

Neurogene Entzündung und Xenobiotika-Suszeptibilität – eine Übersicht

Bodo Kuklinski¹ und Holm Bleyer¹

Im Organismus existiert ein Warnsystem von sensorischen Rezeptoren. Sie werden durch gefährliche Noxen aktiviert, die die Körperintegrität gefährden könnten. Es handelt sich hierbei um Nociceptoren an freien Nervenenden von A-Delta- und C-Nervenfasern, Bündel von nicht myelinisierten Fasern, die die Neuropeptide Substanz P (SP), Neurokinin A und das „Calcitonin Gene Related Protein“ (CGRP) enthalten.

Die Nozizeptoren reagieren auf mechanische, thermische, biologische, aber auch chemische Reize und setzen die Neuropeptide frei. Sie sind im zentralen und peripheren Nervensystem weitverbreitet. Sie wirken als Neurotransmitter, Co-Transmitter und Transmittermodulatoren.

SP gehört zu den Kininen. Seine Wirkung wird über G-Protein gekoppelte Neurokinin-Rezeptoren 1, 2 und 3 vermittelt (1). Die SP ist beteiligt an Schmerzübertragung, neurogener Entzündung, Kontraktion glatter Muskelzellen, Vasodilation und Immunsystemaktivierung. Dabei existieren Interaktionen zu anderen Neuropeptiden und deren Rezeptoren, degradierenden Enzymen, Proteinkinase C, Transkriptionsfaktor NF κ B, AP-1, Interleukinen 1, 6 und 8, TNF, reaktiven O₂-Spezies, NO und Antioxidantien. Gesteigerte Gefäßpermeabilität, Entzündungsödem, verstärkte Expression von Adhäsionsmolekülen und Anlocken polymorphkerniger Neutrophiler sowie langdauernde Entzündungen sind die Folgen. Die Steigerung der PGE₂-Synthese, die Aktivierung der Arachidonsäurekaskade, der Lipoxygenase sowie die gesteigerte Thromboxanfreisetzung aus Thrombozyten sind mitbeteiligt (2, 12, 13, 15, 16).

Die gesteigerte intrazelluläre Ca⁺⁺-Freisetzung und die Bildung reaktiver O₂-Spezies durch die SP aktiviert primär NF κ B und die entsprechenden Genexpressionen (3). C-Nervenfasern finden sich in folgenden Organen (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 26, 29):

- Kehlkopf, Trachea und großen Bronchien
- Nasenschleimhaut
- Gelenkkapseln und Muskulatur
- Magen-, Dünn- und Dickdarm-Mucosa
- Pankreas
- Harnblase
- Haut
- Augen
- Bandscheiben
- Lymphozyten

Die Freisetzung der Substanz P löst an diesen Endorganen folglich Entzündungsreaktionen aus, falls die Reize chronisch oder chronisch rezidivierend sind.

Bedeutsam für eine industrialisierte Gesellschaft ist, dass zahlreiche Xenobiotika dazu in der Lage sind. Afferente Fasern setzen neben SP auch Glutamat im Rückenmark frei (11), so dass über den NMDA-Rezeptor eine Schmerzverstärkung ausgelöst wird, da der Ca-Einstrom in die Neuronen ansteigt. Damit werden wieder Ca-abhängige Enzyme aktiviert wie PLA₂, PKC, Proteasen und Endonukleasen. Da SP G-Protein-abhängige K⁺-Kanäle im ZNS an NMDA-Rezeptoren blockiert (29), erfolgt eine Schmerzverstärkung.

Folgende Xenobiotika können die C-Nervenfasern aktivieren (10, 16, 18, 21, 28, 30, 31):

- Zigarettenrauch
- Formaldehyd
- Isocyanate
- Lösemittel, insbesondere Benzolhomologe
- NO₂ und NO, Peroxinitrit (ONOO^{o-})
- Ozon
- Dieselabgase

Die Freisetzung der SP wird weiterhin ausgelöst durch (17, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29):

- UV-Licht
- Trigeminalreizung, z. B. typisch nach HWS-Schleudertrauma mit cervico-cephalem Syndrom
- Stimulation der Serotonin-5HT_{2B}- und 5HT₃-Rezeptoren sowie durch enterochromaffine Zellen
- Stress, z. B. durch starke Schmerzkrisen
- Vagusreizung
- Bradykininfreisetzung oder Capsaicin (roter Pfeffer)
- Magnesiummangel. Auf Lymphocyten wurde eine erhöhte SP-Rezeptordichte bei Magnesiumdefizit nachgewiesen (26)
- Hitze, Kälte und mechanische Reize
- oxidativer Stress

SP bindet an Protein-Neurokininrezeptoren. Das Oberflächenenzym neutrale Endopeptidase (Enkephalinase) degradiert Substanz P. Wird das Enzym gehemmt, wirkt SP länger. Hemmend auf die neutrale Endopeptidase wirken (28, 31, 32):

Zigarettenrauch

Virusinfekte

Diisocyanate

Defekte in der Expression von neutralen Endopeptidasen können chronische Entzündungen, z. B. eine Colitis, auslösen (4).

Kininase II (ACE) spaltet Kinine, u. a. SP. Einige ACE-Hemmer induzieren eine tracheale Irritation über die Hemmung dieses Enzyms.

Eine Hemmung der SP-Freisetzung und -wirkung kann erreicht werden:

Aktivierung des 5HT_{1D}-Rezeptors (39)

Hemmung der NK_{1,2,3}-Rezeptoren (1)

Cortison hemmt die Ödembildung durch SP (34)

Magnesiumsupplementation (8)

Kaliumkanalöffner wie Flupirtin (35)

Sympathicusaktivierung

Aufgrund des direkten Kontaktes von C-Nervenfasern zu Mastzellen (36) erfolgt durch SP sehr früh eine Degranulation mit Freisetzung von Histamin und Tryptase. Letztere baut das CGRP ab, nicht jedoch SP. Mastzellen können bei chronischer SP-Exposition eine höhere Empfindlichkeit entwickeln und mehr Histamin ausschütten. Vagusstimulation kann über eine erhöhte SP-Sekretion zwar eine bronchiale Hyperreagibilität auslösen, nicht jedoch eine Histaminliberation der Mastzellen. Die Erkenntnisse müssen bei hyperreagiblen Schleimhautreaktionen beachtet werden, wo nach wie vor das Augenmerk auf der immunogenen Komponente liegt.

Wenn auch die Endresultate am Beispiel des Asthma bronchiale klinisch gleich sind, nämlich dem Asthmaanfall, sind doch die Wege unterschiedlich. Sie zeigen sich nach Meggs (53).

Tabelle 1

Unterschiede zwischen immunogenem und neurogenem Asthma bronchiale:

	immunogen	neurogen
Triggerung durch	Protein-Aeroallergen	Volatile organische Xenobiotika
Interaktion	IgE-Antikörper	chemischer Rezeptor
Lokalisation	Mastzellen	sensorische C-Nervenfasern
Freisetzung von	Histamin Tryptase, Leukotriene, Prostaglandine, chemo- taktische Faktoren	Neuropeptid SP, Neurokinen A CGRP
Stimulation	sensorische C-Nerven- fasern	Mastzelldegranulation
Induktion	Bronchialentzündung	Bronchialentzündung
Klinik	Asthma bronchiale Hyperreagibilität	Asthma bronchiale Hyperreagibilität

Klinische Auswirkungen der neurogenen Entzündung:

Auswirkungen der neurogenen Entzündung auf die oberen Atemwege sind bisher am gründlichsten untersucht worden. SP aktiviert das Flimmerepithel (37) und induziert dosis- und zeitabhängig die Histaminfreisetzung der nasalen Mucosa (38). In den Bronchien werden über den NK-1-Rezeptor Entzündungsmediatoren freigesetzt (39). Makrophagen bilden verstärkt freie O₂-Radikale (40). In der Bronchiallavage wurden derartige Makrophagen nachgewiesen (41). Im Sputum konnten folgende SP-Konzentrationen nachgewiesen werden (42):

Gesunde:	1,1 ± 0,4 fmol/ml
Asthma bronchiale:	17,7 ± 2,4 fmol/ml
chronische Bronchitis:	25,6 ± 5,5 fmol/ml

Auch in der Mundhöhle werden Schleimhautentzündungen (43) sowie Gingivitis (44) durch SP ausgelöst. Da Trigeminalneuralgien, induziert z. B. durch eine posttraumatische Instabilität im 1. HWS-Gelenk (late whiplash-syndrome), verstärkt SP freisetzen (23, 24), sind Zahnfleisch- und Wurzelentzündungen die Folgen.

Bei chronisch arthrotischen Prozessen und Fibromyalgie-Syndrom (54, 55), aber auch bei Rheumatoidarthritis fanden sich erhöhte SP-Konzentrationen in der Synovia (45, 46, 56), ebenso bei chronischen Hauterkrankungen wie Neurodermitis, Psoriasis vulgaris, neurogenem Pruritus und atopischer Dermatitis (9, 10, 13, 17, 36, 57). Vermutlich gehört hierzu auch das s. g. Schulter-Hand-Syndrom (Arthritis humero scapularis) bis hin zum Karpaltunnel-Syndrom (CTS). Akute und chronische Entzündungen des Pankreas, des Magen-Darmtraktes, der Harnblase und der Augen (4, 58, 59) gehören hierzu.

Sehr hohe C-Faserdichte und SP-Konzentrationen fanden sich in den Bandscheiben (7). Bei der hohen Prävalenz dieser „Volkskrankheit Nr. 1“ muss unbedingt auf diese Genese der neurogenen Entzündung orientiert werden. Lokale Untersuchungen durch bildgebende Verfahren haben nie signifikante Beziehungen zwischen klinischen Symptomen und morphologischen Strukturen ergeben.

Kopfschmerzen und Migräne scheinen auch durch eine neurogene Entzündung ausgelöst zu werden. Histamin ist im Hirn zu 50 % in Mastzellen, zu 50 % in Neuronen des hinteren Hypothalamus lokalisiert. Serotoninerge Neurone mit NK-1-Rezeptoren im Hinterhirn enthalten zusätzlich SP als Co-Transmitter. In Rattenversuchen setzte SP aus Dura-Mater-Mastzellen Histamin frei (47). Da SP auch die Glutamatkonzentration am NMDA-Rezeptor erhöht (11), können wind-up-Phänomene mit Schmerzchronifizierung ausgelöst werden. Bei 16 Migränepatienten fanden sich im Liquor signifikant erhöhte SP-Konzentrationen (22).

Die SP ist kein Epiphänomen bei Entzündungen, sondern ein kausales, triggerndes Neuropeptid. Dafür sprechen die experimentellen Resultate, die durch Aktivierung der Kephalinase oder SP-Inhibitoren die Entzündungsreaktionen unterdrücken konnten (48, 49, 50).

Der gewöhnlich auftretende, chemisch induzierte Reiz als nasale Reaktion auf C-Nervenfasern unterscheidet sich vom Geruchs- und Geschmackssinn (51). Reizende Substanzen in der Nasenschleimhaut können ihre Wirkung auch bei ausgefallenem Geruchssinn auf das Nervensystem, Konjunktiven, innere Organe und Gelenke entfalten. Wir betreuen selbst einige Patienten mit MCS-Symptomen ohne Geruchsvermögen (Zustand nach Schädel-Hirn-Trauma). In der Umweltmedizin sind derartige Verläufe bekannt. Die Bedeutung der C-Nervenfasern entwickelte sich in der Phylogenese zur Integritätssicherung des Individuums.

Der Tritt an das Schienbein mit seinem abnehmenden Schmerz ist jedem bekannt. Eine leichtere Verbrennung an der Hand schmerzt über einen längeren Zeitraum. Entzündungs-, Abräumungsreaktionen sind zur Reparatur des thermisch geschädigten Gewebes erforderlich. Die Reizung nozizeptiver Rezeptoren dient der Sicherung der körperlichen Integrität durch Auslösung von Abwehr-, Fluchtreaktionen oder somatisch notwendiger Reparaturprozesse. Der somatische Entzündungsschmerz zwingt zur Schonung, Ruhigstellung verletzter Regionen und fördert die Heilung. Hierin liegt der physiologische Sinn der C-Nervenfasern-Aktivierungen.

Was ist jedoch mit chronischen Low-level-Belastungen durch Xenobiotika im häuslichen und beruflichen Umfeld, in öffentlichen Verkehrsmitteln und im Straßenverkehr? Sie lösen auch eine Irritation von C-Nervenfasern aus. Ihrer ubiquitären Verbreitung kann sich keiner entziehen. Nasale, bronchiale oder konjunktivale Reizungen sind vordergründige Reaktionen und signalisieren nur eine Exposition, auf die der Organismus reagiert. Die neurogene Entzündung liefert eine Erklärung für zahlreiche Erkrankungen, die in der Umweltmedizin schon lange als nicht schicksalhaft angesehen werden. Das frühe Auftreten von Lumbalgien und destruktiven Bandscheibenzerstörungen findet sich bei bestimmten Berufsgruppen überzufällig häufig. Es sind Lackierer, Personen im Kfz-Reparaturgewerbe und in der Metallverarbeitung, Pflegekräfte im stationären Gesundheitswesen, Maler, Fliesen- und Fußbodenleger. Chronische Expositionen zu Lösemitteln, Aldehyden u. a. neurotoxischen Substanzen ist allen gemeinsam. Chronische Wirbelsäulen- und Gelenkschmerzen sowie Fibromyalgien sind heute eine Volkskrankheit. Orthopädische und rheumatologische Diagnostikmaßnahmen laufen hier ins Leere. Mechanistische Erklärungsversuche greifen nicht. Synovialgewebe und Bandscheiben weisen eine hohe Ausstattung an C-Nervenfasern auf.

Das Phänomen der neurogenen Entzündung sollte bei allen chronischen Erkrankungsbildern beachtet werden. Es bietet eine Erklärung für die Pathogenese zahlreicher Erkrankungen und ist ein bisher fehlendes Bindeglied zu anthropogenen Umweltveränderungen, selbst bei dem Bild der MCS.

Die Analytik des CGRP und der Substanz P ist heute schon in kassenärztlich zugelassenen Labors möglich. Die Konzentrationsmessung der SP wird mit einem Enzym-Immunoassay durchgeführt. Die Kreuzreaktivität mit α - und β -Neurokinin wird mit 0,2 bis 0,8 % angegeben.

Eigene Resultate:

Bei 67 Patienten mit gesteigerter Xenobiotika-Susceptibilität (MCS) untersuchten wir SP-Konzentrationen. Laut Literaturangabe sollte im Speichel dessen Konzentration dreifach höher als im Serum sein (52). Diese Resultate konnten wir nicht bestätigen, wie simultane Analysen aus Speichel und EDTA-Plasma ergaben. Die EDTA-Proben wurden nach Entnahme sofort in der Kühlzentrifuge abzentrifugiert und tiefgefrostet

an das Labor gesandt. Die Probe I bezeichnete den Ruhewert, die Probe II die ca. 15 Sekunden nach Schnüffelprovokation mit einem 75%igen ethanolischen Händedesinfektionsmittel entnommene Probe. Bestanden Hinweise auf risikoreiche Xenobiotikareaktionen, wurde auf den Provokationstest verzichtet.

Aufgrund der erzielten Resultate verzichteten wir im Nachhinein auf die Speichelanalysen zur Primärdiagnostik, ausgenommen bei chronisch entzündlichen Prozessen der Mundschleimhaut oder des Zahnfleisches.

Die folgenden Tabellen zeigen die bisher erzielten Resultate:

Tabelle 2

SP-Speichelkonzentrationen vor (I) und nach (II) Schnüffelprovokation mit einem Händedesinfektionsmittel, Konzentrationsangabe in ng/ml:

Geschlecht				Speichel	
	männlich	weiblich	Alter (Jahre)	I	II
		+	57	0,21	0,21
		+	60	0,17	0,23
	+		49	0,20	0,25
		+	46	0,24	0,25
		+	47	0,25	0,19
	+		43	0,25	0,29
		+	35	0,12	0,21
	+		47	< 0,07	< 0,07
		+	46	0,12	0,12
		+	34	< 0,07	< 0,07
	+		37	< 0,07	< 0,07
		+	58	0,21	0,16
		+	33	< 0,07	< 0,07
		+	32	< 0,07	0,09
		+	48	< 0,07	< 0,07
		+	34	0,07	0,08
Summe	16	12	X	44,1	0,115
			± S	± 9,3	± 0,104
					± 0,106

Tabelle 3

SP-Speichel- und -Plasmakonzentrationen vor (I) und nach Schnüffelprovokation (II).

Konzentrationsangabe in ng/ml:

Geschlecht				Speichel		Plasma		
	männlich	weiblich		Alter	I	II	I	II
		+		45	< 0,07	0,07	0,47	0,48
	+			52	< 0,07	< 0,07	0,82	1,42
		+		34	< 0,07	0,07	0,17	0,19
		+		59	< 0,07	-	0,28	-
	+			50	< 0,07	< 0,07	0,88	0,62
	+			40	< 0,07	0,07	0,92	0,97
Summe	3	3	X	46,6	< 0,07	0,04	0,59	0,736
			± S	± 8,9		± 0,04	± 0,33	± 0,47

Tabelle 4

SP-Plasma-Konzentrationen ohne (I) und nach (II) Schnüffelprovokation.

Konzentrationsangabe in ng/ml:

Geschlecht			Alter	Plasma	
	männlich	weiblich	Jahre	I	II
		+	60	0,18	0,14
		+	53	-	< 0,07
		+	50	0,49	-
		+	32	0,59	-
		+	38	0,47	0,31
		+	50	0,16	-
		+	30	0,38	-
		+	45	0,44	-
	+		52	0,21	-
		+	36	-	0,44
	+		12	0,39	0,82
	+		45	0,33	0,22

	+			46	0,15	0,30
	+			44	0,21	-
		+		47	0,21	0,21
		+		28	1,06	-
	+			39	0,50	-
		+		38	0,12	-
		+		46	0,99	-
		+		43	0,15	-
	+			49	< 0,07	0,14
		+		39	0,19	0,17
	+			13	0,96	1,20
		+		45	0,71	-
	+			41	0,51	-
		+		35	0,63	-
		+		35	0,82	-
	+			62	2,24	-
	+			56	0,57	-
		+		39	0,39	0,38
		+		54	0,24	0,19
		+		56	0,21	-
		+		37	0,19	-
	+			42	0,17	-
	+			38	0,17	0,52
		+		45	0,75	1,15
		+		33	0,27	-
	+			36	0,28	-
Summe	14	24	X	41,8	0,449	0,41
		38	± S	± 10,8	± 0,40	± 0,36

Im Vergleich zwischen Speichel- und Plasma-I-Werten fand sich ein signifikanter Unterschied von < 0,005 (Student-t-Test). Aufgrund der höheren Plasmawerte bevorzugen wir Letzteren. Von den 18 untersuchten Plasma-I-II-Werten fanden sich nach Schnüffelprovokation bei n = 10 ein Anstieg, bei n = 7 ein Abfall, bei einer Probe blieb die Konzentration konstant.

Die Fehlermöglichkeiten der Methodik ergaben sich aus folgenden Punkten:

- Zu frühe Entnahme der Probe II. Wir richteten uns nach dem Zeitpunkt des Auftretens subjektiver Symptome wie Schwindel, Hautrötung oder Pelzigwerden der Zunge nach Schnüffelprovokation. Sie setzten ca. 15 Sekunden nach dem Schnüffeln ein. Ob dieser Zeitpunkt zur Blutentnahme II zu früh oder zu spät angesetzt wurde, ist zur Zeit nicht beantwortbar.
- Zu geringe Schnüffeldosis, da die Patienten aufgrund negativer Erfahrungen sehr vorsichtig schnüffelten.
- Ungeeignetheit des Fremdstoffes zur Auslösung einer SP-Freisetzung.
- Negative Selektion. Bei 23 Patienten verzichteten wir auf einen Provokationstest, da anamnestisch schwere und/oder langanhaltende gravierende Symptome/Komplikationen nach derartigen Expositionen vorlagen.
- Unsachgemäße Blutentnahme. Bei einigen Patienten erfolgten Blutentnahmen außerhalb unserer Einrichtung. Auf Nachfragen ergaben sich Fehler in der Blutentnahme, da die Venenstauung nicht geöffnet und/oder das Restblut aus dem Schlauch der Venenkanüle nicht vor der Probe-II-Entnahme abgelassen und verworfen wurde.
- Interindividuelle Empfänglichkeit. Bei schon erhöhter basaler Sekretion ist nicht bei allen Patienten ein weiterer Konzentrationsanstieg provozierbar.

Bei gesunden Personen ohne Xenobiotika-Überempfindlichkeit liegen nach Aussagen des Labors die Werte bei oder unter 0,07 ng/ml (persönliche Mitteilung von PD Dr. Bieger). Wenn ohne besondere Belastungen durch Xenobiotika schon erhöhte basale Werte vorliegen und durch eine kurzzeitige blande Ethanolexposition ansteigen, ist dies bei noch stärkeren Expositionen durch Mischexpositionen zu Lösemitteln, Kfz-Abgasen u. a. Substanzen auch zu erwarten. Im realen täglichen Berufsleben dauern aber die Expositionen einen Arbeitstag/eine Schicht an. Wenn

dann zusätzlich im wärme gedämmten häuslichen Bereich auch Xenobiotikabelastungen auftreten, wäre eine Dauerstimulation der Neuropeptidsekretion die Folge.

Die geringe und kurzzeitige Schnüffelbelastung mit Ethanol führte bei zahlreichen Patienten zu einer Konzentrationszunahme der SP. Dieses Resultat war überraschend. Es kann hieraus gefolgert werden, dass Lösemittel, Alkohole, Aldehyde, Isocyanate, Benzolhomologe u. a. in der Raumluft fast jeder Wohnung oder jeden Büros bei sensiblen Personen eine Dauerstimulation der SP-Freisetzung auslösen können. Von Expositionen zu noch stärker C-Nervenfasern reizenden Substanzen wären dann zusätzliche Schübe zu erwarten. Auch die Auslösung einer neurogenen Entzündung durch scheinbar ungefährliche Insektizide/Pestizide ist möglich, wie folgende Kasuistik zeigt:

Eine 1939 geborene Patientin war im Bürobereich Permethrin (lange biologische Halbwertszeit im Fettgewebe), Pyrethrum und Piperonylbutoxid aus vorhergehenden Insektizideinsätzen ohne Erkrankungssymptome exponiert. Nach einem zusätzlichen Carbamat-Eintrag erkrankte sie akut am Bild einer Carbamatintoxikation, aber auch einer MCS und Fibromyalgie (FMS). In mehreren Gutachten wurde ein Bezug zwischen Carbamatbelastung und der chronischen MCS-FMS-Erkrankung abgelehnt, da Langzeitfolgen einer Carbamatintoxikation aus der wissenschaftlichen Literatur nicht bekannt seien. Die Symptome wurden dem psychosomatischen Formenkreis zugeordnet.

Die Messung der SP aus EDTA-Plasma ergab den hohen Basalwert von 1,06 ng/ml. Bei diesem Spiegel war von einer chronischen neurogenen Entzündung auszugehen.

Die von einem Neurologen veranlasste Nerven-Muskelbiopsie im Februar 2001 bestätigte morphologisch im Suralispräparat die neurogene Entzündung. Als Hinweise einer neurologischen Schädigung fanden sich:

- ein verbreitertes Perineurium
- subperineurale Ödeme
- degenerierende Axone
- metachromatische Markscheiden-Abbauprodukte

- Nervenfasern mit zu dünnen Markscheiden
- Segmentale De- und Remyelinisation
-

Myopathische Läsionen zeigten sich in:

- teiltrophischen Muskelfasern
- perinukleären Lipofuscindepositionen

Für die Auslösung der gemischten Neuropathie mit axonaler und demyelinisierender Beteiligung sowie der sekundären Myopathie kam nur die neurogene Entzündung in Frage, da weitere Xenobiotikabelastungen oder Virusinfekte ausgeschlossen werden konnten. Substanz-P-Erhöhung und das Resultat der Nervenmuskelbiopsie decken sich mit der Klinik des Fibromyalgie-Syndromes, da bei diesem SP-Erhöhungen bekannt sind (54). Neu ist, dass auch bisher als ungefährlich eingestufte neurotoxische Insektizide ein derartiges Krankheitsbild samt MCS und FMS initiieren können. Dass zusätzliche geringe Xenobiotikabelastungen zu Exazerbationen des Krankheitsbildes führen können, findet damit seine Erklärung.

Aufgrund der vorläufigen Resultate ergeben sich folgende Fragestellungen:

- Wie lange bleiben SP-Erhöhungen nach Provokation nachweisbar?
- Besteht eine Korrelation zwischen SP-Konzentration und Schwere des klinischen Bildes?
- Korrelieren die SP-Konzentrationen mit paraklinischen Befunden wie der S100B-Konzentration als Maß für eine Blut-Hirnschrankenstörung?
- Tagesprofile von belasteten Arbeitsplätzen bei susceptiblen und gesunden Personen, z. B. in einer Lackiererei, Kfz-Werkstatt, im Krankenhaus usw?
- Kontrollgruppen aus gesunden Personen. Von einer ärztlichen Sprechstunde, in der die o. g. Untersuchungen finanziell selbst getragen werden müssen, ist die Analyse gesunder Kontrollpersonen kaum realisierbar.

Viele Fragen stehen offen. Die derzeitigen Kenntnisse über die neurogene Entzündung decken sich mit der Prävalenz zahlreicher chronischer Krankheiten, insbesondere unter chronischen Xenobiotikabelastungen, die noch heute als schicksalhaft angesehen werden. Die neurogene Entzündung kann durchaus aufgrund ihrer Pathophysiologie das biochemische Bindeglied zum MCS-Krankheitsbild sein.

Sollte sich die Vermutung eines Zusammenhanges in weiteren Untersuchungen bestätigen, hätte dies Konsequenzen für die Risikoabschätzung akuter, chronischer Xenobiotikaexpositionen auch im Low-level-Bereich sowie zur Wertigkeit von Richt- und Grenzwerten.

Doz. Dr. sc. med. Bodo Kuklinski
Facharzt für Innere Medizin/Umweltmedizin
MR Prof. Dr. med. habil. Holm Bleyer
Facharzt für Pharmakologie und Toxikologie
Diagnostik- und Therapiezentrum für umweltmedizinische Erkrankungen
Wielandstr. 7, 18055 Rostock

Doz. Dr. sc. med. Bodo Kuklinski
KFS – Privatinstitut für präventive und regenerative Medizin
A-1070 Wien, Museumstrasse 3b
Tel. +43 (0)1 944 31 76
e-mail: dr.kuklinski@kfs-medizin.at

Literatur:

1. Longmore, J., R. G. Hill, R. J. Hargreaves: Neurokinin-receptor antagonists: pharmacological tools and therapeutic drugs. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 75 (1997) 612 – 621
2. Krishna, M. T., J. Chauhan, A. J. Frew et al.: Toxicological mechanisms underlying oxidant pollutant – induced airway injury. *Rev. Environ. Health* 13 (1998) 59 – 71
3. Lieb, K., B. L. Fiebich, M. Berger et al.: The neuropeptide substance P activates transcription factor NF κ B and Kappa B-dependent gene expression in human astrocytoma cells. *J. Immunol.* 15 (1997) 4.952 – 4.958
4. Figini, M., C. Emanuelli, E. F. Grady et al.: Substance P and bradykinin stimulate plasma extravasation in the mouse gastrointestinal tract and pancreas. *Am. J. Physiol.* 272 (1997) G 785 – G 793
5. Hosokawa, T.: Involvement of kinin and tachykinin in airway hyperreactivity. *Nippon Yakur. Zasshi* 111 (1998) 243 – 248
6. Wang, Z. Y., K. Waldeck, L. Grundemor et al.: Ocular inflammation induced by electroconvulsive treatment contribution of nitric oxide and neuropeptides mobilized from C-fibres. *Br. J. Pharmacol.* 120 (1997) 1.491 – 1.496
7. Palmgren, T., M. Gronblad, J. Virri et al.: Immunohistochemical demonstration of sensory and autonomic nerve terminals in herniated disc tissue. *Spine* 31 (1996) 1.301 – 1.306
8. Kramer, J. H., T. M. Phillips, W. B. Weglicki: Magnesium deficiency enhanced post-ischemic myocardial injury is reduced by substance P receptor blockade. *J. Mol. Cell Cardiol.* 29 (1997) 97 – 110

9. Ostlere, L. S., T. Cowen, M. H. Rustin: Neuropeptides in the skin of patients with atopic dermatitis. *Clin. Exp. Dermatol.* 20 (1995) 462 – 467
10. Naukkarinen, A., I. T. Harvima, M. I. Aalto et al.: Mast cell tryptase and chymase are potential regulators of neurogenic inflammation in psoriatic skin. *Int. J. Dermatol.* 33 (1994) 361 – 366
11. Juranek, I., F. Lembeck: Afferent C-fibers release substance P and glutamate. *J. Physiol. Pharmacol.* 75 (1997) 661 – 664
12. Frode-Saleh, T. S., J. B. Calixto, Y. S. Medeiros: Analysis of the inflammatory response induced by substance P in the mouse pleural cavity. *Peptides* 20 (1999) 259 – 265
13. Branchet-Cumila, M. C., S. Boisnic, Y. Le Charpentier et al.: Neurogenic modifications induced by substance P in an organ culture of human skin. *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* 12 (1999) 211 – 220
14. Gesce, A., B. Kis, Z. Mezei et al.: Effects of inflammatory neuropeptides on the arachidonate cascade of platelets. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 118 (1999) 166 – 170
15. Kiss, B., Z. Mezei, A. Gesce et al.: The effect of substance P on the arachidonate cascade of rat platelets. *Acta Physiol. Hung.* 98 (1997) 89 – 97
16. Tominaga, K., K. Houda, A. Akahoshi et al.: Substance P causes adhesion of neutrophils to endothelial cells via protein kinase C. *Biol. Pharm. Bull.* 22 (1999) 1.242 – 1.245
17. Scholzen, T. E., T. Brzoska, D. H. Kalden et al.: Effect of ultraviolet light on the release of neuropeptides and neuroendocrine hormones in the skin: mediators of photodermatitis and cutaneous inflammation. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 4 (1999) 55 – 60

18. Yonehara, N., M. Yoshimura: Effect of nitric oxide on substance P release from the peripheral endings of primary afferent neurons. *Neurosci. Lett.* 27 (1999) 199 – 201
19. Ohkubo, T., M. Shibata, M. Inoue et al.: Regulation of substance P release mediated via prejunctional histamine H3 receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 273 (1995) 83 – 88
20. Singh, L. K., X. Pang, N. Alexacos et al.: Acute immobilization stress triggers skin mast cell degranulation via corticotropin releasing hormone, neurotensin and substance P – a link to neurogenic skin disorders. *Brain Behav. Immunol.* 13 (1999) 225 – 229
21. Damas, J., J. F. Liegeois: The inflammatory reaction induced by formalin in the rat paw. *Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 359 (1999) 220 – 227
22. Strittmatter, M., M. Grauer, E. Isenberg et al.: Cerebrospinal fluid neuropeptides and monoaminergic transmitters in patients with trigeminal neuralgia. *Headache* 37 (1997) 211 – 216
23. Samsam, M., R. Covenas, R. Ahangaria et al.: Alterations in neurokinin A, substance P and calcitonin gene – related peptide immunoreactivities in the caudal trigeminal nucleus of the rat following electrical stimulation of the trigeminal ganglion. *Neurosci. Lett.* 19 (1999) 179 – 182
24. Michaels, L. A., K. Ohene-Frempong, H. Zhao et al.: Serum levels of substance P are elevated in patients with sickle cell disease and increase further during vaso-occlusive crisis. *Blood* 92 (1998) 48 – 51
25. Kowalski, M. I., A. Didier, J. D. Lundgren et al.: Role of sensory innervation and mast cells in neurogenic plasma protein exsudation into the airway lumen. *Respiratol.* 2 (1997) 267 – 274

26. Weglicki, W. R., B. F. Dickens, T. L. Wagner et al.: Immunoregulation by neuropeptides in magnesium deficiency: ex vivo effect of enhanced substance P production on circulating T-lymphocytes from magnesium-deficient mice. *Magn. Res.* 9 (1996) 3 – 11
27. Chancellor-Freeland, C., G. F. Zhu, R. Koge et al.: Substance P and stress-induced changes in macrophages. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 29 (1995) 472 – 484
28. Sheppard, D., J. E. Thompson, J. L. Scypinski et al.: Toluene diisocyanate increases airway responsiveness to substance P and decreases airway enkephalinase. *J. Clin. Invest.* 81 (1988) 1.111 – 1.115
29. Stanfield, P. R., Y. Nakajima, K. Yamaguchi: Substance P raises neuronal membrane excitability by reducing inward rectification. *Nature* 315 (1985) 498 – 501
30. Nielsen, G. D.: Mechanisms of activation of the sensory irritant receptor by airborne chemicals. *Crit. Rev. Toxicol.* 21 (1991) 183 – 201
31. Dusse, D. J., T. D. Djokic, D. B. Borson et al.: Cigarette smoke induces bronchoconstrictor hyperresponsiveness in substance P and inactivates airway neutral endopeptidases in the guinea pig. Possible role of free radicals. *J. Clin. Invest.* 84 (1989) 900 – 906
32. Jacobi, D. B., J. Tamaoki, D. B. Borson et al.: Influenza infection causes airway hyperresponsiveness by decreasing enkephalinase. *J. App. Physiol.* 64 (1988) 2.653 – 2.658
33. Kajekar, K., P. Gupta, N. B. Shepperson et al.: Effect of a 5-HT₁ receptor agonist, CP-122, 288 on oedema formation induced by stimulation of the rat saphenous nerve. *Br. J. Pharmacol.* 115 (1995) 1 – 2

34. Kingery, W. S., J. M. Castellote, M. Maze: Methylprednisolone prevents the development of autonomy and neuropathic edema in rats, but has no effect of nociceptive thresholds. *Pain* 80 (1999) 555 – 566
35. Ishikawa, J., M. Ichinose, N. Nakajima et al.: Potassium channel opener, YM 934, inhibits neurogenic plasma leakage in guinea pig airways. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 150 (1994) 1.879 – 1.883
36. Brzezinska-Balaszuk, E., A. Zalewska: In vitro reactivity of mast cells in urticaria pigmentosa skin. *Arch. Dermatol. Rev.* 290 (1998) 14 – 17
37. Schlosser, R. J., J. M. Czaja, B. Yang et al.: Signal transduction mechanisms in substance P – mediated ciliostimulation. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 113 (1995) 582 – 588
38. Schierhorn, K., T. Brunnee, K. D. Schultz et al.: Substance P – induced histamine release from human nasal mucosa in vitro. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 107 (1995) 109 – 114
39. Noveral, J. P., M. M. Grünstein: Tachykinin regulation of airway smooth muscle cell proliferation. *Am. J. Physiol.* 269 (1995) 339 – 343
40. Serra, M. C., F. Calzetti, M. Ceska et al.: Effect of substance P on superoxide anion and IL-8 production by human PMNL. *Immunol.* 82 (1994) 63 – 69
41. Murriss-Espin, M., E. Pincelli, B. Pipy et al.: Substance P and alveolar macrophages: effects on oxidative metabolism and eicosanoid production. *Allergy* 50 (1995) 334 – 339
42. Tomaki, M., M. Ichinose, M. Miura et al.: Elevated substance P content in induced sputum from patients with asthma and patients with chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 151 (1995) 613 – 617

43. Gyorfi, A., A. Tazekas, F. Irnes et al.: Effect of substance P administration on vascular permeability in the rat oral mucosa and sublingual gland. *J. Peridentol. Res.* 30 (1995) 181 – 185
44. Bartold, P. M., A. Kylstra, R. Lawson: Substance P: an immunohistochemical and biochemical study in human gingival tissues: a rode for neurogenic inflammation. *J. Peridentol.* 65 (1994) 1.113 – 1.121
45. Cerinic, M. M., Y. Konttinen, S. Generini et al.: Neuropeptides and steroid hormones in arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 10 (1998) 220 – 235
46. Anichini, M., S. Cesaretti, M. Lepori et al.: Substance P in the serum of patients with rheumatoid arthritis. *Rev. Rheum. Engl. Ed.* 64 (1997) 18 – 21
47. Ottosson, A., C. Edvinsson: Relaease of histamine from dural mast cells by substance P and calcitonin gene – related peptide. *Cephalgia* 17 (1997) 166 – 174
48. Lundberg, J. M., I. Lundblad, A. Saria et al.: Inhibition of cigarette smoke – induced oedema in the nasal mucosa by capsaicin pretreatment and a substance P antagonist. *Naunyn – Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 326 (1984) 181 – 186
49. Kohrogi, H., J. A. Nadel, B. Malfroy et al.: Recombinant human enkephalinase (neutral endopeptidase) prevents cough induced by tachykinins in awake guinea pig. *J. Clin. Invest.* 84 (1989) 781 – 786
50. Rubenstein, I., I. Iwanowo, I. F. Ueki et al.: Recombinant neutral endopeptidase attenuates substance P induced plasma extravasation in the guinea pig skin. *Int. Arch. Allergy Appl. Immun.* 91 (1990) 232 – 238
51. Nielsen, G. D.: Mechanisms of activation of the sensory irritant receptor by airborne chemicals. *Crit. Rev. Toxicol.* 21 (1991) 183 – 208
52. Fischer, H. P., W. Eich, I. J. Russell: A possible role for saliva as a diagnostic

fluid in patients with chronic pain. *Semin. Arthr. Rheum.* 27 (1998) 348 – 359

53. Meggs, W. J.: Neurogenic switching: a hypothesis for a mechanism for shifting the site of inflammation in allergy and chemical sensitivity. *Environ. Health Perspect.* 103 (1995) 54 – 56
54. Russell, I. J., M. D. Orr, B. Littmann et al.: Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgie-syndrome. *Arthritis Rheum.* 37 (1994) 1.593 – 1.601
55. Vaeroy, H., R. Helle, O. Forre et al.: Elevated CFS levels of substance P and high incidence of Raynauds phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain* 32 (1988) 21 – 26
56. Lindh, C., Z. Liu, S. Lyrenäs et al.: Elevated cerebrospinal fluid substance P – like immunoreactivity in patients with painful osteoarthritis, but no in patients with rhizopatic pain from a herniated lumbar disc. *Scand. J. Rheumatol.* 8 (1997) 468 – 472
57. Littlejohn, G., C. Weinstein, R. D. Helme: Increased neurogenic inflammation in fibrositis syndrom. *J. Rheumatol.* 14 (1997) 1.022 – 1.027
58. Sturiale, S., G. Barbara, B. Qui et al.: Neutral endopeptidase terminates colitis by degrading substance P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 28 (1999) 11.653 – 11.658
59. Wang, Z. Y., K. Waldeck, L. Grundemar et al.: Ocular inflammation induced by electroconvulsive treatment: contribution of nitric oxide and neuropeptides mobilized from C-fibres. *Br. J. Pharmacol.* 120 (1997) 1.491 – 1.496