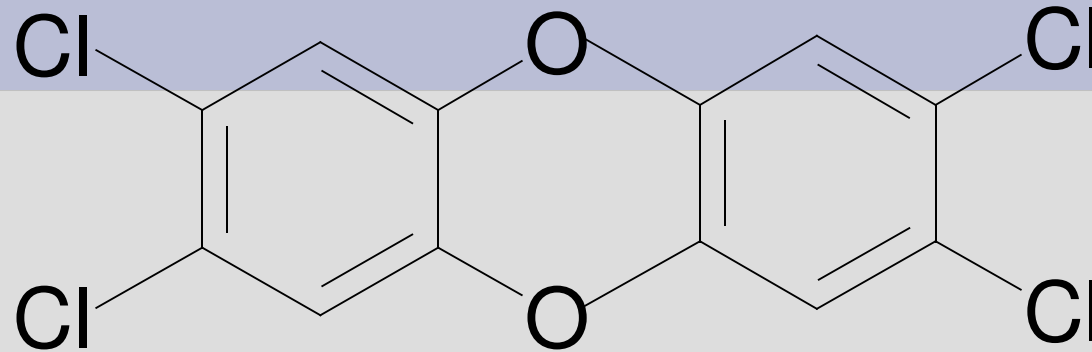


# Umweltschadstoffe und neurodegenerative Krankheiten (Demenzkrankheiten)

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 Anwendungsbereichen	einzelne Wirkstoffe
Holzschutzmittel	Pentachlorphenol (PCP)
Insektizide	Pyrethroide
„	Organophosphate
Pressspan-Leim	Formaldehyd
Parkett-Kleber	Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)
Baustoff-Kleber	Epoxidharze
„	Polybromierte Biphenyle
Weichmacher	Phthalate
„	Polychlorierte Biphenyle (PCB)
Polyurethan-Schaumstoffe	Diphenylmethandiisocyanat
Isolierstoffe, Styropor	Styrol
Detergentien	Alkylbenzolsulfonate Alkansulfonate
Desinfektionsmittel	Alkohole, Phenolderivate, Formaldehyd
Lösungsmittel für Lacke und Kleber	Toluol, Xylol, Ethylbenzol
Zahnwerkstoff Amalgam	Quecksilber, Methyl- Quecksilber

# Neuartige Umweltchemikalien

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

(Bild wurde entfernt)

## 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 ( $\text{Hg}^0$ ) aus den Füllungen,
- Einatmen der  $\text{Hg}^0$ -Dämpfe
- Transport über das Blut zu den Organen sowie über den Riechnerv direkt ins Gehirn,
- $\text{Hg}^0$  wandert durch die Blut-Hirnschranke ins Gehirn,
- in den Nervenzellen Oxidation zu  $\text{Hg}^{++}$ ,
- Anreicherung von  $\text{Hg}^{++}$ , 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  $\text{Hg}^{++}$  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

(Bild wurde entfernt)

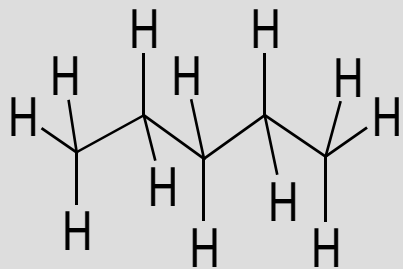
# Organische Lösungsmittel und Toxische Enzephalopathie

## 1. Kohlenwasserstoffe:

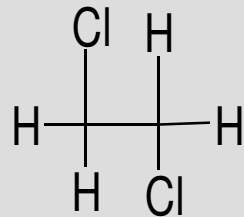
Hexan, Octan, Pentan, Benzol, Xylol, Toluol

## 2. Chlorierte Kohlenwasserstoffe:

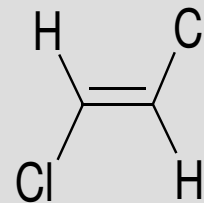
Dichlor-, Tetrachlor-methan,  
Dichlor-, Trichlor-ethan oder -ethylen



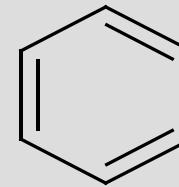
Pentan



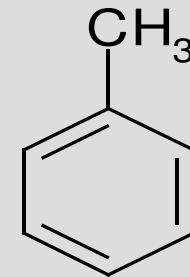
Dichlor-ethan



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 Zwischenprodukte (Metaboliten)
- Folgewirkungen: Enzym-Inaktivierung, Stoffwechsellhemmung, 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 Enzephalopathie

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

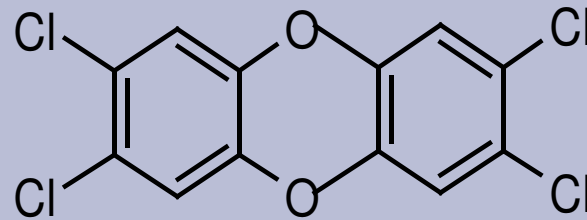
**Schweregrad I:** Erschöpfung, Ermüdbarkeit, Konzentrationsschwäche, Merkschwäche, allgemeine Antriebsminderung.

**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

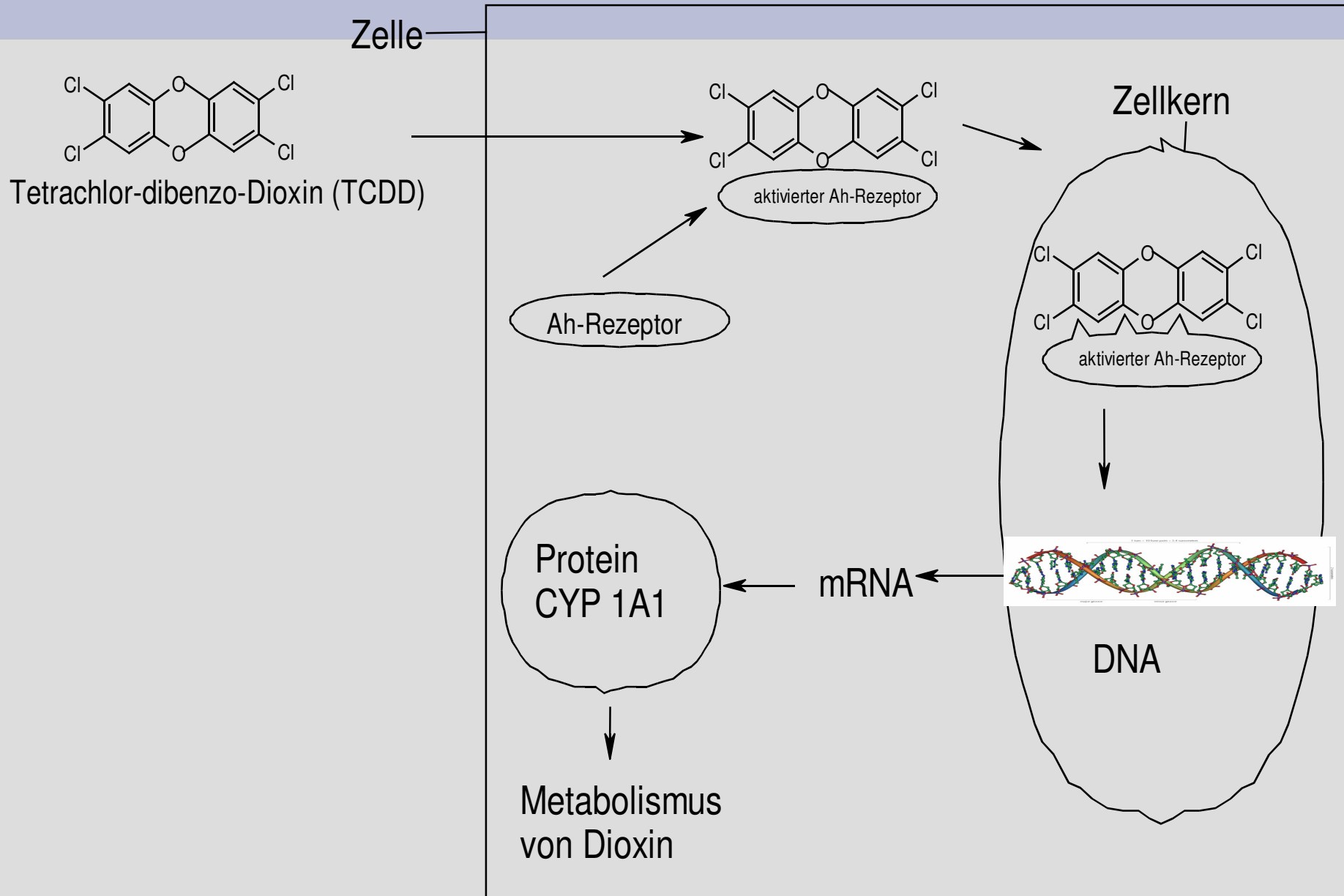
## Toxikologie:

- 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“

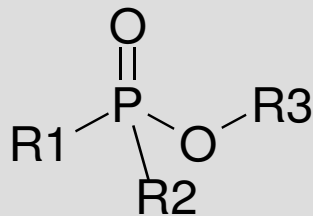
**verstärkt den Mechanismus chronisch entzündlicher Krankheiten**

# Wirkungsmechanismus von Tetrachlor-Dibenzo-Dioxin

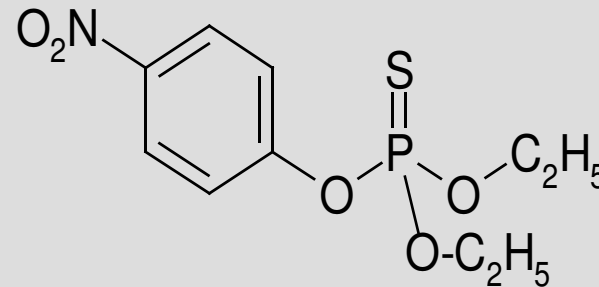
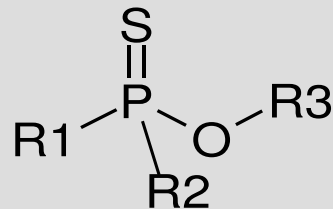


# Pestizide: Organophosphat-Insektizide

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



Allgemeine Strukturformel



Beispiel: Parathion (E 605)

## Eigenschaften:

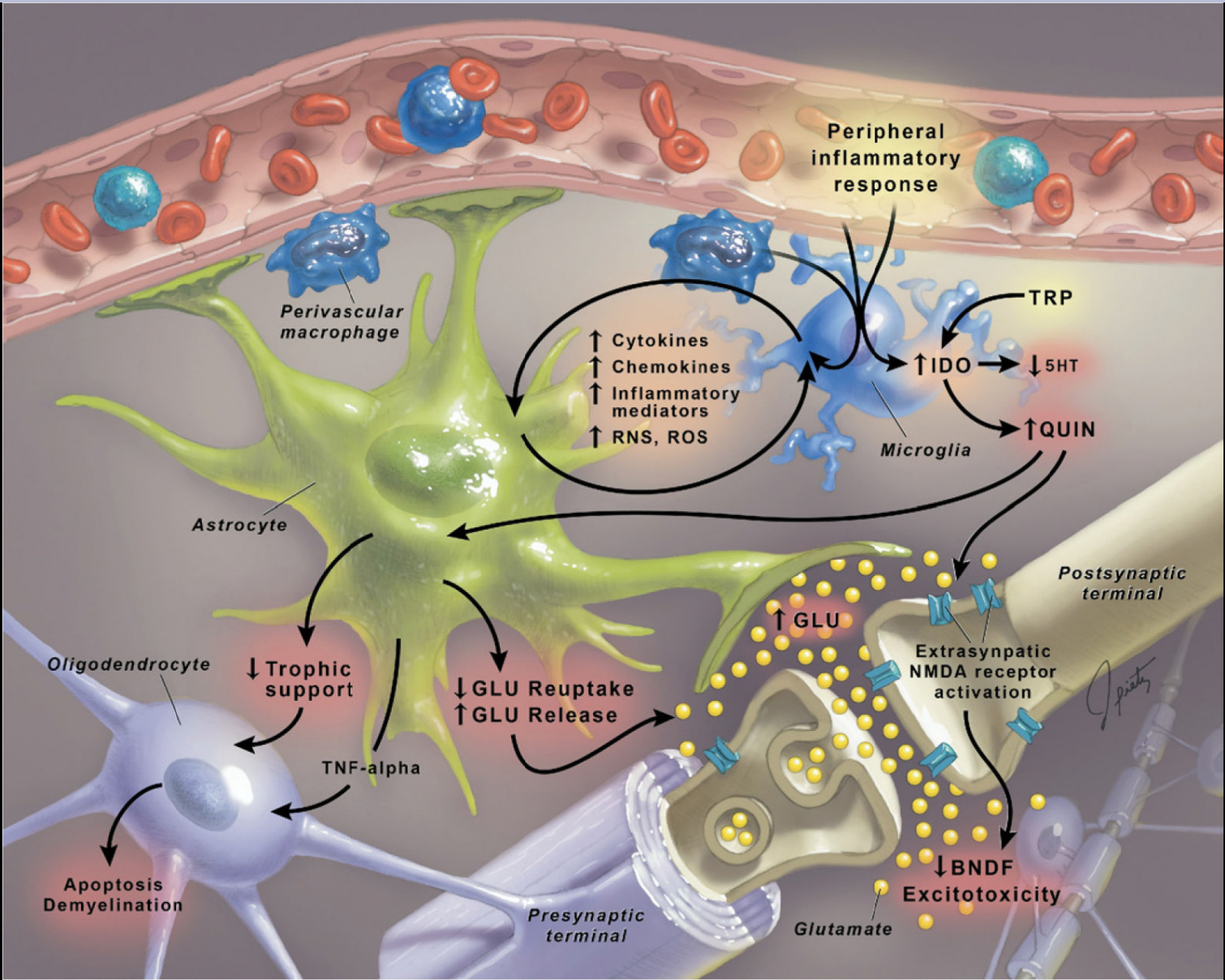
- Hohes toxisches Potential
- neurotoxisch, Wirkungen auf das Gehirn
- Kurzzeit- und Langzeitwirkungen

Wirkungsmechanismus:

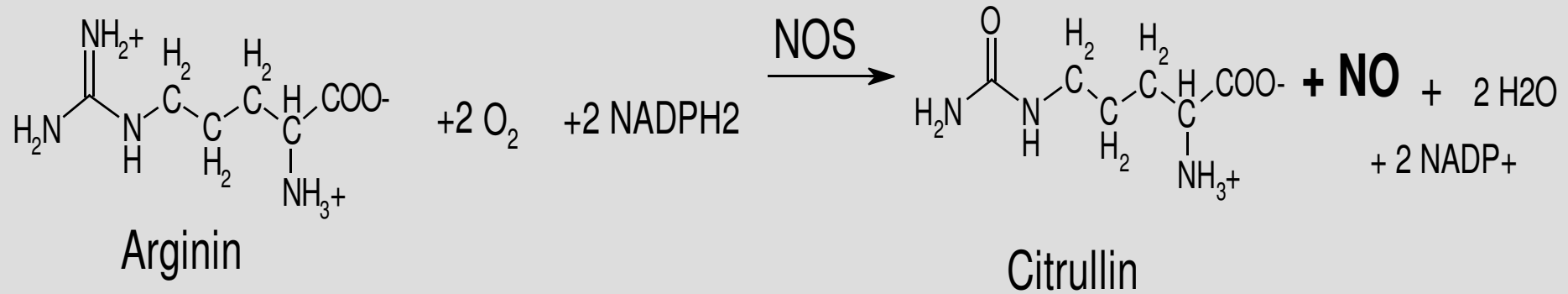
Hemmung des Enzyms „Acetylcholin-Esterase“

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 Degenerationsvorgänge**



# NO-Bildung durch die NO-Synthasen



## Besonderes Merkmal dieses Mechanismus

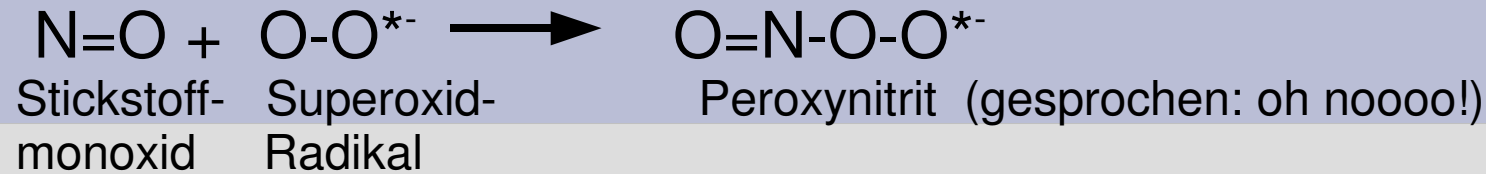
### Positive Rückkopplungsmechanismen:

- 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



- 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 Mobilfunkstrahlung) 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:**

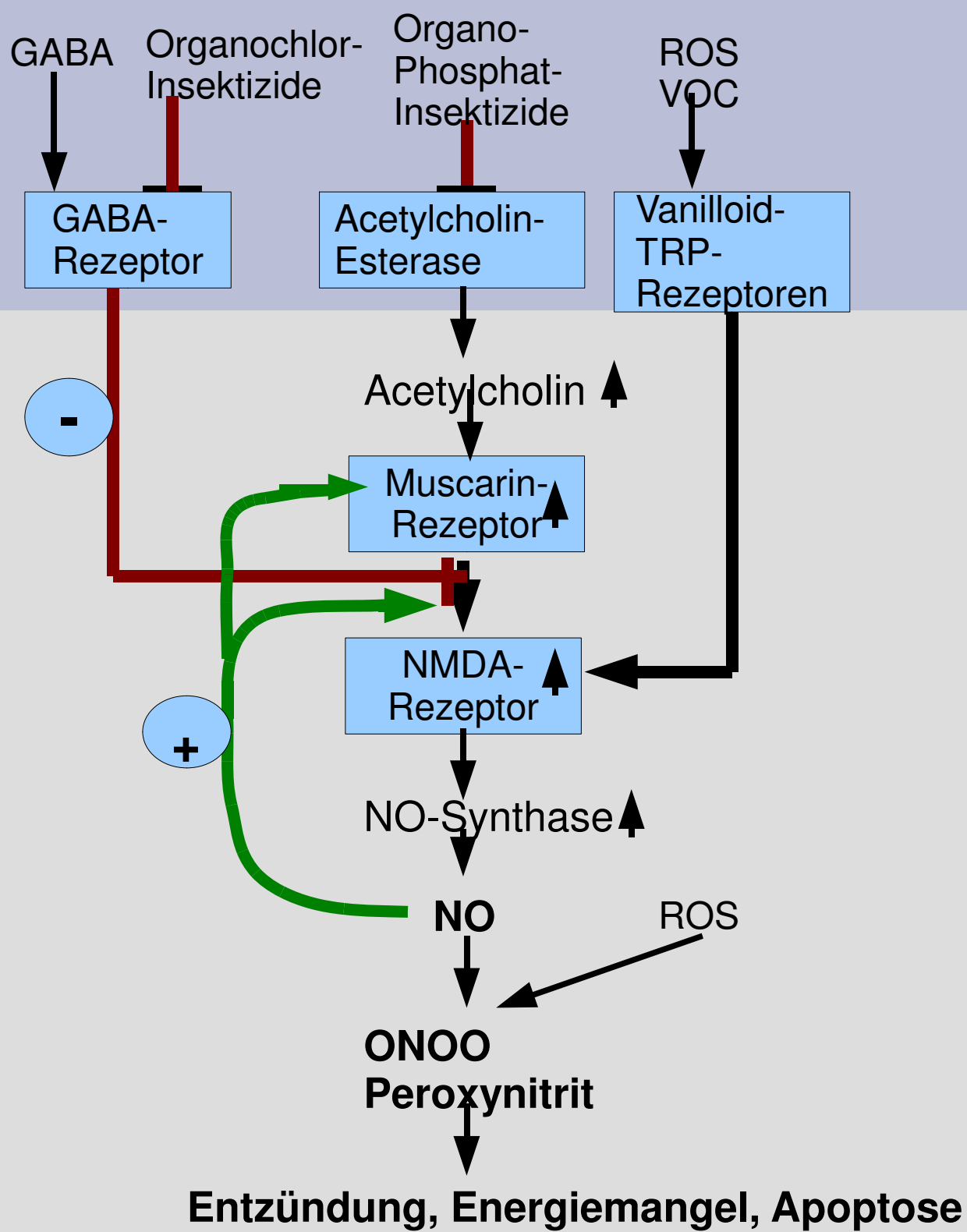
Müdigkeit, allgemeine Schwäche und Krankheitsgefühl, Erschöpfungsgefühl, Schlafstörungen, kognitive Leistungsschwäche, Gedächtnisstörungen, Depressionen, häufige Migräneanfälle, häufige Entzündungen der Nebenhöhlen, hohe Anfälligkeit für Infektionskrankheiten, größeres Risiko für viele entzündliche Begleitkrankheiten:

Allergien, Asthma, Autoimmun-Krankheiten, darunter rheumatische Erkrankungen,  
allgemeine Stress-Intoleranz.

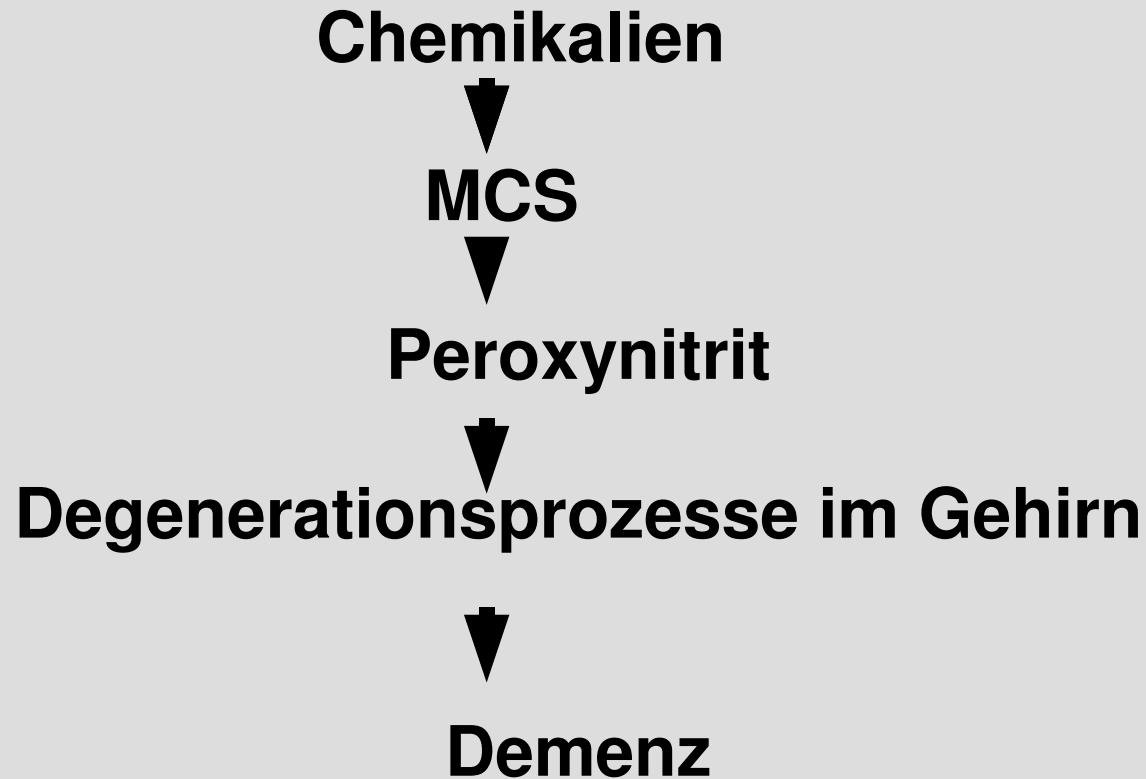
## **Auslösung von MCS**

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

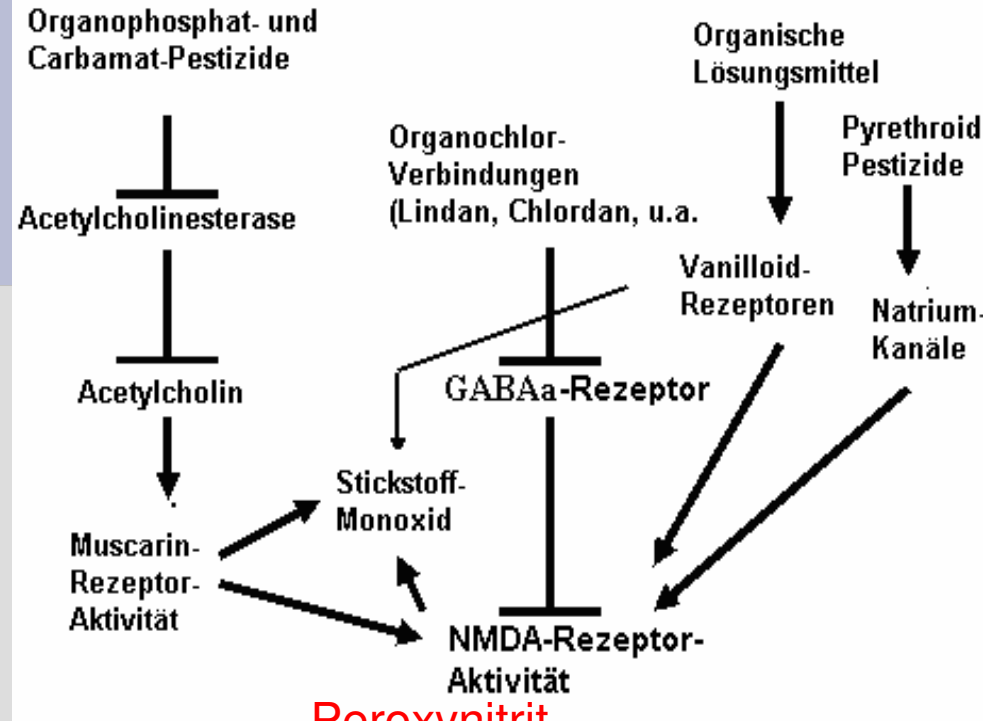
(Bild wurde entfernt)



# MCS und andere chronische Multisystemerkrankungen sind Vorstufen neurodegenerativer Erkrankungen



# Die Wirkung von Pestiziden und Lösungsmitteln bei der Auslösung von MCS



Inaktivierung des Protein-abbauenden Ubiquitin-Proteasom-Systems

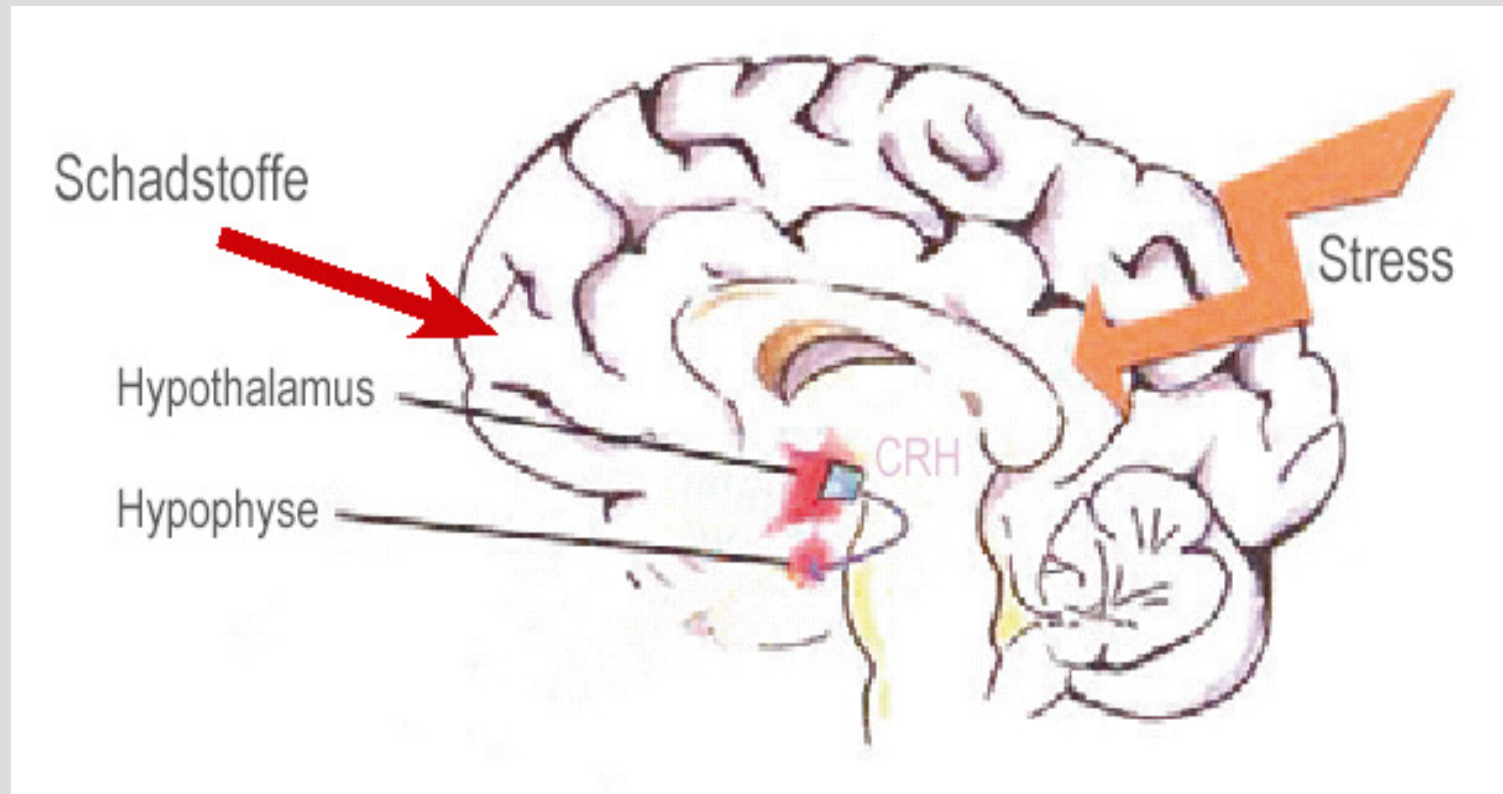
Ansammlung der Lewy-Körperchen, Beta-Amyloid-Aggregate, Tau-Protein- und Alfa-Synuklein-Aggregate im Gehirn

Entzündung und Apoptose (Programmierter Zelltod) von Nervenzellen

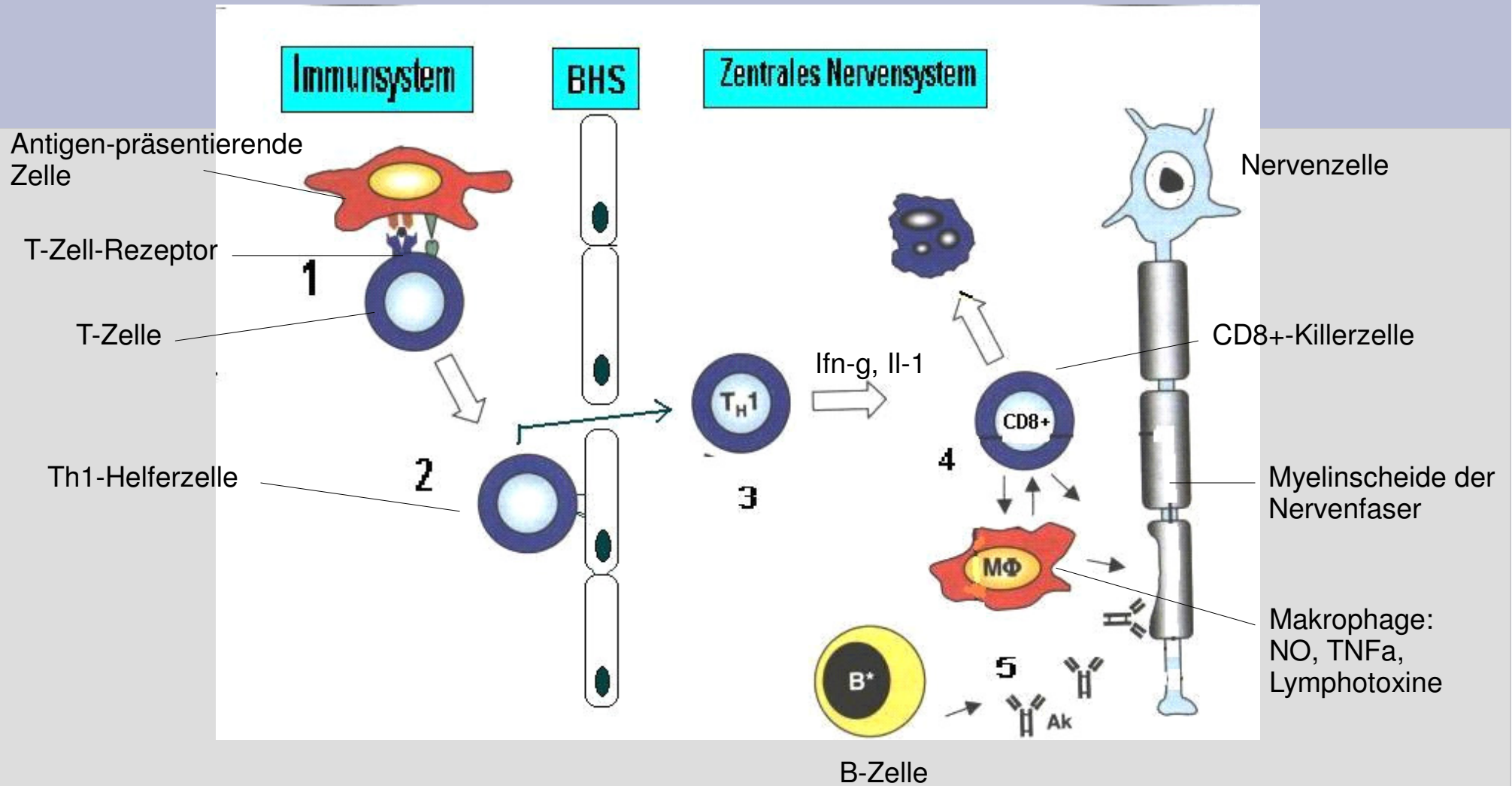
Demenz

# 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.

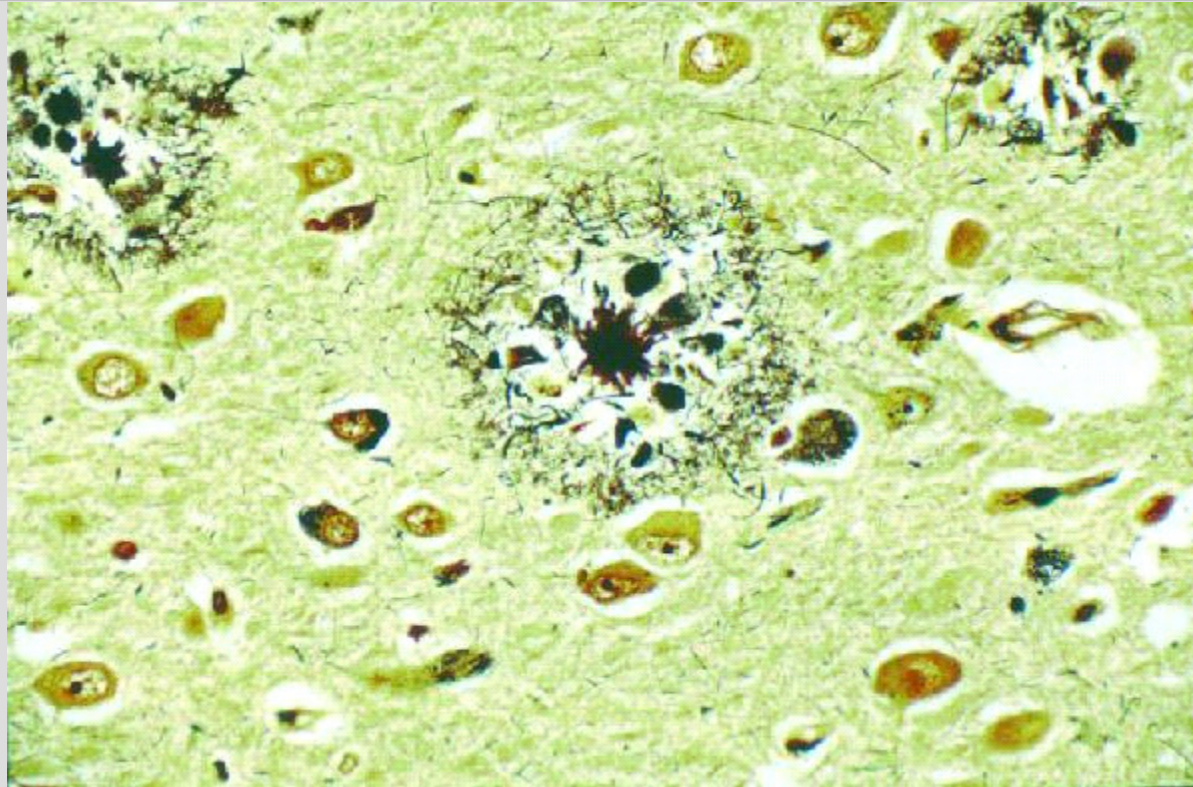
(2) Gleichzeitig wird die T-Zelle über zusätzliche Signalbrücken (B7 – CD28, CD40L – CD40) stimuliert. Die aktivierte T-Zelle proliferiert, entwickelt sich zur TH1-Helferzelle und wandert durch eine Lücke der Blut-Hirn-Schranke (BHS).

(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

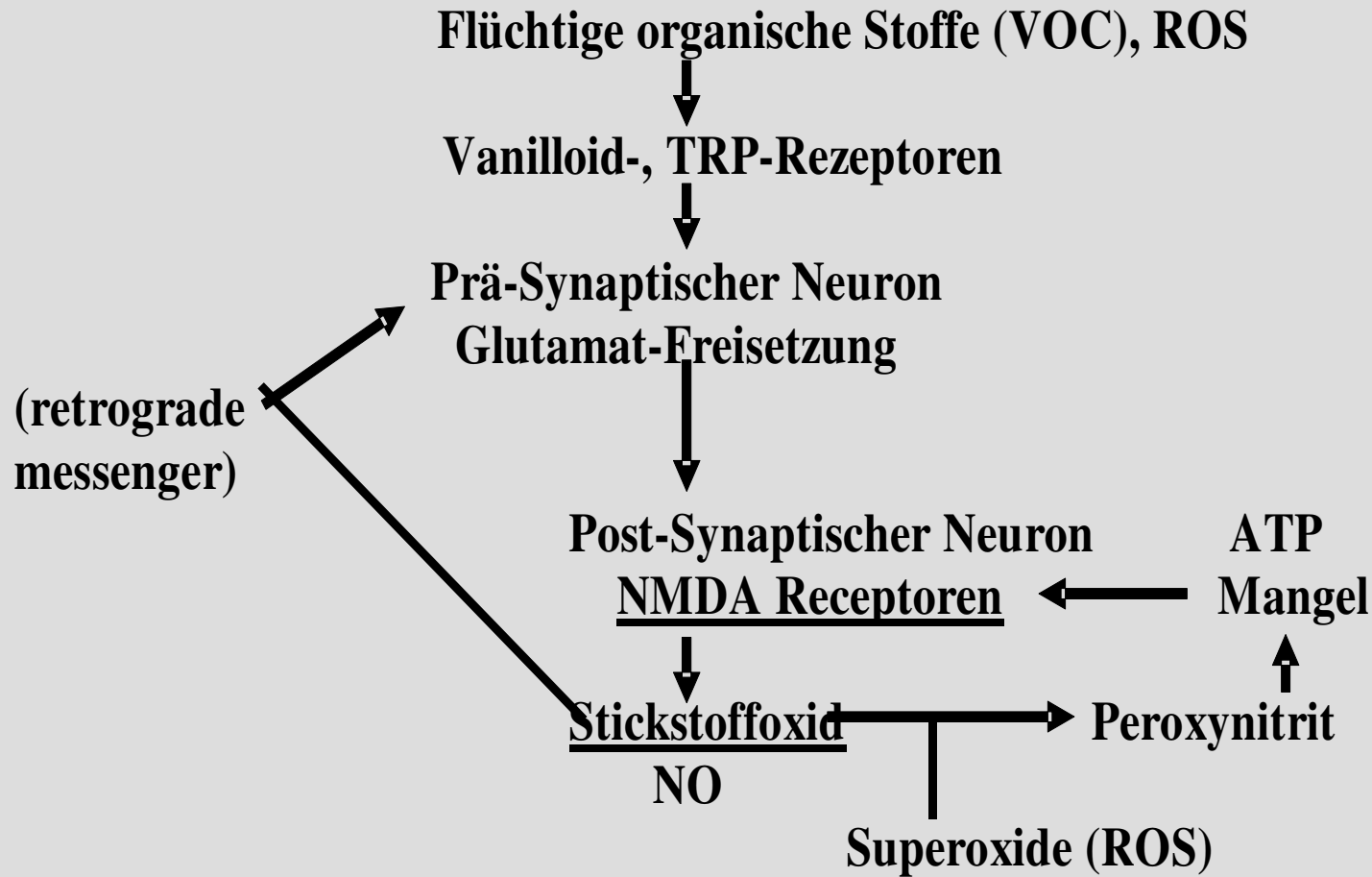
In den Industrieländern sind 30 bis 50% der Bevölkerung über 80 Jahre von Alzheimer-Demenz betroffen

# **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**

# Selbverstärkungsmechanismus durch positive Rückkopplung

nach Pall, 2009



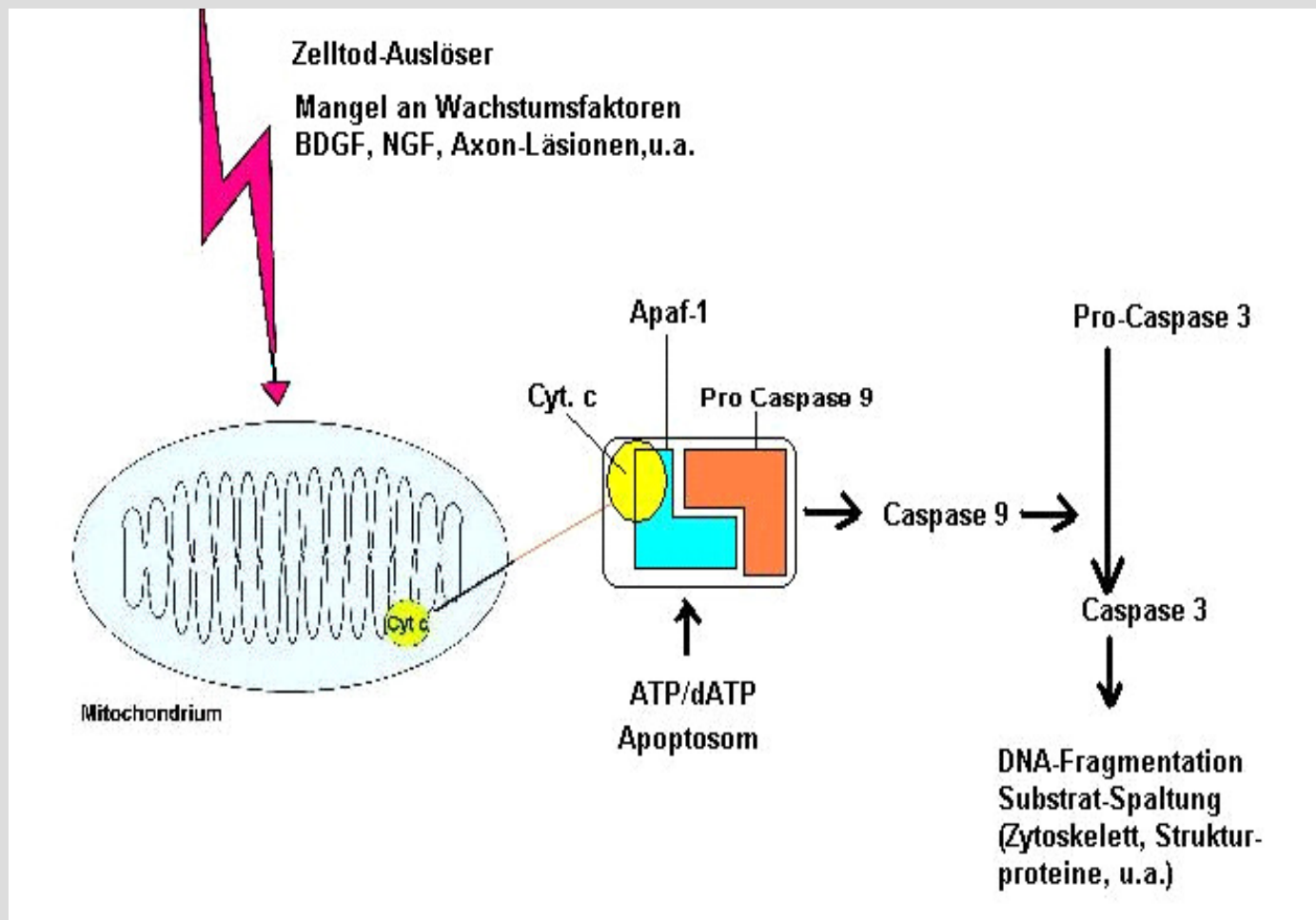
# Weitere Folgewirkungen des Peroxynitrits und des Oxidativen Stresses

- 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 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).



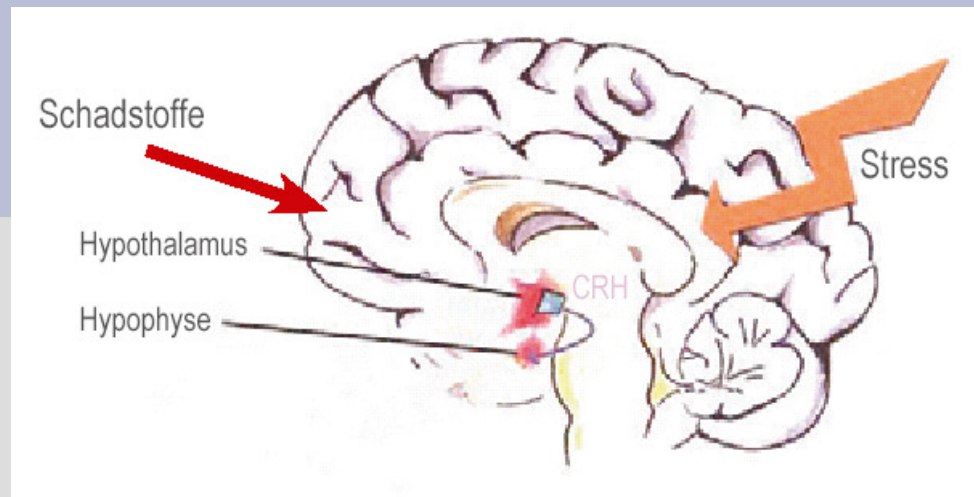
## **Folgen der Apoptose:**

- **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-1 $\beta$ , IL-2, IL-6)

→ Depressionen, neurologische Schäden im Hippocampus

→ Entzündung,

→ Hemmung von Gedächtnisfunktionen

→ Apoptose, Demenz

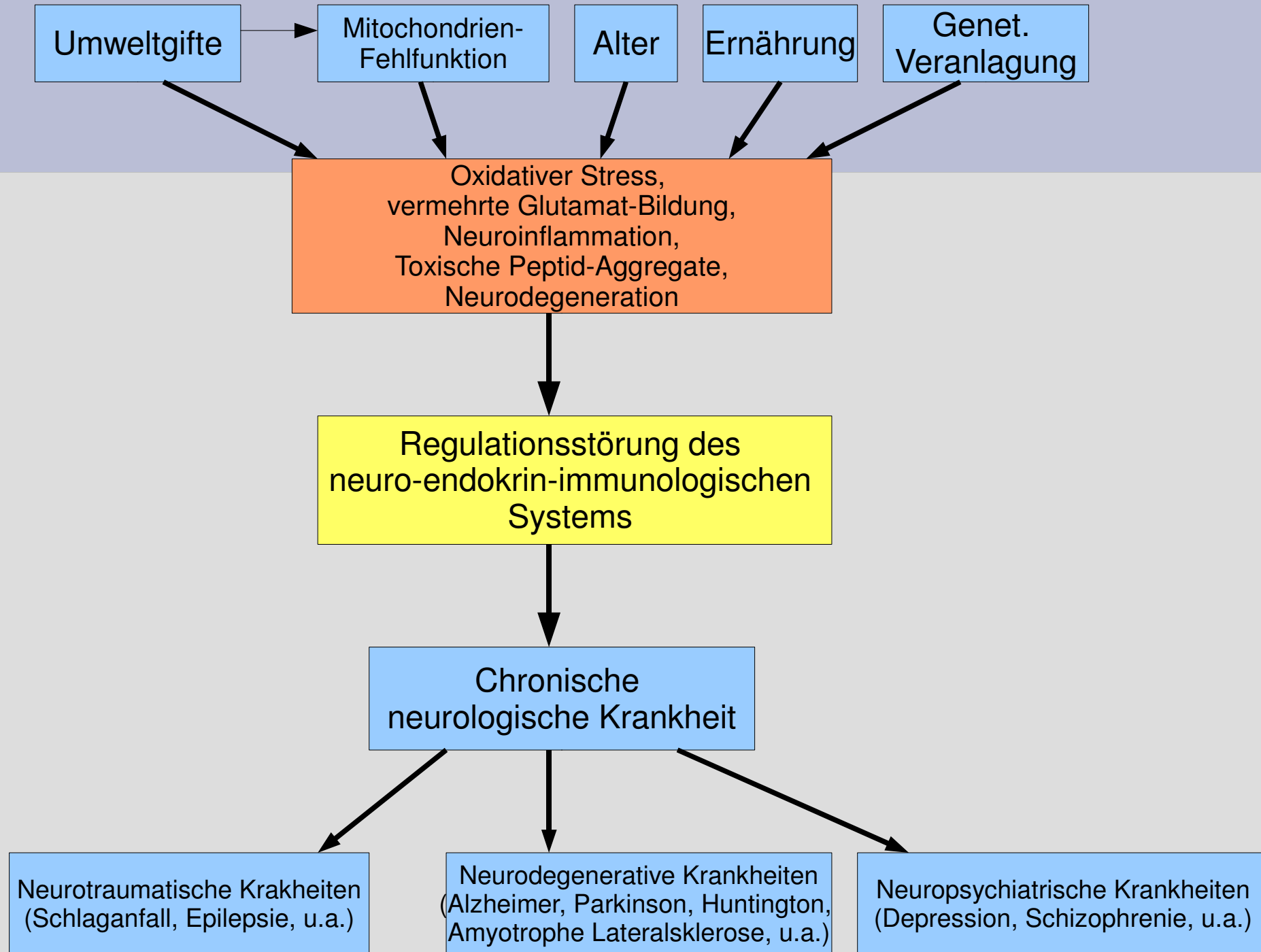
(Lit.: Berg, 2003; Schleifer, 2009; Pekary et al., 2007; Pilger, 2005; Kulmatycki, Fakhreddin, 2006; uva.).

## 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- $\gamma$ ), Tumornekrose (TNF- $\alpha$ ), 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).

Aktivierung des  
Immunsystems  
durch immunaktive  
(Fremd-)Stoffe

Nahrung,  
Proteine

Tryptophan

Zytokin-Sekretion  
Chronische Entzündung  
Peripher → → Gehirn



5-Hydroxi-  
Tryptophan (5-HTP)  
↓  
Serotonin (5-HT)  
↓ MAO  
5-HIAA

Kynurenin  
↓  
3-Hydroxy-kynurenin  
↓  
Chinolinsäure

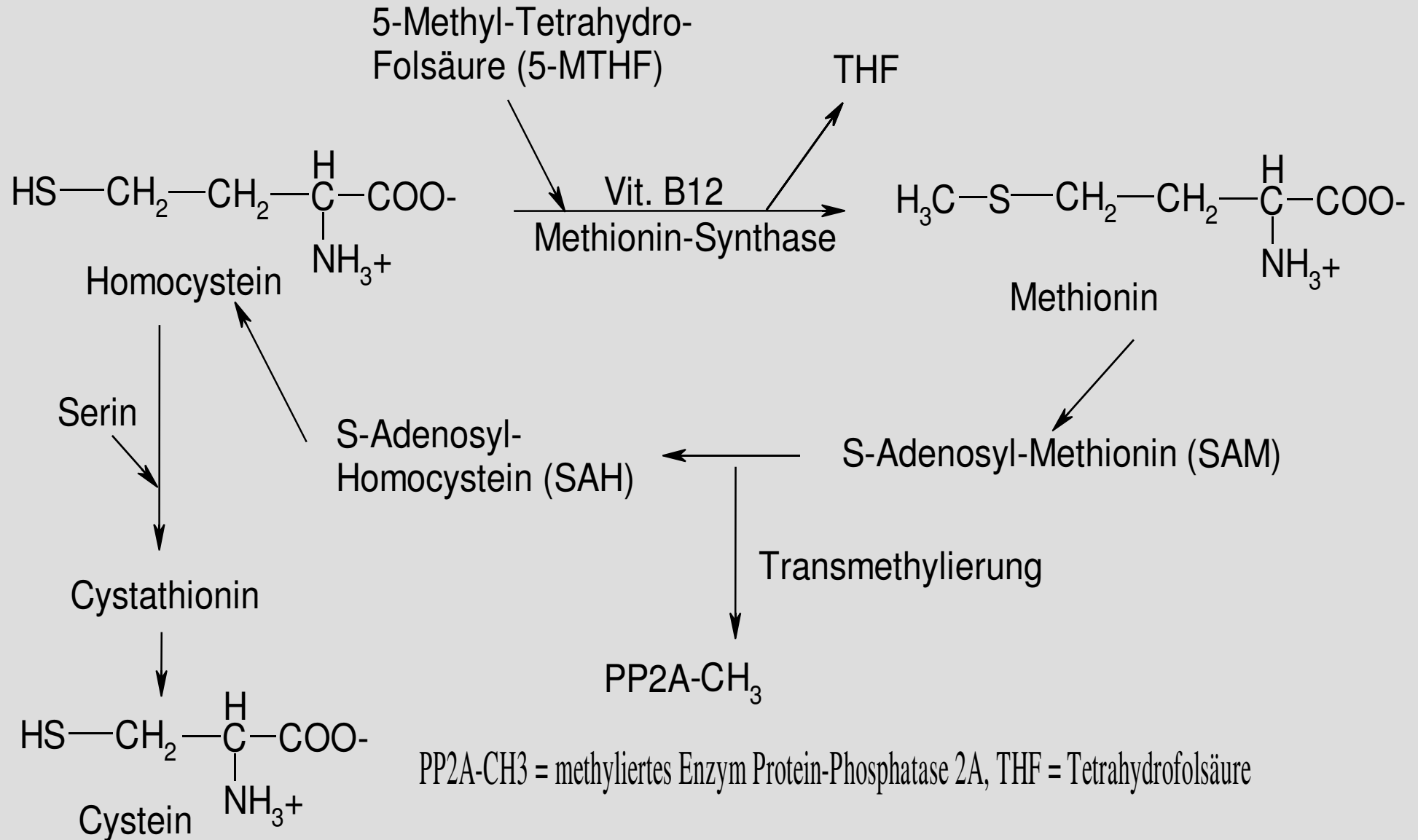
Serotonin-Mangel

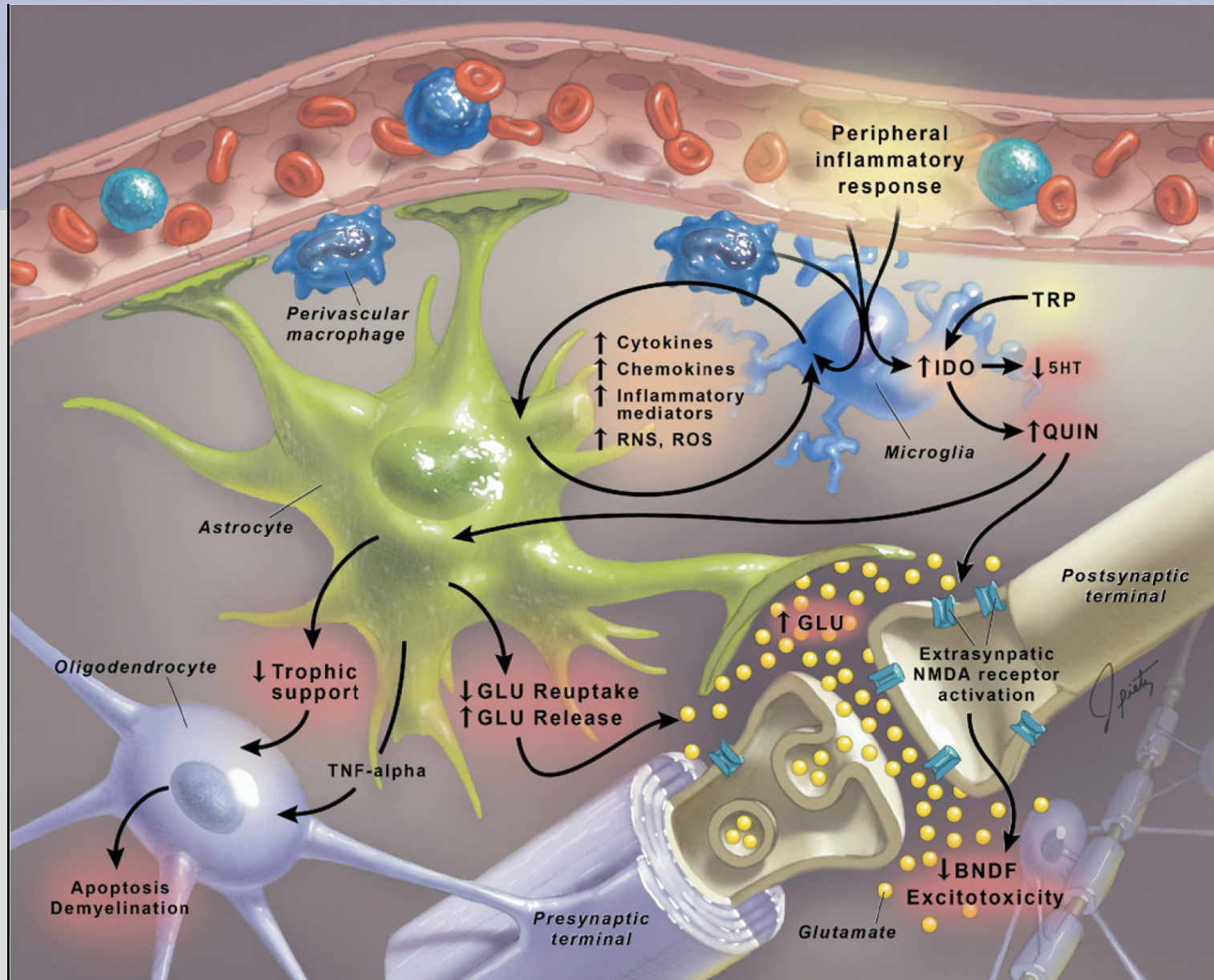
NMDA-Aktivierung,  
Neurotoxizität

Chronische Depression

# 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

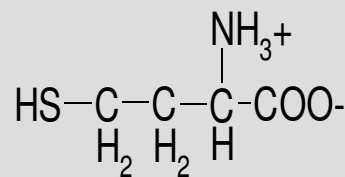
# Folgen des Folsäuremangels (5-MTHF)

## 1.- Aggregation von Phospho-Tauprotein → Demenz

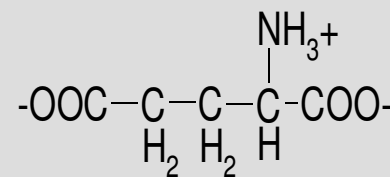
wenn das Enzym PP2A gehemmt ist, weil 5-MTHF fehlt.  
(Tolstykh et al., 2000; Obeid et al., 2007)



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



Homocystein



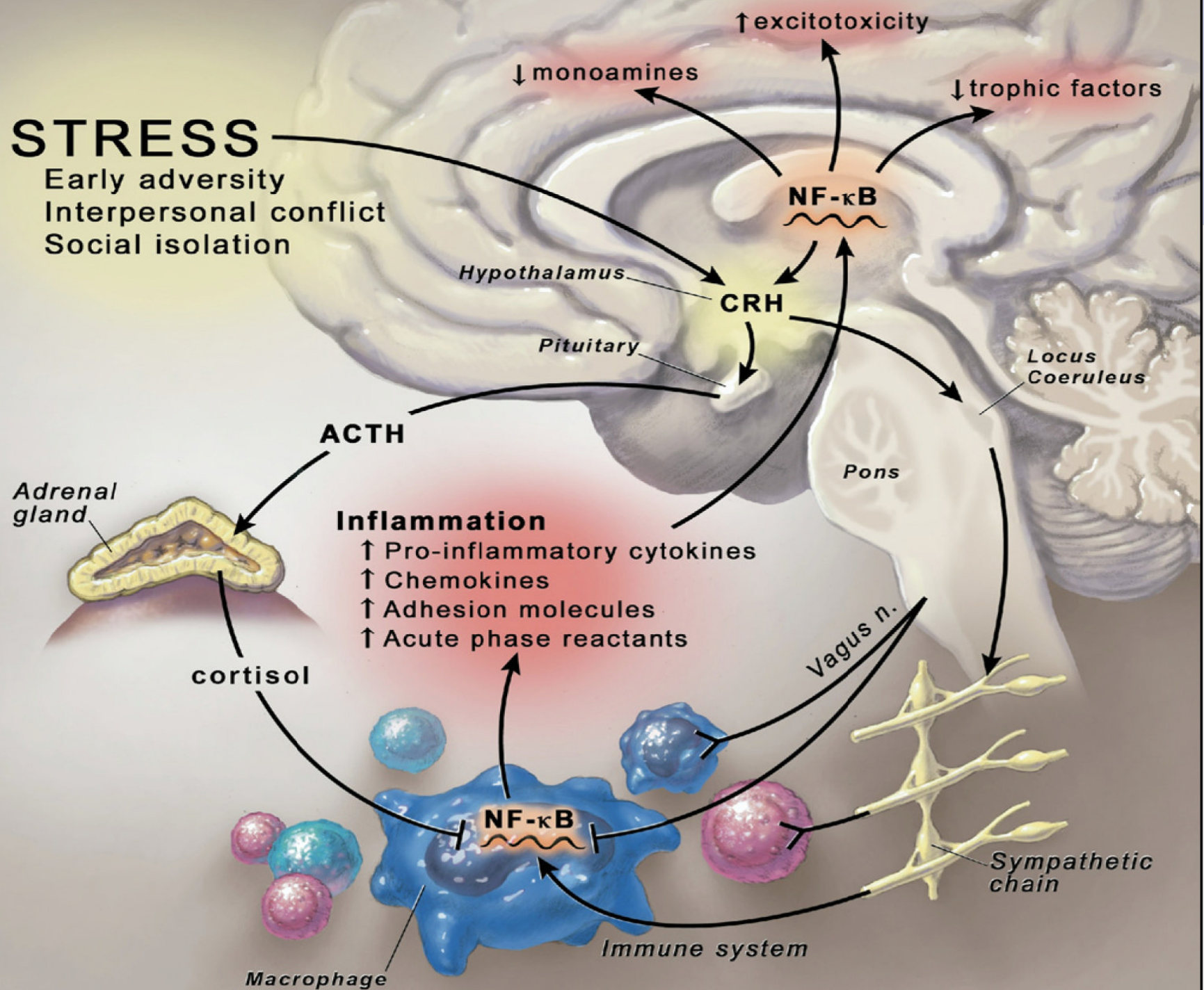
Glutaminsäure

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

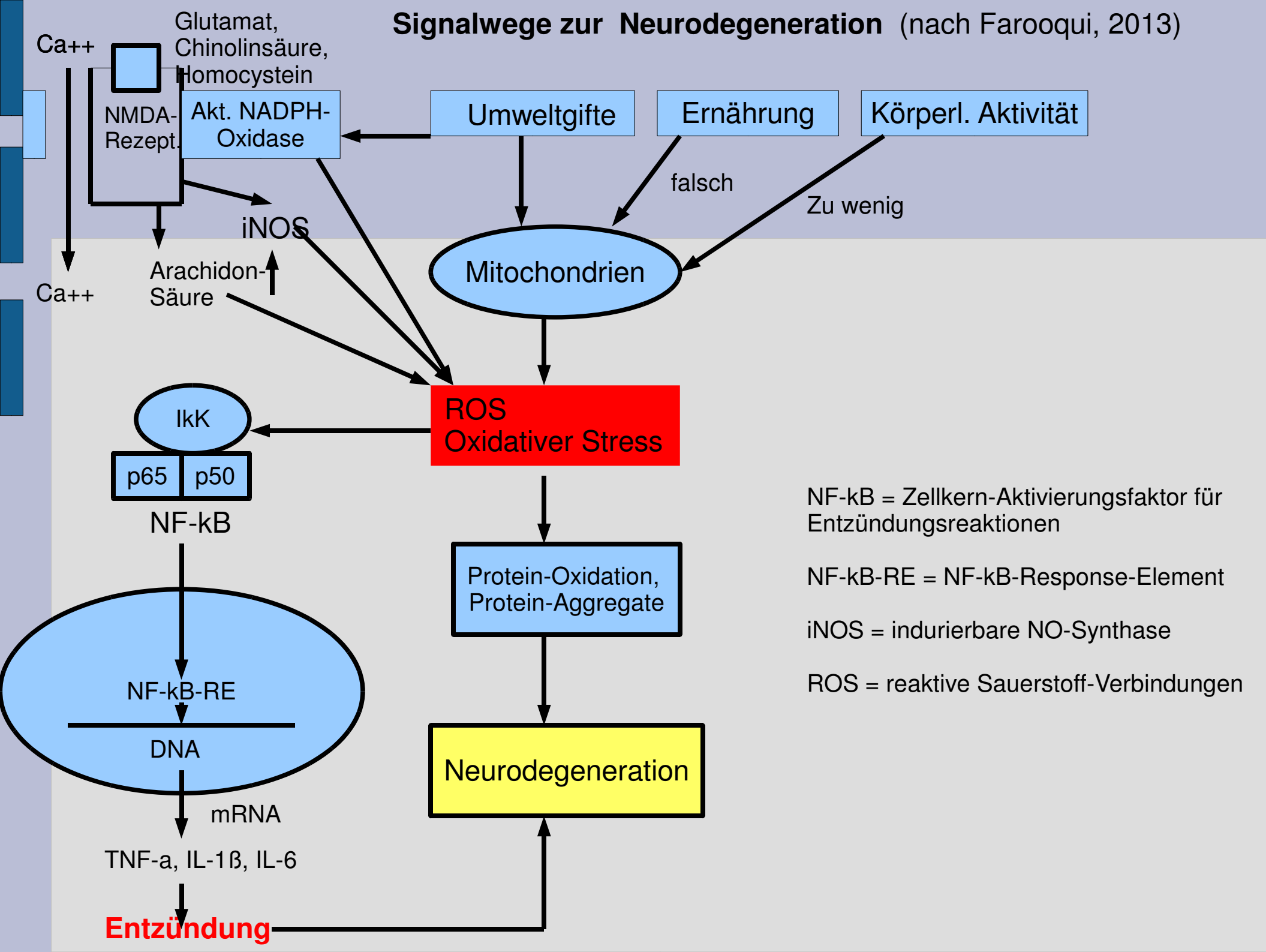
(Zhang et al., 2010; Tyagi et al., 2010; [Coutinho](#) und [Menescal-de-Oliveira](#), 2010; McCully, 2009)

# STRESS

Early adversity  
Interpersonal conflict  
Social isolation



# Signalwege zur Neurodegeneration (nach Farooqui, 2013)



NF-kB = Zellkern-Aktivierungsfaktor für Entzündungsreaktionen

NF-kB-RE = NF-kB-Response-Element

iNOS = induzierbare NO-Synthase

ROS = reaktive Sauerstoff-Verbindungen

## Wo liegen die Ursachen?

(Bild wurde entfernt)

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.)

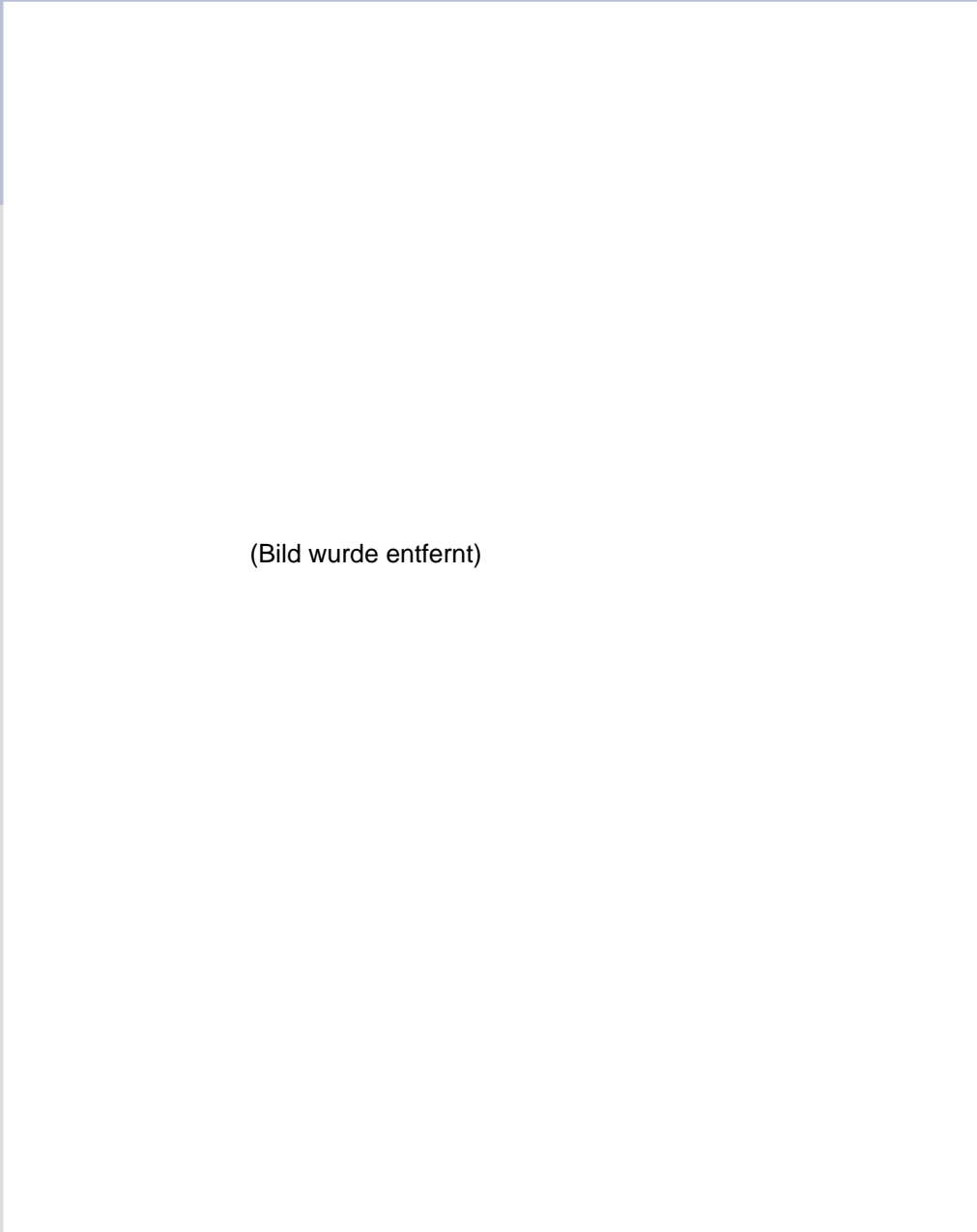
- Erfassung der Hirndegeneration mit bildgebenden Verfahren:  
(NMR-, SPECT-, PET-Tomografie)

## **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

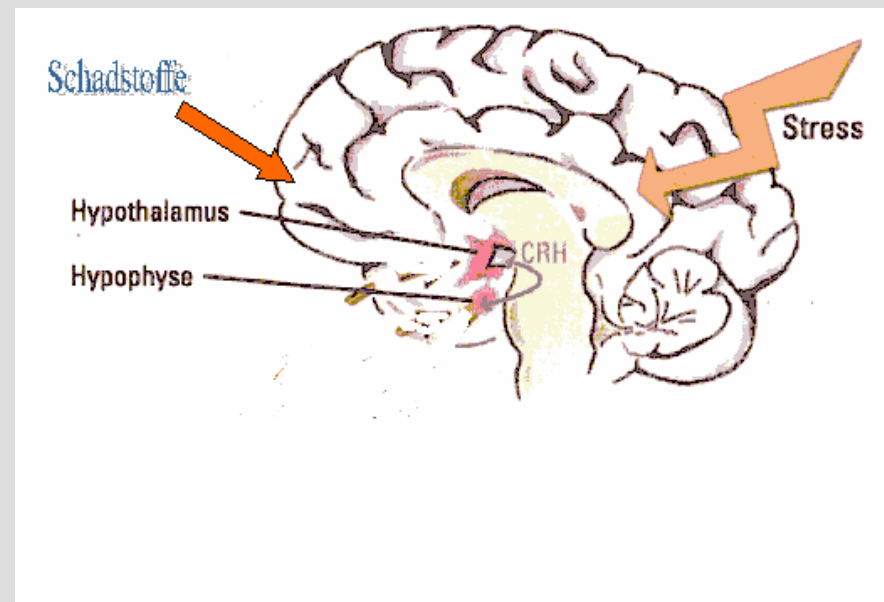
- Fehl- und Zwangsbehandlungen in der Psychiatrie  
Psychopharmaka verschlechtern die Krankheitssymptome
- Verweigerung von adäquaten umweltmedizinischen Diagnose und  
Therapieverfahren
- Verweigerung von Rentenansprüchen, Anerkennung von  
Behinderungsgraden, Entschädigungen durch die Verursacher
- 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)**

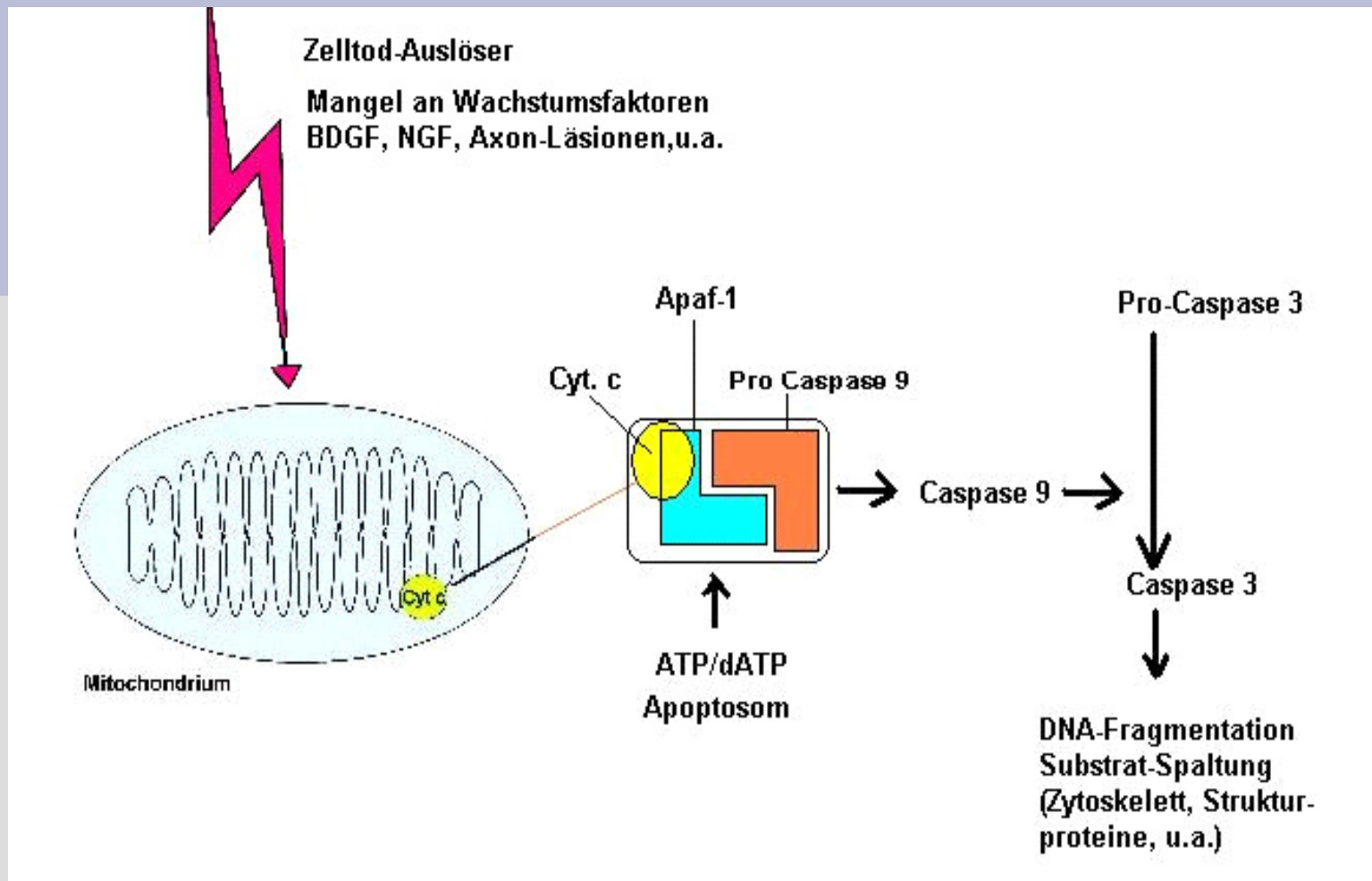
Was tun?

## **Umweltschadstoffe und Neurodegenerative Erkrankungen des Gehirns (Demenzkrankheiten)**



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





## 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).