

Etwa 10 % der **Morbus-Parkinson**-Erkrankungen sind familiär bedingt. Die übrigen 90 % dürften durch Genickgelenksschäden oder Xenobiotika ausgelöst worden sein [4.327]. Insbesondere sind es lipophile chlororganische Lösungsmittel mit Tri-, Tetrachlorethan, Tri- und Perchlorethylene u. Ä. Stets handelt es sich um Mt-Störungen.

Aus unserer Sicht spielt das cervico-encephale Syndrom eine wesentliche Rolle. Über Jahre rezidivierende Ischämien/Reperfusionen im Bereich der Arteria basilaris begünstigen oxidativen und nitrosativen Stress. Bei vielen unserer Parkinson-Patienten gingen dem Krankheitsbeginn mehrfache schwere Stürze oder Unfälle mit Genickgelenksschädigung voraus. Klinische Symptome des A.-basilaris-Syndroms sind rezidivierend Zustände mit unscharfem Sehen, Übelkeit und Schwindel. Sie können einige Sekunden, aber auch mehrere Stunden andauern. Es gibt engagierte Neurologen, die sonografisch bewegungsabhängig die verengte A. basilaris erfassen.

Herr W., geb. 1947

Herr W. leidet seit 1993 an Morbus Parkinson. In der Anamnese gab er insgesamt sieben HWS-Traumata an:

1. Vorschulalter Sturz aus 2 m Höhe auf Heuboden
2. Schulalter zweimal Stürze vom Baum mit jeweils Commotio
3. 11. Lebensjahr Mauersturz aus 2 m Höhe
4. 12. Lebensjahr Salto über Radlenker, Kinnaufprall auf Asphalt
5. 12. Lebensjahr Kopfsprung ins Wasser, Aufprall des Kopfes auf dem Boden
6. 1982 Verreißen beim Hausbau
7. 1985 Sturz bei Glatteis

An cervico-encephalen Symptomen litt er seit dem missglückten Kopfsprung in das Wasser eines Halbschwimmerbeckens.

Besonders atypische Parkinsonverläufe treten als Spätfolgen von Genickgelenksinstabilitäten auf, dem cervico-encephalen Syndrom. Ischämie-Reperusionsphänomene über Jahre und Jahrzehnte schädigen den Hirnstamm. Einige Neurologen untersuchen mit transkranieller Dopplersonografie bewegungsabhängig die Arteria-basilaris-Durchblutung. Sie können bewegungsabhängig Lumenverengungen nachweisen. Statische Untersuchungen sind absolut ungeeignet und führen zu Fehldiagnosen. Nach Traumatisierungen treten dann Parkinson-ähnliche Symptome auf.

Bei schon vorliegender Instabilität reichen für den Krankheitsbeginn kleinere

Belastungen aus, z. B. häufiges Tragen eines Kleinkindes, krampfhaftes Festhalten in Verkehrsmitteln (PKW, Bus, Straßenbahn) und bei plötzlichem Bremsen, Verreißen der Muskulatur oder auch Vollnarkosen mit HWS-Überstreckung.

Die Pathogenesekette entwickelt sich zu Beginn mit Nacken-, Schulter-, Arm- und/oder Handsyndrom mit schmerzhafter Einschränkung der Beweglichkeit (Nacken-, Schürzengriff erschwert). Diese Symptomatik wird durch mangelhafte Entkrampfung der Muskulatur mit lokaler Entzündung ausgelöst. Fibrosierung, Kalzifizierung des Bandapparates, Bandrupturen. Operationen können Linderung verschaffen, ändern aber nichts am destabilisierten Genickgelenk. Im Gegenteil, die Kopfüberstreckung bei Vollnarkose kann diese noch verstärken. Weiterhin kommt es zu Funktionellen Hirnstammstörungen mit Schluckbeschwerden, Schlundspasmen, erschwerte Zungenartikulation mit lallender Sprache, Visusstörungen, Nausea, Schwindel (Symptome des Arteria-vertebralis- bzw. Arteria-basilaris-Syndroms), starre Mimik, kleine Schritte, Tremor, zunehmende Gehschwäche des Beines der betroffenen Seite, Kraftminderung, Anstoß-, Stolperneigung, später wird auch das andere Bein kraftgemindert.

Da die Neurologen bis heute das cervico-encephale Syndrom nicht kennen, sondern ablehnen, verfahren sie mit Tunnelblick stereotyp in Diagnostik und Therapie.

Funktionsuntersuchungen der Vertebral-, Basilarisarterien unterbleiben. Wenn sie veranlasst werden, dann nur in Ruhe. Ganz zu schweigen von einer kranio-mandibulären Dysfunktion, die differentialdiagnostisch beachtet werden muss. Die Einnahme von L-Dopa bleibt dementsprechend frustan. Dessen Konzentrationen liegen im Normbereich.

Die Aufnahme von Xenobiotika wie Bioziden und Gewerbegiften sind ebenfalls ein Risiko für Parkinsonerkrankungen. Umweltmediziner haben stets auf diese Zusammenhänge hingewiesen. Zu oft wurden diese Erkrankungen als nicht berufsbedingt, sondern als schicksalhaft eingestuft. In einer 2011 publizierten Zwillingstudie [4.328] wurden Tri-Perchloräthylen (PER) und Tetrachlorkohlenstoff untersucht und es konnte nachgewiesen werden, dass bei Trichlorethylen (TRI)-Exposition das Parkinson-Risiko sechsfach erhöht war. Auch für Tetrachlorethylen fand sich in Abhängigkeit zur Expositionsdauer ein Zusammenhang. Die Erkrankung trat 10 bis 40 Jahre nach der beruflichen Exposition auf.

Chlororganische Lösungsmittel sind fettlöslich und schwer abbaubar. Sie dringen wegen ihrer Lipophilie auch in die innere Mt-Membran ein und schädigen die susceptiblen Polyenfettsäuren. Darüber hinaus wurde schon 2008 die Blockade dopaminerger D2-Rezeptoren durch Lösungsmittel nachgewiesen [4.329].

Wenn neurotoxische Lösungsmittel Gliazellen schädigen, steigt das Hirnschrankenprotein 5-100 an [4.331-4.334], und diese Gliazellen bilden als Reaktion stets vermehrt NO•, das dann die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke steigert [4.330]. NO• induziert nitrosativen Stress. Auch andere Lösungsmittel lösen als neurotoxische Hinweise S-100-Anstiege aus. Hierzu gehören z. B. auch Xylol, Tetrachlorethylen und Dichlormethan [4.331-4.333]. Früher wurden großzügig Metallteile, Motoren etc. zur Entfettung in offene TRI-Bäder getaucht und anschließend in der Werkstattluft getrocknet. Im Sommer diente das offene Werkstatt-Tor zur Entlüftung. Im Winter war es verschlossen (S. 319). Wenn auch nicht jeder an Parkinson erkrankte, jeglichen neurodegenerativen Schäden wurden so Tür und Tor geöffnet.

TRI wurde auch als Lösungsmittel in Klebstoffen eingesetzt. PER wurde in der chemischen Textilreinigung verwendet. Diese Substanzen wurden inzwischen vom Markt genommen. Trotzdem finden wir immer wieder in Analysen der Ausatemluft TRI und/oder PER. Wir vermuten Klebstoffausgasungen aus PKW. Aufgrund ihrer Lipophilie sind die Lösungsmittel über Jahre im Hirngewebe nachweisbar [4.335] und damit auch in Mt-Lipidschichten. Bei fehlender *Glutathion-S-Transferase u*, (*GST-M1*, S.57,65) ergab sich ein erhöhtes Risiko für Morbus Parkinson bei Exposition oben genannter Lösungsmittel. Bei 50 % der Deutschen fehlt dieses Enzym. Für den Einstrom von GST-n- ist Arginin erforderlich [4.336]. 19 % der Deutschen haben einen Genpolymorphismus mit schwacher GST-n-Aktivität. Und auch Schwermetalle nehmen an der Krankheitsauslösung teil.

Wie weit Mediziner noch von der Mt-Denkweise entfernt sind, zeigte eine dänische Studie bei Parkinson-Patienten. Aus dem Nationalen Patientenregister identifizierten sie 5.000 Personen, die zwischen 2001 und 2008 an Parkinson erkrankten. Aus dem Nationalen Verschreibungsregister ermittelten sie deren Medikamenteneinnahmen. Resultat: Die Einnahme von Medikamenten zur Eradikation von *Helicobacter pylori* über fünf oder mehr Jahre vor der Parkinson-Erkennung steigerte das Erkrankungsrisiko um 45 %. Um 23 % stieg das Risiko durch eine Einnahme von Protonenpumpenhemmern. Sie folgerten hieraus, dass chronische Entzündungsreize des Magen-Keimes neurotoxische Schäden induzierten [4.337]. Dass Antibiotika Mt schädigen und PPI zu Vitamin-B12-, Magnesium- und Zinkdefiziten führen, war ihnen nicht bekannt. Damit ist eine iatrogene Hirnschädigung wahrscheinlich.

Wir betreuen auch einen Patienten mit Morbus Parkinson und dilatativer Kardiomyopathie. Laut der Literatur liegt diesem Geschehen eine gemeinsame genetische Störung zugrunde [4.338]. Bei Parkinson-Patienten tritt die Bildung von Lewy-Körperchen auf. Hintergrund ist immer das Mt-Energiedefizit, das einen falschen Metabolismus des Proteins α -Synuclein (ASN) induziert [4.339]. Doch gegen eine pathologische Aggregatbildung als Primärursache spricht beim Morbus Parkinson auch die begleitende Myopathie (s. u.)

Eine typische Mt-neurodegenerative Erkrankung ist die PSP-Erkrankung (Progressive Supranuclear palsy) [4.340]. Sie geht mit erniedrigter ATP-Bildung in diversen Hirnregionen einher. Aufgrund der akinetischen und rigiden Symptome wird sie häufig mit Morbus Parkinson verwechselt. Typische Symptome sind die supranukleäre Blickparese, die Dysarthrie, Dysphagie und die frontale Demenz. Allein durch Coenzym-Q10-Gaben bessern sich klinische Symptome und die ATP-Synthese, wie eine Marburger Studie ergab. Normalerweise liegt das Fe^{2+}/Fe^{3+} -Verhältnis in der Substantia nigra von PSP-Kranken bei 2:1, bei der Parkinson-Erkrankung bei 1:2 [4341].

Vom Morbus Parkinson ist auch das Parkinson-Syndrom zu unterscheiden. Klinische Symptome sind ebenfalls Rigor und Tremor wie bei Morbus Parkinson. Diese Patienten weisen reduzierte Dopamin-D2-Rezeptoren in der D2-Rezeptorszintigrafie auf. Die Dopaminkonzentrationen im Urin sind normal oder erhöht. Die Einnahme von L-Dopa reduziert zwar die klinischen Symptome, beschleunigt aber die Zerstörung dopaminerger Neuronen. Der Teufel wird durch Belzebub ausgetrieben. Die Einnahme bei Parkinson-Syndrom ist kontraindiziert, da die Dopaminkonzentration noch weiter gesteigert und die Zahl der D2-Rezeptoren durch Down-Regulation vermindert wird. Müller und Labouvie [4.342] konnten anhand der D2-Rezeptorszintigrafie eine Differenzierung belegen.

Bei Patienten mit Morbus Parkinson ist das erste messbare Ereignis die Abnahme reduzierten Glutathions in den Mt der Zellen der Substantia nigra. Dieser Verlust kann im Krankheitsverlauf fortschreiten auf -40 bis -90 % [4.343]. Er führt zu einer Hemmung des Komplexes I der Atmungskette laut Literatur von 15 bis 54 %. Als Folge entstehen Sauerstoffradikale, wobei bei kurzzeitiger Depletion $NO\bullet$, bei Langzeit-GSH-Depletion auch Peroxynitrit eine Rolle spielen. Konzentrationssteigerungen an reduziertem GSH heben die Atmungskomplex-Blockade auf [4.344-4.348].

Kompensatorisch ist in dopaminergen Zellen bei Parkinson-Patienten

die γ -GT erhöht. Dann sollte verstärkt Cystein als GSH-Baustein aufgenommen und der Komplex I geschützt werden [4.349].

Die Erkenntnisse haben für Multisystem-erkrankungen mit Mt-Hintergrund generelle Bedeutung. Eine erhöhte γ -GT signalisiert in erster Linie das Bestreben des Organismus, die Glutathion-Synthese zu steigern, da ein Defizit vorliegen muss. Hohe γ -GT weist darauf hin, dass der Mt-Komplex I nicht funktioniert. Hohe γ -GT korreliert mit einem erhöhten Risiko für chronisch ischämische Herzkrankheit.

Alkoholgenuss steigert auch die γ -GT. Warum? Weil der Körper seinen Glutathionverbrauch durch die Detoxifikation wieder auffüllen muss. Aber: Alkoholabusus ist die seltenere Ursache eines erhöhten Enzymstatus! Auf Populationsebene spielt der nitronative Stress die wesentlichere Rolle.

Es finden sich bei Parkinson darüber hinaus auch eine erhöhte Bildung toxischer freier Radikaler durch den hohen Eisengehalt der Substantia nigra, sie entwickelt sich zum wahren „Freie-Radikale-Generator“. Die *Monoamin-Oxidase*, Dopamin und Melanin werden ebenfalls verstärkt gebildet genauso wie Lipidperoxide und sekundäre Aldehyde wie Malondialdehyd. Eine gesteigerte oxidative DNA-Schädigung in der Substantia nigra ist nachweisbar. [4.350- 4.352].

Im Kleinhirn fand sich eine um fast 50 % reduzierte Aktivität der *α -Ketoglutarat-Dehydrogenase*, also des Citratzyklus [4.353]. Die *α -Ketoglutarat-Dehydrogenase* ist funktionell identisch mit der *Pyruvat-Dehydrogenase* (S. 25ff) und benötigt wie diese Thiamin und α -Liponsäure als Cofaktoren.

Den Morbus Parkinson zeichnet also eine reduzierte ATP-Synthese aus. Damit ist die *Natrium-Kalium-ATPasen*-Aktivität der Neuronen ebenfalls reduziert. Die Hemmung des Atmungskomplexes I zerstört dopaminerge Neuronen und löst die Degeneration der Substantia nigra aus. Die neuronale Depolarisation steigert die NMDA-Rezeptor-Aktivität und perpetuiert weitere Mt-Schäden [4.351].

Die Hemmung des Mt-Komplexes I steigert außerdem die Vulnerabilität zum Glutamat-NMDA-Rezeptor [4.354]. Dieser findet sich auch in den Neuronen der Substantia nigra. Dessen Aktivierung steigert den Calcium-Einstrom, die neuronale NO \bullet -Synthese und damit die Peroxynitritbildung.

Bei Parkinson finden sich auch immer Mt-Störungen in extrazerebralen Geweben wie z. B. der Muskulatur, des Blutes und des

Herzens. [4.356- 4.358]. Auch die seltene Augenheber-Parese (Progressiv Supranuclear Palsy, PSP) ist eine (durch Toxine ausgelöste) Mt-Schädigung [4.359].

Die bei Parkinson nachweisbare Neuropathie und der Vitamin-B12-Mangel der Patienten sind u. E. dagegen Folgen des chronisch nitrosativen Stresses [4.360].

In den dopaminergen Neuronen ist NF- κ B 10-fach höher als bei gesunden Kontrollpersonen [4.361]. Auch hierdurch aktivierte proentzündliche Prozesse können den Neuronentod begünstigen.

Die Dopaminausschüttung wird von anderen Neurotransmittern (NMDA, GABA, Adenosin, Prolaktin) gehemmt [4.362].

Stresshormone sind sauerstoffempfindlich. Oxidiert wirken sie toxisch. Speichervesikel enthalten deshalb als Schutzfaktor Vitamin C. Vitamin C ist auch am Dopaminmetabolismus beteiligt. Es ist Cofaktor der kupferhaltigen *Dopamin-fl-Hydroxylase*. NO• hemmt das Transitionsmetall Kupfer. Interferon γ und Entzündungsreaktionen über aktivierte Makrophagen steigern die NO•-Konzentrationen [4.363]. In der eisenhaltigen Substantia nigra kann Vitamin C als Redoxsubstanz Fe³⁺ zu Fe²⁺ reduzieren und damit als Oxidans agieren. Der Zyklus Ascorbinsäure -> Ascorbyl-Radikal -> Dehydroascorbinsäure -> Ascorbinsäure

**Ascorbinsäure → Ascorbyl-Radikal →
Dehydroascorbinsäure → Ascorbinsäure**

benötigt *NADPH-abhängige Reduktase, glutathion abhängige Dehydroascorbat-Dehydrogenase, Glutarredoxin oder die NADPH-abhängige Thioredoxinreduktase.*

Entsprechend seines Redoxpotenzials kann reduziertes Vitamin C Tocopherylradikale und oxidiertes Glutathion reduzieren. Bei Morbus Parkinson findet sich zu viel oxidiertes Glutathion (GSSG) in der Substantia nigra. Oxidiertes Vitamin C wirkt auch als Radikal, wenn seine Rückreduktion gehemmt wird. Bei niedrigem Sauerstoffpartialdruck pO₂ in der Zelle wird als Überlebensfaktor der Transkriptionsfaktor HIF1 a

(Hypoxie-induzierter Faktor, S.142ff) hochreguliert. Er reguliert Gene, die für die Zellanpassung an den niedrigen Sauerstoffdruck nötig sind. Das sind Erythropoetin, der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) und der Glukosetransporter GLUT-1. Bei ausreichendem pO_2 wird die α -Untereinheit durch die O_2 - und Vitamin-C-abhängige *Prolylhydroxylase* hydroxyliert und durch Ubiquitin abgebaut. Für die Reaktion ist auch α -Ketoglutarat erforderlich. Bei Sauerstoff- und/oder Vitamin-C-Mangel sinkt die Ubiquitinierung, die α -Untereinheit steigt in der Zelle an, und es wird mehr HIF gebildet. In den Urinanalysen des Citratzyklus zeigt sich indirekt diese Situation in hohen α -Ketoglutarat-Konzentrationen und niedrigen Konzentrationen von Bernstein- und Fumarsäure. Hirnzellen werden durch das MDR-P-Glykoprotein geschützt (Multidrug resistance). Es benötigt jedoch ausreichend ATP zur Ausschleusung toxischer Substanzen und Metabolite.

Auch eisenhaltige Häm-Peroxidasen können beim Parkinson eine Rolle spielen. Sie können Lipide und Proteine oxidieren und kommen in der Substantia nigra compacta vor [4.364].

Oxidativer Stress führt zur *Häm-Oxygenase-1-(HO-1-Überexpression)* in den Astrozyten der Substantia nigra [4.365]. Während des Dopaminabbaus entstehen in Anwesenheit des freien Eisens Superoxidradikale und H_2O_2 . Hierauf beruht ja auch der Effekt der L-Dopa-Langzeitmedikation. Unter der Therapie sterben die Neuronen noch schneller ab [4.366]. Dieser Prozess führt auch zur Erschöpfung des Glutathionpools. Der Induktionseffekt des L-Dopa wird durch SH-haltige Aminosäuren wie N-Acetylcystein oder Glutathion neutralisiert. Außerdem kommt es unter der L-Dopa-Therapie durch die *Catechol-o-Methyltransferase* zum Verbrauch von Methyl-(CH₃-)Gruppen. S-Adenosylmethionin sinkt ab, gleichzeitig steigt Homocystein an. Dies unterstreicht die Bedeutung einer Vitamin-B12-, B6- und Folsäure-Supplementation. Ohne diese ist das Demenzrisiko bis sechsfach höher als bei Gesunden [4.367]. Vitamin B6 beschleunigt zwar den Abbau von Dopamin, trotzdem sollten Defizite korrigiert werden. Vitamin B6 ist essenziell für die Neurotransmitter-Synthese, Transsulfurierungsreaktionen und die bei der Synthese von Hormonen, Phospholipiden, Neurotransmittern, Signaltransduktionen und epigenetischen Genmodifizierungen wichtigen Methylierungsreaktionen.

Bei Morbus Parkinson hat die Therapie mit SH-Donatoren, reduziertem Coenzym Q10 und Ginkgo Vorrang. Als SH-Donatoren stehen Acetyl-

Glutathion, Glutathion zur Injektion und N-Acetylcystein zur Verfügung. Wichtig ist außerdem die Supplementation mit B-Vitaminen (v. a. B12, Folsäure, B6).

Acetyl-Glutathion oder	3 x 200 mg
Glutathion-Infusion oder	600 mg
Acetyl-Cystein	früh und mittags 200 mg
Eine pauschale Therapieempfehlung für Glutathioninfusionen kann es nicht geben. Manche Parkinson-Patienten reagieren schon zu Beginn der Glutathioninfusion mit einer Tremorverstärkung, sodass die Infusion abgebrochen werden muss. Indiziert ist aber die orale S-Acetyl-Glutathiongabe.	
Ubichinol (= Q ¹⁰)	initial 3 mg CoQ10 pro kg Körpergewicht, ab Erreichen des Blutspiegels von 2,5 mg/l täglich 30 - 50 mg
Die Mt-Komplex-Aktivitäten korrelieren positiv mit den Coenzym-Q10-Konzentrationen [4.368]. Deswegen ist besonders im frühen Stadium von Parkinson stets eine Q10-Therapie mit Ubiquinol indiziert [4.369, 4.370]. Die Blutwirkspiegel müssen aber 2,5 mg/l erreichen oder überschreiten. Coenzym Q10 muss als Redoxsubstanz in vivo stets wieder rückreduziert werden (5.33). In den Mt reduzieren die Komplexe I und II das Coenzym Q10. Oxidiert wird es im Komplex III [4.371].	
Ginkgo biloba	früh und mittags je 120 mg
Vitamin B12	500 - 1.000 ug
Folsäure	früh 400 ug
Vitamin B6 als P5P	früh 40 mg
Vitamin B1 und B2	bei Defiziten 100 - 200 mg
Vitamin K2	zwei bis drei Kohlmahlzeiten in der Woche; bei Unverträglichkeit 500 ug/d
Vitamin K2 wirkt in Mt auch als Elektronencarrier, ähnlich dem Coenzym Q10. Es aktiviert die ATP-Synthese und kompensiert bei Morbus Parkinson durch Gendefekte ausgelöste Mt-Funktionsstörung [4.372].	
a-Liponsäure	früh und mittags je 200 mg
S-AM	Früh und mittags je 500 mg
Vitamin C	früh und abends je 200 mg
Zink	15 mg
Selen	50 oder 100 ug als Natriumselenit

