

Multiple Sklerose - eine erworbene mitochondriale Erkrankung

Peter Jennrich

In den letzten 20 Jahren wurde in zahlreichen wissenschaftlichen Publikationen der Zusammenhang zwischen einer mitochondrialen Schädigung und der Progredienz der Multiplen Sklerose (MS) aufgezeigt. Auf der anderen Seite gibt es viele durch Schwermetalle ausgelöste Pathomechanismen, die zu einer sekundären Schädigung der Mitochondrien führen. Berücksichtigt man diese beiden Aspekte vorurteilsfrei, so entdeckt man neue Anhaltspunkte, die die bereits mehrmals beschriebenen Zusammenhänge zwischen einer chronischen Schwermetallbelastung und dem Auftreten der Multiplen Sklerose bekräftigen. Neue Therapieansätze zur Therapie und Sekundärprävention der MS bestehen in der Diagnose und Therapie von chronischen Belastungen mit potentiell toxischen Metallen, chronischen proinflammatorischen Stimuli sowie in einer mitochondrienprotektiven Behandlung.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, Mitochondrien, toxische Metalle, Therapie, Sekundärprävention

Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste nicht traumatische neurologische Erkrankung im jungen Erwachsenenalter in Europa und Nordamerika. Jährlich werden allein in Deutschland ca. 2.500 neue MS-Erkrankungen registriert. Die Betroffenen sind meist Frauen im Alter zwischen 20 und 40 Jahren. Männer erkranken deutlich seltener. Insgesamt schätzt man die Zahl der Betroffenen in der deutschen Bevölkerung auf 130.000 - weltweit auf 2,5 Millionen. Mehr als 65 % der betroffenen Patienten erleiden im Verlauf der Erkrankung einen fortschreitenden Verlust neurologischer Funktionen. Dabei treten sehr unterschiedliche Symptome auf: Sensibilitätsstörungen, Lähmungen, Sehstörungen, Störungen der Blasenkontrolle, Koordinationsstörungen, kognitive und psychiatrische Symptome, Fatigue und Schmerzen (KOMPETENZ-NETZ MULTIPLE SKLEROSE 2010).

Da die MS-typischen Entmarkungsherde überall in der weißen Substanz von Gehirn und Rückenmark entstehen können, kann auch fast jedes neurologische Symptom auftreten. Der Verlauf der Erkrankung verläuft meist primär schubförmig. Als Schub werden länger als 24 Stunden dauernde, neu aufgetretene klinische Ausfälle und Symptome angesehen, die subjektiv berichtet oder

durch objektive Untersuchung nachgewiesen werden können. Die Symptome entwickeln sich innerhalb von Tagen und bilden sich im Zeitraum von Tagen und Wochen wieder zurück. Dabei kann es zu einer kompletten Remission der Symptome kommen oder zu chronisch progredienten Verläufen. Man unterscheidet mehrere Verlaufsformen der MS, wobei schubförmige Verläufe wesentlich häufiger sind (85 %) als von Anfang an chronisch fortschreitende Verläufe (15 %) (siehe Tab. 1).

• isoliertes neurologisches Defizit
• schubförmig-remittierender Verlauf mit kompletter Remission
• schubförmig-remittierender Verlauf ohne komplette Remission
• sekundär chronisch progredienter Verlauf ohne Schübe
• sekundär chronisch progredienter Verlauf mit Schüben
• primär chronisch progredienter Verlauf ohne Schübe
• primär chronisch progredienter Verlauf mit Schüben

Tab. 1: Einteilung der Multiplen Sklerose nach Verlaufsformen (LUBLIN & REINGOLD 1996)

Bei den am häufigsten betroffenen jüngeren Patienten beginnt die Erkrankung meist monosymptomatisch mit einer Optikusneuritis oder Parästhesien. Bei älteren Patienten treten dagegen als Erstsymptom häufiger Paresen mit oder ohne sensible Ausfälle auf. Ein weiteres sehr häufiges, aber unspezifisches Frühsymptom ist eine schwere Erschöpfung (Fatigue). Obwohl die Krankheit seit über 130 Jahren bekannt ist, steht der entscheidende Therapiedurchbruch noch aus. Während neue immunmodulatorische Therapienansätze die Zahl der Rückfälle zu verringern scheinen, können sie doch ein Fortschreiten der Krankheit nicht aufhalten (EBERS et al. 2008). Um weitere Therapieoptionen zu finden, bedarf es der Auseinandersetzung mit den pathophysiologischen Veränderungen, die während eines MS-Schubes auftreten und deren möglichen Auslösern.

Pathophysiologie der MS

Die exakten Ursachen der Multiplen Sklerose sind bis zum heutigen Tag ungeklärt. Man geht davon aus, dass eine abnormale Immunantwort auf ein oder mehrere Myelin-Antigene bei genetisch suszeptiblen Menschen nach Kontakt mit einem bislang unbekanntem auslösendem Agens die Grundlage für das Entstehen einer MS ist. Immunhistologisch ist sie charakterisiert durch eine Ansammlung von Makrophagen (Mikroglia im Gehirn) und Lymphozyten im Zentralnervensystem (ZNS), die zu einer Demyelinisierung und Zerstörung von Axonen führt.

Man geht davon aus, dass autoreaktive T-Zellen als Antwort auf umweltbedingte Trigger und auf der Grundlage von genetischen Suszeptibilitätsfaktoren gebildet werden, was letztlich zur Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wie Interferon-gamma (Interferon- γ), Interleukin-4 (IL-4), IL-10 und IL-17 führt. Nach ihrer Aktivierung sind myelinspezifische T-Zellen in der Lage, die Blut-Hirnschranke durch Interaktionen mit Adhäsionsmolekülen zu überwinden. Im Gehirn und Rückenmark kommt es als Folge zur Reaktion mit antigenpräsentierenden Zellen, wodurch eine Kettenreaktion ausgelöst wird, die zur Anziehung von Mikroglia, Makrophagen, CD8+ T-Zellen und Plasmazellen führt, die myelinspezifische Antikörper bilden. Dies kann letztlich zum Verlust von Axonen und zur Gliose führen (GOVERMAN 2009, MAO & REDDY 2010). Die Trigger, die dies auslösen, können bakterielle oder virale Superantigene sein, die zur Aktivierung potentiell autoreaktiver T-Zellen führen. Man hat experimentell nachgewiesen, dass neben den viralen und bakteriellen Stimuli verschiedene Xenobiotika zur pathologischen Differenzierung autoreaktiver T-Zellen führen können. Inzwischen hält man es auch für möglich, dass Impfstoffzusatzstoffe wie das quecksilberhaltige Thiomersal oder Aluminiumhydroxid Autoimmunreaktionen triggern können. Bekannt ist ferner, dass auch Gold, Silber und Quecksilber pathologische Immunantworten und Autoimmunreaktionen auslösen können (FOURNIE et al. 2001, HAVARINASAB et al. 2009). So ist es möglich, dass Trigger außerhalb des ZNS wie Metalle, Xenobiotika und virale und bakterielle Antigene zu inflammatorischen und autoaggressiven Reaktionen im Gehirn und Rückenmark führen, die letztlich die MS-typischen Gewebsschäden verursachen.

Der Untergang demyelinisierter Axone gilt als pathologisches Korrelat für das Fortschreiten der Erkrankung. Als Folge der

Demyelinisierung und des damit verbundenen Verlustes der saltatorischen Erregungsleitung erfährt das Axon eine Reihe pathophysiologischer und pathobiochemischer Veränderungen. Dazu zählt der Anstieg der Anzahl von Natriumkanälen an den Membranen innerhalb der demyelinisierten Teile des Axons, was in der Folge zu einem erhöhten Adenosintriphosphat (ATP)-Verbrauch führt (CRANER et al. 2004). Die Innenseite der Membran, die das Axon einer Nervenzelle umgibt, ist gegenüber der Außenseite negativ geladen und besitzt ein Ruhepotential von ca. 80 mV. Dieses kommt durch eine unterschiedliche intra- und extrazelluläre Verteilung von Natrium (Na⁺), Kalium (K⁺), Calcium (Ca²⁺), Chlorid (Cl⁻) und organischen Anionen (Proteinen) zustande, wobei das Ruhemembranpotential im Wesentlichen durch das Gleichgewichtspotential des Kaliumions bestimmt wird.

Bei einer Erregung der Nervenzelle öffnen sich Na⁺ Kanäle. Na⁺ strömt ein und in Folge K⁺ aus, wodurch die Zelle depolarisiert wird. Nach erfolgter Erregungsweiterleitung muss das Ruhemembranpotential wieder hergestellt werden: K⁺ wird zurück in die Zelle und Na⁺ wieder in den Extrazellulärraum transportiert. Diese Aufrechterhaltung des intraaxonalen Ionengleichgewichts und des Ruhemembranpotentials erfolgt unter Energieverbrauch durch die Na/K-ATPase.

Sekundäre neuronale Mitochondriopathien

Die Bildung von ATP, welches die Na/K-Pumpe antreibt, geschieht überwiegend in den Mitochondrien. Je nach Energiebedarf kann die ATP-Produktion durch Veränderungen in der Dichte und Aktivität der Mitochondrien in einem gewissen Rahmen dem Energieverbrauch angepasst werden. Ist der Natriumeinstrom jedoch gesteigert, so kommt es zu erhöhtem ATP-Verbrauch, der auf Dauer nicht kompensiert werden kann. Die Kompensationsfähigkeit der ATP-Produktion ist umso stärker eingeschränkt, je mehr die Mitochondrien bereits vorgeschädigt sind. Dies kann durch verschiedene Faktoren bedingt sein. Dazu zählen die vermehrte Bildung von freien Radikalen (ROS) und Stickstoffmonoxid (NO) mit der daraus folgenden Bildung von Peroxynitrit, ferner ein Abfall des mitochondrialen Membranpotentials sowie die Störung der intrazellulären und intramitochondrialen Calciumhomöostase. Jeder einzelne dieser mitochondrienschädigenden Mechanismen kann durch ein oder mehrere Schwermetalle ausgelöst und verstärkt werden (JENNRICH 2010a). Die neuronalen Mitochondrien spielen eine wesentliche Rolle bei der Verarbeitung extrazellulärer Signale und der Aufrechterhaltung wichtiger intrazellulärer Aufgaben, die das Überleben oder Absterben von Nervenzellen regeln. Schäden im mitochondrialen Energiestoffwechsel werden seit langem als pathologische Grundlage neurodegenerativer Krankheiten in Betracht gezogen (siehe Tab. 2).

Eine verringerte Aktivität des Komplex I der Atmungskette in der Substantia nigra von verstorbenen Parkinson-Patienten wurde dokumentiert (SCHAPIRA et al. 1990), ebenso eine reduzierte Aktivität des Komplex IV bei Alzheimer-Patienten (MUTISYA et al. 1994). Auch für psychische Beschwerden wie Depressionen, Bipolare Störungen und Schizophrenien wurden Störungen im mitochondrialen Energiehaushalt als pathologisches Korrelat identifiziert (JOU et al. 2009).

• Altersabhängige Zunahme somatischer mtDNA-Mutationen
• Oxidativer Stress: Superoxidradikal
• Nitrosativer Stress: Erhöhte NO-Synthese
• Peroxinitrit
• Schädigung der Calciumhomöostase
• Schädigung des mitochondrialen Membranpotentials

Tab. 2: Ursachen für sekundäre Mitochondriopathien (JENNRICH 2010a)

Während bislang eine gesteigerte Produktion freier Radikale als eine Grundlage für die Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen verantwortlich gemacht wurde, gewinnt seit einigen Jahren die Rolle des Stickstoffmonoxids an Bedeutung (SCHULZ et al. 1995). So wurde die exzessive Bildung von NO durch Gliazellen als möglicher Pathomechanismus bei Morbus Parkinson beschrieben (BOLANOS et al. 1997). Es konnte auch nachgewiesen werden, dass NO, das von Astrozyten freigesetzt wird, die ATP-Bildung in benachbarten Neuronen senkt (BOLANOS et al. 1996). Nicht zuletzt gibt es enge Verbindungen zwischen Zytokinen und einer gesteigerten NO-Synthese, die die Hypothese der Neuroinflammation als Ursache der Neurodegeneration unterstützen.

Die Mitochondriale Dysfunktion – ein Bindeglied zwischen Neuroinflammation und Neurodegeneration

Grundlegende Untersuchungen zur Entstehung neurodegenerativer Krankheiten kommen zu dem Schluss, dass die Dysfunktion der Mitochondrien eine Kardinalrolle in der Pathogenese verschiedener neurologischer Störungen spielt. Dazu zählen die Multiple Sklerose, der Morbus Alzheimer, der M. Parkinson und der Apoplex (DI FILIPPO et al. 2010). Zusätzlich sind entzündliche Prozesse des ZNS ein gemeinsames Kennzeichen dieser Krankheiten. Neuroinflammatorische Prozesse werden zunehmend als Grundlage für Pathomechanismen, die zur Degeneration des ZNS führen, erkannt. Die mitochondriale Dysfunktion und neuroinflammatorische Prozesse führen zu einer gesteigerten ROS Produktion, die für die Neuronen schädlich sind. Besonders betroffen ist die ATP-Bildung und der Energiehaushalt der Nervenzelle, was zunächst zur Einschränkung der neuronalen Aktivität und letztlich zum Funktionsverlust der Nervenzelle führt (WITTE et al. 2010).

Zytokine wie Interferon- γ , die auch in normalem Hirngewebe vorhanden sind, finden sich in deutlich erhöhter Konzentration bei vielen neuropathologischen Veränderungen. So sind der M. Alzheimer, der M. Parkinson, die Multiple Sklerose, zerebrale Ischämien, Enzephalitiden und virale Infektionen des ZNS durch eine erhöhte Konzentration von Zytokinen im ZNS gekennzeichnet (SEI et al. 1995). Dies hat weitere neuropathologische Veränderungen zur Folge: die Zytokine stimulieren die NO-Produktion der Astrozyten und können so zur Hemmung der mitochondrialen Atmungskette führen (STEWART et al. 2002). Dies geschieht als Folge der Anregung der induzierbaren NO-Synthetase (iNOS) durch die Zytokine, die eine erhöhte

NO-Produktion zur Folge hat. Im Vergleich zur endothelialen NO-Synthetase (eNOS) ist die iNOS-Aktivität durch eine schnelle, starke und länger anhaltende NO-Synthese gekennzeichnet. Diese kann bis um das 1000-Fache höher sein als die NO-Synthese durch die eNOS. Auslöser für die Induktion der iNOS sind proinflammatorische Stimuli wie Bakterientoxine und Zytokine. So kann einerseits die zytotoxische induzierte NO-Produktion zur Abwehr von Bakterien dienen. Andererseits können auf diesem Weg auch chronische inflammatorische Stimuli zu einer übersteigerten NO-Synthese mit daraus folgender Zellschädigung im ZNS führen.

Bedenkt man, dass auch Schwermetalle die Produktion von entzündungsfördernden Zytokinen anregen können, so wird hier ein potentieller Pathomechanismus deutlich, der die Rolle von umweltbedingten Schwermetallbelastungen bei der Entstehung neurodegenerativer Krankheiten beschreibt (siehe auch Tab. 3):

- 1.) Potenziell toxische Metalle führen zur Bildung von proinflammatorischen Zytokinen
- 2.) Die Zytokine stimulieren die iNOS
- 3.) Folge ist eine gesteigerte NO-Produktion der Gliazellen
- 4.) Dies führt zur Beeinträchtigung der Aktivität der Mitochondrien und wirkt neurotoxisch.

Da sowohl Blei als auch Palladium, Quecksilber, Titan, Aluminium und andere potentiell toxische Metalle die Bildung der gleichen Entzündungsmediatoren auslösen können, wird verständlich, warum die Toxizität von Metallen in Gegenwart weiterer Metalle um ein Vielfaches gesteigert sein kann. So wurde nachgewiesen, dass ungiftige Mengen von Blei (No Observed Effect Level, NOEL) in Gegenwart von ungiftigen Konzentrationen von Quecksilber oder Cadmium doch toxische Wirkungen entfalten. Dies legt nahe, dass es in Gegenwart verschiedener potentiell toxischer Metalle keine sicheren Grenzwerte mehr gibt. (INSTITORIS et al. 2006). Leider ist die Exposition gegenüber verschiedenen Metallen im täglichen Leben aber die Regel, so dass anzunehmen ist, dass die chronisch niedrig dosierte Schwermetallbelastung, durch verschiedene Metalle, die alle innerhalb der entsprechenden geltenden Grenzwerte liegen, ein viel größerer Risikofaktor für die Entstehung von Krankheiten ist, als bislang angenommen (JENNRICH 2007).

TNF α (= Tumor Nekrose Faktor alpha)	IFN γ (= Interferon gamma)	NF- κ B (=Nuklearfaktor-kappa-B)
Aluminium	Chrom	
Blei	Eisen	Arsen
Eisen	Gold	Blei
Kupfer	Kobalt	Kupfer
Titan	Nickel	Nickel
(...)	Palladium	Quecksilber
	Quecksilber	(...)
	Titan	
	(...)	

Tab. 3: Toxische Metalle führen zur Bildung von Entzündungsmediatoren (JENNRICH 2010b)

Die Rolle der Mitochondrien für die Progredienz der MS

Wiederholt wurden Zusammenhänge zwischen Metallbelastungen mit Quecksilber und weiteren potentiell toxischen Metallen und dem Auftreten der Multiplen Sklerose beobachtet, vermutet und postuliert. Die zu Grunde liegenden pathophysiologischen Zusammenhänge werden durch die mitochondrienschädigenden Wirkungen der Schwermetalle und die Rolle der Mitochondrien bei der Progredienz der MS deutlich. Es gibt mittlerweile sehr viele voneinander unabhängig erhobene Forschungsergebnisse, die die krankhaften Veränderungen im mitochondrialen Stoffwechsel von MS Patienten beschreiben.

So wurde eine deutlich gesteigerte iNOS Aktivität im Gehirn von MS Patienten festgestellt (BAGASRA et al. 1995). Folgerichtig konnte auch signifikant mehr NO im Liquor von MS Patienten gemessen werden, als bei einer gesunden Kontrollgruppe (JOHNSON et al. 1995). Neben dem Stickstoffmonoxid wurden auch deutlich erhöhte Metaboliten des extramitochondrialen Glucosestoffwechsels im Liquor von Patienten mit progressiv verlaufender MS gefunden. Da der extramitochondriale Glucosestoffwechsel bei Patienten mit inaktiver MS ebenso wie bei gesunden Menschen nicht gestört war, wird dies als Hinweis gewertet, dass die mitochondriale Dysfunktion für die Progression der Multiplen Sklerose eine entscheidende Rolle spielt (REGENOLD et al. 2008).

Die mitochondriale Dysfunktion bei MS-Patienten ist nicht nur durch diese mehr oder weniger indirekten Zusammenhänge belegt, sondern auch durch Schädigungen der Komplexe der Atmungskette in den Mitochondrien selbst. Durch die mitochondrialen Protonenpumpen (Komplex I-IV der Atmungskette) wird ein Spannungspotential (Mitochondriales Membranpotential-MMP) aufgebaut, das zur Antreibung der ATP-Bildung (Komplex V) in den Mitochondrien benötigt wird. Werden ein oder mehrere Komplexe der Atmungskette geschädigt, so führt dies zu einer verminderten ATP-Produktion. Dadurch kann die Nervenzelle die ihr übertragene spezifische Aufgabe nur eingeschränkt oder gar nicht mehr erfüllen. Dies kann zum Funktionsverlust von einzelnen Zellen und von Zellverbänden führen (siehe Tab. 4).

• die iNOS Aktivität im Gehirn von MS Patienten ist deutlich gesteigert
• im Liquor von MS Patienten ist die NO Konzentration signifikant erhöht
• Metaboliten des extramitochondrialen Glucosestoffwechsels sind im Liquor von Patienten mit progressiv verlaufender MS deutlich erhöht
• in akuten MS-Läsionen finden sich hypoxische Bezirke und funktionelle Defekte des Komplexes IV der mitochondrialen Atmungskette
• auch die Aktivität des Komplexes I ist bei MS-Patienten signifikant reduziert
• in histologischen Proben von MS Patienten findet sich eine globale Verringerung der Mitochondriendichte

Tab. 4: Marker der Mitochondrialen Dysfunktion bei Multipler Sklerose

In akuten MS-Läsionen finden sich hypoxische Bezirke und funktionelle Komplex IV Defekte, die auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen mitochondrialer Schädigung, Hypoxie und Axonschädigung schließen lassen (MAHAD et al. 2008). Auch bei chronisch progredienter MS ist die Aktivität des Komplexes IV der Atmungskette in demyelinisierten Axonen vermindert. Dies kann die Na/K-ATPase und so das Ruhemembranpotential und die Nervenimpulsübertragung bei Patienten mit progressiv verlaufender MS negativ beeinträchtigen (MAHAD et al. 2009). Eine Untersuchung der Universität Teheran zeigte, dass auch die Aktivität des Komplexes I bei MS-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant reduziert ist ($p=0.007$) (KUMLEH et al. 2006).

Im Vergleich zu normalem Gehirngewebe findet sich bei histologischen Proben von MS Patienten eine globale Verringerung der Mitochondriendichte in der weißen Substanz. Dies ist offensichtlich auf eine Vergrößerung des Extrazellularraums zurückzuführen als Folge eines Ödems und Gewebsverlust durch Vakuolisierung (MAHAD et al. 2008).

Die beschriebenen mitochondrialen Defekte finden sich bevorzugt in Oligodendrozyten, Axonen und Astrozyten, jedoch nicht in Makrophagen und Mikroglia. In vitro sind Oligodendrozyten anfälliger gegenüber oxidativem Stress als Astrozyten und Mikroglia bei ähnlicher Hemmung der mitochondrialen Aktivität (MITROVIC et al. 1994). Die unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber oxidativem Stress ist eine Erklärung für die Apoptose der Oligodendrozyten und die Resistenz der Astrozyten bei bestimmten Verlaufsformen der MS. Der Grund dafür liegt wahrscheinlich in der Fähigkeit der Astrozyten, ihre ATP-Produktion durch die Glykolyse zu gewinnen (ALMEIDA et al. 2001). Dadurch steigt die Laktatkonzentration in den betroffenen Hirnregionen an, was durch MRT Studien nachgewiesen werden konnte (LINDQUIST et al. 2007).

Konsequenzen für innovative Therapieansätze

Da die exakten Ursachen der Multiplen Sklerose bis zum heutigen Tag ungeklärt sind, bedarf es des vorurteilsfreien Umganges mit neuen Denkansätzen und Therapiemöglichkeiten. Umwelteinflüsse zählen neben genetischen Faktoren zu den Hauptfaktoren für das Entstehen von Krankheiten. Bei den Umwelteinflüssen nehmen Schwermetalle eine besondere Rolle ein. Sie zählen zu den schädlichsten Substanzen weltweit. Seit mehreren Jahren wachsen die Erkenntnisse über den Einfluss von Neuroinflammation, mitochondrialer Dysfunktion und Neurodegeneration für die Pathogenese und Progredienz der Multiplen Sklerose. Folgerichtig können Therapien, die auf die Mitochondrien gerichtet und neuroprotektiv sind, oder eine Kombination von neuroprotektiven und immunmodulatorischen Therapien sind, neue und korrekte Ansätze in der Therapie der MS sein (MAO & REDDY 2010). Folgende Aspekte sollten dabei berücksichtigt werden:

- Diagnose und Therapie von akuten und chronischen Belastungen mit potentiell neurotoxischen Metallen
- Diagnose und Therapie von weiteren akuten und chronischen proinflammatorischen Umweltbelastungen

- Diagnose und Therapie von akuten und chronischen neuroinflammatorischen Stimuli
- Diagnose und Therapie von sekundären Mitochondriopathien.

Bei fachkundiger Anwendung handelt es sich hierbei im Wesentlichen um risiko- und nebenwirkungsarme Diagnose- und Therapieverfahren, die im Rahmen der praktizierenden Umweltmedizin und ergänzender Teilgebiete etabliert sind. Eine Kooperation zwischen Neurologen, praktizierenden Umweltmedizinern und weiteren spezialisierten Fachärzten ist im Sinne einer innovativen Therapie der Multiplen Sklerose anzustreben.

Kontakt:

Peter Jennrich
 Facharzt für Allgemeinmedizin - Naturheilverfahren
 Direktor des International Board of Clinical Metal Toxicology
 Wissenschaftlicher Berater der Deutschen Ärztegesellschaft für klinische Metalltoxikologie
 Marienstrasse 1
 97070 Würzburg
 www.tierversuchsfreie-medizin.de

Nachweise

ALMEIDA A, ALMEIDAJ, BOLANOS JP, MONCADA S. (2001): Different responses of astrocytes and neurons to nitric oxide: the role of glycolytically generated ATP in astrocyte protection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 98(26): 15294-15299.

BAGASRA O, MICHAELS FH, ZHENG YM et al. (1995): Activation of the inducible form of nitric oxide synthase in the brains of patients with multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 92(26): 12041-12045.

BOLANOS JP, ALMEIDAA, STEWART V et al. (1997): Nitric Oxide-Mediated Mitochondrial Damage in the Brain: Mechanisms and Implications for Neurodegenerative Diseases. *Neurochem*. 68(6): 2227-2240.

BOLANOS JP, HEALES SJ, PEUCHEN S et al. (1996): Nitric oxide-mediated mitochondrial damage: A potential neuroprotective role for glutathione. *Free Radic Biol Med*. 21(7): 995-1001.

CRANER MJ, NEWCOMBE J, BLACK JA et al. (2004): Molecular changes in neurons in multiple sclerosis: altered axonal expression of Nav1.2 and Nav1.6 sodium channels and Na⁺/Ca²⁺ exchanger. *Proc Natl Acad Sci USA* 101(21): 8168-8173.

DI FILIPPO M, CHIASSERINI D, TOZZI A et al. (2010): Mitochondria and the link between neuroinflammation and neurodegeneration. *J Alzheimers Dis*. 20 (Suppl 2): 369-379.

EBERS GC, HEIGENBAUER L, DAUMER M et al. (2008): Disability as an outcome in MS clinical trials. *Neurology* 71: 624-631.

FOURNIE GJ, MAS M, CAUTAIN B et al. (2001): Induction of autoimmunity through bystander effects. Lessons from immunological disorders induced by heavy metals. *J Autoimmun*. 16(3): 319-326.

GOVERMAN J. (2009): Autoimmune T cell responses in the central nervous system. *Nat Rev Immunol*. 9(6): 393-407.

HAVARINASAB S, POLLARD KM, HULTMAN P (2009): Gold- and silver-induced murine autoimmunity-requirement for cytokines and CD28 in murine heavy metal-induced autoimmunity. *Clin Exp Immunol*. 155(3): 567-576.

INSTITORIS L, KOVACS D, KECSKEMETI-KOVACS I et al. (2006): Immunotoxicological investigation of subacute combined exposure with low doses of Pb, Hg and Cd in rats. *Acta Biol Hung (Hungary)* 57(4): 433-439.

JENNRICH P. (2007): Schwermetalle - Ursache für Zivilisationskrankheiten. Hochheim Deutschland. CO-MED Verlagsgesellschaft mbH.

JENNRICH P. (2010a): Schwermetalle als Auslöser sekundärer Mitochondriopathien. *umwelt-medizin-gesellschaft* 23(1): 44-50.

JENNRICH P. (2010b): Ursächliche Behandlung von Depressionen und Erschöpfungszuständen. *CO-MED* 07/10: 34-37.

JOHNSON AW, LAND JM, THOMPSON EJ et al. (1995): Evidence for increased nitric oxide production in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 58(1): 107.

JOU SH, CHIU NY, LIU CS (2009): Mitochondrial dysfunction and psychiatric disorders. *Chang Gung Med J (China)* 32(4): 370-379.

KOMPETENZNETZ MULTIPLE SKLEROSE (2010): Multiple Sklerose auf den Punkt gebracht [http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/de/ueber-ms, letzter Zugriff: 25.6.2012].

KUMLEH HH, RIAZI GH, HOUSHMAND M et al. (2006): Complex I deficiency in Persian multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci*. 243(1-2): 65-69.

LINDQUIST S, BODAMMER N, KAUFMANN J et al. (2007): Histopathology and serial, multimodal magnetic resonance imaging in a multiple sclerosis variant. *Mult Scler*. 13: 471-482.

LUBLIN FD, REINGOLD SC. (1996): Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 46(4): 907-11.

MAHAD D, ZIABREVA I, LASSMANN H, TURNBULL D. (2008): Mitochondrial defects in acute multiple sclerosis lesions. *Brain*. 131(Pt 7): 1722-1735.

MAHAD DJ, ZIABREVA I, CAMPBELL G et al. (2009): Mitochondrial changes within axons in multiple sclerosis. *Brain*. 132(Pt 5): 1161-1174.

MAO P, REDDY PH. (2010): Review: Is multiple sclerosis a mitochondrial disease? *Biochim Biophys Acta*. 1802(1): 66-79.

MITROVIC B, IGNARRO LJ, MONTESTRUQUE S et al. (1994): Nitric oxide as a potential pathological mechanism in demyelination: its differential effects on primary glial cells in vitro. *Neuroscience* 61: 575-585.

MUTISYA EM, BOWLING AC, BEAL MF (1994): Cortical cytochrome oxidase activity is reduced in Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 63: 2179-2184.

REGENOLD WT, PHATAK P, MAKLEY MJ et al. (2008): Cerebrospinal fluid evidence of increased extra-mitochondrial glucose metabolism implicates mitochondrial dysfunction in multiple sclerosis disease progression. *J Neurol Sci*. 275(1-2): 106-112.

SCHAPIRA AHV, COOPER JM, DEXTER I et al. (1990): Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 54: 823-827.

SCHULZ JB, MATTHEWS RT, BEAL MF (1995): Role of nitric oxide in neurodegenerative diseases. *Curr Opin Neurol*. 8: 480-486.

SEI Y, VITKOVIC L, YOKOYAMA MM. (1995): Cytokines in the Central Nervous System: Regulatory Roles in Neuronal Function, Cell Death and Repair. *Neuroimmunomodulation* 2: 121-133.

STEWART VC, HESLEGRAVE AJ, BROWN GC et al. (2002): Nitric oxide-dependent damage to neuronal mitochondria involves the NMDA receptor. *Eur J Neurosci*. 15(3): 458-464.

WITTE ME, GEURTS JJ, DEVRIES HE et al. (2010): Mitochondrial dysfunction: a potential link between neuroinflammation and neurodegeneration? *Mitochondrion*. 10(5): 411-418.