

Bis heute wird die *Multiple Sklerose* (MS) als entzündliche Erkrankung mit autoimmuner Beteiligung aufgefasst. Rheumatologen sprechen deshalb vom „Rheumatismus des Hirns“. Die bisher gehandhabte immunsuppressive Therapie ist auf Dauer nicht erfolgreich und zeigt Nebenwirkungen. 1995 kam der erste Hinweis auf eine Mt-Beteiligung bei M. Es fanden sich Mt-DNA-Schäden und reduzierte Enzymaktivitäten in der Mt-Atmungskette. Das MS-Risiko wird stärker über die Mutter auf die nächste Generation übertragen, was ebenso auf die Mt-Dysfunktion hinweist. Auch die „Komorbiditäten“ mit *Migräne, Gelenk-, Kreuzbein-, Trigemini- und Bauchschmerzen u. a.* weisen auf eine Mitochondriopathie. 2006 erschien das Buch „Das HWS-Trauma“, in dem auf die Bedeutung der Genickgelenksinstabilität als MS-Auslöser hingewiesen wird. Diese Instabilitäten lösen massive Verengungen der Liquorzirkulation aus. Sie fanden sich bei allen (!) MS-Patienten. (Diese Störung ist in sitzender, nicht in liegender Position nachweisbar.

Peroxinitrit und seine Metabolite werden für zahlreiche chronische neurologische Erkrankungen verantwortlich gemacht wie Morbus Alzheimer, MS, ALS usw. (161). Aus heutiger Sicht ist eine erhöhte S-100-Proteinkonzentration ein Risikoindikator für eine vorzeitige Alzheimer-Demenz (162). Auch die Alzheimer-Demenz ist eine mitochondriale DNA-Schädigung (163). Die HWS-Instabilität ist demnach der Wegbereiter für hirnorganische Erkrankungen und Altersdemenz.

Jede massive Aktivierung der NO-Synthese, ob endotheliale oder induzierbare, schädigt die Bluthirnschranken- und Nervenzellen sowohl zentral als auch peripher, da sich N-Tyrosin bildet und in den Axonen anreichert. Deswegen findet man bei ausführlicher Befragung der multi-morbiden Patienten, egal weswegen sie den Arzt aufsuchen, stets neurologische Funktionsstörungen.

## 4.1 BEISPIEL 1:

### MULTIPLE SKLEROSE

Die *MS* ist ein uneinheitliches Krankheitsbild. Warum aktivierte T-Lymphocyten die Bluthirnschranke passieren und weshalb Oligodendrocyten anfangs noch Myelin produzieren und dann ihre Synthese einstellen, blieb bisher unklar. Die HWS-Instabilität bietet mit den gesteigerten NO- und Peroxinitrit-Bildungsraten eine schlüssige Erklärung. NO steigert die Durchlässigkeit der Bluthirnschranke. Es wirkt oxidierend auf Cholesterol, 7-Ketocholesterol steigt an, das wiederum die Mikrogliazellen, die Bildung von Adhäsionsmolekülen und des migrationsregulierenden Integrins und die mikrogliale Poly-(ADP-ribose)-Polymerase aktiviert <sup>191</sup>. 7-Ketocholesterol entsteht bei der Zerstörung von Myelinscheiden durch T-Zellen. Es dringt in die Kerne von Gliazellen ein und löst die pathologischen Reaktionen in den Mikrogliazellen aus. Sie vermehren sich im Hirn und zerstören die Nervenzellen, das isolierende Myelin sowie die Myelin synthetisierenden Oligodendrocyten. Aber: Dieses 7-Ketocholesterol ist schon eine Folge der Entzündungsreaktion. Dass dann Autoantikörper gegen Myelin-Oligodendrocyten-Glycoprotein (MOG) und Myelin-Basic-Protein (MBP) nachweisbar werden <sup>192</sup>, ist ebenfalls eine Folge der Entzündungsreaktion. Bei im akuten MS-Schub Verstorbenen und Frühfällen von MS waren nur abgestorbene Myelin produzierende Oligodendrocyten und eine aktivierte Mikroglia nachweisbar, nicht jedoch Lymphocyten und Makrophagen <sup>193</sup>. Hieraus folgt, dass primär eine Apoptose (programmierter Zelltod) der Oligodendrocyten abläuft und erst sekundär die Entzündungsreaktionen als Abräummechanismen anspringen.

Was verursacht die Apoptose? Ein Abfall der zellulären Energieerzeugung in

**den Mitochondrien!** Jedes einmalige Schädeltrauma mit Schädigung der Bluthirnschranke aktiviert die iNOS in Makrophagen, Leucocyten, Endothel- und glatten Muskelzellen in den umgebenden Blutgefäßen des lädierten Zentrums. Ebenso steigt die NO-Synthese in den Astrocyten an. Nitrotyrosin war bis zu fünf Tage nach einem Trauma erhöht <sup>194</sup>. Dies gilt für einmalig abgelaufene Traumen. **HWS-Geschädigte erleiden aber zigmal täglich stille Hirntraumen.** Wir konnten nachweisen, dass bei instabiler HWS Erschütterungen oder auch nur geringe Belastungen wie Kopffrotationen sehr schnell die NO-Synthese steigen lassen und damit eine NO-Dauerbelastung auslösen. Es entwickelt sich fast zwangsläufig die mitochondriale Hemmung der Energiebildung (s. Kap 2 und 3).

**Die mitochondriale Dysfunktion ist der Schalter, der die Apoptose der Zelle einleitet** <sup>195</sup>. Die mangelhafte Energiebereitstellung führt zur Überaktivität des Glutamaterezeptors, eines exzitatorischen Rezeptors, der bei 40 % aller Synapsen eine Rolle spielt. **Bei Hemmung des mitochondrialen Atmungskomplexes steigt die neuronale De-polarisation durch die Glutamaterezeptor-Aktivierung dramatisch an.** Die Ursache liegt darin, dass die Neuronen zu wenig Energie besitzen, um den Bedarf für den Ionenaustausch zur Repolarisation zu decken <sup>196</sup>. Sie können das eingeströmte Calcium nicht wieder herauspumpen.

Bei Glucose- und ATP-Defiziten kann die Natrium-/Kalium-AT-Pase nicht mehr aktiviert werden. Damit wird besonders der NMDA-Rezeptor gefährlich, da das Ruhepotenzial nicht mehr aufgebaut werden kann, um den spannungsabhängigen Magnesium-Block des NMDA-Rezeptorkanals zu sichern <sup>197</sup>. Mit Aktivierung des NMDA-Rezeptors steigt die Superoxidbildung und damit die Peroxinitritbildung. Der neuronale Zelltod droht <sup>198, 199, 200</sup>, die

Neuronen werden ständig mit Calcium überschwemmt, begünstigt durch dessen Freisetzung aus den Mitochondrien <sup>201</sup>.

Eine weitere Quelle der Superoxid-Anflutung sind Ischämien und Reperfusionen, die zusätzlich Glutamat freisetzen <sup>202</sup>. Dass Minderdurchblutungen auftreten, merkt der HWS-Geschädigte an temporär auftretenden Sehstörungen, Lärmempfindlichkeit oder dem Arteria-basilaris-Syndrom (Schwindel, Übelkeit und Sehstörungen). Die Schallüberempfindlichkeit gilt angeblich als Frühzeichen einer MS <sup>203</sup>. Sie beruht auf Durchblutungsminde- rung der zentralen Hörzentren. Wir erwähnten aber, dass bei 94 % der HWS-Geschädigten eine Geräusch- und Lärmüberempfindlichkeit bis hin zur Phonophobie auftrat. Die Überempfindlichkeit des Glutamat- und NMDA-Rezeptors zeigt sich in vielen Symptomen, wie z.B. exzessive Schreckhaftigkeit und Stressempfindlichkeit oder der Verschlechterung der Befindlichkeit bis hin zu MS-Schubauslösung durch Psychostress, Hitze oder Kälte. Auch psychisch problematische Lebenssituationen steigern das Risiko für einen MS-Schub in den nächsten vier Wochen um das 2,2-fache <sup>204</sup>. Hier zeigt sich wieder die gefährliche Wirkung des Sympathicus.

Die physiologischen Gegenspieler des Glutamatrezeptors sind die GABA-Rezeptoren. Die  $\gamma$ -Aminobuttersäure kann nur unter ausreichender Vitamin-B<sub>6</sub>- und Zinkversorgung gebildet werden. Beide Mikronährstoffe finden sich außerordentlich defizitär bei HWS-Geschädigten. Schon allein deren Supplementation ist zur Beruhigung und Abnahme der Überreiz- und Überspanntheit ausreichend. Während vorher ein anstehender Arzttermin, häuslicher Verwandtenbesuch oder eine bevorstehende Reise eine Stressreaktion auslösten, reagieren die Patienten unter Vitamin B6 und Zink

gelassen auf derartige Ereignisse. **Aber Vorsicht: Zink aktiviert auch den Glutamatrezeptor!**

NO ist janusköpfig. NO kann die Apoptose von Neuronen verhindern oder induzieren. Seine Wirkung hängt von seiner Konzentration, dem Zelltyp und dem Redox-Milieu der Zellen ab. In physiologischen Konzentrationen neutralisiert NO Hydroxylradikale und hemmt damit die dopaminerge Neurotoxizität, z. B. in den nigrostriatalen Strukturen<sup>205</sup>.

NO senkt den oxidativen Stress, da es sich mit Superoxid verbindet und damit erst einmal das freie Sauerstoffradikal beseitigt<sup>206</sup>. **Nach HWS- und Hirntraumata steigen Glutamatrezeptor-Aktivität, Hirnschrankenprotein S-100 und die NO-Synthese an, eine physiologische Reaktion zur Schadensbegrenzung und Reparatur.** NO-produzierende Zellen sind resistenter gegen die Glutamattoxizität<sup>207</sup>, **vorausgesetzt, sie enthalten noch ausreichend Glucose, Sauerstoff, mehrfach ungesättigte Membran-Phospholipidfettsäuren, Zink, Mangan und Kupfer.** Genau das ist aber bei HWS-Geschädigten nicht mehr der Fall. **Ihre Hirnzellen unterliegen einem chronisch oxidativen Stress.** Kommt jetzt der nitrosative Stress hinzu, wird die NO-Synthese übermäßig hochgefahren und es tritt die Apoptose ein<sup>208,209</sup>.

In der Therapie der MS muss folglich auch die Aktivität der GABA- und NMDA-Rezeptoren beachtet werden. **Flupirtin** ist hier besonders interessant, da es **als selektiver Kaliumkanal-Öffner indirekt die NMDA-Aktivität inhibiert.** Der gesteigerte, einwärts gerichtete Kaliumstrom verhindert sowohl eine frühzeitige Depolarisation als auch die ischämieinduzierte Glutamatfreisetzung und die Expression von c-fos und c-jun. Damit wirkt es antikonvulsiv, antioxidativ und zentral analgetisch. **Auch Selenit ( $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ ) senkt die Glutamat-Rezeptoraktivität, da es die Aktivierung von**

Transkriptionsfaktoren wie NF $\kappa$ B und AP-1 hemmt<sup>210</sup>. Folglich gehört auch stets Selen zur MS- und komplexen HWS-Therapie.

Bei normalem Zellmilieu verhindert NO die Apoptose und Entzündungsreaktionen durch Schwefel-Nitrosylierung des aktiven Cysteins der Caspase. Das Enzym ist eine Cystein-Protease und treibt als Schlüsselenzym die Apoptose voran, indem es eine Kaskade von aktivierten Proteasen und Nukleasen auslöst. Das führt zur Kondensation des Zellkerns, der DNA-Fragmentierung und Phagozytose der apoptotischen Körper. Bei oxidativem Stress aktiviert NO die Caspase<sup>211</sup>.

Neben der Apoptose spielen rezidivierende Mikrotraumata bei der MS mit Sicherheit eine Rolle. Immer wieder wurde uns berichtet, dass bei schon bestehenden HWS-Symptomen eine schwere körperliche Belastung wie Gartenarbeit, ein Sturz auf der Skipiste oder nach Joggen die so genannte MS einsetzte. Aus der Literatur ist bekannt, dass kleinere Traumata im Schädelbereich S-100-Anstiege für ein bis zwei Tage Dauer auslösen<sup>212</sup>. Bei schwereren Traumen fiel S-100 bis zum sechsten Tag, um dann erneut anzusteigen<sup>213</sup>. Hohes S-100 entfaltet toxische Wirkungen, da es diverse suppressive Gene hochreguliert<sup>214</sup> (bei Gliazellen fehlen diese Suppressor-Elemente). Eine Tübinger Forschergruppe wies nach, dass nach Hirnläsionen an den ersten drei Tagen phagozytierende Mikrogliazellen erscheinen, die sich am Rande des Schädigungsortes ansammeln und hier proliferieren. Sie exprimieren ein Calcium bindendes S-100. Erst später erscheinen Makrophagen, um Zelltrümmer zu phagozytieren. Sie produzieren dann ihrerseits NO<sup>215</sup>.

Nicht nur bei MS, auch bei Patienten mit häufigen und schweren Migräneattacken oder auch als Zufallsbefunde lassen sich Defekte im Hirn nachweisen, die seitens der Radiologen als vasculäre Infarkte

gedeutet werden, neuerdings auch als paradoxe Embolien über ein vermutetes offenes Foramen ovale zwischen beiden Herzvorhöfen oder als Folgen einer Borreliose. Aus unserer Sicht sind dies nur Verlegenheitsdiagnosen, hinter allem steckt eine instabile HWS.

## Migräne und MS

Migräne und MS sind Geschwister. Migräneattacken können einem MS-Schub vorausgehen <sup>216</sup>. Migräne-Patienten zeigen siebenmal häufiger Insulte im Kleinhirn. Tritt Migräne mit vorhergehender Aura auf, erhöht sich das Risiko für einen stummen Hirninfarkt um das 13-fache <sup>217</sup>. Das Kleinhirn wird von den Vertebral-Arterien versorgt, die von Sympathicus-Fasern umgehen sind.

Je häufiger und schwerer die Migräneattacken, desto höher ist das Risiko für Hirninfarkte. Und wo finden sich diese? Im Kleinhirn - dem Versorgungsgebiet der Halswirbelsäulen-Schlagadern <sup>218, 219</sup>.

Das Gegenargument von Patientinnen und Ärzten stimmt, die Migräne sei genetisch bedingt, da ihre Mutter, Großmutter und die Tante auch Migräne hätten. Ja, Mitochondropathien werden mütterlicherseits vererbt. Auch früher sind Frauen gestürzt und mussten außerdem körperlich schwer arbeiten, z. B. in der Landwirtschaft. Schließlich können auch Muskel- und Muskelfascienerkrankungen zu HWS-Instabilitäten führen.

Stumme Hirninfarkte würden eine Demenz fördern <sup>220</sup> - so die Rotterdam-Studie. Es sind zwei Seiten einer Medaille. Wir haben Patienten mit HWS-induzierten Infarkten, die über kognitive Funktionsstörungen, Konzentrationsschwäche bis hin zum chronischen Müdigkeitssyndrom klagten. Wenn bei MS-Patienten schon zu Erkrankungsbeginn kognitive Störungen nachweisbar sind <sup>221</sup>, gilt das nicht nur für sie, sondern für die Mehrheit der HWS-Geschädigten.



Chronische oder chronisch rezidivierende S-100-Anstiege können Autoantikörperbildungen gegen S-100 auslösen. Sie begünstigen die Depolarisationen der Neurone. S-100 als Wachstumsfaktor reguliert aber in den Myelin-Mitochondrien die ATPasen-Aktivität, wozu auch Zink notwendig ist<sup>222</sup>. Die Myelinsynthese aufrechtzuerhalten ist ja ein Grundziel der MS-Therapie, und dazu gehört Zink. Zink aktiviert aber wieder den Glutamatrezeptor und gefährdet die Neurone. Zink ist jedoch für den Hippocampus und dessen Funktion, für die Gedächtnisleistung als auch für die Netzhautfunktion essenziell. Eine scheinbar unlösbare Crux für die kurative Medizin. Letztendlich dreht sich jedoch alles um die mitochondriale Funktion.

Peroxinitrit hemmt irreversibel die ATP-Synthese. Die Poly-(ADP-ribose)-Synthetase (bzw. Polymerase) wird aktiviert und generiert wiederum Superoxid. Sie ist durch Niacin (B3) hemmbar<sup>223</sup>. Mitochondrialer Energiemangel ist der Knackpunkt für die Überaktivität des Glutamatrezeptors und die hierdurch induzierte Apoptose oder Nekrose von Neuronen,<sup>224,225</sup>. Die NMDA-Aktivierung verstärkt über den Calcium-Einstrom die mitochondriale Sauerstoff-Radikale-Produktion<sup>226</sup>. Peroxinitrit, Xenobiotika wie Formaldehyd und Sympathicus-Stress aktivieren den NMDA-Rezeptor zusätzlich zu Ischämien oder Traumatisierungen<sup>227, 228, 229</sup>.

Fettlösliche Schadstoffe wie Toluol, aber auch Ischämien und Reperfusionen führen zur Autoxidation von Coenzym Q<sub>10</sub> in den Mitochondrien. Damit wandeln sie es vom Elektronencarrier in einen Superoxidgenerator um<sup>230</sup>.

So scheinbar verworren und vielschichtig sich die pathophysiologischen Abläufe bei MS darstellen, so einfach reduzieren sie sich auf zwei grundlegende Probleme:

Erstens eine HWS-induzierte Mitochondropathie mit Energiemangel und NMDA-Rezeptor-Überaktivität und zweitens die ständige Überproduktion von Stickstoffmonoxid und Peroxinitrit mit Nitrosierung von Eiweißen.

Alle anderen Störungen sind dann die Folgen, ob 7-Ketocholesterol, Autoantikörper gegen Oligodendrocyten und andere Strukturen. Bei Durchsicht der internationalen Literatur wird das Verwirrspiel noch größer. Es existiert eine Beziehung zwischen hohen Titern (*Flüssigkeitsvolumen*) gegen Epstein-Barr-Virus (EBV) und dem Risiko, an MS zu erkranken<sup>231</sup>. Aus unserer Sicht gehört diese Korrelation zur Multisystem-Erkrankung bei HWS-Instabilität, da viele HWS-Geschädigte rezidivierende EBV-Reaktivierungen als Folge der Immunschwäche aufweisen. Auch gibt es negative Korrelationen zum Vitamin D. Die MS-Krankheitsaktivität ist umso höher, je niedriger der Vitamin-D-Spiegel ist. Für diese Beziehung spricht die höhere MS-Prävalenz in höheren Breiten, also sonnenärmeren Regionen.

Vitamin D ist fettlöslich, bedarf also zur Fettresorption ausreichend Gallensäuren, die infolge Blockade der 7 $\alpha$ -Hydroxylase des Cholesterins nur unzureichend gebildet werden.

Vitamin-D-Mangel ist folglich bei MS ein Begleitsymptom, aber gravierend, denn bei täglicher Zufuhr von 400 IU/Tag war das Risiko einer MS-Erkrankung deutlich geringer<sup>232</sup>. Vitamin D ist ja eigentlich ein Steroidhormon, das auch Rezeptoren im Hirn besetzt. Jeder MS-Patient sollte täglich 1.000 IE Vitamin D aufnehmen. Über die Nahrung ist das nicht möglich. Zur MS-Prophylaxe dürften die Empfehlungen der DGE zu gering liegen. Bei HITS-Schädigungen sollte die tägliche Aufnahme bei 500 IU liegen, um Spätkomplikationen zu verhindern.

Es dürfte klar sein, dass die gegenwärtige MS-Therapie mit Cortison oder IF1b nicht die primär auslösenden und promovierenden Einflüsse beseitigt. Sie wirken weiter. Die Medikamente kupieren nur Symptome analog bei der Rheumatoidarthritis, bei der zwar klinische Beschwerden reduziert werden können, nicht jedoch die Progredienz der Gelenkdestruktionen. Wir sind nicht die Einzigen, die die MS als Folge der HWS- Schädigung ansehen. Unbeachtet blieb ja bisher bei juristischen und ärztlichen Beurteilungen, dass ein vorhergehendes Trauma auf eine schon massiv vorgeschädigte HWS treffen kann, der Boden für eine MS also schon vorbereitet war. So berichteten auch andere Autoren über die MS-Auslösung oder Schubausschüben durch HWS-Traumatisierungen<sup>234, 235</sup>. Autoptische HWS-Untersuchungen bei verstorbenen MS-Patienten ergaben Hinweise auf HWS-Läsionen<sup>236, 237</sup>.

Quelle: Kuklinski, Dr. med. Bodo. Das HWS-Trauma: Ursachen, Diagnose und Therapie

20191011 DD