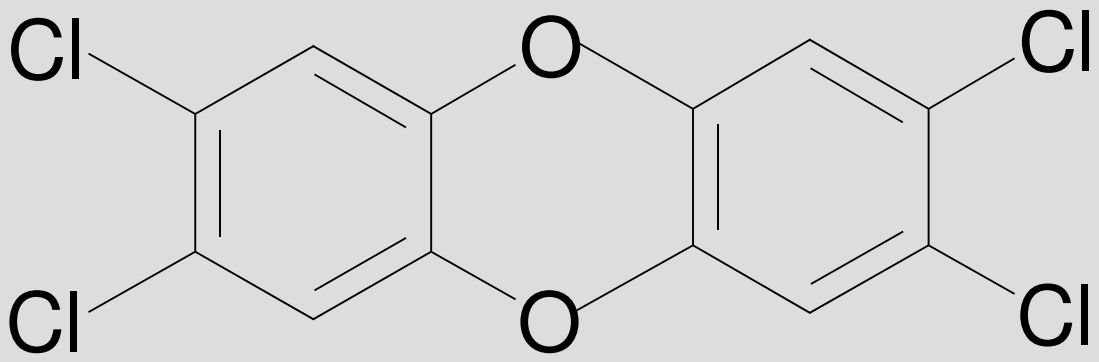
Umweltschadstoffe und neurodegenerative Krankheiten (Demenzkrankheiten)



Inhalt

1. Aktuelle Chemikalien-Belastungen
2. Das Amalgam-Problem: Quecksilber-Vergiftung!
3. Organische Zinn-Verbindungen
3. Lösungsmittel und Toxische Enzephalopathie
4. „Dioxin“ (Tetrachlor-Dibenzo-Dioxin, TCDD): Toxikologie
4. Pestizide: Organophosphat-Insektizide
5. Chronische Krankheiten durch Chemikalien
   - Multiple Chemikalien-Sensitivität (MCS)
   - Demenz-Erkrankungen

Schadstoffe nach Anwendungs-bereichen	einzelne Wirkstoffe
Holzschutzmittel	Pentachlorphenol (PCP)
Insektizide	Pyrethroide
„	Organophosphate
Pressspan-Leim	Formaldehyd
Parkett-Kleber	Polyzyklische aromatische Kohlenwasser-stoffe (PAK)
Baustoff-Kleber	Epoxidharze
„	Polybromierte Biphenyle
Weichmacher	Phthalate
„	Polychlorierte Biphenyle (PCB)
Polyurethan-Schaumstoffe	Diphenylmethan-diisocyanat
Isolierstoffe, Styropor	Styrol
Detergentien	Alkylbenzol-sulfonate Alkansulfonate
Desinfektionsmittel	Alkohole, Phenolderivate, Formaldehyd
Lösungsmittel für Lacke und Kleber	Toluol, Xylol, Ethylbenzol
Zahnwerkstoff Amalgam	Quecksilber, Methyl-Quecksilber

Neuartige Umweltchemikalien

Schadstoffe nach Anwendungs-bereichen	**einzelne Wirkstoffe**
Schützende und Wasser abweisende Beschichtungen von Kleidung, Haushaltswaren, Möbel	**Perfluor-Kohlenstoff-Verbindungen u.a. Perfluor-Oktan-sulfonat (PFOS)**
Flammschutzmittel	**Tetrabrom-Bisphenol A, Decabrom-Diphenylether**
Flammschutzmittel	**Tris(2-chlorethyl)-phosphat**
Flammschutzmittel	**Chlor-Paraffine**
Kunstharz-Bestandteil (Grundstoff)	**Bisphenol-A**
halbsynthetische Duftstoffe	**Galaxolide (polyzyklische Moschus-Verbindungen)**
Reinigungsmittel, Detergentien	**Nonylphenol (NP) Nonylphenol-ethoxylate (NPE)**
Holzschutzmittel, Pestizid	**Dichlofluanid (DCF)**
Pestizide, Biozide	**Dichloranilin-Derivate (Diuron, Linuron, u.a.)**
Pestizid	**Dicofol**
„Antifouling“-Farben, Schutzanstriche	**Tributyl-Zinn (TBT), Triphenyl-Zinn (TPT)**
Produkte der Nano-Technologie	**Titan-Dioxid-Teilchen, Kohlenstoff-„Nanotubes“ und**

Neurotoxische Chemikalien - Beispiele:

- Schwermetalle: Quecksilber, Cadmium, Nickel, u.a.
- Chlorkohlenwasserstoffe als Lösungsmittel
- Organische Zinn-Verbindungen (z.B. Tributylzinn, TBT)
- Insektizide (Organophosphate, Pyrethroide, Organochlor-Verbindungen
- Feinstaub und Nano-Materialien

Quecksilber

Verwendung:
- als **Zahnamalgam** für Kassenpatienten in Deutschland noch vorgeschriebene Standardversorgung für Zahnplomben

Was ist Amalgam?

- über 50% **Quecksilber** (flüssig und leicht verdampfend),
- **Silber** (10-30%)
- **Kupfer** (ca. 10%)
- **Zinn** (<10%)
- **Zink** (>10%)
- Spuren **weiterer Schwermetalle** wie Palladium

Jährliche Amalgam-Produktion in der EU:

rund 100 Tonnen

Jährliche Quecksilber-Freisetzung durch Krematorien:

ca. 3000 Tonnen

(nach Mutter, 2002)

Toxische Wirkungen des Quecksilbers aus Amalgam-Füllungen

Aufnahme in den Körper:

- Verdampfung des elementaren Quecksilbers (Hg^0) aus den Füllungen,
- Einatmen der Hg^0-Dämpfe
- Transport über das Blut zu den Organen sowie über den Riechnerv direkt ins Gehirn,
- Hg^0 wandert durch die Blut-Hirnschranke ins Gehirn,
- in den Nervenzellen Oxidation zu Hg^{++},
- Anreicherung von Hg^{++}, weil dieses Zellmembranen nicht durchdringen kann

Folge: Hohe Quecksilber-Konzentrationen im Gehirn, auch wenn im Blut kein Quecksilber nachweisbar ist.
(Alsen-Hinrichs, 2002; Mutter et al., 2005)

Toxische Wirkungen des Quecksilbers aus Amalgam-Füllungen

- Inaktivierung von Proteinen, Enzymen, Hormonen,
  (durch Komplexbindung von Hg++ an SH-Gruppen der Proteine und folgende Protein-Denaturierung)

Folgen:

- vielfältige Blockierung des Zellstoffwechsels, z.B. Hemmung der Eiweißsynthese und des Energiestoffwechsels
- Bildung des toxischen Methylquecksilbers
- Bildung von toxischen Sauerstoffradikal-Verbindungen („Oxidativer Stress“)
- Auslösung von Entzündungen (u.a. im Gehirn), Autoimmun-Krankheiten, Krebs
- Langzeitwirkungen: Demenzkrankheiten wie Alzheimer
  (Mutter, 2002; Curth, 2009)

Toxische Wirkungen des Quecksilbers aus Amalgam-Füllungen

- Entwicklungsstörungen bei Kleinkindern, vor allem im Gehirn
- Folge: Autismus, frühe Demenz,

(Grandjean et al., 1997; Dott et al., 2002)

Organische Zinnverbindungen

Dibutyl-Zinn (DBT), Tributyl-Zinn (TBT)

Verwendung:
„Textilveredelung“, Schutzanstriche für Schiffe und Boote

Toxische Wirkungen: neurotoxisches Zellgift

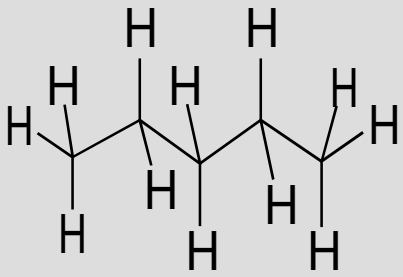
- Schädigung des Immun- und Hormon-Systems,
- Hemmung des Atmungsstoffwechsels in den Mitochondrien der Nervenzellen,
- Auslösung von Entzündungen und Nervendegeneration im Gehirn → Störung von Hirnfunktionen
- Schädigung der Blut-Hirn-Schranke und ungehindertes Eindringen von Chemikalien ins Gehirn,
- entwicklungsschädigend (teratogen, embryotoxisch)

Organische Lösungsmittel und Toxische Enzephalopathie

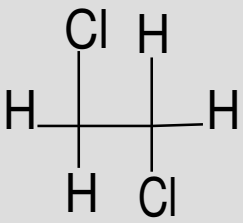
Organische Lösungsmittel und Toxische Enzephalopathie

1. Kohlenwasserstoffe:
   Hexan, Octan, Pentan, Benzol, Xylol, Toluol

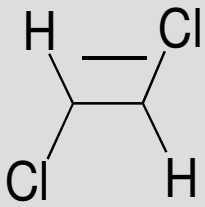
2. Chlorierte Kohlenwasserstoffe:
   Dichlor-, Tetrachlor-methan,
   Dichlor-, Trichlor-ethan oder -ethylen



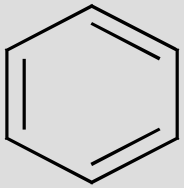
Pentan



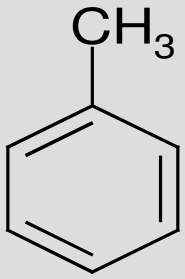
Dichlor-ethan



Dichlor-ethylen



Benzol



Toluol

Eigenschaften und toxische Wirkungen der Lösungsmittel-Stoffe

- fettlöslich und flüchtig
- durchdringen Blut-Hirn-Schranke und Zellmembranen
- chemisch stabil (chlorierte Kohlenwasserstoffe)
- Anreicherung im Fettgewebe und Gehirn,
- schädigen die Zellmembran-Struktur
- stören die Nervenleitungsfähigkeit (narkotische Wirkungen)
- bilden im Fremdstoff-Metabolismus toxische Zwischen-produkte (Metaboliten)
- Folgewirkungen: Enzym-Inaktivierung, Stoffwechselhemmung, Energiemangelsyndrom, Oxidativer Stress,
- Langzeitwirkungen: Entzündungen, langsame Degeneration von Nervenzellen,

Symptome und Merkmale der Toxischen Enzephalopathie

- Dauerkopfschmerz, Schwindel, Benommenheit,
- Sehstörungen, Sprachstörungen, Gedächtnisstörungen,
- Schlafstörungen, Depressionen, Stress-Empfindlichkeit,
- Verhaltensstörungen (Aggressivität, unkontrollierte Emotionen)
- Angstzustände,
- Allg. Verlangsamung geistiger Tätigkeiten

Organische Wirkungen:

- Verminderte Gehirnleistung (nachweisbar mit psychischen Leistungstests)
- Mangeldurchblutung verschiedener Gehirn-Areale (Nachweis mit SPECT)
- längerfristig: Gehirndegeneration (kortikale Atrophie)

Schweregrade bei der Toxischen Enzaphalopathie

anerkannt als BK 1317: „Polyneuropathie oder Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel“

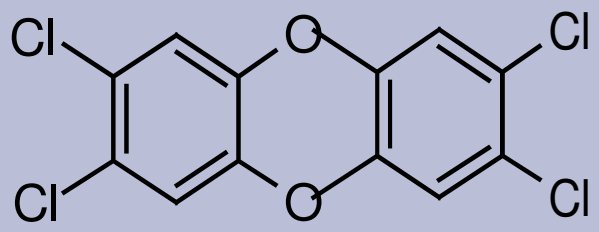
Schweregrad I: Erschöpfung, Ermüdbarkeit, Konzentrationsschwäche, Merkschwäche, allgemeine Antriebsminderung.

Schweregrad IIa: Ausgeprägte, dauerhafte **Persönlichkeitsveränderungen**, zunehmende Merk- und Konzentrationsschwäche, Stimmungsschwankungen mit depressivem Einschlag, Affektlabilität. Nachweis testpsychologischer Leistungsminderungen.

Schweregrad IIb: zusätzlich zu den unter IIa aufgeführten Symptomen: Nachweis von Tremor, Ataxie (Bewegungs- und Gangunsicherheit) und andere Koordinationsstörungen.

Schweregrad III: **Demenz** mit ausgeprägten Intelligenz- und Gedächtnisstörungen, Nachweis hirnorganischer Veränderungen bei kranialer Computertomografie oder Kernspin-Tomografie.
bisweilen auch **Hirnatrophie**.

Dioxin



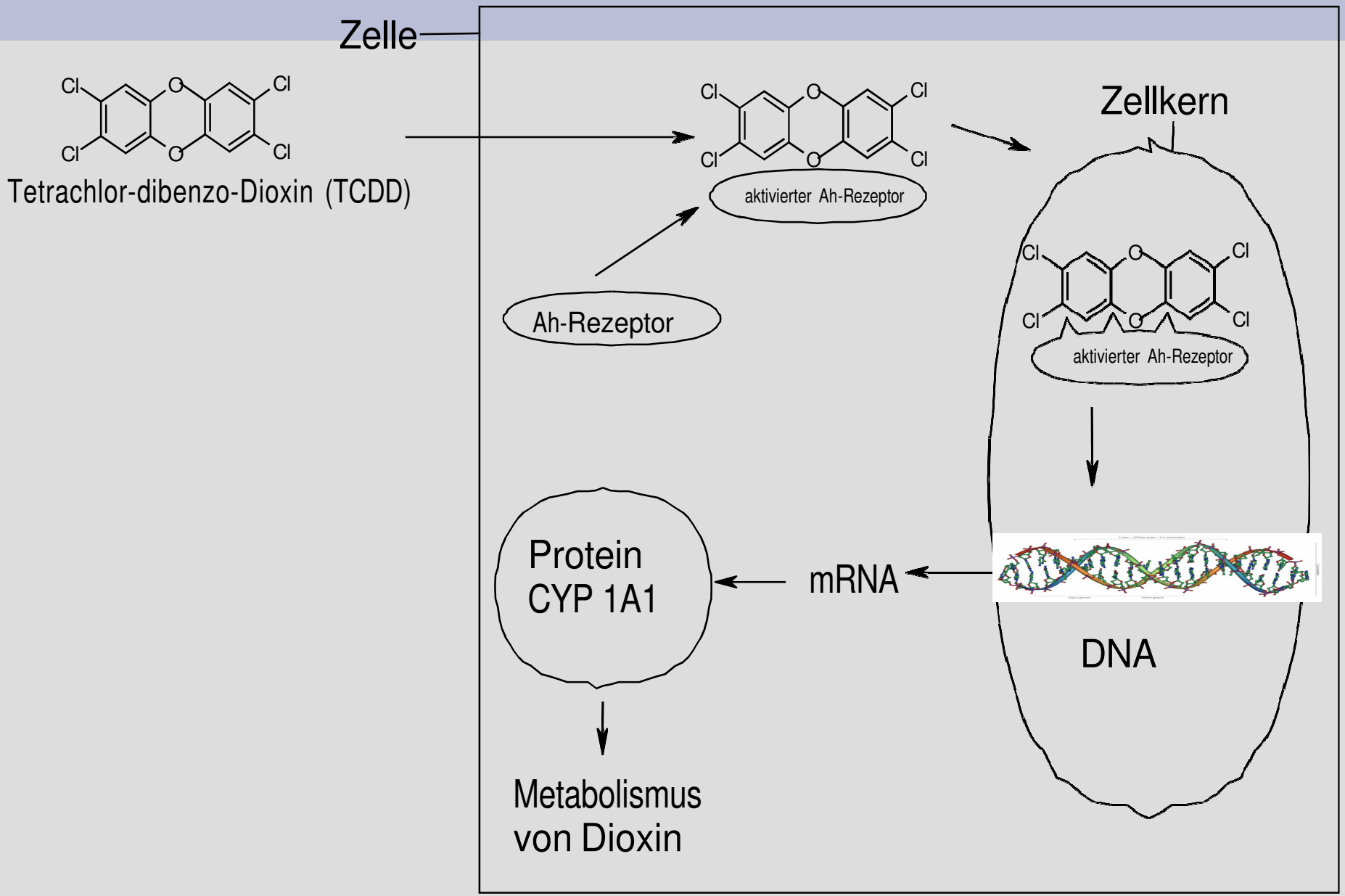
Tetrachlor-Dibenzo-Dioxin

Toxikologie:

- Bindung an den Ah-Rezeptor
- Aktivierung von Genen des Entgiftungssystems (CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 1B1, und andere)
- Bildung von reaktionsfähigen Metaboliten (Peroxy-Verbindungen)
- Erhöhter oxidativer Stress in den Gehirnzellen
- Auslösung von Entzündungsreaktionen (über Induktionsfaktor NfkB)
- Auslösung von degenerativen Prozessen (Protein-Aggregation, Apoptose)
- Hemmung des GABA-Rezeptors,
- Verstärkung schädlicher Erregungen im Gehirn (Exzitotoxizität),
- Hemmung der Bildung von Schilddrüsenhormonen, Schilddrüsen-Struma
- Wirkung als Tumor-Promotor (Aktivierung des Zellteilungszyklus)
- drogenartige Wirkungen im Limbischen System an Serotonin-Rezeptoren → Verhaltensänderungen
- Kreislauf: Arteriosklerose, Blutdruck-Erhöhung, LDL-Cholesterin-Erhöhung

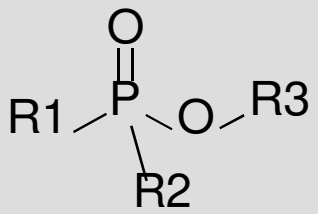
Fazit: Das „Seveso-Dioxin“ verstärkt den Mechanismus chronisch entzündlicher Krankheiten

Wirkungsmechanismus von Tetrachlor-Dibenzo-Dioxin

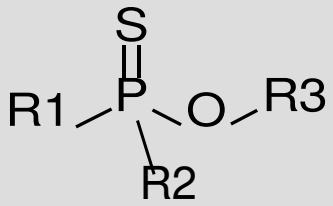


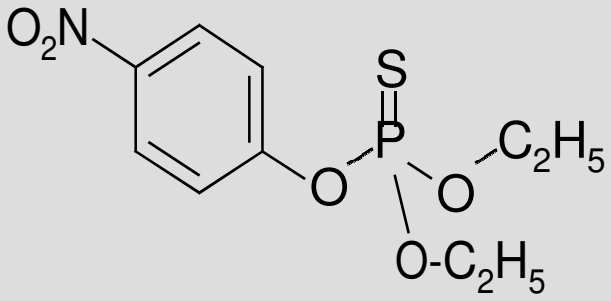
Pestizide: Organophosphat-Insektizide

Chlorpyriphos, Thiodicarb, Parathion, Fenamiphos, Azinphos-Methyl, Methamidophos



Allgemeine Strukturformel





Beispiel: Parathion (E 605)

Eigenschaften:

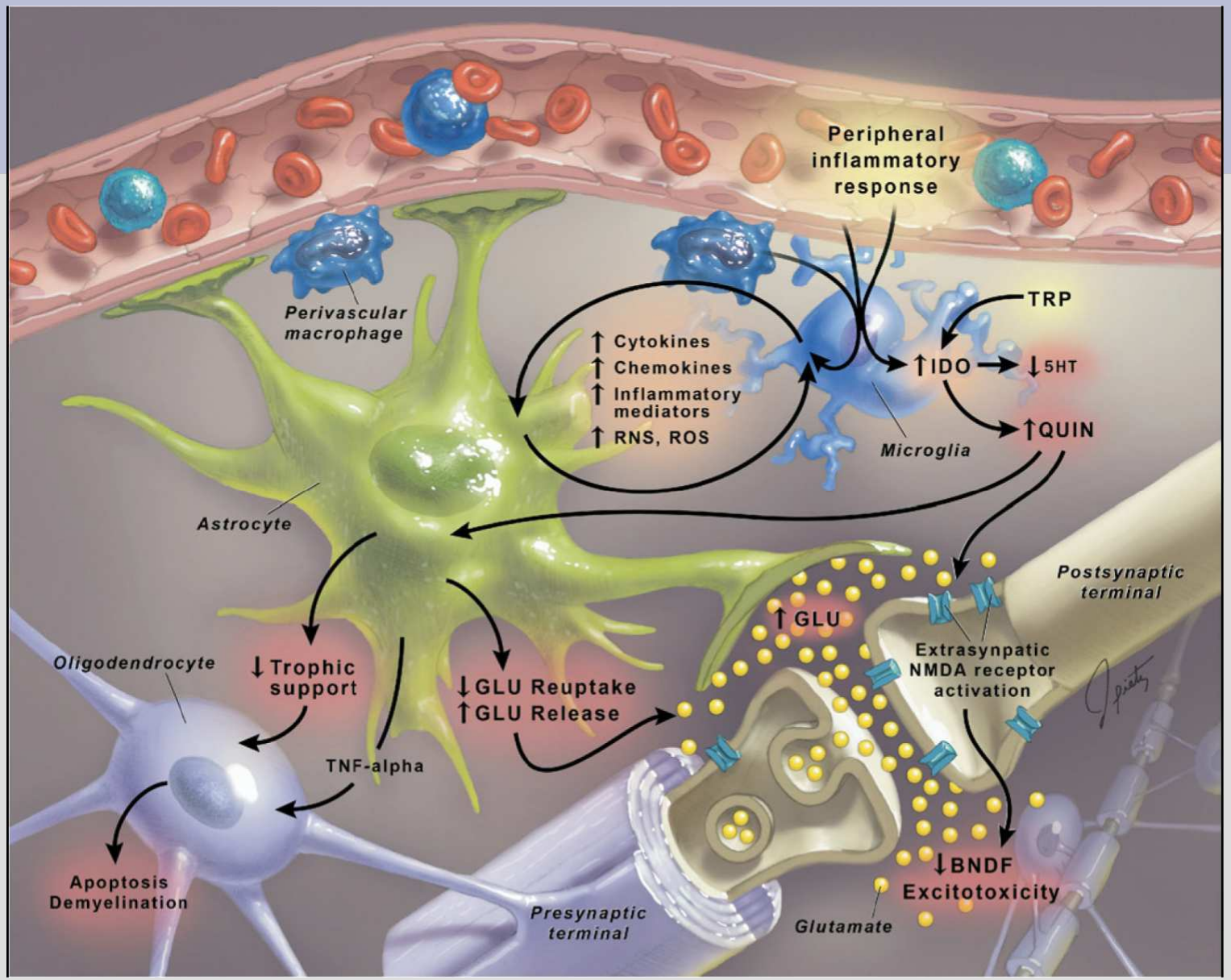
- **Hohes toxisches Potential**
- **neurotoxisch, Wirkungen auf das Gehirn**
- **Kurzzeit- und Langzeitwirkungen**

Wirkungsmechanismus:

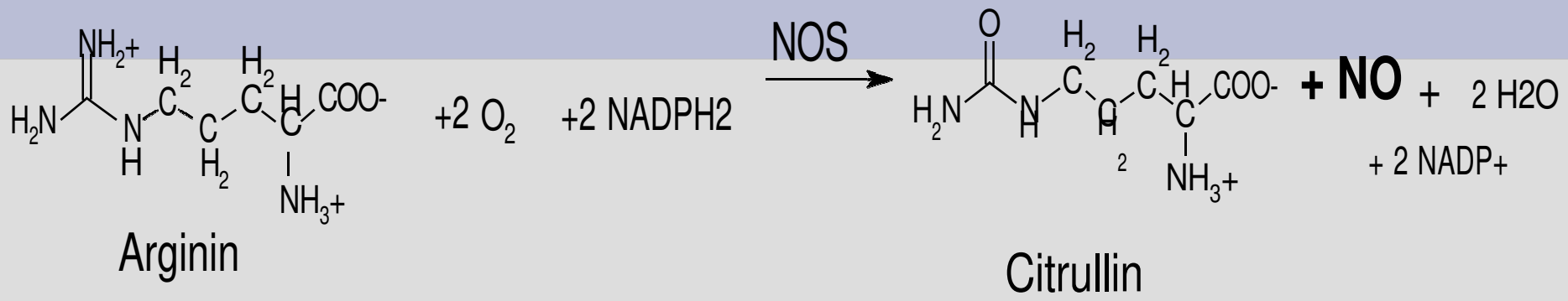
Hemmung des Enzyms „Acetylcholin-Esterase“

Folgen:

- Acetylcholin-Anreicherung im Gehirn
- Übermäßige Aktivierung von Acetylcholin-Rezeptoren im Gehirn (Muscarin-Rezeptoren)
- Vermehrte Ausschüttung von Glutaminsäure (Glutamat) in bestimmten Hirnregionen (z.B. präfrontaler Cortex, Limbisches System)
- Übermäßige Aktivierung des NMDA-Rezeptors durch Glutamat
- Auslösung von übermäßiger NO-Synthese
- Bildung des toxischen Peroxynitrits (ONOO-)
- Auslösung langfristiger Entzündungs- und Degenerations-vorgänge


Peripheral inflammatory response
Perivascular macrophage
↑ Cytokines
↑ Chemokines
↑ Inflammatory mediators
↑ RNS, ROS
TRP
↑IDO
↓5HT
↑QUIN
Microglia
Astrocyte
Postsynaptic terminal
↑GLU
Extrasynpatic NMDA receptor activation
Oligodendrocyte
↓Trophic support
↓GLU Reuptake
↑GLU Release
TNF-alpha
Apoptosis
Demyelination
Presynaptic terminal
Glutamate
↓BNDF
Excitotoxicity

NO-Bildung durch die NO-Synthasen



Besonderes Merkmal dieses Mechanismus

Positive Rückkopplungsmechanismen:

- Der Mechanismus verstärkt sich selbst!

- Stickstoffmonoxid (NO) wirkt aktivierend auf die Glutamat-Ausschüttenden Nervenzellen zurück.

- Peroxynitrit hemmt den Atmungsstoffwechsel in den Mitochondrien und erzeugt dabei vermehrt Sauerstoffradikale,
- Diese verstärken die Peroxynitrit-Bildung

Folge:

Der Pathologische Prozess wird irreversibel und chronisch.

Toxische Wirkungen des Peroxynitrits

$$N{=}O + O{-}O^{*-} \longrightarrow O{=}N{-}O{-}O^{*-}$$

Stickstoff-monoxid — Superoxid-Radikal — Peroxynitrit (gesprochen: oh noooo!)

- Hemmung des Atmungsstoffwechsels in den Mitochondrien
- Bildung freier Sauerstoff-Radikale,
- Energiemangelsyndrom im Gehirn,
- Zerstörung von Nervenmembranen durch Lipid-Peroxidation
- Auslösung des Programmierten Zelltods (Apoptose).
- Auslösung von Entzündungsmechanismen
  (durch Aktivierung des Induktionsfaktors NF-kB)

Langzeit-Folgewirkungen des Peroxynitrits und der organischen Sauerstoffradikal-Verbindungen

- **Energiemangelsyndrom** („Mitochondrienkrankheit“)

- **Chronisches Erschöpfungssyndrom** (CFS, Chronic Fatigue Syndrome)

- **Multiple Chemikalien-Sensitivität (MCS)**

- **Förderung von Krebs** (durch Schädigung der DNA)

- **Beschleunigung von Degenerations- und Alterungsprozessen** im Gehirn und in allen Organen → **Demenzkrankheiten**

- **Förderung von chronischen Entzündungskrankheiten:** Rheuma, Arteriosklerose, Fibromyalgie, Diabetes und andere Autoimmun-Krankheiten

Folgewirkungen des Peroxynitrits

- Schädigung und Zerstörung der Funktionsstruktur der Mitochondrien und dadurch Hemmung des Energiestoffwechsels und der ATP-Produktion

- Folge: Hochregulation der Pyruvat-dehydrogenase-Kinasen, dadurch Hemmung der Pyruvat-Dehydrogenase und damit des Zitronensäure-Zyklus

- Folge: Hemmung der Aminosäure-Synthesen, Aminosäure-Mangel bei CFS/ME-Patienten (Fluge et al., 2016)

- Folge im Gehirn: Energiemangel, Hemmung des Neurotransmitter-Stoffwechsels, Hemmung von Gehirnfunktionen, kognitive Leistungsschwäche (MCI, Mild Cognitive Impairment – als Vorstufe von Demenzkrankheiten)

Fazit

Chemikalien wie die Organophosphat-Insektizide können vielfältige **chronisch-degenerative und entzündliche Krankheiten** auslösen.

Die Krankheitsmechanismen verstärken sich selbst und verlaufen oft irreversibel.

Folge: Langzeitige chronisch-entzündliche Krankheitsbilder, mit generalisierten Symptomen

Chronische Multisystemerkrankungen (CMI)

Merkmale:
- Fortschreitend degenerativer Verlauf
- systemische Entzündungen
- Umweltbezug!
- Die Auslösung durch Umweltschadstoffe (oder Mobilfunktrahlung) kann lange vor Beginn der Symptome stattfinden.

Die unspezifische Chemikalien-Überempfindlichkeit (MCS, Multiple Chemical Sensitivity)

Symptome

Die **Symptome** bei MCS lassen sich in zwei Gruppen einteilen:

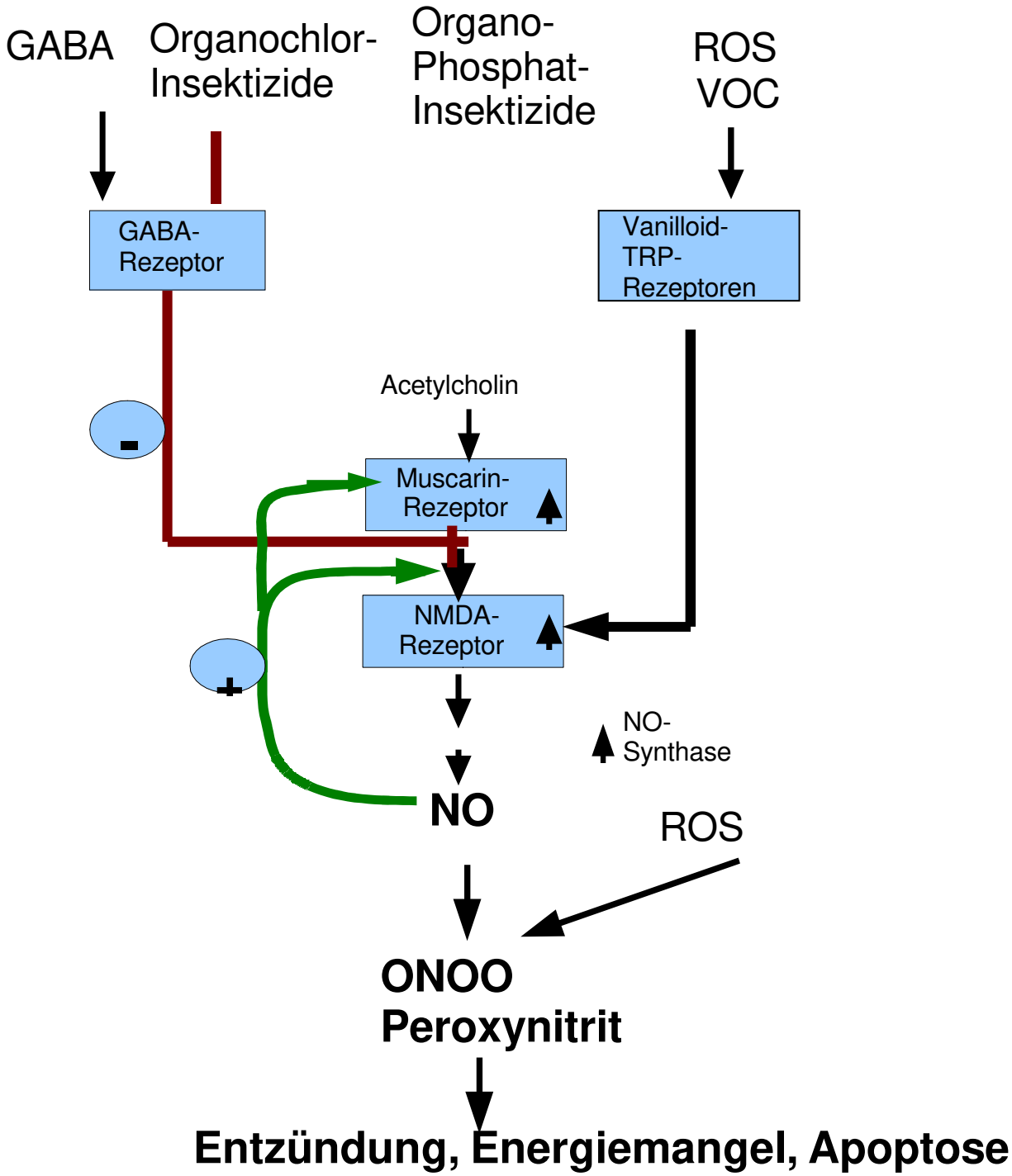
1. **Sofortreaktionen** auf akute Chemikalien-Einwirkungen in **geringen Konzentrationen:**
   Herzrasen, Blutdruck-Anstieg, Schwindel, Kopfschmerzen, krampfartige Muskelschmerzen, Reizung der oberen Luftwege und Schleimhäute, Stressreaktionen des (autonomen) Nervensystems;

2. **lang andauernde, chronische Symptome:**
   Müdigkeit, allgemeine Schwäche und Krankheitsgefühl, Erschöpfungsgefühl, Schlafstörungen, kognitive Leistungsschwäche, Gedächtnisstörungen, Depressionen, häufige Migräneanfälle, häufige Entzündungen der Nebenhöhlen, hohe Anfälligkeit für Infektionskrankheiten,

   größeres Risiko für viele entzündliche Begleitkrankheiten:
   Allergien, Asthma, Autoimmun-Krankheiten, darunter rheumatische Erkrankungen, allgemeine Stress-Intoleranz.

Auslösung von MCS

- **durch einmalige massive Chemikalienbelastung**
- **durch chronische Dauerbelastung mit niedrigen Chemikalien-Konzentrationen**


GABA
Organochlor-
Insektizide
Organo-
Phosphat-
Insektizide
ROS
VOC
GABA-
Rezeptor
Vanilloid-
TRP-
Rezeptoren
Acetylcholin
Muscarin-
Rezeptor
NMDA-
Rezeptor
NO-
Synthase
NO
ROS
ONOO
Peroxynitrit
Entzündung, Energiemangel, Apoptose

MCS und andere chronische Multisystemerkrankungen sind Vorstufen neurodegenerativer Erkrankungen

Chemikalien

↓

MCS

↓

Peroxynitrit

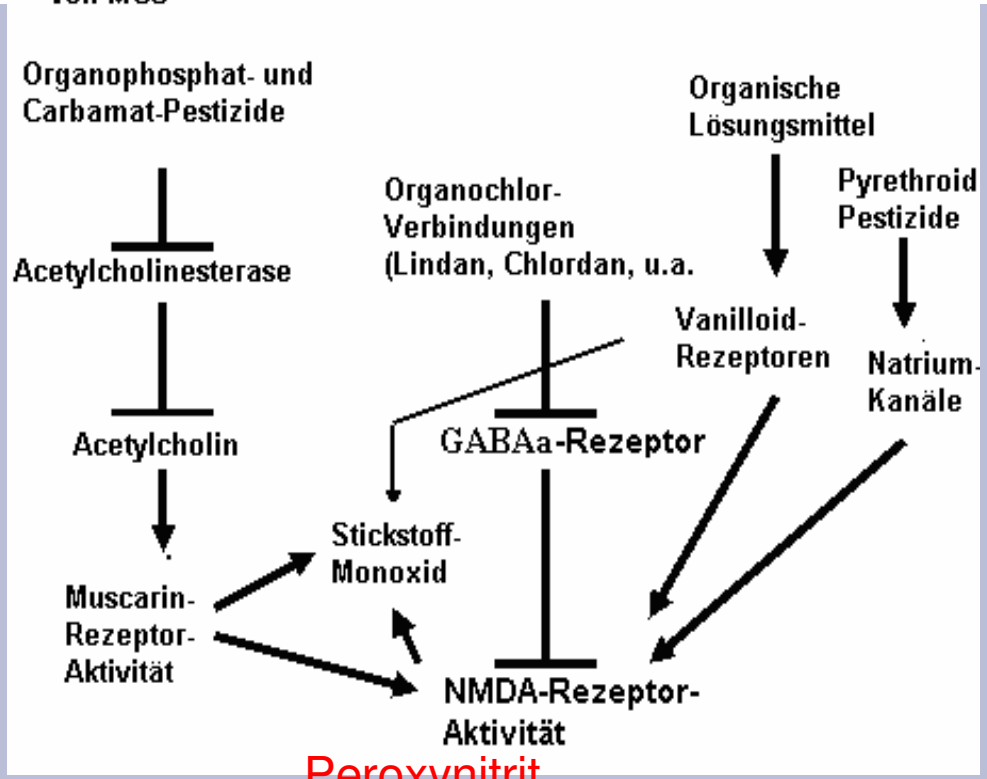
↓

Degenerationsprozesse im Gehirn

↓

Demenz

Die Wirkung von Pestiziden und Lösungsmitteln bei der Auslösung von MCS



Peroxynitrit

Inaktivierung des Protein-abbauenden Ubiquitin-Proteasom-Systems

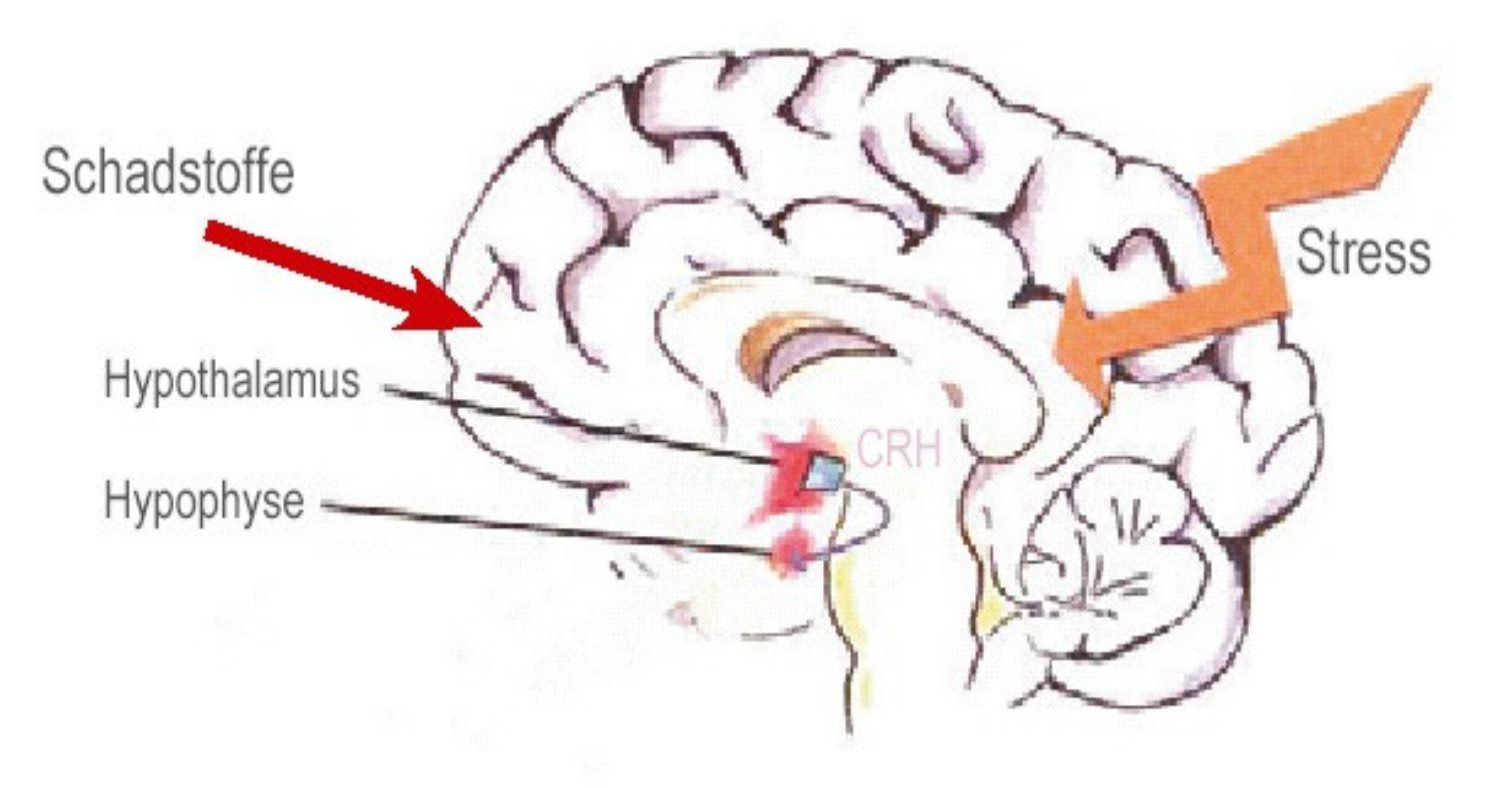
Ansammlung der Lewy-Körperchen, Beta-Amyloid-Aggregate, Tau-Protein- und Alfa-Synuklein-Aggregate im Gehirn

Entzündung und Apoptose (Programmierter Zelltod) von Nervenzellen

Demenz

Demenzerkrankungen und neurodegenerative Erkrankungen

Alzheimer-Krankheit
Parkinson-Krankheit
Multiple Sklerose



Zum Mechanismus der Multiplen Sklerose

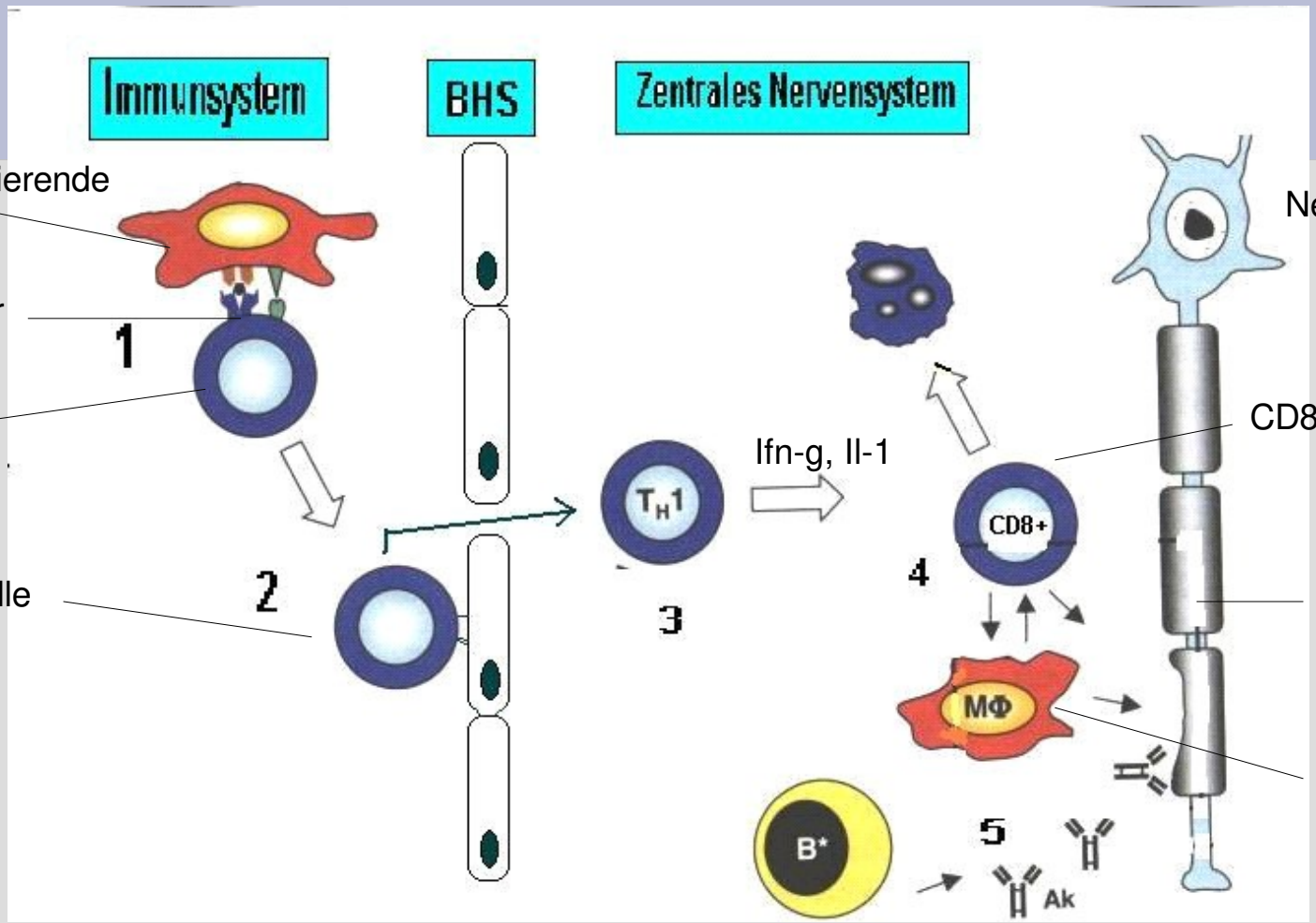


Abb. 4: Immunologische Mechanismen bei der Multiplen Sklerose
(nach Kieseier, 2009, verändert)

(1). T-Zellen erkennen über den T-Zell-Rezeptor (TCR) ein spezifisches Autoantigen, das von einer Antigen-präsentierenden Zelle (APC) über den Histokompatibilitätskomplex der Klasse II (MHC II) präsentiert wird.

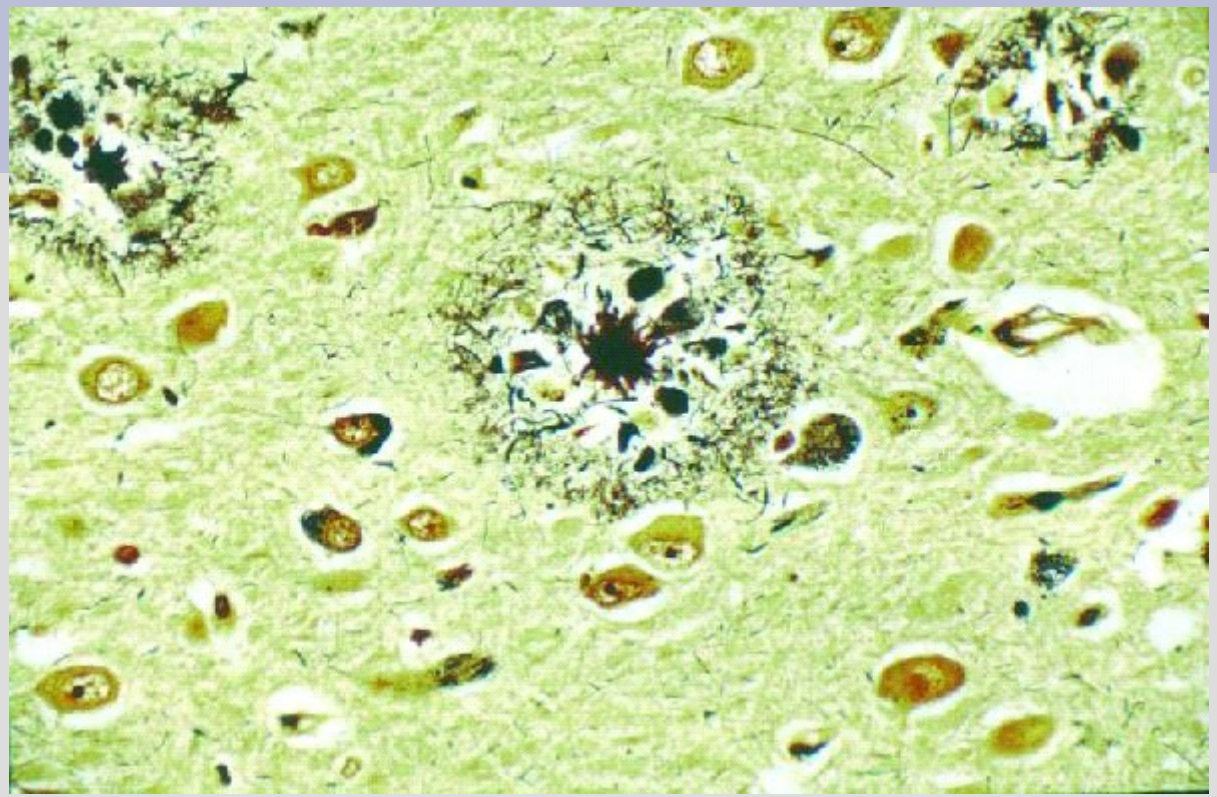
(2) Gleichzeitig wird die T-Zelle über zusätzliche Signalbrücken (B7 – CD28, CD40L – CD40) stimuliert. Die aktivierte T-Zelle proliferiert, entwickelt sich zur TH1-Helferzelle und wandert durch eine Lücke der Blut-Hirn-Schranke (BHS).

(3) Die im Zentral-Nervensystem (ZNS) angelangten TH1-Zellen aktivieren Makrophagen, Mikrogliazellen (M) und T-Killerzellen (CD8+) durch Zytokine (Ifn-, Il-1).

(4) Die Makrophagen scheiden daraufhin ebenfalls Zytokine (TNF-) sowie Lymphotoxine und Stickstoffmonoxid aus und schädigen damit direkt die Myelinscheiden der Nervenfasern (Axone). Gleichzeitig greifen auch die aktivierten CD8+-Killerzellen die Myelinscheiden der Nervenfasern an.

(5) Ein Teil der CD8+-T-Zellen wird später durch Apoptose zerstört.
Zusätzlich können auch Antikörper, die von B-Lymphozyten gebildet wurden, mit Hilfe von Komplement am Schädigungsmechanismus teilnehmen (5).

Die Alzheimer-Demenz



Beta-Amyloid Plaques bei Alzheimer-Demenz, nach Inga Zerr (2009)
(mit freundlicher Genehmigung von PD Schulz-Schaeffer, Neuropathologie Göttingen)

Daten zu den Demenzkrankheiten

Häufigkeit in Deutschland

2008 1,2 Millionen registrierte Demenzkranke
2050 4 Millionen erwartete Demenzkranke

Alzheimer Demenz:

2000 135 000 Kranke
2007 200 000 Kranke

In den Industrieländern sind 30 bis 50% der Bevölkerung über 80 Jahre von Alzheimer-Demenz betroffen

Neuere Erkenntnisse zu den Krankheitsmechanismen bei Demenzkrankheiten

- Nachweis der Beteiligung von Sauerstoffradikalen, Peroxynitrit und von Oxidativem Stress

- Nachweis der Lipid-Peroxidation als Zerstörungsmechanismus in den Gehirnzellen

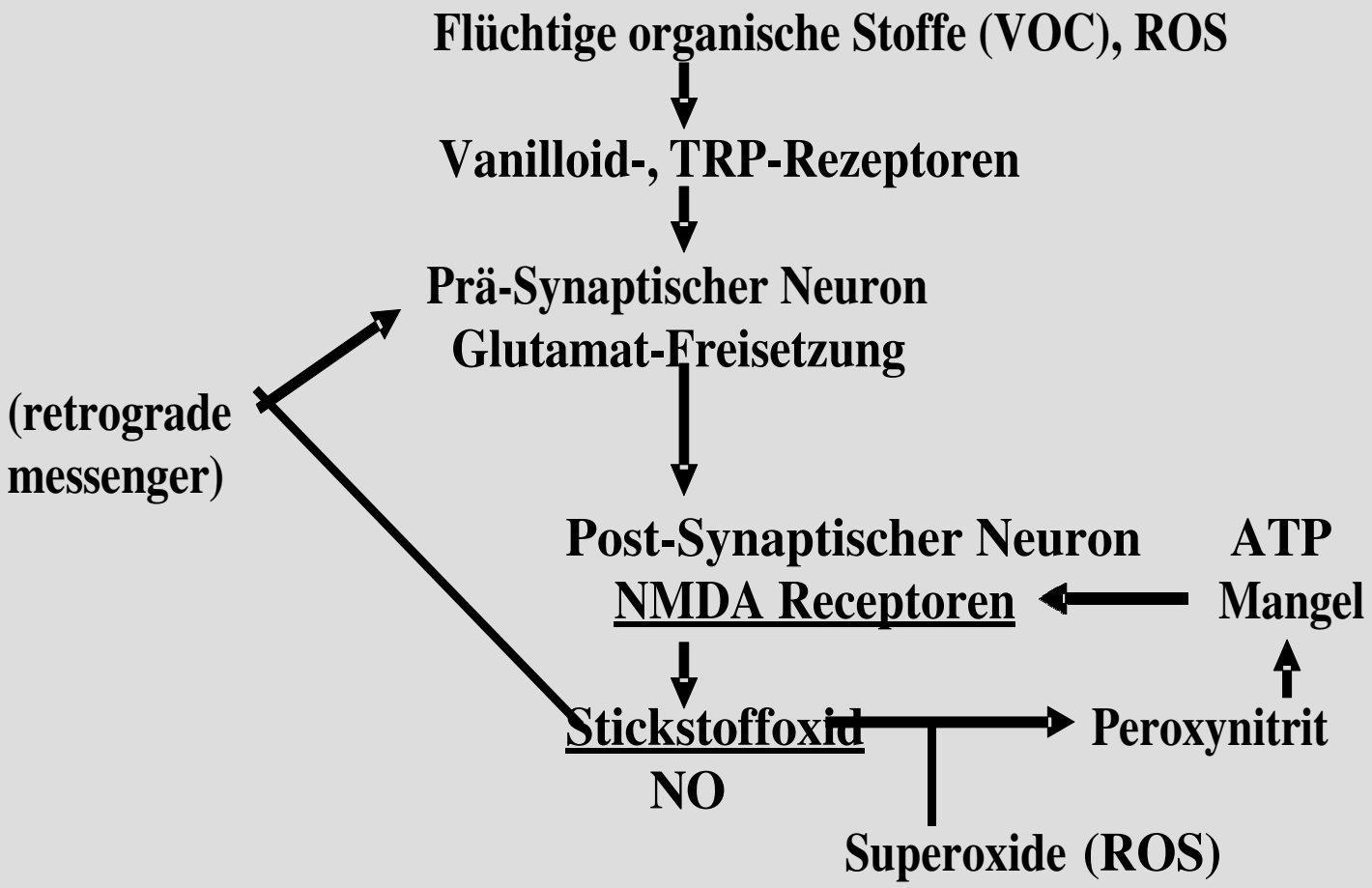
- Nachweis des Energiemangelsyndroms im Gehirn

- Nachweis, dass Peroxynitrit und Superoxid-Radikale die Proteine in den Gehirnzellen denaturieren und aggregieren

- Folge: Bildung von Protein-Aggregaten im Gehirn:
  Lewy-Körperchen: Parkinson-Krankheit
  Amyloid-Plaques: Alzheimer Krankheit

Selbsverstärkungsmechanismus durch positive Rückkopplung

nach Pall, 2009



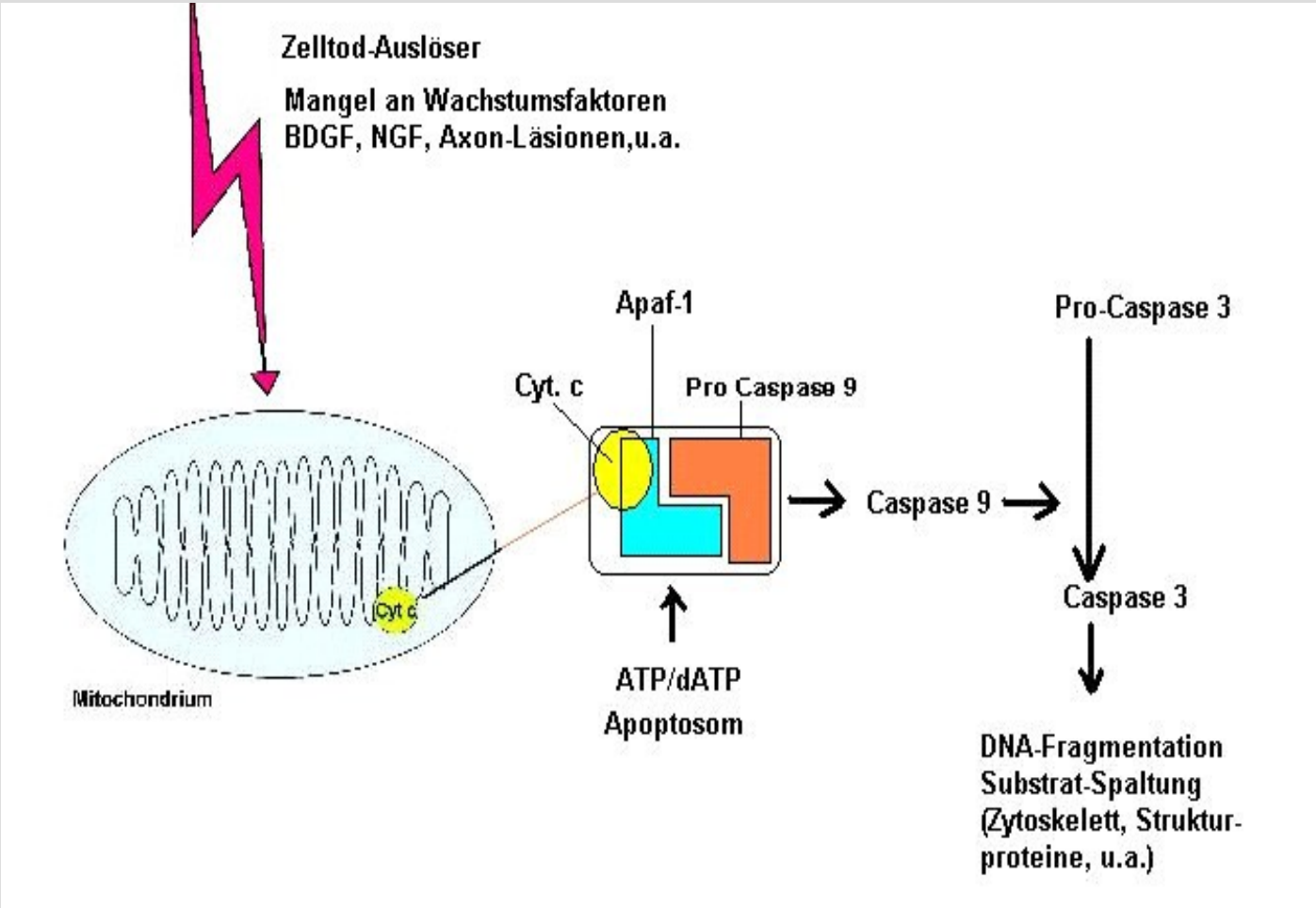
Weitere Folgewirkungen des Peroxynitrits und des Oxidativen Stresses

- **Auslösung des Programmierten Zelltods (Apoptose) in den Nervenzellen des Gehirns**
  sowohl direkt durch NO und Peroxynitrit,
  als auch durch die Proteinaggregate (Amyloid-Plaques),
  über genetisch festgelegte Signalketten (unter Beteiligung von Proteinkinasen).

(Jellinger, 2009; Garrido et al., 2011)

Abb. 2: Der Mitochondrien-Mechanismus zurAuslösung der Apoptose

Ausgelöst durch verschiedene pro-apoptotische Stimuli kommt es zur Freisetzung von Cytochrom c (cyt c) aus dem Mitochondrium. Die Freisetzung von Cytochrom c führt zur Bildung des Apoptosomen-Komplexes unter Einbeziehung von Apaf-1 und Pro-Caspase-9. Letztere wird in Anwesenheit von ATP oder dATP gespalten. Dadurch werden nachgeschaltete Caspase- Kaskaden u.a. die Caspase-3 aktiviert, was zu DNA-Fragmentation sowie zur Spaltung des DNA-Reparaturenzyms Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP), Strukturproteinen der Zelle und Anteilen des Zytoskeletts führt (nach Ricarda Diem, 2009).



Folgen der Apoptose:

- allmähliches Absterben ganzer Gehirnteile

- Selbstverstärkung des degenerativen Mechanismus

- Auslösung von chronischen Entzündungen im Gehirn, die wiederum die Apoptose verstärken

- Schädigung der Blut-Hirn-Schranke und ungehinderter Zutritt von toxischen Stoffen ins Gehirn

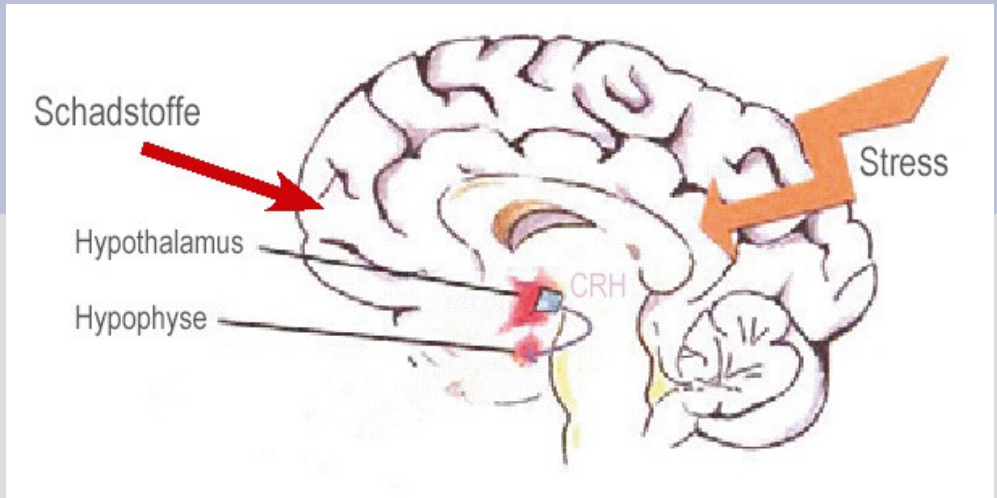
Beweise für Chemikalien als Ursachenfaktoren für Demenzkrankheiten

1. Durch den Krankheitsmechanismus:
   der Wirkungsweg von den Schadstoffen bis zur Nervendegeneration ist lückenlos aufgeklärt.

2. Durch direkte Schadstoffnachweise im Gehirn von verstorbenen Demenzpatienten:
   - Quecksilber bei Alzheimer-Patienten signifikant erhöht
     (Thompson et al., 1988; Mutter et al., 2005)
   - signifikanter Zusammenhang zwischen Zahl der Amalgamfüllungen in Zähnen und dem Alzheimer-Risiko

3. Epidemiologische Nachweise: z.B. Erhöhte Häufigkeit von Parkinson-Fällen bei Pestizid-Anwendern (z.B. Landwirte u.a.)
   (Tanner et al., 2009; De la Monte, et al., 2009, Wheeler, 2009).
4. Tiermodelle mit Ratten und Mäusen: Alzheimer und Parkinson können durch Pestizide und Quecksilber ausgelöst werden

Stress als zusätzlicher Faktor bei der Demenz-Entstehung



Stress → erhöhter Cortisolspiegel
→ Zytokinproduktion im Gehirn (IL-1ß, IL-2, IL-6)
→ Depressionen, neurologische Schäden im Hippocampus
→ Entzündung,
→ Hemmung von Gedächtnisfunktionen
→ Apoptose, Demenz

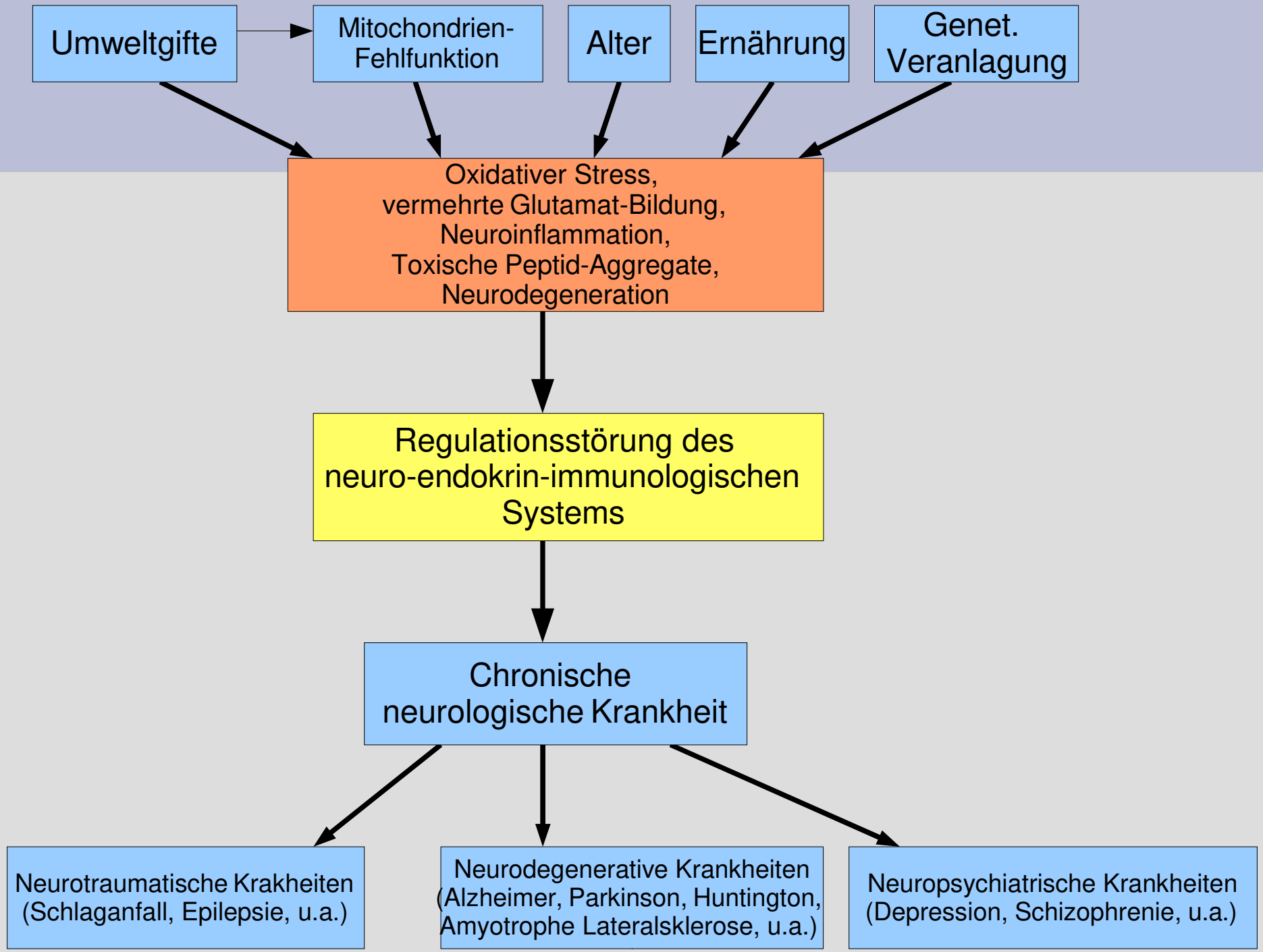
(Lit.: Berg, 2003; Schleifer, 2009; Pekary et al., 2007; Pilger, 2005; Kulmatycki, Fakhreddin, 2006; uva.).

Stress und Epigenetik

Stress und Chemikalien können eine epigenetische Veränderung der Aktivität der Erbanlagen verursachen und somit gleichsinnig und synergistisch wirken (Szyf et al., 2008; Szyf, 2007 und 2009). Umwelteinflüsse im weitesten Sinne wie psychischer Stress und/oder Umweltchemikalien können somit Merkmale und Eigenschaften eines Menschen bestimmen, darunter auch die Empfindlichkeit oder das Risiko, bestimmte organische und psychische Krankheiten zu bekommen (Szyf, 2007; Reamon-Buettner und Borlak, 2007).

Fazit: Stress und Umweltchemikalien wirken synergistisch bei der Auslösung von Entzündungskrankheiten im Gehirn und Demenz

Faktoren für die Auslösung neurodegenerativer Krankheiten (nach Farooqui, 2013)



Folgewirkungen der Entzündung im Gehirn auf den Transmitter-Stoffwechsel

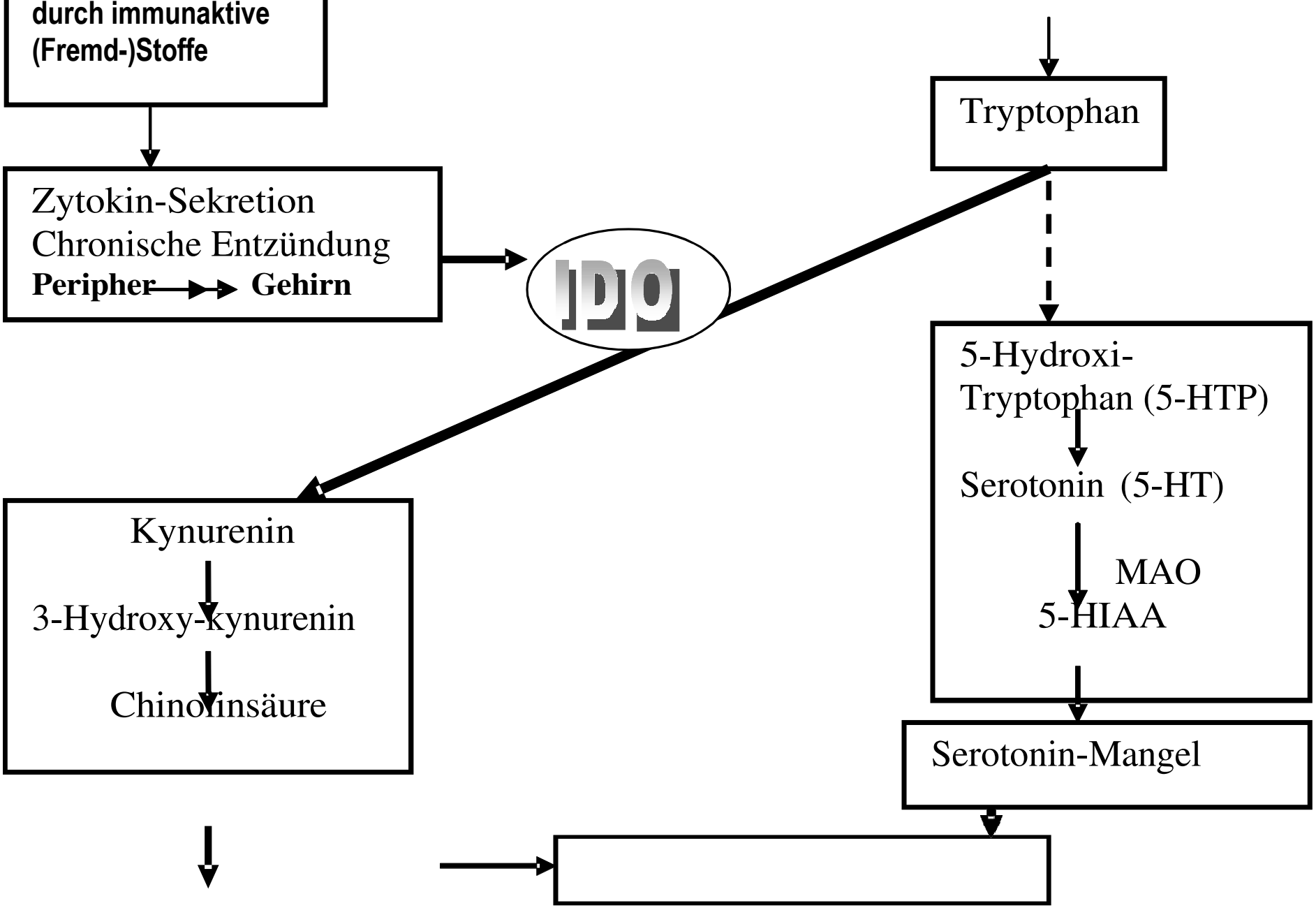
- Zytokine: Interferon-gamma (Ifn-γ), Tumornekrose (TNF-α), Interleukin 1 (IL-1) aktivieren Enzym IDO

- Dadurch verstärkter Tryptophan-Abbau

- Folge: Serotonin-Mangel im Gehirn

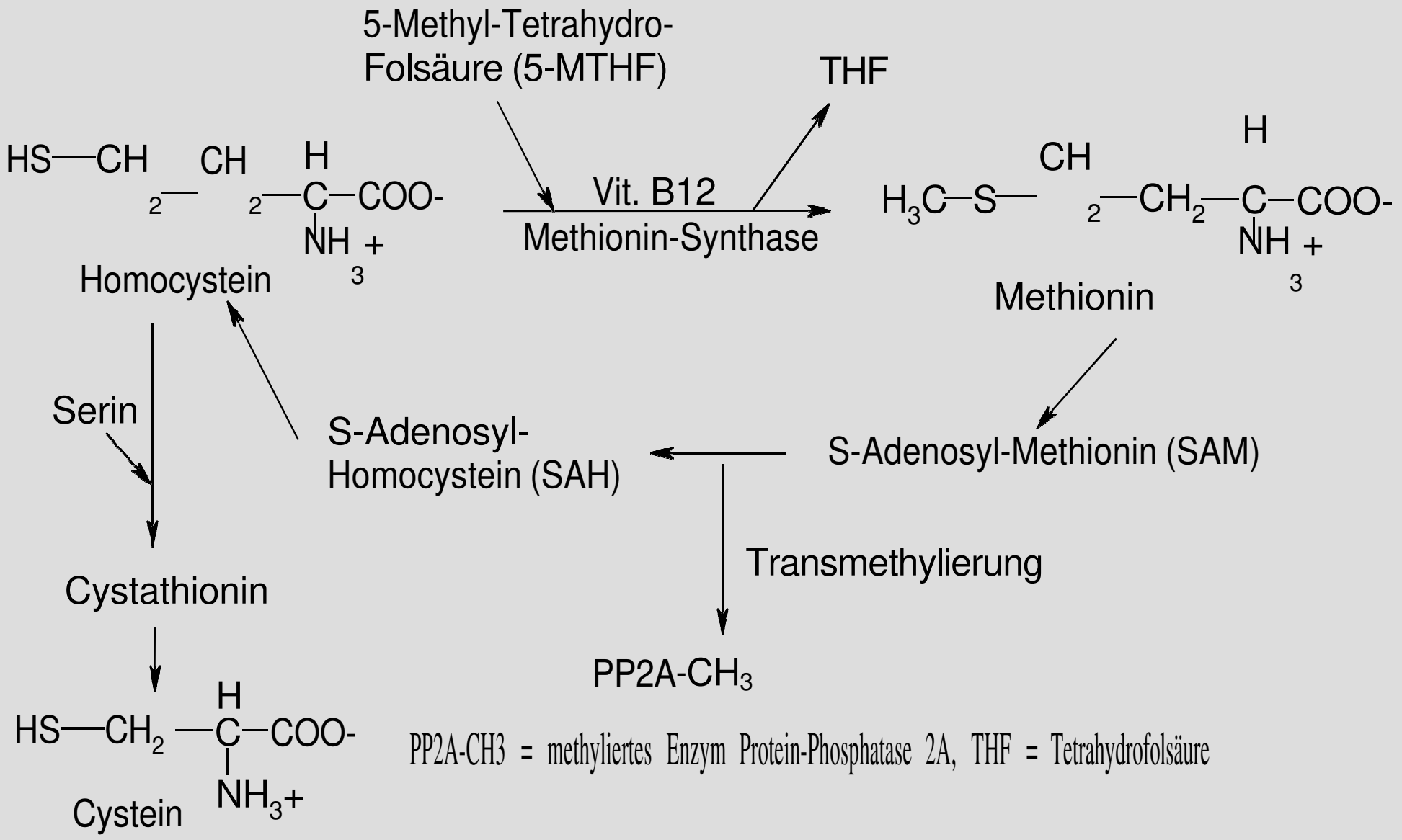
- Folge: Depressionen

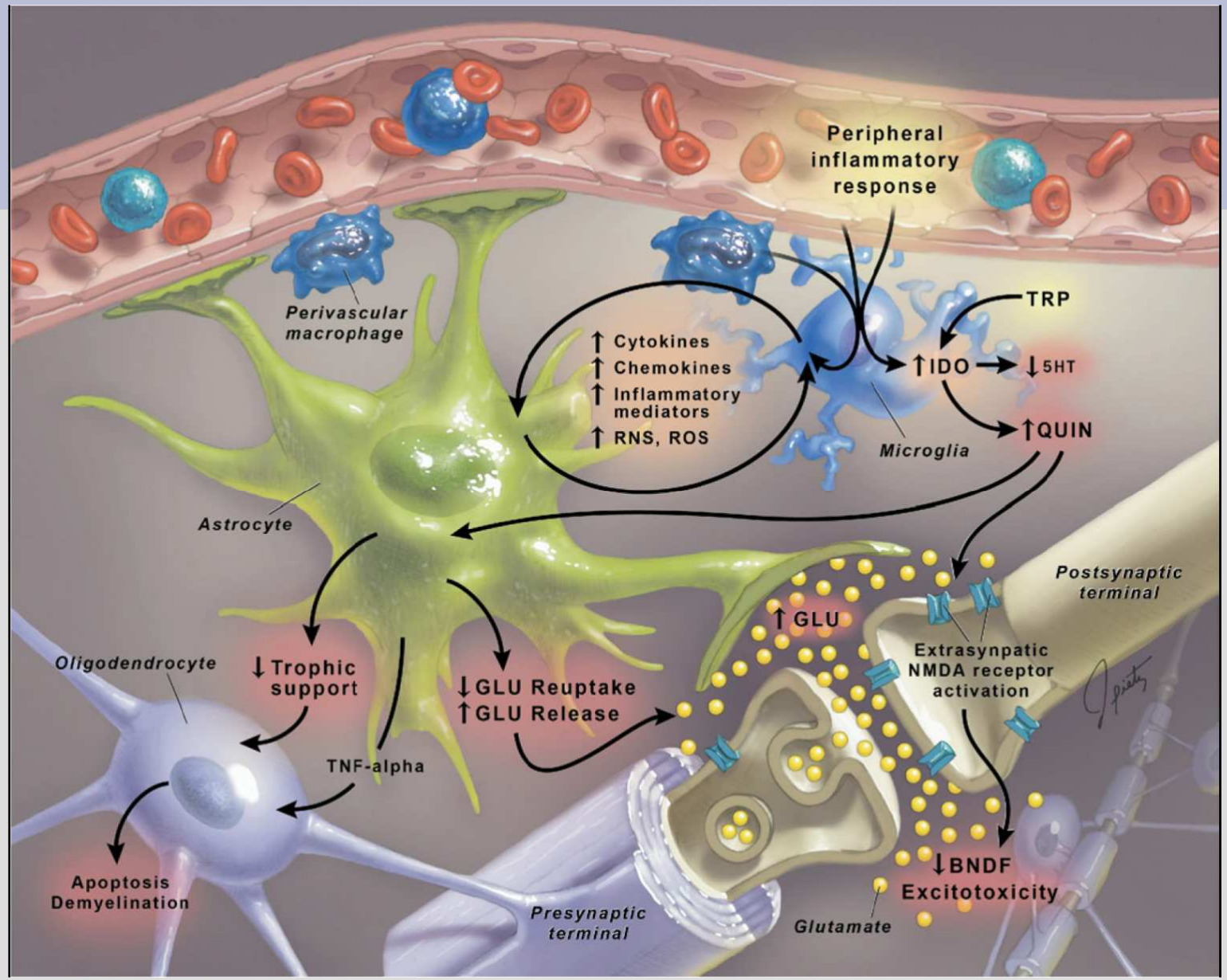
IDO = Indolamin-dioxygenase
(Godbout et al., 2007; Chang et al., 2009).


durch immunaktive
(Fremd-)Stoffe
Tryptophan
Zytokin-Sekretion
Chronische Entzündung
Peripher
Gehirn
IDO
5-Hydroxi-
Tryptophan (5-HTP)
Serotonin (5-HT)
MAO
5-HIAA
Kynurenin
3-Hydroxy-kynurenin
Chinolinsäure
Serotonin-Mangel

Folgen des Folsäuremangels

Durch oxidativen Stress wird die Neubildung von reduzierter Folsäure (5-MTHF) gehemmt. Durch den Mangel an 5-MTHF wird Homocystein nicht abgebaut.





Miller, A.H., Maletic, V., and Raison C.L. (2009):
Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biol Psychiatry*. 65(9): 732–741

Folgen des Folsäuremangels (5-MTHF)

1.- Aggregation von Phospho-Tauprotein → Demenz

wenn das Enzym PP2A gehemmt ist, weil 5-MTHF fehlt.

(Tolstykh et al., 2000; Obeid et al., 2007)

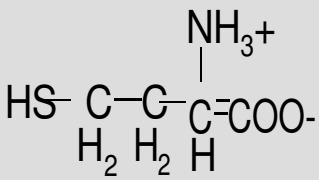
Tau-Protein

Kinase

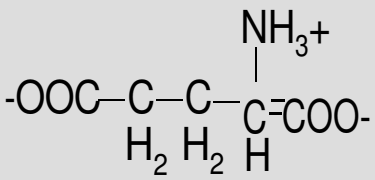
Protein-Phosphatase 2a (PP2a)

Phospho-Tau-Protein → Hyperphospho-Tau-Protein → Aggregation

2. - Pathologische Wirkungen des Homocysteins im Gehirn: Aktivierung des NMDA-Rezeptors



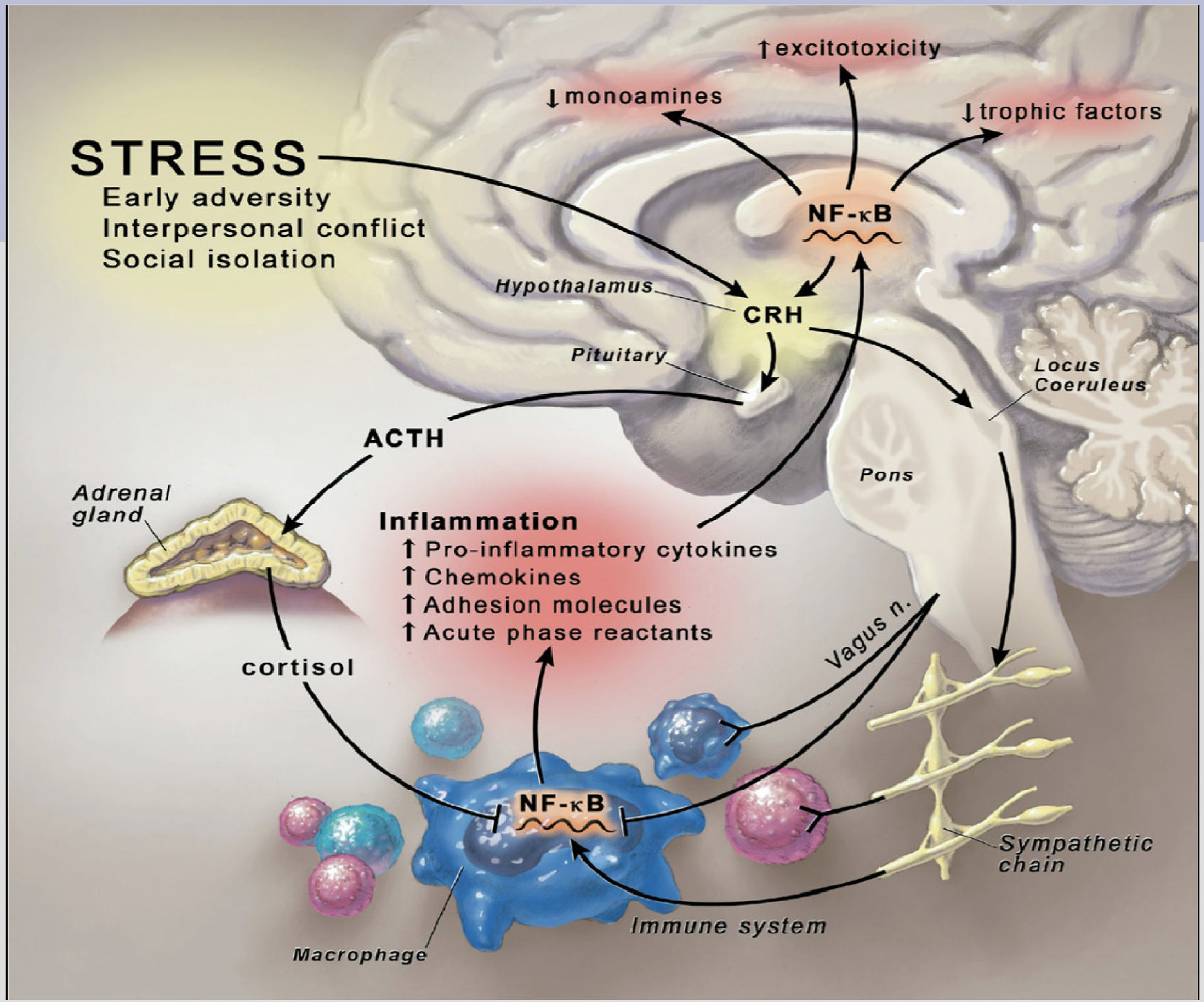
Homocystein



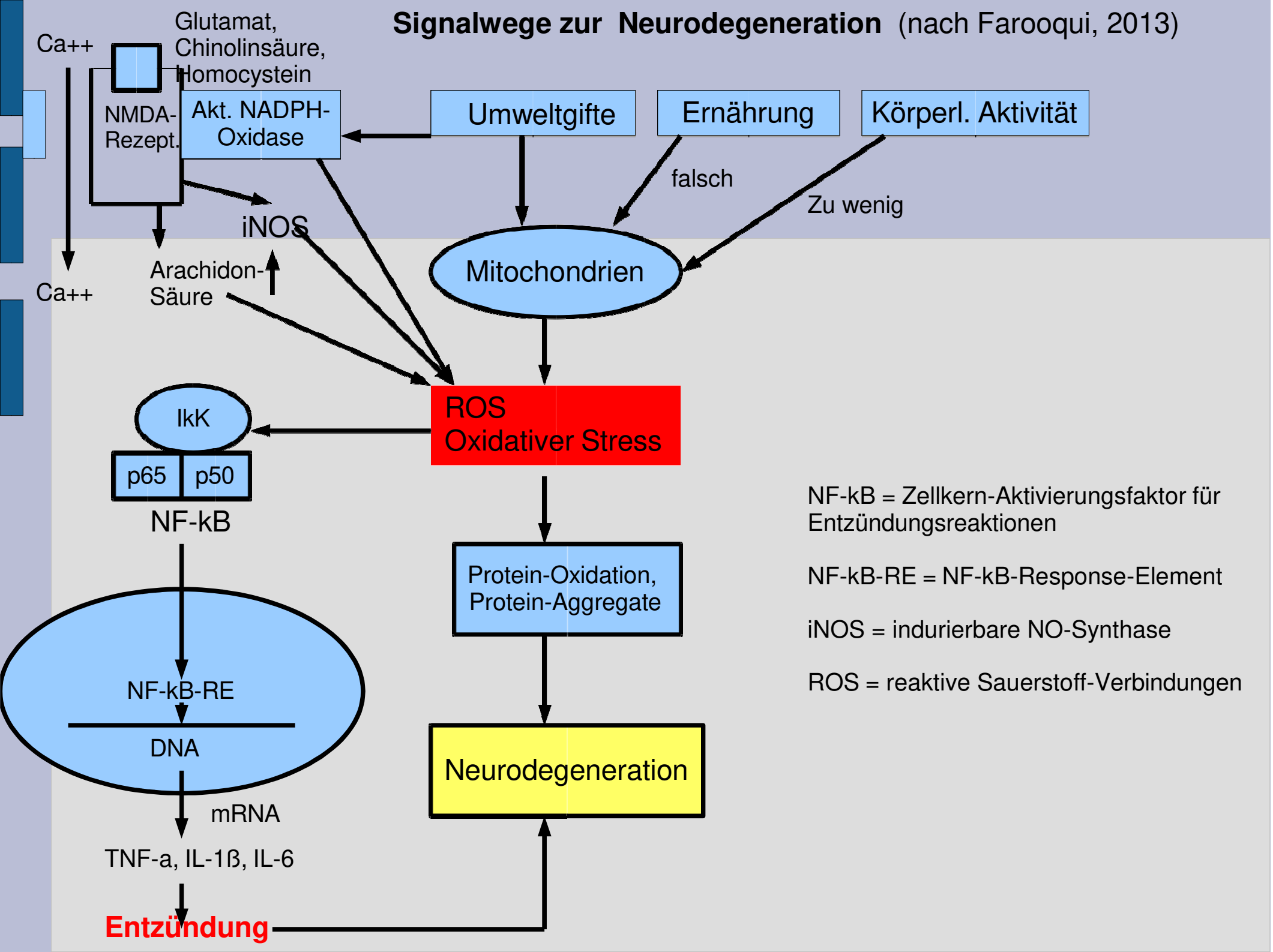
Glutaminsäure

→ Folge: Aktivierung von Signalketten zum **programmierten Zelltod (Apoptose)**

(Zhang et al., 2010; Tyagi et al., 2010; Coutinho und Menescal-de-Oliveira, 2010; McCully, 2009)


↑excitotoxicity
↓monoamines
↓trophic factors
STRESS
Early adversity
Interpersonal conflict
Social isolation
NF-κB
Hypothalamus
CRH
Pituitary
Locus Coeruleus
ACTH
Pons
Adrenal gland
Inflammation
↑ Pro-inflammatory cytokines
↑ Chemokines
↑ Adhesion molecules
↑ Acute phase reactants
Vagus n.
cortisol
NF-κB
Sympathetic chain
Immune system
Macrophage

Signalwege zur Neurodegeneration (nach Farooqui, 2013)



Wo liegen die Ursachen?

Prävention = Umweltschutz
Also: eine Landwirtschaft ohne Gift, Verbot neurotoxischer Pestizide, Gesundheitsverträgliche Baumaterialien, Möbel, Textilien, Farben, Waschmittel, Dioxin- und Pestizid-freie Lebensmittel, u.v.a.!

Hinweise zur Diagnostik und Anamnese
Es gelten die üblichen neurologischen Diagnoseverfahren bei Demenzverdacht
(z.B.: Gedächtnistests, kognitive Hirnleistungstests, usw.)
- Erfassung der Hirndegeneration mit bildgebenden Verfahren:
  (NMR-, SPECT-, PET-Tomografie)

Hinweise zur Labordiagnostik:
Nachweis der frühen biochemischen Marker für Oxidativen und Nitrosativen Stress:

- Protein-Carbonyle,
- 4-Hydroxy-2-Nonenal,
- 3-Nitro-Tyrosin,
- Malon-Dialdehyd,
- sowie nitrierte Proteine, z.B. nitriertes Tau-Protein.
- natürliche Antioxidantien wie reduziertes Glutathion
- Aktivität antioxidativ wirksamer Enzyme (Rinaldi et al., 2003)
- Antioxidantien-Status
- Parameter chronischer Entzündungen: Zytokine, Tests auf aktivierte Lymphozyten (LTT, ITT), Homocystein, C-reaktives Protein (CRP)
- Autoimmun-Antikörper (z.B. gegen Cardiolipin),
- Hormone der Stresshormon-Achse (Cortisol, ACTH, CRH), möglichst im Tagesverlauf,

Fazit: Neurotoxische Langzeitwirkungen von Chemikalien sind offensichtlich.

Literaturangaben:

Lajtha, A. et al. (Ed).
Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology. Degenerative Diseases of the Nervous System.
Springer-V., 2007

Veasey, S.C. (Ed.):
Oxidative Neural Injury.
Humana Press/Springer-V., 2009

Wir kennen die Ursachen! Und Betroffene sind nicht selbst Schuld!

Diskriminierung von Umweltpatienten

- durch die Krankenkassen
- Berufsgenossenschaften
- Gutachter
- Gerichte
- Ärzte
- Angehörige und Partner/innen

Gründe und Hintergründe

- Verweigerung der Anerkennung umweltbedingter Krankheitsursachen durch etablierte Institutionen der Wissenschaft und Medizin (UBA, BfR, RKI, DFG, Universitätsinstitute f. Umweltmedizin, Arbeitsmedizin)

- Verflechtung der wissenschaftlichen Institute mit der Industrie (Drittmittelgeber)

- Veraltete Auffassungen bei den Ärzten:
  nicht erklärbare Allgemeinsymptome müssen psychosomatisch bzw. psychisch bedingt sein.
  Theorie der „Somatisierung“ psychischer Störungen

Gründe und Hintergründe

- Das juristische Verständnis von **Kausalität** bei Umweltkrankheiten:

Ein **direkter Zusammenhang** zwischen Chemikalien-Exposition und Krankheit muss nachweisbar sein.

Die jahrelange Entwicklung chronischer Krankheiten nach der Chemikalienexposition schließt die Kausalität für Gerichte aus.

Beispiele

MCS-Studie des RKI (2003, 2005):

- Symptomfragebögen der Psychiatrie liefern psychiatrische Befunde bei MCS-Patienten,
- systematische Auslassung umweltmedizinischer Diagnoseverfahren
- Ergebnisse werden nach internen Vorgaben erzielt

Gutachter-Unwesen

- Gutachterlisten bei Gerichten stammen von der Chem. Industrie
- Gutachter arbeiten an Industrie-geförderten Instituten (Drittmittel).
- Psychiater als Gutachter für chronisch-entzündliche Umweltkrankheiten,
- Fast alle Gutachten lassen Befunde weg, die für organische Ursachen der Krankheit sprechen.

Fazit: Es ist ein System-Fehler

Soziale Folgen für Betroffene

- Fehl- und Zwangsbehandlungen in der Psychiatrie
  Psychopharmaka verschlechtern die Krankheitssymptome

- Verweigerung von adäquaten umweltmedizinischen Diagnose und Therapieverfahren

- Verweigerung von Rentenansprüchen, Anerkennung von Behinderungsgraden, Entschädigungen durch die Verursacher

- sozialer Abstieg und Verelendung

- Ausgrenzung, Verzweiflung und häufige Selbstmorde

Beispiel: Die Praxis der „Umweltmedizinischen Ambulanzen“ an den Unikliniken

- Diagnostik fast ausschließlich mit psychischen bzw. psychiatrischen Verfahren,

- Abschiebung von Umweltpatienten in Psychotherapie und Psychiatrie

- Das ist politisch erwünscht oder wohlwollend geduldet.

- Grund: Vermeidung von Verantwortung durch die Hersteller von umwelt- und gesundheitsschädlichen Produkten (Nanotechnologie, Gentechnologie, Mobilfunk-Technik, Chemie)

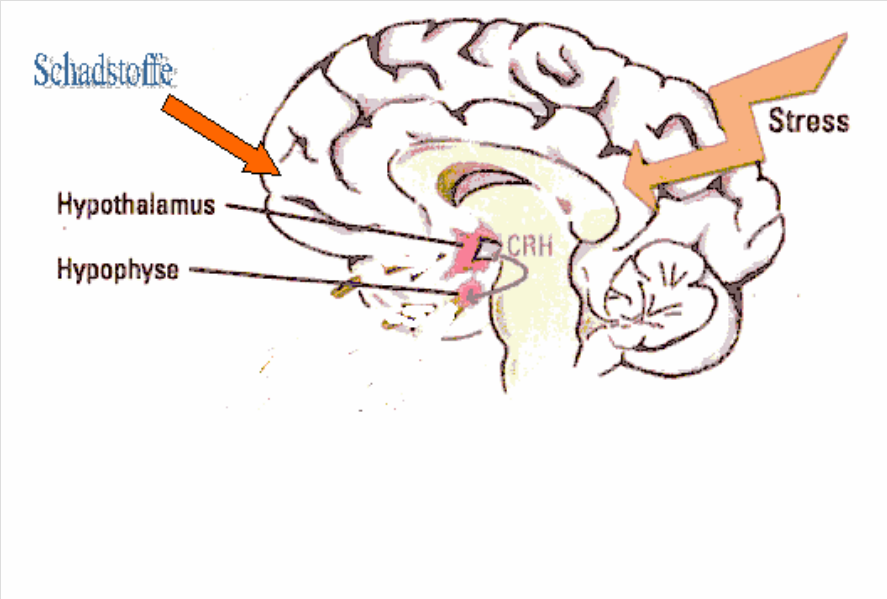
- Hintergrund: „Jedes System hat das Bestreben, sich selbst zu stabilisieren“
  (Niklas Luhmann)

Was tun?

Berichte aus der Medizin

Hans-Ulrich Hill

Umweltschadstoffe und Neurodegenerative Erkrankungen des Gehirns (Demenzkrankheiten)



Wie neurotoxische Langzeitwirkungen von Chemikalien zur Degeneration des Gehirns führen. Ein Überblick über aktuelle Erkenntnisse der Wissenschaft.

Shaker Verlag
Aachen 2009

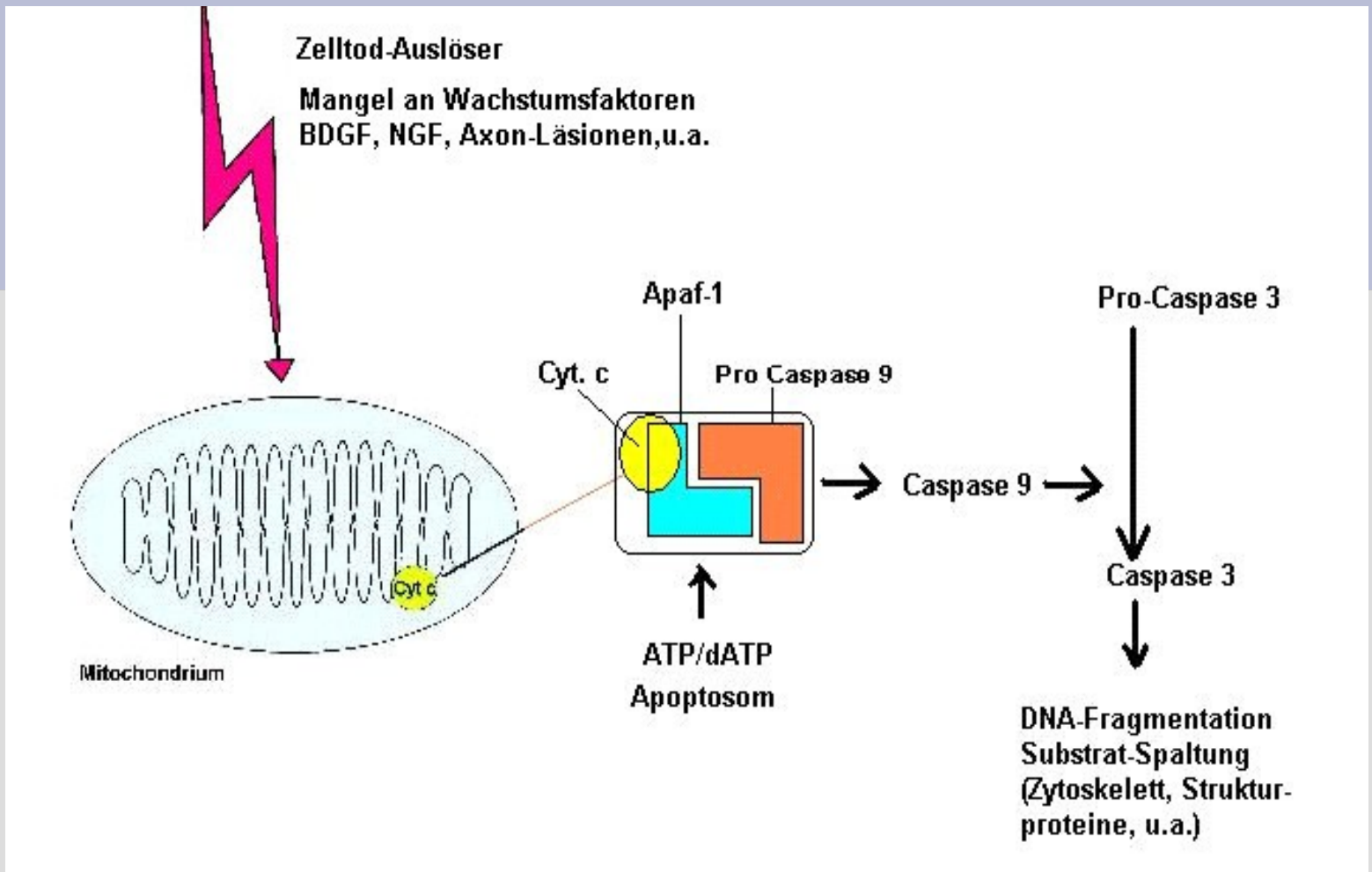


Abb. 2: Der Mitochondrien-Mechanismus zur Auslösung der Apoptose

Ausgelöst durch verschiedene pro-apoptotische Stimuli kommt es zur Freisetzung von Cytochrom c (cyt c) aus dem Mitochondrium. Die Freisetzung von Cytochrom c führt zur Bildung des Apoptosomen-Komplexes unter Einbeziehung von Apaf-1 und Pro-Caspase-9. Letztere wird in Anwesenheit von ATP oder dATP gespalten. Dadurch werden nachgeschaltete Caspase- Kaskaden u.a. die Caspase-3 aktiviert, was zu DNA-Fragmentation sowie zur Spaltung des DNA-Reparaturenzyms Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP), Strukturproteinen der Zelle und Anteilen des Zytoskeletts führt (nach Ricarda Diem, 2009).