

NITROSTRESS

Door de publicatie van zijn boek Explaining “Unexplained Illnesses” in 2007 door Prof. Martin L. Pall, emeritus hoogleraar biochemie aan de State University van de staat Washington, is er wereldwijd veel aandacht gekomen voor een nieuw verklaringsmodel van het ontstaan van multisysteem aandoeningen. Dit zijn aandoeningen die niet tot één orgaan beperkt zijn, maar waarbij meerdere organen betrokken zijn.

Centraal bij dit verklaringsmodel staat de overproductie van stikstofmonoxide NO en de reactie van NO met het Superoxid, een zuurstof radicaal, tot het zeer agressieve Peroxynitriet, volgens de vergelijking: $NO + O^{\cdot -} \rightarrow ONOO^-$.

Pall spreekt over de NO/ONOO⁻ cyclus.

In deze situatie spreekt men van Nitrosatieve Stress, kortweg Nitrostress.

Het begrip Nitrostress heeft in de reguliere geneeskunde nog weinig ingang gevonden. Toch doen wereldwijd talloze universiteiten onderzoek op dit gebied. Googlen op de onderwerpen nitric oxide of peroxynitrite leveren honderdduizenden hits op.

Oxidatieve stress.

Het begrip oxidatieve stress is al langer bekend. Hierbij is het evenwicht tussen de productie van zuurstofradicalen en de neutralisering door de lichaamseigen antioxidantten uit balans.

Dat wil zeggen, er zijn onvoldoende radicaalvangers voorradig om deze agressieve stoffen weg te vangen. Als therapie kunnen eventuele tekorten extra worden aangevuld. Superoxide, één van de belangrijkste zuurstofradicalen, reageert sneller met stikstofmonoxide dan met het antioxidant superoxiddismutase (SOD).

De meeste vrije radicalen komen vrij bij het verbrandingsproces van ons voedsel, waarbij zuurstof altijd een rol speelt.

In de mitochondriën wordt de energie opgewekt welke nodig is voor alle lichamelijke functies.

Voorbeelden van aandoeningen als gevolg van nitrostress.

In zijn boek geeft Pall de volgende ziektebeelden aan die het gevolg zouden zijn van Nitrostress:

- Chronische Vermoeidheidssyndroom (CVS).
- Fibromyalgie (FM).
- Posttraumatische Stress Syndroom (PTSS).
- Meervoudig Chemisch OvergevoeligheidsSyndroom (MCOS).

Door de verklaring van deze ziektebeelden kon Pall een effectieve therapie aanbevelen. In Duitsland heeft de internist Bodo Kuklinski veel gepubliceerd over dit onderwerp. Onder andere in zijn boek “Das HWS-Trauma” dat al in 2006 is verschenen, geeft hij aan dat nog veel meer ziektebeelden met de theorie van de Nitrostress zijn te verklaren. Het gevolg is dat er in Duitsland al zeer veel over dit onderwerp is geschreven.

Stikstofmonoxide nader verklaard

Stikstofmonoxide of NO is een gas waarvan de betekenis voor het menselijk lichaam vrij recent is aangetoond. In 1998 hebben de Amerikanen Furchgott, Ignarro en Murad een Nobelprijs gekregen voor het feit dat zij NO als signaalmolecuul voor het vasculaire systeem hebben aangetoond.

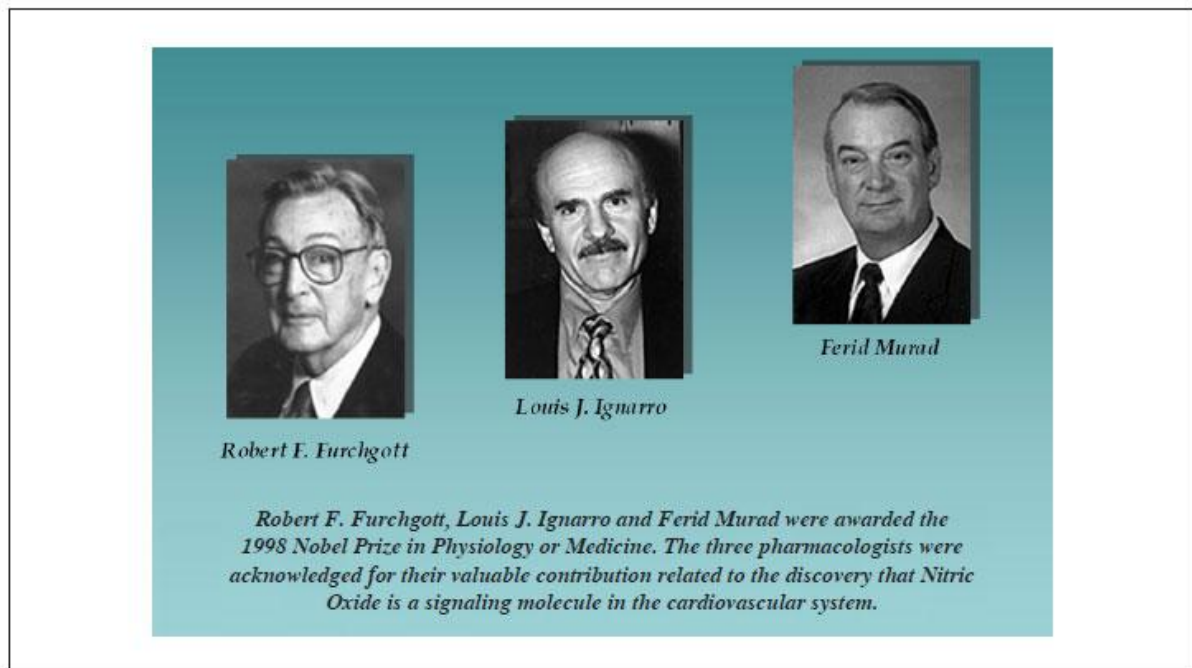
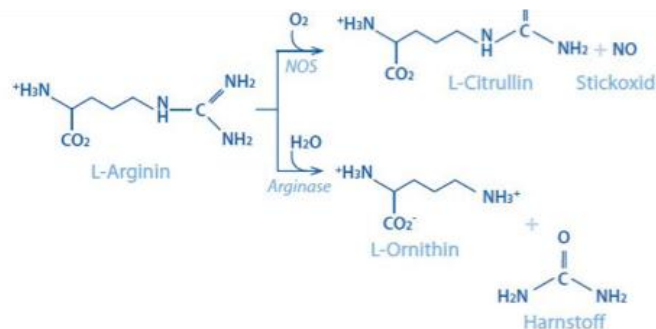


Figure 1 - 1998 Nobel Prize winners in Physiology or Medicine. Source: Available at: <<http://nobelprize.org>>.

NO ontstaat uit het aminozuur L-Arginine waarbij water en Citrullin vrijkomen. Dit proces wordt door het enzym NO-Synthetase (NOS) gekatalyseerd. NO is een stof welke in bijna alle menselijke cellen wordt geproduceerd. Het diffundeert gemakkelijk door biologische membranen. NO reageert snel met zuurstof tot nitriet of nitraat. En hoewel de werkingsduur erg kort is, ontplooit de stof een hoge biologische activiteit.



NO in relatie tot de vier iso-enzymen

In fysiologische concentraties speelt NO bij verschillende vitale functies een belangrijke rol. Die rol hangt af van de plaats waar NO wordt geproduceerd.

Bij die productie zijn vier enzymen betrokken, de zogenaamde NO-Synthetasen (NOS).

- De induceerbare NOS (iNOS) bevindt zich in de cellen van het immuunsysteem, zoals macrofagen en neutrofiële granulocyten. NO die door dit enzym wordt geproduceerd, doodt intracellulaire micro-organismen. De productie wordt gestimuleerd door cytokines als Interferon-gamma (INF- γ) en Tumornecrosefactor-alfa (TNF- α).
- De endotheliale NOS (eNOS) bevindt zich in de binnenwand van de bloedvaten, het endotheel. De daar geproduceerde NO werkt vasodilaterend. De doorbloeding wordt erdoor verbeterd. Therapeutisch wordt dit effect van NO benut door de toepassing van nitroglycerine, 'het tabletje onder de tong' en het erectie bevorderend middel Viagra.
- De door de neuronale NOS (nNOS) geproduceerde NO werkt in het zenuwstelsel als een neurotransmitter. NO stimuleert de uitscheiding van het glutamaat in de presynaptische spleet, waardoor de neuronale impuls wordt voortgeleid .
- Het NO dat in de mitochondriën wordt gevormd uit de mitochondriale NOS (mNOS) reguleert de stofwisseling in deze celorganellen. Het is betrokken bij de apoptose en het zuurstofverbruik. Apoptose is de geprogrammeerde celdood. Cellen die verouderd zijn, gaan dood als deze niet meer goed functioneren. Hiervoor zijn verschillende genen in het DNA aanwezig die geactiveerd worden bij verouderde cellen.

De cel als een fabriek.

Een cel kan beschouwd worden als een fabriek, waar wel 50.000 tot 100.000 chemische reacties per seconde tegelijk kunnen plaatsvinden.

De directie ervan zetelt in de celkern en haar kwaliteit wordt met name bepaald door het DNA.

Het is bekend dat er vanuit het DNA nogal problemen kunnen ontstaan. We spreken dan van aangeboren afwijkingen, ontstaan door een verkeerde codering in het DNA. Een verkeerde volgorde van de nucleïne-zuren kan daaraan ten grondslag liggen. En juist de volgorde van deze nucleïne-zuren is bepalend voor de productie van eiwitten. Een verkeerde codering kan er dan voor zorgen dat er kwalitatief slechte of onbruikbare eiwitten in de cel terecht komen.

Daarbij lukt het de directie soms met oplossingen te komen, maar dan wel met tekortkomingen.

Tevens kan de directie alleen handelen en coördineren als zij daartoe opdrachten en juiste informatie krijgt.

Deze komen in het algemeen van buiten de cel en bestaan in de vorm van moleculen als eiwitten of hormonen, maar ook als elektromagnetische trillingen zoals gedachten en gevoelens.

Hierbij spelen de celwanden een belangrijke rol: moleculen worden als het ware door brievenbussen naar binnen geleid, actief of passief en via diverse kanalen.

Elektromagnetische informatie wordt door gevoelige antennes opgevangen, waarna deze informatie verder in de cel wordt doorgegeven.

Al deze informatie komt uiteindelijk bij de directie in de celkern terecht.

De tak van wetenschap die deze processen beschrijft is de Epigenetica.

De celbioloog Dr. Bruce Lipton heeft deze processen beschreven in zijn boek:

“De Biologie van de Overtuiging”.

Mitochondriën.

Net als bij een echte fabriek is voor alle processen in de cel energie nodig. Deze energie wordt opgewekt in de energiecentrales, de mitochondriën.

Gemiddeld bevat een cel wel 1500 van die mitochondriën. Sommige cellen zoals cellen van het hart, de spieren en ook het centraal zenuwstelsel bevatten nog veel meer, omdat deze organen relatief veel energie moeten leveren.

In de mitochondriën vindt de uiteindelijke verbranding van ons voedsel plaats waarbij de aanwezigheid van zuurstof essentieel is.

De mitochondriën bevatten een eigen DNA. Deze coderen voor de enzymen in de citroenzuurcyclus en de ademhalingsketen.

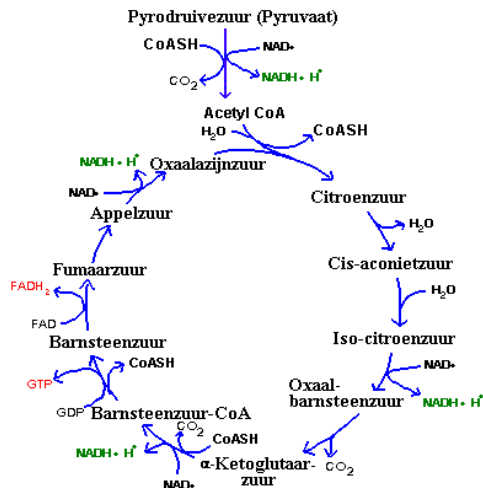
Dit DNA is uitsluitend afkomstig uit de moederlijke eicel. De mitochondriën in de mannelijke zaadcel bevinden zich in het staartgedeelte dat bij de bevruchting wordt afgeworpen. Zwakheden van dit DNA zijn dus altijd afkomstig van de moederlijke eicel.



De intracellulaire vertering.

In de cel worden de opgenomen voedingsstoffen verder afgebroken.

Glucose die uit koolhydraten ontstaat, wordt via een proces, dat 'aerobe glycolyse' wordt genoemd, tot twee moleculen Pyruvaat (druivensuiker) omgezet. Dit proces vindt nog plaats in het cytoplasma van de cel. Daarna wordt Pyruvaat getransporteerd naar de mitochondriën en met behulp van het ijzerbevattende enzym Aconitase verder omgezet tot Acetyl-CoA. Deze stof staat aan het begin van de Citroenzuurcyclus.



Alle chemische omzettingsreacties in de Citroenzuurcyclus kunnen niet plaatsvinden zonder diverse Cofactoren, met name zijn dat de vitamines uit de B-groep en het Alfa-liponzuur. Ook eiwitten worden met behulp van diverse cofactoren afgebouwd tot de aminozuren waaruit deze zijn opgebouwd. Ze worden vervolgens in de mitochondriën gesluit en eveneens omgezet tot het Acetyl-CoA.

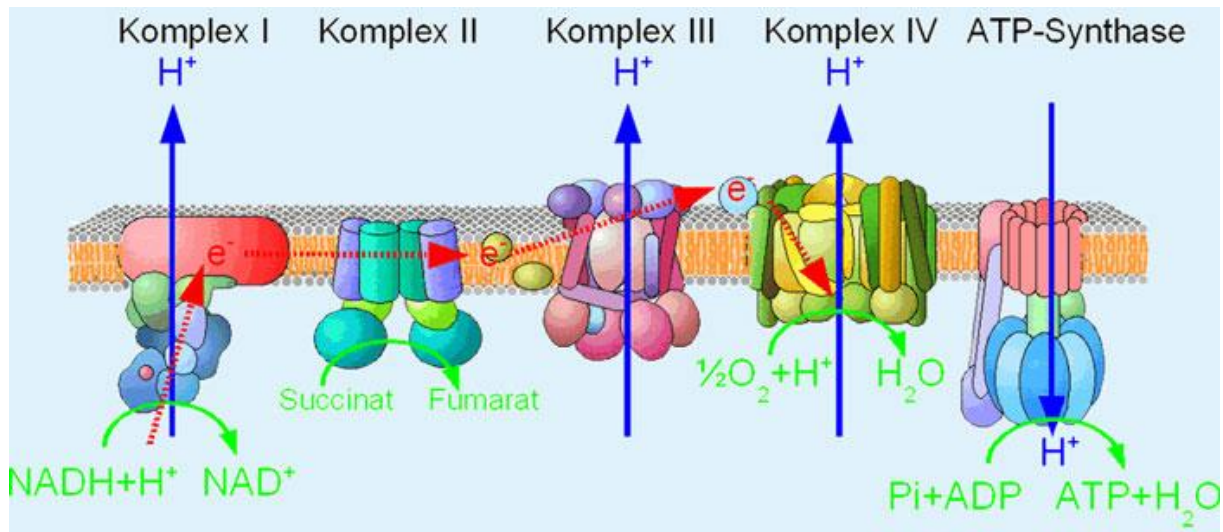
En verder worden de vetzuren die met behulp van Carnitine, een aminozuur, in de mitochondriën worden getransporteerd, afgebroken tot Acetyl-CoA.

Kortom, in deze cyclus worden niet alleen stoffen afgebroken, maar komen ook diverse stoffen vrij.

In de eerste instantie zijn dat de aminozuren Tyrosine en Phenylalanine.

Verder zijn dat NADH/H⁺ en FADH₂ (Flavine-Adenine-Dinucleotide). Deze Co-enzymen zijn overdragers van waterstof. In de Ademhalingsketen wordt waterstof aan zuurstof gekoppeld, in chemische termen een knalgasreactie. De reacties vinden plaats in kleine stappen. De verklaring hiervoor is dat energie beschikbaar moet komen en dat de cel niet beschadigd wordt. De elektronen worden niet direct op zuurstof overgedragen maar worden met behulp van diverse enzymcomplexen voortgeleid. Men spreekt ook wel van een elektronentransportketen. Deze complexen onderscheiden zich in geringe mate in hun redoxpotentiaal en zijn genummerd van I tot V. Daarnaast zijn er nog twee losse overdragers van elektronen, het Ubichinon (Co-Enzyme Q10) en het Cytochroom-C.

Dit proces vindt plaats binnen de dubbelwandige structuur van de mitochondriën.



Oxidatieve Fosforylering

Dit complete proces wordt Oxidatieve Fosforylering genoemd aangezien zuurstof wordt gebruikt en als laatste fase van het proces ADP door koppeling met een fosfaatgroep tot ATP wordt omgezet.

In de Complexen I en II worden de energierijke elektronen afgegeven, die in de citroenzuurcyclus zijn opgeslagen in het NADH en FADH₂.

In de Complexen I, III en IV wordt deze energie ook gebruikt om protonen (H⁺) tegen de concentratiegradiënt naar buiten het cytoplasma in te pompen. In Complex V stromen de protonen weer naar binnen en wordt de energie van die protonen gebruikt om de fosfaatgroep aan ADP te koppelen tot ATP.

In Complex IV, het Cytochromoxidase, verliezen de elektronen hun laatste deel aan energie in de zuurstofmoleculen. Door het wegnemen van een elektron uit een zuurstofmolecuul (O²) ontstaat .O²⁻, het Superoxidanionradicaal. Dit anion is zeer agressief en zal proberen elektronen uit de omgeving te kapen. Het Cytochromoxidase heeft als taak dit anion vast te houden tot het uit de ademhalingsketen vier elektronen heeft opgenomen. Daarna kan het viervoudig negatief geladen O²⁻ molecuul met vier vrije protonen tot twee waterstofmoleculen reageren, waarna deze elektronen definitief zijn geneutraliseerd.

Het probleem is alleen dat dit proces niet altijd vlekkeloos verloopt, wat betekent dat er voldoende antioxidanten paraat moeten zijn om deze radicalen in bedwang te houden.

Het ATP komt terecht als een zeer energierijke molecuul op alle plaatsen in de cel. Na verbruik wordt er weer een fosfaatgroep verwijderd, waarna het ADP ontstaat, het AdenosineDisulfaat, dat vervolgens weer wordt opgenomen in de mitochondriën waarna het wordt gerecycled.

Uiteindelijk wordt uit één glucosemolecuul 36 ATP-moleculen geproduceerd. In de citroenzuurcyclus zelf komen ook nog twee ATP-moleculen vrij.

Een kettingreactie bij een teveel aan NO.

In fysiologische hoeveelheden speelt NO een belangrijke rol bij diverse processen. Soms kan er een tekort ontstaan aan NO, dat tot lichamelijke problemen kan leiden. Zo kan een tekort aan NO verkrampingen geven in bloedvaten zoals de coronair arteriën of erectiestoornissen. Medicamenteus worden dan Nitrobaat of Viagra

voorgeschreven met als doel de productie van NO met behulp van eNOS, het endotheliale NO-synthetase, op peil te brengen.

Echter, de meeste problemen ontstaan als er teveel NO wordt gevormd.

Diverse stressbelastingen, zowel lichamelijk als psychisch, kunnen de productie stimuleren doordat de diverse synthetasen worden gestimuleerd.

De inwerking van zo'n stresssituatie hoeft maar heel kort te zijn zoals een infectie welke na een paar dagen is genezen.

Zelfs een korte stresssituatie, zoals een infectie die na een paar dagen is genezen, kan tot een enorme toename van de NO-productie leiden.

En NO stimuleert weer de productie van de proinflammatoire cytokines, ontstekingsbevorderende eiwitten, die de diverse NO-Synthetasen aanzetten tot meer activiteit met als gevolg een vicieuze cirkel.

De primaire prikkel is op dat punt al lang weer verdwenen.

Peroxynitriet

Bij de stofwisseling in de cellen en met name in de mitochondriën komen radicalen vrij als gevolg van het verbrandingsproces. Deze vrije radicalen zijn potentieel destructief voor diverse celstructuren en hebben een sterke neiging tot roof van elektronen uit andere molecuulstructuren. Eén van die radicalen is het superoxide dat met NO reageert tot het zeer agressieve peroxynitriet. Een zeer toxische stof wegens zijn hoge redoxpotentiaal.

De gevolgen kunnen voor het lichaam desastreus zijn.

Ook peroxynitriet remt op zich weer diverse ijzerbevattende enzymen in de citroenzuurcyclus en de ademhalingsketen. Het gevolg is een afname van de productie van ATP. Behalve dat men klachten heeft als moeheid, zelfs tot uitputting aan toe, kan bij aanwezigheid van peroxynitriet diverse celstructuren worden beschadigd.

Tallose ziekelijke aandoeningen, zoals niet alle, kunnen hiervan het gevolg zijn.

De aanwezigheid van peroxynitriet heeft, kortom enorme consequenties die mogelijk moet worden bestreden.

Oorzaken van Nitrostress.

Volgens de huidige inzichten kunnen de volgende situaties Nitrostress veroorzaken:

- Virale, bacteriële en parasitaire infecties. Belangrijke veroorzakers zijn Borrelia (de veroorzaker van de ziekte van Lyme, de tekenbeetziekte) en het Epstein Bar-virus, de veroorzaker van de ziekte van Pfeiffer. Maar ook het Cytomegalie-virus en diverse andere herpesvirussen zijn veroorzakers van Nitrostress. Met name het iNOS wordt door deze ziekteverwekkers gestimuleerd. De NO-productie kan hierbij wel tot het 30-voudige toenemen.

Hoewel het virus of de bacterie na enige tijd niet meer actief is, zijn de gevolgen van een dergelijke infectie nog steeds manifest door de Nitrostress die door deze micro-organismen in gang is gezet.

Dit is dan ook de reden dat een opgelopen infectie zo lang klachten blijft geven zoals moeheid na Pfeiffer of een Borrelia-infectie. Door Nitrostress kunnen ook alle andere, beruchte klachten en verschijnselen manifest worden na een doorgemaakte infectie. Het geven van antibiotica aan Lyme-patiënten is in deze fase van de ziekte

discutabel. Sommige patiënten geven vaak wel een tijdelijke verbetering aan wanneer ze behandeld worden met antibiotica.

Dit komt echter omdat de Nitrostress door deze therapie tijdelijk afneemt.

- Zware stress zowel lichamelijk als psychisch. Deze situatie veroorzaakt vooral aan de slijmvliezen van de darmen ontstekingsachtige reacties, waardoor de doorlaatbaarheid van de darmen toeneemt, het zogenaamde 'leaky gut syndroom'. Hierbij is er een grote kans op een voedselintolerantie. Maar ook andere immuungerelateerde zijn hier van het gevolg. De ontstekingscascade die hierdoor ontstaat heeft weer de stimulerende invloeden op de NO-synthetasen.
- Diverse medicamenten zoals statines, diverse antibiotica, antihypertensiva, nitraten maar ook Viagra kunnen een rol spelen. Deze middelen grijpen direct aan in de mitochondriale stofwisseling.
- Het gebruik van nitraatrijke voeding, zoals gerookt voedsel of voedsel dat met veel stikstofbevattende kunstmest is belast.
- Koolhydraatrijke voeding. Teveel koolhydraten leggen de citroenzuurcyclus voor een deel plat.
- Giftige stoffen als pesticiden, oplosmiddelen, stoffen in woningtextiel en zware metalen zoals het kwik uit amalgaamvullingen.
- Elektromagnetische straling door mobieltjes of decktelefoons.
- Dr. Bodo Kuklinski heeft in zijn boek "Das HWS-Trauma" beschreven hoe schedel- en nekwerfeltrauma (whiplash) Nitrostress kan veroorzaken. Hierbij wordt vooral de nNOS gestimuleerd. Ook een instabiele halswervelkolom (zgn. Dancing Dens!) kan al een aanleiding zijn voor Nitrostress.

Noodstroomaggregaat

Aan het begin van de citroenzuurcyclus is het enzym Aconitase betrokken bij de omzetting van pyruvaat in Acetyl-coA. Dit is één van de enzymen dat ijzer bevat.

Door NO en het peroxynitriet wordt dit enzym snel geblokkeerd.

Eén van de gevolgen is dus dat aan het eind van de cyclus een probleem ontstaat bij de ATP-productie.

Door de uitval van deze mitochondriale ATP-productie en de ophoping van

pyruvaat schakelt de cel over op een genetisch reeds voorzien noodstroomaggregaat.

Als gevolg wordt buiten de mitochondriën via een anaerobe glycolyse, dus zonder zuurstof, ook ATP geproduceerd. Echter de opbrengst uit één glucosemolecuul is slechts twee ATP-moleculen.

Daarbij ontstaat bovendien lactaat in de cel, met als gevolg dat de cel verzuurd raakt.

Hierdoor gaat de cel nog slechter functioneren en is er een verhoogd risico op een kwaadaardige ontwikkeling.

Om deze situatie het hoofd te bieden moet de toevoer van koolhydraten drastisch worden beperkt.

VOORBEELDEN VAN SITUATIES DIE DOOR NITROSTRESS KUNNEN WORDEN VEROORZAAKT.

Auto-immuun ziektes

Eiwitten in de cellen kunnen worden gecitrullineerd waardoor deze antigeen eigenschappen krijgen. Door de overproductie van NO komt er ook veel Citrulline vrij. Deze stof heeft een sterke neiging zich te binden aan diverse eiwitten. Dit verklaart de toegenomen tendens tot auto-immuunaandoeningen bij Nitrostress.

Eén van de laboratoriumbepalingen om bijvoorbeeld Reuma aan te tonen, is anti-CCP. CCP betekent Cyclische Citrulline Peptide.

Verhoging cholesterolgehalte

In de lever wordt het ijzerbevattende enzym 7α -Hydroxylase door NO geremd. Het heeft als gevolg dat het cholesterolgehalte in het bloed stijgt aangezien de omzetting van cholesterol in galzuren wordt geblokkeerd.

Cholesterol is een antioxidant welke stijgt bij een tekort aan andere antioxidanten.

In de huid wordt onder invloed van zonlicht uit cholesterol Vitamine D3 gevormd.

Hiervoor moet wel voldoende cholesterol voorradig zijn.

Ook is cholesterol basisstof voor diverse hormonen uit de bijniere.

Statines hebben een stimulerende invloed op de NO-productie en kunnen daardoor Nitrostress veroorzaken of verergeren.

Het voorschrijven van statines is uit dit oogpunt discutabel. Het kan de oorzaak zijn van irreversibele mitochondropathieën. Statines remmen bovendien de Coenzym Q10 synthese in de ademhalingsketen.

Remming ontgiftingssysteem

Een verhoogde productie van NO heeft verder negatieve invloed op het ontgiftingssysteem. Diverse Katalasen en Cytochroom-P450 enzymen die betrokken zijn bij de detoxificatie, worden door NO geremd.

De Glutathionsynthese is sterk afhankelijk van het ATP. De productie neemt af indien er minder ATP wordt geproduceerd. Glutathion is een zeer belangrijke antioxidant in de mitochondriën. Bij een tekort aan glutathion ontstaat er weer een oxidatieve stress naast de al aanwezige nitrostress. Ook hierdoor neemt de ontgiftingscapaciteit in de cellen af.

Neurologische aandoeningen als Parkinson

In het Centraal Zenuw Stelsel worden NMDA- en Vanilloïdreceptoren geprikkeld met als gevolg diverse neurologische, vegetatieve en psychische verschijnselen.

Vanilloïdreceptoren bevinden zich in de pijngeleidende vezels en in de Thalamus. De activering hiervan geeft de verhoogde pijngevoeligheid bij FM en CVS.

De verhoogde activiteit van NMDA-receptoren zorgt voor een massieve instroom van calciumionen. Deze veroorzaakt een celdood met als mogelijk gevolg Parkinson, Alzheimer, ALS en andere neurologische aandoeningen.

In al deze gevallen is er sprake van een sterke verhoging van NO en Peroxynitriet.

Psychische klachten

Tijdens de omloop in de citroenzuurcyclus worden weer diverse aminozuren geproduceerd. Belangrijke aminozuren zijn Tyrosine en Phenylalanine. Tyrosine is de uitgangsstof voor de catecholamines en de schildklierhormonen. Peroxynitriet nitrolyseert Tyrosine door een binding aan te gaan met de fenolring. De stof die hieruit ontstaat is Nitrotyrosine welke in het bloed kan worden bepaald. De hoeveelheid correleert met de Nitrostress.

In urine kan men ook het afvalproduct van nitrotyrosin, het nitrofenylazijnzuur bepalen. Deze reactie tot nitrotyrosine heeft gevolgen voor de schildklierfunctie en ook voor de psyche omdat er onvoldoende tyrosine beschikbaar is. De catecholamines adrenaline, noradrenaline en dopamine hebben het aminozuur Tyrosine als uitgangsstof. Naast de productie van adrenaline en noradrenaline in de bijniere komen deze stoffen ook voor in de hersenen. De eerste stap is de vorming van dopamine uit het tyrosine en hieruit ontstaan dan adrenaline en noradrenaline. Deze zogenaamde catecholamines spelen in het centrale zenuwstelsel een belangrijke rol als neurotransmitters. Dopamine staat ook bekend als het gelukshormoon. Het zorgt voor een positief gevoel. Een tekort aan dopamine veroorzaakt de ziekte van Parkinson. Maar een tekort kan ook oorzaak zijn van depressieve gevoelens zoals Parkinsonpatiënten vaak hebben.

Tryptofaan is uitgangsstof van de neurotransmitters serotonine en melatonine. Serotonine heeft een belangrijke invloed op het gevoelsleven. Een tekort kan aanleiding zijn voor depressieve gevoelens.

Nitrostress kan een belangrijke oorzaak zijn voor storingen van de gemoedstoestand. Bij ernstige slaapstoornissen moet ook gedacht worden aan een onvoldoende productie van melatonine ten gevolge van nitrostress.

Vitamine B12, de “ Golden Bullit” .

Vitamine B12 speelt een essentiële rol bij het wegvangen van NO. Hierbij wordt vitamine B12 wel onherstelbaar beschadigd.

Een tekort aan vitamine B12 leidt tot een verhoging van homocysteïne doordat de omzetting uit deze stof in het aminozuur methionine is geblokkeerd. Vitamine B12 fungeert als cofactor voor deze omzetting. Verhoging van homocysteïne in het bloed is een verhoogd risico voor cardiovasculaire aandoeningen en ook voor dementie.

Een tekort aan vitamine B12 heeft nog diverse andere gevolgen zoals vormen van neuropathie of het kan leiden tot een perniciëuse anemie.

Bepalingen van vitamine B12 in serum kan niet altijd een tekort intracellulair aantonen. Door het uitschakelen van teveel aan NO door vitamine B12 is de toediening eerste keuze bij de behandeling van nitrostress.

Ontstekingstoestanden

NO verhoogt de ontstekingstendens van het organisme door de activering van de Cyclooxygenase enzymen (Cox-enzymen). Daardoor ontstaat een lastige Circulus Vitiosus.

Cox-enzymen zorgen er voor dat ontstekingscellen de cytokines Interleukines 1 β , 6 en 8, Interferon-gamma en Tumornecrosefactor-alfa produceren.

Deze cytokines stimuleren weer de NO-synthetasen. Het gevolg is dat een ontstekingstoestand niet meer zo maar verdwijnt. Het houdt zichzelf in stand.

Vooral aandoeningen van de gewrichten en het bindweefsel zijn het resultaat van een steriele ontstekingsstoestand.

Nitrostress en NF-kappa B

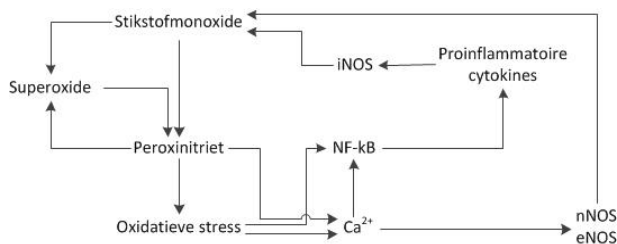
NF- κ B is een zeer belangrijke transcriptiefactor welke in alle cellen voorkomt. Deze stof is verantwoordelijk voor de immuunregulatie, celproliferatie en apoptose. Ook stimuleert deze stof ook de productie van de proinflammatoire cytokines Interleukine-1 β (IL-1 β), Interleukine-6 (IL-6), Interleukine-8 (IL-8), Tumornecrosefactor- α (TNF- α) en Interferon- γ (IFN- γ) welke de diverse synthetases aanzetten tot meer productie van NO.

De induceerbare NOS (iNOS) wordt op zich al sterk geactiveerd door NF- κ B.

Peroxy-nitriet stimuleert weer de het vrijkomen van NF- κ B.

In het bloed vindt men bij ontstekingen een stijging van het CRP. Of anders gezegd een verhoogde CRP is een aanleiding aan nitrostress te denken als er geen andere verklaring voor deze stijging is, zoals een infectieziekte.

Op bijgaand schema is te zien hoe al deze stoffen op elkaar inwerken en de nitrostress in stand houdt of zelfs verergert.



Samenvattend kunnen volgende beschadigingsmechanismen ontstaan uit Nitrostress:

- Remming van de enzymen die betrokken zijn bij de Ademhalingsketen.
- Remming van het enzym Aconitase in de Citroenzuurcyclus.
- Activering van de Glutamaatreceptoren in het centraal zenuwstelsel
- Remming van het ontgiftingssysteem.
- Activering van het enzym Cyclo-oxygenase.
- Stimulering van het NF- κ B.

Hierdoor ontstaan weer diverse tekorten en andere stofwisselingsstoornissen:

- Tekort aan vitamine B12
- Verhoging cholesterol.
- Verminderde productie steroidhormonen.
- Afgenomen productie schildklierhormonen
- Verstoring productie diverse neurotransmitters.
- Verstoring productie Melatonine en Melanine.

Aandoeningen die sterk gerelateerd zijn aan Nitrostress:

- **Verminderde energieproductie**
Chronische vermoeidheid, uitputting, sterke afname van prestaties, zowel Lichamelijk als psychisch.

- **Toename activering Glutamaatreceptoren**
Concentratieproblemen, hoofdpijn, migraine, depressie.
- **Afname werking ontgiftingsstelsel**
Verhoogde infectiegevoeligheid, verhoogde allergieneiging, aandoeningen van de luchtwegen, nieren, maag-darmkanaal, hart en bloedvaten en ook neurologische aandoeningen.
- **Stimulering pro-inflammatoire cytokines door NF-κB.**
Toegenomen ontstekingsreacties van de organen, verhoogde neiging tot virale en bacteriële infecties.
- **Inductie lipidperoxidatie.**
Arteriosclerose.
- **Activering van de COX-enzymen.**
Chronische ontsteking met name van de gewrichten en de wervelkolom.
- **Nitrosylering van eiwitten.**
Gestoorde tryptofaanstofwisseling welke leidt tot depressies, angsttoestanden, slaapstoornissen, verhoogde pijngevoeligheid.
Gestoorde tyrosinestofwisseling welke leidt tot hypothyreoïdie, lage bloeddruk, doorbloedingsstoornissen, malabsorptie, Parkinson en andere neurologische klachten.
- **Vitamine B12 tekort**
Anemie, paresthesiën, loopstoornissen, verwardheid, psychosen.
glossitis, maagklachten.
- **Verhoogd cholesterol**
Arteriosclerose, vette ontlasting en galsteenvorming. Ook afname productie geslachts- en bijnierhormonen. Vitamine D-tekort

Laboratoriumonderzoek

De biochemische gevolgen van nitrostress zijn met laboratoriumonderzoek goed in beeld te brengen.

Helaas zijn deze onderzoeken nog niet gemeengoed in Nederlandse laboratoria. Daarvoor moet in eerste instantie uitgeweken worden naar enkele laboratoria in Duitsland die zich speciaal hebben toegelegd op de diagnostiek van Nitrostress. Bepalingen van diverse vitamines zijn uiteraard wel in Nederlandse laboratoria mogelijk.

Met de volgende bepalingen kan men een beeld krijgen over het functioneren van de mitochondriën en de Nitrostress.

1. In de ochtendurine kunnen Methylmalonzuur, Citrullin en Nitrofenylazijnzuur (NFAZ) worden bepaald.

Een hoog Methylmalonzuur wijst op een sterke behoefte aan Vitamine B12. De behoefte kan soms zeer hoog zijn. Men moet er op bedacht zijn dat in het serum normale waarden gevonden worden, maar dan kan er nog een flink tekort zijn.

Een hoog gehalte aan Citrullin in urine is een aanwijzing dat er teveel NO uit Arginine wordt geproduceerd. Echter deze productie is ook weer niet constant zodat een normale

waarde een overproductie niet uitsluit. Als de waarden van Citrullin en Methylmalonzuur te hoog zijn, hoeft dat nog niet direct te wijzen op nitrostress. Wel als de nitrofenylazijnzuur te hoog is, want dan is er zeker een teveel peroxy-nitriet in het lichaam. Echter, deze urinetest is weer minder sensitief.

2. Sinds kort is het mogelijk Nitrotyrosin in EDTA bloed te bepalen. Peroxy-nitriet is zoals bekend zeer toxisch en werkt vooral destructief in de mitochondriën. Echter peroxy-nitriet is niet direct in het bloed te bepalen maar de bepaling van nitrotyrosine is een heel goede aanwijzing op peroxy-nitriet in het lichaam. Deze bepaling is zeer specifiek en bij aanwezigheid is de kans op een mitochondriopathie uitermate hoog. Echter als er een normale waarde gevonden wordt, is nitrostress niet uitgesloten. Bij een tekort aan tyrosine wordt er minder nitrotyrosine gevormd.

3. Met de LDH-iso-enzymen is het functioneren van de mitochondriën eveneens goed te bepalen. De fracties LDH-4 en LDH-5 stijgen boven de 10% indien er een mitochondriopathie aanwezig is. Het is wel belangrijk dat het totale LDH niet te sterk is opgelopen. Bovendien moeten lever- en hartschade worden uitgesloten en ook moet er geen sprake zijn van een hemolyse.

4. Door de enzymen in Complex IV uit de ademhalingsketen worden protonen uit het cytoplasma in de intermembraneuze ruimte getransporteerd. Hierdoor ontstaat een elektrochemische membraanpotentialaal dat met fluorescerende kleurstoffen kan worden bepaald. Mitochondriën die intact zijn, tonen een duidelijke gradiënt, inactieve daarentegen niet. Met een speciale procedure kan dit potentialaal aangetoond worden. Met deze bepaling wordt de mitochondriale activiteit gemeten.

5. Met de ATP-meting wordt het ATP bepaald in leucocyten. In de eerste plaats wordt de basale ATP gemeten als uitgangswaarde. Daarna worden de cellen blootgesteld aan een giftige stof die de enzymen in Complex IV reversibel remt. Daardoor neemt de ATP-concentratie duidelijk af. Deze remstof is weer makkelijk te verwijderen waarna de elektronentransport door de mitochondriënmembraan toeneemt. De uitgangswaarde van het ATP kan goed zijn maar het herstel na belasting met deze stof kan te gering zijn. Als de toename geringer is dan 25%, is dat een aanwijzing voor een gestoorde mitochondriënfunctie en met name van de ademhalingsketen.

6. Met de lactaat-pyruvaat ratio bepaling is een intracellulaire verzuring aan te tonen als gevolg van de anaerobe glycolyse. Deze bepaling is echter zeer gevoelig door diverse stoorinvloeden. Bloedafname moet nuchter en in alle rust worden gedaan. Ook mag de arm maar heel kort worden gestuwd.

Therapie

De therapie is er op gericht de nitrostress af te bouwen. Uiteraard moet eerst de oorzaak in beeld worden gebracht.

Chronische belastingen met het Epstein Bar-virus of de Borrelia-bacterie kunnen met bio-energetische diagnostiek worden opgespoord en ook met technieken van de bio-informatietherapie (BIT) worden afgebouwd. Ook bij positieve serologie heeft de

behandeling met de BIT en bestrijden van Nitrostress de voorkeur. Alleen in acute situatie moet een Borrelia-infectie met antibiotica worden behandeld.

Aan eventuele voedselintoleranties welke zowel zijn aangetoond met bio-energetische technieken als met bloedonderzoek (met name de IgG4-bepalingen) moet aandacht worden besteed. De voedingsmiddelen waarvan de intolerantie is aangetoond, moeten in ieder geval tijdelijk worden weggelaten.

Haarden, met name van het gebit, moeten worden gesaneerd door een biologisch georiënteerde tandarts. Dergelijke haarden onderhouden een ontstekingsstoestand. Uiteraard moet het lichaam intensief ontgift worden en aangetoonde toxische belastingen zoals kwik uit amalgaam maar ook pesticiden, formaldehyde en andere giften uit de woonomgeving gericht worden uitgeleid.

Het zou gewenst zijn als ook reguliere medicatie welke verantwoordelijk is voor de nitrostress kan worden gestaakt, maar daar zal dan medewerking van de huisarts of specialist voor nodig zijn.

Als er sprake is van anaerobe glycolyse, is beperking van koolhydraten een *conditio sine qua non*.

Daarover is geen discussie mogelijk, hoe moeilijk dat voor patiënten ook kan zijn.

Een geneesmiddel is er niet en deze is ook niet te verwachten.

Alleen met voedingssupplementen kan men verbetering en zelfs genezing brengen.

In eerste instantie zijn hoge doses vitamine B12, de Golden Bullit, noodzakelijk.

Vitamine B12 vangt de overproductie aan NO weg. Het heeft een neutraliserende werking op peroxynitriet en het remt iNOS.

Therapeutisch moeten hoge doses B12 worden gegeven en wel parenteraal. In eerste instantie twee ampullen Hydroxycobalamine per week. De huisarts en behandelend specialist moeten overtuigd worden dat deze dosering noodzakelijk is.

Vegetariërs en mensen die maagzuurremmers gebruiken lopen extra risico op een tekort aan B12 en dus op Nitrostress.

De enzymen in Complex I hebben als cofactor Vitamine B3, de enzymen in Complex II Vitamine B2 als cofactor.

Biotin (Vitamine H) is een cofactor in de citroenzuurcyclus en is betrokken bij de productie van neurotransmitters.

Er is extra behoefte aan Coenzym Q 10. De eigen productie neemt vanaf de 30^e levensjaar af.

Carnitine is van belang bij het transport van vetzuren in de mitochondriën. Een eventueel tekort is in het bloed te bepalen.

Ook de oxidatieve stress moet worden afgebouwd met diverse antioxidanten. Eén van de belangrijkste is gereduceerd Glutathion. Deze stof bestaat uit drie aminozuren waarvan Cysteïne verreweg het meest een tekort aan is. Met Acetylcysteïne kan men het tekort het goedkoopst compenseren.

Andere antioxidanten zijn Vitamine C en Vitamine E. Ook heeft Vitamine C sterke ontstekingsremmende eigenschappen. Vitamine C is dan ook geïndiceerd bij alle ontstekingsprocessen in het lichaam. Bij Nitrostress speelt dat ook altijd mee.

Omega-3 heeft eveneens ontstekingsremmende eigenschappen en kan dan ook worden voorgeschreven.

Diverse antioxidatieve enzymen bevatten sporenelementen zoals zink, koper, mangaan en selenium. Het kan nuttig zijn deze stoffen ook te verstrekken. Eventuele tekorten zijn aan te tonen in volbloed analyse.

Alfaliponzuur is een cofactor van diverse enzymen in de citroenzuurcyclus.

Bij patiënten in slechte toestand is het vaak noodzakelijk infusen te geven met Vitamine C en ook infusen met combinaties van diverse andere vitamines en essentiële voedingsstoffen.

Erg interessant is nog Curcuma welke een belangrijke rol speelt in Complex IV.

Samenvatting

Professor Pall heeft aangetoond dat bij veel multisysteem aandoeningen een gemeenschappelijke oorzaak ten grondslag ligt.

Hierin speelt het gas NO (=stikstofmonoxide) speelt een elementaire rol.

Problemen ontstaan als er teveel NO wordt geproduceerd en dit teveel aan NO ook nog een reactie aangaat met superoxide, een product van de oxidatieprocessen. Deze twee stoffen gaan een reactie aan, waarbij en het zeer giftige Peroxynitriet ontstaat.

Tallose aandoeningen kunnen worden verklaard met deze verstoorde stofwisselingsprocessen, die zijn op te sporen middels laboratoriumonderzoek.

De therapie bij nitrostress is ten eerste gebaseerd op het opsporen van veroorzakers van de toegenomen productie en de eliminering hiervan. Verder is het volgen van een dieet waarbij koolhydraten drastisch worden beperkt een belangrijk onderdeel.

Bovendien is het veelal noodzakelijk om tekorten aan vitamines en mineralen aan te vullen, die als cofactoren de stofwisselingsreacties verder ondersteunen.

Een bijzondere plaats neemt Vitamine B12 in. Deze stof is bij uitstek in staat NO op te vangen. Daarnaast speelt deze vitamine ook nog een rol als cofactor bij diverse reacties in de mitochondriën, de plaats in de cel waar juist. Het is juist de meeste verstoringen plaatsvinden.

Een verklaring hiervoor is de centrale rol bij de verbranding van het voedsel met behulp van zuurstof en de energieproductie in de vorm van ATP.

Litteratuurlijst

Pall, M.L: Explaining "Unexplained Illnesses". New York, Harrington Park Press, 2007

Kuklinski, B: Das HWS-Trauma, Bielefeld, Aurum, 2006

Kuklinski, B: Gesünder mit Mikronährstoffen, Bielefeld, Aurum, 2010

Meyer, R: Chronisch gesund, Idar-Oberstein, Prinz-Druck, 2010

Lipton, B: De Biologie van de Overtuiging, Deventer, Ankh Hermes, 2005

Sleutelwoorden: Nitrostress, oxidatieve stress, stikstofmonoxide, peroxynitriet, NO-Synthetase, mitochondropathie.