

# Griep, influenza virussen, vaccins en de ziekte van Parkinson

door **Dr. S.R. Poort**

## Inleiding

Griep of influenza (Flu) is een ziekte, die door infectie met een bepaald virus wordt veroorzaakt. In ons gematigde klimaat is het een seizoensgebonden ziekte, die tijdens de koudere maanden de kop opsteekt. Virussen worden door middel van "kruisbesmetting" overgedragen van dier naar dier, van dier naar mens en van mens naar mens. Het zijn vooral vogels en varkens, die de mens besmetten.

Bij mensen wordt griep veroorzaakt door varianten van het influenza type A of het type B virus. Daarnaast zijn er nog varianten van het type C virus, maar die veroorzaken slechts verkoudheid. Type A veroorzaakt de meeste ziekten en sterfte. Influenzavirussen kunnen zich snel verspreiden, m.n. dankzij onze moderne transportmogelijkheden.

Vaak krijgen door een virusinfectie een groot aantal mensen in een bepaald gebied of land griep. Wanneer een infectieziekte in een land(streek) tot massale ziekte leidt, spreekt men van een epidemie. Wetenschappers spreken van een epidemie, wanneer in een bepaalde periode het aantal griepgevallen in een bepaald gebied het gebruikelijke aantal ziektegevallen overtreft. Er wordt dan een drempelwaarde overschreden, bijv. wanneer 10 tot 20 % van de mensen tijdens de jaarlijkse griepgolf ziek is. Wanneer een griep een groot aantal mensen wereldwijd treft, ontstaat een pandemie (1-6). Dan heeft men met een onbekend en ernstig virus te maken, waar nog geen vaccin voor beschikbaar is. Een pandemie heeft een groot aantal zieken en doden tot gevolg. In de afgelopen eeuw waren er drie grote pandemieën: in 1918, 1957 en 1968, resp. de Spaanse, de Aziatische en de Hongkong griep (58).

De meeste griepvormen manifesteren zich als respiratoire virusziekten. Respiratoire virussen infecteren de bovenste luchtwegen, waardoor koorts, rillingen, buikgriep en een loopneus, keelpijn, hoofdpijn en waterige ogen ontstaan. Meestal heeft men dan met een seizoensgriep te maken, die bij mensen zonder andere chronische klachten vrij snel weer over gaat. Elk jaar krijgen ongeveer 820.000 Nederlanders griep (58). Wanneer de virussen zich in de luchtpijp, in diepere luchtwegen en in de longen nestelen, kunnen ernstige ziekten bij de griep ontstaan, vooral bij mensen met een chronische ziekte, bij jonge kinderen en bij ouderen.

Influenzavirussen kunnen soms ook de hersenen infecteren en aanleiding geven tot neurologische ziekten als encefalitis (7-10). Daarom moeten we ons afvragen, wat er bekend is over infecties in relatie tot de ziekte van Parkinson (ZvP).

Daarbij moeten we ons verdiepen in de volgende vragen:

- Wat zijn virussen nu eigenlijk?
- Hoe zijn ze opgebouwd?
- Wat zijn hun eigenschappen?
- Hoe zijn virusinfecties te bestrijden?
- Welke risico's brengen vaccinaties in het algemeen met zich mee?
- Wat zit er in de vaccins?
- Wanneer moet er gevaccineerd worden?
- Wat is er bekend over het vaccineren bij parkinsonpatiënten?
- In hoeverre zijn virussen betrokken bij de totstandkoming en progressie van de ziekte van Parkinson en andere parkinsonismen?
- In hoeverre verergeren aanwezige stoffen in het vaccin de progressie van de ziekte van Parkinson en andere parkinsonismen?
- Welke behandelingen zijn bij parkinsonpatiënten toepasbaar na een griepvirusinfectie?

Met deze informatie kunnen patiënten met de ziekte van Parkinson en parkinsonismen, in nader overleg met de neuroloog, een afweging maken, zich, afgaande op de omstandigheden van een komende griepgolf, al of niet te laten inenten.

## Virussen: hun opbouw en eigenschappen

Een virus is opgebouwd uit genetisch materiaal, DNA of RNA en is omgeven door een eiwitmantel (Fig. 1). Virussen hebben geen eigen stofwisseling en zijn volledig aangewezen op de machinerie van een gastheer cel.

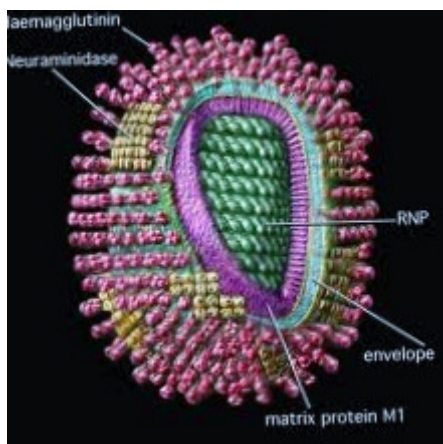


Fig. 1 Opbouw van een virus. RNP met het genetisch materiaal RNA, de omhullende eiwitmantel met H(emagglutinine) en N(euominidase)

Influenzavirussen worden ingedeeld op basis van twee eiwitten op de eiwitmantel (fig. 1 en 2):

a . Hemagglutinine (H) en b . Neuraminidase (N).

ad a . **Hemagglutinine** :

Het H eiwit vervult twee functies:

1 . met dit eiwit kan het virus zich aan de doelwitcel ("gastheer cel"), die geïnfecteerd wordt, binden via een receptor ("ontvanger") stof. De bindende stof op het celoppervlak van iedere H zit aan het eind van het molecuul en is een bijzonder suikermolecuul, sialzuur (fig. 4 ),

2 . het H deel helpt bij het transport van het genetisch materiaal , het DNA of RNA van het virus in de gastheer cel (fig. 3). Dit genetisch materiaal gaat zich snel vermenigvuldigen en daarmee ook het virus. De naam Hemagglutinine is afkomstig van het vermogen van de rode bloedlichaampjes om met behulp van dit eiwit samen te klonteren ( te agglutineren). Er bestaan 16 subtypes, aangeduid met H1 t/m H16. Alleen de hemagglutinines, H1, H2 en H3, komen in de menselijke griepvirussen voor.

Influenza A virus infects a host cell

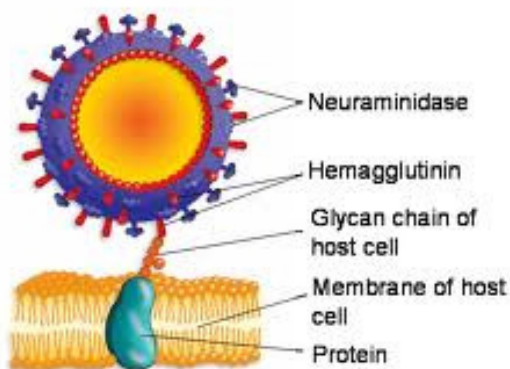


Fig. 2 Binding van virus aan gastheer cel via Hemagglutinine; loskoppeling via Neuraminidase

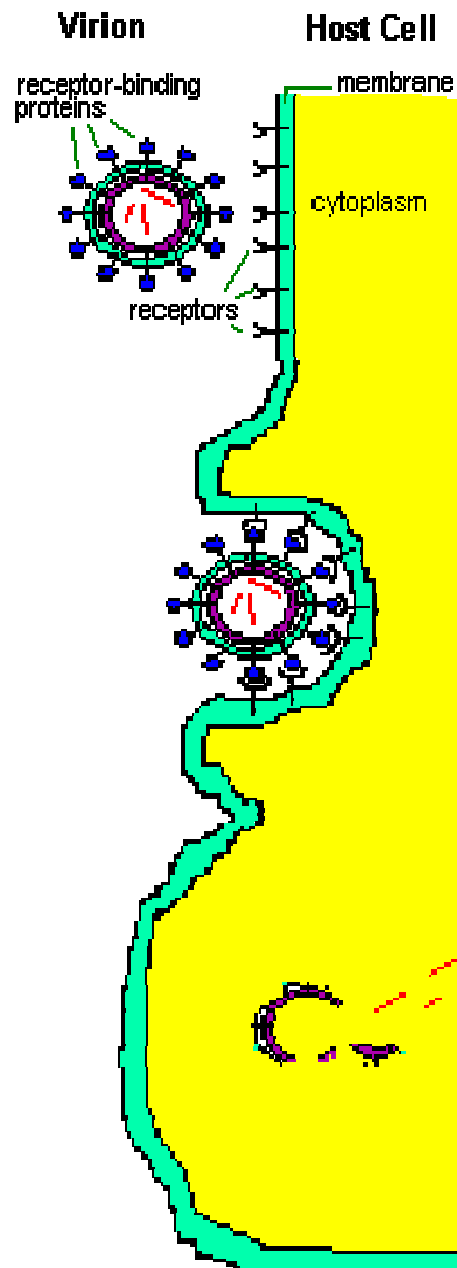


Fig. 3 Het naar binnenloodsen en vrijkomen van virus DNA of RNA (rood ) vanuit het virus naar de gastheer cel

ad b . **Neuraminidase:**

De letter N staat voor het eiwit Neuraminidase, dat eveneens op de eiwitmantel van een virus aangetroffen wordt (fig.1 en 2). Dit eiwit werkt als een enzym om de binding met receptoren op het celmembraan van de gastheer te verbreken. Neuraminidase knipt een sialzuur – suiker (fig.4) van een membraaneiwit los, waardoor de vermenigvuldigde virusdeeltjes zich loskoppelen van de gastheer cel en zich door het lichaam kunnen verspreiden . Tevens verhindert Neuraminidase, dat de nieuw ontstane virussen samenklonteren. Er bestaan 9 subtypes , aangeduid met N1 t/m N9. Alleen de subtypes N1 en N2 zijn bij besmetting en epidemieën bij de mens betrokken.

## Eigenschappen van influenzavirussen

De combinatie van een subtype H met een subtype N bepaalt de eigenschappen van het influenzavirus. Beide eiwitten, H en N, kunnen als gevolg van een mutatie in het erfelijk materiaal kleine veranderingen ondergaan en nieuwe variaties aan griepvirussen doen ontstaan, die weer overdraagbaar zijn. Tevens kunnen er door kruisbesmetting nieuwe variaties in H en/of N ontstaan of oude variaties terugkeren. De meeste van de nieuwgevormde varianten veroorzaken seizoensgebonden griepvormen. Tijdens en na het doormaken van een griep bouwt het lichaam afweer op tegen het veranderende subtype. Een volgende infectie met dat subtype zal minder ernstig verlopen door de eerder opgebouwde immuniteit in het lichaam.

De veranderingen in het virus zijn er de oorzaak van, dat jaarlijks nieuwe vaccins tegen het virus moeten worden ontwikkeld. Meestal zijn de kleine veranderingen in de H en N subtypen vrij onschuldig. Sommigen zijn juist erg agressief en verantwoordelijk voor het uitbreken van een grieppandemie of epidemie. Zo bestaat het virus, dat de Spaanse griep veroorzaakte rond 1918 uit een variatie binnen de subtype combinatie H1N1, dat wereldwijd verantwoordelijk was voor miljoenen slachtoffers.

Ook de Mexicaanse griep uit 2009 lijkt veroorzaakt te zijn door een combinatie van verschillende H1N1 stammen, aangeduid als het pandemische 2009 influenza A (H1N1) virus. Aanvankelijk verklaarde de World Health Organization (WHO) deze griep tot een pandemie, maar trok deze verklaring al na vijf maanden in. Het bleek een milde vorm, die relatief weinig slachtoffers eiste. Deze H1N1 variant heeft men voor het eerst bij varkens aangetroffen. Het is niet duidelijk of deze virusvariant al of niet eerder bij vogels is ontstaan en door kruisbesmetting van vogel op de mens is overgebracht. De meeste wetenschappers zeggen nu, dat het virus in de vogelwereld geboren is, net als de H1N1 variant, verantwoordelijk voor de Spaanse griep (58).

## Grieppreventie en virusbestrijding

Veel mensen onderschatten de gevaren van griep. Griep wordt vaak met een onschuldige verkoudheid verward. Veel mensen zijn zich er niet bewust van, dat griep soms dodelijk kan zijn.

Over het algemeen gaat een griep vanzelf over door het immuunsysteem van het lichaam zelf. In de eerste anderhalf tot twee levensjaren ontwikkelt zich een basaal immuunsysteem, dat veel virale infecties aan kan.

Om het infectiegevaar tegen een heersend virus te voorkomen, kan men preventief te werk gaan door inenting met een specifiek vaccin, als er tenminste al een vaccin beschikbaar is. Het vaccin wordt door middel van een injectie in de bovenarm toegediend, vandaar men in de volksmond wel van een griep prik spreekt. Door de regelmatige veranderingen in het genetisch materiaal en het gemak van overleving van de nieuwe virusvarianten moeten elk jaar weer nieuwe vaccins ontwikkeld worden. De nieuwe vaccins moeten werkzaam zijn tegen de varianten, waarvan de WHO vermoedt, dat ze volgend jaar zullen toeslaan. In ongeveer twee weken tijd worden door de vaccinatie voldoende antistoffen aangemaakt om infecties het hoofd te bieden. Men heeft uitgerekend, dat in het algemeen het aantal ziektegevallen door vaccinaties met ongeveer 70 – 80 % is teruggelopen.

Mocht men toch getroffen worden door een griepvirus of er dreigt een epidemie of pandemie uit te breken en is er nog geen vaccin beschikbaar, dan kan men een **antiviraal middel** innemen, als het immuunsysteem niet tegen de infectie opgewassen is. Tamiflu (fig. 4) als voorbeeld van een niet – specifieke virusremmer, ook wel neuraminidase – remmer genoemd, is dan geschikt (72).

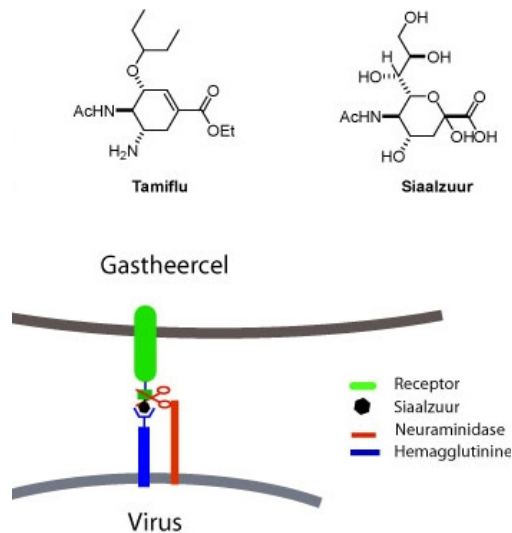


Fig. 4 Structuur van de virusremmer Tamiflu en het eindstandige Sialzuurmolecuul

Tamiflu bootst de structuur van het sialzuur – suiker na (fig. 4) en bindt in het actieve centrum van Neuraminidase. Dit middel remt de Neuraminidase-activiteit af, zodat de verspreiding van de ontstane virussen in het lichaam voor een belangrijk deel tegengegaan wordt en er geen andere cellen door de nieuw gevormde virussen besmet kunnen worden. Zo kan men voorkomen, dat geïnfecteerde lichaamscellen andere cellen gaan besmetten. Het is wel belangrijk, dat deze remmers zo snel mogelijk, nadat ziekteverschijnselen zich voordoen, worden ingenomen, in ieder geval binnen 48 uur. Niet alle virussen kunnen met deze antivirale middelen bestreden worden vanwege resistentie. Een bijkomend voordeel is een geringere overdracht van virussen op ander mensen.

Aan mensen voor wie het doormaken van een echte griep extra risico's met zich meebrengt, wordt geadviseerd, zich ieder jaar te laten vaccineren. Gangbare risicogroepen zijn ouderen, jonge kinderen en chronisch zieken. Wanneer er op grond van de samenstelling van het vaccin twijfel bestaat over het al of niet vaccineren wordt aangeraden om contact op te nemen met een arts of specialist.

## Vaccinaties

### Algemeen

Bij een seizoensgriep zijn er nauwelijks complicaties na inenting met een specifiek ontworpen vaccin (5). Een vaccinatie verhoogt de specifieke afweer tegen bepaalde ziekten. Soms leiden vaccinatiecampagnes onder bepaalde bevolkingsgroepen tot een verhoogd risico op het verergeren van een ziekte of het oplopen van een sterftcijfer door bijwerkingen, bijv. bij mensen, die in de gezondheidszorg werken of bij patiënten met een chronische ziekte (5). De symptomen betreffen acute en chronische klachten, die bij verschillende mensen nogal uiteenlopen. De meeste acute klachten als koorts en verkoudheid komen binnen een dag of drie op, en trekken gauw weer weg. Behalve luchtwegklachten komen soms allergieën, vermoeidheid, slecht slapen, maag/darmklachten, emotionele klachten, klachten aan het centrale zenuwstelsel en ontwikkelingsstoornissen voor. Soms komen de klachten pas na een aantal weken tevoorschijn en bij uitzondering zelfs pas na jaren (58).

## ***Inhoudsstoffen in een vaccin***

Wat zit er nu eigenlijk in een vaccin? Men voegt z.g. adjuvantia [ook wel immuunhelpers genoemd (71)] toe om o.m. de efficiëntie van het vaccin te verhogen en om de hoeveelheid virusdeeltjes per vaccin te beperken. Voor een vaccin zonder adjuvantia is relatief veel entstof nodig – in vergelijking met een geadjuveerd vaccin zelfs ongeveer zesmaal zoveel. Door de langzame methode van het kweken op bebroede kippeneieren is de grote hoeveelheid, die vooral bij een pandemie nodig is, niet snel te verkrijgen. Daarnaast voegt men stoffen toe om de houdbaarheidsduur te verlengen.

Bij het uitbreken van een pandemie produceert een fabrikant een z.g. voorlopig vaccin (het pre-pandemisch vaccin) om zo snel mogelijk een nieuw vaccin te ontwikkelen op basis van een bestaand virus. Uiteindelijk is het te hopen, dat het nieuwe vaccin werkt en zo weinig mogelijk bijwerkingen heeft. De WHO beoordeelt na het testen op een kleine groep gezonde mensen de veiligheid en effectiviteit van het vaccin, voordat het vaccin op de markt komt.

In ieder vaccin komen biologische en chemische bestanddelen voor:

De biologische bestanddelen zijn ofwel levende, verzwakte virussen, gedode virussen of onderdelen van virussen, alsmede het voedingssubstraat, de bevruchte kippeneieren, bestemd voor groei en vermenigvuldiging van het virus.

De chemische bestanddelen van een injectievloeistof in een griepvaccin zijn stoffen, die vrij algemeen in vaccins voorkomen.

Hoewel dus niet alle vaccins exact dezelfde ingrediënten in dezelfde concentratie bevatten, komt men meestal in het adjuvans (op olie – in water –basis) tegen:

- a . **ethyleenglycol**, een antivriesmiddel;
- b . **formaldehyde**, een stof, die bij hogere concentraties kankerverwekkend kan zijn (35);
- c . **aluminium**, een metaal, dat als een zout – of baseverbinding in het vaccin zit om de werking van het vaccin te versterken. Een nadeel kan zijn, dat hersencellen aangetast worden (36,42). Aluminium is, in tegenstelling tot vele andere metalen, niet bij biologische processen betrokken. Het is een wijd verspreid neurotoxisch metaal, dat belangrijke enzymatische functies remt en bijwerkingen heeft (59), bijv. een beïnvloeding van processen, die normaliter door andere noodzakelijke metalen als ijzer, magnesium, zink of calcium verlopen. Er zijn al studies bekend, waarin een blootstelling aan aluminium met neurodegeneratieve aandoeningen als de ziekte van Alzheimer en A.L.S. (amyotrofe laterale sclerose) in verband wordt gebracht (59). Aluminium lijkt o.a. ook verantwoordelijk voor een overactivering van het hersenimmuunsysteem, de microglia-cellen (zie later in dit artikel) (71)
- d . **thimerosal (thiomersal)**, een kwikverbinding (ethylmercurythiosalicylaate), die desinfecterend werkt om bacteriegroei tegen te gaan. Deze stof leidt tot een verhoogd risico op een ontwikkeling van de ziekte van Alzheimer en A.L.S. (amyotrofe laterale sclerose) (59). Kwikverbindingen bleken in de hersenen langzamer afgebroken te worden dan in het bloed, omdat de halfwaardetijd in de hersenen veel langer is dan in het bloed (64).

Kinderen kunnen door deze stof in hun ontwikkeling gedragsveranderingen gaan vertonen, die aan autisme doen denken (34). Bij kinderen komen toxische stoffen als kwik extra hard aan, omdat het immuunsysteem nog niet in voldoende mate ontwikkeld is. Over het algemeen wordt aangenomen, dat , wanneer een stof giftig is voor volwassenen, deze stof ongeveer tienmaal zo giftig is voor mensen in de groei (57). Evenals aluminium leidt ook kwik tot een overactivering van de microgliacellen (71);

e . **neomycine en streptomycine**, twee antibiotica, die allergische reacties kunnen geven (37);

f . **squaleen** (57), een vetzuur, dat in natuurlijke vorm aangetroffen wordt. Deze stof kan mogelijk tot klachten leiden als arthritis (57), geheugenverlies (42), concentratiestoornissen, chronische hoofdpijn, vermoeidheid, ademhalingsproblemen, chronische darmklachten, huiduitslag, nachtzweeten, maar vooral het risico tot het krijgen van bepaalde auto-immuunziekten (41,56,57) en van neurologische ziektes als A.L.S. (amyotrofe laterale sclerose) (42).

In diermodellen leidde in sterkere mate een combinatie van squaleen met aluminium, zoals we die in het vaccin aantreffen, tot enige achteruitgang van het geheugen (42).

Bijna tien jaar geleden werd verondersteld, dat toevoeging van squaleen aan een vaccin (het anthrax vaccin) immunogene eigenschappen zou bezitten op grond van de vorming van squaleen-antilichamen bij de mens. Patiënten met squaleen – antilichamen in hun bloed zouden een verhoogd risico lopen op het krijgen van het zogenaamde Persische Golf Oorlogssyndroom(39). Dit syndroom ging samen met neurologische afwijkingen als cognitieve dysfuncties en bewegingsstoornissen (43).

Verder wordt onder de chemische index nog op zichzelf niet-giftige toevoegingen aan het vaccin vermeld:

**h . dinatriumfosfaat,**

**i . natriumchloride,**

**j . magnesiumchloride,**

**k . polysorbaat 80 (Tween 80 4,86 mg; ref.57)) of soms sorbitantrioleaat , beiden als algemene stabilisatoren zonder bijwerkingen,**

**l . kaliumchloride,**

**m . kaliumdihydrogeenfosfaat,**

**n . gehydrolyseerde eiwitten,**

**o . natriumdeoxycholaat,**

**p . octoxynol 10,**

**q . daronrix.**

Dierexperimenteel heeft men waargenomen, dat deze stoffen (h t/m q) op zichzelf veilig lijken te zijn met geen of nauwelijks bijwerkingen. Het gebruik van een combinatie van die stoffen in een vaccin kan elkaars activiteit echter nadelig versterken en een schadelijk effect in het lichaam teweegbrengen (71). Een goed inzicht in de inhoudsstoffen in een vaccin is vereist om uit te maken er met vaccins niet ontoelaatbare risico's genomen worden. Voor wetenschappers blijft de vraag centraal staan, hoe de kwaliteit van leven na inenting bij verschillende risicogroepen zoals kinderen, ouderen en chronische zieken ( bijv. de ziekte van Parkinson en parkinsonismen ) met dergelijke inhoudsstoffen zal zijn (57).

## Griepvirussen, vaccins en de ziekte van Parkinson (ZvP)

### Inleiding

Zowel de influenzagolf van de Spaanse griep (7) als de Mexicaanse griep (3) leek bij een groot aantal patiënten gepaard te gaan met neurologische aandoeningen, zoals lethargische encephalitis (73). Oorspronkelijk staat dit bekend als Von Economo's encefalopathie, een epidemische slaapziekte (27). Bij deze patiënten kwamen regelmatig parkinsonsymptomen voor zoals tremoren, stijfheid van spieren, vertraagde fysieke en mentale reacties, abnormale oogbewegingen en dubbelzien (12,13). Er zijn thans twee stammen van influenza virussen bekend, H1N1 en H5N1, waarbinnen varianten beschreven zijn, die een verhoogd risico op de ontwikkeling van de ZvP geven. Dit betekent nog niet, dat een besmetting met deze varianten de ziekte van Parkinson veroorzaken (13). Dat geldt ook voor afzonderlijke inhoudsstoffen in vaccins, zoals bijv. aluminium, squaleen, kwikverbindingen. Wat betreft de relatie met de ziekte van Parkinson en kwikopslag, is gebleken, dat er in bloed bij dertien van de veertien onderzochte parkinsonpatiënten detecteerbare concentraties aan kwik aangetroffen werden, die niet aanwezig waren bij veertien gezonde proefpersonen (62). Hoewel nog niet onderzocht, maar waar wel rekening mee gehouden moet worden, is de invloed van de kwikopslag in de hersenen, die dat met zich mee kan brengen, gelet op de verlengde halfwaardetijd van kwikverbindingen in hersenen in vergelijking met die in het bloed (62).

## Virussen en vaccins. Invloed op de ontwikkeling van de ziekte van Parkinson en op de progressie van de ziekte

Hoewel de exacte oorzaken van de ZvP nog niet helder zijn, dragen potentiële factoren als veroudering, genetische aanleg en toxische stoffen uit bijv. de voeding of het milieu, maar soms ook bepaalde virusvarianten of inhoudsstoffen van een vaccin, bij aan specifieke kwetsbaarheden in de hersenen. Recente wetenschappelijke inzichten duiden al op drie belangrijke mechanismen, die in interactie met elkaar, bij de ontwikkeling van het ziekteproces betrokken zijn en elkaar over en weer beïnvloeden (64,65), nl\*.

1. mitochondriale stoornissen en de daarmee samenhangende oxidatieve stress, eerder uitgebreid beschreven (32,54),
2. neuroinflammatie, ontstekingsreacties via activering van de zogenaamde microgliacellen (14-19),
3. een achteruitgang van het zogenaamde ubiquitine – proteasomaal systeem (UPS) (32,74) (fig. 5 en fig. 6).

### **Ad 1 Oxidatieve stress/mitochondriale stoornissen**

Hersencellen van de substantia nigra (SN), die dopamine aanmaken, zijn extra gevoelig voor oxidatieve stress door uiteenlopende risicofactoren, die in een delicate balans met elkaar verkeren (18,32). Dit mechanisme is eerder uitgebreid in twee artikelen aan de orde geweest (32,54). Samenvattend kunnen we zeggen, dat erbij oxidatieve stress door toxische of genetische invloeden een mitochondriale stoornis in de energiestofwisseling plaatsvindt. Endogene of exogene oxidatieve stimuli leiden tot een ontsporing en de vorming van diverse vrije radicalen. Deze vrije radicalen brengen op hun beurt grote schade toe aan DNA, aan membranen (met name lipiden), eiwitten en

daarmee aan de hersencellen (31). De radicalen ontwrachten het UPS (zie ad 3) en daarmee het ontstaan, de opeenhoping en aggregatie van ontvouwde eiwitten, waaronder het alpha-synucleïne (64). Mitochondriale stoornissen spelen daarin een hoofdrol (52), met name in de electronentransportketen van deze “krachtcentrales” (54).

### ***Ad 2 Neuroinflammatie : ontstekingsreacties van de microgliacellen na een virale infectie of na een vaccinatie***

Het verhoogde risico door oxidatieve stress blijkt nog toe te kunnen nemen door ontstekingsreacties als gevolg van infecties met virusvarianten. Door een virusinfectie komt in de micro-omgeving van de hersenen een soort hersen –specifiek immuunsysteem in actie, een activering van de zogenaamde microgliacellen (69).

Een infectie met een vogelvirusvariant binnen de stam H5N1 gaf vooral op lange termijn neurologische complicaties (28,29). De H5N1 virusvariant bleek in hersenweefsels voor te komen. Na de infectie drong dit virus via de maag door in het centrale zenuwstelsel en in hersengebieden, die na beschadiging o.a. tot de ZvP aanleiding gaf (30). Dit verband werd nog eens onderstreept met de waarneming in experimenten met muizen: Na infectie bij de muizen met de H5N1-variant waren soms Parkinson symptomen of eigenschappen van Alzheimer te zien. Hersencellen van muizen, die met het H5N1 virus geïnfecteerd waren, produceerden een overmaat van het eiwit, alpha-synucleïne in vergelijking met hersencellen, afkomstig van muizen, die niet besmet waren. Dit eiwit is in geaggregeerde vorm een belangrijk bestanddeel van de Lewy Bodies (LB'S), die bij parkinsonpatiënten in de dopamine-producerende cellen van de substantia nigra (SN) aangetroffen wordt. Deze geaggregeerde vorm van alpha-synucleïne activeert o.a. de zogenaamde microgliacellen tot de eetcellen, die op hun beurt nieuwe hersencellen aanvallen en vernietigen, waardoor de voortschrijding van de ziekte doorgaat (33).

Microgliacellen zijn kleine cellen, die in de hersenen verspreid zijn rond de zenuwcellen. Ze beschermen enerzijds het zenuwstelsel. Anderzijds ruimen ze na activering overbodig materiaal op. Microgliacellen handhaven een evenwicht in de micro-omgeving van de hersengebieden als de substantia nigra tussen de ontstekingsbevorderende en anti - ontstekingsmiddelen, waardoor neuronale dopamine - producerende hersencellen overleven (31). Geactiveerde microgliacellen ruimen als een soort “eetcellen” schadelijke stoffen, bacteriën of virussen uit de hersengebieden op. Ze produceren uiteenlopende krachtige stoffen als de cytokinen, die tot ontstekingen in de hersenen aanleiding geven (14,19). Ze zijn betrokken bij processen, zoals oxidatieve stress, die de dopaminerge cellen in de substantia nigra (SN) doden (15,16,17,53). De krachtigste giftige stoffen, die geactiveerde microgliacellen kunnen produceren, zijn de excitotoxinen bijv. glutamaat (71) door een overstimulering van het systeem. Sommige vaccins kunnen ook via dit speciale immuunsysteem dergelijke schadelijke effecten teweegbrengen, m.n. door stoffen als kwik en aluminium en excitotoxinen(71).

Samenvattend kunnen we stellen, dat een virusvariant of een vaccin verantwoordelijk kan zijn voor het op gang brengen van een keten van reacties op het neurale immuunsysteem. Het activeert de microgliacellen tot ontstekingsreacties en oxidatieve stress en kan in belangrijke mate aan de ontwikkeling van de ZvP bijdragen (15,70).

### **Ad 3 Het UPS (Ubiquitine Proteasomale Systeem)**

Een derde mechanisme, dat bij neurodegeneratieve processen als de ZvP betrokken is, is een achteruitgang van het ubiquitine proteasomale systeem (UPS) (65,66). Er is sprake van een stoornis in het aansturen van de eiwitafbraak in hersencellen, m.n. in de substantia nigra (SN). Daardoor hopen eiwitten als alpha-synucleïne en andere eiwitten zich in de cel op, ontvouwen zich als gevolg van een genetische of toxische beschadiging en rijgen zich aaneen. Dit proces wordt in de cellen van de SN zichtbaar als Lewy Bodies (LB) (51). Ook virusinfecties kunnen hieraan meewerken (45-51).

Iedere cel wordt gestuurd door een balans van verschillende eiwitten. Die balans wordt bepaald door de verhouding tussen de aanmaak en afbraak. Een goed gecontroleerde afbraak heeft een belangrijke regulerende functie. Eiwitafbraak is daarin opmerkelijk selectief. In een cel bevinden zich eiwitten, die in halfwaardetijd variëren van enkele minuten tot weken. Een van de manieren om selectief eiwitten af te breken is om dat eiwit eerst te "oormerken" met ubiquitine. Dit aanstuurmechanisme bij de eiwitafbraak heet ubiquitinatie. Ubiquitine is zelf een klein eiwit en opgebouwd uit 76 aminozuren. Ubiquitinatie is een energieafhankelijk en selectief gebeuren. Een eiwit met één of meerdere "ubiquitine-vlaggetjes" staat op de nominatie om vernietigd te worden. Na deze markering wordt het eiwit met ubiquitine herkend door de afbraakmachine van de cel, het proteasoom, een groot eiwitcomplex (fig. 5) en afgebroken tot aminozuren, de oorspronkelijke bouwstenen van de eiwitten. De ubiquitines worden daarbij gerecycled om opnieuw eiwitten te markeren voor afbraak. Een of meerdere ubiquitines wordt door drie enzymen (E1, E2 en E3), gekoppeld aan het af te breken eiwit (fig. 6). Er zijn bij parkinsonpatiënten genetische afwijkingen geïdentificeerd in het E3 ubiquitine ligase proteïn 3 gen (ook wel Parkin genoemd), en in het UCHL gen, die aan de ontwikkeling van de ZvP bijdragen (fig. 6) (55,65,66).

Een mutatie in het Parkin - gen is er dan o.a. verantwoordelijk voor, dat een eiwit als alpha-synucleïne niet in voldoende mate met ubiquitines bezet is en daarom niet meer afgebroken wordt door UPS. Tevens hopen toxische stoffen uit de omgeving of in het lichaam zich in hersencellen op en dragen samen met de genetische afwijking(en) bij aan de ontwikkeling van de ZvP (50).

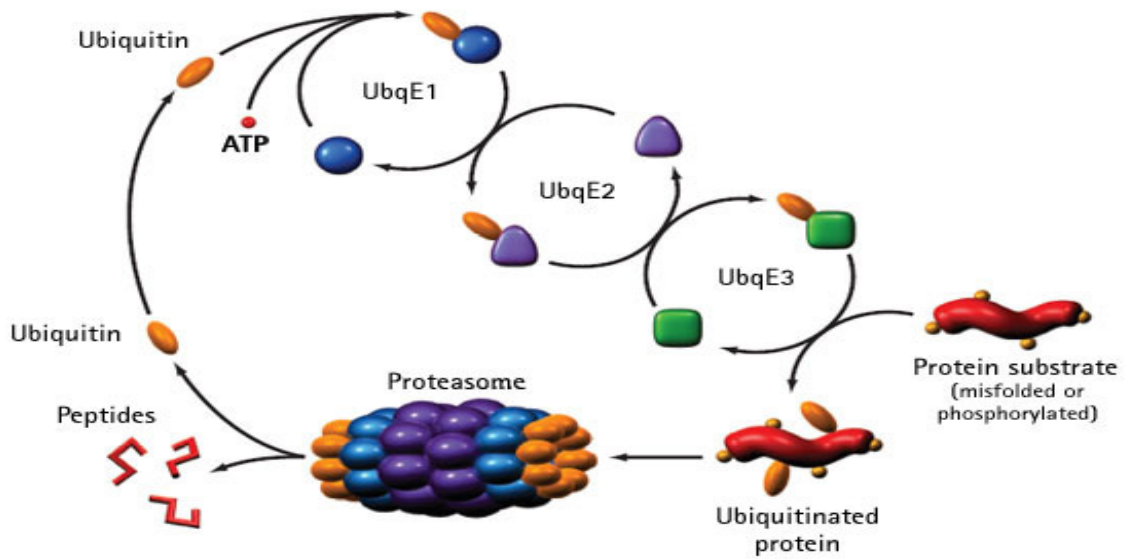
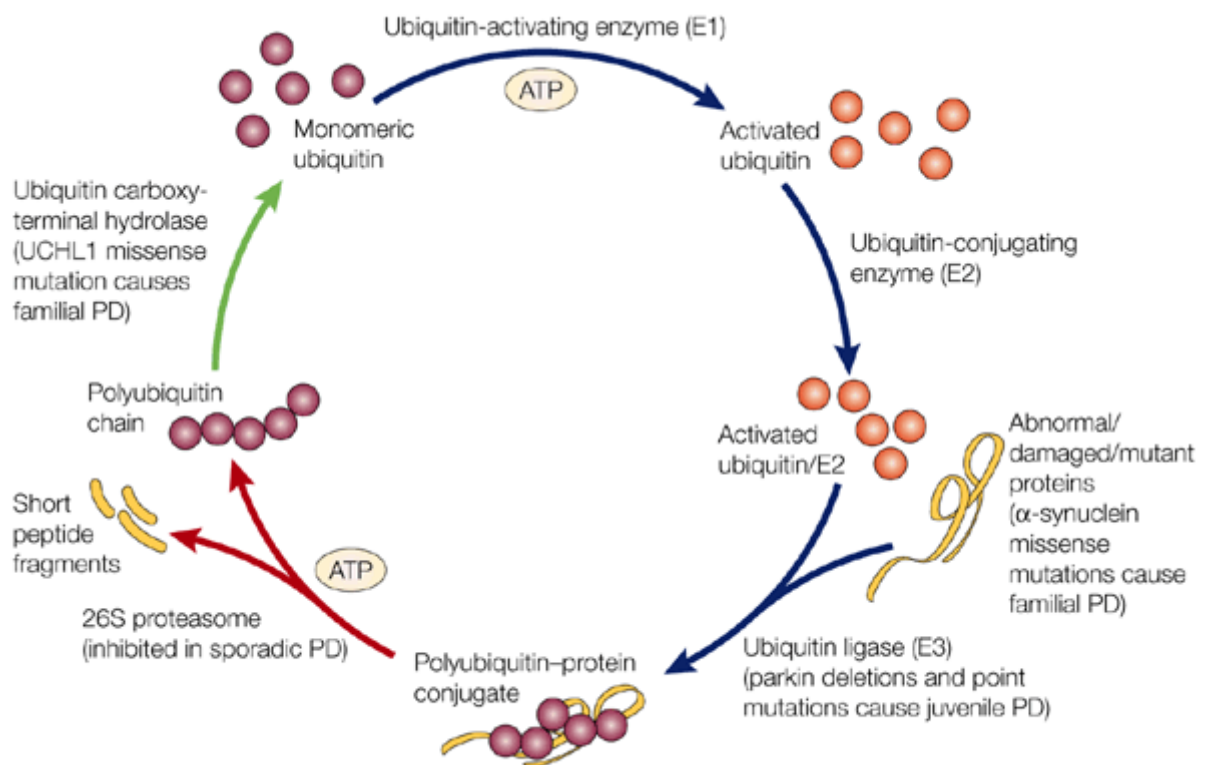


Fig. 5 Ubiquitine route met zijn vele substraten. Een nieuw concept van eiwitafbraak in de (hersens)cel



Nature Reviews | Neuroscience

Fig. 6 Stoornissen in het ubiquitine proteasomale systeem door een genetische afwijking in het E3 gen, dat codeert voor het eiwit Ubiquitine ligase (E3) en in het UCHL1 gen en de relatie met de ziekte van Parkinson

## **Achteruitgang van UPS door influenza virussen en/of vaccins bij patiënten met de ziekte van Parkinson? Een hypothese.**

Uit de literatuur blijkt het UPS ook nauw betrokken bij virusinfecties in gastheercellen:

- 1 . Influenza A (H1N1) virusvarianten zijn voor hun vermenigvuldiging, met name op DNA niveau, afhankelijk van UPS (45). Virussen van verschillende stammen gebruiken en veranderen het UPS systeem in hun eigen voordeel (46);
- 2 . UPS remt in vitro de vermenigvuldiging van verschillende virussoorten o.a. een influenza A variant in een vroeg stadium van de levenscyclus af (47);
- 3 . een specifieke remstof op UPS zelf leidt tot een sterke verlaging van de aflezing van het genetisch materiaal, DNA of RNA van de virussen met als gevolg vermindering van het aantal virusdeeltjes en een geringer celverlies door UPS (47);
- 4 . een H5N1 virusvariant bij vogels leidt tot stoornissen in het centrale zenuwstelsel (48,49). Vele eiwitten in de hersencellen werden in kwantitatieve zin verhoogd en vele anderen juist verlaagd. Het betreft vooral eiwitten behorend tot UPS. Bepaalde geïdentificeerde eiwitten bij parkinsonpatiënten, bijv. Parkin ( E3 ubiquitin ligase) en ubiquitine carboxylterminale hydrolase (UCHL1) , blijken te participeren bij de progressie van de ZvP en encephalitis (fig. 6) (48-51).

Samenvattend kunnen we de hypothese stellen, dat virussen als H1N1 en H5H1 varianten via een beïnvloeding van het UPS zouden kunnen bijdragen aan de ontwikkeling en progressie van de ZvP. Deze hypothese vraagt om nader onderzoek.

## **Grieppreventie en virusbestrijding bij patiënten met de ziekte van Parkinson/parkinsonismen**

Gezonde mensen worden soms door een infectie met een influenzavirus al behoorlijk ziek. Mensen met een chronische ziekte als de ziekte van Parkinson behoren tot de risicogroepen. Bij een bijkomende ziekte, zoals griep of verkoudheid, worden de parkinsonverschijnselen in de regel wat erger. Bovendien duurt de genezing van de bijkomende ziekte langer dan normaal en kunnen er gemakkelijk complicaties optreden. Zo kan een griep bij parkinsonpatiënten uitlopen op een longontsteking. Het immuunsysteem is dusdanig verzwakt, waardoor het lichaam het niet goed meer aan kan om virusinfecties te bestrijden.

Behalve de eerder beschreven regels over grieppreventie en virusbestrijding (blz.5) wordt het sterk aangeraden om als parkinsonpatiënt zo snel mogelijk preventieve maatregelen te nemen, als hij in contact komt met mensen en dieren, die geïnfecteerd zijn. Tevens is het voor mensen, die het griepvirus hebben opgelopen, zo wie zo belangrijk om altijd goed de handen te wassen, tissues te gebruiken bij het hoesten en bij het snuiten van de neus en de tissues direct weg te gooien.

Voor een parkinsonpatiënt is overleg met arts/specialist noodzakelijk over de vraag of onder de huidige omstandigheden een vaccinatie al of niet verantwoord is, gelet ook op de samenstelling van het vaccin enerzijds en het gevaar van de virusvariant anderzijds.

Indien een patiënt van een vaccinatie afziet, kan hij extra aandacht aan een gezonde voeding besteden. Zo is bekend, dat er een nauw verband bestaat tussen een goed functionerend immuunsysteem en de voeding. Vooral de vitaminen A, C en E en de mineralen selenium, zink en carotenoiden worden bij ouderen en mensen met de ZvP aanbevolen.

## Behandeling van Parkinsonpatiënten bij een pandemie/epidemie

Wanneer een Parkinsonpatiënt toch met een virus besmet raakt, moet zo snel mogelijk een antivirale stof als Tamiflu (fig. 4) of Relenza (zanamivir) worden ingenomen, liefst binnen twee dagen om maximaal te kunnen herstellen. Deze antivirale stoffen verminderen de sterkte van de symptomen en de duur van de meeste griepvormen.

a . Het anti - parkinson medicijn Symmetrel (amantadine) is weliswaar werkzaam tegen bepaalde influenza type A vormen, maar meestal niet tegen andere virusvarianten.

Geactiveerde microgliacellen, geactiveerd door giftige stoffen en/of virale infecties, zijn mogelijk te behandelen met:

b . anti-ontstekingsmiddelen als NSAID's (Niet-Steroidachtige Anti- ontstekings Drugs).

Ontstekingsreacties door geactiveerde microgliacellen en geproduceerde stoffen als de cytokinen zouden bij Parkinsonpatiënten o.a. met anti-ontstekingsmiddelen als NSAID's behandeld kunnen worden mede op grond van aangetoonde neuroprotectieve eigenschappen (66). Naast pijnstillers als acetaminophen (paracetamol) staan deze NSAID's algemeen bekend als ontstekingsremmende pijnstillende medicijnen onder de naam ibuprofen. Ibuprofen verlaagt mogelijk de kans op de ZvP.

b . plantaardige middelen als silymarin, een polyfenol (67) en biochanin A, een isoflavon (68), kunnen op grond van hun eigen specifieke anti-ontstekings- en neuroprotectieve eigenschappen de activering van microgliacellen, die door uiteenlopende neurotoxische stoffen of virussen wordt veroorzaakt, afremmen . Tevens remmen deze stoffen de productie van superoxide radicalen en daarmee de schade door oxidatieve stress af, die door ontstekingsreacties bij virusinfecties ontstaan zijn.

c . naxolon, een opoid-receptor antagonist kan het vrijkomen van de toxische cytokinen van de geactiveerde microgliacellen afremmen en daarmee de celdood in de SN tegengaan (17).

d . oestrogenen kunnen bij de neurodegeneratie specifiek ingrijpen door de ontstekingsprocessen van de geactiveerde microgliacellen een halt toe te roepen (19).

## Conclusies

Vaccins brengen ontzettend veel goeds – denk aan polio – maar er vallen soms ook slachtoffers. Na de Tweede Wereldoorlog was de gedachte, dat wat goed is voor de één, goed is voor iedereen. Dat resulteerde in massale vaccinatiecampagnes. In de huidige praktijk laten ook parkinsonpatiënten zich daarom meestal vaccineren, temeer omdat ze tot de risicogroep behoren. Levensbedreigende influenza virusvarianten, die tot ernstige ziekten bij de mens aanleiding zouden kunnen geven en/of verergeren, kunnen altijd weer ontstaan of terugkeren. In 2009 werd de Mexicaanse griep aanvankelijk ook als ernstige griepvorm aangemerkt. De WHO verklaarde de uitbraak van deze griep tot pandemie. Aanvankelijk lieten daarom veel mensen, waaronder ook parkinsonpatiënten, zich inenten.

De keuze voor een parkinsonpatiënt om zich al of niet te laten inenten heeft behalve met de invloed van het virus zelf ook te maken met de invloeden van de inhoudsstoffen in een vaccin.

Hoewel bij de ZvP verschillende oxidatieve mechanismen door giftige stoffen uit de omgeving en/of genetische factoren tot schade aan cellen van de SN leiden, verergeren de ontstekingsprocessen, zoals infecties met virussen, die aanleiding geven tot activering van microglia en/of misschien een schade aan het UPS het hele neurodegeneratieve gebeuren. Zelfs in een toxisch vrij hersengebied blijft de nawerking van de ontstekingsprocessen lang doorwerken. Inmiddels zijn er reeds een aantal medicamenten onderzocht, die de neurodegeneratie kunnen afremmen. Medicijnen, die de activering van microgliacellen door virusvarianten kunnen onderdrukken zouden goede kandidaten zijn voor neuroprotectie bij de ZvP (30). Bij een beschouwing van het multifactoriële oorzakenpatroon van de ZvP valt een mogelijke rol van UPS bij virusinfecties in hersencellen niet uit te sluiten en vraagt nader wetenschappelijk onderzoek.

Er dient goed rekening gehouden te worden met de aard van de biologische en chemische (en combinatie van) componenten in het vaccin, voordat een parkinsonpatiënt al of niet gevaccineerd mag worden. Ook wordt gewaarschuwd voor nadelige effecten van verschillende vaccinaties op korte termijn (71). Evenals in Amerika zouden voor chronisch zieke mensen ook in Europa vaccins zonder adjuvantia op de markt gebracht en geregistreerd moeten worden, die een grote veiligheid waarborgen. Daar staat het gevaar van het uitbreken van een pandemie of epidemie tegenover, als men zich niet laat vaccineren. Virologen waarschuwen voor een nieuwe uitbraak. Iedere parkinsonpatiënt of de patiënt met de een of andere vorm van parkinsonisme is uniek. De patiënt moet uiteindelijk in goed overleg met arts en neuroloog ieder jaar overwegen, of hij, afgaande op de gezondheidssituatie, zich al of niet laat inenten.

## Referenties

- 1 . Louie JK et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California. *JAMA* 2009 Nov 4; 302(17):1896-1902.
- 2 . Miroballi Y et al. Novel influenza A (H1N1) in a pediatric health care facility in New York City during the first wave of the 2009 pandemic. *Arch Pediatric Adolesc Med.* 2010 Jan;164(1):24-30.
- 3 . Nguyen-Van-Tam JS et al. Risk factors for hospitalisation and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave (May-September 2009). *Thorax*:2010 Jul;65(7);645-651.
- 4 . Patel M et al. Pandemic (H1N1) 2009 influenza. *Brit J Anaesth.* 2010 Feb;104(2):128-142.
- 5 . Rodriguez-Rieiro C. Vaccination against 2008/2009 and 2009/2010 seasonal influenza in Spain: Coverage among high risk subjects, HCWs, immigrants and time trends from the 2005/2006 campaign. *Vaccine* 2011 Jun 23.
- 6 . Kamimoto JS et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, april – june 2009. *N Engl J Med* 2009 Nov 12;361(20):1935-1944.
- 7 . Maurizi CP. Influenza caused epidemic encephalitis (encephalitis lethargic): the circumstantial evidence and a challenge to the nonbelievers. *Med Hypotheses.* 2010 May;74(5):798-801.
- 8 . Jang H et al. Viral parkinsonism. *Biochim Biophys Acta* 2009 Jul;1792(7):714-721.

- 9 . Anderson LL et al. Review: neuropathology of acute phase encephalitis lethargic: a review of cases from the epidemic period. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2009 Oct;35(5):462-472.
- 10 Maurizi CP. Postencephalitic Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis on Guam and influenza revisited: focusing on neurofibrillary tangles and the trail of tau. *Med Hypotheses.* 2002 Mar;58(3):198-202.
- 11 . Echevaria-Zuno S et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *The Lancet.* 2009 Dec;374(9707);2072-2079.
- 12 . Vilensky JA et al. Does the historical literature on encephalitis lethargic support a simple (direct) relationship with postencephalitis Parkinsonism? *Mov Disord.* 2010 Jul 15;25(9):11224-1130.
- 13 . Toovey S et al. Parkinson's disease or Parkinson symptoms following seasonal influenza. *Influenza Other Respl Viruses* 2011 Mar 21 doi. 10. 1111/j. 1750-2659.2011.00232.x.
- 14 . Maquire-Zeiss KA et al. Future directions for immune modulation in neurodegenerative disorders: focus on Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2010 Aug.117(8).1019-1025.
- 15 . Stone DK et al. Innate and adaptive immunity for the pathology of Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal.* 2009 Sep;11(9):2151-2166.
- 16 . Qian L et al. Microglial cells and Parkinson's disease. *Immunol Res.* 2008;41(3):155-164.
- 17 . Lu X et al. Naxolone prevents microglia-induced degeneration of dopaminergic substantia nigra neurons in adult rats. *Neuroscience.* 2000;97(2):285 -291.
- 18 . Sulzer D. Multiple hit hypotheses for dopamine neuron loss in Parkinson's disease. *Trends Neurosci.* 2007 May;30(5):244-250.
- 19 . Vegeto E et al. Estrogen anti-inflammatory activity in brain: a therapeutic opportunity for menopause and neurodegenerative diseases. *Front Neuroendocrinol.* 2008 Oct;29(4):507-519.
- 20 . Zecca I et al. Human neuromelanin induces neuroinflammation and neurodegeneration in the rat substantia nigra: implicationa for Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2008 Jul;116(1):47-55.
- 21 . Brown GC et al. Inflammatory neurodegeneration and mechanisms of microglial killing of neurons. *Mol Neurobiol.* 2010 Jun, 41;2(3): 242-247.
- 22 . Haba-Rubio J et al. Narcolepsy with cataplexy associated with H1N1 vaccination. *Rev Neurol (Paris).* 2011; Jun 13.
- 23 . Eurosurveillance editorial team. Swedish medical products agency publishes report from a case inventory study on Pandemrix vaccination and development of narcolepsy with cataplexy. *Euro Surveil.* 2011 Jun 30;16(26): pii 19904.
- 24 . Montastruc JL et al. Pandemrix, (H1N1)v influenza and reported cases of narcolepsy. *Vaccine* 2011 Mar 3;29(11):2010.
- 25 . Dauvilliers Y et al. Post H1N1 narcolepsy-cataplexy. *Sleep* 2010 Nov;3(11):1428-1430.

- 26 . Zarocostas J. WHO backs further probes into possible link between H1N1 vaccine and narcolepsy in children. *BMJ*. 2011 Feb 9;342:d909.
- 27 . Hayase Y et al. Influenza virus and neurological diseases. *Psychiatry Clin Neurisci*. 1997 Aug;51(4):181-184.
- 28 . Shinya K et al. Subclinical brain injury caused by H5N1 influenza virus infection. *J Virol*. 2011; May; 85(10):5202-5207.
- 29 . Kristensson K. Avian influenza and the brain-comments on the occasion of resurrection of the Spanish flu virus. *Brain Res Bull*. 2006 feb 15;68(6);406-413.
- 30 . Wilma H et al. Inflammation in Parkinson's diseases and other neurodegenerative diseases: cause and therapeutic implications. *Curr Pharm Des* 2007;13(18):1925-1928.
- 31 . Tansey MG et al. Neuroinflammation in Parkinson's disease: its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention. *Neurobiol. Dis*. 2010 Mar; 37(3):510-518.
32. Poort SR et al. Mucuna pruriens bij de ziekte van Parkinson; een patiëntenperspectief. Is Mucuna pruriens effectiever dan synthetisch levodopa? *Ned Tijdschrift voor Fytotherapie*. 2010;23(2):5-10.
- 33 . Halliday GM et al. Glia: initiators and progressive pathology in Parkinson's disease. *Mov Disorders*. 2011 Jan; 26(1):6-17.
- 34 . Ascher M et al. Are neuropathological conditions relevant to ethylmercury exposure? *Neurotoxic Res*. 2010 Jul;18(1):59-68.
35. Sarigiannes DA et al. Exposure to major volatile organic compounds and carbonyls in European indoor environments and associated health risk. *Environ Int*. 2011 May;37(4):743-765.
- 36 Santner A et al. Metalloproteomics and metal toxicology of alpha-synuclein. *Metallomics*. 2010 Jun;2(6):378-392.
- 37 . Zolotarev II et al. Side effects and complications of antibiotic therapy. *Urol Nefrol*. 1974; Jan Febr (1)51-83.
- 38 . Clark TW et al. Trial of 2009 influenza A (H1N1) monovalent MF-adjuvanted vaccine. *N Engl J Med*. 2009 Dec 17;361(25):2424-2435.
39. Asa PB et al. Antibodies to squalene in recipients of anthrax vaccine. *Exp Mol Pathol*. 2002 Aug;73(1):19-27.
- 40 . Lippi G et al. Vaccination, squalene and anti-squalene antibodies: facts or fiction? *Eur J Intern Med*. 2010 April;21(2):70-73.
- 41 . Kuroda Y et al. Autoimmunity induced by adjuvant hydrocarbon oil components of vaccine. *Biomed Pharmacother*. 2004 Jun;58(5):325-337.
- 42 . Petrik MS et al. Aluminium adjuvant linked to Gulf War Illness induces motor neuron death in mice. *Neuromolecular Med*. 2007;9(1):83-100.

- 43 . Shaw CA et al. Aluminium hydroxide injections lead to motor deficits and motor neuron degeneration. *J Inorg Biochem.* 2009 Nov;103(11):1555-1562.
- 44 . Poort S.R. LAREB, het Nederlandse Bijwerkingen Centrum, is er voor u. Website [www.parkinson-vereniging.nl](http://www.parkinson-vereniging.nl).
- 45 . Widjaja I et al. Inhibition of the ubiquitin-proteasome system affects influenza A virus infection at a postfusion step. *J Virol.* 2010 Sep;84(18):9625-9631.
- 46 . Chen YF . Proteasome inhibition reduces avian reovirus replication and apoptosis induction in cultured cells. *J Virol Methods.* 2008 Jul;151(1):95-100.
- 47 . Satheshkumar PS et al. Inhibition of the ubiquitin-proteasome system prevents vaccinia virus DNA replication and expression of intermediate and late genes. *J Viral.* 2009 Mar;83(6):2469-2479.
- 48 . Zou W et al. Proteomics analysis of differential expression of chicken brain tissue proteins in response to the neurovirulent H5N1 avian influenza virus infection. *J Proteomic Res.* 2010 Aug 6 (9)8 3789-3798.
- 49 . Thomas JK et al. Avian influenza A review. *Am J Health Syst Pharm.* 2007 Jan 15 64(2) 149/165.
- 50 . Stauber J et al. MALDI imaging of formalin-fixed paraffin-embedded tissues: application to model animals of Parkinson disease for biomarker hunting. *J Proteome Res.* 2008 Mar;7(3):969-978.
- 51 . Siddique NM et al. Neurochemistry changes associated with mutations in familial Parkinson's disease, *Curr Med Chem.* 2010;17(35)44376-4391.
- 52 . Burbulla LF et al. Balance is the challenge - - the impact of mitochondrial dynamics in Parkinson's disease. *Eur J Clin Invest.* 2010 Nov;40(11):1048-1060.
- 53 . Barnum CJ et al. Modeling neuroinflammatory pathogenesis of Parkinson's disease. *Prog Brain Res.* 2010;184:113-1332.
- 54 . Poort SR. Moeheid en de ziekte van Parkinson. De rol van de mitochondriën. Website [www.parkinson-vereniging.nl](http://www.parkinson-vereniging.nl).
- 55 . Vives-Bauza C et al. Mitophagy: the latest problem for Parkinson's disease. *Trends Mol Med.* 2011 Mar;17(3):158-163.
- 56 . Beurden H van et al. Inenten niet zonder risico's! Lifetime, Kosmos Z & K, Uitgevers. Utrecht, Antwerpen, 2001.
- 57 . Wit D de. Dossier Mexicaanse griep. Een kleine griep met grote gevolgen. Lemniscaat b.v., Rotterdam, 2010.
- 58 . Vugs R. Griep! De angst voor de pandemie en de feiten. Karakter Uitgevers B.V. , Uithoorn, 2006: 26-27.

- 59 . Kawahara M et al. Link between aluminum and the pathogenesis of Alzheimer's disease: the integration of the aluminum and amyloid cascade hypotheses. *Int j Alzheimers Dis*. 2011 Mar 8;2011:276393.
60. Uversky VN et al. Metal-triggered structural transformations, aggregation, and fibrillation of human alpha-synuclein. A possible molecular link between Parkinson's disease and heavy metal exposure. *J Biol Chem*. 2001 Nov 23;276(47):44284-44296.
61. Uversky VN et al. Synergic effects of pesticides and metals on the fibrillation of alpha-synuclein: implications for Parkinson's disease. *Neurotoxicology*. 2002 Oct;23(4-5):527-536.
62. Dantzig PI. Parkinson's disease, macular degeneration and cutaneous signs of mercury toxicity. *J Occup Environ Med*. 2006;Jul;48(7):656.
63. Burbacher TM et al. Comparison of blood and brain mercury levels in infant monkeys exposed to methylmercury or vaccines containing thimerosal. *Environmental Health Perspectives* 2005; 113:1015-1021.
- 64 . Dominiques AF et al. Mitochondria and ubiquitin-proteasomal system interplay: relevance to Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med*. 2008 Sep;45(6):820-825.
- 65 . Meng F et al. Oxidation of the cysteine-rich regions of parkin perturbs its E3 ligase activity and contributes to protein aggregation. *Mol Neurodegener*. 2011 May 19:34.
- 66 . Wahner AD et al. Nonsteroid anti-inflammatory drugs may protect against Parkinson disease. *Neurol*. 2007 Nov 6 69(19):1836-42.
- 67 . Wang MJ. Silymarin protects dopaminergic neurons against lipopolysaccharide-induced neurotoxicity by inhibiting microglia activation. *Eur J Neurosci*. 2002 Dec;16(11):2103-2112.
- 68 . Chen HG et al. Biochanin A protects dopaminergic neurons against lipopolysaccharide-induced damage through inhibition of microglia activation and proinflammatory factors generation . *Neurosci Lett*. 2007 May 1;417(2):112-117.
- 69 . Tufekci KU et al. The endotoxin-induced neuroinflammation model of Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2011 Jan 18;2011:487450.
- 70 . Gao HM et al. Neuroinflammation and alpha-synuclein dysfunction potentiate each other, driving chronic progression of neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease. *Environ Health Perspect*. 2011 Jun;119(6):807-814.
- 71 . Blaylock RL et al. Immunoexcitotoxicity as a central mechanism in chronic traumatic encephalopathy – A unifying hypothesis. *Surg Neurol Int*. 2011;2: 107-144.
- 72 . Crusat, M et al. Neuraminidase inhibitors and their role in avian and pandemic influenza. *Antivir Ther*, 2007;12(4):593-602.
- 73 . Tamaki R et al. Encephalitis and encephalopathy associated with pandemic flu. *Brain Nerve*. 2009;Feb;61(2):153-160.

