

# Mucuna pruriens bij de ziekte van Parkinson; een patiëntenperspectief

## Is Mucuna pruriens effectiever dan synthetische levodopa?

S.R. Poort, C.J. van Kan, M. Hölzenspies, M. van de Vijver

De ziekte van Parkinson (ZvP) is een zich geleidelijk aan ontwikkelende neurologische aandoening die wordt veroorzaakt door de afbraak van specifieke zenuwcellen in de hersenen. Met name de zwarte kern (substantia nigra) is aangedaan, waardoor er een tekort aan dopamine in het lichaam ontstaat met als gevolg verschijnselen als beven, spierstijfheid, problemen bij het lopen en bij de coördinatie. Er komen echter ook moeilijkheden op mentaal, emotioneel en cognitief gebied voor.

Bestaande behandelingsstrategieën zijn gericht op symptoombestrijding met medicijnen door inname van:

- synthetisch levodopa, dat in de hersenen wordt omgezet in dopamine,
- dopamine agonisten, die de dopaminereceptoren stimuleren, of:
- enzymremmers, die de afbraak van dopamine vertragen.

Een combinatietherapie met meerdere van bovengenoemde medicijnen is ook zeer gebruikelijk. Bij voorschrijving van de ZvP kan de dosering van deze medicijnen nog bijgesteld worden, maar er treden daarbij steeds meer bijwerkingen op terwijl de effectiviteit in de loop van de jaren afneemt (het zogenaamde *wearing off*). Langdurig gebruik van synthetisch levodopa kan bovendien tot dyskinesieën leiden: oncontroleerbare, onwillekeurige bewegingen [1], die soms door combinatie met een dopamine-agonist nog worden versterkt [2] en als sociaal beperkend worden ervaren door mensen met de ZvP.

De laatste jaren neemt het aantal Parkinsonpatiënten dat gebruikmaakt van plantaardige alternatieven toe.

### DE ZIEKTE VAN PARKINSON IN DE AYURVEDA IN RELATIE TOT DE WESTERSE ZIENSWIJZE

De traditionele Indiase geneeskunde ayurveda is een holistisch systeem. Het gebruik van een geneesmiddel is ingebed in een leefwijze met goede voeding, meditatie en massage als pijlers. In de ayurveda wordt uitgegaan van verschillende menstypen waarbij met name het *Vata*-type gevoelig is voor neurologische aandoeningen. Het geheel van Parkinsonsymptomen wordt binnen de ayurveda benoemd als *Kampavata* [3,4]. Bij *Kampavata* is er door een verstoord evenwicht sprake van teveel aan *Vata*. Deze ziekte van de ZvP is vergelijkbaar met de hedendaagse westerse natuurwetenschappelijke visie waar ook sprake is van aanleg – erfelijke en omgevingsfactoren worden samen verantwoordelijk gehouden voor het ontstaan van de ZvP – en een verstoring van het evenwicht, namelijk tussen de hoeveelheid neurotransmitters in de hersenen.

Met name *Mucuna pruriens* (L.) DC. (Fabaceae; figuur 1) – waarvan de bonen in de ayurveda, de traditionele Indiase geneeskunde, al eeuwenlang worden gebruikt voor de behandeling van stoornissen in het centrale zenuwstelsel, waaronder de ZvP (zie kadertekst) – staat in dit verband in de belangstelling. *M. pruriens* bevat naast een natuurlijke hoeveelheid levodopa [5] ook andere stoffen, die mogelijk zelf werkzaam zijn bij de ZvP danwel het effect van levodopa versterken met minder bijwerkingen dan de reguliere medicamenteuze behandeling [6-8]. Dit bleek uit resultaten van de eerste *pilot*-onderzoeken met preparaten van *M. pruriens* [9-11]. Deze inhoudsstoffen zouden niet alleen de plant, maar ook kwetsbare dierlijke en humane cellen tegen oxidatieve schade kunnen beschermen.

In dit artikel wordt de stand van zaken over de kennis omtrent werkzame bestanddelen, het therapeutisch venster en de effectiviteit van dit plantaardige middel geëvalueerd. Er wordt bovendien aandacht besteed aan patiëntenervaringen.

### OXIDATIEVE STRESS BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

De exacte oorzaken voor het ontstaan van de ZvP zijn nog niet helder. Potentieel etiologische factoren als



Figuur 1: *Mucuna pruriens* (fluweelboon of jeukboon). De eerste naam verwijst naar het harige uiterlijk van de peulen (links). De bonen zelf variëren in kleur van wit tot zwart (rechts) en bevatten hoge concentraties levodopa.

### **MUCUNA PRURIENS ALS ANTIPARKINSONMEDIJN**

Zolang er mensen bestaan, worden planten als medicijn gebruikt. Sinds ongeveer 5000 jaar voor Christus wordt *Mucuna pruriens* door ayurvedische artsen voorgeschreven bij de behandeling van stoornissen in het centraal zenuwstelsel. De boon wordt als medicijn gebruikt; aan het blad wordt een hallucinogene werking toegeschreven. In India worden bij de ZvP naast *M. pruriens* ook andere kruiden voorgeschreven, bijvoorbeeld de zaden van *Hyoscyamus reticulatus* die een anticholinerge werking hebben en *Withania somnifera* met een antioxidant-activiteit. De ayurvedische kennis over geneeskrachtige planten is echter moeilijk toegankelijk en kan tot verschillende interpretaties leiden omdat de teksten in het Sanskriet zijn geschreven en vaak gecodeerd zijn.

veroudering, genetische predispositie en toxische stoffen uit bijvoorbeeld de voeding of het milieu dragen bij aan specifieke kwetsbaarheden in de hersenen [12]. De nieuwste wetenschappelijke inzichten duiden echter steeds meer op een gemeenschappelijk pathofysiologisch mechanisme. Een mitochondriale ontregeling en de daarmee samenhangende oxidatieve stress [13] blijken thans de cruciale factoren in het ziekteproces bij de ZvP [14,15]. Hersencellen van de substantia nigra, die dopamine aanmaken, zijn extra gevoelig voor oxidatieve stress door uiteenlopende risicofactoren die in een delicate balans met elkaar verkeren (tabel 1 [12-27]). Een endogene of exogene oxidatieve stimulus kan al gauw tot een ontsporing en de vorming van diverse vrije radicalen leiden. Deze vrije radicalen brengen op hun beurt grote schade toe aan DNA, aan membranen (met name de lipiden), eiwitten en uiteindelijk aan de hersencellen zelf en kunnen zo de ZvP bevorderen.

Deze bevindingen passen in de door natuurartsen gelanceerde oude antioxidantenhypothese [28]. De keuze van een therapie met antioxidanten lijkt daarom de aan-

### **VEILIGHEID VAN MUCUNA PRURIENS**

Bij planten die al eeuwenlang worden toegepast vanwege hun geneeskrachtige werking, kan men – mits de juiste dosering wordt gebruikt – acuut optredende vergiftigingsverschijnselen uitsluiten. Daarnaast is het met de huidige laboratoriumtechnieken nu ook mogelijk om *Mucuna*-preparaten en -extracten op toxiciteit te controleren. Door het isoleren en verwijderen van ongewenste inhoudsstoffen wordt het veilige gebruik van *Mucuna*-preparaten en -extracten, ook op de lange termijn, nog meer gewaarborgd.

Vanwege deze praktijkervaring biedt *Mucuna pruriens* mogelijk voordelen ten opzichte van reguliere geneesmiddelen. Deze laatste bestaan weliswaar vaak maar uit één of enkele zuivere stoffen waarvoor de werking en bijwerkingen afzonderlijk getest kunnen worden, maar de veiligheid van reguliere geneesmiddelen blijkt in de praktijk – waar voor de behandeling van de ZvP vooral combinatietherapieën worden toegepast – vaak moeilijker te voorspellen.

gewezen weg, niet alleen voor behandeling van symptomen, maar ook voor neuroprotectieve doeleinden, om verdere afbraak van hersencellen zoveel mogelijk te voorkomen.

### **MUCUNA-PREPARATEN VOOR PARKINSONPATIËNTEN**

*M. pruriens* wordt aangeboden in de vorm van gepoederd materiaal van de bonen of als extract. Producten waarin de witte bonenvariant van *M. pruriens* is verwerkt, bevatten 3,5-4,5% levodopa terwijl dit gehalte kan oplopen tot ongeveer 6.2 % naarmate de gebruikte bonenvarianten bruiner van kleur zijn. De gepoederde doseringsvorm van de *Mucuna*-boon bevat alle werkzame componenten en wordt bijvoorbeeld door Zandu Pharmaceutical Works (India) onder gecertificeerde condities geproduceerd en onder de naam HP200 of Zandopa op de markt gebracht. Volgens informatie van de producent is HP200 gestandaardiseerd op een levodopagehalte van 3,3% (7,5 gram poeder bevat 250 mg levodopa). Het levodopagehalte geeft echter geen zekerheid over de hoeveelheid levodopa die wordt opgenomen uit HP200. Volgens de producent is 7,5 gram HP200 equivalent aan een combinatie van 50 mg levodopa en 12,5 mg van een decarboxylaseremmer (Sinenmet 62,5 of Madopar 62,5). Hierover zijn echter niet voldoende onderzoeksgegevens beschikbaar.

Ook worden met organische oplosmiddelen extracten van de bonen gemaakt. De met ethanol/water (1:1) verkregen extracten bevatten relatief de grootste hoeveelheid levodopa en zijn – net als synthetisch levodopa in tabletten – gestandaardiseerd op het levodopagehalte [8,29-31].

### **INHOUDSSTOFFEN IN MUCUNA PRURIENS**

In tabel 2 zijn de inhoudsstoffen samengevat die in *Mucuna*-preparaten als HP200 zijn aangetroffen. Behalve levodopa bevatten de bonen tetrahydroisochinolinen, noradrenaline en misschien ook tryptaminederivaten zoals serotonine, die als neurotransmitters bij overdracht van signalen binnen de hersenen betrokken zijn [7]. Over het al of niet voorkomen van tryptamine afgeleide stoffen als serotonine zijn echter tegengestelde resultaten gepubliceerd [7,32,33]. Andere belangrijke inhoudsstoffen zijn de antioxidanten co-enzym Q10 [34], de gereduceerde vorm van nicotine adenine dinucleotide (NADH) [34], glutathion (GSH) [35] en polyfenolen/ijzerchelatoren [36]. Al deze antioxidanten vervullen een specifieke functie in de mitochondriale elektronentransportketen en de energieproductie in de mitochondriën.

### **EFFECT VAN DE ONDERZOCHE STOFFEN IN MUCUNA PRURIENS**

#### *Tetrahydroisochinolinederivaten*

Tetrahydroisochinolinen lijken qua chemische structuur op dopamine. In de hersenen en hersenvloeistof van Parkinsonpatiënten worden afgeleide vormen van tetrahydroisochinolinen aangetroffen, zoals salsolinol, een N-gemethyleerde vorm van tetrahydroisocholine die afgeleid is van dopamine [37,38]. Salsolinol blijkt tot een stoornis in de elektronentransportketen van de mitochondriën – en daardoor tot de vorming van vrije radicalen – te leiden. Onder invloed van salsolinol daalt ook het glutathiongehalte in de cellen aanzienlijk. Beide processen geven aanleiding tot oxidatieve stress met celdood tot gevolg. Met name deze N-gemethyleerde maar

eveneens geoxideerde tetrahydroisochinolinen lijken dan ook neurotoxisch te zijn en betrokken bij de pathogenese van de ZvP via het mitochondriaal eiwitcomplex I [39,40] en apoptotische celdood [41].

Daarentegen bestaan er ook tetrahydroisochinolinederivaten, onder andere de door het enzym catecholamine-O-methyltransferase gevormde O-gemethyleerde tetrahydroisochinolinen, met neuroprotectieve eigenschappen die als antioxidanten aangemerkt mogen worden [10,42-45]. In extracten uit *M. pruriens* werden tot nu toe alleen deze neuroprotectieve tetrahydroisochinolinederivaten aangetroffen [7] die mogelijk een therapeutische waarde voor de ZvP kunnen hebben. Nader onderzoek in dit opzicht is wenselijk.

### CO-ENZYM Q10 EN NADH

Co-enzym Q10 en NADH geven de patiënt met de ZvP vaak een gevoel van welbehagen. Ze vervullen een belangrijke functie bij de energiewinning uit voedingsstoffen in de mitochondriën. Ze zijn onderdeel van de electronentransportketen waarin elektronenoverdracht plaatsvindt van de ene schakel naar een volgende schakel. Co-enzym Q10 is als enige verbinding niet sterk aan eiwit gebonden en vormt als mobiele schakel een knooppunt in deze keten tussen eiwitcomplex I en eiwitcomplex II. NADH functioneert in complex I. Veel toxische stoffen en genetische predisposities zijn verantwoordelijk voor een defect in complex I en de ZvP. Door de aanwezigheid van co-enzym Q10 en NADH in *M. pruriens* wordt de activiteit van complex I in belangrijke mate hersteld en wordt in dit verband gesproken over een “*neurorestorative benefit*” van *M. pruriens* [34].

### POLYFENOLEN/IJZERCHELATOREN

Polyfenolen/ijzerchelatoren zijn stoffen die tweewaardige metaalionen zoals ijzer- ( $Fe^{2+}$ ), koper- ( $Cu^{2+}$ ) en mangaan-ionen ( $Mn^{2+}$ ) wegvangen en zo onschadelijk maken [6,36]. Eerder werd van andere polyfenolen/ijzerchelatoren zoals catechinen aangetoond dat dit soort stoffen neuroprotectief functioneert, omdat ijzerionen en ook vrije radicalen worden weggevangen. Bij Parkinsonpatiënten treft men relatief meer vrije ijzerionen aan in de substantia nigra dan normaal [46-48]. Verondersteld wordt dat het ijzerbindende neuromelanine deze grote hoeveelheid ijzerionen niet meer aankan waardoor oxidatieve stress ontstaat, maar ook een belangrijk opruimmechanisme in de mitochondriën – het ubiquitine-proteosomale systeem – niet meer goed functioneert. Hierdoor worden eiwitten als  $\alpha$ -synucleïne in het lichaam niet meer afgebroken waardoor aggregaten van dit eiwit worden gevormd die onder de microscoop zichtbaar zijn als zogenaamde *Lewy bodies*. De vorming van dit soort eiwit-aggregaten in de hersencellen leidt uiteindelijk tot celverlies [17] en speelt een belangrijke rol in de neuropathologie van de ZvP [49].

Voor catechinen waaronder epigallocatechin-3-gallaat (EGCG) uit groene thee is een regulerende werking op de translatie van het mRNA voor  $\alpha$ -synucleïne aangetoond [50]. Deze regulatie loopt via een eiwit dat van ijzer afhankelijk is, het *iron-responsive element* (IRE). EGCG zorgt er als ijzerchelator voor dat er minder IRE aan het mRNA bindt waardoor minder  $\alpha$ -synucleïne geproduceerd wordt en er uiteindelijk ook minder aggregaten worden gevormd. Via dit mechanisme heeft EGCG een neuroprotectief effect. Polyfenolen/

### PROJECTGROEP *MUCUNA PRURIENS*

Publicaties over *M. pruriens* wekten zodanig de interesse van enkele leden van de Parkinson Vereniging in Nederland dat zich in 2006 een projectgroep heeft gevormd. Deze groep heeft zich tot doel gesteld het feitelijke potentieel van *M. pruriens* voor de behandeling van de ZvP in kaart te krijgen. Tevens onderzoekt de projectgroep voorwaarden waaraan voldaan moet worden om *M. pruriens*

- beter bereikbaar te maken voor Parkinsonpatiënten in het Westen (hoewel *M. pruriens* al lang wordt toegepast in de Ayurveda betekent dit niet dat het gebruik hiervan zonder meer geïmplementeerd kan worden in het westerse zorgstelsel. Parkinsonpatiënten zijn sterk aan de reguliere gezondheidszorg gebonden en het gebruik van kruiden is in dit opzicht niet voor iedereen acceptabel of betaalbaar (zie ook punt c));
- voorgeschreven te krijgen onder adequate begeleiding door behandelende neurologen; en
- uiteindelijk vergoeding door zorgverzekeringen te bewerkstelligen.

Sondering onder Parkinsonpatiënten heeft uitgewezen dat er grote behoefte is aan heldere, gestructureerde informatie over het therapeutisch potentieel van *M. pruriens*, zowel voor henzelf als voor hun neurologen. Deze ontbreekt tot dusver. Uit vele gesprekken met experts blijkt de sleutel te liggen in westers geïntendeerd klinisch onderzoek, laboratoriumonderzoek naar alle effectieve bestanddelen en systematisering van de langetermijnervaring met *M. pruriens* door patiënten.

ijzerchelatoren in *M. pruriens* hebben mogelijk een vergelijkbaar neuroprotectief effect bij de ZvP, niet alleen aangaande de oxidatieve stress, maar ook via het ubiquitine-proteosomale systeem in de mitochondriën.

### ANDERE EIGENSCHAPPEN VAN *MUCUNA PRURIENS* GERELATEERD AAN DE ZVP

*M. pruriens* heeft een beschermend effect op levodopa- en  $Cu^{2+}$ -geïnduceerde DNA-schade [51]. Hoewel nog niet goed onderzocht, kan deze eigenschap gunstig zijn voor de bescherming (neuroprotectieve werking) van het mitochondriale DNA dat soms, na een schade door endogene en/of exogene factoren, ook een bijdrage levert aan de voortschrijding van de ZvP. Een behandeling met een *Mucuna*-preparaat bleek ook elders in het lichaam voordelen op te leveren; bij mannen trad namelijk een herstel op van de antioxidant-enzymen catalase en superoxide dismutase, alsmede van het gehalte aan glutathion en vitamine-C in de zaadvloeistof [27]. Deze endogene antioxidanten spelen ook bij de ZvP een belangrijke rol.

### ERVARINGEN VAN PATIËNTEN

Circa dertien jaar geleden werd in Duitsland voor het eerst de gepoederde en gestandaardiseerde doseringsvorm van de *Mucuna*-boon geïmporteerd en, conform de wetgeving, uitsluitend op medisch voorschrift verstrekt. Patiëntenervaringen zijn tot dusver niet structureel verzameld maar beschikbare reacties van patiënten wijzen in drie richtingen:

- men voelt geen gunstig effect, maar het schaadt even-



Tabel 1: Factoren die bijdragen aan de verhoogde gevoeligheid voor oxidatieve stress van de substantia nigra en vorming van vrije radicalen

1	een hoog zuurstofverbruik in de hersenen [12]
2	een hoge dichtheid van zenuwcellen die veel dopamine aanmaken met als gevolg auto-oxidatie van dopamine [13-16]
3	een relatief hoog gehalte aan tweewaardige metaalionen, met name vrije ijzerionen [17-19]
4	door 2 en 3, een progressief verlies van neuroprotectieve [17] neuromelanine bevattende dopaminerge cellen en vorming van melanine [20,21]
5	Een hoog gehalte aan enzymen die dopamine afbreken, met name monoamine oxidase B [22]
6	een significant verlaagd gehalte aan antioxidanten, met name glutathion [23] en urinezuur [24-26] en enzymen als catalase en superoxide dismutase [27]

Tabel 2: Inhoudsstoffen in de bonen van *Mucuna pruriens* of extracten hieruit

Levodopa (3,4-dihydroxy-fenylalanine [7])
Tetrahydroisochinolinederivaten [7]
Noradrenaline [7]
Tryptaminederivaten waaronder serotonine [7,32,33]
Co-enzym Q10 [34]
Nicotinamide adenine dinucleotide in de gereduceerde vorm (NADH)
Polyfenolen/(ijzer-)chelatoren [36]
Glutathion (GSH) [35]
Niet-geïdentificeerde stoffen met een DNA-beschermende werking [51]
Eiwitten en aminozuren [7]
Vetzuren [7]
Zetmeel [7]

min. Enkelen patiënten stoppen na maag-darmklachten maar het is niet bekend of deze gerelateerd zijn aan het gebruik van *M. pruriens*;

- een aantal patiënten ervaart minder bijwerkingen van *M. pruriens* dan van reguliere medicatie;
- een aantal patiënten vermeldt uitgesproken verbetering van de conditie (waardoor niet langer een rolstoel nodig is), verbetering van de symptomen van depressie, betere beheersing van psychosen, of herstel van het *Restless Legs* syndroom. Daarnaast rapporteerde een patiënt bij verrassing ook de genezing van een *ulcus cruris* (zie ook kadertekst).

In Nederland is het structurele gebruik van *M. pruriens* feitelijk nog onbekend. De activiteiten van de Projectgroep *Mucuna Pruriens* van de Parkinson Vereniging

om de aandacht voor het potentieel van dit kruid te verhogen, leidden echter in een aantal gevallen tot traceerbaar gebruik. De projectgroep krijgt sinds enkele jaren *feedback* over het gebruik van enige vorm van *M. pruriens* van inmiddels een tiental patiënten. De gevallen zijn onderling moeilijk vergelijkbaar omdat het soms om patiënten gaat die nog geen enkele vorm van levodopa gebruiken en soms om patiënten die al langere tijd gediagnosticeerd zijn met de ZvP en zich aan het einde van hun therapeutisch behandelvenster bevinden. De bevindingen lopen parallel aan de bevindingen in Duitsland alhoewel vrijwel in alle gevallen enig gunstig effect merkbaar is. Positieve effecten die gerapporteerd worden, variëren van minder kramp, verbeterde stoelgang en verbeterd slaappatroon tot snellere en langere *on*-perioden. Ook wordt gemeld dat de reguliere medicatie minder bijwerkingen geeft doordat deze aanzienlijk gereduceerd kan worden door het gebruik van *M. pruriens*. Bijwerkingen van het gebruik van *M. pruriens* worden nauwelijks gemeld. Slechts in één geval werd *M. pruriens*, ingenomen als poeder opgelost in water, na ongeveer twee jaar niet meer rechtstreeks verdragen op de maag.

Een patiënte waarbij de diagnose Parkinson bijna 20 jaar geleden is gesteld en die alle medicatie in de vorm van de vaste combinatie levodopa-decarboxylaseremmer heeft vervangen door *M. pruriens*, meldt afhankelijkheid van de reguliere medicatie en mogelijk onvoldoende opname van levodopa uit *M. pruriens*. Zij experimenteert nu met *M. pruriens* om de goede dosering vast te stellen. Buiten de groep gebruikers is er een groeiende groep patiënten die zich oriënteert op de mogelijkheden van *M. pruriens* als alternatief voor synthetische levodopa en die zich, via andere patiënten of via de Parkinson Vereniging melden bij de Projectgroep *Mucuna Pruriens*. Deze groep patiënten stuit op de slechte beschikbaarheid van concrete informatie over gebruiksmogelijkheden en -beperkingen en in veel gevallen op onbekendheid van het middel bij neurologen, alsook een gebrek aan bereidheid bij neurologen om patiënten in een dergelijke keuze te begeleiden.

## CONCLUSIES

*M. pruriens* heeft grote potentie in het bestrijden van de symptomen van de ZvP en grijpt door aanwezigheid van andere belangrijke componenten in het poeder of de extracten op meer processen in dan de reguliere medicatie met alleen levodopa, dan wel dopamine-agonisten en enzymremmers van dopamine. *M. pruriens* lijkt goed te worden verdragen en veilig in gebruik, ook op langere termijn. Dit vraagt echter nog nader en uitgebreider onderzoek, vooral naar de ervaringen van patiënten na langdurig gebruik. Om beter zicht te krijgen op deze middellange en lange termijn effecten van *M. pruriens*, vindt de Projectgroep *Mucuna Pruriens* het dan ook wenselijk dat de ervaringen in Duitsland – en mogelijk ook in andere landen die door de Duitse importeur beleverd worden – op dusdanige wijze in kaart gebracht wordt dat deze gegevens functioneel zijn voor wetenschappelijke doeleinden.

Door de aanwezigheid van diverse stoffen met neuroprotectieve en antioxidatieve eigenschappen in *M. pruriens* kan van een multivalente werkzaamheid ge-

sproken worden. *M. pruriens* lijkt dan ook als een vorm van combinatietherapie ingezet te kunnen worden bij de ZvP, waarbij met name enkele van de onderliggende ziektemechanismen – die de substantia nigra extreem gevoelig maken voor oxidatieve stress als gevolg van een mitochondriale ontregeling bij de energiewinning – gunstig lijken te kunnen worden beïnvloed. Nader onderzoek naar de inhoudsstoffen en de exacte samenstelling hiervan in *M. pruriens* is echter wenselijk. Deze inhoudsstoffen dienen geïsoleerd en geïdentificeerd te worden en afzonderlijk of in verschillende combinaties met elkaar getest te worden op hun bijdrage aan de bestrijding, c.q. afremming van de ZvP en het klachtenpatroon.

Om de neuroprotectieve en neurorestauratieve eigenschappen van *M. pruriens* op de ZvP eenduidig te kunnen aantonen, zijn echter grotere klinische onderzoeken nodig, in vervolg op de studie van Katzenschlager *et al.* [11]. De interesse hiervoor lijkt toe te nemen en de eerste voorbereidingen zijn momenteel buiten Nederland gestart. Hopelijk resulteren deze inspanningen in de nabije toekomst in een goede *multi-centre* klinische studie, waarin ook Nederlandse neurologen een rol zullen spelen. Daarnaast is het wenselijk om een (internationaal) epidemiologisch onderzoek te beginnen dat uiteindelijk meer inzicht moet verschaffen ten aanzien van het patiëntenperspectief voor de toekomst.

#### DANKBETUIGING

Onze erkentelijkheid gaat uit naar alle patiënten die welwillend ervaringsinformatie verschaft hebben, alsmede naar dr. I. Fiebrig te München en dr. S.B.A. Halkes te Utrecht voor hun waardevolle bijdragen aan dit artikel.

#### AUTEURSgegevens

Dr. S.R. (Bert) Poort en M. (Marina) Hölzenspies zijn lid van de Werkgroep Wetenschap en Ethiek van de Parkinson Vereniging (Postbus 46, 3980 CA Bunnik). C.J. (Corrie) van Kan is lid van de Parkinson Vereniging. M. (Monique) van de Vijver is lid van de Projectgroep Aanvullende Therapieën van de Parkinson Vereniging. Voor correspondentie kunt u zich richten tot Bert Poort (E-mail: srpoort@zonnet.nl).

#### REFERENTIES:

Voor het schrijven van dit artikel is gebruik gemaakt van de onderstaande literatuurbronnen. De tekst en de tabellen zijn voor een deel een bewerkte vertaling van deze referenties.

- Damier P. Drug-induced dyskinesias. *Curr Opin Neurol*. 2009;22:394-99.
- Brodsky MA, Park BS, Nutt JG. Effects of a dopamine agonist on the pharmacodynamics of levodopa in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010;67:27-32.
- Halpern M. Parkinson 's disease (Kampavata): understanding the Ayurvedic approach. International Recognized Ayurveda School, California.
- Manyam BV, Sanchez-Ramos JR. Traditional and complementary therapies in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1999;80:565-74.
- Foley PB. Beans, roots and leaves. A history of the chemical therapy of Parkinsonism. Tectum Verlag, Marburg 2003.
- Misra L, Wagner H. Extraction of the bioactive principles from *Mucuna pruriens* seeds. *Ind J Biochem Biophys* 2007;44:56-60.
- Latté KP. *Mucuna pruriens* (L.)DC. – Die Juckbohne. *Ztsch Phytother* 2008;29:199-206.
- Kasture S, Pontis S, Pinna A, Schinto N, Spina L, Longoni R, Simola N, Ballero M, Morelli M. Assessment of symptomatic and neuroprotective efficacy of *Mucuna pruriens* seed extract in rodent model of Parkinson's disease. *Neurotox Res* 2009;15:111-22.
- Anoniem. An alternative medicine treatment for Parkinson's disease: results of a multicenter clinical trial. HP-200 in Parkinson's disease study group. *J Altern Complement Med* 1995;1(3):249-55.
- Manyam BV, Parikh KT. HP-200: a herbal drug for treatment of Parkinson's disease. *Parkinson Magazine* 1997;8:10-11.
- Katzenschlager R, Evans A, Manson A. *Mucuna pruriens* in Parkinson's disease: a double blind clinical trial and pharmacological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1672-7.
- Tritschler, HJ, Packer L, Medori, R. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in neurodegeneration. *Biochem Mol Biol Int* 1994;34:169-81.
- Hattoria N, Wanga M, Taka H, Fujimura T, Yoritaka A, Kubo S, Mochizuki H. Toxic effects of dopamine metabolism in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15( Suppl 1):S35-38.
- Ekstrand MI, Galter D. The MitoPark mouse – an animal model of Parkinson's disease with impaired respiratory chain function in dopamine neurons. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(Suppl. 3):S185-8.
- Vives-Bauza C, de Vries RLA, Tocilescu MA, Przedborski S. Is there a pathogenic role for mitochondria in Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(Suppl. 3):S241-4.
- Jana S, Maiti AK, Bagh MB, Banerjee K, Das A, Roy A, Chankrabarti S, Dopamine but not 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) inhibits brain respiratory chain activity by autooxidation and mitochondria catalysed oxidation to quinone products: implications in Parkinson's disease. *Brain Res* 2007;1139:195-200.
- Zecca L, Casella L, Albertini A, Bellei C, Zucca FA, Engelen M, Zadlo A, Szwedczyk G, Zareba M, Sarna T. Neuromelanin can protect against iron-mediated oxidative damage in system modelling iron overload of brain aging and Parkinson's disease. *J Neurochem* 2008;106:1866-75.
- Johannesson T, Kristinsson J, Smaedal J. Neurodegenerative diseases, antioxidative enzymes and copper. A review of experimental research. *Laeknabladid* 2003;89:659-71.
- Kitazawa M, Wagner JR, Kirby ML, Ananthan V, Kanthanasamy AG. Oxidative stress and mitochondrial-mediated apoptosis in dopaminergic cells exposed to methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:26-35.
- Gerlach M, Riederer P, Double KL. Neuromelanin-bound ferric iron as an experimental model of dopaminergic neurodegeneration in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14(Suppl. 2):S185-8.
- Snyder AM, Connor JR. Iron, the substantia nigra and related neurological disorders. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790:606-14.
- Mallajosyula JK, Kaur D, Chinta SJ, Rajagopalan S, Rane A, Nicholls DG, Di Monte DA, Macarthur H, Andersen JK. MAO-B elevation in mouse brain astrocytes results in Parkinson's pathology. *PLoS One* 2008;3(2):e1616.
- Martin HL, Teismann P. Glutathione – a review on its role and significance in Parkinson's disease. *FASEB J* 2009;23:3263-72.
- Schlesinger I, Schlesinger N. Uric acid in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;15(23):1653-7.
- Andreadou E, Nikolaou C, Gourmaras F, Rentzos M, Boufidou F, Tsoutsou A, Zournas C, Zissimopoulos V, Vassilopoulos D. Serum uric acid levels in patients with Parkinson's disease: their relationship to treatment and disease duration. *Clin Neurol Neurosurg* 2009;111:724-8.
- Ananmaki T, Muuronen A, Murros K. Low plasma uric level in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1133-7.
- Shukla KK, Mahdi AA, Ahmad MK, Jaiswar SP, Shankwar SN, Tiwari SC. *Mucuna pruriens* reduces stress and improves the quality of semen in infertile men. *Evid Based Complement Alternat Med* 2007.
- Prasad KN, Cole WC, Kumar, B. Multiple antioxidants in the prevention and treatment of Parkinson's disease. *J Am Coll Nutr* 1999;18:413-23.
- Modi KP, Patel NM, Goyal RK. Estimation of L-dopa from *Mucuna pruriens* LINN and formulations containing *M. pruriens* by HPTLC method. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2008;56:357-9.
- Mennickent S, Nail M, Vega M, de Diego M. Quantitative determination of L-dopa in tablets by high performance thin layer chromatography. *J Sep Sci* 2007;30:1893-8.

- 31 Wu SH, Jiang WZ, Lv L, Wu LL, Lv C, Shi XX, Su GL. Study on quality standard of *Mucuna pruriens* var. utilis. *Zhong Yao Cai* 2009;32:333-5.
- 32 Lorenzetti F, MacIsaac S, Arnason JT, Awang DVC, Buckles D. The phytochemistry, toxicology, and food potential of velvetbean (*Mucuna Adans. spp.*, Fabaceae). In: Buckles D, Etèka A, Osinane O, Galibo M, Galiano N, eds. *Cover crops In West Africa. Contributing to a sustainable agriculture*. IDRC Publications, Ottawa 1998:14-36 (beschikbaar via: [http://www.idrc.ca/en/ev-31916-201-1-DO\\_TOPIC.html](http://www.idrc.ca/en/ev-31916-201-1-DO_TOPIC.html)).
- 33 Halkes SBA (persoonlijke mededeling).
- 34 Manyam BV, Dhanasekaran M, Hare TA. Neuroprotective effects of the antiparkinson drug *Mucuna pruriens*. *Phytother Res* 2004;18:706-12.
- 35 Tripathi YB, Upadhyay AK. Effect of the alcohol extract of the seeds of *Mucuna pruriens* on free radicals and oxidative stress in albino rats. *Phytother Res* 2002;16:534-8.
- 36 Dhanasekaran M, Tharakan B, Manyam BV. Antiparkinson drug – *Mucuna pruriens* shows antioxidant and metal chelating activity. *Phytother Res* 2008;22:6-11.
- 37 Wanpen S, Govitrapong P, Shavall S, Sangchot P, Ebadi M. Salsolinol, a dopamine-derived tetrahydroisoquinoline, induces cell death causing oxidative stress in dopaminergic SH-SY5Y cells, and the said effect is attenuated by metallothionein. *Brain Res* 2004;1005:67-76.
- 38 Antkiewicz-Michaluk L. Endogenous risk factors in Parkinson's disease: dopamine and tetrahydroisoquinolines. *Pol J Pharmacol* 2002;54(6):567-72.
- 39 Naoi M, Dosteort P, Yosida M, Nagatsu T. N-methylated tetrahydroisoquinolines as dopaminergic neurotoxins. *Adv Neurol* 1993;60:212-7.
- 40 Morikawa N, Naoi M, Maruyama W, Ohta S, Kotake Y, Niwa T, Dostert P, Mizuno Y. Effects of various tetrahydroisoquinoline derivatives on mitochondrial respiration and the electron transfer complexes. *J Neural Transm* 1998;105:677-88.
- 41 Shavali S, Ebadi M. 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (1BnTIQ), an endogenous neurotoxin, induces dopaminergic cell death through apoptosis. *Neurotoxicol* 2003;24:417-24.
- 42 Mahajani SS, Doshi VJ, Parikh KM, Manyam BV. Bioavailability of L-dopa from HP-200 – a formulation of seed powder of *Mucuna pruriens* (Bak): a pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Phytother Res* 1996;10:254-8.
- 43 Abe K, Saitoh T, Horiguchi Y, Utsunomiya I, Taguchi K. Synthesis and neurotoxicity of tetrahydroisoquinoline derivatives for studying Parkinson's disease. *Biol Pharm Bull* 2005;28:1355-62.
- 44 Ohta S. Study of Parkinson's disease-causing mechanism and development of anti-Parkinson's disease drugs using endogenous substances in brain. *Nihon Seishin Yakurigaku Zasshi* 2005;25:39-42.
- 45 Kotake Y. Tetrahydroisoquinoline derivatives as possible Parkinson's disease-inducing substances. *Yakugaku Zasshi* 2002;122:975-82.
- 46 Friedman A, Galazka-Friedman J, Koziorowski D. Iron as a cause of Parkinson disease – a myth or a well established hypothesis? *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(Suppl. 3):S212-4.
- 47 Hirsch EC. Iron transport in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(Suppl. 3):S209-211.
- 48 Martin WRW. Quantitative estimation of regional brain iron with magnetic resonance imaging. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(Suppl. 3):S215-8.
- 49 Dickson DW, Fujishiro H, Orr C, DelleDonne A, Josephs KA, Frigeerio R, Burnett M, Parisi JE, Klos KJ, Ahlskog JE. Neuropathology of non-motor features of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(Suppl. 2):S1-5.
- 50 Reznichenko I. Regulation of the iron-responsive proteins amyloid precursor protein and alpha-synuclein by green tea polyphenolic(-)-epigallocatechin-3-gallate. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13(Suppl. 2):S126.
- 51 Thanakan B, Dhanasekaran M, Mize-Berge J, Manyam BV. Antiparkinson botanical *Mucuna pruriens* prevents levodopa induced plasmid and genomic DNA damage. *Phytother Res* 2007;21:1124-6.

#### DUITSE PATIËNTENERVARINGEN MET *MUCUNA PRURIENS*

- Een 60-jarige patiënt met diagnose ZvP. Als therapie werd een combinatie van levodopa en de decarboxylaseremmer carbidopa (Sinemet 125, tweemaal daags, 's morgens en 's avonds (innamepatroon: 1-0-1)) ingezet. Patiënt reageerde niet op de therapie en er ontwikkelden zich meer negatieve symptomen. Enkele weken later trad er een psychose op en de medicatie werd beëindigd. In januari 1997 begon patiënt met de gepoederde en gestandaardiseerde doseringsvorm van de *Mucuna*-boon (HP200) volgens innamepatroon 0-0-1 in combinatie met levodopa 62,5, 1-1-0. Na 4-5 weken toonden aantekeningen uit het dagboek van de patiënt: *slaapkwaliteit*: diep en rustgevend; *tremor*: variërend van vaak afwezig tot meer of minder trillen bij goede beweeglijkheid; *starheid*: grotere beweeglijkheid van de hand, de hele rechterzijde is zo soepel dat bijna een normale toestand bereikt is; *spraak*: helder, goed gearticuleerd en niet meer monotoon; *hoofdhuid*: vertoont geen zichtbare olieachtige afzetting meer; *stemming*: bij herhaling positief en sinds de start met de combinatie *M. pruriens*/levodopa geen depressies meer en geen negatieve psychische veranderingen; *energie*: minder moe, groter uithoudingsvermogen. Samenvattend meldt de patiënt: “*Het is bijna alsof ik mijn fysieke en psychische capaciteiten weer teruggewonnen heb.*”
- Een patiënt die in 1986 (leeftijd midden 40) met de ZvP gediagnosticeerd werd en sindsdien met alle mogelijke reguliere Parkinsonmedicijnen behandeld werd. De conditie verslechterde zodanig dat patiënt uiteindelijk in een rolstoel belandde. De behandelende arts gaf de patiënt op diens verzoek het groene licht om naast reguliere Parkinsonmedicatie de gepoederde en gestandaardiseerde doseringsvorm van de *Mucuna*-boon te gebruiken. Patiënt: “*Na 4 weken ging het al veel beter met mij. Ik kon weer uit de rolstoel komen, leerde langzaam weer te bewegen en zelfs te lopen. Ik ben eenvoudigweg een ander mens geworden. Mijn levensvreugde is weer toegenomen en ik leer weer een vrolijk mens te zijn!*”
- Kleindochter over haar oma met de ZvP: “*Na een korte zoektocht op internet ben ik op de natuurlijke dopamine in *M. pruriens* gestuit en ik was helemaal blij dat wij het op recept zo snel konden krijgen. Al na relatief korte tijd waren haar Parkinson-symptomen .... het voortdurende trillen van haar handen, het geagiteerde lopen en zelfs haar depressieve en knorrige stemming... bijna verdwenen.*”
- Korte conclusie van een andere Parkinsonpatiënt: “*Het grote voordeel van *M. pruriens* is te vinden in de geringe bijwerkingen.*”