

Sensibilizzazione neurale, la chiave medica per la terapia (Protocollo Pall/Ziem)

02 luglio 2011

Dott.ssa Grace Ziem

Workshop di Aggiornamento dei Criteri di Consenso

sulla MCS organizzato dal Chemical Injury Information Network – www.ciin.org

San Francisco 4-6 agosto 2006

INTRODUZIONE

L'encefalopatia tossica è accompagnata da una riduzione del flusso sanguigno al cervello che è causata in gran parte dalla sensibilizzazione neurale a sua volta responsabile di un'inflammatione dell'endotelio che riduce a sua volta il flusso sanguigno cerebrale. La sindrome delle vie aeree iper-reattive indotta da sostanze chimiche (tratto respiratorio alto e basso) e l'emicrania segnano i meccanismi della sensibilizzazione neurale.

Gli effetti respiratori possono comprendere segni di congestione/dolore; dolore all'orecchio per il blocco delle tube di Eustachio (gonfiore), bruciore/pizzicore alla lingua e alla gola, raucedine, sintomi bronchiali di tosse, costrizione toracica e talvolta raffreddore e respiro corto o difficoltà a prendere aria. La sensibilizzazione neurale colpisce anche l'apparato gastrointestinale (talvolta si definisce "colon irritabile") e quello genito-urinario (talvolta si definisce "vescica irritabile"), le pareti dei vasi sanguigni (endotelio), la congiuntivite e la pelle. Il bruciore è una sensazione comune nella infiammazione neurogenica. La sensibilizzazione neurale può portare anche a risposte anormali al rumore, alla luce e ad altri stimoli esterni (il contatto, i campi elettromagnetici, ecc.).

Questa infiammazione diffusa produce dolori, stanchezza, disturbi alle ghiandole surrenali ed endocrine, carenze di aminoacidi, minerali e altre sostanze nutritive. L'infiammazione e i radicali liberi derivanti dalla infiammazione neurale danneggiano le membrane lipidiche perché queste sono molto vulnerabili ai danni da essi prodotti.

Tali danni alle membrane lipidiche distruggono la copertura dei nervi e del cervello (mielina) e danneggiano la funzione delle membrane cellulari e delle membrane mitocondriali (produzione di energia), i ribosomi (che producono le proteine e gli enzimi), il DNA (materiale genetico) e i recettori delle membrane (ormoni, ecc.), cioè i siti delle cellule che servono per comunicare con le altre cellule e gli organi del corpo.

L'infiammazione neurale dei vasi sanguigni riduce il flusso sanguigno e, perciò, la fornitura di ossigeno e di nutrienti agli organi del corpo. I globuli rossi sono grandi 7 micron e i capillari sono larghi 3 micron e così l'infiammazione neurogenica riduce la capacità dei globuli rossi di attraversarli. Il cervello è un organo che richiede grandi quantità di ossigeno: rappresenta solo il 3% del peso corporeo, ma usa il 20% dell'ossigeno a riposo. Il flusso sanguigno cerebrale ridotto nella encefalopatia tossica è documentato (1) e limita le funzioni cerebrali, poiché tutte le funzioni corporee dipendono dalla disponibilità di ossigeno.

CIRCOLO BIOCHIMICO "VIZIOSO"

La sensibilizzazione neurale avviene attraverso l'attivazione del cervello e della cellula nervosa N-metil-D-aspartato (NMDA), che poi aumenta l'ossido nitrico cerebrale (NO) (2, 3, 4). Si attivano vari circoli viziosi biochimici. L'ossido nitrico forma un tessuto che danneggia i radicali liberi noto come perossinitrito (3, 5, 6, 7). Il perossinitrito consuma l'energia ATP (8, 9), che in seguito aumenta ulteriormente la sensibilizzazione del NMDA (10, 11). L'aumento di perossinitrito forma un eccesso di radicali idrossidi che, per risposta, consumano il mitocondrio (metabolismo dell'energia) (12). Il mitocondrio è la struttura delle cellule nervose che produce energia con l'ATP. Il danno al mitocondrio è stato documentato nella maggior parte dei pazienti con patologie croniche causate da un danno chimico (13).

Il perossinitrito è un potente radicale libero che danneggia le proteine (compresi gli enzimi), i lipidi (cervello, pareti delle cellule, membrane mitocondriali, membrane ribosomiche, e membrane del DNA) (14). Antiossidanti come i tocoferoli (vitamina E naturale), l'acido ascorbico (vitamina C) e il glutatione aiutano a proteggere da questi effetti nocivi (14). Cofattori per il superossidismutasi (zinco, rame e manganese) e il glutatione perossidasi (selenio) possono proteggere ugualmente (14).

La sensibilizzazione neurale è, perciò, associata ad una neuro-eccitazione che si auto-perpetua e ad una risposta eccessiva a qualsiasi ulteriore esposizione chimica (23, 15). Questa attivazione del NMDA, con l'aumento di ossido nitrico e di perossinitrito, può causare la morte di cellule cerebrali e patologia neurodegenerativa (3, 7, 11, 16, 17, 18). Il perossinitrito, inoltre, indebolisce la barriera ematoencefalica, consentendo alle sostanze chimiche di entrare nel cervello più facilmente (19). L'ossido nitrico danneggia, peraltro, la prima fase della disintossicazione che coinvolge il sistema P450 (20), consentendo alle sostanze chimiche (e a molti farmaci) di accumularsi di più nel corpo, perpetuando ulteriormente il circolo vizioso dell'infiammazione chimica (sensibilizzazione neurale) (21).

CAUSA CHIMICA

L'esposizione chimica può indurre la sensibilizzazione neurale. I pesticidi come gli organofosfati inibiscono l'acetilcolina, attivando i recettori muscarinici che aumentano l'ossido nitrico. Quando i recettori muscarinici sono attivati rilasciano calcio intracellulare, che attiva i recettori NMDA. Come discusso sopra, l'attivazione del NMDA aumenta l'ossido nitrico e può indurre la sensibilizzazione neurale. I piretroidi rallentano la chiusura dei canali del sodio, abbassando la capacità della membrana e attivando, così, i recettori NMDA (22).

La formaldeide attiva l'NMDA (2, 23) e stimola anche il recettore cerebrale vanilloide (24). Quest'ultimo induce la sensibilizzazione aumentando l'ossido nitrico e attivando il recettore NMDA (25), che poi fa crescere il perossinitrito e attiva la sensibilizzazione neurale. La stimolazione vanilloide aumenta anche il rilascio della sostanza P immunitaria (26). L'aumento di tale sostanza è associato alla sindrome delle vie aeree iper-reattive (27).

I composti petrolchimici (VOC o solventi) distruggono la produzione di energia nel mitocondrio, aumentano il superossido, che aumenta il perossinitrito (28). Questo può, poi, promuovere i radicali liberi che danneggiano i tessuti nel cervello (29). Questo tratto blocca il metabolismo dell'energia attaccando le proteine nel mitocondrio (30, 31). L'esposizione a monossido di carbonio può aumentare l'ossido nitrico e l'NMDA (32).

Il monossido di carbonio induce un aumento dell'attività dell'ossido nitrico e dei suoi sottoprodotti (33). Il monossido di carbonio viene prodotto in tutti i processi di combustione: carbone, gas, gasolio/diesel, legno, tabacco e persino prodotti naturali (cera d'api e altre candele) e l'aromaterapia.

Sostanze irritanti. Le sostanze petrolchimiche e molte altre sostanze chimiche sono irritanti (34), possono causare infiammazione in caso di esposizione. Una infiammazione della durata sufficiente può portare ad una infiammazione neurogenica cronica (35). Questa produce un aumento di citochine, radicali liberi e fa salire ulteriormente i livelli di ossido nitrico.

Una infiammazione persistente aumenta l'arteriosclerosi, il rischio di patologie neurodegenerative (Parkinson, Alzheimer, ASL) e di altre patologie degenerative (osteoporosi, artrite, ecc.) e patologie autoimmunitarie.

LA SCIENZA DEL TRATTAMENTO DELLA SENSIBILIZZAZIONE NEURALE

Senza un'adeguata protezione antiossidante c'è il rischio di infiammazione e di patologie degenerative (41), di danni polmonari (36, 37) e di altri danni cellulari (38). Questo circolo vizioso DEVE, perciò, essere interrotto il più possibile. Poiché i sintomi prodotti dalla sensibilizzazione sono avvertimenti che ci possono essere in atto altri danni più silenziosi indotti da tossine al feto, al pancreas, al sistema immunitario, alle ghiandole surrenali, al mitocondrio e ad altri organi (13, 35, 39), mascherare o bloccare i sintomi di questo circolo non è indicato senza curare il meccanismo biochimico alterato. (Questo significherebbe spegnere la spia luminosa della batteria senza prima aggiustarla).

Per un trattamento efficace, la frequenza dell'integrazione di magnesio deve essere adeguata per interrompere CONTINUAMENTE il circolo vizioso biochimico. Qualsiasi interruzione dell'assunzione degli ingredienti del protocollo rallenta la possibilità di guarigione. L'intervento che aiuta ad interrompere tale circolo biochimico comprende: idrossicobalamina (distuttore dell'ossido nitrico) per nebulizzazione e nasale per una rapida azione nelle esacerbazioni (non ingoiata a causa dello scarso assorbimento), antiossidanti generali (C, E, selenio), glutazione per nebulizzazione a causa dello scarso assorbimento intestinale, sufficiente acido lipoico e riboflavina (è un cofattore) per riattivare il glutatione in molti tessuti lipidici danneggiati (membrane cellulari, mitocondrio, linfonodi, cervello, ecc.) e agenti contro il perossinitrito e il superossido.

Anche la cobalamina sublinguale è una terapia ben assorbita ed efficace (40), sebbene aggiungerla a quella nella forma nebulizzata le faccia funzionare più velocemente e meglio.

La vitamina C agisce per trasformare i radicali liberi in fluidi idrosolubili (41). Il selenio è essenziale per il glutatione perossidasi e per il controllo dei radicali liberi (41). È essenziale avere un'ampia gamma di antiossidanti perché agiscono in diverse sedi su diversi tipi di radicali liberi e completano l'azione l'uno dell'altro (41). Gli organi bersaglio del danno causato dai radicali liberi sono le membrane lipidiche (41). Questo danneggia la permeabilità, la funzione ricettiva e molte altre funzioni delle membrane cellulari (41), con un effetto sulle membrane e sulle strutture cellulari che producono energia (mitocondri), proteine (ribosomi), e proteggono il materiale genetico (DNA), ecc.

L'idrossicobalamina (B12) contrasta l'ossido nitrico ed è carente nella maggior parte dei pazienti (42). La forma cianocobalamina non è indicata (i pazienti non hanno bisogno di cianidi e le forme idrossi- e metilcobalamina funzionano molto meglio nelle cellule cerebrali e nervose).

L'idrossicobalamina per via nasale è assorbita rapidamente e ben tollerata (43, 44) e aumenta i livelli nel corpo (44) ed è anche efficace nel ridurre la frequenza e la gravità degli attacchi emicranici, agendo come contrasto dell'ossido nitrico (45). Poiché l'eccesso di ossido nitrico è il passo principale del circolo vizioso, l'uso della idrossicobalamina è essenziale.

La Riboflavina (B2) è fondamentale per riattivare il glutatione. Lo fa agendo (nella sua forma bioattiva FAD) come cofattore essenziale dell'enzima glutatione riduttasi. La minima carenza di riboflavina causa una riduzione della funzione di questo enzima (46, 47). E' stato anche dimostrato che è efficace nel prevenire le emicranie (48), che sono la manifestazione di una sensibilizzazione neurale.

La superossidismutasi (SOD) è carente in una percentuale significativa dei pazienti chimicamente sensibili (42). I cofattori del (SOD), rame, zinco e manganese, devono essere adeguati (per evitare che il perossinitrito formi l'ossido nitrico) così come le funzioni antiossidanti del SOD (41). Questi cofattori del SOD sono spesso ridotti nei pazienti danneggiati da sostanze chimiche (42) e dovrebbe essere misurato e rifornito nelle forme ben assorbite e trasportate, per esempio, i picolinati. La funzione antiossidante è generalmente inadeguata nei pazienti malati a causa delle sostanze chimiche (13) ed è comune un aumento dei perossidi lipidici e degli altri radicali liberi (42). La trimetilglicina (betaina) è indicata come donatore di gruppo metilico per ridurre gli effetti del perossinitrito. I folati possono aiutare a ridurre la produzione anomala di ossido nitrico e di superossido, stabilizzando la sintesi dell'ossido nitrico (49).

L'apporto di Magnesio dovrebbe essere rilevante perché è estremamente comune la sua carenza nelle intossicazioni ed un adeguato livello di magnesio diminuisce l'attivazione del NMDA. Il magnesio agisce come agente che blocca il recettore nervoso del NMDA, riducendo così il dolore neuropatico e la sua conseguente infiammazione (50).

L'acetil-L-carnitina è più attiva della L-carnitina e aiuta il metabolismo dell'energia (nei mitocondri) (52). Un adeguato livello di energia è necessario a ridurre la sovra-attivazione del NMDA (53, 54) e cura il danno chimico e da radicali liberi.

La pirossidina (B6) nella sua forma bioattiva abbassa l'eccesso di NMDA in due modi: è un cofattore nella conversione della glutamina (eccitotossica) in GABA ed è un neurotrasmettitore rilassante. Protegge, così, le cellule nervose dagli effetti del glutammato (55). E' anche coinvolto nella conversione della cisteina (che può essere eccitotossica) in taurina (che è calmante). Il perossido-5-fosfato, la forma bioattiva, è più efficace della forma B6 (56). E' stato dimostrato che la taurina riduce la perossiossidazione lipidica dal perossinitrito (57) e migliora la sintesi del GABA (58) (il GABA calma l'attivazione del NMDA).

L'acido alfa lipoico è un potente antiossidante lipofilico che protegge le membrane lipidiche (59) delle cellule, le strutture cellulari (compreso il mitocondrio che produce energia) e la mielina (59). E' stato usato per decenni in Germania per curare le neuropatie (60). Tale acido, chiamato anche acido di-idrolipoico, riattiva molti antiossidanti nei tessuti acquosi e grassi del corpo, compreso il glutatione, la vitamina C, i flavonoidi e i tocoferoli (vitamina E) (61, 62, 63, 64).

Sono necessari anche degli agenti che contrastino il perossinitrito, come un mix di carotenoidi. Questi possono essere più organo-specifici. E' consigliato un mix di ginko (cervello), Silimarina (fegato), bilberry (stabilizza il collagene, la permeabilità dei capillari e la vista), mirtilli (il sistema urinario) e si raccomandano anche altri mix di carotenoidi.

La silimarina promuove l'attività superossidismutasi (SOD) nelle cellule (65), che è importante per interrompere il circolo vizioso della sensibilizzazione neurale. Il bilberry è un potente flavonoide

antiossidante anticianosidi che riduce la fragilità e permeabilità capillare (66) e migliora la funzione neurologica danneggiata (67). I bioflavonoidi aiutano le cellule del corpo a produrre più glutazione (68), l'antiossidante essenziale per il corpo (47, 55).

I livelli dei minerali dovrebbero essere misurati e monitorati con test intracellulare (per esempio RBC) o funzionale dei lipidi (per esempio mitogenesi linfocitaria, che è una tecnologia SpectraCell). E' suggerita la valutazione e il monitoraggio funzionale dei linfociti del glutazione, dell'acido lipoico, della funzione antiossidante totale, della vitamina B12 (cobalamina), dei folati, della vitamina B2, vitamina B6, del selenio, del coenzima Q10, della vitamina E e dello Zinco. Ad oggi questi test sono disponibili solo presso i laboratori SpectraCell. Sono consigliati anche periodici test fai-da-te della vitamina C nelle urine (Perque C strisce: tel. (001) 800-806-8671).

GLUTATIONE

Il glutazione è l'agente antiossidante più importante nel corpo (69). Aumentarne i livelli nel tratto respiratorio alto e basso può aiutare a ridurre le risposte respiratorie agli agenti irritanti e a ridurre la gravità e la durata delle reazioni del paziente. Si può usare una forma di glutazione spray nasale in caso di reazioni che potrebbero danneggiare le funzioni cerebrali. Ha aiutato anche a ridurre i sintomi nelle persone con rinite cronica (70).

Non esiste la barriera emato-encefalica tra naso e cervello. Studi scientifici documentano che le sostanze inalate dal naso entrano direttamente nel cervello. Il glutazione può essere assorbito anche attraverso i polmoni (come aerosol) e sembra essere in grado (anche in questo modo) di superare la barriera ematoencefalica (71). E' , perciò, somministrato con un nebulizzatore, evitando la necessità delle flebo. Studi in doppio cieco hanno dimostrato che l'uso di glutazione nebulizzato migliora la funzione polmonare in altre patologie infiammatorie croniche dei polmoni (72).

Il glutazione regola, inoltre, anche l'eccesso di NMDA (73) (l'attivazione dell'NMDA inizia e perpetra il circolo vizioso sopra descritto).

Il glutazione è il peptide più presente nel cervello (73), combatte i radicali liberi, come il perossinitrito (73), e protegge le cellule cerebrali dal danno causato dai radicali liberi (73). Riduce anche l'eccito-tossicità delle cellule cerebrali (chiamata anche sensibilizzazione neurale), aiutando a prevenire la morte delle cellule nervose e cerebrali (73).

La tecnologia della nebulizzazione si sta sviluppando per permettere una somministrazione rapida senza alcun rumore o vibrazione, per esempio c'è Aeronex Go (tel. 001-800-759-3038 o www.envomedical.com) o disponibile da Key Pharmacy (tel. 001-800-878-1322). L'Aeronex Go ha una confezione di policarbonato, perciò durevole e con il minimo sgasamento; è piccola, facile da portare, senza rumore o vibrazioni e ha una piccola batteria da viaggio e una spina elettrica a parte.

CONTROLLO DELLE ESPOSIZIONI

Nessuna delle terapie suddette si può sostituire al controllo ambientale delle esposizioni a casa, al lavoro e/o a scuola: i luoghi dove le persone passano la maggior parte del tempo.

Gli esseri umani sono animali sociali e tali misure aumentano gradualmente la capacità delle persone di godere della compagnia degli altri e dei luoghi pubblici. Quando la società è adeguatamente informata e prende delle adeguate misure per ridurre le sostanze irritanti e le tossine nei prodotti per la cura personale e nei luoghi pubblici, si promuove la salute e si riduce la sensibilizzazione.

il radicale superossido si produce anche formando un secondo circolo vizioso del superossido (vedere il diagramma). Per prevenire tale circolo che danneggia i tessuti, sono necessari agenti che contrastino il superossido. E' stato dimostrato che la proantocianidina dei semi di pompelmo possiede tale proprietà di contrasto (74).

In vari studi (75, 76, 77, 78) si è visto che anche le catechine hanno tale capacità, tra cui le epigallocatechine gallate sembrano essere le più efficaci (78). Le catechine riducono anche il danno causato dal perossinitrito (75). Queste catechine sono una forma di flavonoidi. La silimarina, di cui si è discusso sopra, aiuta a combattere il superossido, migliorando i meccanismi di difesa del corpo, cioè l'attività superossidismutasi (SOD) (79, 80). Proteggono dal superossido anche le vitamine C e E (24, 75).

INGREDIENTI DEL PROTOCOLLO NEURALE

I. Glutazione per nebulizzazione

Iniziare con 30 mg/ml, 2cc o più due volte al giorno, o di più, e aumentare in base a come è tollerato fino a 100 mg/cc o più (fino a 200 mg/cc). Se c'è irritazione con 30 mg/cc, diluire ulteriormente con salina (maggiore è l'infiammazione neurale, più diluita deve essere la dose iniziale). Alcuni pazienti molto sensibili iniziano con poche gocce.

II. Contro l'Ossido Nitrico: l'idrossicobalamina

18. l'idrossicobalamina (vitamina B12) è l'unica forma che combatte l'ossido nitrico. Usare concentrata per alzare i livelli nel sangue e nasale per combattere le reazioni alle esposizioni.

a. tutti i pazienti: 500 mcg spray di idrossicobalamina nasale, un puff per radice ogni 15 minuti all'inizio della reazione fino a quando i sintomi spariscono o in caso di esposizione. Si può usare più volte al giorno o anche di più a seconda che si tratti di pazienti di livello moderato o grave.

b. 3000mcg gocce concentrate da aggiungere al glutazione proprio prima di nebulizzarlo (ideale) due volte al giorno e sotto la lingua.

c. Flebo, 5 mcg due volte a settimana o di più (da preferire meno a causa del loro costo, del fatto che sono dolorose e si usano meno frequentemente).

Suggerisco due anni di protocollo neurale completo fino a che il paziente non è più reattivo.

Successivamente si fa il mantenimento con antiossidanti insieme ai controlli di evitamento ambientale che sono necessari a vita.

III. Capsule

Per mantenere una protezione migliore e più prolungata, dividere la dose da prendere tre volte al giorno con i pasti.

A. Funzione e riattivazione del glutazione:

1. Riboflavina 5-fosfato (forma bioattiva) 25 mg
2. Acido ascorbico (vit. C) 500 mg al giorno (o più se indicato dal Test Perque C).
3. Selenio 200 mcg/al giorno.
4. Coenzima Q10, 100 mg al giorno. La forma miscelata (Perque Mitogard) ha un assorbimento migliore.
5. Acido alfa lipoico, 600 mg al giorno. Iniziare separatamente con 100 mg al dì (Jarrow, Thorne). Prendere dopo aver mangiato. Ridurre in caso di irritazione e aumentare gradualmente fino a quando l'intera dose è tollerata).

B. Componenti del superossidismutasi (SOD):

6. Zinco, 15 mg al dì come picolinato (o di più se carente in base al test RBC).
7. Rame, 15 mg al dì come picolinato (o di più se carente in base al test RBC).
8. Manganese, 1 mg al dì come Mn picolinato (o di più se carente in base al test RBC).

C. Composti correlati alla biochimica del perossinitrito:

9. Magnesio, 400 mg al dì come magnesio malate (o più se carente in base al test RDB). Calma l'NMDA.
- 10 Betaina (methyl donor), 500mg/day
11. 3 mg di acido folico (o di più se carente in base al test SpectraCell)

D. Agenti contro il perossinitrito e i suoi sottoprodotti:

12. Thorne Ultimate E, 500 IU con 200 IU gamma tocoferolo (contro il perossinitrito), una volta al giorno.
13. Estratto di Ginko biloba, 60 mg, due volte al giorno.
14. Silimarina (estratto di latte THISTLE), 100 mg al dì, due volte al giorno.
15. Estratto di mirtilli, 60 mg, due volte al giorno.
16. Estratto di mirtilli rossi americani, 200 mg al dì.
17. Mix di carotenoidi (5 mg licopene, 5 mg beta-carotene, 5 mg luteina, quantità più piccole di altri carotenoidi), una volta al giorno.

E. Formazione del GABA (per ridurre l'attivazione dell'NMDA)

1. Piridoxol-5-fosfato (forma bioattiva) 25 mg al dì.
2. Taurina 500 mg SEPARATAMENTE la sera (favorisce la sintesi del GABA).

F. Metabolismo energetico per il protocollo di guarigione: acetil-L-carnitina 360 mg al dì.

18. Mix di carotenoidi (5 mg licopene, 5 mg beta-carotene, 5 mg luteina, minori quantità di altri carotenoidi), una volta al giorno.

PROTOCOLLO NEURALE STANDARD

Il protocollo neurale standard consiste in genere di tre parti:

1. Glutazione: usato nebulizzato per inalazione e come spray nasale. L'inalazione va fatta due volte al dì e spesso richiede una lenta progressione del dosaggio. Si può dare diluendo la soluzione di glutazione con soluzione salina. Lo spray nasale va usato da 3 a 4 volte al dì e anche quando necessario o prima di esposizioni che causano sintomi.
2. NSP Basic Formula della Farmacia KEY: contiene ingredienti farmaceutici puri senza additivi. Iniziare con una capsula al giorno. Aggiungere una capsula di Thorne Ultimate-E una o due volte al giorno per completare l'integrazione.
3. Idrossicobalamina: data in gocce sublinguali e spray nasale. Usare una goccia (5000 mcg) sotto la lingua una volta al giorno e usare lo spray nasale (500 mcg spray) da 2 a 4 volte al giorno e anche in caso di esposizioni che causano sintomi.

Bibliografia

- 1 P Gregersen, "Chronic Toxic Encephalopathy in Solvent-exposed Painters in Denmark 1976-1980: Clinical cases and social consequences after a 5-year follow-up", *Am J of Ind Med*, 11: 399-417, 1987.
- 2 JE Haley et al., "Evidence for spinal N-methyl-D-aspartate receptor involvement in prolonged chemical nociception in the rat", *Brain Res* 518:218-226. 1990,
- 3 M Lafon-Cazal et al., "Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: putative mediation of NMDA-induced cell death in cerebellar cells", *Neuropharmacology* 32:1259-1266, 1999.
- 4 IJ Reynolds and TG Hastings, "Glutamate produces production of reactive oxygen species in cultured forebrain neurons following NMDA receptor activation", *J. Neurosci* 15:3318-3327, 1995.
- 5 JS Beckman, "The double edged role of nitric oxide in brain function and superoxide-mediated injury", *J.Dev Physiol* 15:S3-S9, 1991.
- 6 M Lafon-Cazal et al., "NMDA-dependent superoxide production and neurotoxicity", *Nature* 364:535-537, 1993,
- 7 JT Coyle and P Puttfarcken, "Oxidative stress, glutamate and neuro generative disorders", *Science* 262:689-695, 1993.
- 8 JS Beckman and JP Crow, "Pathologic implications of nitric oxide, superoxide and peroxynitrite formation", *Biochem Soc Trans* 21:330-333, 1993.
- 9 WA Pryor and GL Squadrito, "The chemistry of peroxynitrite: a product of the reaction of nitric oxide and superoxide", *Am J. Physiol* 268:L699-L722, 1995.
- 10 A Novelli et al., "Glutamate becomes neurotoxic via the NMDA receptor when intracellular energy levels become-reduced", *Brain Res* 451:205-212, 1988.

- 11 JB Schultz et al., "The role of mitochondrial dysfunction and neuronal nitric oxide in animal models of neurodegenerative diseases", *Mol Cell Biochem* 174:171-184, 1997.
- 12 M. Hayakawa et al., "Age-related oxygen damage and mutations in mitochondrial DNA in human hearts", *Biochem Biophys Res Commun* 189: 979-985, 1992.
- 13 G Ziem, "Profile of patients with chemical injury and sensitivity", *Int J Toxicol* 18:401-409, 1999.
- 14 AY Sun YM Chen, "Oxidative stress and neurodegenerative disorders", *J Biomed Sci*, 5: 401-14, 1998.
- 15 WD Willis, "Role of neurotransmitters in sensitization of pain responses," *Ann NY Acad Sci* 933;175-184, 2001,
- 16 A Doble, "NMDA and neurodegenerative conditions (reviews)", *Pharmacol Ther* 81:163-221, 1999,
- 17 VL Dawson and TM Dawson, "Nitric oxide neurotoxicity", *J Chem Neuroanat* 10:179-190, 1996.
- 18 BC Albenzi, "Models of brain injury and alterations in synaptic neuroplasticity", *J. Neurosci Res* 65:279-283, 2001.
- 19 WG Mayhan, "Nitric oxide donor-induced increase in permeability of the blood-brain barrier", *Brain Res* 866; 101-108, 2000.
- 20 OG Khatsenko et al., "Nitric oxide is a mediator of the decrease in cytochrome p450-dependent metabolism caused by immunostimulants", *Proc Nat Acad Sci USA* 90:11147-11151, 1993.
- 21 F Therese, et al, "Exhaled nitric oxide in children with asthma and short-term PM2.5 exposure in Seattle", *Environ Health Perspect* 113: 1791-1794, 2005.
- 22 A WU and Y Lin, *Brain Res Mol Brain Res* 110: 147, 2003.
- 23 SB McMahon et al., "Central excitability triggered by noxious inputs", *Current Opin Neurobiol* 3:602- 610, 1993.
- 24 A Beiruth et al, "Spinal and supraspinal antinociceptive action of dipyrrone in formalin, capsaicin and glutamate tests. Study of the mechanism of action", *Env J Pharmacol* 345: 233-245,1998,
- 25 E Palazzo et al, "Interaction between vanilloid and glutamate receptors in the central modulation of nociception:", *Env J Pharmacol* 439-69-75,2002
- 26 H Kimata et al., "Effect of exposure to volatile organic compounds on plasma levels of neuropeptides, nerve growth factor and histamine in patients with chemical sensitivity", *Int J Hyg Environ Health* 159-63, 2004,
- 27 WJ Meggs. "The toxic induction of asthma and rhinitis", *Clinical Toxicol* 32: 487-501, 1994,
- 28 TR Garbe and H Yukama, "Common solvent toxicity: auto oxidation of respiratory redox-cyclers enforced by membrane derangement", *Z Naturforsch* 56:483-491, 2001.
- 29 CJ Mattia et al., "Toluene-induced oxidative stress in several brain regions and other organs", *Mol Chem Neurophysiol* 18:313-328, 1993.

- 30 JS Bechman and JP Crow, "Pathological implications of nitric oxide, superoxide and peroxynitrite function" *Biochem Soc Trans* 21: 330-334, 1993,
- 31 WA Pryor and G Squadrito, "The chemistry of peroxynitrite: a product of the reaction of nitric oxide and superoxide" *Am J Physiol* 268:L 699-L722. 1995.
- 32 SR Thom et al "Neuronal nitric oxide synthase and n-methyl-d-aspartate neurons in experimental carbon monoxide poisoning", *Toxicol Applied Pharmacol* 194:280-295,2004.
- 33 A Verma, et al, "Carbonless Monoxide: A Putative Neural Messenger", *Science* 259: 381-384, 1993
- 34 RE Lenga, Ed., .Sigma-Aldrich Library of Chemical Safety Data. Sigma-Aldrich Corp, 1988.
- 35 GE Ziem, "Evaluation and Treatment of Patients with Chemical Injury and Sensitivity" Invited presentation at Aug 13-15, 2001 Conference sponsored by the National Institute of Environmental Health Sciences.
- 36 IN Roehm et al, "The influence of vitamin E on the lung fatty acids of rats exposed to ozone", *Archiv Environ Health* 24: 237-242,1972.
- 37 H Sprince et al, "Comparison of protection by L-ascorbic acid, L-cysteine, formaldehyde toxicity", *agents and actions* 9: 407-414, 1979.
- 38 GA Pascoe et al., "A role of vitamin E in protection against cell injury, *Env J Biochem* 166: 241-247, 1987
- 39 G Ziem, "Endocrine Changes in Patients with Chronic Illness Following Chemical Overexposure", Invited presentation at Conference on Chemical Injury, Fairfax, VA, October 3, 2003.
- 40 G Delpre et al., Sublingual therapy for cobalamin deficiency as an alternative to oral and parenteral cobalamin supplementation". *The Lancet* Vol 354, Aug. 28, 1999
- 41 LJ Machlin and A Bendich "Free radical damage: protective role of antioxidant nutrients", *FASEB J* 6: 441-445, 1987,
- 42 G. Ziem, "Medical evaluation and treatment of patients with chemical injury and sensitivity", Invited presentation at Aug 13-15, 2001 Conference sponsored by the National Institute of Environmental Health Sciences.
- 43 D Z van Asselt et al., "Nasal absorption of hydroxycobalamine in healthy elderly adults", *Brit J Pharmacol* 45: 83-86, 1998.
- 44 W B Slot, et al., "Normalization of plasma vitamin B12 by intranasal hydroxycobalamine in vitamin B12 deficient patients" *Gastroenterology* 113: 430-433, 1997.
- 45 P H van der Kuy et al., "Hydroxycobalamine, a nitric oxide scavenger in the prophylaxis of migraine" *Cephalgia* 22: 513-519, 2002.
- 46 S Hustad et al., "Riboflavin, flavin mononucleotide, flavin adenine dinucleotide in human plasma and erythrocytes at baseline and after low-dose riboflavin supplementation", *Clin Chem* 48; 1571-1577, 2002.
- 47 A Prentice, C Bates, "A biochemical evaluation of the erythrocyte glutathione reductase (EC1.6.4.2) test for riboflavin status. Dose response relationships in chronic marginal deficiency", *Brit J Nutr* 45: 53-65.1981.

- 48 J. Schoenen et al, "Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis", Dept of Neurology, University of Liege, Belgium,
- 49 O Stanger, M Weger, "Interactions of homocysteine, nitric oxide, folate and radicals in the progressively damaged epithelium", Clin Chem Lab Med 41: 1444-1454, 2003.
- 50 M Jones, "Chronic neuropathic pain: pharmacological in the new millennium", Internat J Pharmaceurical Compounding Jan-Feb 2000.
- 51 J Liu et al "Comparison of the effects of L-carnitine and acetyl-L-carnitine", Ann NY Acad Sci 1033 117-131, 2004
- 52 A Guyton and J Hall, Editors, Textbook of Medical Physiology, WB Saunders Co. Philadelphia, PA.
- 53 L Packer et al, "Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid", Free Radio Biol Med 22: 359-378, 1997.
- 54 M Trujillo et al, "Peroxynitrite-derived carbonate and nitrogen dioxide radicals readily react with lipoic acid and dihydrolipoic acid", Free Radio Biol Med 39: 279-288, 2005.
- 55 K Kaneda et al., "The effects of B vitamins on glutamate-induced neurotoxicity in retinal cultures" Env J Pharmacol 322: 259-264, 1997.
- 56 H Wang et al., "Pyridoxal phosphate is better than pyridoxine for controlling idiopatic intractable epilepsy", Arch Dis.Child 90: 512-515,2005.
- 57 N Kocak-Toker, et al, "Peroxynitrite induced decrease in Na⁺, K⁺-ATPase activity is restored by taurine." World Journal of Gastroenterolgy. 11: 3554-3557,2005.
- 58 A Eldrissi, E Trenkner, "Taurine as a modulator of excitatory and inhibitory neurotransmission", Neurochem Res 29: 189-197, 2004.
- 59 T Konrad et al, "Alpha-lipoic acid decreases serum lactate and pyruate and improves glucose effectiveness in lean and obese patients with type 2 diabetes", Diabetes Care 22: 280-287, 1999.
- 60 D Ziegler et al, Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials", Exp Clin Endocrinol Diabetes 107: 421-430, 1999.
- 61 A Smith et al, "'Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress", Corr Med Chem 11: 1135-1146,2004.
- 62 H Moini et al., "Antioxidatant and proxidant activities of alpha lipoic acid and dihydrolipoic acid", Toxocol Appl Pharm 182: 84-90,2002.
- 63 A Blast, G Haenen, "Interplay between lipoic acid and glutathione in microsomal lipid peroxidation", Biochim Biophys Acta 963: 558-561,1988.
- 64 P Porras et al., "Glutaredioxins catalyze the reduction of glutathione by dihydrolipomide with high efficiency", Biochem Biophys Res. Commun 295: 1046-1051, 2002.
- 65 J Feher et al., "Oxidative stress in the liver and biliary tract diseases", Scand J Gastroenterol 228: S38-S46, 1998,

- 66 F Cohen-Boulakia et al, "In vivo sequential study of skeletal muscle capillary fragility in diabetic rats: effects of anthocyanosides". *Metabolism* 49: 880-885, 2000,.
- 67 M Perossini et al, "Diabetic and hypertensive retinopathy therapy with vaccinium myrtillus anthocyanosides: a double blind, placebo-controlled trial", *Ann Ophthalm Clin Ocul* 113: 1173-1190, 1987.
- 68 JO Moskaug, et al, "Dietary Polyphenols and Health: Proceedings of the 1st International Conference on Polyphenols and Health", *Am J Clin Nutr* 81: 277S-283S, 2005.
- 69 CD Klassen et al, Editors, *Casarett and Doulls Toxicology: The Basic Science of Poisons*, McGraw Hill, New York, NY, 2001.
- 70 Testa B, Mesolella M, Testa D. Glutathione in the upper respiratory tract. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;101:117-9.
- 71 R Buhl, et al., Oxidant-protease interaction in the lung. Prospects for anti oxidant therapy, *Chest* 110:267S-272S, 1996
- 72 C Bishop et al., "A pilot study of the effect of inhaled reduced glutathione on the clinical status of patients with cystic fibrosis" *Chest*. 127:308-317, 2005.
- 73 S Oja et al, "Modulation of glutamate receptor functions by glutathione" *Neurochemistry International* 37: 299-306, 2000.
- 74 D Bagchi et al, "Oxygen free radical scavenging abilities of vitamins C, E and a grape seed proanthocyanidin in vitro". *Free Radical Biol Med* 16: 845-50, 1994
- 75 T Yokozawa et al., "(-)-Epigallocatechin 3-O-gallate ameliorates the damage related to peroxynitrite production by mechanisms distinct from other free radical inhibitors", *Xenobiotica* 33: 913-25, 2003.
- 76 A. Higuchi et al, "Inhibitory activity of epigallocatechin gallate (EGCg) in paraquat-induced microsomal lipid peroxidation", *Int Immunopharmacol* 2: 849-55, 2002.
- 77 E Alvarez et al, "Effect of (-)-epigallocatechin-3-gallate on respiratory burst of rat macrophages", *Biosci Biotechnol Biochem* 63-1621-1623, 1999.
- 78 Food Research Institute, Mitsui Norin Co Ltd, "Radical scavenging activity of tea catechins and their related compounds", *J Agri Food Chem* 47: 425-431, 1999.
- 79 G Muzes et al, "Effect of the bioflavinoid silimarin on the in vitro activity and expression of superoxide dismutase (SOD) enzyme", *Tokaj J Exp Clin Med* 15: 129-134, 1990.
- 80 J Feher et al, "In vitro effect of free radical scavenger hepatoprotective agents on superoxide dismutase activity in patients".