de vicieuze cirkel is eenvoudig. Verschillende kortdurende stressfactoren kunnen deze cyclus in gang zetten die zich,

zoals alle vicieuze cycli, in de loop van de tijd voortplant. De cyclus veroorzaakt vervolgens, afhankelijk van waar deze zich in het lichaam bevindt, verschillende chronische ziekten. Maar om chronische ziekten veroorzaakt door de NO/ONOO-cyclus te behandelen en hopelijk te genezen, moet je de details van het mechanisme van de cyclus begrijpen. En dat is waar de dingen veel ingewikkelder worden.

De NO/ONOO-cyclus is een primair lokale biochemische vicieuze cirkel die de centrale oorzaak blijkt te zijn van multisysteemziekten zoals het chronisch vermoeidheidssyndroom/myalgische encefalomyelitis (CVS/ME), meervoudige chemische gevoeligheid (MCS), fibromyalgie (FM) en posttraumatische stressstoornis (PTSS).^{Q1-7*4} Gevallen van alle vier hebben veel symptomen en verschijnselen gemeen en verschillen sterk per patiënt.^{Q1-4} Deze ziekten komen vaak samen voor bij specifieke patiënten, dat wil zeggen dat ze comorbide zijn.^{Q1-4,6,7} De variatie tussen verschillende patiënten wordt verklaard door de primair lokale aard van de cyclus, zodat de verschillende weefsellokalisatie van de NO/ONOO-cyclus van het ene geval tot het andere een verschillende weefselimpact veroorzaakt en daardoor verschillende symptomen en vaak verschillende diagnoses.^{Q1-3}

De NO/ONOO-cyclus wordt schematisch weergegeven in **figuur 1**. Elk van de weergegeven pijlen vertegenwoordigt een of meer mechanismen waarmee een element van de cyclus de niveaus van een ander element van de cyclus verhoogt. Er zijn nu in totaal 30 specifieke mechanismen die hierbij betrokken zijn, waarvan de meeste goed gedocumen-

4 Merk op dat bron 1 t/m 7, 11, 13, 15 en 16, artikelen van Pall zijn

teerd zijn en goed geaccepteerd zijn in de biochemie en fysiologie.^{Q1-3} De drie mechanismen die het minst gedocumenteerd waren op het moment dat mijn boek werd gepubliceerd, zijn nu aanzienlijk beter gedocumenteerd.^{1,2} Bijgevolg is er maar weinig dat echt origineel is aan het mechanisme van de NO/ONOO-cyclus, behalve dat de afzonderlijke mechanismen samen meerdere, op elkaar inwerkende vicieuze cycli produceren die de chronische aard van deze ziekten, de uitdagingen bij de behandeling ervan en vele andere belangrijke kenmerken verklaren.^{Q1-7}

Centraal in de cyclus staat de reactie van twee vrije radicalen in het lichaam, stikstofmonoxide met superoxide tot peroxynitriet (afgekort PRN in figuur 1). Peroxynitriet, een krachtige oxidant, veroorzaakt oxidatieve stress (middenonder in figuur 1). Aan de rechterkant van Figuur 1 staan een aantal ontstekingsreacties, waaronder verhoging van de transcriptiefactor NF-kappa B, verhoogde productie van ontstekingsbevorderende cytokinen (kader rechtsboven) en ook inductie van het induceerbare stikstofoxidesynthase (iNOS). Dit voorspelt dat een groot deel van de ontstekingscascade op zijn minst bescheiden verhoogd zal zijn bij ziekten met een NO/ONOO-cyclus.

De activiteit van stikstofoxidesynthase kan niet alleen verhoogd zijn door de inductie van iNOS, maar ook door de calciumafhankelijke verhoging van de andere twee stikstofoxidesynthasen, nNOS en eNOS (middenboven). Meerdere mechanismen leiden tot een toename van superoxide (midden links), zowel intramitochondriaal als extramitochondriaal. En mitochondriale disfunctie leidt tot een verlaagd ener-

giemetabolisme en uitputting van ATP, de energievaluta van de cel (linksonder). Een ander belangrijk element in de cyclus is de verhoogde activiteit van de NMDA-receptoren die op zijn beurt leidt tot wat excitotoxiciteit wordt genoemd (afbeelding 1, boven). NMDA-receptoren zijn het best bestudeerd in het centrale zenuwstelsel, maar ze zijn wijdverspreid in zowel neuronale als niet-neuronale weefsels en kunnen daarom een wijdverspreide rol spelen in de NO/ONOO-cyclus die verschillende delen van het lichaam beïnvloedt.⁸

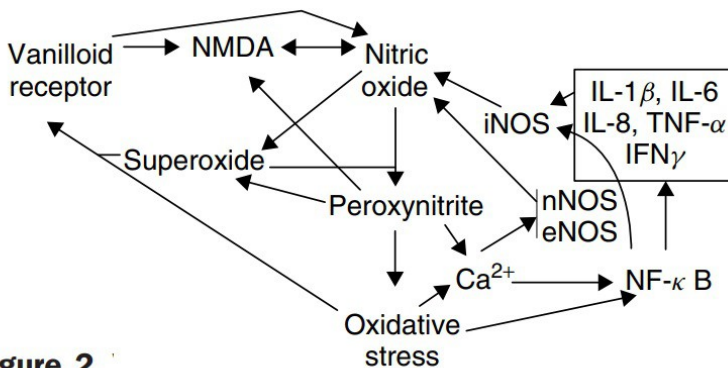


Figure 2

Figuur 1. Diagram van de NO/ONOO-cyclus

Waarschijnlijk het belangrijkste deel van de cyclus is wat ik het centrale koppel heb genoemd, de wederkerige relatie tussen verhoogd peroxynitriet (afgekort PRN) en de uitputting van een verbinding genaamd tetrahydrobiopterine (BH₄) (zie figuur 1 midden tot onder het midden). Peroxynitriet oxideert BH₄ bij fysiologisch relevante concentraties, wat leidt tot een BH₄-depletie.⁹⁻¹¹ BH₄ is een cofactor in stikstofoxidesynthases, zodat wanneer deze NOS'en BH₄

missen, ze ontkoppeld raken en superoxide produceren in plaats van stikstofoxide. Bij gedeeltelijke ontkoppeling kan dit superoxide op zijn beurt reageren met het stikstofoxide dat geproduceerd wordt door naastgelegen gekoppelde enzymen, wat leidt tot meer peroxynitriet. Omdat de reactie tussen superoxide en stikstofmonoxide buitengewoon snel verloopt, wat diffusiegestuurd wordt genoemd, kan de productie van beide moleculen door aangrenzende enzymen bijzonder effectief zijn bij het verhogen van de peroxynitrietniveaus. Dus hoewel deze gedeeltelijke ontkoppeling de productie van stikstofmonoxide verlaagt, wordt verwacht dat het de productie van peroxynitriet verhoogt, het meest centrale onderdeel van de bredere NO/ONOO-cyclus.^{1-3,11}

Het superoxide dat door een dergelijke gedeeltelijke ontkoppeling wordt geproduceerd, speelt dus een speciale rol bij de productie van peroxynitriet. Opgemerkt moet worden dat de productie van superoxide op afstand van de productie van stikstofmonoxide veel minder effectief zal zijn bij het verhogen van de peroxynitrietniveaus, omdat er grote hoeveelheden superoxide dismutase in cellen en extracellulaire vloeistof aanwezig zijn, die het grootste deel van het superoxide vernietigt voordat het ver van de plaats van synthese komt.

Het belang van deze wederkerige relatie tussen peroxynitrietverhoging en BH₄-depletie, wat wij de centrale koppeling noemen, is ook voorgesteld door Foxton et al. in de context van de rol ervan bij neurodegeneratieve ziekten - ziekten waarvan ook wordt verondersteld dat ze het gevolg zijn van de werking van de NO/ONOO-cyclus.^{1,11,12}

Bewijzen die het mechanisme van de NO/ONOO-cyclus ondersteunen

Er zijn verschillende soorten bewijs, die elk substantiële ondersteuning bieden voor een etiologie van de NO/ONOO-cyclus voor de multisysteemziekten CVS/ME, MCS, FM en PTSS:

Er zijn in totaal 17 verschillende kortdurende stressoren waarvan bekend is dat ze leiden tot gevallen van een of meer van deze ziekten, en van alle 17 is bekend dat ze cycluselementen kunnen stimuleren en dat ze op hun beurt stikstofmonoxide en peroxynitriet doen toenemen.¹⁻³ Ze kunnen dus via deze mechanismen de cyclus in gang zetten. De verschillende cycluselementen blijken verhoogd te zijn in de chronische fase van de ziekte bij ten minste één en in de meeste gevallen bij alle vier deze ziekten. Verschillende aspecten van de cyclus zijn betrokken bij genetische studies naar vatbaarheid.¹⁻³

De cyclus wordt ondersteund door diermodelstudies van CVS/ME, PTSS en MCS, waarbij MCS het meest uitgebreide diermodelbewijs levert.^{1-3,5}

De belangrijkste vorm van bewijs, vanuit het standpunt van patiënten of zorgverleners, is dat over de werkzaamheid van mogelijke therapeutische middelen. Onderzoeken naar individuele middelen in klinische studies leveren bewijs voor de werkzaamheid van een verscheidenheid aan middelen waarvan wordt voorspeld dat ze verschillende aspecten van de NO/ONOO-cyclus verlagen.¹⁻³ Dit bewijs wordt samenge-

vat in tabel 1.

Tabel 1: Middelen met gunstige respons in klinische onderzoeken waarvan wordt voorspeld dat ze aspecten van de NO/ONOO-cyclus verlagen.

De meeste onderzoeken hadden betrekking op CVS/ME en/of FM; er zijn echter ook onderzoeken gepubliceerd met saunatherapie en IV ascorbaat bij MCS-patiënten.

Uit tabel 1 blijkt dat middelen die verschillende aspecten van de NO/ONOO-cyclus verlagen, nuttig zijn bij de behandeling van deze drie duidelijke ziekten van de NO/ONOO-cyclus. Specifiek lijken middelen die oxidatieve stress verlagen, peroxytriet verlagen, de mitochondriale functie verbeteren, de NMDA-activiteit verlagen, de beschikbaarheid van BH₄ verhogen of ontstekingsremmend werken, allemaal nuttig te zijn bij de behandeling. Het is moeilijk te begrijpen hoe dit het geval zou kunnen zijn, tenzij de NO/ONOO-cyclus of iets wat daar sterk op lijkt de centrale oorzaak is van deze multisysteemziekten.

Het bewijs dat is samengevat in tabel 1 suggereert ook sterk dat de NO/ONOO-cyclus zeer bruikbare voorspellingen doet op het gebied van therapie. Gezien de complexiteit van de cyclus, zoals weergegeven in figuur 1, lijkt het waarschijnlijk dat meerdere middelen die verschillende aspecten van de cyclus verlagen het meest effectief zullen zijn bij het

produceren van klinische verbeteringen in duidelijke ziekten van de NO/ONOO-cyclus.

Protocollen met meerdere agentia en het voedingsondersteuningsprotocol van de Allergy Research Group In hoofdstuk 15 van mijn boek heb ik de reacties beschreven op vijf multiagentprotocollen die door verschillende onderzoekers zijn ontwikkeld, waarvan ik er één mede heb ontwikkeld.¹ Elk van deze vijf protocollen bestond uit 14 tot 18 verschillende middelen of klassen van middelen waarvan wordt voorspeld dat ze één of meer aspecten van de NO/ONOO-cyclus omlaag brengen. Elk van deze middelen lijkt substantiële verbeteringen op te leveren bij veel patiënten die lijden aan deze multisysteemziekten, hoewel vier van de vijf middelen slechts op één ziekte zijn getest. Het protocol van Teitelbaum is daarentegen getest op zowel CVS/ME-patiënten als FM-patiënten met duidelijk positieve resultaten.¹⁴

Meer recentelijk heb ik, in samenwerking met de Allergy Research Group, een volledig vrij verkrijgbaar protocol ontwikkeld op basis van voedingssupplementen die gekozen zijn om de NO/ONOO-cyclus te downreguleren. Dit ondersteunende voedingsprotocol wordt elders beschreven en ook op een pagina van mijn website (thetenthparadigm.org/arg.htm).^{2,3} Het bevat 22 middelen die gekozen zijn vanwege hun vermogen om verschillende aspecten van de NO/ONOO-cyclus en andere algemene voedingsstoffen te downreguleren.

De feedback die ik heb gekregen uit klinische observaties van artsen en anderen die het middel hebben gebruikt om

hun CVS/ME-, FM- en/of MCS-patiënten te behandelen, is dat 80% tot 85% van de patiënten er positief op reageert en dat de verbeteringen doorgaans behouden blijven als patiënten blootstelling aan stressoren kunnen vermijden waarvan wordt voorspeld dat ze de cyclus doen stijgen.^{2,3} Zelfs patiënten die al twee decennia of langer ziek zijn, reageren vaak positief. Er moet echter worden opgemerkt dat de mate van verbetering aanzienlijk varieert, van reacties die als wonderbaarlijk worden beschreven tot bescheiden verbeteringen. Bovendien verbetert ongeveer 15% tot 20% van de patiënten niet. Patiënten met een hoog kwikgehalte in hun lichaam kunnen negatief reageren op het protocol, vermoedelijk omdat kwik gemobiliseerd kan worden door het alfa-liponzuur in het protocol. Een groep die niet substantieel lijkt te reageren, positief noch negatief, zijn de patiënten met de chronische ziekte van Lyme.

Opmerking: ik moet de lezer erop wijzen dat ik hier een belangenconflict heb. Ik ontvang een kleine vergoeding van de Allergy Research Group voor het ontwerpen van een groot deel van dit voedingsondersteuningsprotocol.

Ingrid Franzon en collega's in Zweden hebben een kleine pilotstudie uitgevoerd naar het Allergy Research Group protocol met een groep van negen CVS/ME patiënten (persoonlijke communicatie). Ze vonden, verrassend genoeg voor zo'n kleine groep, binnen vier weken een statistisch significante verbetering in lichamelijke gezondheidsmaatregelen, met een verdere statistisch significante verbetering na nog eens vier weken (persoonlijke communicatie; statistische analyse uitgevoerd met behulp van een gepaarde Student's t-test).

Bij het samenvatten van de laatste twee delen van dit artikel zijn er vier belangrijke punten die naar voren moeten worden gebracht: Ten eerste is in klinische studies vaak gerapporteerd dat individuele middelen die specifieke onderdelen van de NO/ONOO-cyclus downreguleren verbeteringen teweegbrengen bij deze patiënten met multisysteemziekten. Ten tweede zijn meerdere onderdelen van de cyclus betrokken bij deze klinische onderzoeken en bij andere onderzoeken, waardoor sterk wordt bevestigd dat een mechanisme als de NO/ONOO-cyclus het centrale etiologische mechanisme van deze ziekten is. Ten derde, en dat is geen verrassing, lijken behandelingsprotocollen die gebruik maken van meerdere middelen waarvan voorspeld wordt dat ze de cyclus omlaag brengen, effectiever te zijn dan enkelvoudige middelen. Ten vierde zijn deze verschillende protocollen met meerdere middelen niet effectief bij patiënten die herhaaldelijk of voortdurend worden blootgesteld aan stressfactoren die anders de NO/ONOO-cyclus verhogen.

Het is duidelijk dat deze vier punten erg belangrijk en opwindend zijn, aangezien de conventionele wijsheid is dat er weinig gedaan kan worden om deze ziekten te behandelen.

Zelf ben ik van mening dat het voedingsondersteuningsprotocol van de Allergy Research Group het meest veelbelovend is van deze multi-agent protocollen, omdat het relatief goedkoop is; het is vrij verkrijgbaar in de VS, Canada en een groot deel van Europa; en het lijkt goede reacties op te leveren ondanks de beperkingen die inherent zijn aan vrij verkrijgbare benaderingen.

De etiologie van de NO/ONOO-cyclus is het best gedocu-

menteerd voor CVS/ME, MCS, FM en PTSS, evenals voor het Golfoorlogsyndroom/ziekte, dat een combinatie van de vier lijkt te zijn.¹⁻⁷ Er valt echter ook op zijn minst oppervlakkig aan te tonen dat 14 andere ziekten, waaronder de klassieke neurodegeneratieve ziekten astma, multiple sclerose, tinnitus en autisme, ook veroorzaakt lijken te worden door de NO/ONOO-cyclus.¹ De gevallen die voor elk van deze 14 ziekten naar voren zijn gebracht, zijn eerlijk gezegd relatief oppervlakkig, behalve voor tinnitus en het postradiatiesyndroom, waar uitgebreidere gevallen naar voren zijn gebracht.^{1,15,16} Deze benadering van de behandeling van chronische ziekten is dus mogelijk niet beperkt tot ziekten als CVS/ME, FM, MCS en PTSS, maar heeft veel bredere implicaties.

Hoe kunnen we beginnen met het verkrijgen van een aanzienlijk aantal genezingen?

Het gebruik van protocollen met meerdere middelen waarbij individuele middelen de NO/ONOO-cyclus verlagen, is een opwindende en veelbelovende benadering voor de behandeling van deze ziekten. Maar op basis van gepubliceerd en (voor zover ik daar toegang toe heb) ongepubliceerd bewijs levert geen van deze protocollen een substantieel aantal genezingen op. Als we het mechanisme van de NO/ONOO-cyclus voldoende begrijpen en als we het effectief downreguleren, dan zouden we een substantieel aantal genezingen moeten gaan zien. Waarom is dit niet gebeurd?

Mijn eigen mening is dat de centrale koppeling onvoldoende wordt gedownreguleerd in deze protocollen. Het belangrijk-

ste argument dat in dit artikel naar voren komt, is dat we door dit mechanisme van de centrale koppeling effectiever te verlagen, deze protocollen met meerdere agentia kunnen uitbreiden om substantiële aantallen genezingen te krijgen. Zoals beschreven is de centrale koppeling de wederkerige relatie tussen peroxynitrietverhoging enerzijds en BH₄-uitputting anderzijds. We moeten ons dus richten op middelen die aan de ene kant peroxynitriet en zijn producten verlagen en aan de andere kant de beschikbaarheid van BH₄ verhogen.

Er zijn ten minste tien middelen beschikbaar waarvan wordt voorspeld dat ze de centrale koppeling aanzienlijk verlagen, samengevat in tabel 2; we zullen ze stuk voor stuk bekijken.

Tabel 2: Agenten/Klassen van Agenten waarvan voorspeld wordt dat ze de centrale koppeling substantieel verlagen

Algemene strategie en verband met het verlagen van hypertensie

De algemene strategie is dat een poging wordt gedaan om het centrale paar te verlagen, als tweede fase van een behandeling waarbij de eerste fase een breed protocol is dat andere aspecten van de cyclus verlaagt, samen met het vermijden van stressoren die anders de cyclus zouden verhogen. Het voedingsondersteuningsprotocol van de Allergy Research Group om dit te doen staat beschreven op mijn website (thetenthparadigm.org/arg/htm) en ook elders.^{2,3} Het algemene concept is dat we, door verschillende aspecten van de cyclus

te verlagen en ons vervolgens te richten op het verlagen van het centrale koppel, een aantal genezingen van ziekten van de NO/ONOO-cyclus zouden moeten gaan zien. Ik wil de lezer eraan herinneren dat ik een doctoraat ben, geen arts, en dat niets wat ik zeg of schrijf gezien moet worden als medisch advies.

Een tweede deel van deze algemene strategie is dat door het gebruik van relatief hoge doses van middelen die gezamenlijk werken om beide uiteinden van deze centrale koppeling te verlagen, men reacties kan krijgen die evenveel kunnen stijgen als het kwadraat van de dosis van deze combinaties van middelen. Relatief hoge doses van middelen die tegelijkertijd werken om beide kanten van de koppeling te verlagen kunnen het meest effectief zijn. Dit kan verwacht worden omdat deze centrale koppeling precies dat is, een koppeling waarbij het verlagen van peroxy-nitriet de beschikbaarheid van BH4 zal verhogen, en het onafhankelijk verhogen van de beschikbaarheid van BH4 peroxy-nitriet en zijn producten zal verlagen. Daarom kan het gelijktijdig doen van beide een grote invloed hebben op het verlagen van deze centrale koppeling.

De effectiviteit van middelen in het volbrengen van deze taak kan tot op zekere hoogte worden beoordeeld aan de hand van hun vermogen om hypertensie te verlagen. Men denkt dat hypertensie wordt veroorzaakt door een verschuiving in de verhouding tussen stikstofmonoxide en peroxy-nitriet, in de richting van overmatig peroxy-nitriet, iets dat wordt geproduceerd door de werking van het centrale koppel. Deze rol bij hypertensie is een gevolg van het volgende:

terwijl stikstofmonoxide een vaatverwijdende stof is, is peroxynitriet een vaatvernauwende stof, die gedeeltelijk werkt door de niveaus van isoprostanen, die krachtige vaatvernauwende stoffen zijn, te verhogen. Zo veroorzaakt vasopressine II hypertensie door hogere niveaus van NADPH oxidase te induceren, een enzym waarvan de activiteit superoxide produceert.¹⁷ De reactie van superoxide met stikstofmonoxide zal peroxynitriet produceren en zo het centrale koppel inschakelen. Er is aangetoond dat een tekort aan BH4 een belangrijke rol speelt bij het veroorzaken van hypertensie.¹⁸⁻²⁰

Behandelingen die hypertensie verlagen kunnen worden voorgesteld als effectieve middelen om de centrale koppeling te verlagen. Omdat hypertensie echter buiten het centrale zenuwstelsel optreedt, maar sommige ziekten van de NO/ONOO-cyclus in hoge mate in de hersenen gelokaliseerd kunnen zijn, kunnen middelen die de bloed-hersenbarrière niet passeren wel werken tegen hypertensie, maar mogelijk niet effectief tegen ziekten van de NO/ONOO-cyclus in het centrale zenuwstelsel. Het is daarom belangrijk om deze beperking in gedachten te houden, omdat het de voorspelling kan beperken dat behandelingen die hypertensie verlagen ook verbeteringen zullen opleveren bij ziekten van de NO/ONOO-cyclus.

Laten we de schijnbare werkingsmechanismen bespreken van de 10 middelen die in tabel 2 worden besproken.

IV Ascorbaat

Intraveneus (IV) ascorbaat (vitamine C) kan niveaus van ascorbaat in het bloed produceren van 100 keer of meer het hoogste niveau van "normaal".²¹⁻²⁴ Hierdoor kan het effecten produceren die veel groter zijn dan de effecten van normale hoeveelheden ascorbaat. IV ascorbaat, waarbij meestal 7 tot 50 g gebufferd ascorbaat wordt gebruikt, is met succes gebruikt om MCS- of CVS/ME-patiënten te behandelen; bovendien zijn mij een aantal artsen bekend die hebben gemeld dat ze deze patiënten met succes hebben behandeld met dergelijke doses gebufferd IV ascorbaat.²⁵⁻²⁸ Dergelijke IV ascorbaatbehandelingen lijken goed te worden verdragen, zelfs bij doses die ruwweg 4 keer zo hoog zijn als de hoogste doses die hier worden voorgesteld, behalve mogelijk wanneer er twee contra-indicaties aanwezig zijn (zie hieronder).^{21-24,29}

Er kunnen drie effecten van ascorbaat worden verwacht als reactie op zulke hoge concentraties:

1. Ascorbaat is een verjager van peroxynitriet en zijn afbraakproducten, maar heeft slechts een bescheiden verjagende activiteit bij normale ascorbaatbloedspiegels.³⁰⁻³² Het zal naar verwachting een veel grotere verjagende activiteit hebben bij spiegels die vele malen hoger zijn dan de normale bovengrens.

2. Wanneer peroxynitriet BH₄ oxideert, is het eerste product B, het oxidatieproduct met één elektron. B kan terug worden gereduceerd tot BH₄ door ascorbaat, dat natuurlijk een re-

ductiemiddel is.^{30,32} Maar B is zelf instabiel en daarom zijn waarschijnlijk hoge ascorbaatniveaus nodig om een dergelijke reductie efficiënt te laten verlopen.^{9,10,30}

3. De zeer hoge ascorbaatconcentraties die door een dergelijke IV-behandeling worden geproduceerd, produceren waterstofperoxide via ascorbaatoxidatie en gelijktijdige reductie van moleculaire zuurstof.^{21-24,33,34} Van waterstofperoxide is bekend dat het het enzym GTP-cyclohydrolase I kan induceren, het eerste en snelste enzym in de de novo route voor de synthese van BH₄.³⁵⁻³⁷ Hieruit volgt dat verwacht kan worden dat IV-ascorbaat de beschikbaarheid van BH₄ zowel via dit mechanisme als via het voorgaande mechanisme verhoogt.

Hieruit volgt dat IV ascorbaat in staat kan zijn om beide kanten van het centrale koppel gunstig te beïnvloeden, door peroxy-nitriet en zijn producten te verlagen en ook, via twee verschillende mechanismen, de beschikbaarheid van BH₄ te verhogen. Deze drie mechanismen vormen samen een reden voor het gebruik van IV ascorbaat bij de behandeling van deze multisysteemziekten. Voor zover ik weet is er geen eerdere reden voor een dergelijke behandeling, ondanks de gerapporteerde effectiviteit.

Het is waarschijnlijk belangrijk om vast te stellen dat patiënten die met dergelijk IV-ascorbaat worden behandeld geen sterk verhoogde vrije ijzerspiegels hebben, om te voorkomen dat de ascorbaatbehandeling uitgebreide Fentonchemie teweegbrengt. Typisch betekent dit dat de serum ijzerbindingscapaciteit niet meer dan de bovengrens van "normaal"

mag zijn, dat wil zeggen niet meer dan 55% verzadigd.

Bovendien zijn mensen met een genetische glucose-6-fosfaat dehydrogenase (G6PD) deficiëntie gevoelig voor hemolyse veroorzaakt door IV ascorbaat omdat ze minder goed in staat zijn om de resulterende waterstofperoxide te ontgiften, zodat de behandeling van dergelijke patiënten met IV ascorbaat gecontra-indiceerd is.³⁸ Patiënten moeten daarom worden getest op mogelijke G6PD-deficiëntie en op verhoogd vrij ijzer en alleen degenen die geen van beide contra-indicaties hebben, moeten worden behandeld met hooggedoseerd IV ascorbaat.

IV-ascorbaat dat bij een dergelijke behandeling wordt gebruikt, moet worden gebufferd tot de fysiologische pH van het bloed (7,4) om verschuiving van de pH te voorkomen. Een dergelijke buffering is vooral belangrijk bij mensen met nierfunctiestoornissen die minder goed in staat zijn om de pH van het bloed te reguleren.

Met uitzondering van de behandeling van kanker, waar men denkt dat IV-ascorbaat voornamelijk werkt via een verhoogde productie van waterstofperoxide, zijn er geen algemeen toepasbare redenen voor de gerapporteerde effectiviteit bij de behandeling van andere ziekten. De mechanismen die in dit hoofdstuk worden beschreven zijn daarom belangrijk om zo'n redenering te verschaffen, een reden die belangrijke voorspellingen doet over hoe de behandeling met IV-ascorbaat nuttig kan zijn en welke strategieën de werkzaamheid ervan kunnen maximaliseren.

Oraal ascorbaat

Oraal ascorbaat kan met doses van 2 tot 3 g waarden opleveren die gewoonlijk ongeveer drie keer hoger liggen dan de bovengrens van normaal. Van dergelijke doses en iets lagere doses is gerapporteerd dat ze hypertensie verlagen, wat suggereert dat ze de centrale koppeling kunnen verlagen.^{18,39-41} Doorgaans worden dergelijke hoge bloedwaarden slechts gedurende relatief korte perioden gehandhaafd, in de orde van 4 uur.²² Hoewel 2 tot 3 g oraal ascorbaat leidt tot absorptie over 3 tot 4 uur, is er ook een snelle uitscheiding van hoge bloedspiegels van ascorbaat, dat wil zeggen, van niveaus ver boven normaal.²² De niveaus van ascorbaat geproduceerd door 2 tot 3 g of hogere doses oraal ascorbaat kan naar verwachting leiden tot aanzienlijke peroxynitriet scavenging, evenals enige chemische reductie van B tot BH₄, maar geen substantiële waterstofperoxide-geïnduceerde verhoogde niveaus van GTP cyclohydrolase I (zie vorige sectie).³⁰⁻³²

Hieruit volgt dat dergelijke doses oraal ascorbaat de centrale koppeling kunnen verlagen, hoewel ze daarbij minder actief zullen zijn dan de veel hogere intraveneuze doses.

Saunatherapie

Van saunatherapie is gemeld dat het helpt bij de behandeling van MCS, FM en CVS/ME, evenals bij andere ziekten die worden gekenmerkt door BH₄-depletie. ⁴²⁻⁵⁰ Saunatherapie werkt vermoedelijk via twee verschillende mechanismen om hogere niveaus van GTP-cyclohydrolase I en dus een verhoogde beschikbaarheid van BH₄ te induceren.⁵⁰ Een

substantieel verhoogde beschikbaarheid treedt waarschijnlijk alleen op na herhaalde saunabehandeling.

In termen van strategie lijkt het daarom waarschijnlijk dat saunatherapie nuttig zou kunnen zijn om te proberen deze ziekten te genezen, als volgt: na een aantal saunabehandelingen moeten volgende saunabehandelingen vergezeld gaan van behandelingen met een of meer middelen die peroxynitriet afvangen en mogelijk ook een of meer middelen die eerder geoxideerde vormen van biopterine, zoals B en/of BH₂, helpen reduceren tot BH₄.

Gereduceerd glutathion

De oxidatie van BH₄ door peroxynitriet produceert in eerste instantie B, waarvan een groot deel snel verder wordt geoxideerd tot BH₂, de oxidatieproducten met twee elektronen. BH₂ kan terug gereduceerd worden tot BH₄ door gereduceerd glutathion en andere thiolverbindingen.³⁰ Daarom kan het verhogen van gereduceerd glutathion nuttig zijn om de beschikbaarheid van BH₄ te herstellen.

Oraal glutathion wordt meestal afgebroken in het spijsverteringskanaal, maar er zijn een aantal manieren om het te verhogen. Deze omvatten het gebruik van orale liposomale of mogelijk time-release orale glutathion, of gereduceerd glutathion via neusspray, intraveneus infuus of verneveld inhalatiemiddel. Gereduceerd glutathion heeft natuurlijk verschillende andere antioxiderende eigenschappen die het nuttig zouden moeten maken bij de behandeling van ziekten van de NO/ONOO-cyclus, dus de werking is duidelijk niet

specifiek voor het verlagen van de centrale koppeling.

Er is één complicatie bij het gebruik van gereduceerd glutathion bij mensen met astma-achtige reacties: zij melden dat behandeling met gereduceerd glutathion astma-aanvallen kan uitlokken. Ik denk dat dit waarschijnlijk te wijten is aan de werking van gereduceerde thiolen bij het activeren van sommige transfer receptor potential (TRP) receptoren, waaronder TRPA1. In ieder geval kan het problemen veroorzaken. Dit probleem is waarschijnlijk het grootst bij het gebruik van geïnhaleerd verneveld glutathion, maar andere behandelingsmethoden kunnen af en toe ook dergelijke reacties veroorzaken. Desondanks zijn mij rapporten bekend dat de behandeling met gereduceerd glutathion zeer nuttig kan zijn bij de behandeling van ziekten van de NO/ONOO-cyclus, dus het zou overwogen moeten worden als therapeutisch middel.

Inosine, RNA of D-Ribose

Ik heb deze drie middelen op één hoop gegooid omdat van elk van hen twee specifieke gunstige reacties worden verwacht. Een van deze twee reacties verlaagt de centrale koppeling. Laten we eerst kijken naar de reactie die geen verband houdt met de centrale koppeling en dan naar de reactie die de koppeling verlaagt.

Elk van deze drie middelen verhoogt het niveau van purine nucleotiden in het lichaam, inclusief de adenine nucleotiden waaruit ATP bestaat en andere (ADP en AMP) die als voorlopers van ATP kunnen fungeren. ATP is natuurlijk de "ener-

gievaluta" in het lichaam en de niveaus ervan zullen uitgeput raken wanneer er sprake is van mitochondriale disfunctie. Omdat mitochondriale disfunctie deel uitmaakt van de NO/ONOO-cyclus, zal dit optreden bij cyclusziekten. Als het ernstig genoeg is, leidt het tot accumulatie van vrij grote hoeveelheden AMP, die verder worden afgebroken, waardoor de niveaus van al deze adenine nucleotiden (dat wil zeggen ATP+ADP+AMP) dalen. Dit veroorzaakt een probleem op de langere termijn, want als en wanneer er een verbetering optreedt in de mitochondriale functie, betekenen de verlaagde adenine nucleotiden niveaus dat de cel een probleem heeft met het produceren van normale ATP-pools, zelfs als de mitochondriën daar anders wel toe in staat zijn. Elk van deze drie middelen zorgt voor de productie van meer adenine nucleotiden, wat mogelijk weer leidt tot meer ATP. Dit is de interpretatie die is gegeven aan de verbeteringen die zijn gerapporteerd voor de behandeling met D-ribose van zowel CVS/ME als FM, en het kan gedeeltelijk verantwoordelijk zijn voor die verbetering.⁵¹

Er is echter een tweede reactie op alle drie deze middelen die de centrale koppeling direct zal verlagen. Verhoogde purine nucleoside- en nucleotidepools zullen vervolgens leiden tot verhoogde purineafbraak, waarvan het eindproduct urinezuur is, een belangrijke scavenger van peroxynitriet en zijn afbraakproducten bij mensen.^{31,52} Natuurlijk zal urinezuur, door het verlagen van peroxynitriet en zijn oxidatieproducten, de centrale koppeling verlagen.

Urinezuurspiegels in het bloed zijn vaak ongeveer 4 tot 5 keer zo hoog als die van ascorbaat, hoewel er nogal wat va-

riatie is rond deze cijfers. De effectiviteit van urinezuur bij het wegvangen van peroxynitriet en zijn producten, per mol, is echter ongeveer gelijk aan die van ascorbaat.³¹ Hoewel het dus mogelijk is om de ascorbaatspiegels met veel hogere percentages te verhogen dan de urinezuurspiegels in vivo, lijkt het waarschijnlijk dat het verhogen van de urinezuurspiegels een substantieel effect zal hebben op peroxynitriet-gemedieerde oxidaties in vivo en dat het daarom de moeite waard is om te proberen de centrale koppeling te verlagen.

Urinezuur heeft een halfwaardetijd van ongeveer 20 uur bij mensen, dus het zou niet lang moeten duren om de urinezuurspiegels te verhogen door de beschikbaarheid van purinehoudende verbindingen in het lichaam te verhogen, zodat wanneer een toename in de purineafbraak wordt verkregen, deze aanzienlijk langer zal aanhouden dan een ascorbaatverhoging op hoog niveau.⁵³ Bijgevolg is het zinvol om elk van deze drie supplementen - inosine, RNA en D-ribose - te beschouwen als mogelijke middelen om de urinezuurspiegels te verhogen.

Hoewel van elk van deze drie middelen wordt verwacht dat ze op twee manieren helpen, waarvan één de centrale koppeling verlaagt, heeft elk van deze drie middelen ook een mogelijk problematische eigenschap:

D-ribose is een krachtige glycerende stof, die ongeveer 50 keer actiever is in glycatie dan D-glucose (de normale suiker in het bloed), met aanzienlijke mogelijke fysiologische effecten van zulke door D-ribose gemedieerde glycatie.⁵⁴⁻⁵⁶ Eiwitglycatie wordt geassocieerd met veroudering en

veroorzaakt disfunctie van veel geglycoseerde eiwitten.

De commerciële bron van RNA is gist, en sommige patiënten met deze ziekten hebben gistallergieën en kunnen daarom moeite hebben met het verdragen van RNA.

Inosine wordt over het algemeen goed verdragen.⁵⁷ Het kan echter de activatie van mestcellen stimuleren en mensen met deze ziekten hebben vaak problemen met overmatige mestcelactivatie. Van inosine is bekend dat het de activatie van mestcellen stimuleert via de adenosine A(3) receptor.⁵⁸

Van deze zaken baart de glycatie via D-ribose mij de meeste zorgen, hoewel ik weet dat Dr. Jacob Teitelbaum, die ik zeer respecteer, het hier niet mee eens is.

Mensen met deze ziekten hebben vaak een laag urinezuur-gehalte, waarschijnlijk door de oxidatie van urinezuur door peroxynitriet en zijn afbraakproducten. Vanwege de belangrijke rol van urinezuur in het verlagen van peroxynitriet-gemedieerde schade, lijkt het waarschijnlijk dat het verhogen van de urinezuurspiegels een belangrijke benadering kan zijn voor het verlagen van de centrale koppeling. Je moet wel oppassen dat je de urinezuurspiegels niet te veel verhoogt, want te hoge niveaus kunnen jicht veroorzaken. Bij normale mensen is dit geen probleem, omdat de uitscheiding van urinezuur sterk toeneemt naarmate de bloedspiegels de normale waarden overschrijden; maar het kan een probleem zijn bij mensen die gevoelig zijn voor jicht, waarbij het uitscheidingsmechanisme mogelijk niet goed werkt.

Een tweede, verwante kwestie is dat zeer hoge urinezuurspiegels hypertensie kunnen veroorzaken, en hoewel di-

rechte metingen suggereren dat urinezuur de ontkoppeling van stikstofoxidesynthase verlaagt in plaats van verhoogt, suggereert dit ook dat we de stijging van urinezuurspiegels in deze behandelingen moeten beperken.

Met deze twee voorbehouden in gedachten kan een aanzienlijke stijging van de urinezuurspiegels in het midden tot boven-normale bereik zeer nuttig zijn voor mensen die lijden aan ziekten van de NO/ONOO-cyclus.

5-Methyltetrahydrofolaat (5-MTHF)

Het is al een aantal jaren bekend dat foliumzuursupplementen in hoge doses de gedeeltelijke ontkoppeling van stikstofoxidesynthase kunnen verlagen (dit is het meest onderzocht met de stikstofoxidesynthasevorm eNOS), waarbij een groot deel van dit effect wordt veroorzaakt door een verhoogde beschikbaarheid van BH₄.⁵⁹⁻⁶² Deze respons is afhankelijk van de reductie van het foliumzuur door het enzym dihydrofolaatreductase, waaruit blijkt dat een gereduceerde vorm van foliumzuur hier waarschijnlijk een rol speelt. Wat tot voor kort onduidelijk was, is het werkingsmechanisme van het gereduceerde foliumzuur.

Er is echter aangetoond dat 5-methyltetrahydrofolaat (5-MTHF) een zeer krachtige peroxynitrietvanger is, dus het waarschijnlijke werkingsmechanisme is het verlagen van peroxynitriet en zijn afbraakproducten.^{63,64} Met andere woorden, dit is weer een situatie waarin het centrale koppel betrokken is, zodanig dat door het verlagen van het ene uiteinde van het koppel (het peroxynitriet uiteinde), men ook

het andere uiteinde (het verhogen van BH4) verlaagt. Een ander gereduceerd folaat, tetrahydrofolaat, werkte ook als een peroxynitrietvanger, hoewel het minder actief was dan 5-MTHF.⁶³

Deze werking van 5-MTHF wordt ook ondersteund door zijn rol in vivo en in vitro als extreem actieve verjager van singlet zuurstof.⁶⁵ Van singlet zuurstof is bekend dat het chemische overeenkomsten heeft met peroxynitriet omdat beide moleculen zeer zwakke zuurstof-zuurstof bindingen hebben.

Het is aangetoond dat orale foliumzuur in hoge dosissen kan leiden tot grote toenames in 5-MTHF. Doshi et al. lieten bijvoorbeeld in hun figuur 5 zien dat een enkele foliumzuur-suppletie van 5 mg bij mensen leidde tot ruwweg zeven keer de initiële bloedspiegels van 5-MTHF in 3 tot 4 uur.⁶⁶ Ze lieten ook zien dat herhaalde dagelijkse doses van 5 mg nog hogere 5-MTHF-spiegels opleverden, ruwweg 15 keer de initiële spiegels, een effect dat ze deels toeschreven aan een inductie van het enzym dihydrofolaatreductase.

Jacobson et al. toonden aan dat de niveaus van 5-MTHF in de sera van CVS-patiënten erg laag waren in vergelijking met normalen en dat andere gereduceerde foliumzuurpools ook depressief waren.⁶⁷ Ik ben op de hoogte van uitgebreide ongepubliceerde gegevens over CVS/ME-patiënten die deze resultaten bevestigen. Gerwin rapporteerde dat een foliumzuurdeficiëntie één van de drie meest voorkomende systemische factoren was bij het myofasciaal pijnsyndroom, een aandoening die nauw verbonden is met fibromyalgie.⁶⁸ Deze studies suggereren sterk dat verhoogde peroxynitriet-

spiegels bij CVS/ME en mogelijk andere multisysteemziekten een substantieel verlies van 5-MTHF kunnen veroorzaken en dat sommige van de producten van 5-MTHF oxidatie verloren gaan aan de foliumzuurpools, wat leidt tot een algehele verlaging van folaten in het lichaam. De verlaging van de 5-MTHF-pools heeft in de ongepubliceerde gegevens ook geleid tot een veel bescheidener (circa 10% tot 15%) verlaging van de S-adenosylmethioninespiegel.

Uit de studies die in dit hoofdstuk besproken zijn, kan afgeleid worden dat de reactie tussen 5-MTHF en peroxynitriet aanzienlijke gevolgen kan hebben voor zowel 5-MTHF-spiegels als peroxynitriet-gemedieerde reacties in echte fysiologische situaties. Wat de hoofdfocus van dit artikel betreft, kan een verhoging van de 5-MTHF-spiegels een significante invloed hebben op het centrale koppel door de niveaus van peroxynitriet en zijn afbraakproducten te verlagen. De praktische vraag is of dit het beste bereikt kan worden door hoge doses foliumzuur te gebruiken, die fungeren als een precursor voor 5-MTHF, of door 5-MTHF zelf te gebruiken en/of andere gereduceerde folaten die kunnen dienen als precursoren van 5-MTHF, zoals folinezuur. Het antwoord is onzeker.

Er zijn twee belangrijke complicaties aan dit verhaal. Ik heb van twee bronnen informatie gekregen dat het gebruik van doses 5-MTHF van aanzienlijk meer dan 300 mcg leidt tot negatieve reacties bij patiënten die lijden aan vermeende ziekten van de NO/ONOO-cyclus. Ik denk dat dit te wijten kan zijn aan de toxiciteit van sommige oxidatieproducten van peroxynitriet-gemedieerde oxidatie van 5-MTHF. Als deze interpretatie juist is, is het misschien mogelijk om de

goed verdragen dosis te verhogen als men tegelijkertijd andere middelen gebruikt die peroxynitriet verlagen.

De tweede complicatie is dat er een zeer snelle omzet van de methylgroep op intracellulair 5-MTHF moet zijn. Er vinden enorme hoeveelheden methylering plaats in het lichaam, en ook al gaat het overgrote deel daarvan niet via 5-MTHF, toch moet er een snelle omzet zijn van de methylgroep op 5-MTHF. Hieruit volgt dat de halfwaardetijd van intracellulair 5-MTHF waarschijnlijk in de orde van enkele seconden ligt, en hoewel 5-MTHF geregenereerd kan worden nadat het als methyl donor fungeert, is de efficiëntie van dat proces onzeker. Daarom mag verwacht worden dat de effectiviteit van een oraal supplement met 5-MTHF op het wegvangen van peroxynitriet groter is in de extracellulaire ruimte dan intracellulair.

Van folinezuursupplementen werd aangetoond dat ze grote verbeteringen teweegbrachten bij een groep CVS/ME-patiënten.⁶⁹ Een aantal andere onderzoeken rapporteerde grote verbeteringen bij CVS/ME- of FM-patiënten met behandelingsprotocollen die foliumzuur of andere folaten in hoge doses bevatten, maar het is moeilijk om de rol van de folaten zelf te bepalen in zulke complexe protocollen.

Op basis van de overtuigende biochemie denk ik dat folaten, zowel foliumzuur als gereduceerde folaten, tot de meest aantrekkelijke middelen behoren om de centrale koppeling te verlagen.

Tetrahydrobiopterine (BH4)

Misschien wel het meest voor de hand liggende middel om de centrale koppeling te verlagen is BH4 zelf, of als alternatief precursoren zoals sepiapterine of biopterine. Van BH4-supplementen is gemeld dat ze nuttig zijn bij de behandeling van autismepatiënten, en autisme is een van de voorgestelde NO/ONOO-cyclusziekten.^{1,70-72} Er zijn echter enkele complicaties waarmee rekening moet worden gehouden bij het gebruik van BH4 om de centrale koppeling te verlagen.

Ten eerste is bekend dat oraal BH4 grotendeels geoxideerd is en daarom terug gereduceerd moet worden tot BH4 voordat het kan functioneren in de doelcellen. Het grootste deel van deze reductie vindt intracellulair plaats door enzymatische reductie. De snelle peroxidatie van BH4 leidt echter tot de vraag of deze oxidatie peroxidatieve schade kan veroorzaken. Hoewel bijvoorbeeld wordt gedacht dat de ziekte van Parkinson gepaard gaat met BH4-depletie, toonde een diermodelstudie aan dat hoge doses BH4 Parkinson-achtige symptomen en neuronale schade veroorzaakten, wat enige ondersteuning biedt voor deze zienswijze.^{73,74} In ieder geval kan het belangrijk zijn om de dosering van BH4 te beperken als het direct wordt gebruikt om grote gevolgen van BH4-peroxidatie te voorkomen. Het is mogelijk dat reductiemiddelen zoals hooggedoseerd ascorbaat deze peroxidatie kunnen minimaliseren en dat het gebruik van BH4 samen met hooggedoseerd ascorbaat nuttig kan zijn bij het ontwikkelen van therapeutische strategieën.

Een alternatieve benadering is het gebruik van precursoren

zoals biopterine of sepiapterine als orale supplementen om de beschikbaarheid van BH4 te verhogen.

Vasoactief intestinaal peptide (VIP)

VIP is door twee artsen gebruikt om CVS/ME-patiënten of chemisch gevoelige patiënten te behandelen (onpubliceerde gegevens), met blijkbaar goede reacties in beide gevallen. Dr. William Rea heeft VIP bijvoorbeeld gebruikt bij zijn chemisch gevoelige patiënten met ogenschijnlijk goede reacties (persoonlijke communicatie). Van VIP is bekend dat het verschillende onderdelen van de NO/ONOO-cyclus verlaagt en het meest waarschijnlijke mechanisme hiervoor is naar mijn mening de gerapporteerde rol van VIP in het induceren van GTP-cyclohydrolase I activiteit en diens gevolg het verhogen van BH4-spiegels.⁷⁵ Deze zienswijze wordt ondersteund door de goed gedocumenteerde rol van VIP in het verbeteren van de vaatfunctie. Van VIP is bekend dat het hypertensie en vasculaire endotheeldisfunctie verlaagt, en beide worden deels veroorzaakt door BH4-depletie.

Flavonoïden, Ellaginezuur en andere fenolische antioxidanten

Van een aantal flavonoïden is aangetoond dat ze werken als verjagers van peroxynitriet, en ook van zijn precursor superoxide, en er is gesuggereerd dat ze actief kunnen zijn in het vivo in verlagen van peroxynitriet-gemedieerde effecten.⁷⁶ Andere fenolische antioxidanten kunnen hier ook een belangrijke rol spelen, en misschien is een van de belangrijkste

ellaginezuur, dat peroxynitriet wegvangt.⁷⁷ Het is mij niet duidelijk welke bronnen van deze fenolen hier het meest waarschijnlijk nuttig zijn, maar misschien granaatappel-extract, dat aanzienlijke hoeveelheden ellaginezuur bevat, en ook verschillende flavonoïde-bevattende extracten waarvan gerapporteerd wordt dat ze hypertensie verlagen en vasculaire endotheeldisfunctie verbeteren.⁷⁸⁻⁸² Ghosh en Scheepens noemen cacao, wijn, druivenpitten, bessen, thee, tomaten (polyfenolen en niet-polyfenolen), soja, meidoorn en granaatappel als aantrekkelijke mogelijkheden voor fenolische antioxidanten die hypertensie kunnen verlagen en vasculaire endotheeldisfunctie kunnen verbeteren.⁸⁰ Schmitt en Dirsch noemen cacao, granaatappel, zowel groene als zwarte thee, olijfolie en soja als voedselbronnen. Ze noemen ook ginkgo, meidoorn en ginseng als kruidenbronnen.⁸¹ Extracten van elk van deze middelen moeten worden overwogen als middelen om de centrale koppeling mogelijk te verlagen.

Hydroxocobalamine vorm van vitamine B12

Hydroxocobalamine wordt al meer dan 70 jaar gebruikt om vermoeidheid te verminderen bij mensen met chronische vermoeidheid, lang voordat CVS/ME een duidelijk gedefinieerde ziekte was. In een klinische studie met patiënten met een CVS/ME-achtige ziekte werd aangetoond dat tweemaal per week 5 mg intramusculaire (IM) injecties statistisch significante verbeteringen opleverden in vergelijking met placebo.⁸³ In deze studie werd ook aangetoond dat er geen correlatie was tussen de initiële B12-spiegels en de respons op hydroxocobalamine-therapie, wat suggereert dat de hy-

droxocobalamine niet in de eerste plaats een B12-tekort opheft. Lagere doses van een andere vorm van B12 die voldoende waren om een mogelijk B12-tekort op te heffen geven geen klinische verbetering, en ander bewijs suggereert ook sterk dat hoge doses hydroxocobalamine niet werken om een B12-tekort op te heffen.^{84,85}

Andere ongecontroleerde onderzoeken hebben gesuggereerd dat de hydroxocobalamine vorm van vitamine B12 klinische verbetering geeft bij mensen met deze multisysteemziekten.^{1,86,87} Hieruit is afgeleid dat B12 werkt als een krachtige stikstofoxidevanger en dat dit het waarschijnlijke werkingsmechanisme is bij de behandeling van deze multisysteemziekten.^{1,87} Mensen met deze ziekten melden over de hele linie een verbetering van de symptomen wanneer ze behandeld worden met hydroxocobalamine, wat suggereert dat het werkt om het basis etiologische mechanisme van deze ziekten te verlagen, wat consistent is met een stikstofoxide verlagend mechanisme.

Om te kunnen werken als stikstofmonoxidevanger, moet bij hydroxocobalamine en het chemisch vergelijkbare aquacobalamine het kobalt in het midden van het molecuul gereduceerd worden van de kobalt III vorm tot kobalt II.⁸⁸ Een dergelijke reductie is een proces dat in vivo plaatsvindt en noodzakelijk is voor alle cobalaminen om vitamine B12 activiteit te hebben en voor hydroxocobalamine om te kunnen dienen als stikstofmonoxidevanger.

Stikstofmonoxide heeft geen directe rol in het centrale koppel, maar het dient wel als een directe precursor van peroxy-nitriet, zodat het wegvangen van stikstofmonoxide onver-

mijdelijk de peroxy-nitrietniveaus in vivo zal verlagen. Daarom kan gesteld worden dat hydroxocobalamine het peroxy-nitriet uiteinde van het centrale couplet zal verlagen door stikstofmonoxide weg te vangen.

Samenvatting en algemene strategie

Van de 10 middelen/klassen van middelen die hierboven beschreven zijn en waarvan bekend is of voorspeld wordt dat ze de centrale koppeling verlagen, lijken er negen afzonderlijk substantiële verbeteringen op te leveren in deze groep van ziekten, gebaseerd op klinische studies, klinische observaties of beide. De enige van de negen waarvoor dit niet geldt, is orale ascorbaat. Deze observaties maken het centrale couplet een aantrekkelijk deel van de cyclus om op te focussen in een poging om substantiële aantallen genezingen voor deze ziekten te verkrijgen. De vraag die hier wordt gesteld is of combinaties van deze tien, met name combinaties die zijn ontworpen om de centrale koppeling effectief te verlagen, wanneer ze worden toegevoegd aan de strategie die ik eerder heb bepleit voor de behandeling van deze ziekten, dergelijke kuren zullen opleveren.

Die hier voorgestelde strategie is als volgt: Vermijd stressoren die anders de NO/ONOO-cyclus verhogen en gebruik meerdere middelen die elk één of meer aspecten van de cyclus verlagen en gezamenlijk meerdere aspecten ervan zouden moeten verlagen.¹⁻³ Er zijn meerdere benaderingen die elk gebruik maken van zo'n strategie met meerdere middelen, hoewel degene waar ik het meest aan heb gewerkt het

voedingsondersteuningsprotocol van de Allergy Research Group is, dat positieve reacties lijkt op te leveren bij 80% tot 85% van dergelijke patiënten. In het algemeen lijken dergelijke benaderingen met meerdere middelen effectief te zijn geweest in het produceren van klinische verbeteringen bij de meeste van deze patiënten, maar hebben ze volgens gepubliceerde informatie (thetenthparadigm.org/arg.htm) niet geleid tot een substantieel aantal genezingen.^{2,3}

Ik denk dat het fundamentele probleem is dat we er niet in zijn geslaagd om de centrale koppeling van de NO/ONOO-cyclus effectief te downreguleren. Het voorstel hier is dat we een tweede fase toevoegen aan deze eerdere therapeutische benaderingen, een fase die gericht is op het verlagen van die centrale koppeling. Meer specifiek betekent dit enerzijds het gebruik van middelen die peroxynitriet en/of zijn afbraakproducten verlagen; anderzijds betekent dit ook het gebruik van middelen die de beschikbaarheid van BH4 verhogen. De beschikbaarheid van BH4 kan worden verhoogd door middelen te gebruiken die geoxideerde producten van BH4 terugbrengen tot BH4. Een dergelijke verhoogde beschikbaarheid van BH4 kan ook worden veroorzaakt door middelen die het enzym GTP-cyclohydrolase I induceren, het eerste en snelste enzym in de de novo route voor de synthese van BH4. Wat ik heb gegeven is dus een algemene strategie voor het verkrijgen van bepaalde kuren en een beschrijving van tien middelen/klassen van middelen die nuttig zouden moeten zijn bij het uitvoeren van zo'n strategie. Ik heb echter geen gedetailleerd protocol gegeven om zulke kuren te krijgen.

Ik denk dat het mogelijk is dat IV gebufferd ascorbaat alleen, toegevoegd aan een van deze brede protocollen die de NO/ONOO-cyclus verlagen en stressoren vermijden die de cyclus verhogen, effectief kan zijn bij het verkrijgen van sommige kuren. Ik vermoed echter dat de meeste andere middelen die de centrale koppeling verlagen, gebruikt moeten worden als combinaties van meerdere middelen. En het is heel goed mogelijk dat zelfs herhaalde IV ascorbaat zal verbeteren door het gebruik van enkele van de andere middelen/klassen van middelen. De algemene strategie is om beide uiteinden van het koppel gelijktijdig te verlagen en waarschijnlijk herhaaldelijk om de cyclus geleidelijk te verlagen tot onbeduidend. Er wordt voorspeld dat er synergetische interacties zullen optreden bij het gebruik van middelen die tegelijkertijd beide uiteinden van de centrale koppeling verlagen.

Ik zou graag samenwerken met artsen en andere zorgverleners die geïnteresseerd zijn in het onderzoeken van deze benadering.

Als kan worden aangetoond dat de zienswijze in dit artikel juist is, dan staan we voor een nieuw tijdperk in de geneeskunde. Dat geldt zelfs als de relevantie van deze benadering beperkt blijft tot ziekten als CVS/ME, MCS en FM. Als andere voorgestelde ziekten van de NO/ONOO-cyclus, zoals tinnitus, Parkinson, Alzheimers, ALS, astma, autisme en MS, ook met deze aanpak kunnen worden genezen, dan zal de impact op de geneeskunde vergelijkbaar zijn met de vorige grootste therapeutische doorbraak, de ontwikkeling van breedspectrumantibiotica.

Is dit allemaal misleidend optimisme? Dat weten we natuurlijk pas als we gaan kijken. Maar wat we wel weten is dat al deze ziekten chronische ziekten zijn, met gevallen van elke ziekte die blijkbaar geïnitieerd worden door stressfactoren die de cyclus zouden moeten kunnen starten. En we hebben bij allemaal bewijs voor belangrijke rollen van zulke cycluselementen als oxidatieve stress, ontstekingsbiochemie, mitochondriale disfunctie en overmatige NMDA-activiteit. Waar deze elementen zijn onderzocht, hebben we ook bewijs voor BH4 depletie en NF- κ B verhoging. Het is moeilijk in te zien hoe deze cycluselementen betrokken zouden kunnen zijn, tenzij de NO/ONOO-cyclus of iets wat daar sterk op lijkt niet centraal staat in de etiologie van deze ziekten.

Mechanismen hebben gevolgen. Naar mijn mening is het tijd dat de patiënten van deze ziekten volledig kunnen profiteren van de voorspellingen van het mechanisme van de NO/ONOO-cyclus.

Referenties

1. Pall ML. Het verklaren van "onverklaarde ziekten": Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, Post-Traumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others. Harrington Park Press; 2007.
2. Pall ML. Meervoudige chemische gevoeligheid: toxicologische vragen en mechanismen. In: Ballantyne B, Marrs TC, Syversen T, eds. Algemene en toegepaste toxicologie. 3rd ed. London: John Wiley & Sons; 2009:2303-2352.

3. Pall ML. Het NO/ONOO-cyclusmechanisme als oorzaak van het chronisch vermoeidheidssyndroom/myalgie encefalomyelitis. Hoofdstuk 2 in: Svoboda E, Zelenjick K, eds. Chronisch vermoeidheidssyndroom: Symptomen, oorzaken en preventie. Nova Uitgevers; 2009.

4. Pall ML. De NO/ONOO-cyclus als oorzaak van fibromyalgie en verwante ziekten: etiologie, verklaring en effectieve therapie. Hoofdstuk 2 in: Pederson JA, red. Nieuw onderzoek naar fibromyalgie. Nova Science Publishers; 2006:39-59.

5. Pall ML. E

<https://isom.ca/wp-content/uploads/2013/01/High-dose-Therapy-with-Ascorbate-Niacin-Folate-and-B12-Pauling-was-Right-but-for-the-Wrong-Reason-25.3.pdf>

Therapie met hoge doses ascorbaat, niacine, folaat en B12:

Pauling had gelijk maar om de verkeerde reden

Martin L. Pall, PhD1 *⁵

SAMENVATTING:

Pauling suggereerde dat reacties op een hoge dosis vitaminetherapie voornamelijk te wijten waren aan kleine toenames in respons door een gebrek aan volledige verzadiging van enzymdoelen. Hij suggereerde ook dat ze gedeeltelijk te wijten konden zijn aan "lokale vitaminetekorten", hoewel de oorsprong van zulke tekorten onduidelijk was.

Ames suggereerde dat een dergelijke therapie verklaard zou kunnen worden door polymorfismen van enzymen waarbij mutanten betrokken zijn met verlaagde Michaelis-constanten, en hoewel dit in sommige gevallen een verklaring is, verklaart dit mechanisme geen enkele effectiviteit bij de bredere populatie van zieke patiënten. De reacties op vier

5 *) Emeritus hoogleraar biochemie en medische basiswetenschappen aan de Washington State University en onderzoeksdirecteur van de Tenth Paradigm Research Group. 638 NE 41st Ave. Portland, OR 97232-3312 USA. email: martin_pall@wsu.edu

door Pauling aanbevolen vitamines kunnen het best worden verklaard door de effecten van deze vitamines op het verlagen van de stikstofmonoxide (NO)/peroxynitriet (ONOO-) cyclus, een mogelijk algemeen mechanisme voor veel verschillende chronische ontstekingsziekten. Ascorbaat verlaagt drie aspecten van het centrale koppel van de cyclus, door op te treden als peroxynitrietvanger, tetrahydrobioptेरine (BH4) te herstellen door een geoxideerde vorm te reduceren en een verhoogde de novo BH4-synthese te induceren. "De nicotinamide vorm van niacine remt poly adenosine difosfaatribosylering, waardoor nicotine adenine dinucleotide (NAD) wordt gespaard, en levert niacine voor de synthese van NAD/NADH, waardoor de mitochondriale functie bij NO/ONOO-cyclusziekten wordt hersteld. Folaat in de vorm van 5-methyltetrahydrofolaat is een krachtige peroxynitrietvanger en verlaagt op die manier de NO/ONOO-cyclus.

Vitamine B12 als hydroxocobalamine verlaagt de cyclus door te werken als een stikstofoxidevanger. Elk van deze reacties heeft te maken met mechanismen die verschillen van de klassieke functies van deze vitamines en ze vereisen allemaal suprafysiologische niveaus om effectief te zijn. "Wij geven verklaringen voor elk van de vier hoge-dosis therapievitaminen die Pauling voorstelde en voor Hoffer's reacties op niacinetherapie.

INLEIDING

Pauling pleitte voor een therapie met hoge doses van een of meer van vier vitamines voor verschillende ziekten. Deze vitamines zijn ascorbaat (vitamine C), niacine, foliumzuur en vitamine B12.^{Q1,2} Hoffer richtte zijn aandacht voor de behandeling van schizofrenie en andere ziekten op een behandeling met hoge doses niacine en in mindere mate ascorbaat.^{Q3-5} Maar er is naar mijn mening geen plausibele verklaring voor een substantiële werkzaamheid van deze vier middelen die het gebruik van zulke hoge doses vereist.

Paulings belangrijkste suggestie voor het mechanisme was dat het normale fysiologische bereik van pools van de actieve vorm van deze vitamines misschien maar 90% van de maximale respons zou geven en dat therapie met hoge doses een kleine, maar misschien fysiologisch belangrijke verbetering zou kunnen geven en reacties op therapie met hoge doses zou kunnen verklaren.^{Q1,2} Veel wetenschappers, waaronder de auteur, vonden deze verklaring niet overtuigend en waren daarom sceptisch over deze interpretatie van therapie met hoge doses. Pauling kwam met een tweede verklaring, namelijk dat er lokale tekorten kunnen zijn in deze vitamines en, waar van toepassing, hun actieve cofactoren en dat het wegnemen van zulke lokale tekorten de werkzaamheid van zo'n hoge-doseringstherapie zou kunnen verklaren. Hoewel er enig bewijs is voor zulke lokale tekorten, slaagde deze tweede verklaring er niet in om hun oorsprong te verklaren of hoe ze in de algemene etiologie van de betrokken ziekten passen. De auteur is van mening dat het wegnemen van lokale tekorten een gedeeltelijke verklaring biedt, maar

dat het grootste deel van de verklaring elders ligt. Ames suggereerde een derde verklaring voor hoge-doseringstherapie,^{Q6} in navolging van een eerdere suggestie van Pauling.^{Q1} Ames en zijn collega's suggereerden dat enzympolymorfismen allelen kunnen zijn die coderen voor enzymen met verhoogde Michaelisconstante (Km) waarden voor vitamines of hun actieve cofactoren en dat hoge-doseringstherapie effectief zou kunnen zijn bij de behandeling van mensen die drager zijn van dergelijke polymorfismen.^{Q6} Het lijkt geen twijfel dat mensen die drager zijn van dergelijke polymorfe genen op grond van dit mechanisme zullen reageren op een behandeling met hoge doses, maar het is de vraag of dit een meer algemene verklaring kan zijn voor de werkzaamheid van behandelingen met hoge doses voor veel voorkomende ziekten.

Hoffer had een specifieke interpretatie^{Q3-5,7} van het mechanisme van niacinetherapie met hoge doses, die hieronder wordt besproken en waar ook vraagtekens bij geplaatst kunnen worden.

De schijnbare werkzaamheid van intraveneus ascorbaat in zeer hoge doses bij de behandeling van sommige kankerpatiënten wordt toegeschreven aan de werking van ascorbaat bij het reduceren van moleculaire zuurstof tot waterstofperoxide en de gevoeligheid van de cellen van sommige kankersoorten voor waterstofperoxide.^{Q8-10} De schijnbare werking van intraveneus ascorbaat in zeer hoge doses lijkt hier dus volledig los te staan van een van de twee verklaringen van Pauling of de verklaring van Ames.

De NO/ONOO-cyclus als verklaring voor veel chronische ziekten

De NO/ONOO-cyclus is een complexe biochemische vicieuze cirkel die voor het eerst werd ontwikkeld als verklaring voor de etiologie van verwante en vaak comorbide multisysteemziekten als chronisch vermoeidheidssyndroom/ myalgie encefalomyelitis (CVS/ME), meervoudige chemische gevoeligheid (MCS), fibromyalgie (FM) en posttraumatische stressstoornis (PTSS).^{Q11-20} Het is genoemd naar twee van zijn elementen, stikstofmonoxide (NO) en peroxynitriet (ONOO-), maar bevat veel andere elementen, die elk belangrijk zijn voor de etiologie van de meeste ziekten die door de cyclus worden veroorzaakt (Figuur. 3, p.31).

De cyclus omvat een hele reeks ontstekingsaspecten (rechterzijde, Fig. 3, waaronder activering van de transcriptiefactor NF-kappa B, een reeks ontstekingsbevorderende cytokinen (kader rechtsboven, Fig. 3) en inductie van de intestinale intestinale cytokinen (kader rechtsboven, Fig. 3) en inductie van het induceerbare stikstofoxidesynthase (iNOS), wat suggereert dat de hele ontstekingscascade waarschijnlijk actief is in de ziekten van de NO/ONOO-cyclus; verhoogde superoxideproductie zowel intramitochondriaal als extramitochondriaal (midden, links); verhoogde niveaus van peroxynitriet (afgekort PRN, middenonder) en depletie van tetrahydrobiopterine (BH₄, rechtsonder); veranderingen in bepaalde fysiologische receptoren zijn ook betrokken, waaronder excitotoxiciteit en overmatige N-methyl-D-asparaginezuur (NMDA) activiteit (boven, midden).

Elk van deze elementen van de cyclus zijn met elkaar verbonden via een reeks goed geaccepteerde biochemische en fysiologische mechanismen die worden aangegeven door de pijlen in figuur 3. De cyclus kan worden gezien als opgebouwd uit meerdere op elkaar inwerkende cycli, waardoor het moeilijk is om deze te down-reguleren, met als kern wat de centrale koppeling wordt genoemd, de wederkerige relatie tussen peroxynitrietverhoging en BH4-depletie.^{Q11,12,19} *6 De cyclus is gebaseerd op vijf toetsbare principes^{Q11-13,21} die als volgt kunnen worden samengevat:

1. Stressoren, vooral kortdurende stressoren, zetten gevallen van NO/ONOO-cyclusziekten in gang door de niveaus van elementen van de cyclus te verhogen, wat vaak leidt tot een toename van NO, waardoor de cyclus in gang wordt gezet.
2. De cyclus is aanwezig tijdens de chronische fase van de ziekte, wat voorspelt dat elk van de elementen van de cyclus dan verhoogd zal zijn.
3. De symptomen en tekenen van een ziekte van de NO/ONOO-cyclus moeten worden veroorzaakt door een of meer elementen van de cyclus.
4. De cyclus is voornamelijk lokaal, gelokaliseerd in verschillende weefsels in verschillende individuen. De reden hiervoor is dat de drie kleine verbindingen in de cyclus,

6 *) Rood aangezette noten zijn artikelen van Pall ML.

NO, ONOO- en superoxide allemaal een korte halfwaardetijd hebben in biologische weefsels en dat de mechanismen van de cyclus, de verschillende pijlen in figuur 1, allemaal op het niveau van individuele cellen werken. Omdat de cyclus voornamelijk lokaal van aard is, is deze vaak verhoogd in verschillende weefsels van verschillende individuen, wat leidt tot verschillende symptomen van individu tot individu en vaak ook tot verschillende diagnoses.

5. NO/ONOO-cyclusziekten moeten worden behandeld met middelen die delen van de cyclus omlaag reguleren. Met andere woorden, we moeten de oorzaak behandelen in plaats van de symptomen.

Een goede pasvorm voor elk van deze vijf principes voor een specifieke ziekte/aandoening levert een apart soort bewijs voor de causaliteit van de cyclus. Als elk van de vijf principes voor een specifieke ziekte goed overeenkomt, betekent dit dat die ziekte een goede kandidaat is om een ziekte van de NO/ONOO-cyclus te zijn. De vijf principes hebben voor ziekten van de NO/ONOO-cyclus ongeveer dezelfde functie als de postulaten van Koch voor infectieziekten.^{Q11-13, 21}

De meeste aandacht voor de NO/ONOO-cyclus als ziektemechanisme heeft zich gericht op CVS/ME, MCS, fibromyalgie en PTSS.^{Q11-20} Het Golfoorlogsyndroom/ziekte is een combinatie van deze vier en is vermoedelijk ook een NO/ONOO-cyclusziekte.^{Q13,22} Er zijn echter nog 14 andere ziekten die duidelijke NO/ONOO-cyclusziekten zijn, al-

thans op basis van een relatief oppervlakkige beschouwing, namelijk (hoofdstuk 14),^{Q13} en ^{Q21,23} tinnitus, poststralingsyndroom, multiple sclerose, autisme, overtrainingssyndroom, siliconenimplantaat-geassocieerd syndroom, atrofie van Sudeck, postherpetische neuralgie, chronische whiplash-geassocieerde aandoening, amyotrofische laterale sclerose (ALS), ziekte van Parkinson, ziekte van Alzheimer, astma en prikkelbare darmsyndroom. De meeste hiervan verschillen van elkaar in de betrokken kritieke weefsels en kunnen dus gemakkelijk van elkaar onderscheiden worden door een lokaal mechanisme met verschillende weefsel distributie. Een meer gedetailleerde en volledige beschouwing van de eerste twee hiervan als NO/ONOO-cyclusziekten, tinnitus^{Q21} en post-stralingssyndroom^{Q23} is elders gepubliceerd.

De NO/ONOO-cyclus als algemene verklaring voor chronische inflammatoire ziekten

De mogelijke rol van de cyclus in veel verschillende ziekten suggereert dat deze moet worden beschouwd als een generiek model van chronische ontstekingsziekten. Het volgende is met toestemming overgenomen van de website van de auteur ([thetenthparadigm.org /otherdiseases.htm](http://thetenthparadigm.org/otherdiseases.htm)). – geeft Bitdefender probleem !

Een vraag die gesteld zou moeten worden is de volgende: Hoe zou een generiek model van chronische ontstekingsziekten eruit moeten zien? Ik ga niet proberen om het volgende argument te documenteren, maar ik denk dat diegenen onder jullie die goed bekend zijn met chronische ontstekingsziekten de voordelen ervan zullen inzien.

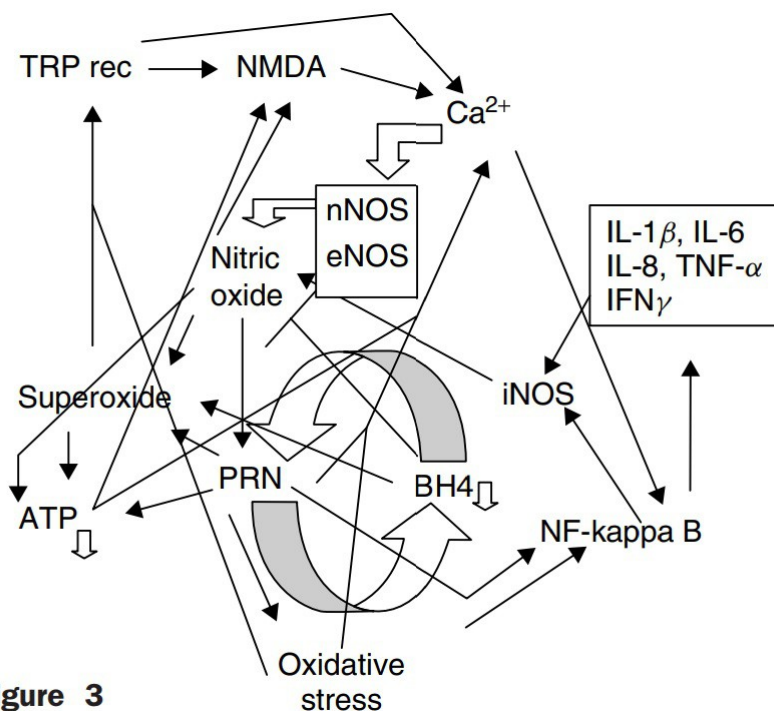


Figure 3

Figuur 1 (hier 3): Elk van de pijlen vertegenwoordigt een of meer mechanismen waarmee een element van de cyclus het niveau van een tweede element verhoogt. De verschillende onderdelen van de cyclus worden verder in de tekst besproken. Afkortingen: TRP, verschillende transfer receptor potential receptoren, met name TRPV1, TRPA1 en TRPM2; NMDA is een glutamaatreceptor die specifiek gestimuleerd wordt door Nmethyl-D-aspartaat; PRN is peroxynitriet; BH4 is tetrahydrobiopterine; iNOS, nNOS en eNOS zijn alle stikstofoxidesynthase enzymen. Met toestemming overgenomen van de website van de auteur.

Ik stel dat het in de eerste plaats een mechanisme van een vicieuze cirkel moet zijn, want hoe kunnen anders zoveel kortdurende initiërende stressoren blijkbaar leiden tot chronische ziekte? En het zou in principe lokaal van aard moeten zijn, in elk geval gelokaliseerd in bepaalde gebieden van het lichaam, maar niet in andere gebieden. Hoe kun je anders verklaren dat één enkel mechanisme vele verschillende chronische ontstekingsziekten kan verklaren? Het zou uiteraard verhoogde ontstekingscytokinen en andere ontstekingsmarkers moeten omvatten, evenals oxidatieve stress en verhoogde NF-kappa B-activiteit, stikstofmonoxideniveaus en iNOS-inductie, allemaal veelvoorkomende aspecten van ontstekingsbiochemie.

Het zou ook mitochondriale disfunctie moeten omvatten, omdat dit ook voorkomt bij veel verschillende chronische ontstekingsziekten. Omdat excitotoxiciteit met inbegrip van overmatige NMDA-activiteit in wezen universeel wordt aangetroffen bij chronische ontstekingsziekten die het centrale zenuwstelsel aantasten, zou dit wel eens een ander aspect van het mechanisme kunnen zijn; terwijl dergelijke overmatige NMDA-activiteit veel minder is onderzocht bij perifere chronische ontstekingsziekten, suggereert het wijdverbreide voorkomen van NMDA-receptoren in het perifere zenuwstelsel en in andere, niet-neurale weefsels^{Q24,25} dat overmatige NMDA-activiteit een veel bredere rol kan spelen. BH4 depletie is veel minder onderzocht dan de meeste van deze andere NO/ONOO-cyclus elementen, maar wordt in toenemende mate gerapporteerd bij verschillende chronische ontstekingsaandoeningen en kan dus ook een onderdeel

zijn van zo'n generiek mechanisme. Er is immers gerapporteerd dat BH4 depletie een rol speelt bij ziekten als de ziekte van Parkinson, de ziekte van Alzheimer, ALS, hartfalen, schizofrenie, autisme, bipolaire stoornis, depressie, mastcel activatie, chronisch nierfalen, hypertensie en pulmonale hypertensie.

We kunnen dus stellen dat een generiek model van chronische ontstekingsziekten 'vanuit de eerste beginselen' veel zal lijken op het mechanisme van de NO/ONOO-cyclus! Dit ontslaat ons er niet van om voor elke ziekte die als een mogelijke NO/ONOO-cyclusziekte kan worden beschouwd, een gedetailleerde casus te maken. Maar het stelt wel dat we mogelijke reacties op een therapeutisch middel bij veel ziekten kunnen verklaren door te kijken naar het vermogen van het middel om een of meer aspecten van de cyclus te down-reguleren.

Therapie met hoge doses zal de NO/ONOO-cyclus afremmen

Elk van de vier hierboven besproken vitamines waar Pauling zich op richtte, zal bij gebruik in hoge doses belangrijke aspecten van de cyclus omlaag reguleren en daarom zal naar verwachting de cyclus als geheel tot op zekere hoogte worden verlaagd.

Van drie van deze stoffen, ascorbaat,^{Q26-28} folaat,^{Q29,30} en de hydroxocobalamine vorm van B12^{Q31, 32} – *⁷⁾ is in klinische

7 *) merk op dat artikel noot ^{Q31} uit 1972 komt – zie [artikel in deze MAP](#)

Note ³²⁾ Pall, M.L. (2001 a): Cobalamin used in chronic fatigue syndrome therapy is a nitric oxide scavenger. J. Chronic Fatigue Syndr. 8 (2), 39-44 alleen sum-

onderzoeken met hoge doses aangetoond dat ze helpen bij de behandeling van CVS/ME en fibromyalgie, wat suggereert dat ze de NO/ONOO-cyclus verlagen. Er zijn ook verschillende klinische waarnemingen die de werkzaamheid van deze middelen ondersteunen.^{Q13}

Ze zijn alle drie klinisch gebruikt om MCS te behandelen, maar voor zover ik weet was ascorbaat het enige dat in een klinisch onderzoek naar die ziekte is getest,^{Q33}. Laten we eens kijken naar de werkingsmechanismen van alle vier de vitamines:

Ascorbaat. – Vitamine C – Kan op drie verschillende manieren werken om de centrale koppeling van de NO/ONOO- cyclus te verlagen.^{Q12,34} De centrale koppeling is de wederkerige relatie tussen de verhoging van peroxynitriet en de uitputting van BH4, waarbij peroxynitriet werkt om BH4 te oxideren en dus uit te putten en de uitputting van BH4 werkt om de stikstofoxidesynthases gedeeltelijk te ontkoppelen en daardoor peroxynitriet te verhogen. Ascorbaat is een peroxynitrietvanger, maar het werkt alleen effectief bij hoge concentraties om de peroxynitrietniveaus effectief te verlagen.^{Q35-37} Wanneer peroxynitriet BH4 oxideert, wordt het omgezet in BH3, het oxidatieproduct met één elektron, maar ascorbaat, dat een reductiemiddel is, kan BH3 terug oxideren tot BH4.^{Q37,39} Omdat BH3 zelf instabiel is, zijn er mogelijk hoge ascorbaatniveaus nodig om efficiënt te worden gereduceerd voordat BH3 kan worden omgezet in andere oxidatieproducten. Bovendien, en dit is waarschijnlijk alleen van be-

mery

lang bij gebruik van vrij hoge doses intraveneus ascorbaat, werkt ascorbaat chemisch om moleculaire zuurstof te reduceren tot waterstofperoxide^{Q8-10} en van waterstofperoxide is bekend dat het het enzym GTP-cyclohydrolase I induceert,^{Q38-40} het eerste en ratelimiterende enzym in de de novo route voor de synthese van BH4. Over het algemeen zal een behandeling met hoge doses de centrale koppeling van de NO/ONOO-cyclus verlagen via drie verschillende maar onderling gerelateerde mechanismen. Waarschijnlijk kunnen de eerste twee mechanismen substantieel zijn in niveaus die met oraal ascorbaat worden verkregen, maar het waterstofperoxide-GTP cyclohydrolase I mechanisme vereist waarschijnlijk de veel hogere niveaus die met IV ascorbaat kunnen worden geproduceerd.^{Q12,34} Het is dus mogelijk dat hooggedoseerd ascorbaat het meest effectieve enkelvoudige middel is bij de behandeling van ziekten van de NO/ONOO-cyclus.^{Q12,34}

Is er empirisch bewijs dat hoge concentraties ascorbaat nodig zijn om deze centrale koppeling te normaliseren? Het is bekend dat BH4-depletie bij veel ziekten gepaard gaat met verhoogde peroxynitrietspiegels, dus het is redelijk om aan te nemen dat de ascorbaatspiegels die normaal gesproken bij deze ziekten worden aangetroffen, waar de bloedspiegels vaak in het normale bereik liggen, ontoereikend zijn om deze centrale koppelingsrelatie te verlagen. Bij CVS/ME en MCS is er gepubliceerd klinisch onderzoeksbewijs voor de werkzaamheid van circa 10 g IV ascorbaat,^{Q26-28,33} maar geen klinische onderzoeksgegevens of zelfs anekdotische of klinische observaties suggereren effectiviteit voor oraal ascor-

baat. Dat gezegd hebbende, is oraal ascorbaat meestal gebruikt in doses tot 2 g/dag en de veel hogere doses die Pauling bepleit, doses die aanzienlijk hogere bloedspiegels van ascorbaat produceren, hoewel lagere bloedspiegels dan worden verkregen met IV ascorbaat,^{Q9} kunnen effectiever zijn. Het is duidelijk dat we gegevens nodig hebben over orale ascorbaat in een hogere dosis.

Niacine. – vitamine B₃ – Een van de belangrijkste mechanismen voor het veroorzaken van mitochondriale disfunctie bij ziekten in de NO/ONOO-cyclus is vermoedelijk het inkepen van desoxyribonucleïnezuur door peroxynitriet-afgeleide vrije radicalen, wat leidt tot een sterke stimulatie van polyadenosinedifosfaat (ADP)-ribosylering van chromosomale eiwitten.^{Q41-43} Het substraat voor ADP-ribosyltransferaseactiviteit is nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) en veel ontstekingsziekten kunnen via dit mechanisme leiden tot een grote depletie van NAD/NADH-pools,^{Q43-46} waarbij NADH-depletie leidt tot mitochondriale disfunctie. Hoge concentraties nicotinamide remmen effectief poly ADP-ribosylering, wat leidt tot herstel van de NAD/NADH-pools en daardoor tot een verbeterde mitochondriale functie, waarbij ook andere elementen van de NO/ONOO-cyclus worden verlaagd.^{Q43-46} Vitamine B₃ als nicotinamide of nicotinezuur zal ook helpen bij het herstel van die pools door op te treden als voorloper van de NAD-biosynthese. Opgemerkt moet worden dat nicotinezuur (niacine) in vivo nicotinamide kan genereren, en dus mogelijk via beide mechanismen werkt. Een hoge dosis niacine zal dus naar verwachting leiden tot een

aanzienlijke verbetering van de mitochondriale disfunctie, waardoor de NO/ONOO-cyclus wordt verlaagd.

Foliumzuur. – Vitamine B₁₁ – In de vorm van 5-methyltetrahydrofolaat (5-MTHF) staat bekend als een krachtige peroxy-nitrietvanger, die op een semi-diffusiegecontroleerde manier reageert met peroxy-nitriet.^{Q47,48} Het reageert ook op een semi-diffusiegecontroleerde manier met singlet zuurstof,^{Q49} een andere belangrijke oxidant. Het is ook bekend dat foliumzuur in hoge doses helpt om de BH4-pools te herstellen en de ontkoppeling van stikstofmonoxide synthase te verminderen;^{Q50-53} Het waarschijnlijke mechanisme is dat door het verlagen van peroxy-nitriet, hoge niveaus van gereduceerde folaten, waaronder met name 5-MTHF, de peroxy-nitriet-gemedieerde BH4-oxidatie vermindert en zo de BH4-pools verhoogt. Een hoge dosis foliumzuur is nuttig gebleken bij de behandeling van CVS/ME^{Q29} en het waarschijnlijke mechanisme is naar mijn mening het mechanisme dat in deze paragraaf wordt beschreven, namelijk het herstellen van de BH4-spiegels door peroxy-nitriet weg te vangen. Hoewel de reactie tussen peroxy-nitriet en 5-MTHF een zeer hoge snelheidsconstante heeft,^{Q47,48} suggereren de lage concentratie 5-MTHF die normaal in het lichaam aanwezig is en de veel lagere concentraties peroxy-nitriet, samen met de korte halfwaardetijd, dat voor een effectieve verwijdering van peroxy-nitriet naar verwachting een relatief hoge foliumzuurtherapie nodig is om suprafysiologische niveaus van 5-MTHF te bereiken. Hetzelfde geldt waarschijnlijk ook voor het wegvangen van het peroxy-nitrietproduct nitrosoperoxy-carbonaat (ONOOCO₂-), dat waarschijnlijk ook wegge-

spoeld wordt door 5-MTHF vanwege de zwakke zuurstof-zuurstofverbinding.

Van vitamine B12. de hydroxocobalamine vorm van B₁₂ en de snel interconverteerbare aquacobalamine vorm is aangetoond dat ze krachtige stikstofmonoxidevangers zijn, die de effecten van stikstofmonoxide zowel in vivo als in celkweek of andere in vitro situaties verminderen.^{Q13,32} Dit mechanisme is voldoende gedocumenteerd zodat hydroxocobalamine is gebruikt als middel om de rol van stikstofmonoxide in biologische processen aan te tonen.^{Q13,32} Om deze reactie te ondergaan moet hydroxocobalamine/ aquacobalamine worden gereduceerd tot de kobalt II-vorm, een proces dat gemakkelijk plaatsvindt in de aanwezigheid van fysiologische hoeveelheden ascorbaat. In het algemeen moeten suprafysiologische niveaus van hydroxocobalamine aanwezig zijn om de effecten van stikstofmonoxide aanzienlijk te verlagen.^{Q13,31,32}

Hieruit blijkt dat een behandeling met hoge doses van alle vier de vitamines die Pauling voorstelde voor gebruik in een dergelijke therapie^{Q1,2} verklaard kan worden door hun werking bij het omlaag brengen van de NO/ONOO-cyclus.

Hoe zit het met psychiatrische ziekten?

Pauling^{Q1,2,50} en Hoffer^{Q2-5,7,55,56} richtten zich beiden in hoge mate op de behandeling van psychiatrische ziekten met hoge doses en hun interesses leidden tot de oprichting van het *Journal of Orthomolecular Psychiatry*, later veranderd in het *Journal of Orthomolecular Medicine*. Ze waren speci-

fiek geïnteresseerd in de behandeling van **schizofrenie**, maar hadden ook enige interesse in andere psychiatrische ziekten. Zijn psychiatrische ziekten, ziekten van de NO/ONOO-cyclus?

Over één psychiatrische ziekte, PTSS, is al een gedetailleerde casus gepubliceerd. ^{Q13,22} De auteur is bezig met de afronding van een artikel waarin wordt beargumenteerd dat schizofrenie een andere NO/ONOO-cyclusziekte is, veroorzaakt door de invloed van de cyclus op gebieden van de prefrontale cortex, specifiek gericht op de dorsolaterale prefrontale cortex. Het is mogelijk dat andere ziekten, waaronder depressie en bipolaire stoornis, te maken hebben met de invloed van de cyclus op andere gebieden in de hersenen, aangezien van elementen van de cyclus goed is gedocumenteerd dat ze in beide een rol spelen.

Men zou kunnen aanvoeren dat psychiatrische ziekten etiologisch divers kunnen zijn en dat het dus onwaarschijnlijk is dat ziekten als schizofrenie, bipolaire stoornis en depressie een gemeenschappelijke etiologie hebben die voortkomt uit de invloed van een lokaal mechanisme op verschillende hersengebieden. Van deze drie ziekten is echter wel gerapporteerd dat ze verhoogde NO/ONOO-cycluselementen hebben zoals oxidatieve stress, stikstofmonoxide, peroxynitriet, ontstekingsbevorderende cytokinen, NFkappa bèta, mitochondriale disfunctie en BH4-depletie, wat een NO/ONOO-cyclus etiologie suggereert maar niet bewijst.

Hoe zit het met therapie?

Leveren middelen waarvan voorspeld wordt dat ze de NO/ONOO-cyclus verlagen klinische verbeteringen op bij psychiatrische ziekten? Hier wordt de literatuur gedomineerd door onderzoeken naar farmaceutische middelen in plaats van voedingsmiddelen. Er zijn echter een aantal onderzoeken die deze voorspelling ondersteunen, naast die van Hoffer en Pauling. Er is bijvoorbeeld gemeld dat foliumzuur in hoge doses, inclusief 5-MTHF, aanzienlijke klinische verbeteringen teweegbrengt bij schizofrenie^{Q57}, evenals bij ernstige depressies en bipolaire stoornissen.^{Q57-61} Opgemerkt moet worden dat deze onderzoeken meestal geïnterpreteerd zijn in termen van het vermogen van 5-MTHF om de methyleringsactiviteit te stimuleren, maar de rol van 5-MTHF als peroxynitrietvanger biedt een even levensvatbare interpretatie.

Newbold rapporteerde dat hoge doses van de hydroxocobalamine vorm van B₁₂ substantiële meetbare verbeteringen opleverde bij een groep psychiatrische patiënten.^{Q62} – uit 1989

Hoffer's interpretatie van het mechanisme met betrekking tot de behandeling van schizofrenie met hoge doses niacine was dat schizofrenie veroorzaakt zou kunnen worden door overmatig adrenochroom, een oxidatieproduct van adrenaline, en dat de rol van niacine was om te dienen als een substraat voor methylering en zo mogelijk de methylering te verlagen die nodig is om de adrenaline precursor van adrenochroom te produceren. Hoffer was echter duidelijk gefrustreerd dat het bewijs voor de werkzaamheid van hooggedoseerde niacine niet onafhankelijk van deze mogelijke interpretatie

werd beschouwd. Hoffer en Osmond^{Q4} verklaarden bijvoorbeeld over tegenstanders van een behandeling met hoge dosis niacine dat: "Ze geloofden dat orthomoleculaire behandeling onlosmakelijk verbonden was met de adrenochroom hypothese; dat als ze het ene accepteerden, ze ook het andere moesten accepteren. Dat was natuurlijk onzin. We gebruikten de adrenochroom-hypothese om ons naar de vitamines te leiden, maar het zou ook een toevalstreffer kunnen zijn. De adrenochroom-hypothese kan helemaal fout zijn, maar dat heeft geen invloed op de vraag of vitamine B₃ therapeutisch is voor schizofrenen."

Adrenochroom wordt geproduceerd door de oxidatie van adrenaline door superoxide.^{Q63,64} Daarom kan gesteld worden dat de beste manier om de adrenochroomspiegels bij schizofrenie te verlagen, ongeacht de rol van adrenochroom bij het veroorzaken van de ziekte, het verlagen van de NO/ONOO-cyclus is, vanwege de rol van de cyclus bij het verhogen van de superoxidespiegels.

Misschien zal de interpretatie van het werkingsmechanisme van een behandeling met hoge doses van deze vier vitamines in dit artikel leiden tot een heroverweging van een behandeling met hoge doses van niet alleen niacine, maar ook ascorbaat, folaten en vitamine B₁₂, niet alleen voor schizofrenie en andere psychiatrische ziekten, maar ook voor een groot aantal andere chronische ontstekingsziekten.

Referenties (Pall)

11	2009	Pall ML: Multiple chemical sensitivity: toxicological questions and mechanisms. In. eds. Ballantyne B, Marrs TC, Syversen T. General and Applied Toxicology. 3rd ed. New York, John Wiley & Sons. 2009; 2303-2352.
12	2010	Pall ML: The NO/ONOO- Vicious Cycle Mechanism as the Cause of Chronic Fatigue Syndrome/ Myalgic Encephalomyelitis. In. eds. Svoboda E, Zelenjick K. Chronic Fatigue Syndrome: Symptoms, Causes and Prevention. New York, Nova Science Publishers, Inc. 2010;chapter 2.
13	2007	Pall ML: Explaining “Unexplained Illnesses”: Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, PostTraumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others. Big-hamton, NY. Harrington Park (Haworth) Press. 2007.
14	2006	Pall ML: The NO/ONOO- cycle as the cause of fibromyalgia and related illnesses: Etiology, explanation and effective therapy. In. eds. Pederson JA. New Research in Fibromyalgia. New York, Nova Science Publishers, Inc. 2006; 39-59.
15	2002	Pall ML: NMDA sensitization and stimulation by peroxynitrite, nitric oxide and organic solvents at the mechanism of chemical sensitivity in multiple chemical sensitivity. FASEB J, 2002;
16	2003	1407- 1417. 16. 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.
17	2001	Pall ML, Satterlee JD: Elevated nitric oxide/peroxynitrite mechanism for the common etiology of multiple chemical sensitivity, chronic fatigue syndrome, and posttraumatic stress disorder. Ann N Y Acad Sci, 2001; 933: 323-329.
19	2007	Pall ML: Nitric oxide synthase partial uncoupling as a key switching mechanism for the NO/ONOOcycle. Med Hypotheses, 2007; 69: 821-825.
20	2000	Pall ML: Elevated, sustained peroxynitrite levels as the cause of chronic fatigue syndrome. Med Hypotheses, 2000; 54: 115-125. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10790736/
21	2007	Pall ML, Bedient SA: The NO/ONOO- cycle as the etiological mechanism of tinnitus. Int Tinnitus J, 2007; 13: 99-104.
22	2001	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.
23	2008	Pall ML: Post-radiation syndrome as a NO/ ONOO(-) cycle, chronic fatigue syndrome-like disease. Med Hypotheses, 2008; 71:537-541.
32	2001	Pall ML: Cobalamin used in chronic fatigue syndrome therapy is a nitric oxide scavenger. J Chronic Fatigue Syndr, 2001; 8: 39-44.
34	2010	Pall ML: How Can We Cure NO/ONOO- Cycle Disea-

		ses? Approaches to Curing Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis, Fibromyalgia, Multiple Chemical Sensitivity, Gulf War Syndrome, and Possibly Many Others. Townsend Lett Doctors Patients, 2010; 319/320: 75-84
ex- tra	2011	Pall ML. 2011: Cobalamin Used in Chronic Fatigue Syndrome Therapy Is a Nitric Oxide Scavenger https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1300/J092v08n02_04?src=recsys alleen samenvatting
		ABSTRACT Cobalamine (vitamine B12) in de vorm van hydroxocobalamine- of cyanocobalamine-injecties wordt veel gebruikt voor de behandeling van het chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS). Hydroxocobalamine is een stikstofmonoxidevanger en hier wordt voorgesteld om als zodanig te werken bij de behandeling van CVS. Als de mogelijke werkzaamheid van hydroxocobalamine bij de behandeling van CVS verder onderbouwd wordt, kan dit een bevestiging zijn van een voorspelling van de verhoogde stikstofmonoxide/peroxynitriettheorie van de etiologie van CVS. Deze interpretatie van de mogelijke rol van cobalamine in de behandeling van CVS suggereert een nuttig perspectief voor het bevestigen en optimaliseren van deze behandeling.

B12 - rationale for using vitamin B12 in CFS

https://www.drmyhill.co.uk/wiki/B12_-_rationale_for_using_vitamin_B12_in_CFS

1	2000	Pall ML. Elevated, sustained peroxynitrite level as the cause of chronic fatigue syndrome. Medical Hypothe-
---	------	---

	2000	ses 2000;54:115-125. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10790736/ samenv. Pall ML. Elevated peroxynitrite as the cause of chronic fatigue syndrome: Other inducers and mechanisms of symptom generation. Journal of Chronic Fatigue Syndrome 2000;7(4):45-58. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10790736/ samenv
2	2001	Pall ML. Cobalamin used in chronic fatigue syndrome therapy is a nitric oxide scavenger. Journal of Chronic Fatigue Syndrome, 2001;8(2):39-44. korte samenv
	2001	Pall ML, Satterlee JD. Elevated nitric oxide/peroxynitrite mechanism for the common etiology of multiple chemical sensitivity, chronic fatigue syndrome and posttraumatic stress disorder. Annals of the New York Academy of Science 2001;933:323-329. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12000033/ K samenv
4	2001	Pall ML. Common etiology of posttraumatic stress disorder, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and multiple chemical sensitivity via elevated nitric oxide/peroxynitrite, Medical Hypotheses, 2001; 57:139-145. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11461161/ samev
5	2002	Pall ML. Levels of the nitric oxide synthase product citrulline are elevated in sera of chronic fatigue syndrome patients. J Chronic Fatigue Syndrome 2002; 10 (3/4):37-41. K samenvatting
6	2002	Pall ML. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalitis. Br J Gen Pract 2002;52:762. Smirnova IV, Pall ML. Elevated levels of protein carbonyls in sera of chronic fatigue syndrome patients. Mol Cell Biochem, in press. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC13144

		20/pdf/12236283.pdf als PDF geen B12
7	2002	Pall ML. NMDA sensitisation and stimulation by peroxynitrite, nitric oxide and organic solvents mechanism of chemical sensitivity in multiple chemical sensitivity. FASEB J 2002;16:1407-1417. https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1096/fj.01-0861hyp Samenvatting https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1096/fj.01-0861hyp Als PDF Geen B12
8	1988	Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anaemia or macrocytosis J Lindenbaum et al New Engl J Med 1988; 318: 1720-1728. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3374544/ samenv.
9	1956	MacDonald Holmes J. Cerebral manifestations of vitamin B12 deficiency. Br Med J 1956; 2: 1394-1398. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2035923/pdf/brmedj03185-0020.pdf Als PDF
10	1973	Ellis FR, Nasser S. A pilot study of vitamin B12 in the treatment of tiredness. Br J Nutr 1973; 30: 277-283. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4583554/ G samev. Pdf werkt niet – zit al in Systeem
11	1905	Langdon FW. Nervous and mental manifestations of pre-pernicious anaemia. J Amer Med Assoc 1905; 45: 1635-1638 https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/454510 Samenvatting kort
12	1965	Strachan RW, Henderson JG. Psychiatric syndromes due to avitaminosis B12 with normal blood and marrow. Quart J Med New Series XXXIV 1965: 303-317 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5838263/ G samenv
13	1973	A Pilot Study of Vitamin B12 in the Treatment of Tiredness," Ellis, F.R., and Nasser, S., British Journal of

		Nutrition, 1973;30:277-283. PDF al in Systeem en vertaald
--	--	--

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470744307.gat091>

Meervoudige chemische gevoeligheid: Toxicologische vragen en mechanismen

Milieu- en ecotoxicologie

Martin L. Pall PhD

Voor het eerst gepubliceerd: 15 september 2011

<https://doi.org/10.1002/9780470744307.gat091> Citaties: 6

Abstract

Gevallen van meervoudige chemische gevoeligheid (MCS) worden geïnitieerd door blootstelling aan organische oplosmiddelen en drie klassen van pesticiden. Elk van deze kan indirect de NMDA activiteit verhogen en de toxische effecten van leden van elk van deze klassen kunnen verlaagd worden door NMDA antagonisten te gebruiken. Andere chemische stoffen, kwik, H₂S en CO blootstelling kunnen ook gevallen van MCS initiëren en hebben toxische reacties die gemedieerd worden door verhoogde NMDA activiteit. Elk van deze soorten chemische stoffen lijkt dus te werken als een toxische stof door verhoogde NMDA-activiteit. Zes bijkomende soorten bewijs suggereren een rol voor verhoogde

NMDA-activiteit bij MCS, wat suggereert dat deze respons niet alleen betrokken is bij het ontstaan van MCS, maar ook bij de respons op chemische stoffen op een laag niveau bij mensen die al gevoelig zijn. De conclusie dat chemische stoffen toxisch werken bij MCS wordt bevestigd door drie genetische studies die aantonen dat vijf genen die coderen voor enzymen die deze chemische stoffen metaboliseren de MCS-gevoeligheid bepalen.

Men denkt dat de chronische aard van MCS veroorzaakt wordt door een lokaal biochemisch vicieuze cirkelmechanisme, de NO/ONOO⁻ cyclus, die geïnitieerd wordt door stikstofmonoxide via zijn oxidatieproduct peroxynitriet, die beide geproduceerd worden in MCS als reactie op overmatige NMDA-activiteit. Er wordt gedacht dat cycluselementen, waaronder NMDA-activiteit, intracellulair calcium, stikstofmonoxide en peroxynitriet, samenwerken met andere mechanismen, waaronder neurale sensitatisatie in de hersenen en neurogene ontsteking in perifere weefsels om de hoge chemische gevoeligheid te produceren die het kenmerk is van MCS. Dit complexe model van MCS wordt ondersteund door de volgende soorten observaties: MCS-correlaten in de chronische fase van de ziekte, uitgebreide diermodelstudies waarbij bijna alle NO/ONOO⁻ cycluselementen betrokken zijn, klinische onderzoeksgegevens bij de verwante ziekten chronisch vermoeidheidssyndroom en fibromyalgie, en een verscheidenheid aan objectief meetbare reacties op chemische blootstelling op laag niveau bij MCS-patiënten, reacties die verder moeten worden bestudeerd als mogelijke specifieke biomarkertests voor MCS. Hoewel er plausibele me-

chanismen worden voorgesteld voor het opwekken van zowel gedeelde als specifieke symptomen en tekens bij MCS, zijn er weinig gegevens over de vraag of deze mechanismen daadwerkelijk betrokken zijn bij het opwekken van deze symptomen en tekens bij MCS. Eerdere beweringen dat MCS wordt veroorzaakt door een soort psychogeen mechanisme hebben meerdere tekortkomingen en zijn niet consistent met de verschillende soorten bewijs die hierboven zijn besproken. Er worden verschillende onderzoeksgebieden besproken waarin de auteur stelt dat onderzoek rijkelijk beloond zal worden.