

# BARBARA-GESPRÄCHE

## Payerbach 1998

Stäube und Fremdstoffe als Verursacher von Nerven- und  
Immunsystemschädigungen

Neuro-/Immunotoxizität von Xenobiotika

Michael P. JAUMANN



Payerbach,  
18. September 1998

\*Als Manuskript eingelangt Juli 2000

*Anschrift des Verfassers:*

*Dr. med. Michael P. JAUMANN*

*HNO Beleg-Abteilung*

*Klinik am Eichert*

*D - 73035 Göppingen*

# Stäube und Fremdstoffe als Verursacher von Nerven- und Immunsystems­chädigungen

## Neuro-/Immunotoxizität von Xenobiotika

Michael P. JAUMANN

### Inhalative Belastungen

Untersuchungen haben belegt, daß über 90 % der in der Luft vorhandenen Stäube bzw. Partikel kleiner als 10 Mikrometer ( $< 10 \mu\text{m}$ ) sind (GRAEDEL, CRUTZEN, 1994). Diese Stäube bzw. Partikel stammen überwiegend aus anthropogenen Verbrennungsprozessen. In den vergangenen 15 Jahren wurden zwar besonders große Fortschritte in der Filtertechnik bzgl. der Filterung von Schwefeldioxid ( $\text{SO}_2$ ) und Grobstäuben gemacht. Leider wurde bzgl. der Abgasreinigung für Partikel kleiner als 10 Mikrometer (PM 10) wenig erreicht. Diese sind nach wie vor in den Rauchgasen vorhanden mit entsprechend hohen, an diesen Partikeln angelagerten Schadstofffrachtern. In einem definierten Luftvolumen sind 87,5 % der Dioxine (PCDD) und Furane (PSDF) an Partikel kleiner als 2 Mikrometer angelagert und damit bestens alveolengängig (USEPA, 1994). So konnte auch gezeigt werden, daß diese alveolengängige Partikel und die anhaftenden Schadstoffe zu 100 % verfügbar sind (NESSEL, 1990). Dies ist verständlich, da die kleinen Partikel, die bis in die Lungenbläschen (Alveolen) vordringen, dort von Makrophagen in den Körper aufgenommen werden. Andererseits sind diese Moleküle so klein, daß sie mühelos die Phospholipidbausteine unserer Zellmembranen passieren und damit direkt in das Blut oder die Lymphe aufgenommen werden können.

Neueste Erkenntnisse über die Pathophysiologie und Wirkungsweise verschiedener Luftschadstoffe (DAVIES, 1997) zeigen, daß es durch diese am respiratorischen Epithel zu einer Herabsetzung der Zilienschlagfrequenz und Steigerung der Permeabilität (OBERDÖRSTER, 1997) kommt. Dadurch gelangen sowohl

Allergene als auch andere Schadstoffe leichter in das darunter liegende Bindegewebe, wo sich Mastzellen und andere proinflammatorische Zellen befinden. Dies und die verstärkte Durchblutung verursachen eine erhöhte Permeabilität der Gefäßwand mit vermehrter interstitieller Flüssigkeit. Hinzu kommt, daß diese Entzündungen sensorische Nervenfasern in der Schleimhaut stimulieren und eine neurogene Entzündung mit nachfolgender Vasodilatation, Ödem, Schleimsekretion und möglicherweise Kontraktionen der glatten Muskulatur (MEGGS, 1994). In diesem Zusammenhang kann eine zusätzliche sehr schnelle Reaktion beobachtet werden: die tight-junctions der Zellen gehen auf und werden zu sogenannten leaky-junctions. Weiterhin zeigte sich, daß unter Schadstoffeinfluß die von Epithelzellen produzierte Zytokine die Konzentration der Adhäsionsmoleküle auf den Endothelzellen steigerten (MENSING, 1997). Über diesen Mechanismus kommt es ebenfalls zu einem vermehrten Einstrom von Entzündungszellen in die Schleimhaut.

### Neurotoxische Substanzen

Neurotoxische Schäden des Organismus und nachfolgende Erkrankungen sind ein bisher wenig erforschtes Problem in der Medizin. Bisher stammt die Kenntnis neurologischer und immunologischer Schäden durch bestimmte Stoffe wie Schwermetalle, halogenierte Kohlenwasserstoffe aus der Kenntnis akuter Erkrankungen oder nach hochdosierten Belastungen/Vergiftungen Einzelner oder überschaubarer Bevölkerungsgruppen.

Untersuchungen über die additiven und synergistischen Kombinationswirkungen von Xeno-

biotika (Pestiziden) in subtoxischen Konzentrationen auf menschliche Fibroblasten (WITTE, 1995) belegten bei vielen Chemikalien nicht nur additive Schädigungen, sondern auch vielfache synergistische Effekte. Und dies bei subtoxischen Konzentrationen! So werden die starken Lipophilitätsunterschiede der kombinierten Substanzen als mögliche Ursache der synergistischen Effekte diskutiert (JACOBI, 1996).

Neben sensiblen und motorischen Störungen gehören die Fehlfunktionen der Sinnesorgane bis hin zum kompletten Ausfall eines Sinnesorgans (z.B. Hörsturz) zu den Frühsymptomen einer neurotoxischen Schädigung. So bedingen Xenobiotika-Belastungen eine Vorschädigung bzw. erhöhte Empfindlichkeit von Sinneszellen (z.B. Innenohr, Netzhaut). Verschärft wird diese Situation durch eine immuntoxische Ödembildung der Endothelien in den Gefäßen mit nachfolgender Verminderung der Durchblutung (KIRKPATRICK, 1996).

Die Permeabilität der Gehirngefäße wird durch die Bluthirnschranke bestimmt und kann manche Substanzen am Übertritt in das Zentralnervensystem (ZNS) hindern (OLDENDORF, 1987). Andererseits können Chemikalien, Metalle und Arzneimittel die Permeabilität der Bluthirnschranke erhöhen (JAUMANN, 1991; KATZMANN, 1981).

Sehr häufig betroffen ist der Hirnstamm mit seiner Ansammlung wichtiger Schaltstellen verschiedenster Nerven und Regelkreise. Eine Ursache hierfür könnte sein, daß im Bereich der *Formatio reticularis* und im Bereich des Hypothalamus (NRC, 1986) keine Bluthirnschranke vorhanden ist. Neueste Untersuchungsergebnisse belegen, daß der Hirnstamm bei Menschen mit entsprechenden Vorbelastrungen oder Expositionen am Arbeitsplatz eine statistisch signifikante Verminderung der dopaminergen D2-Rezeptoren im Corpus striatum aufwies. So bestand eine Korrelation mit der Dauer der Schadstoffexposition und der Schädigung der Dopamin-D2-Rezeptoren an den postsynaptischen Membranen (LABOUVIE, 1997). Hypothese für die Schadstoffwirkungen im ZNS könnte sein, daß die Schadstoffe an den Hirngefäßen zu chronisch-rezidivierenden Vaskulitiden mit immunogenen Entzün-

dungsstadien führen. Schadstoffe wirken auf das Immunsystem und induzieren eine Antikörperbildung, die zu einer Dopamin-Blockade an der postsynaptischen Membrane führt (MÜLLER, 1997). So können Chemikalien mit niedrigem Molekulargewicht native Proteine verändern, als Hapten wirken und eine Autoimmun-Reaktion bewirken (TRASHER, 1987).

Diese anatomischen und pathophysiologischen Besonderheiten könnten Ursache für die erhöhten Konzentrationen an Schwermetallen und Organochlorverbindungen im Hirnstamm bei entsprechend exponierten Versuchstieren sein (KORANSKY, 1989). Eine weitere Besonderheit ist die hohe Konzentration des AH-Rezeptors (aromatic hydrocarbon receptor), der in hohen Konzentrationen im Hirnstamm (Thalamus, Thymus) vorkommt und eine hohe Affinität für Dioxin, PCBs und andere chlororganische Stoffe hat (SILBERGELD, 1994). Dieses Rezeptor-Protein beeinflusst die Aktivität der Arylhydrocarbonhydroxylase (AHH) einerseits und verbindet sich andererseits als Rezeptor-Liganden-Komplex mit Zellkernbestandteilen und beeinflusst hierdurch die Gen-Expression (VOS, 1991). Große physiologische Ähnlichkeiten bestehen zwischen dem Ah-Rezeptor und den Steroid-Rezeptoren (SILBERGELD, 1991). Allerdings ist derzeit noch unklar, ob der Ah-Rezeptor der Familie der steroidal/thyreoidalen und retinalen Rezeptoren zugerechnet werden kann (EVANS, 1988; BEATO, 1989).

Neben der oralen Aufnahme von Fremdstoffen (Ingestion) wurde der inhalative Pfad über die Schleimhaut von Nase, Rachen und Bronchialbaum bisher zu wenig beachtet. Inhalierte Moleküle/Substanzen (z.B. Toxine) werden über die weniger als 0,6 µm dünne Luft-Blut-Schranke der Alveolen und/oder die Nasenschleimhaut in Sekunden bzw. Minuten ins Gehirn transportiert (FREY, 1998), insbesondere in die rhinencephalen Strukturen, den Hypothalamus (limbisches System), die temporalen Hirnregionen und den Hirnstamm. Der Hypothalamus und der Hypocampus mit Amygdala sind ein Hauptziel für die Toxine (NAS, 1990; WALSH, 1988) und betrifft damit die wichtigsten Schaltstellen neuronaler Infor-

mationswege, das autonome Nervensystem ebenso wie die hormonelle Steuerung der Hypophyse (CORWIN, 1987; ISAACSON, 1992). Diese pathophysiologischen Gegebenheiten und moderne diagnostische Verfahren inclusive

subtiler elektrophysiologischer Meßmethoden weisen dem HNO-Arzt und Otoneurologen eine wichtige Stellung in der Früherkennung und Diagnostik neurotoxischer Schäden zu (JAUMANN, 1993).

## Literatur

- BEATO M. (1989) Gene regulation by steroid hormones. *Cell* 56:335.
- CORWIN A. (1987) „A Chemist Looks at Health and Disease“, Proceedings of the Society for Clinical Ecology, 12th Advanced Seminar, Key Biscayne, FL. *Organohalogen Compounds* Vol. 7 (2): 407ff:129-142.
- DAVIES R.J. (1997) S. Bartholomew Hospital, London, England, personal communication.
- EVANS R.M. (1988) The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 240:889.
- GRAEDEL T.E., CRUTZEN P.J. (1994) *Chemie der Atmosphäre; Bedeutung für Klima und Umwelt*, Adakem. Verlag Heidelberg.
- ISAACSON R.L., JENSEN K.F. (1992) *The vulnerable Brain and environmental risks* Vol. 1, Plenum Press, New York.
- JACOBI H., LEIER G., WITTE I. (1996) Correlation of the lipophilicity of xenobiotics with their synergistic effects on the DANN synthesis in human fibroblasts. *Chemosphere* 32, 1251-1259.
- JAUMANN M.P., ECKRICH W., SCHWINGER G. (1991) Early detection of neurotoxic effects of organo-halogen compounds by auditory evoked potentials (AEP). *Organohalogen Compounds* VOL. 7 (2), 406-409.
- JAUMANN M.P. (1993) Neurotoxizität in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, *Proceed. Workshop Neurotoxizität* (Fulde 23.-24.4.93).
- JAUMANN M.P., MÜLLER K. (1998) Hypersensitivity reactions (olfactory/trigeminal) to perfume and/or chemicals in multiple chemical sensitivities (MCS), *Toxicol. Ind. Health* (submitted).
- KATZMANN R. (1981) Blood-Brain-CFS barriers. In *Basic Neurochemistry* 3rd ed G. Siegel et al. (Boston: Little Brown and Comp.).
- KIRKPATRICK C.J., BITTINGER F., KLEIN C.L., HAUPTMANN S., KLOSTERHALFEN B. (1996) The role of the microcirculation in multiple organ dysfunction syndrome (MODS): a review and perspective. *Virchows-Arch.* 427 (5):461-76.
- KORANSKY W., PORTIG J., VOHLAND H.-W. (1989) Einige Beispiele der Biokinetik und des Metabolismus persistierender hologenorganischer Verbindungen. *VDI-Berichte* Nr. 745: 749-761.
- LABOUVIE S., MÜLLER K. (1997) Diagnostischer Schwellenwert der SPECT-Hirn-Perfusionsszintigraphie und der SPECT-Hirnstamm-Rezeptorszintigraphie beim MCS-Syndrom. *Zentralblatt für Hygiene und Umweltmedizin*, Vol 199 (5), 485.
- MEGGS W.J. (1993) Neurogenic inflammation and sensitivity to environmental chemicals. *Env. Health Persp.* 101:234-8.
- MENSING T. (1997) Lubricants cause airway hyperresponsiveness after exposure to cooling lubricants in a rabbit model. 6th International Symposium Inhalation Toxicology, Hannover.

- MÜLLER K. (1997) Biochemische und immunologische Reaktionsmechanismen auf Formaldehyd in „Politikum Formaldehyd“ Hrsg. A. Vogel.
- MÜLLER K.E., LABOUVIE S., FINGER M. (1997) Szintigraphie der dopaminergen D2-Rezeptoren bei Belastung durch Xenobiotika. *Ökologisches Ärzteblatt* 1/97, Vol. 10:28-31.
- NESSEL C.S., AMORUSO M.A., UMBREIT T.H., GALLO M.A. (1990) Hepatic aryl hydrocarbon hydroxylase and cytochrome P450 induction following the transpulmonary absorption of TCDD from intratracheally instilled particles. *Fund. Appl. Toxicol.* 15:500-509.
- NRC (1986) National Research Council: Drinking Water and Health. Nat. Acad. Press (Washington D.C.).
- OBERDÖRSTER G. (1997) Ultrafine Particles: Inducers of acute lung injury? 6th International Symposium Inhalation Toxicology, Hannover.
- OLDENDORF W. (1987) The Blood-Brain-Barrier. In *Encyclopedia of Neuroscience* Vol. 1 (George Adelman ed.: Boston: Birkhauser).
- REA W. (1997) „Environmentally Triggered Small Vessel Vasculitis“, *Annals of Allergy* 38:245-251.
- ROGAN W. et al (1997) Conference On Environmental Oestrogens, Arlington VA, USA, New Scientist S. 5.
- SCHOLZ R. (1992) Biochemische Wirkungsmechanismen von Umwelttoxinen, *Proceed. 1. Kongreß Medizin und Umwelt*, Bern (Schweiz).
- SILBERGELD E.K., GASIEWICZ T.A. (1989) Dioxin and the Ah receptor *Am. J. Indust. Med.* 16:455.
- SILBERGELD E.K. (1991) Dioxin: Receptor-based Approaches to Risk Assessment. *Bandury Report Nr. 35: Biological Bases for Risk Assessment of Dioxin and Related Compounds.*
- SILBERGELD E.K. (1994) Personal communication.
- TRASHER J. et al (1987) Evidence for Formaldehyde Antibodies and Altered Cellular Immunity in Subjects Exposed to Formaldehyde in Mobile Homes. *Archives of Environmental Health* 42(6):347-350.
- US-EPA (1994) Health Assessment Document for 2378-TCDD.
- VOS J.G., VAN LOREN H., SCHUURMAN H.-J. (1991) Immunotoxicity of Dioxin: Immune Function and Host Resistance in Laboratory Animals and Humans. *Bandury Report Nr. 35: Biological Basis for Risk Assessment of Dioxins and Related Compounds.*
- WALSH T., EMERICH D. (1988) „The Hippocampus as a Common Target of Neurotoxic Agents“, 49:137-140.
- WITTE I., JACOBI H., JUHL-STRAUSS U. (1995) Correlation of synergistic cytotoxic effects of environmental chemicals in human fibroblasts. *Chemosphere* 31, 4041-4049.