



evenwĳs



Neurodegeneratie

Dorothe Lueb

Orthomoleculair kPNI docent, Msc

themadag / bijscholing



Neurodegeneratie

Alzheimer en Parkinson

Meest voorkomende neurologische ziektebeelden

Veel Parkinson patiënten hebben Alzheimer en vice versa

Alzheimer en Dementie

In de periode 1990-2015 is het aantal patiënten met dementie flink gestegen. Voor **mannen** is het aantal patiënten in deze periode bijna **verdubbeld (96%)** en voor **vrouwen** is het aantal met **65%** gestegen.

Diagnosestelling Alzheimer door neuropsycholoog (gesprek, geheugen testen), MRI (beeld), EEG (hersenactiviteit).

Parkinson

Het absoluut aantal mensen met de ziekte van Parkinson in de periode 2015-2040 zal naar verwachting met **71% stijgen.**

Diagnosestelling Parkinson op basis van uiterlijke verschijnselen
Pas na autopsie wordt helder of het inderdaad Parkinson was.

Alzheimer



De ziekte van Alzheimer is een progressieve ziekte waarbij de hersenen aangetast worden, wat leidt tot ernstige vormen van dementie



Er is sprake van achteruitgang in het geheugen én een stoornis in tenminste één andere cognitieve functie. MRI laat hersenatrofie zien en EEG een afname van hersenactiviteit.

Daarmee weten we wat er aan de hand is, nu nog de oorzaak.....

Parkinson

Parkinson is een aandoening van CZS
gekenmerkt door het afsterven van de
dopamine aanmakende neuronen in de
substantia nigra

Substantia Nigra (zwarte kern) en het Striatum
degenereren. Beide gebieden maken deel uit van de
Basale Ganglia en de interactie tussen beiden zorgt
voor vlotte en soepele bewegingen.

Daarmee is in ieder geval helder wat het gevolg is,
Nu nog de oorzaak.....





evenwijs



De hersenen

Hoe werkt dat allemaal?



De hersenen

Hersenen bestaan uit zenuwen en hulpcellen

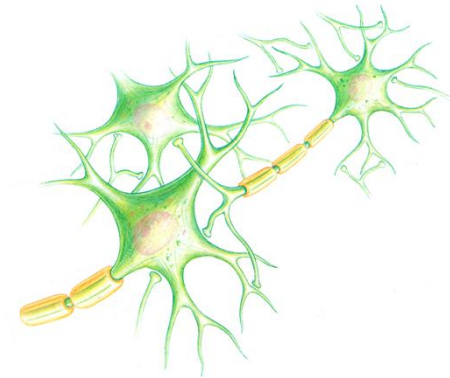
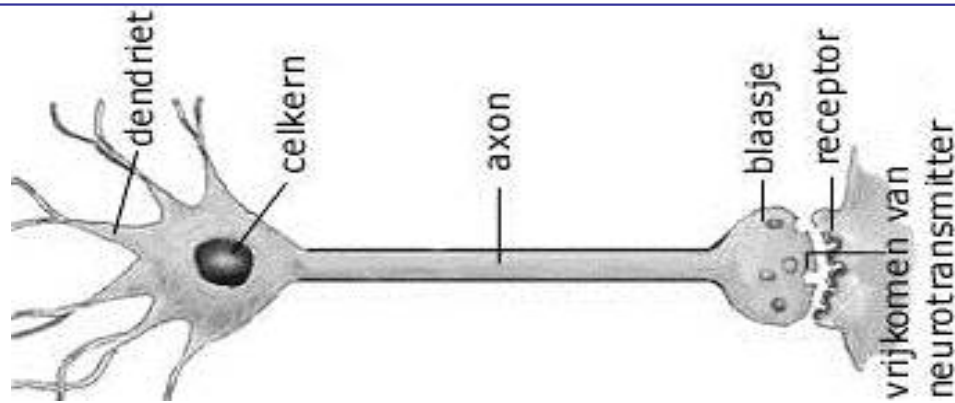
De hele boel is opgebouwd uit EPA, DHA, AA en eiwitten



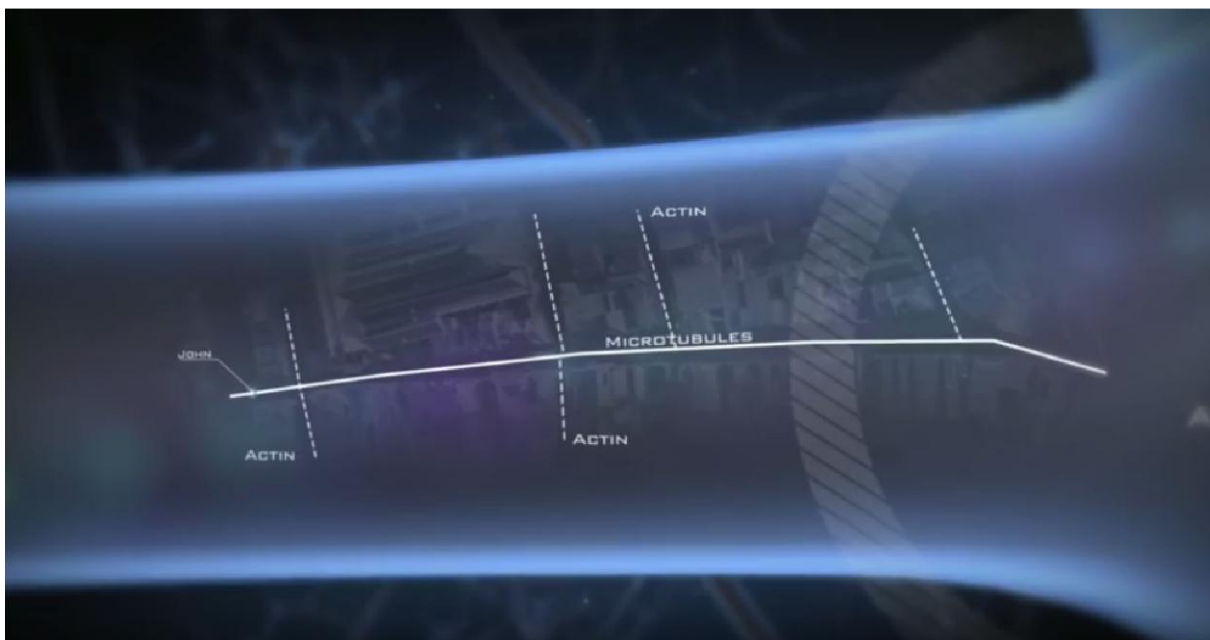
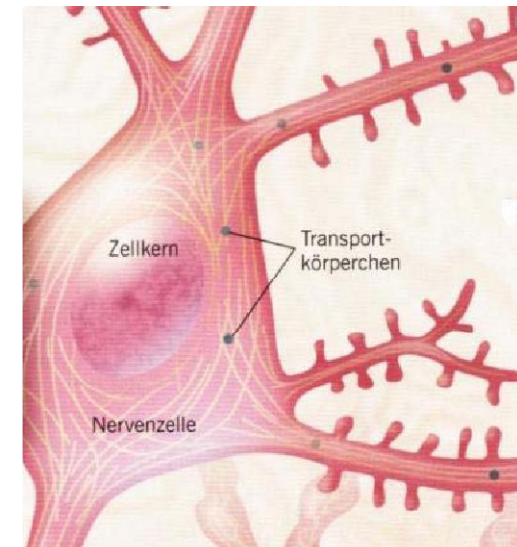
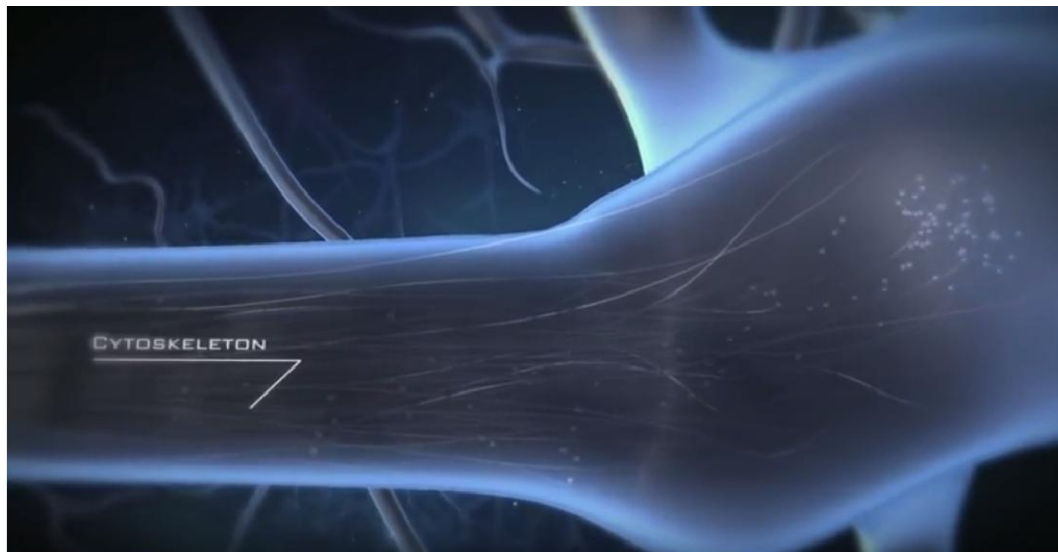
Vissen hebben water nodig

(de)hydratatie is dus ook wel een dingetje

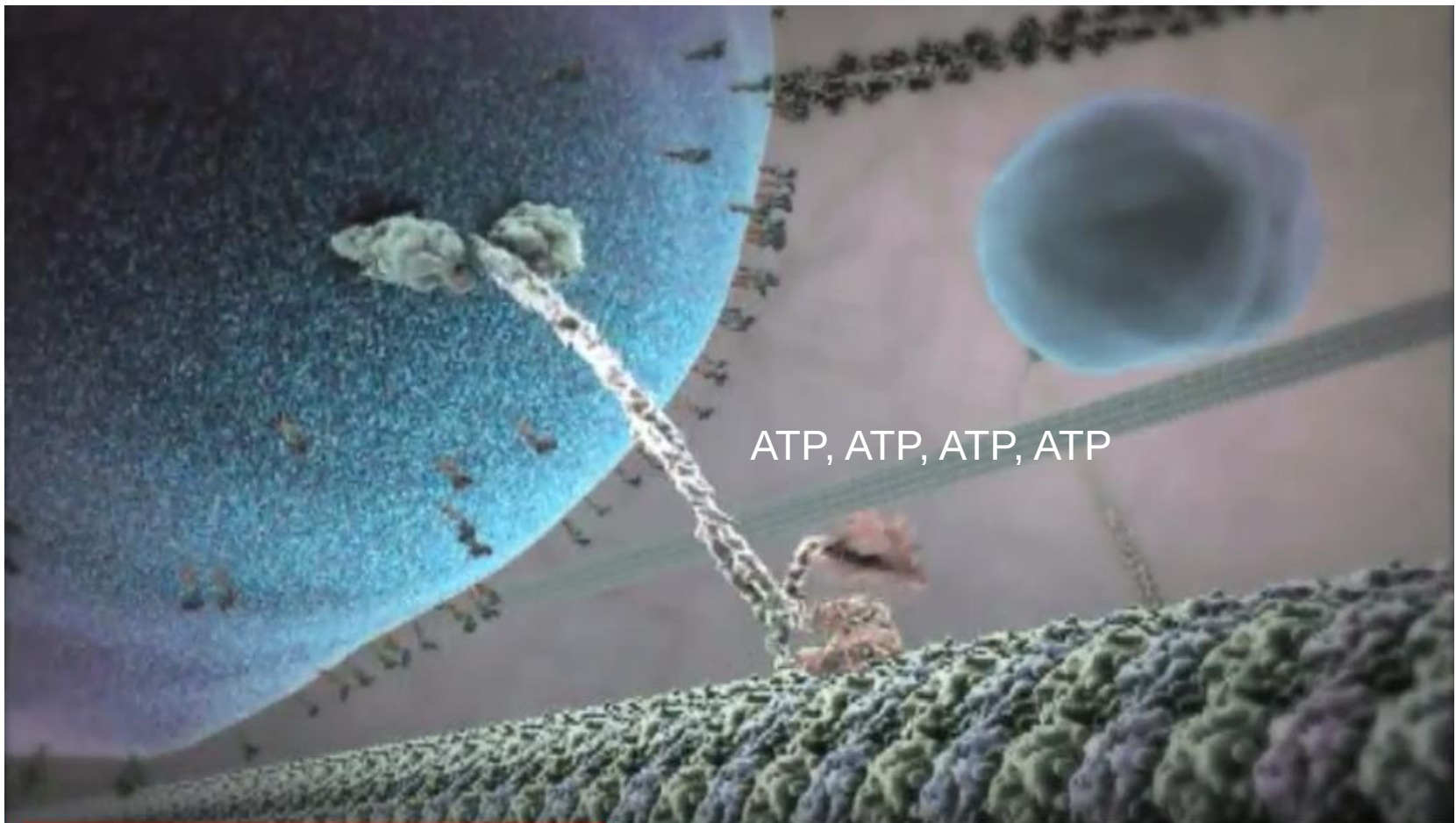
Neurotransmitter aanmaak in celkern



Transport via cytoskelet



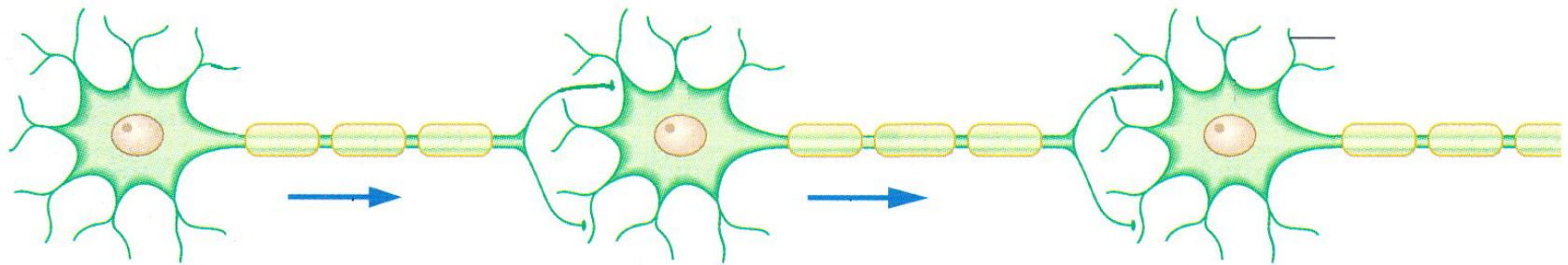
Motoneuronen trekken de last



Proteïne transport:

<https://www.youtube.com/watch?v=tMKIPDBRJ1E&t=194s>

Heen en Weer



- 1) Neurotransmitter aanmaak in celkern
- 2) Vervoer naar synaps
- 3) Signaal wordt overgedragen
- 4) Er gebeurt iets

heen



terug



Yohinori Ohsumi heeft hier in
2016 de Nobelprijswinnaar
mee gewonnen

- 1) Uiteinde maakt BDNF
- 2) BDNF signaal wordt vervoert naar celkern
- 3) Celkern weet dat het uiteinde nog wat doet
- 4) Celkern maakt de groeifactor BDNF
- 5) Zenuw gaat groeien en maakt meer verbindingen

EPA/DHA tekorten in CZS

- ↓ Dopamine vesicle pool
- ↓ Dopamine content in frontal cortex
- ↓ Dopamine content in olfactory bulb
- ↑ Dopamine content in nucleus accumbens (NA)
- ↓ Dopamine release from vesicle storage
- ↓ Normal inhibitory control over NA dopamine
- ↓ Vesicular monoamine transporter (VMAT2)
- ↓ Pre/post synaptic dopamine receptor DR2 in frontal cortex
- ↑ Pre/post synaptic dopamine receptor DR2 in NA
- ↑ Serotonin receptor (5HT2) density in frontal cortex (compensatory response)
- ↓ Glucose uptake by neurons
- ↓ Neuronal cytochrome oxidase activity
- ↓ Blood-brain barrier integrity
- ↓ Normal cerebral microperfusion
- ↓ Sodium/potassium ATPase at nerve terminal
- ↓ Fluidity at surface polar membrane
- ↓ Phosphatidylserine in cortex, olfactory bulb, and mitochondria
- ↓ Hippocampal CA1 pyramidal neuron cell body size

Deficiency of omega-3 also results in a 30-35 percent reduction in phosphatidylserine (PS) in the brain cortex, brain mitochondria, and olfactory bulb (Hamilton – Lipids 2000).

Suppletie advies: 1 – 3 gram EPA/DHA per dag

A further cell membrane synergy can be achieved by adding fat-soluble antioxidants, such as astaxanthin and other carotenoids, vitamin E and coenzyme Q10. Implementing this triple cell membrane synergy promises to bring integrative medicine closer to healing the dysfunctional brain.

Uiteindelijk draait alles om energie

Alles kost energie
Leven kost energie
Dingen doen kost energie
Dingen maken kost energie
Dingen repareren kost energie
Zelfs het energie maken kost energie

Brandstof opnemen is (dus) belangrijk
Energie kunnen maken (natuurlijk) ook
En energie sparen (soms) ook



De hersenen beheren de bankrekening

De hersenen bepalen waar het geld aan uitgegeven gaat worden
Ze nemen aan de lopende band beslissingen

Dit wel
Hier wel brandstof
Hormoon A wel
Proces A wel



Dat niet
Daar geen brandstof
Hormoon B niet
Proces B niet

De hersenen wikken en wegen
En doen wat ze kunnen

Ze doen er ALLES aan om

jou in de race

te houden



Energieschaarste

Van neuronale energieschaarste wordt je niet rustiger
Je wordt er juist beweeglijker van
Je moet 'op zoek'



Je kunt lastiger slapen (maar je voelt wél moe)
Je hoofd is druk (je denken is niet stil te krijgen)
Je zintuigen worden alerter (maar je kunt minder focussen)
Je immuunsysteem wordt ook onrustiger

Overlevingsstrategieën

Bij chronische neuronale energieschaarste ga je NIET UIT
Je gaat alleen maar MINDER AAN

Luxe en nutteloze zaken worden afgeknepen
Je systeem gaat op de overleefstand (en dat merk je wél)

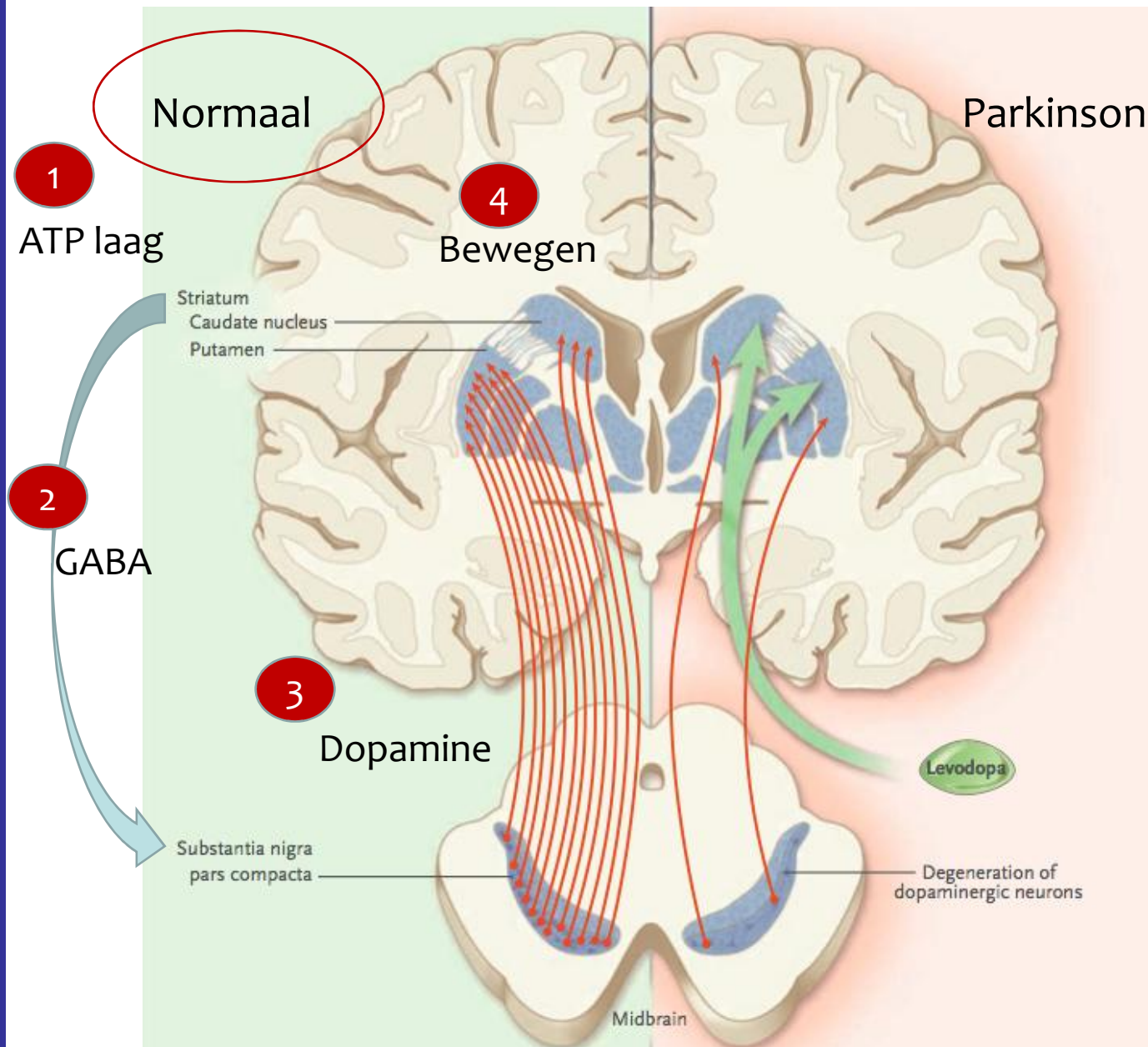
Beter pijnlijke gewrichten dan..
Beter motorische klunzigheid dan..
Beter een leer- of concentratiestoornis dan..
Beter een histamine overgevoeligheid dan..
Beter over- of ondergewicht dan..



Elke klacht en elke ziekte laat in feite zien dat je hersenen besloten hebben er écht alles aan te doen om jou te laten overleven

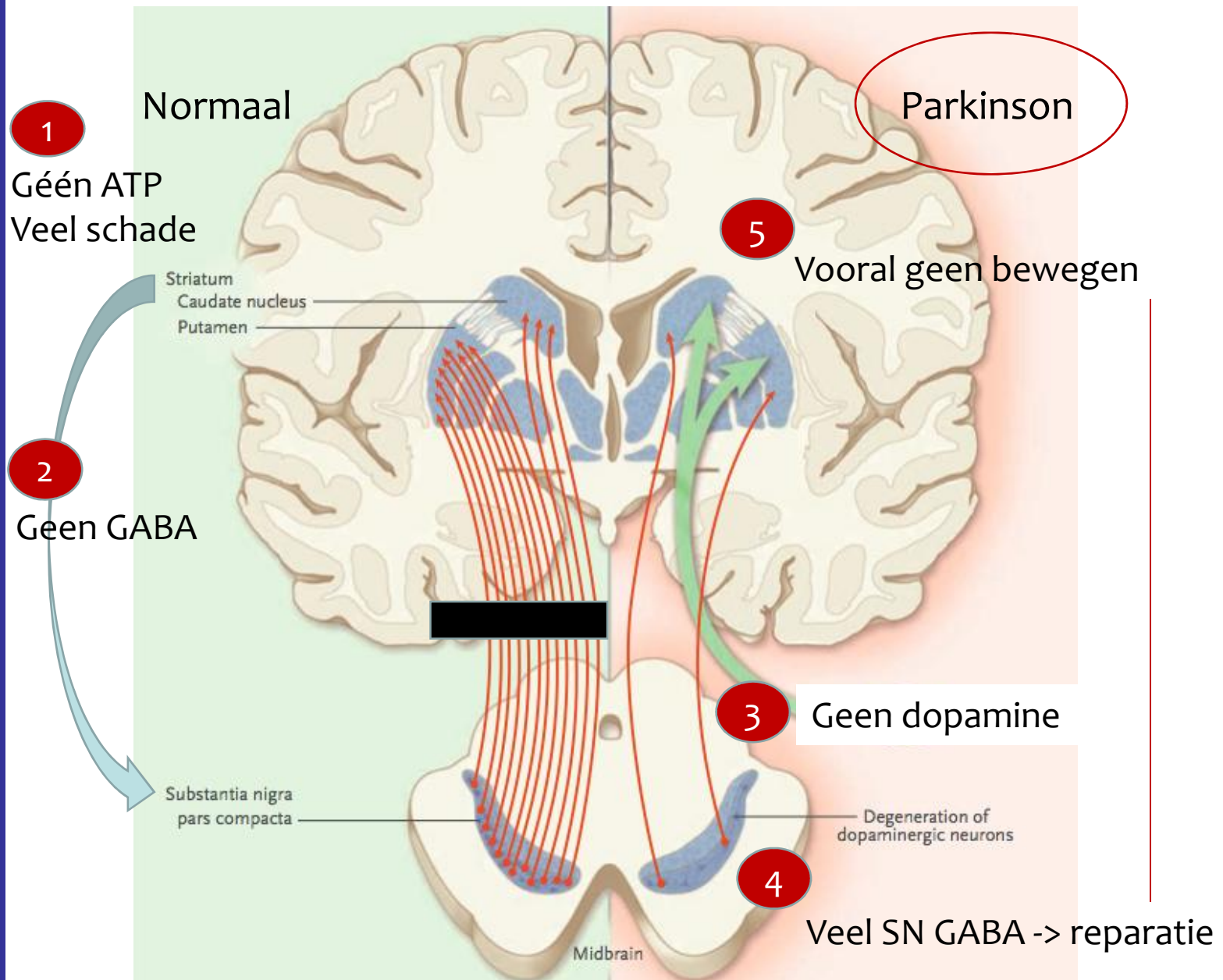
De keuze van je hersenen hoeft niet altijd jouw keuze te zijn...

ATP tekorten geven beweeglijkheid



N Engl J Med 2008;359:2468-76. Levodopa in the treatment of parkinson's disease. LeWitt P.

Schade remt beweging





evenwijs

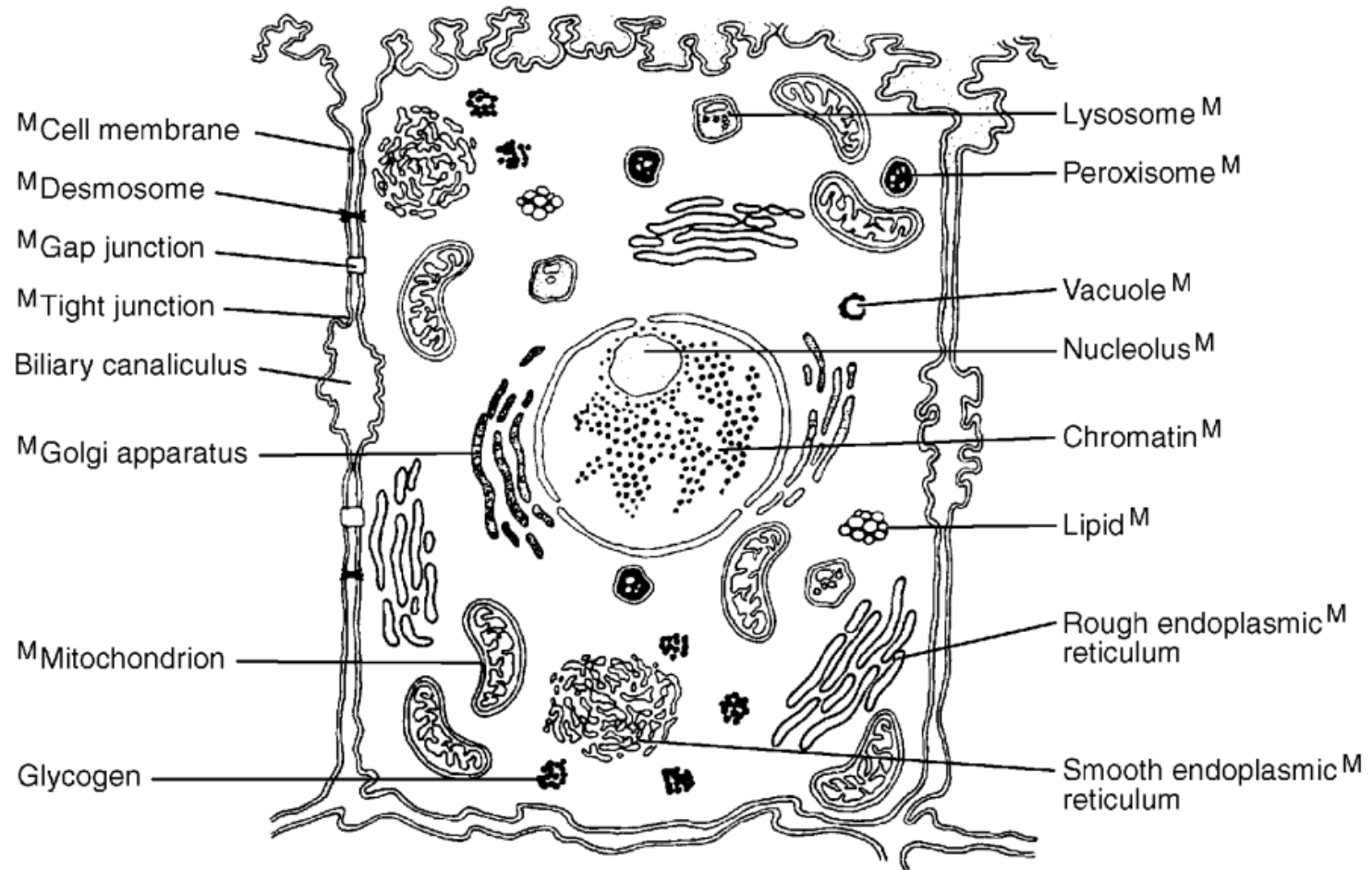


Neurodegeneratie

Hoe krijg je dat voor elkaar?

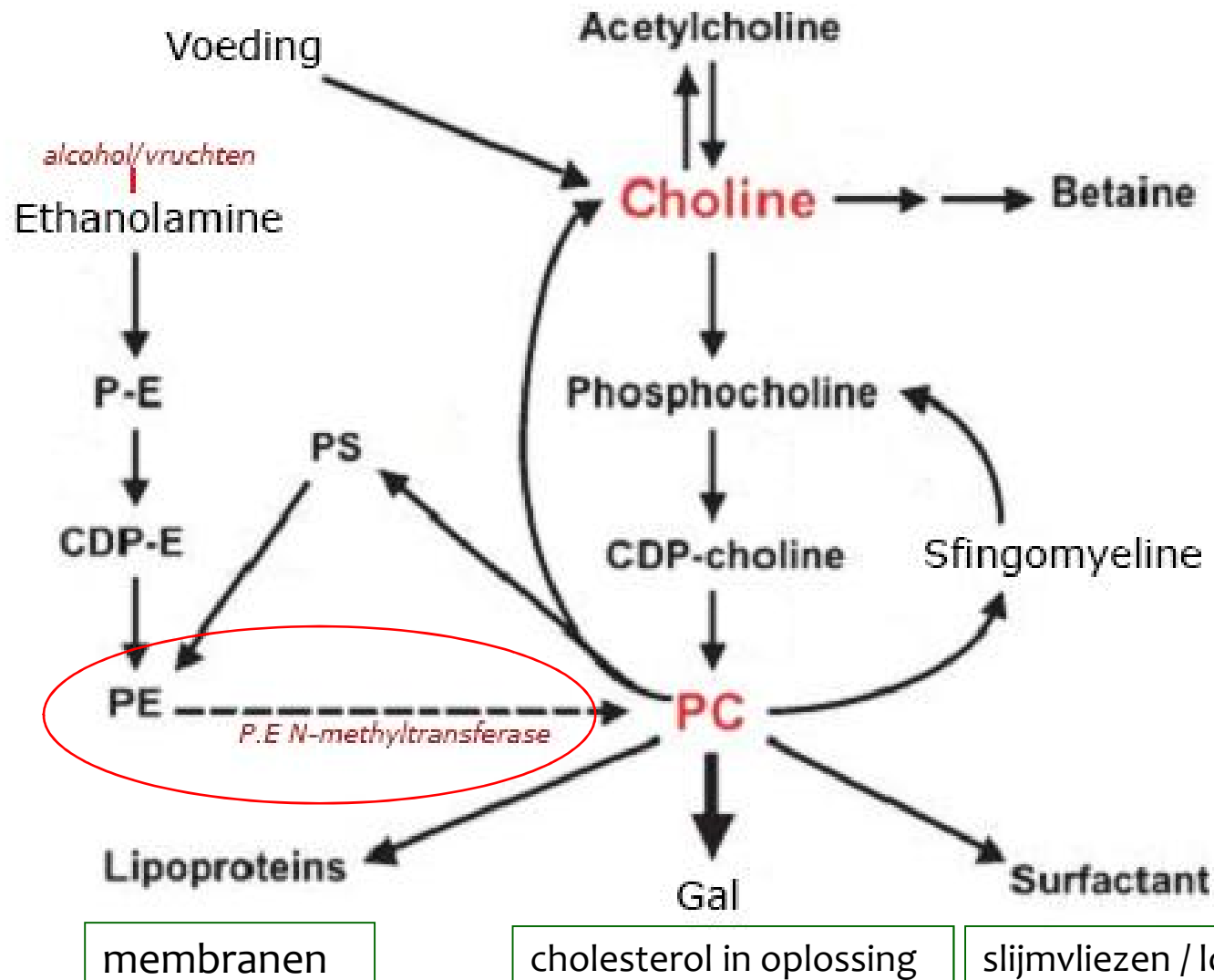


Membranen moeten oké zijn

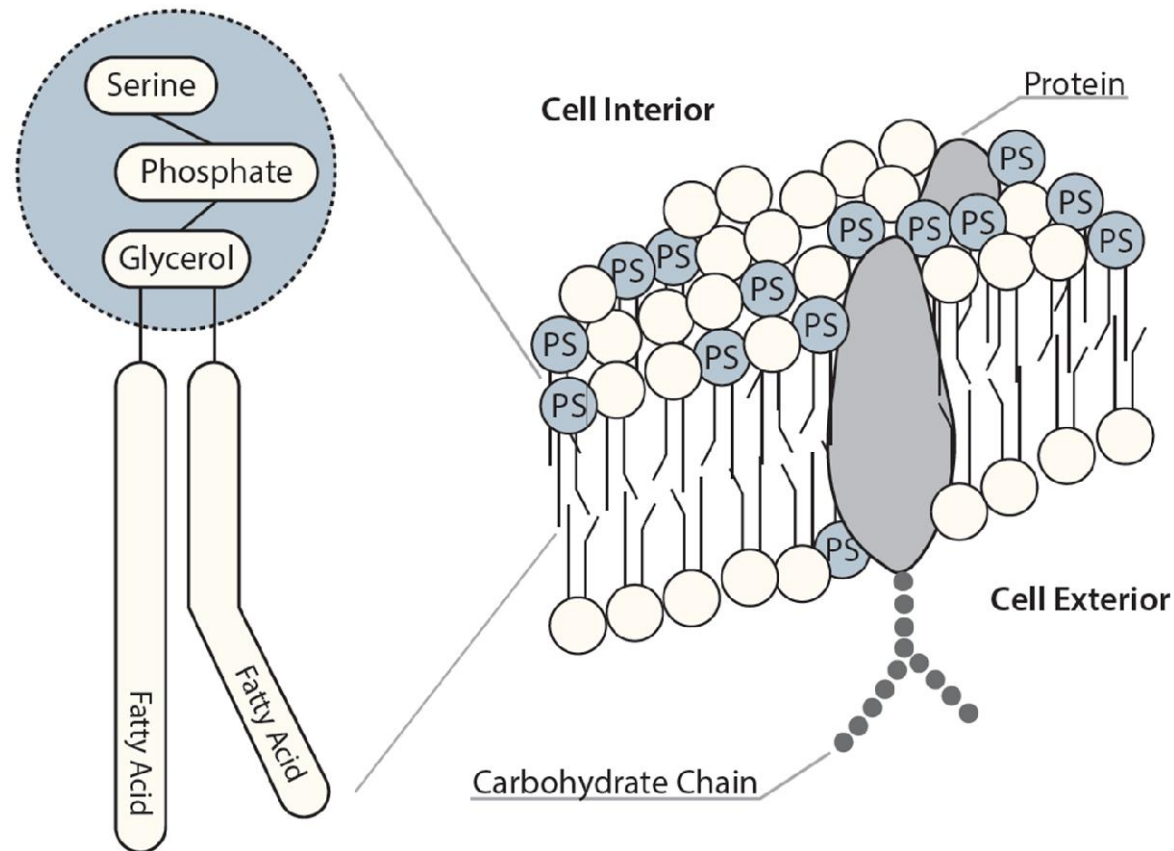


Alles met een M = afhankelijk van fosfolipiden

Phosphatidylcholine (PC)



Phosphatidylserine (PS)



In het lichaam is meer PC nodig, in de hersenen (veel) meer PS

Bij een gebrek aan PC of PS gaan membranen 'leken'

Phosphatidylserine

Phosphatidylserine (PS) is het belangrijkste fosfolipide in de hersenen. PS is ingebed in membranen en vormt samen met andere fosfolipiden de basisstructuurcomponenten. Deze membraanfosfolipiden spelen een belangrijke rol bij cel-celcommunicatie en overdracht van biochemische berichten in de cel.

PS in membranen kan verschillende enzymen activeren (proteïnekinase C, Na/K - ATPase en tyrosinehydroxylase) en de calciumopname reguleren (Chalon S, J Nutr 1998).

Generally, PS produces significant improvement in anxiety, motivation, memory, and cognition. It appears PS might modulate cortisol release in stressful situations.

PS dosing in aged rats increases dopamine release from the striatum and stimulates acetylcholine release from the cerebral cortex, in addition to preventing age-induced loss of dendritic spines in the hippocampal pyramidal neurons and atrophy of cholinergic cells in the basal forebrain (Nunzi 1989)

Van PS suppletie (300 mg/dag) is aangetoond dat het neuronale membranen, celmetabolisme en specifieke neurotransmitter systemen beïnvloedt, waaronder acetylcholine, noradrenaline, serotonine en dopamine (Crook 1991, Amaducci 1991, Cenacchi 1993)

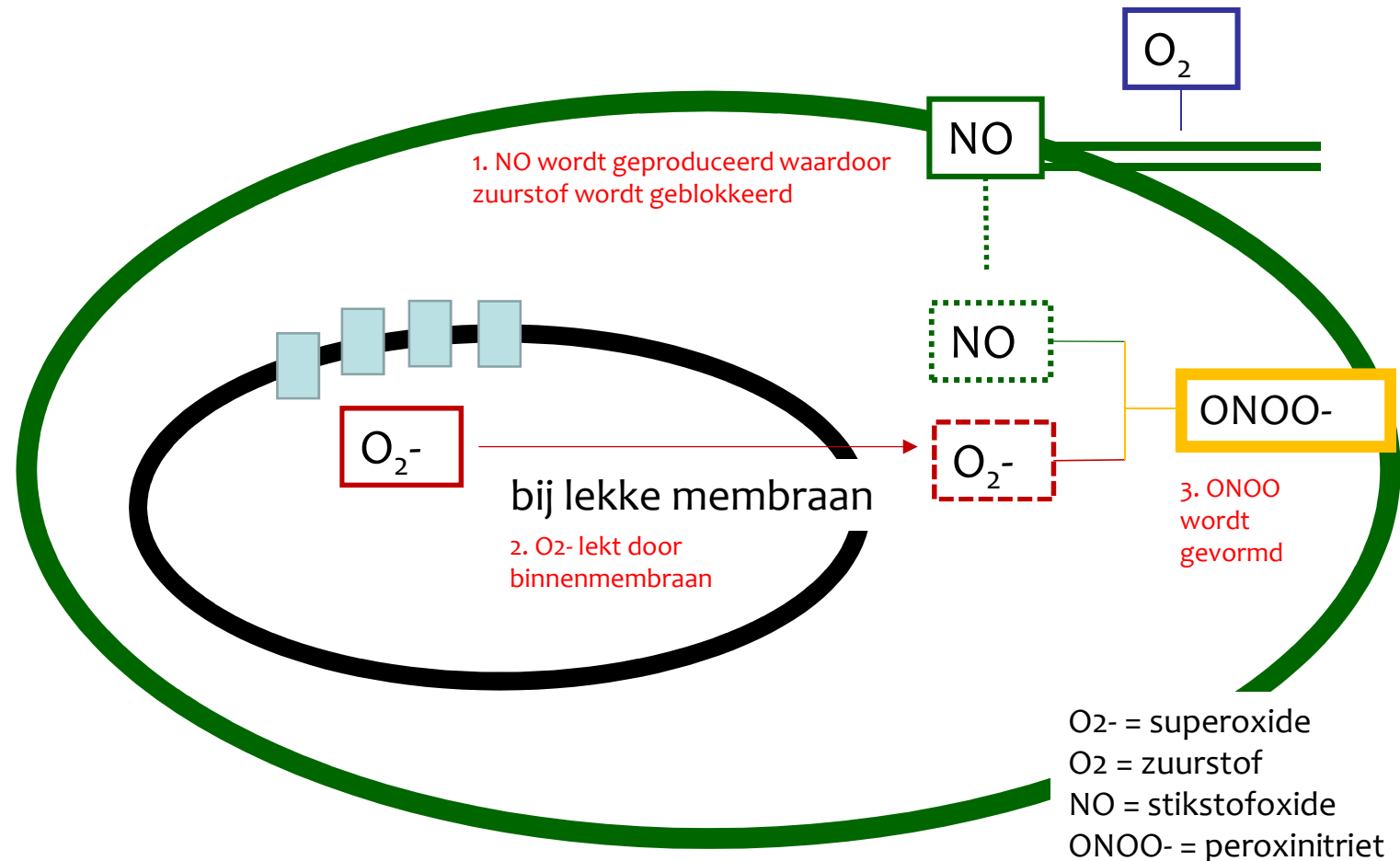
Peroxinitriet bij lekke membranen

Mitochondriën gebruiken 85% van zuurstof in cel

Ze kunnen de 'instroom' zelf blokkeren mbv stikstofoxide (NO)

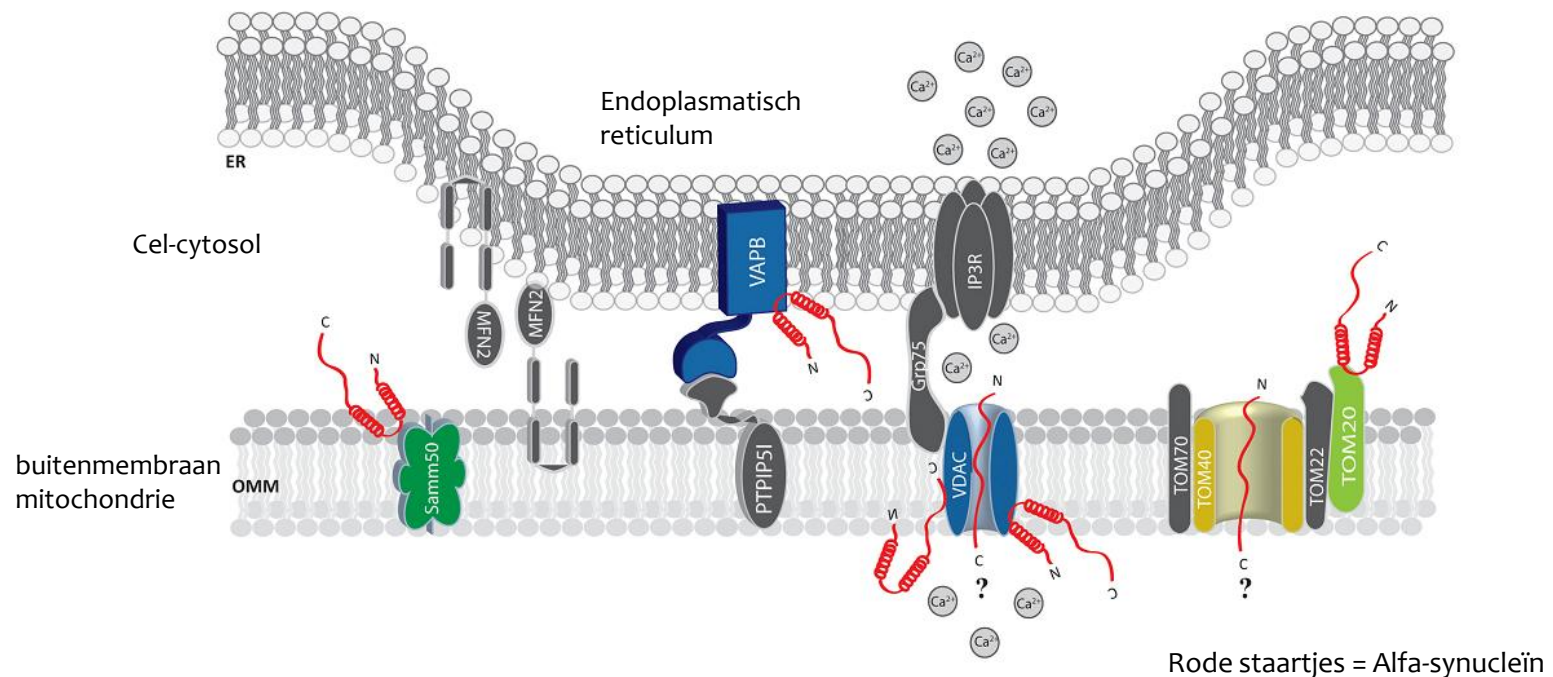
In elektronen transportketen wordt super-oxide (O_2^-) geproduceerd

De binnen
membraan
beschermen:
Vitamine E
Co-enzym Q10
PQQ



Alfa-synucleïne

Alfa-synucleïne heeft een functie bij de ATP aanmaak, bij de communicatie en de calciumuitwisseling tussen mitochondriën en het endoplasmatisch reticulum en bij het axonale transport van (neurotransmitter) signalen



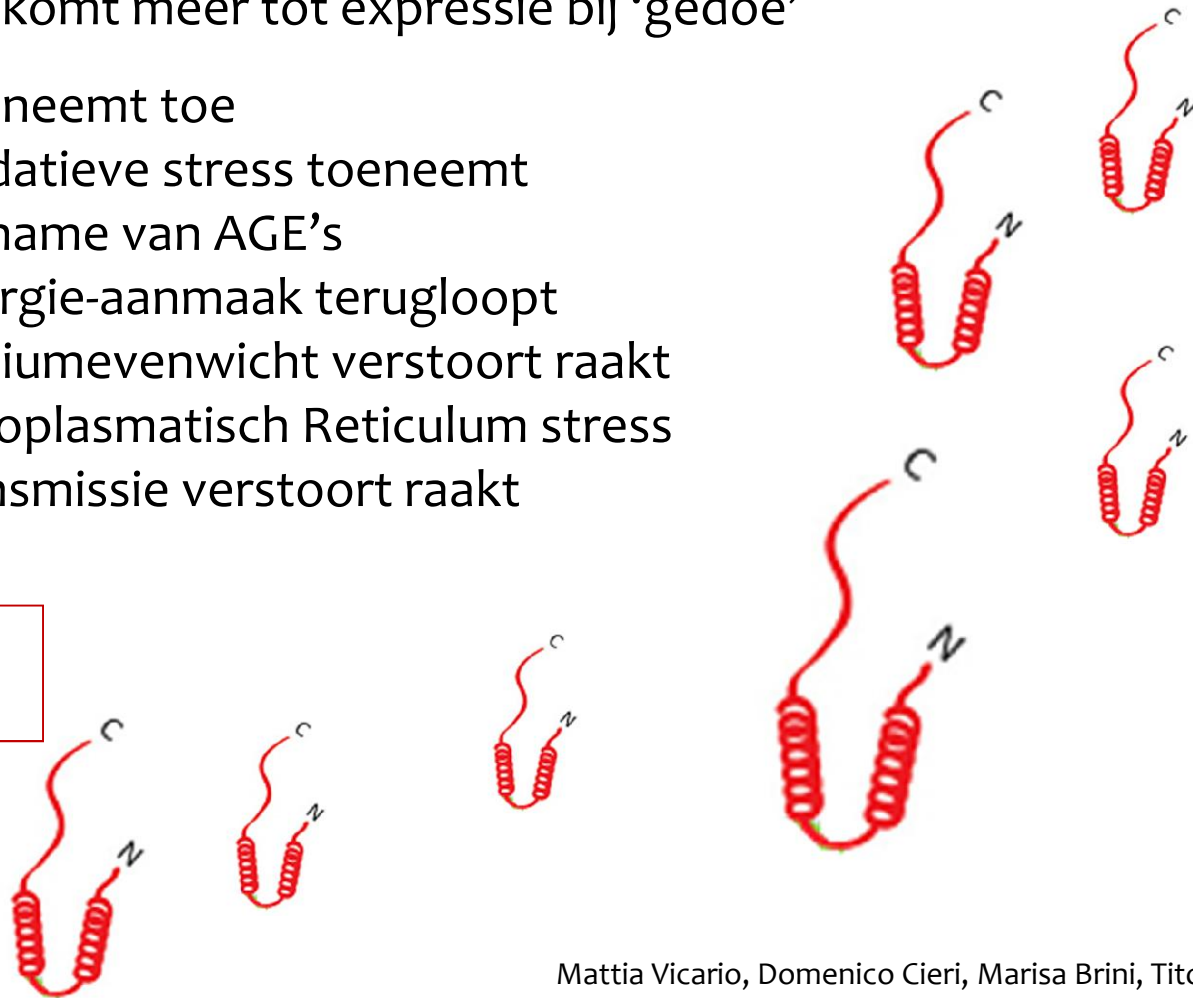
Bij lekkage meer Alfa-synucleïne

Alfa-synucleïne komt meer tot expressie bij 'gedoe'

Alfa-synucleïne neemt toe

- als oxidatieve stress toeneemt
- bij toename van AGE's
- als energie-aanmaak terugloopt
- als calciumevenwicht verstoort raakt
- bij Endoplasmatisch Reticulum stress
- als transmissie verstoort raakt

Alfa-synucleïne
beschermd



Mattia Vicario, Domenico Cieri, Marisa Brini, Tito Cali – The close encounter between alpha-synuclein and mitochondria, Frontiers in neuroscience 2018

Lewy Body's

Alfa-synucleïne clusteringen heten Lewy Body's

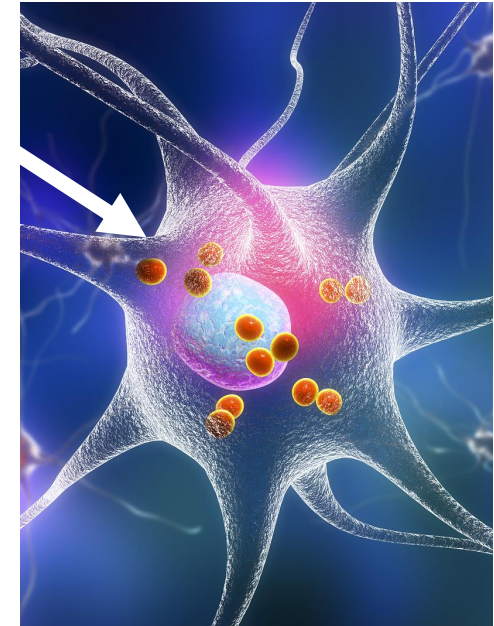
Ze komen voor bij Lewy Body Dementie (LBD),
Alzheimer en Parkinson.

Ze ontstaan agv mitochondriale dysfunctie

- mitochondriale DNA mutaties (verworven)
- aangeboren mutaties (erfelijke vorm)
- verminderde Complex 1 functie
- lekkage membranen

Ze ontstaan agv falende autofagie processen

- Pink-1 activeert Parkin die dan beschadigde onderdelen verwijdert
- Samen regelen ze de fission (vermenigvuldiging) van mitochondriën
- Samen beschermen ze mitochondriën tegen oxidatieve stress

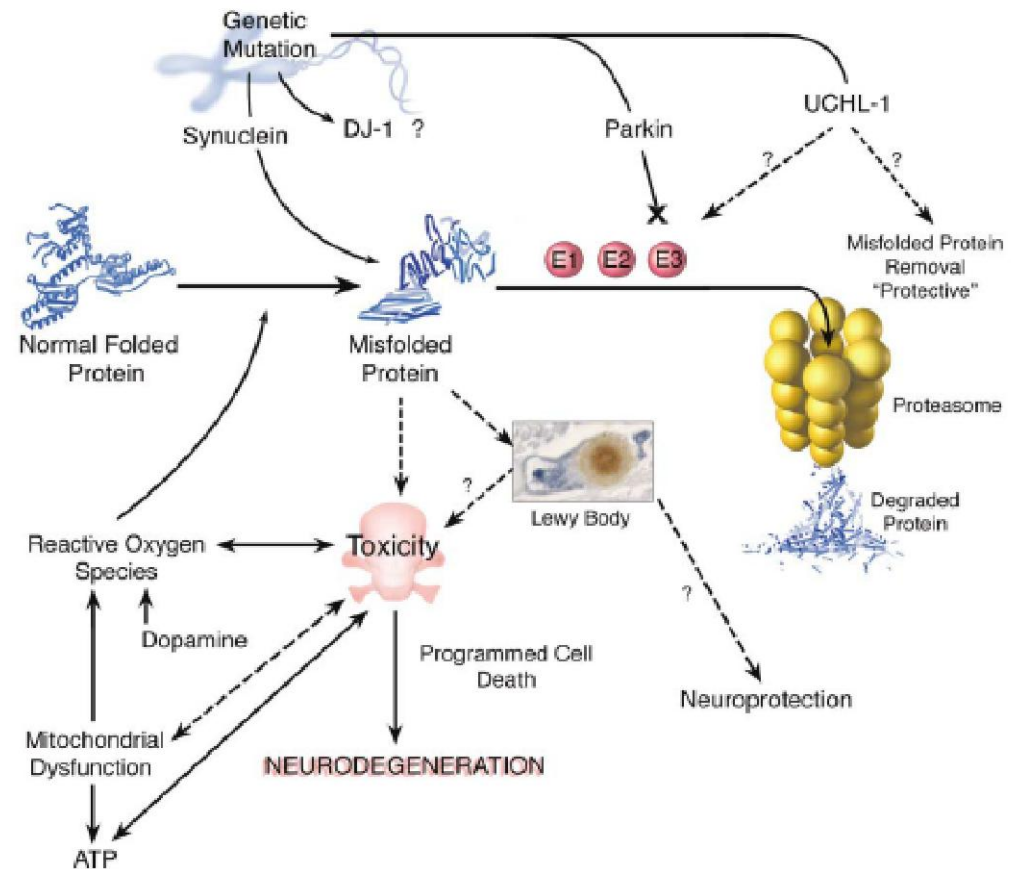


Lewy body effecten

Lewy body's beschermen neuronen tegen toxische stoffen als autofagie faalt

Ze werken dan neuroprotectief

Ze remmen helaas ook (de snelheid en aanmaak van) BDNF 'taxi's' waardoor er veel minder signalen aankomen bij de celkern (Volpicelli-Daley 2014)



Lewy body's - wat te doen?

Autofagie (opruimen van rommel en info celkern) optimaliseren

Pink-1 heeft **Serine** nodig
Parkin de **Q10** shuttle (ademhalingsketen)

*Kaneel stimuleert
Pink-1 en Parkin*

Shaltiel-Karyo 2012

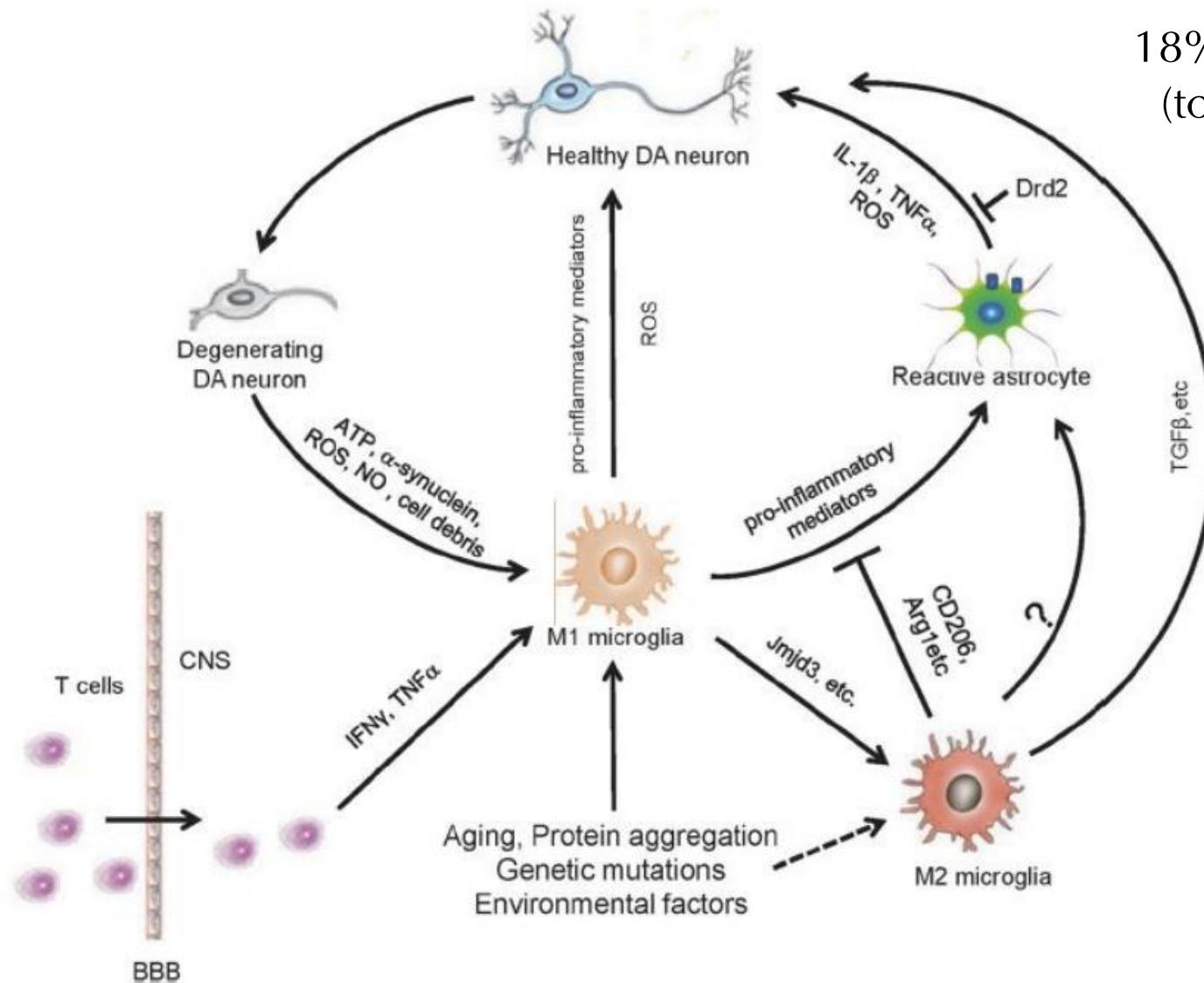
Caloriebeperking en beweging verhogen autofagie
Intermittend fasting – minder eetmomenten
Aanpassing van voeding – minder energiedichtheid
Vrijwillige beweging - moeten mag niet (contra-indicatie)

Mitochondriën en mitochondriale processen optimaliseren

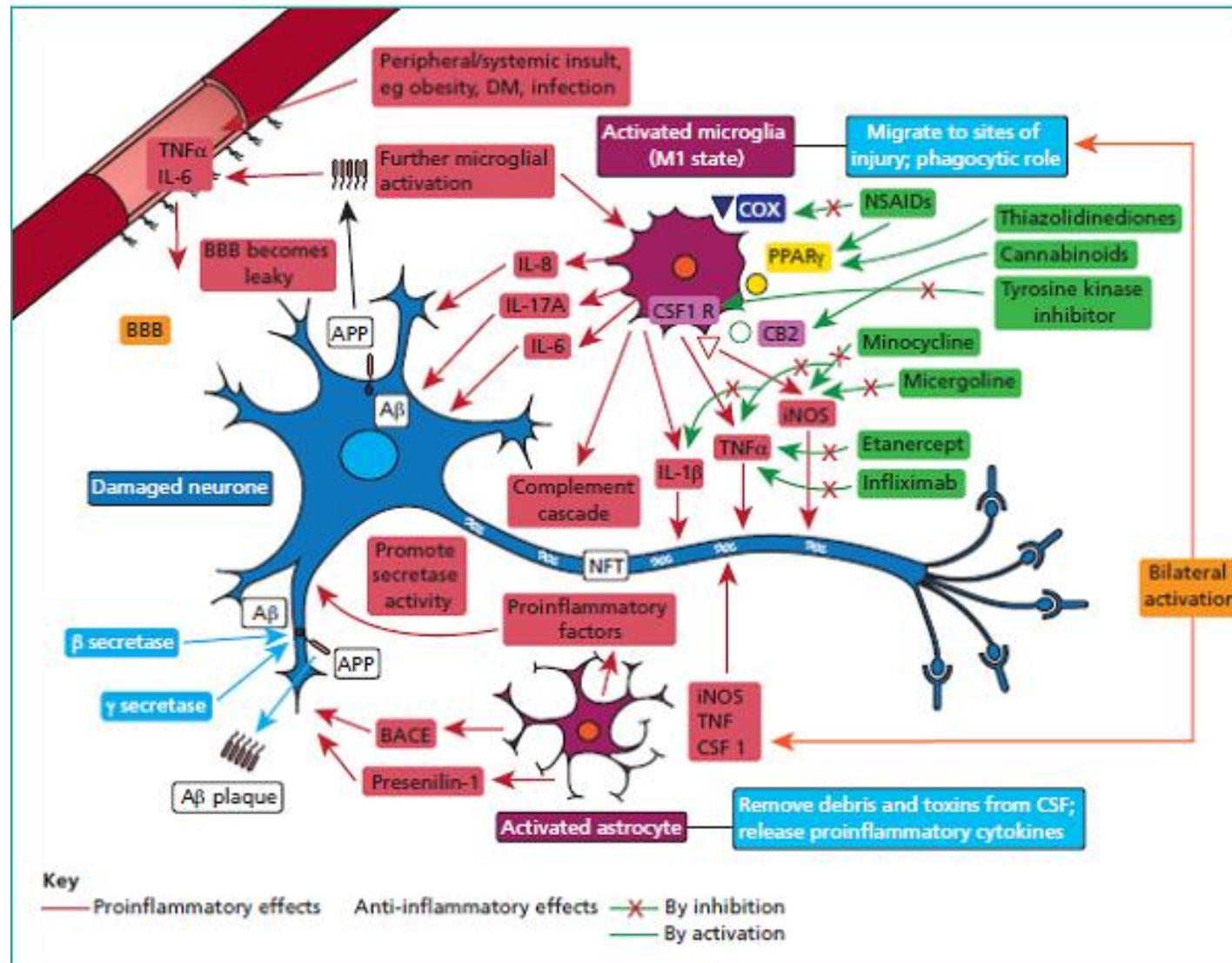
Kwaliteit verbeteren – Serine, Choline, Carnitine
Capaciteit verbeteren – Taurine, Jodium én Selenium

Natuurlijke polyaminen stimuleren autofagosomen. Japanse natto (sojapasta) maar ook andere gefermenteerde groenten bevatten polyaminen en worden nader onderzocht.

Parkinson = neuro-inflammatie



Alzheimer = neuro-inflammation



Anna Walters Evidence for neuroinflammation in Alzheimer's disease (2016)

Cannabinoïden remmen ontsteking

	Excess cerebral TNF present
Alzheimer's disease	+
Parkinson's disease	+
Huntington's disease	+
Amyotrophic lateral sclerosis	+
Septic encephalopathy	+
Traumatic brain injury	+
Stroke	+
Poor post-operative cognition	+
Poor post-chemother cognition	+
Poor post-irradiation cognition	+
Epileptic seizures	+
HIV dementia	+
Neurogenic pain	+
Viral encephalitides	+
Elevated brain glutamate	+
Lower brain glutamate	

Cannabinoids

+
+
?
?
?
+
?
?
?
+
+
+
+
+

Cannabinoïden als TNF remmer in het brein en daarmee van glutamaat

Let op: Cannabis (wiet) remt CYP2D6 -> die heb je nodig voor de omzetting van tyrosine naar dopamine en voor de detoxificatie van gewasbeschermingsmiddel en; bij dopa ziektebeelden (parkinson) kun je beter geen cannabis inzetten

Clark and Vissel Journal of Neuroinflammation (2016) 13:236

PEA is ook een cannabinoïde

PEA remt NF-kb, werkt neuroprotectief en neuroregeneratief
PEA heeft bovendien een regulerend effect op NOS

Source of pain	Study Design	n°	Regimen of m.PEA or u.m.PEA	Published Studies and Proceedings	Unpublished Studies
Lumbosclatica	Double blind, two doses, randomized, controlled m.PEA vs placebo + NSAIDs when needed	636	1st arm 300mg/day m.PEA x 21 days 2nd arm 600mg/die m.PEA x 21 days +NSAIDs when needed	Guida G et al. 2010 (42)	
Carpal tunnel syndrome in diabetic patients	Open controlled randomized m.PEA vs no treatment	40	1200mg/day m.PEA x 60 days	Assini A et al. 2010 (68)	
Carpal tunnel syndrome-course pre-and post-operative	Open controlled randomized u.m.PEA vs no treatment	50	1200mg /day u.m.PEA x 60 days		Evangelista M. 2015a
Carpal tunnel syndrome	Double blind, randomized, controlled u.m.PEA vs placebo + NSAIDs when needed	48	1200mg/day u.m.PEA x30 days + NSAIDs when needed		Zanette G 2015b
Radiculopathy (331) Osteoarthritis (54) Herpes Zoster (44) Diab. Neuropaty (32) Failed back surgery (76) Oncologic (22) Other diseases (51)	Open-label	610	1200mg/day u.m.PEA x 21 days followed by 600mg/ day u.m.PEA x 30 days (+anticonvulsant, opitoid and rescue drugs* except 90 patients)	Gatti A et al. 2012 (69)	
Low back pain	Open-label	20	1200mg/day u.m.PEA + Oxycodone x 30 days	Desso P. 2011 (70)	
Diabetic neuropathy (11) Postherpetic neuralgia (19)	Open-label	30	1200mg/day u.m.PEA + Pregabalin x 45 days	Desso P. 2010 (71)	
Diabetic neuropathy,(23) Traumatic neuropathy (7)	Open-label	30	1200mg/day u.m.PEA x 40 days	Cocito D et al. 2014 (72)	
Post stroke	Open controlled, randomized, u.m.PEA + Physiotherapy vs only Physiotherapy	20	1200mg /day u.m.PEA x 60 days followed by 600mg/ day u.m.PEA x 30 days	Parabita M et al. 2011 (73)	
Neuropathic pain induced by chemotherapy	Open label	10	1200mg /day u.m.PEA x 60 days		Spada S. 2015c
Multiple Sclerosis	Double blind, randomized, controlled u.m.PEA vs placebo	27	600mg/day u.m.PEA x 365 days	Montella S et al., 2014 (74)	
Charcot Marie Tooth	Open label	12	1200mg/day u.m.PEA x 80 days		Putzu GA. 2015d.

Wat nu te doen?

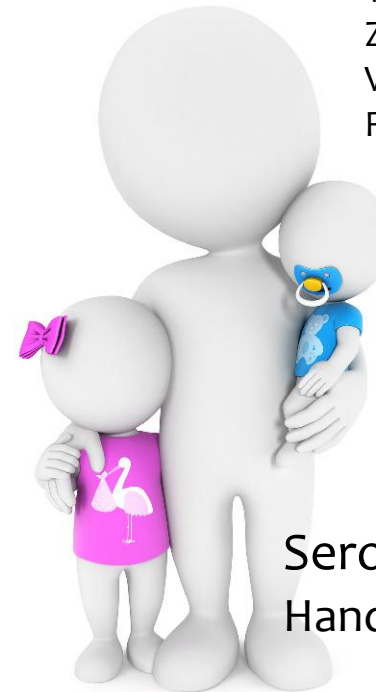
Variatie is het toverwoord

Avontuur (steeds iets nieuws)
Cognitieve uitdagingen
Dingen regelen
Nieuwsgierigheid
Beweging



Dopamine
Hersens gebruiken

en



Herhaling (hetzelfde)
Vertrouwen
Zorg voor elkaar
Verbinding
Rust

Serotonine
Handen / lijf gebruiken

Als je blijft doen wat je altijd deed
Blijf je krijgen wat je altijd hebt gekregen

Magnesium uitwendig



Zwavel en magnesium zijn beide belangrijk bij neurodegeneratieve beelden
Advies: neem dagelijks een voetenbad, de ene dag met magnesium-sulfaat de andere dag met magnesiumchloride

Tip: als je patiënt 'licht in het hoofd' of duizelig wordt van een magnesium toepassing -> laat 1 calcium innemen vóór het voetenbad*

* hij/zij neemt magnesium op via de huid maar kan niet zo snel calcium vrijzetten om het evenwicht te waarborgen



evenwĳs



Bedankt voor uw aandacht

Dorothe Lueb
Orthomoleculair kPNI docent, Msc

