



Silent Inflammation

Bedeutung bei chronischen Multisystemerkrankungen

Kurt E. Müller

Berlin

Dr. Kurt E. Müller

Dermatologie – Berufsdermatologie – Umweltmedizin

EUROPAEM, dbu, DDG, DBG

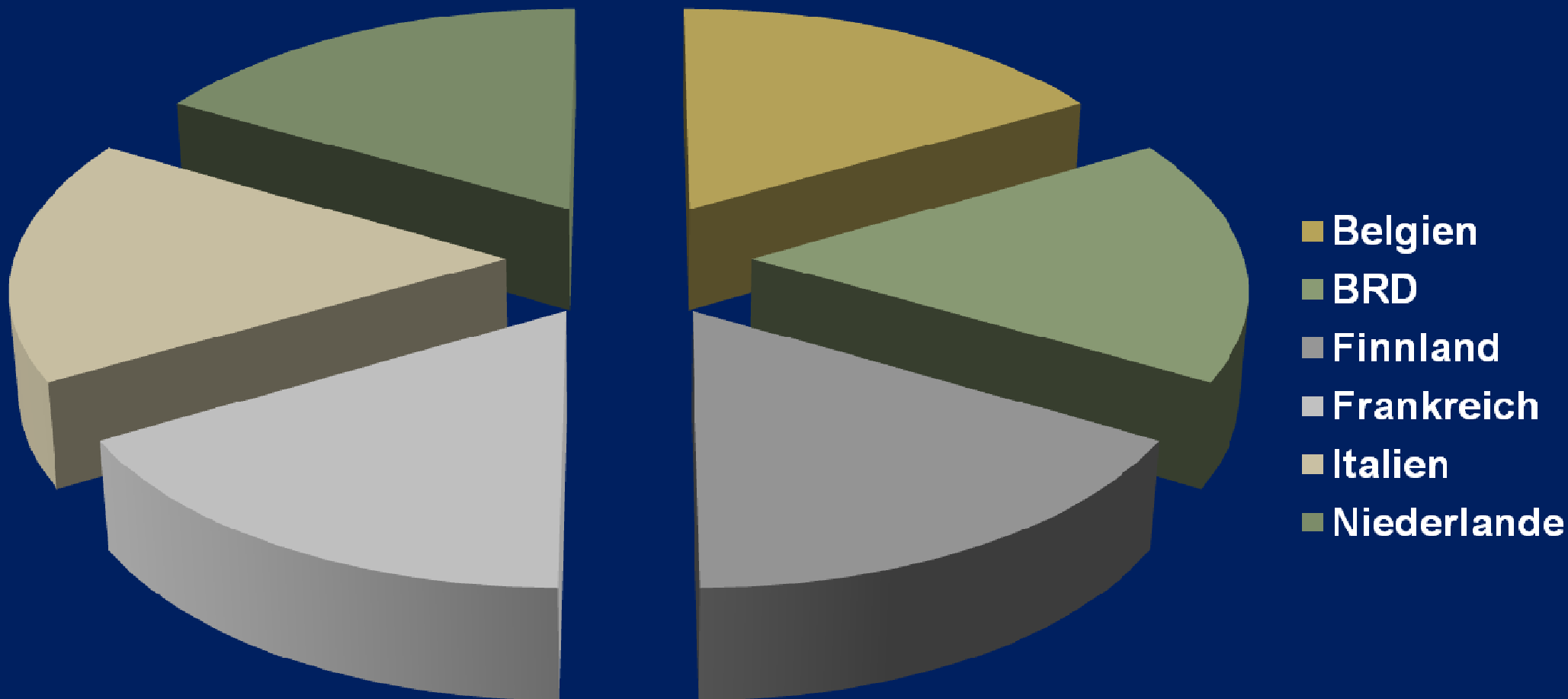
Dresden International University (DIU)

Mozartstraße 16

D 87435 Kempten – Germany

T: +49 (0)831 5126729 – F: +49 (0)831 5409294

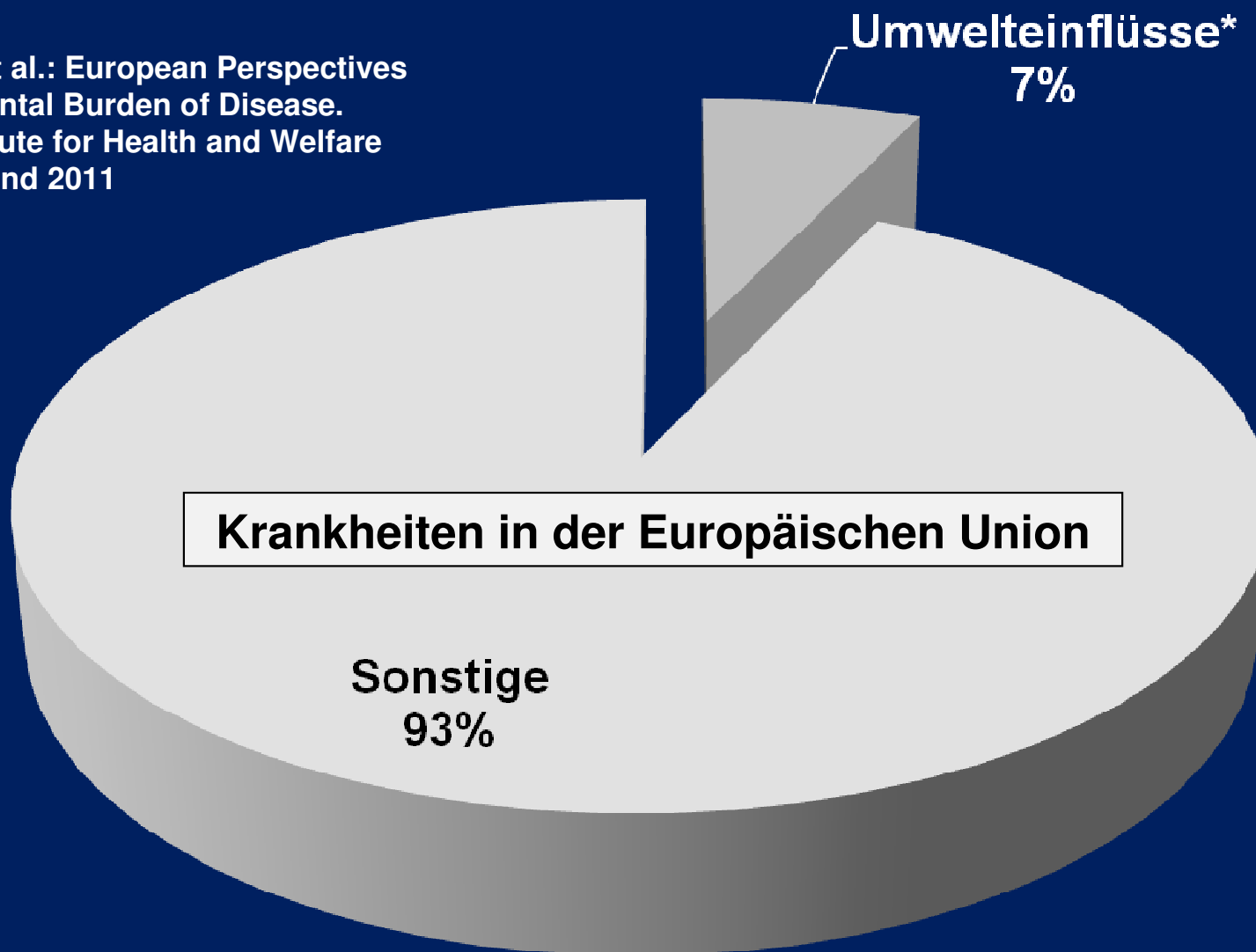
Erhebung über neun Umweltstressoren in sechs Ländern der EU*



* Hänninen O et al.: European Perspectives on Environmental Burden of Disease. National Institute for Health and Welfare. Helsinki, Finland 2011

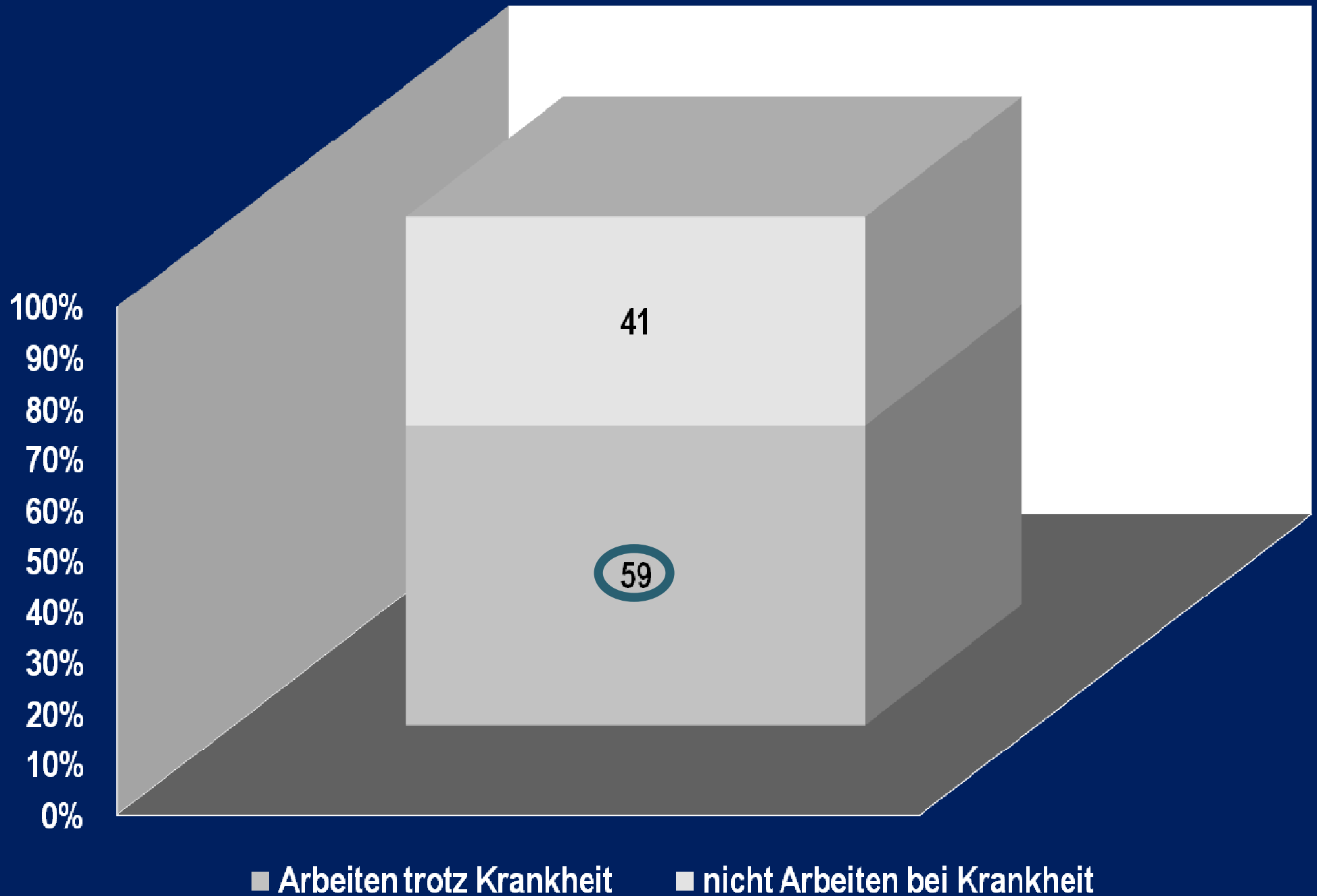
Häufigkeit von Krankheiten in sechs Ländern der EU, die durch neun Umweltstressoren verursacht sind.

Hänninen O et al.: European Perspectives
on Environmental Burden of Disease.
National Institute for Health and Welfare
Helsinki, Finland 2011

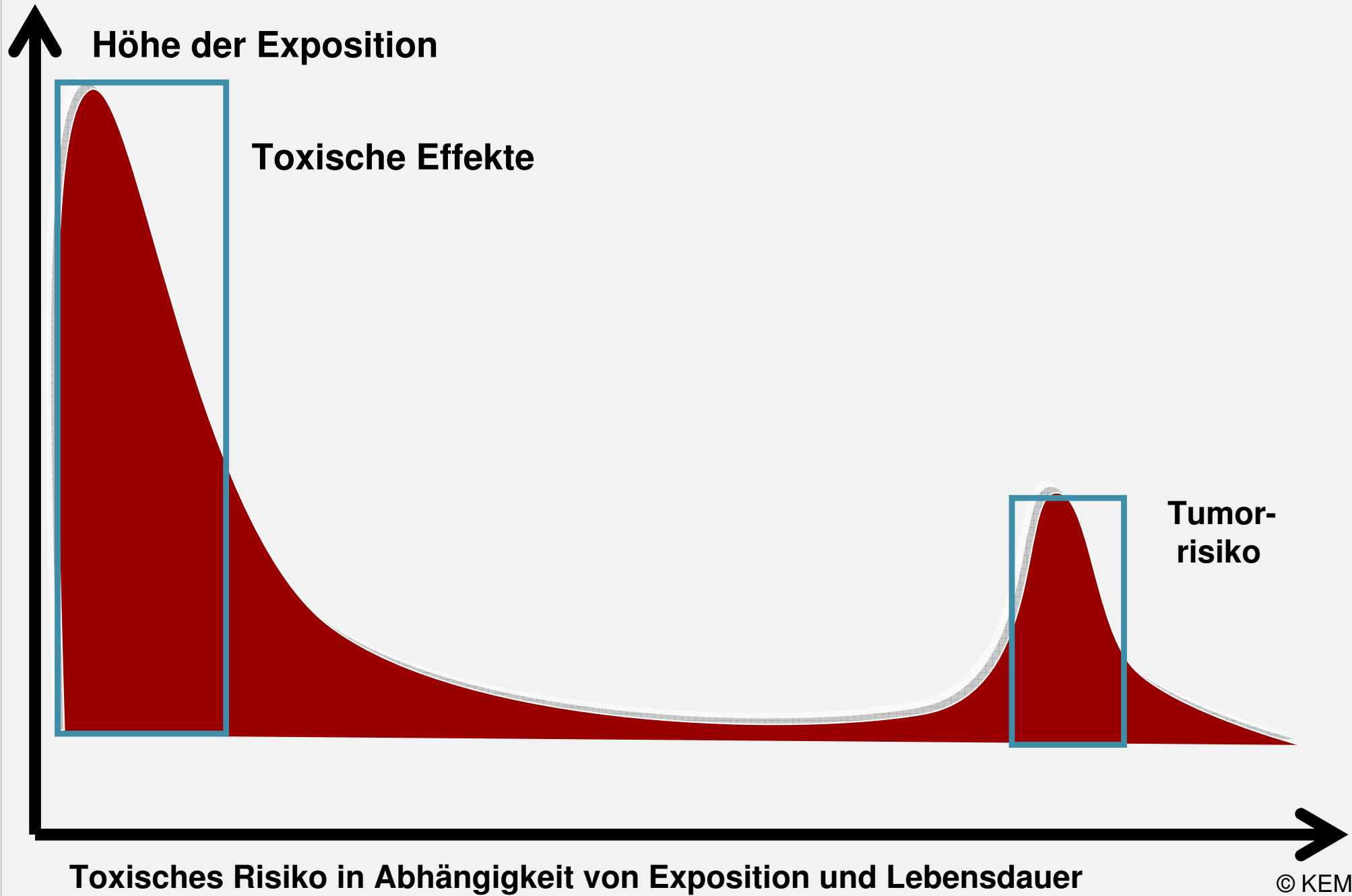


* Umwelteinflüsse: Benzol, Formaldehyd, Dioxine/Furane/PCB, Blei, Ozon, Lärm, Passivrauchen, Partikel, Radon

Arbeiten trotz Krankheit (AOK 2011)



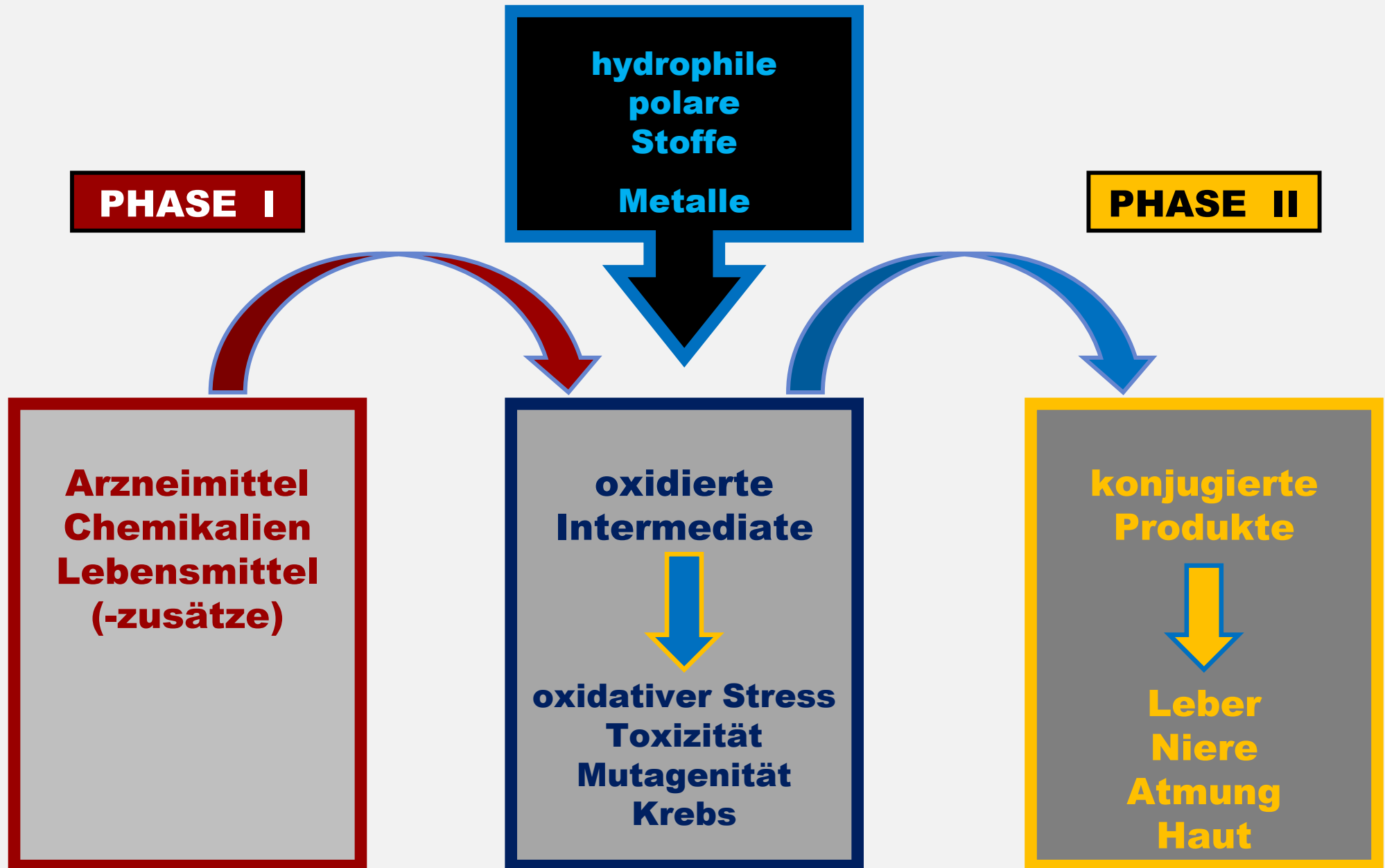
Toxische Effekte Möglichkeiten und Grenzen der Methode



Toxisches Risiko in Abhängigkeit von Exposition und Lebensdauer

Phase I – Phase II

Intermediate – hydrophile und polare Stoffe



Grenzen der Toxikologie - unphysiologischer Gebrauch endogener Detoxifikation

I.Phase I Metabolisierung → Funktionalisierungsreaktionen

Umwandlung apolarer und lipophiler Stoffe in polare und hydrophile Stoffe (Giftung) durch:

Oxidation

Reduktion

Hydrolyse

O-, N-, S-Dealkylierung

Azo-, Nitro-, Carbonyl-Reduktion
von Estern, Amiden, Epoxiden

II.Phase II Metabolisierung → Konjugationsreaktionen

Konjugation polarer und hydrophiler Stoffe durch:

Glukuronidierung

Sulfatierung

Acetylierung

Konjugation an Aminosäuren

Methylierung

PCP, Aromaten, Chinone, Eugenol

Metalle, Aromaten, Hormone

Amine, Hydrazin, Pyrolyseprodukte

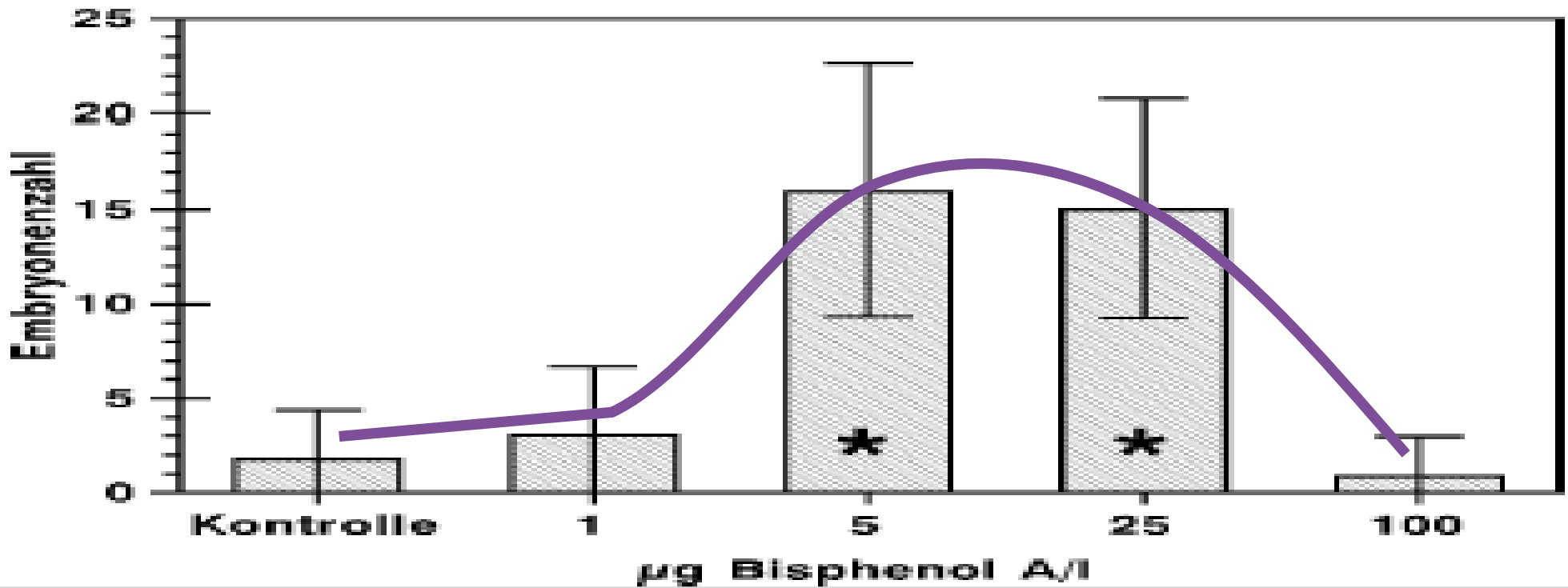
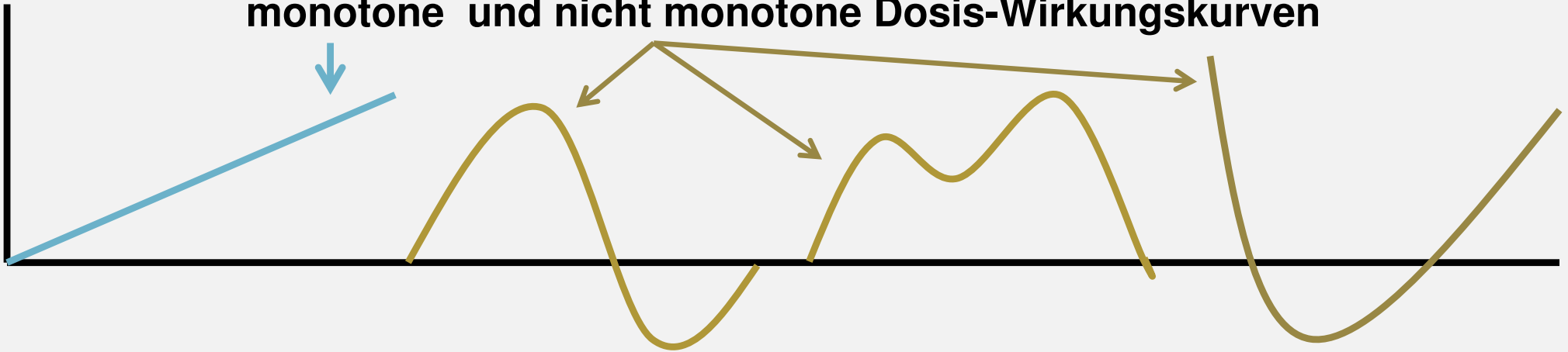
Metalle, Carbonsäuren, Alkane

Chinone, Nikotin, Katechole

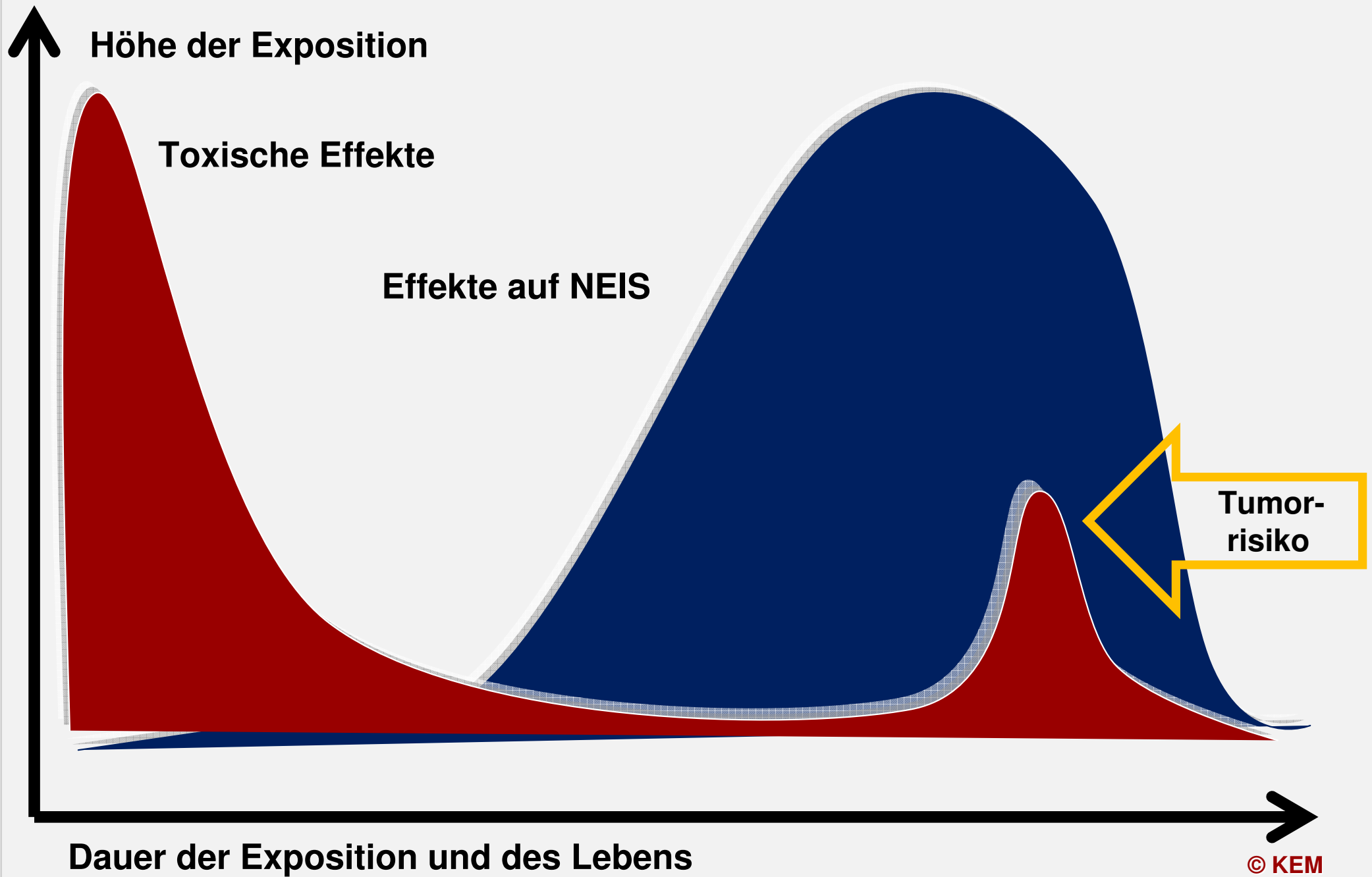
Merke: Ein Molekül steht nicht mehr der endogenen Detoxifikation zur Verfügung, wenn es für exogene Noxen verbraucht wurde.

Nicht monotone Dosis-Wirkungskurve: Bisphenol A (BPA)

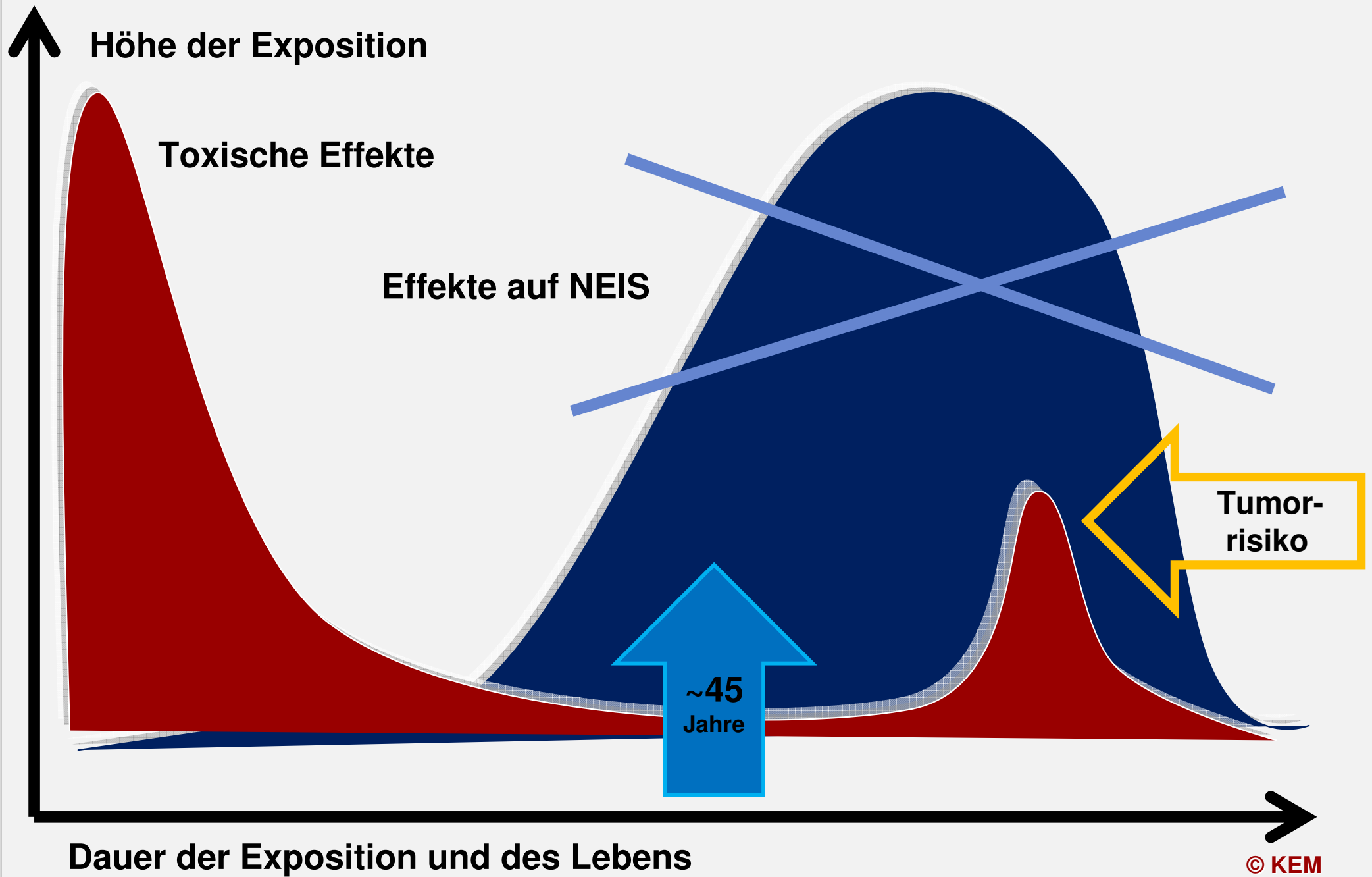
monotone und nicht monotone Dosis-Wirkungskurven



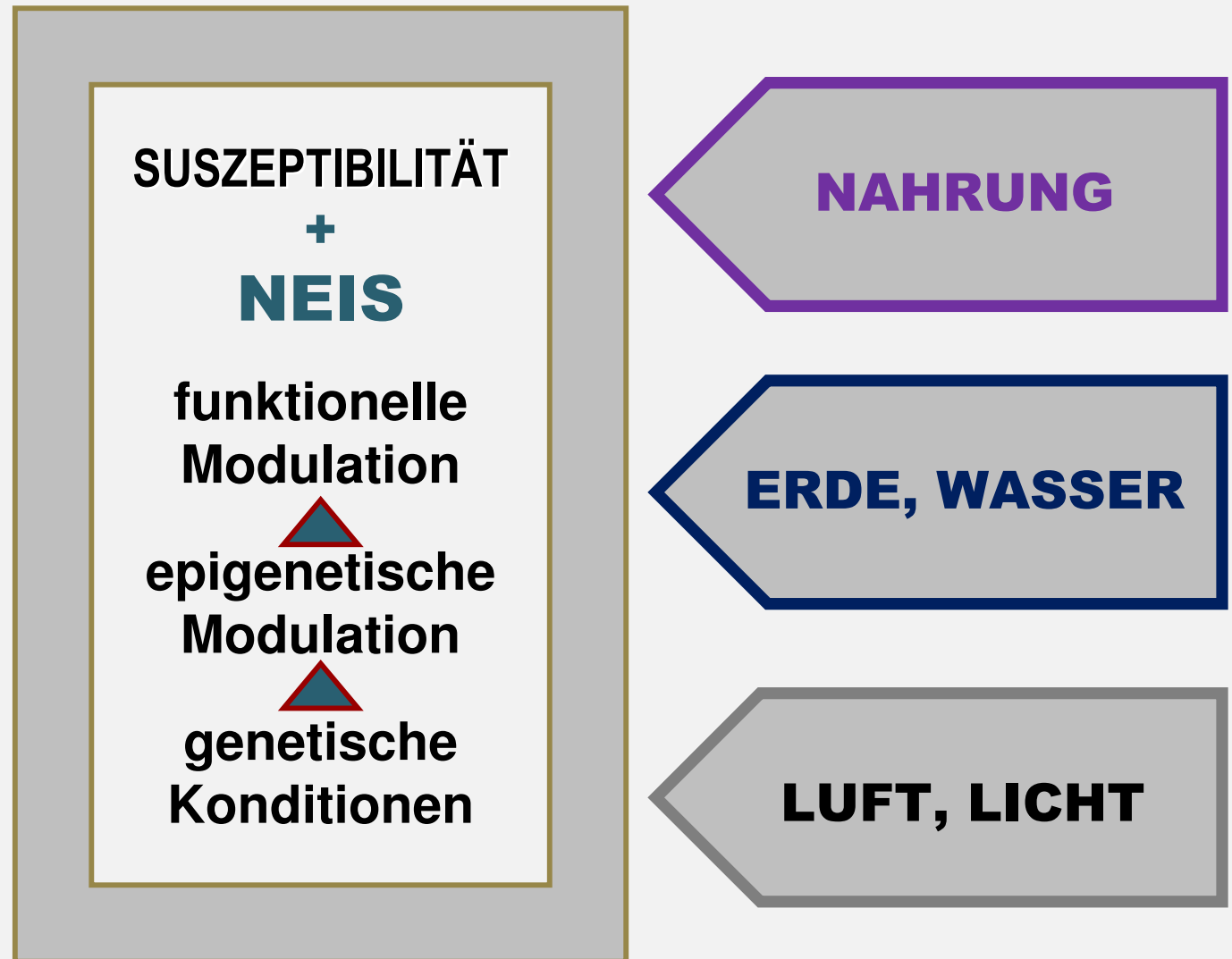
Toxische Effekte versus Reaktion des NEIS



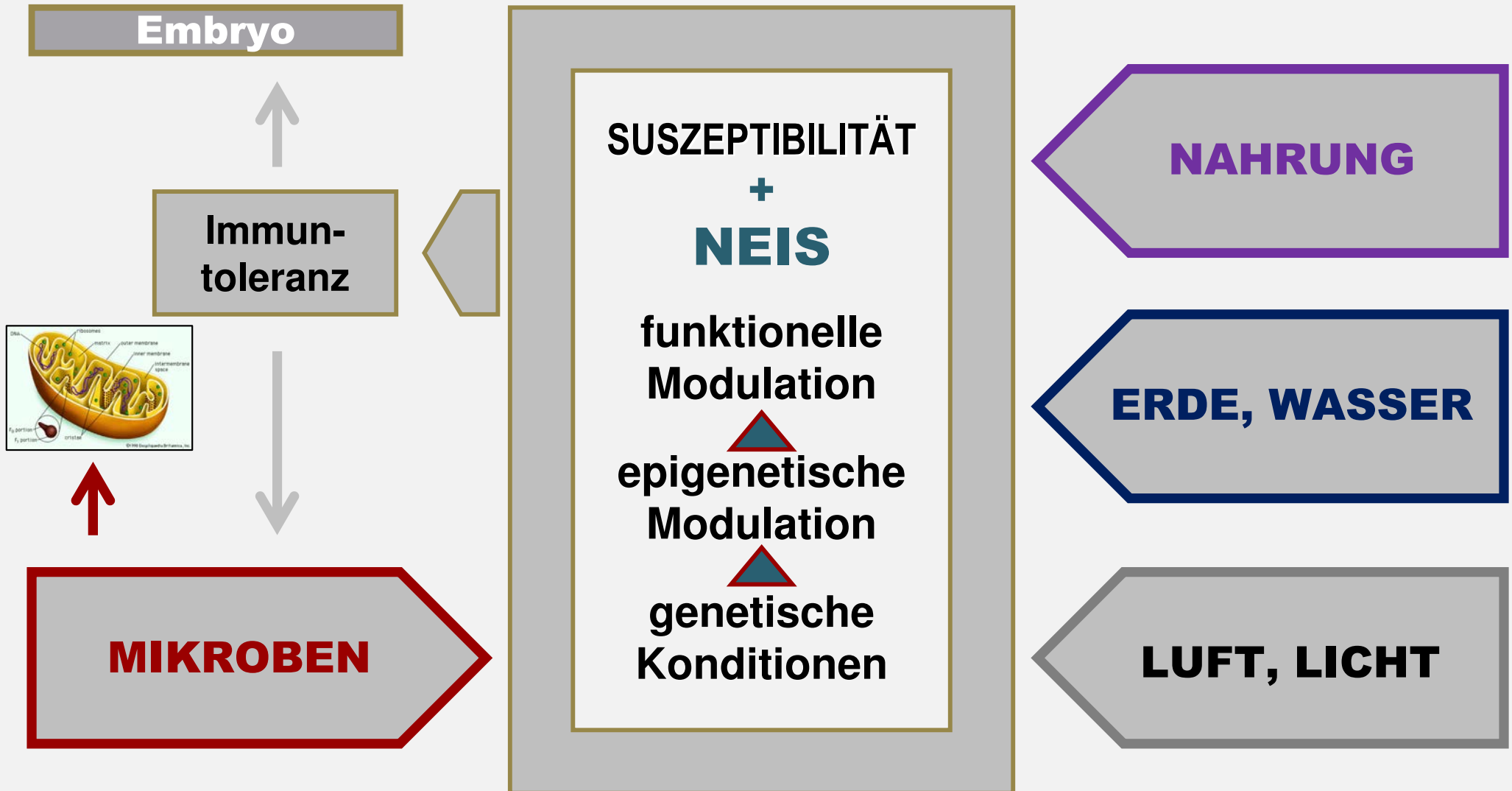
Toxische Effekte versus Reaktion des NEIS



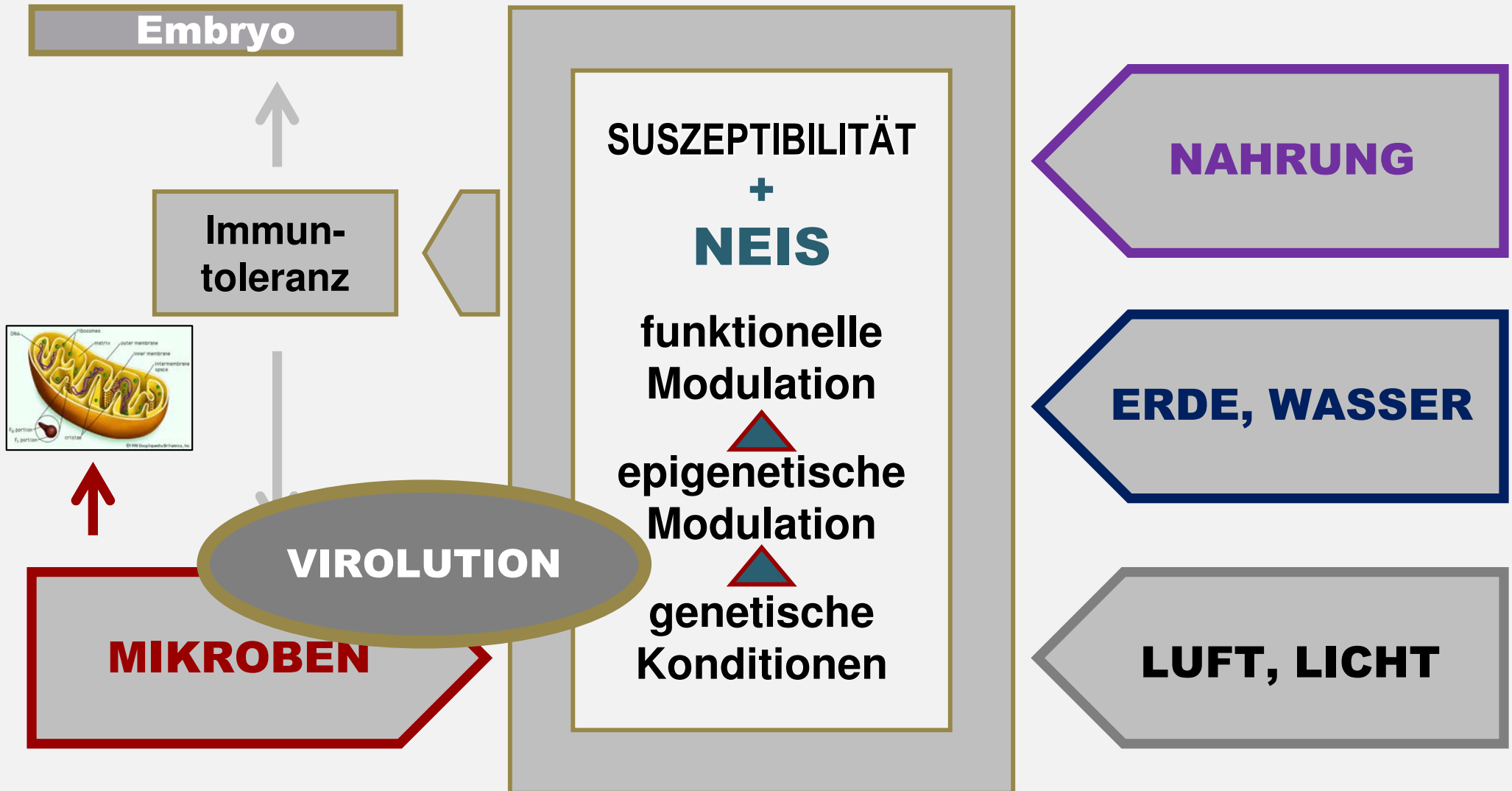
Entwicklungsgeschichtlich relevante Konditionen der Ontogenese



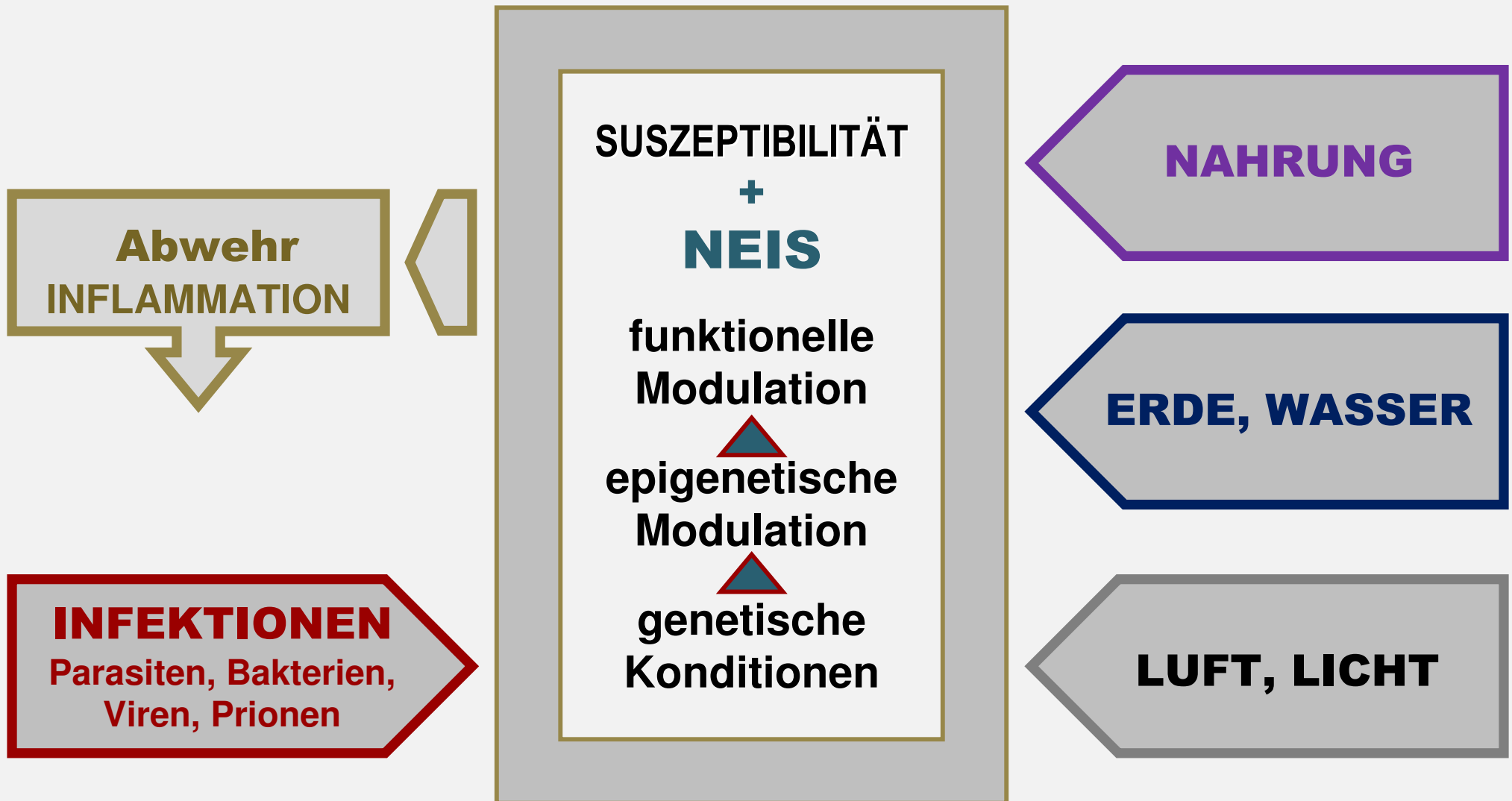
Immuntoleranz gegenüber dem Embryo, der Nahrung und Mikroben



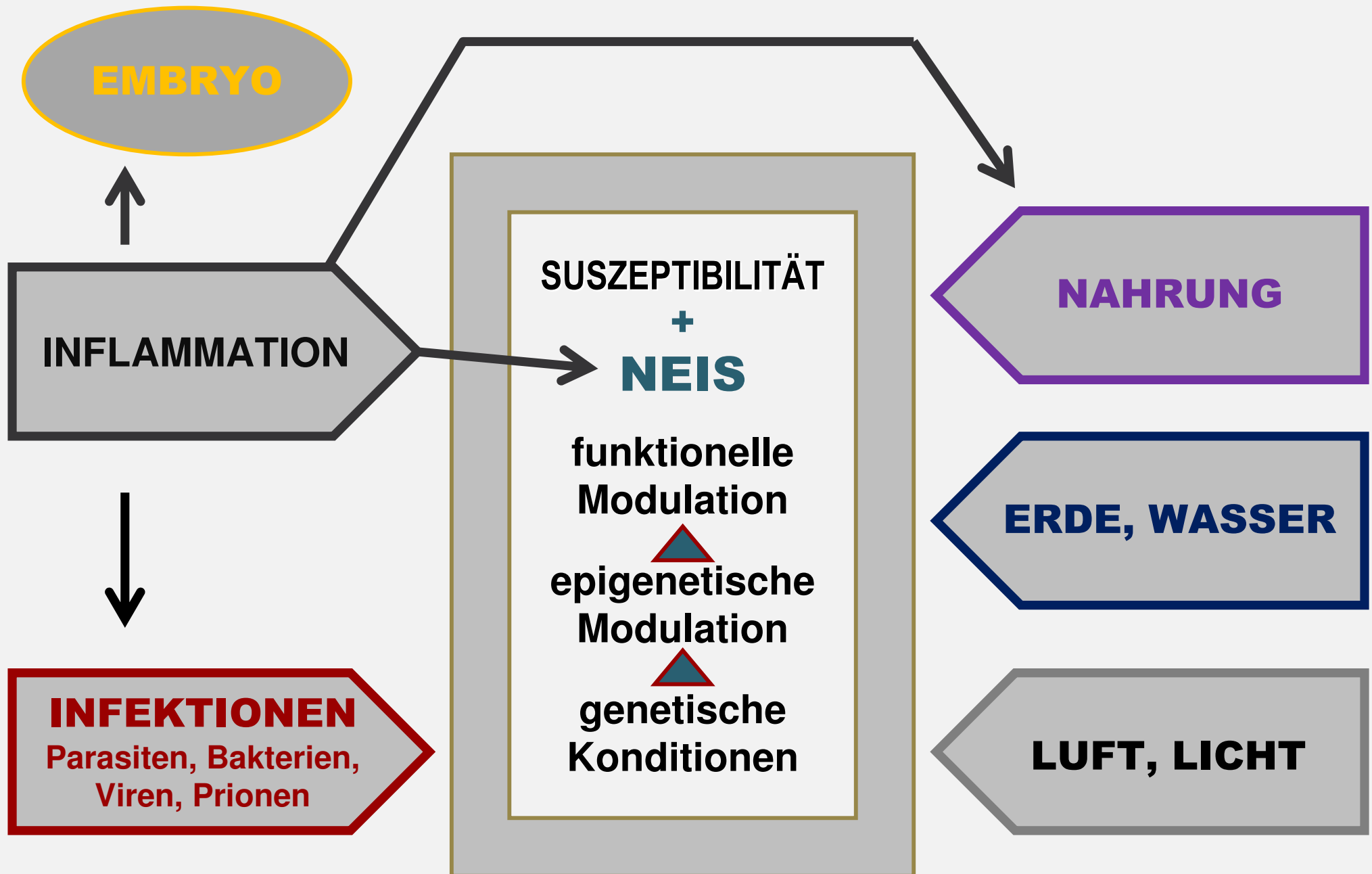
Immuntoleranz gegenüber dem Embryo, der Nahrung und Mikroben



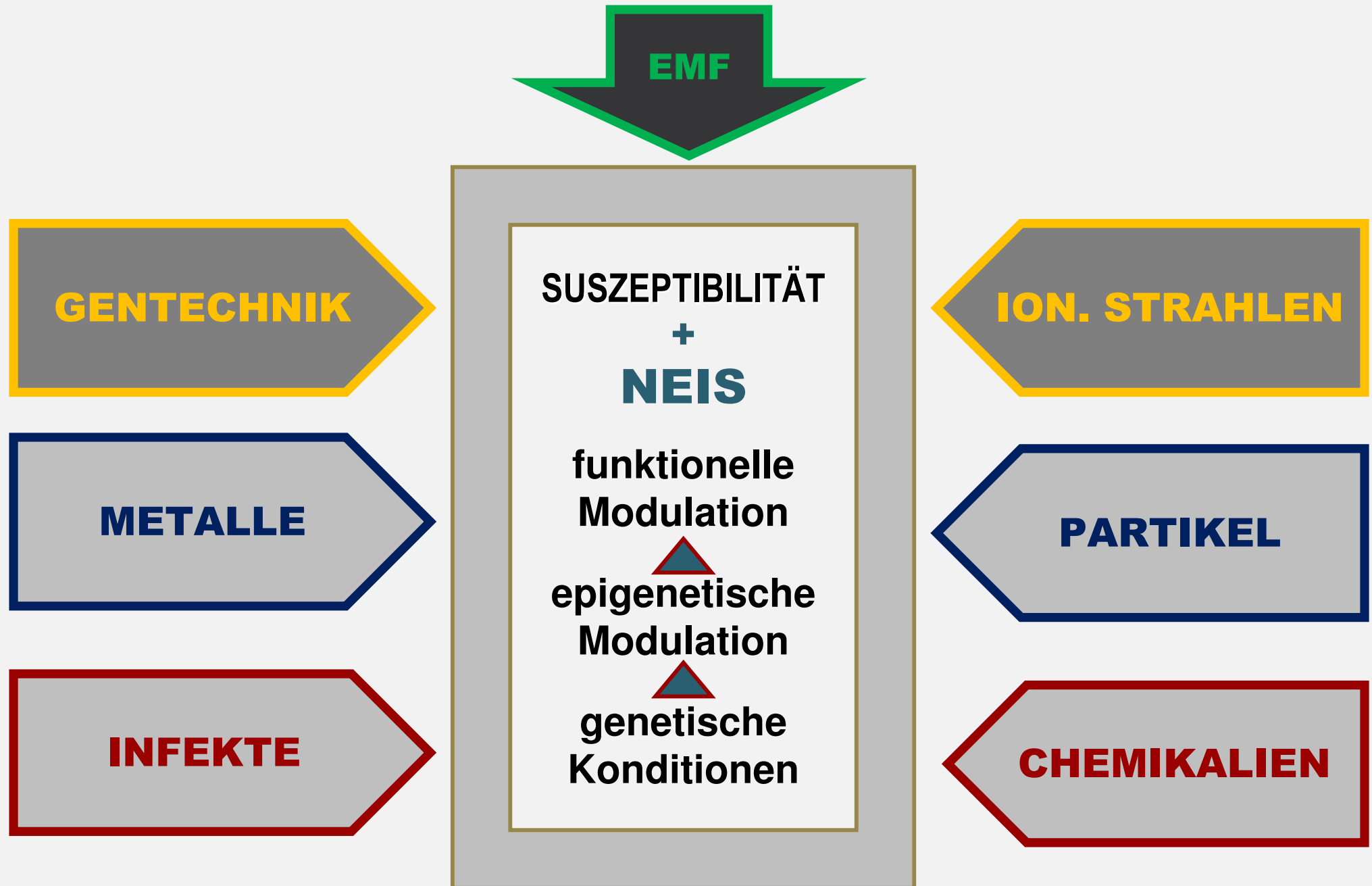
Entwicklung der Immunabwehr



Immunabwehr von Mikroben, Nahrung, Embryo und körpereigenen Strukturen



Neue Aufgaben des NEIS durch Einwirkung neuer unphysiologischer Noxen



EMF

GENTECHNIK

ION.
STRAHLEN

Stille
Epidemien
der
Moderne:

METALLE

PARTIKEL

Silent
(Smouldering)
Inflammation

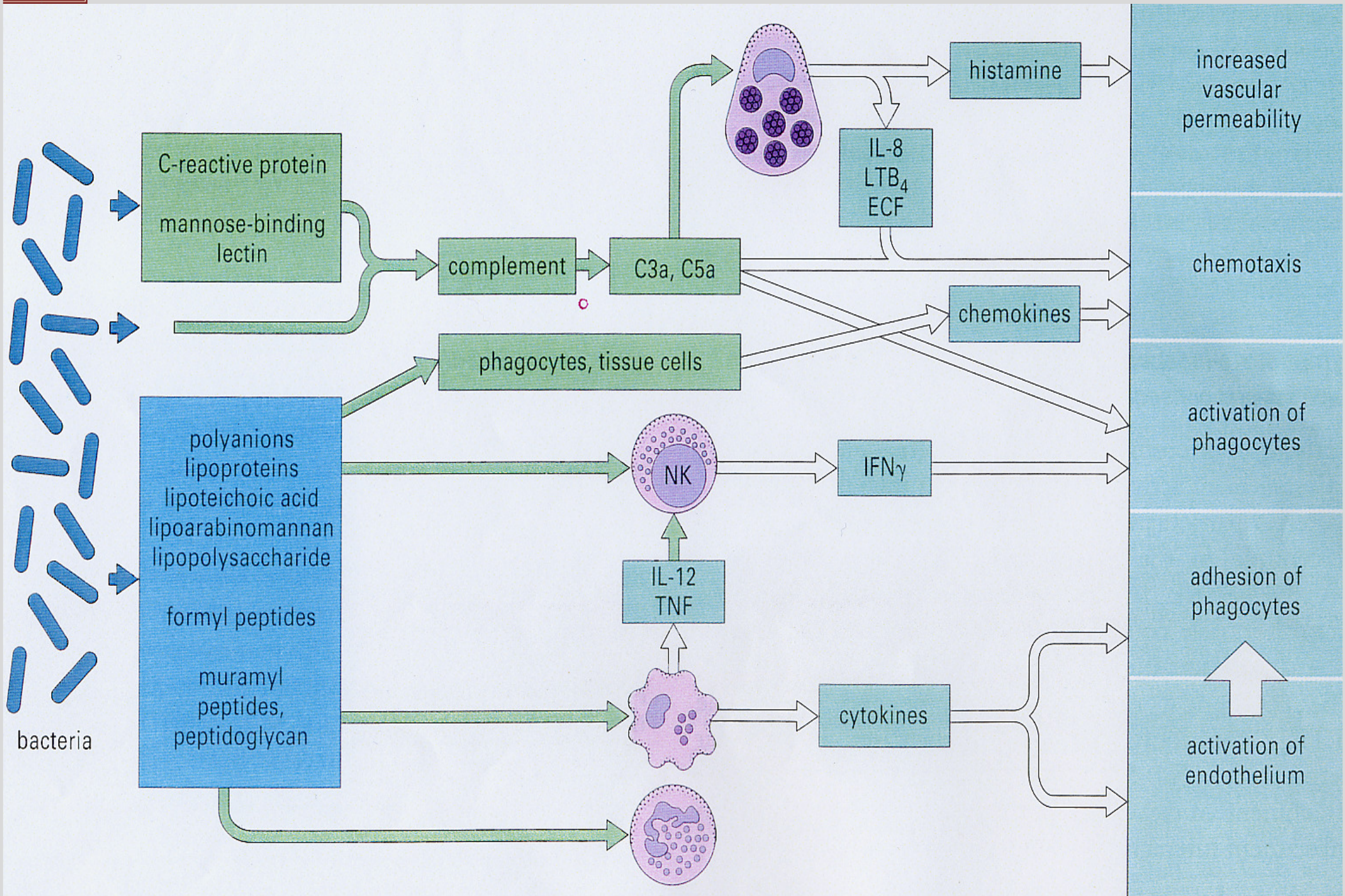
INFEKTE

CHEMIKALIEN

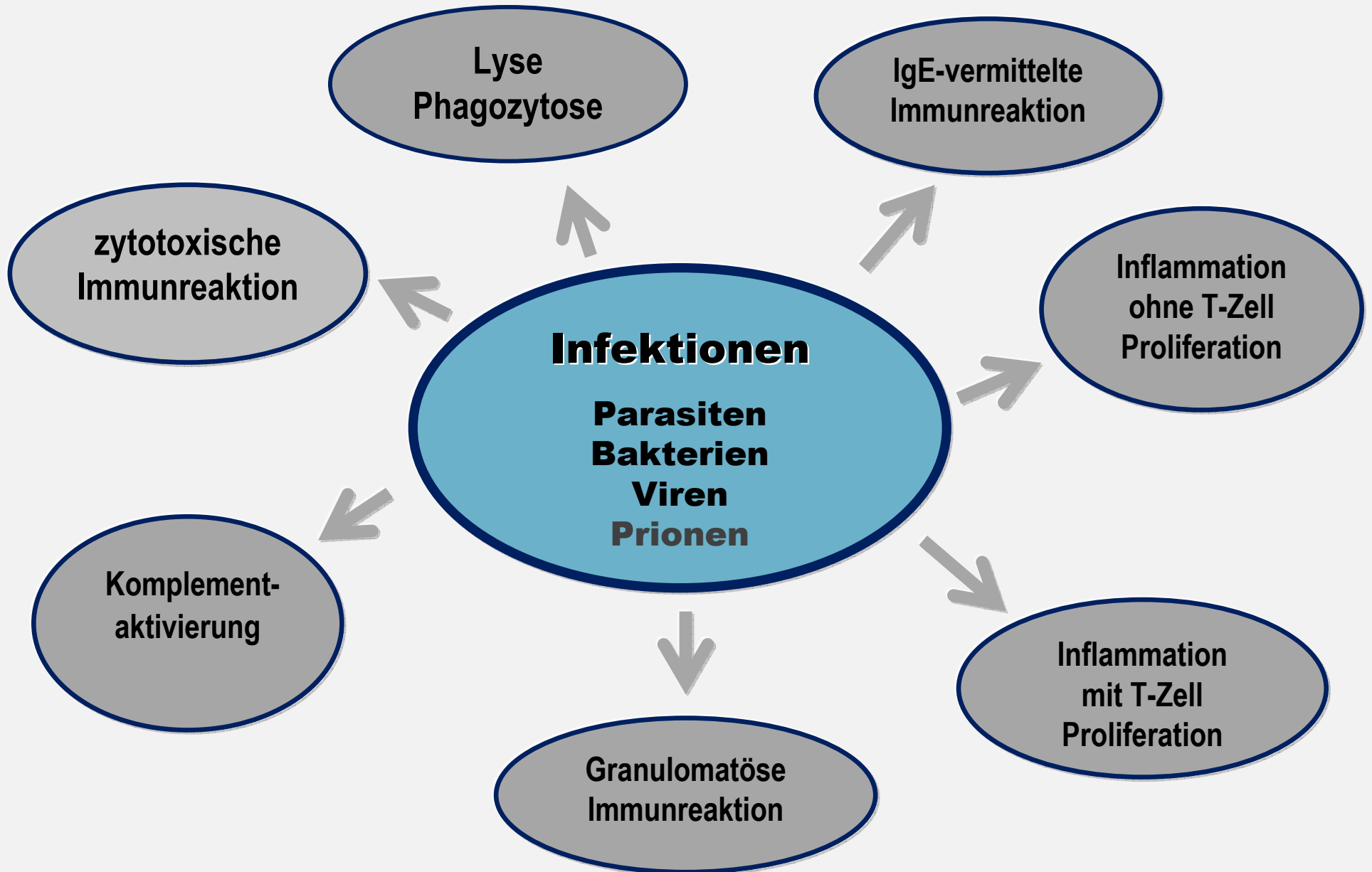
**Die Auseinandersetzung des Organismus mit den
uns umgebenden und auf uns einwirkenden
Bedingungen der Umwelt
ist eine *conditio sine qua non* der
menschlichen Entwicklung.
Damit ist die Umweltmedizin ein
unverzichtbares Gebiet
der Medizin.**

Protektion ohne antigenspezifische B- und T-Zellen

(Roitt et al. Immunology 6th ed. 2006)

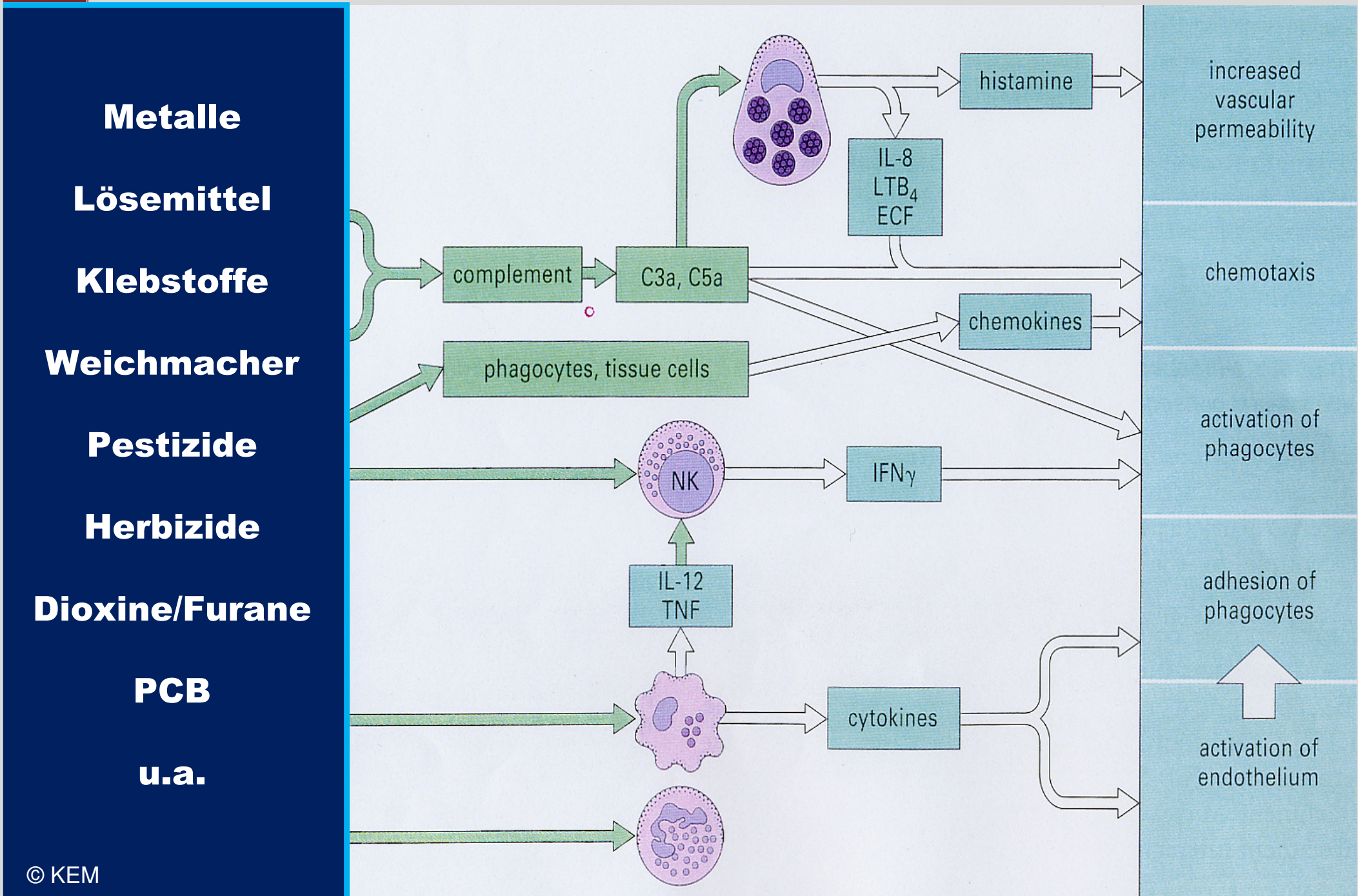


Die Infektion als entwicklungsgeschichtlich entscheidender Mechanismus der Entwicklung von Inflammation



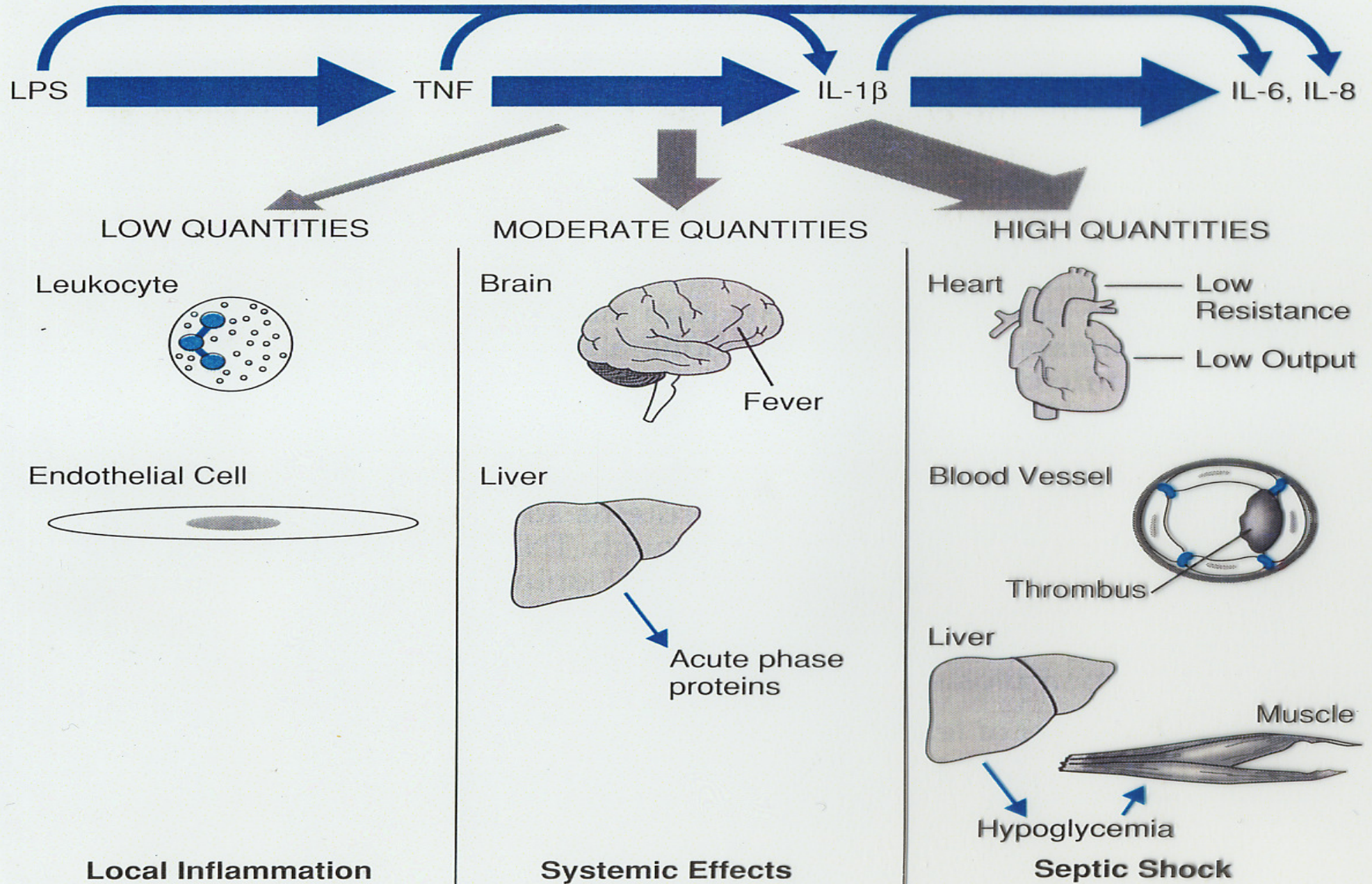
Protektion ohne antigenspezifische B- und T-Zellen

(Roitt et al. Immunology 6th ed. 2006)



LPS induzierte Zytokinkaskade

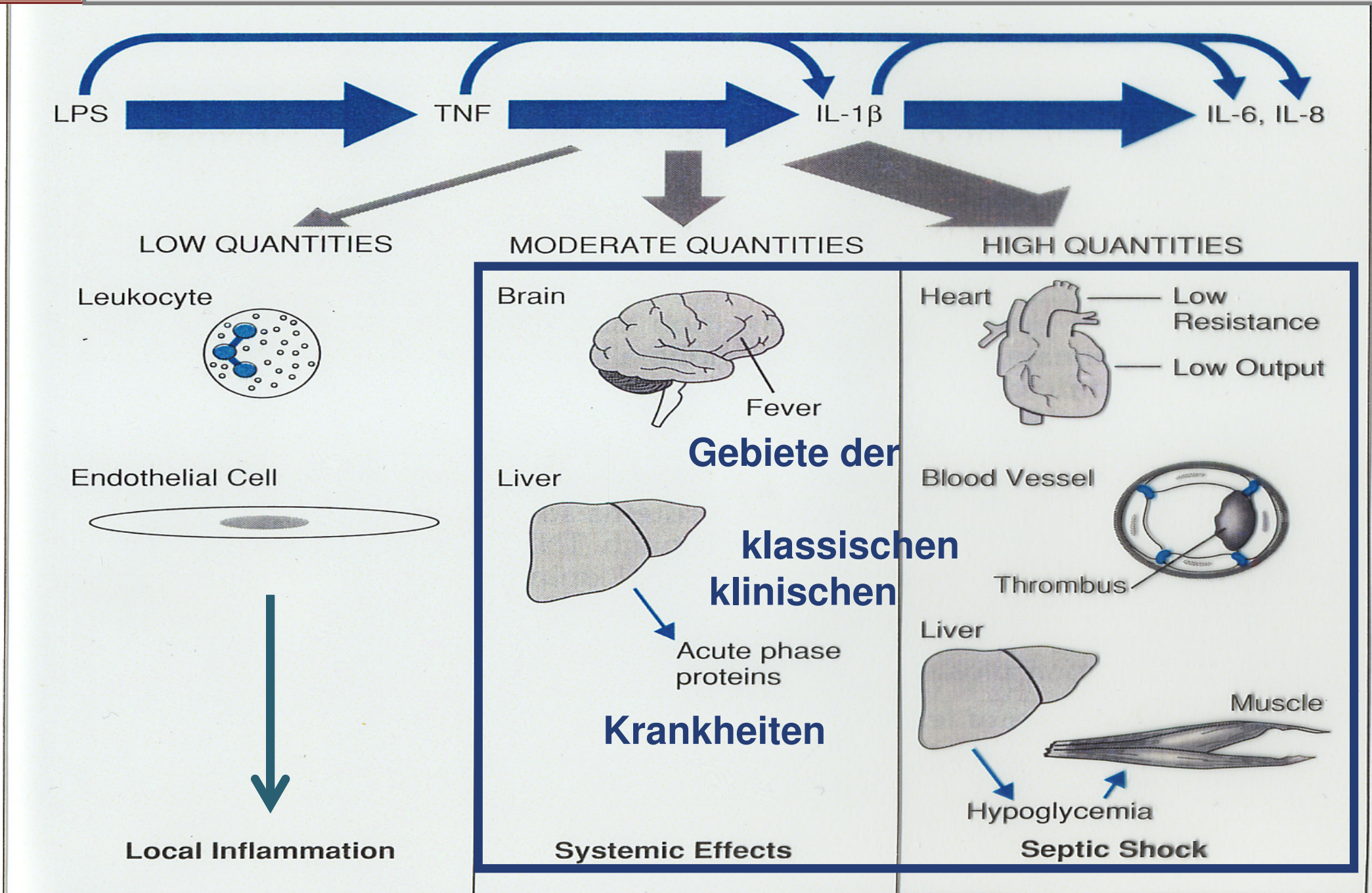
Abhängigkeit der klinischen Symptomatik von der Quantität der Zytokine
(Abbas, Lichtman, Pober (1994): Cellular and Molecular Immunology. Saunders)



LPS induzierte Zytokinkaskade

Abhängigkeit der klinischen Symptomatik von der Quantität der Zytokine

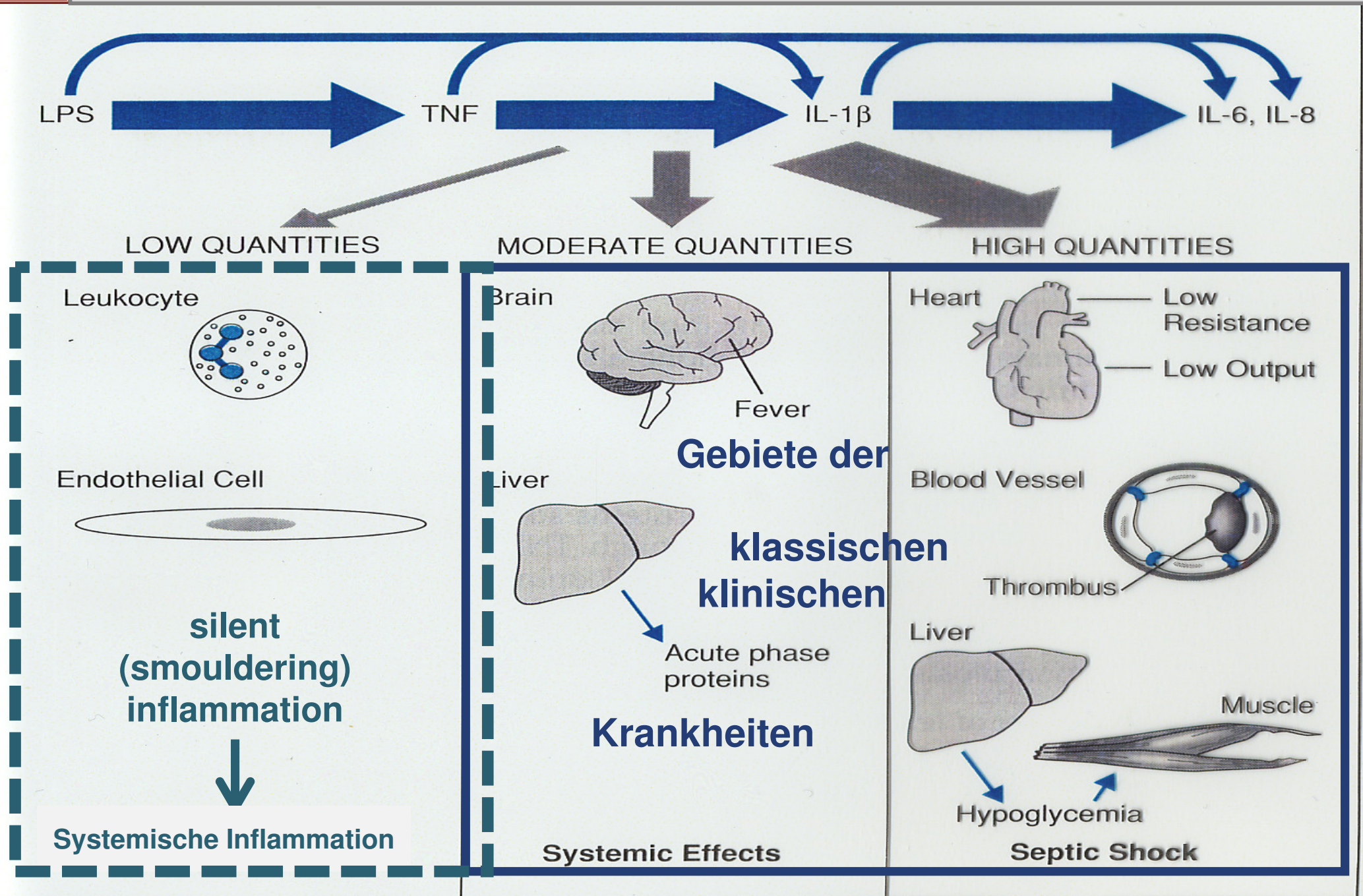
(Abbas, Lichtman, Pober (1994): Cellular and Molecular Immunology. Saunders)



LPS induzierte Zytokinkaskade

Abhängigkeit der klinischen Symptomatik von der Quantität der Zytokine

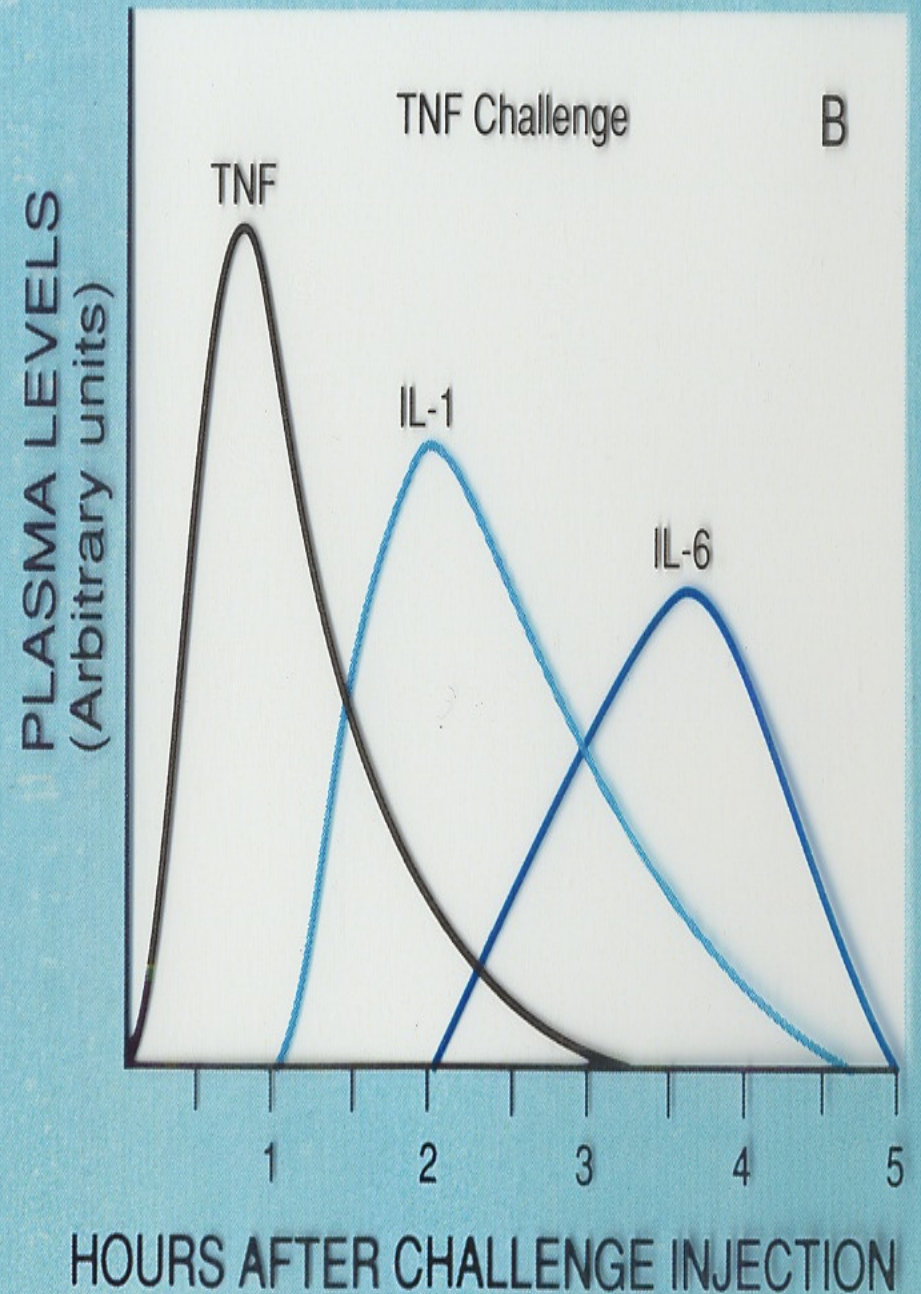
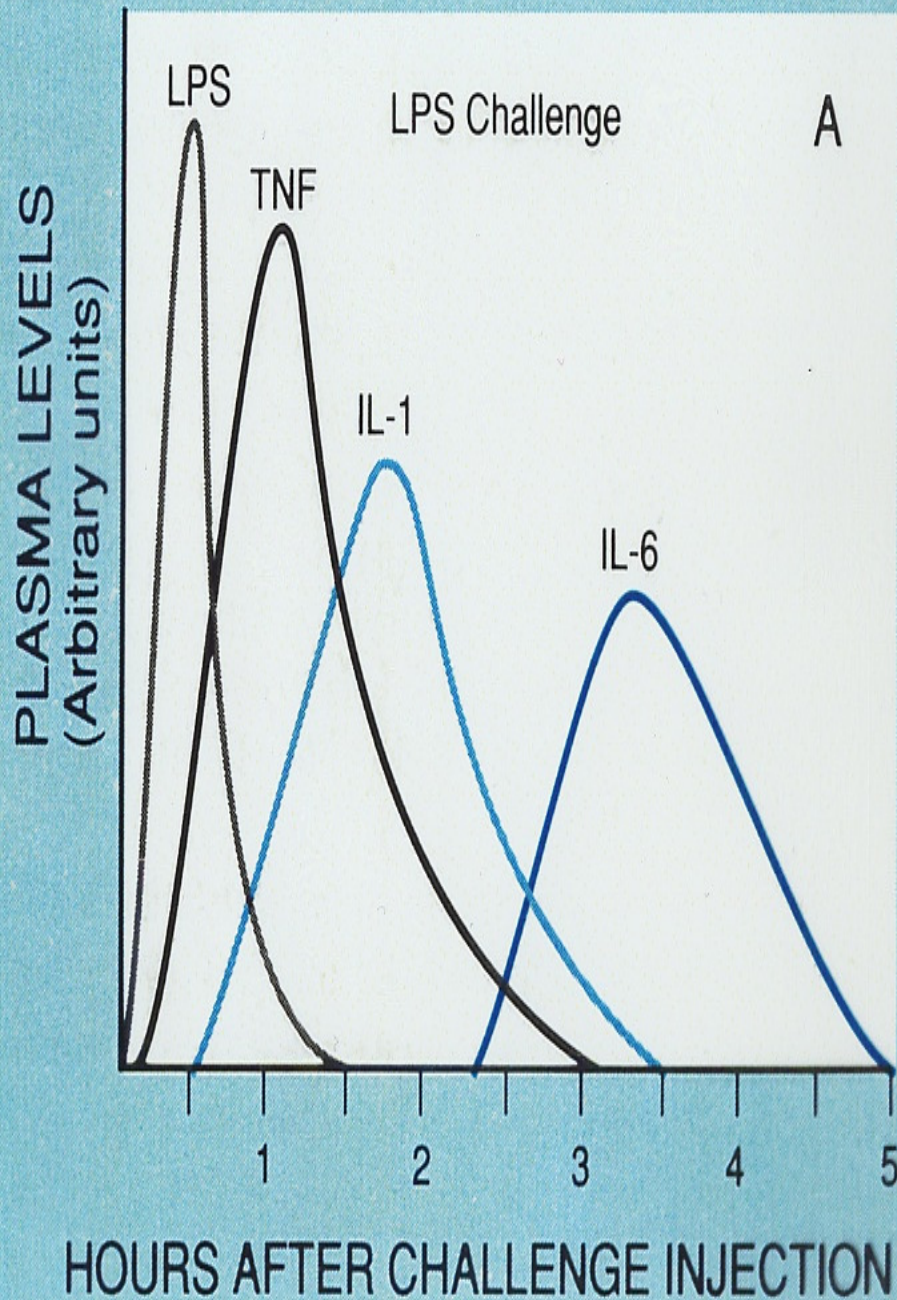
(Abbas, Lichtman, Pober (1994): Cellular and Molecular Immunology. Saunders)



Zytokininduktion durch LPS und TNF

„Immunologische Engramme“ Induktion von „Montonie“ - Chronizität

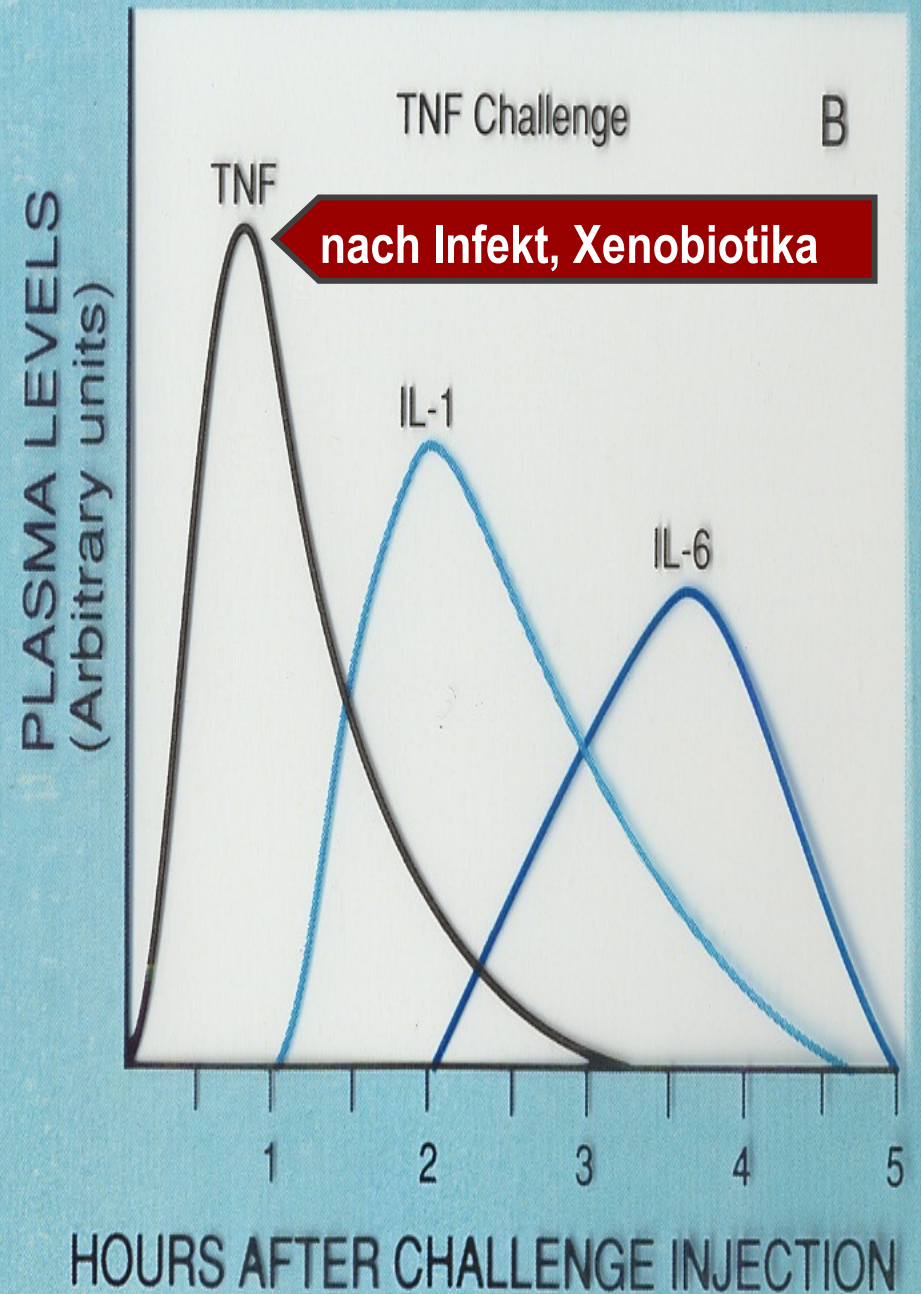
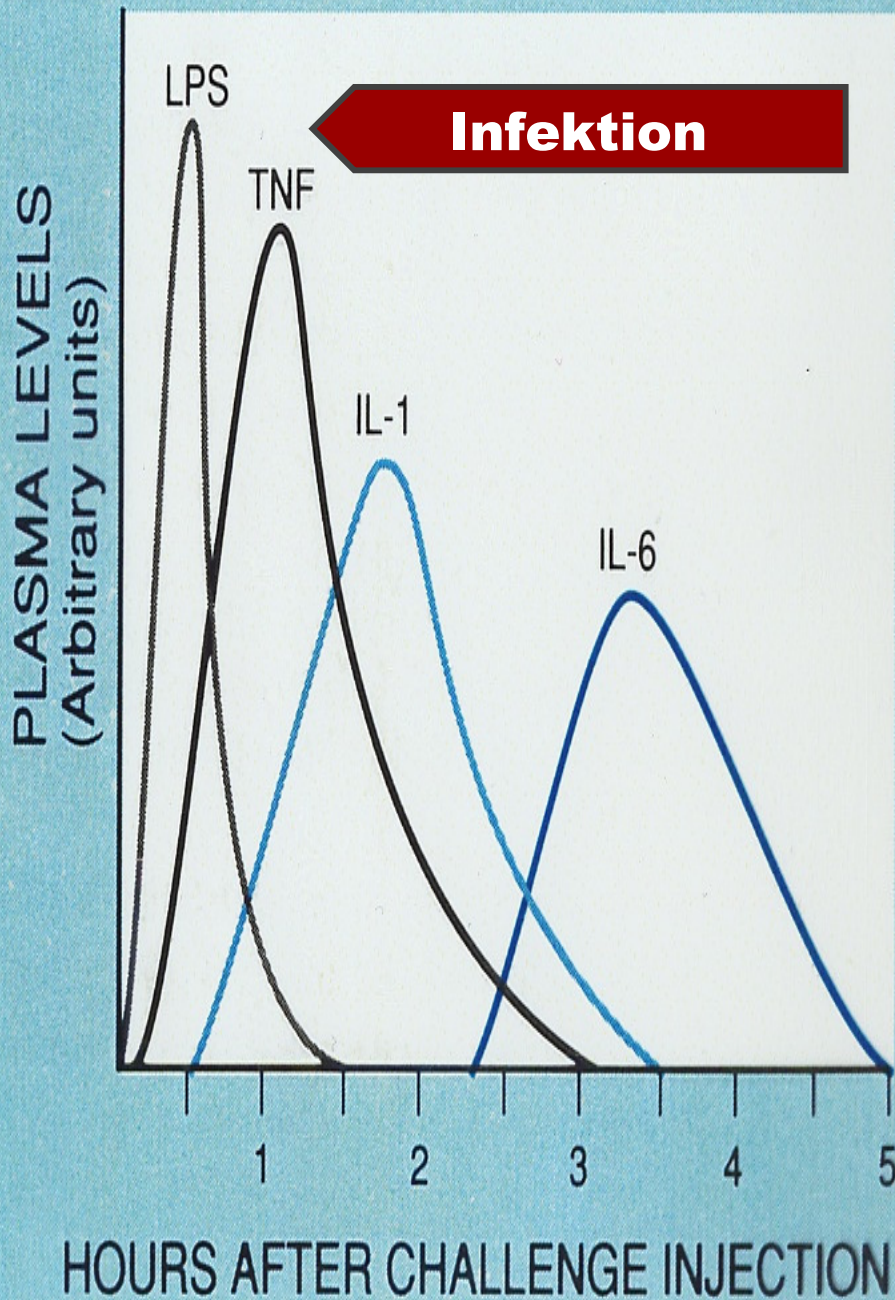
LPS = Lipopolysaccharide; TNF = Tumornekrosefaktor



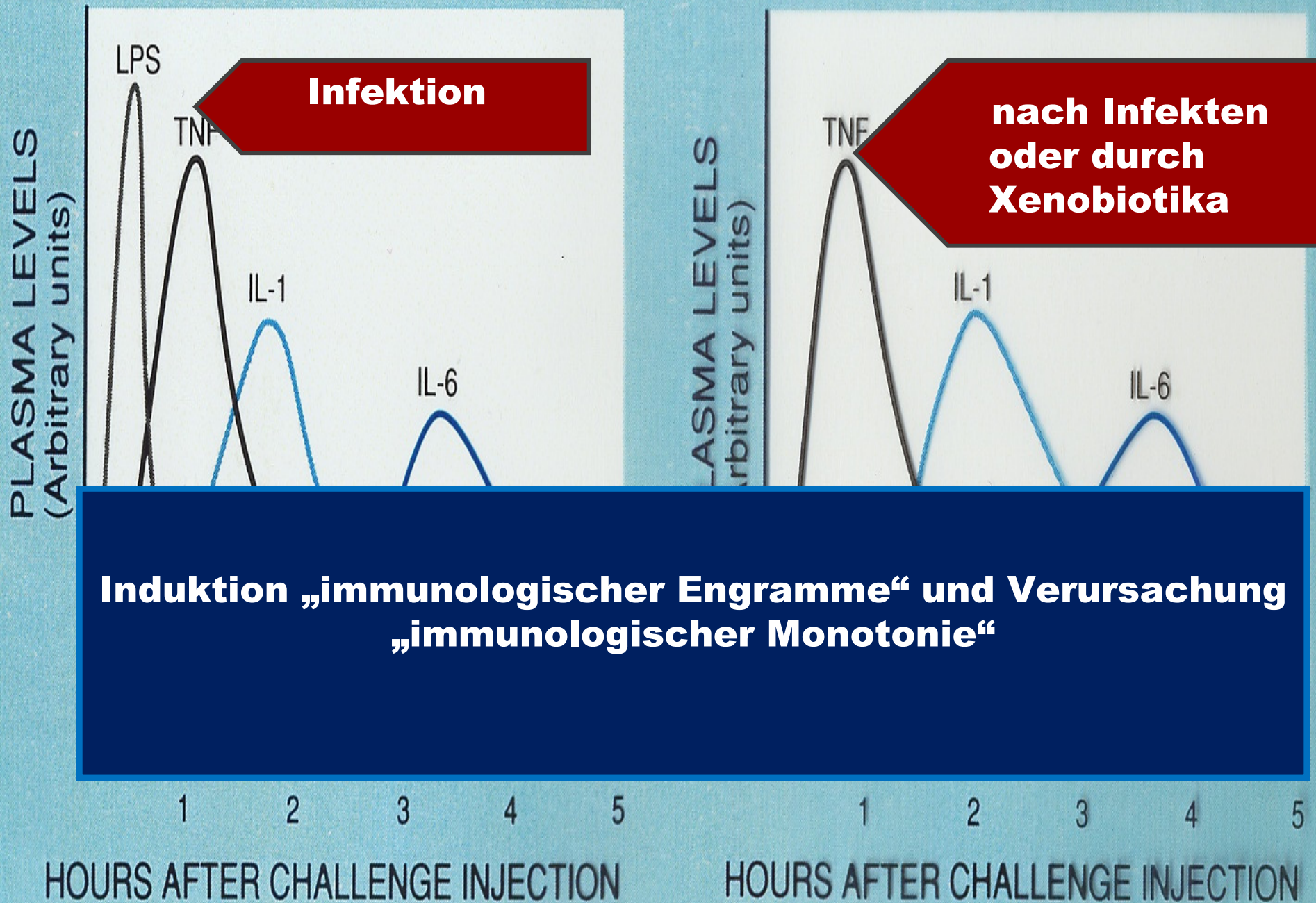
Zytokininduktion durch LPS und TNF (Roitt et al. 2006)

„Immunologische Engramme“ • Auslösung von „Montonie“ - Chronizität

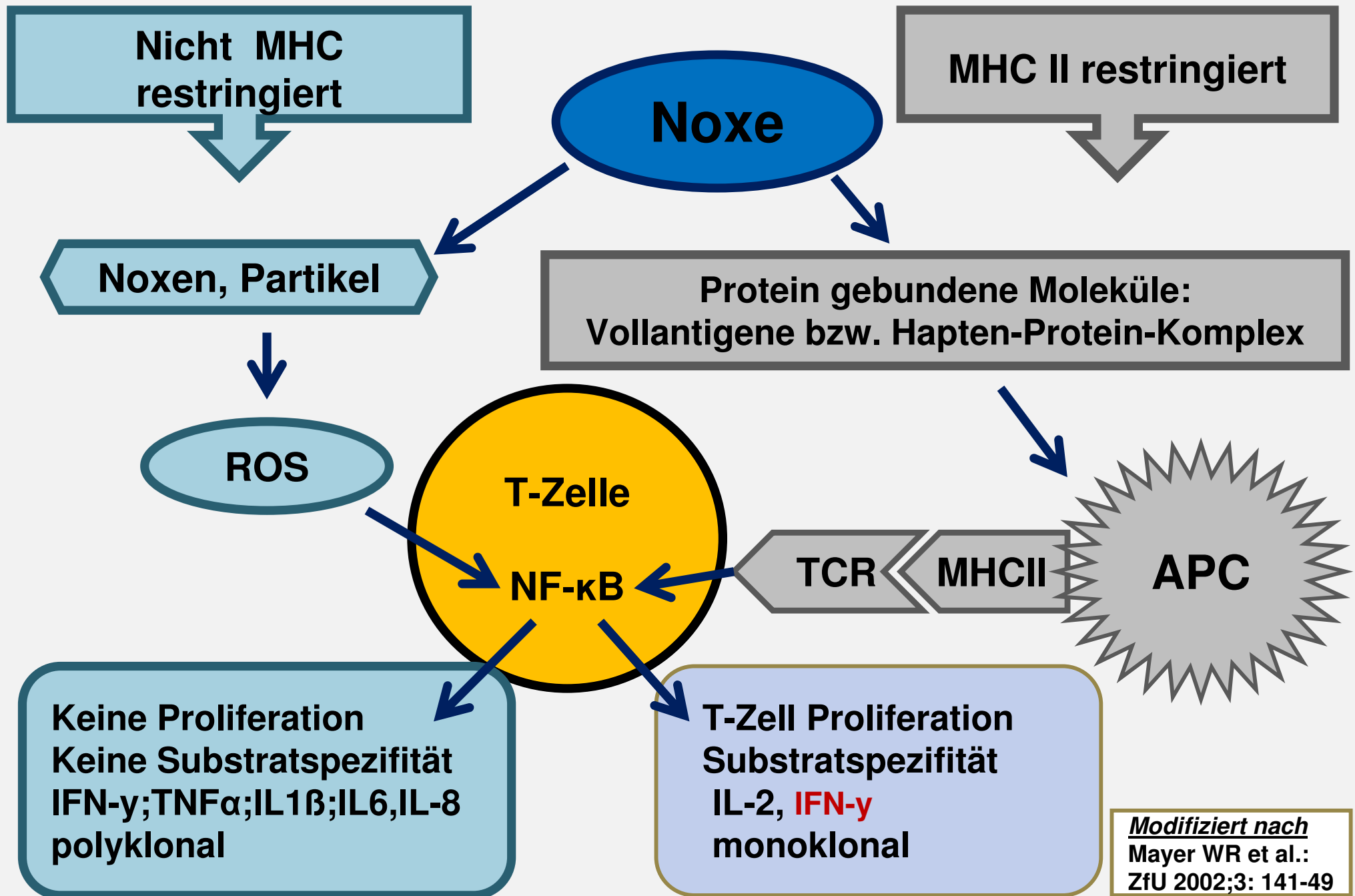
LPS = Lipopolysaccharide; TNF = Tumornekrosefaktor



Zytokininduktion durch LPS und TNF

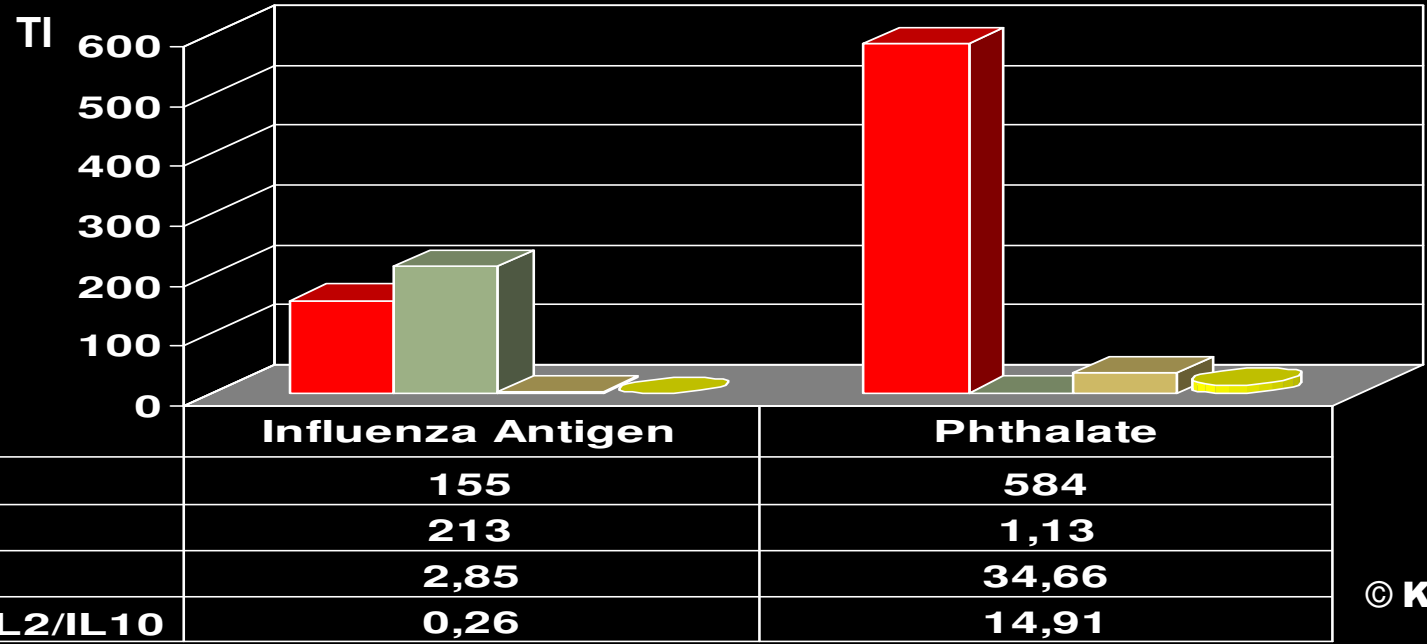


Immunantwort ohne und mit Sensibilisierung von T-Lymphozyten



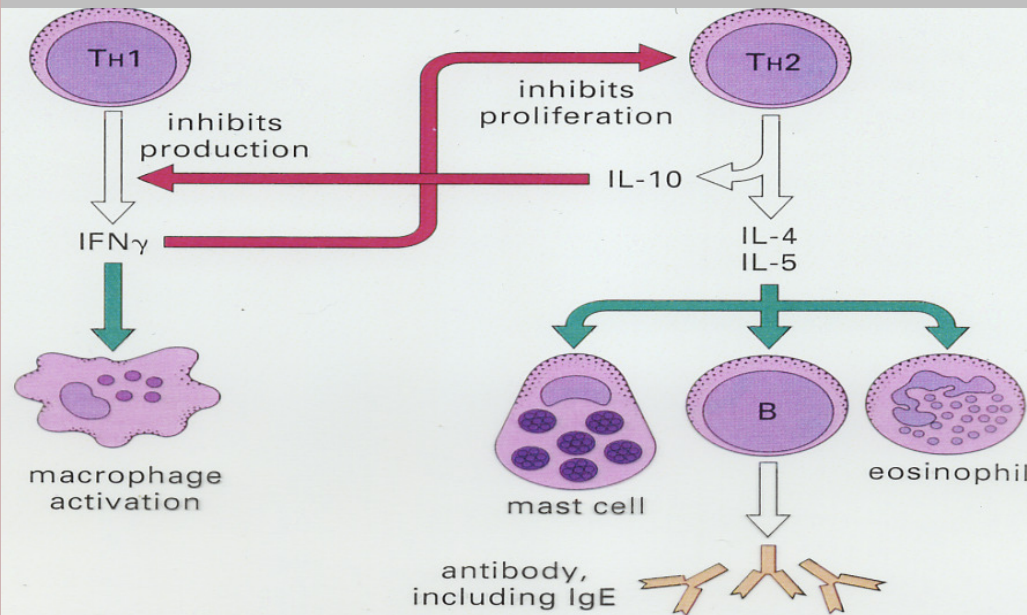
Durch Phthalate induzierte chronische Expression von Interferon- γ (IFN- γ) → silent (smouldering) Inflammation

**Silent
(Smouldering)
Inflammation
durch
Phthalat -
Exposition**

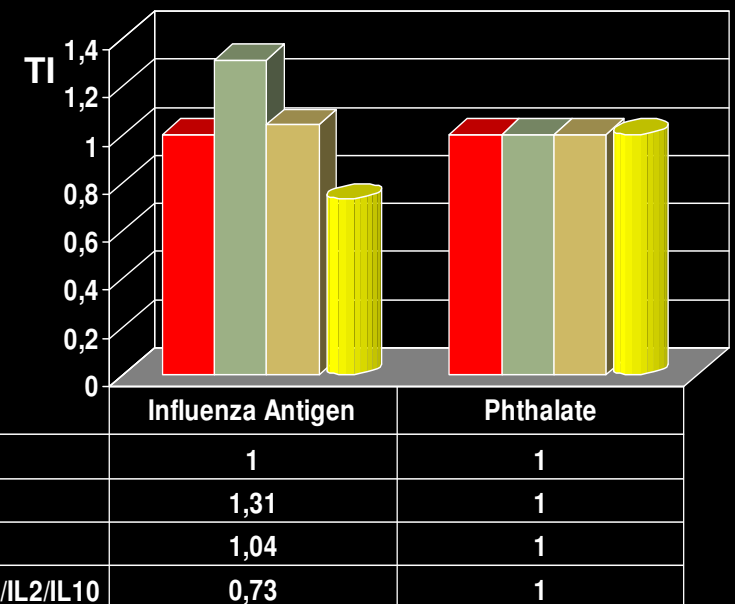


© KEM

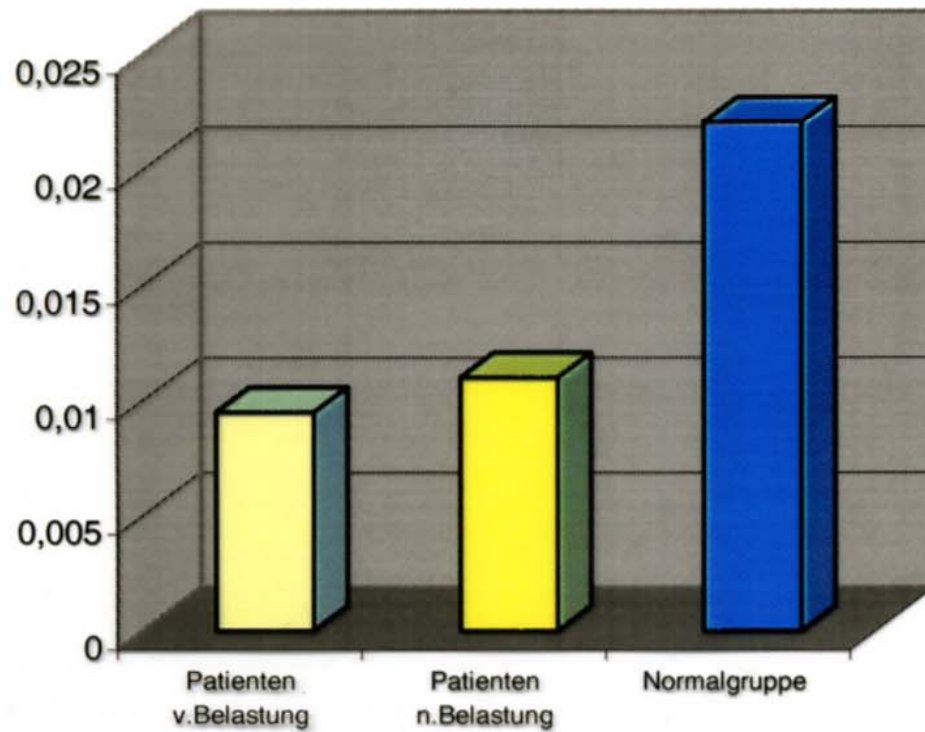
Selektion von Effektor Mechanismen



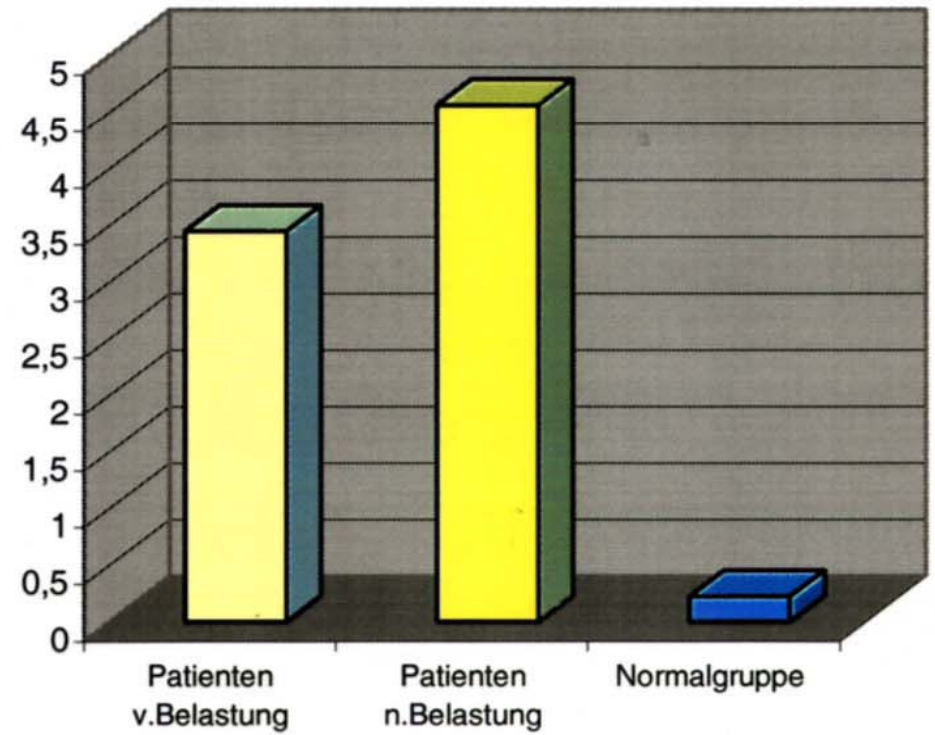
Kontrolle: keine Expression von IFN- γ



IL10



IFN-gamma



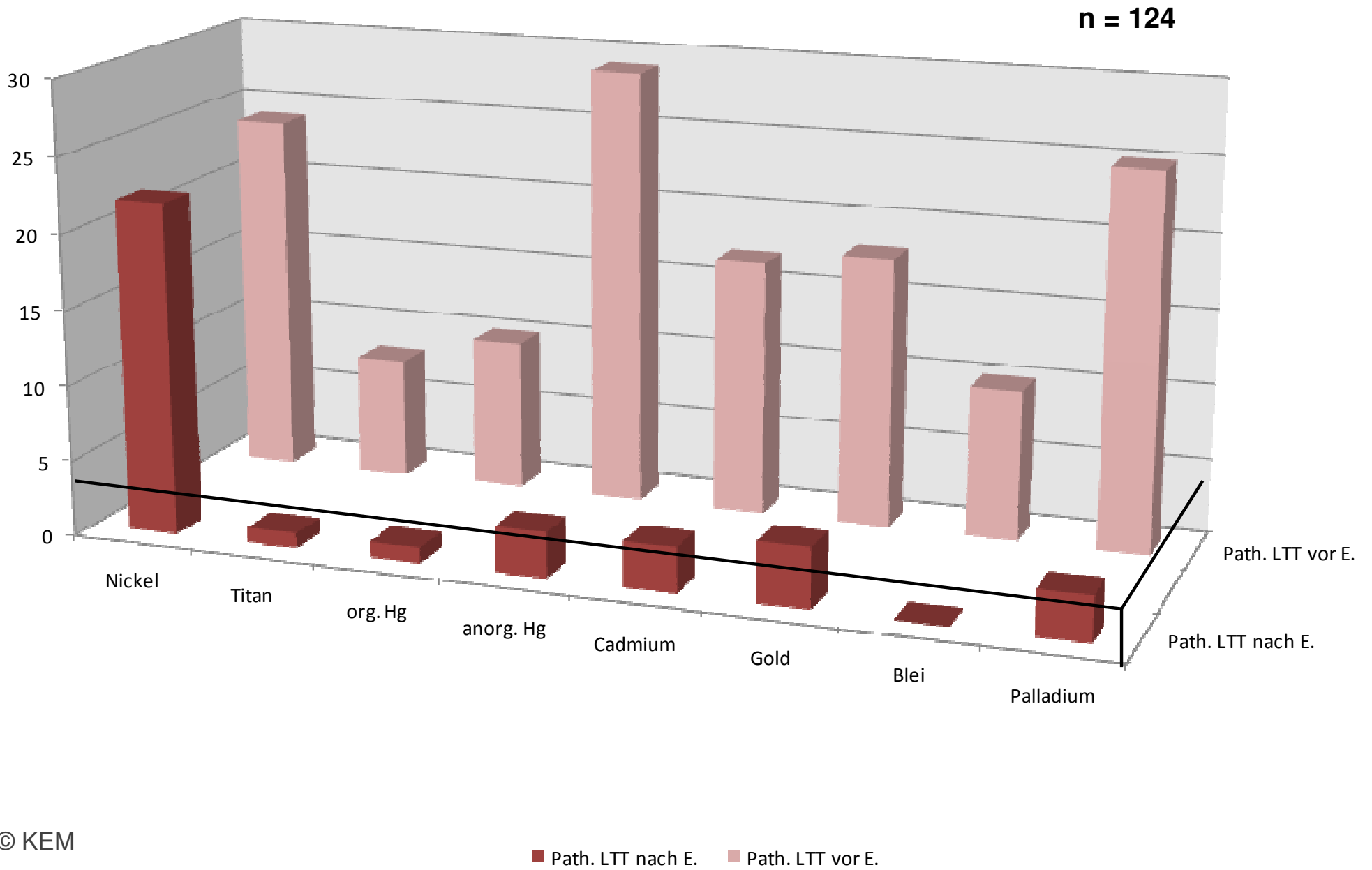
Roitt I., Brostoff J., Male D.:

Immunology. Sixth Edition, 2001. Mosby; Edinburgh, London, New York, Toronto.

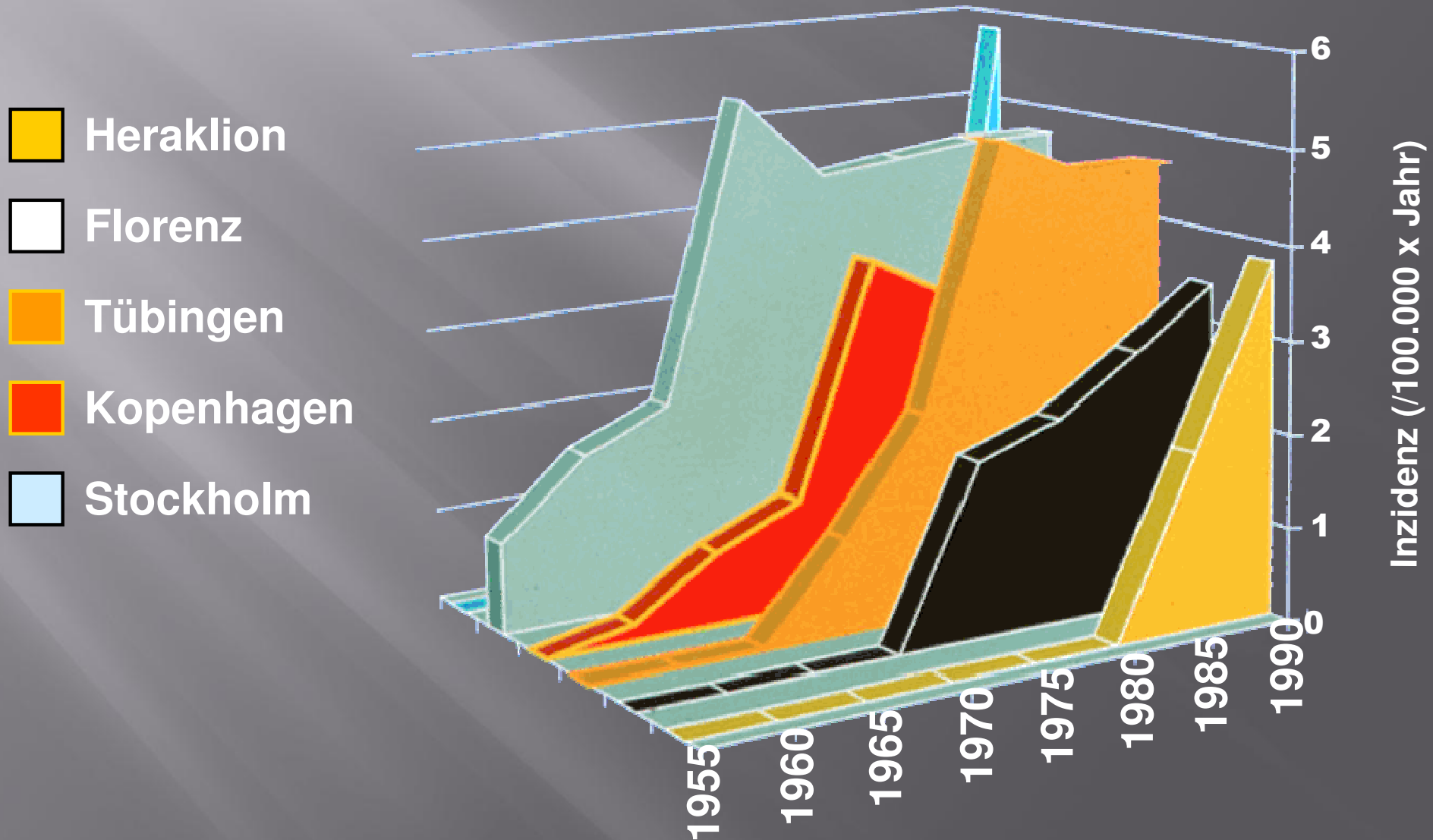
***..... IFN γ makes cells abnormally
susceptible to intracellular pathogenes***

.....

Stimulationsindex (SI) des LTT vor und nach Metallentfernung

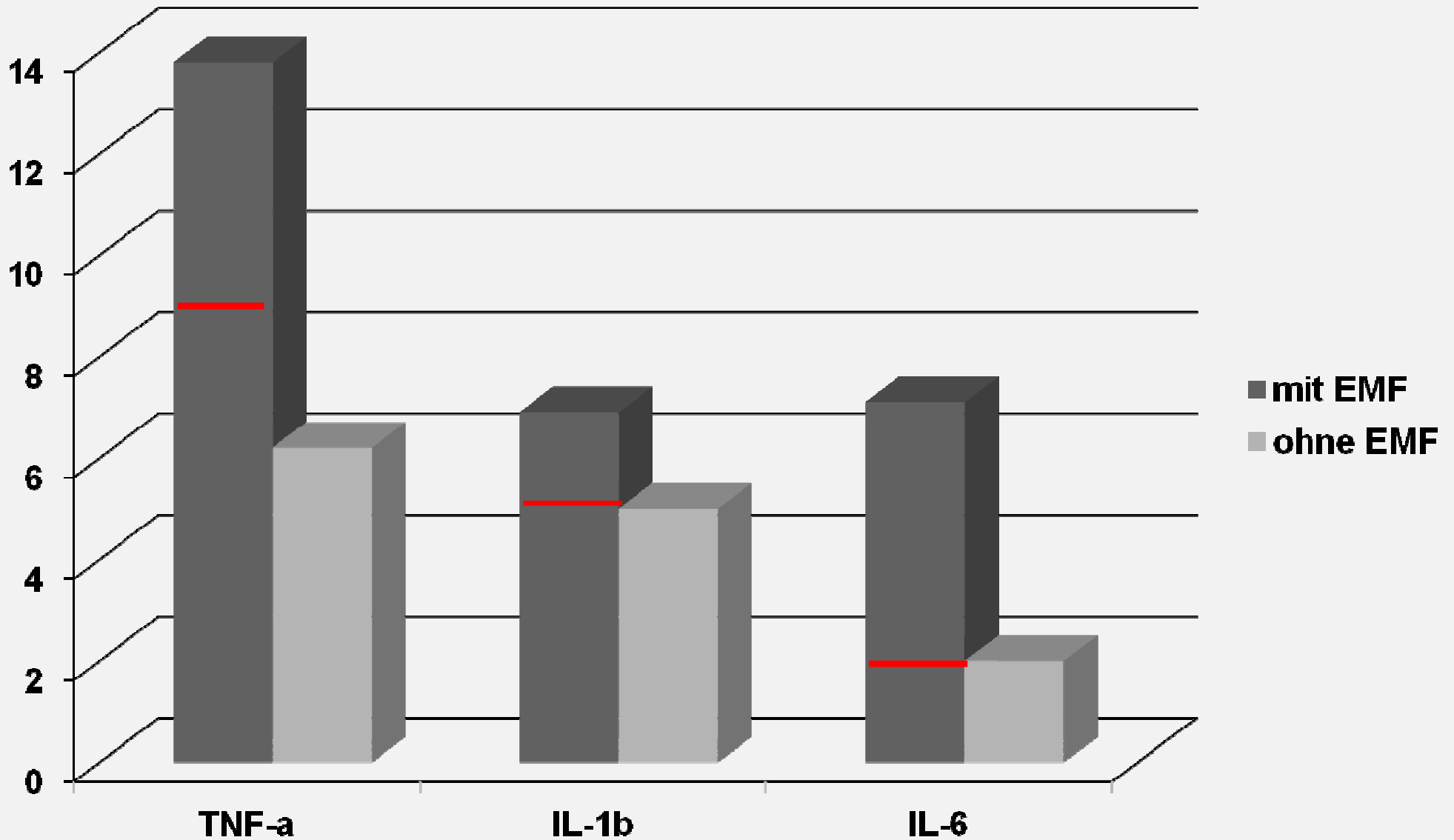


Steigerung der Häufigkeit von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED)

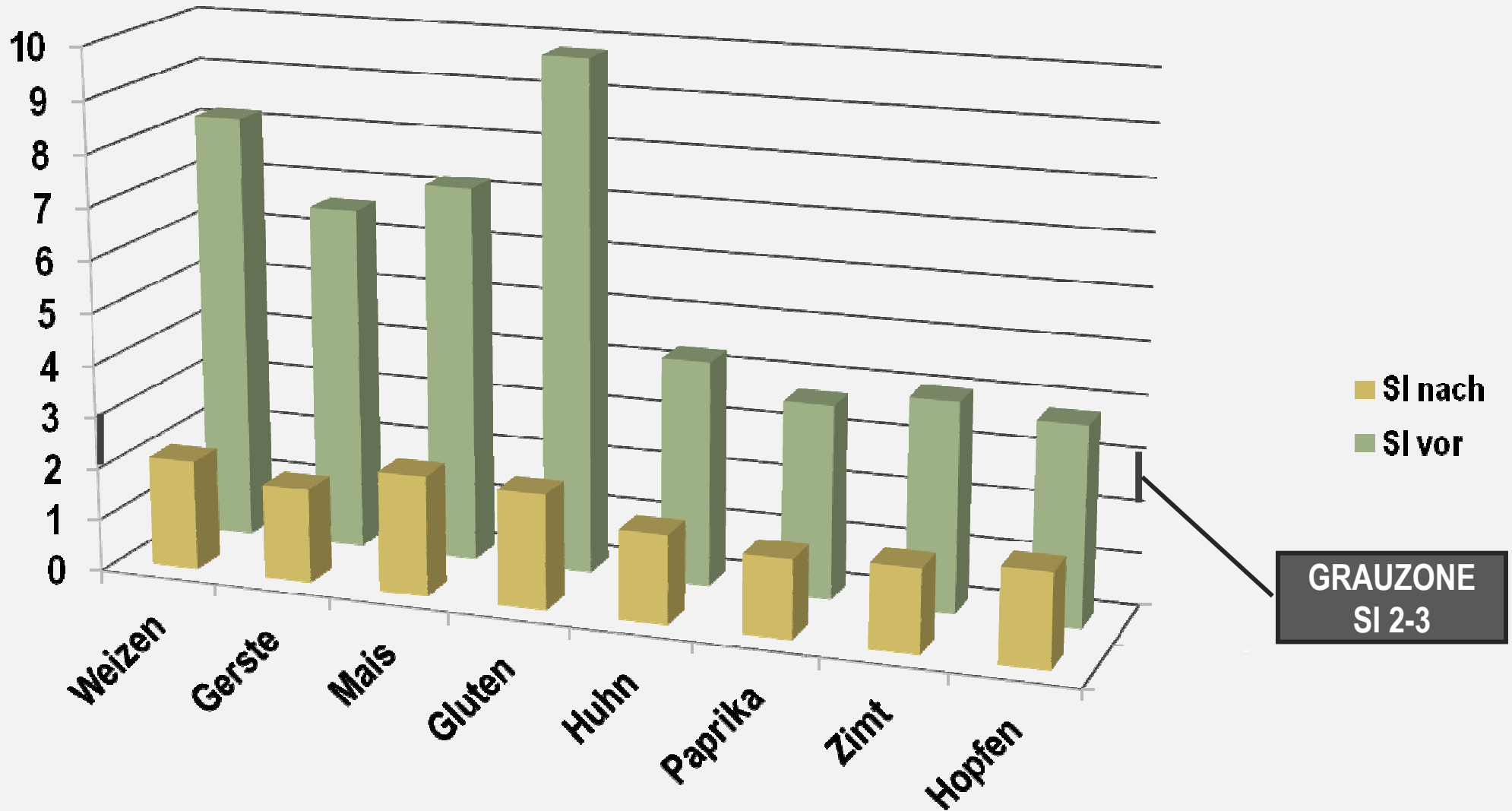


Proinflammatorischer Zytokine ohne T-Zell Proliferation durch EMF

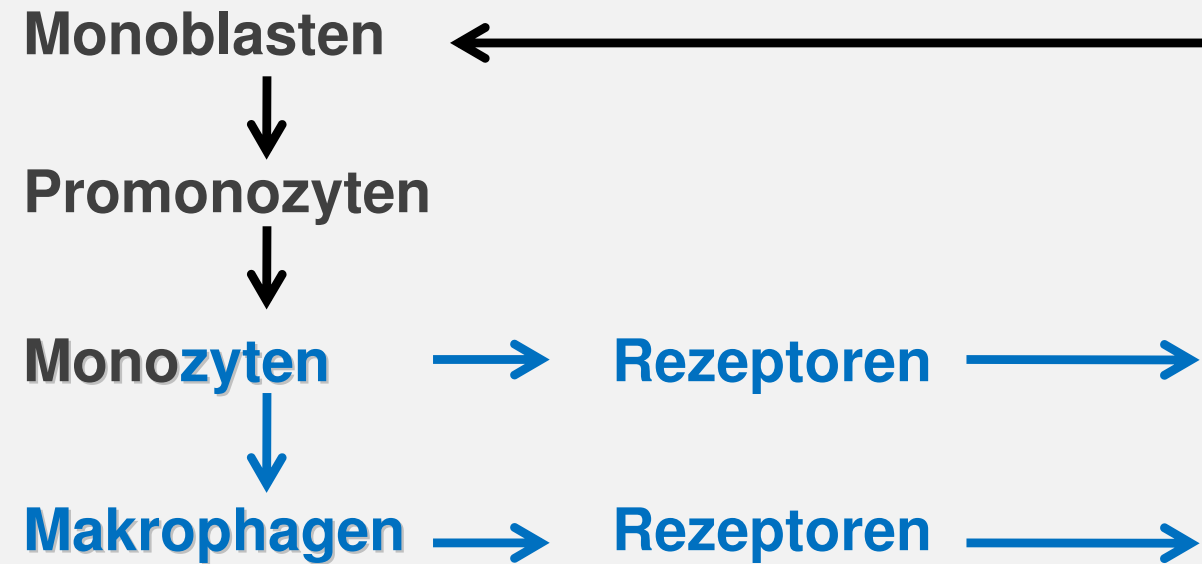
- = Normobergrenze



T-Zell vermittelte Nahrungsmittelallergie → Colon irritabile? Stimulationsindex (SI) vor und nach einjähriger Eliminationsdiät

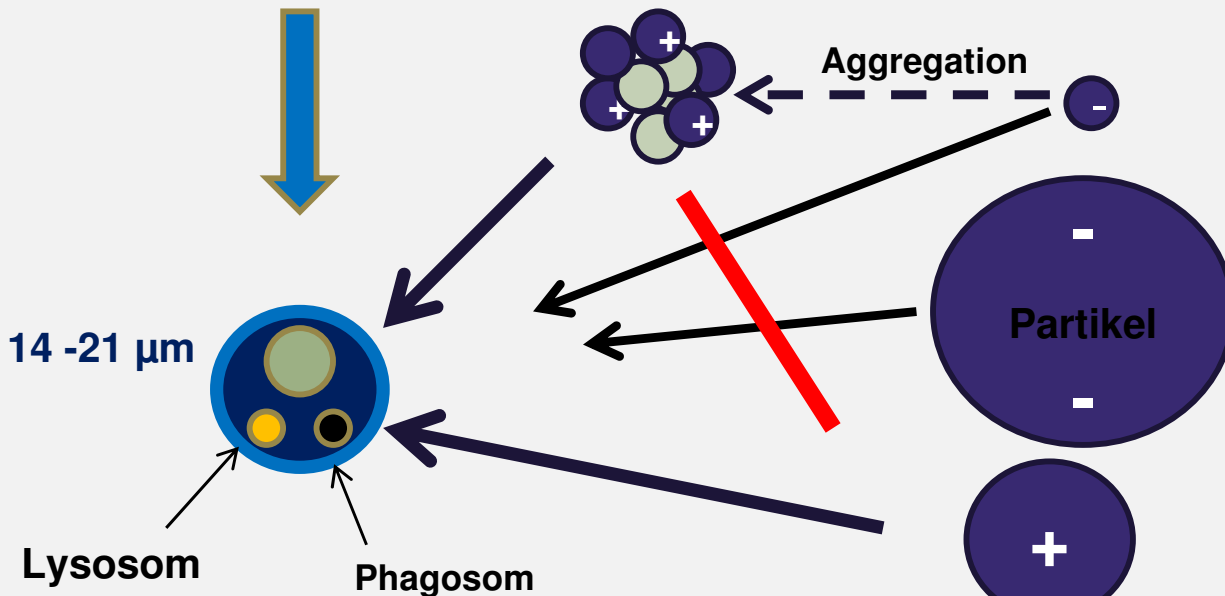


Professionelle Rezeptor abhängige Phagozytose

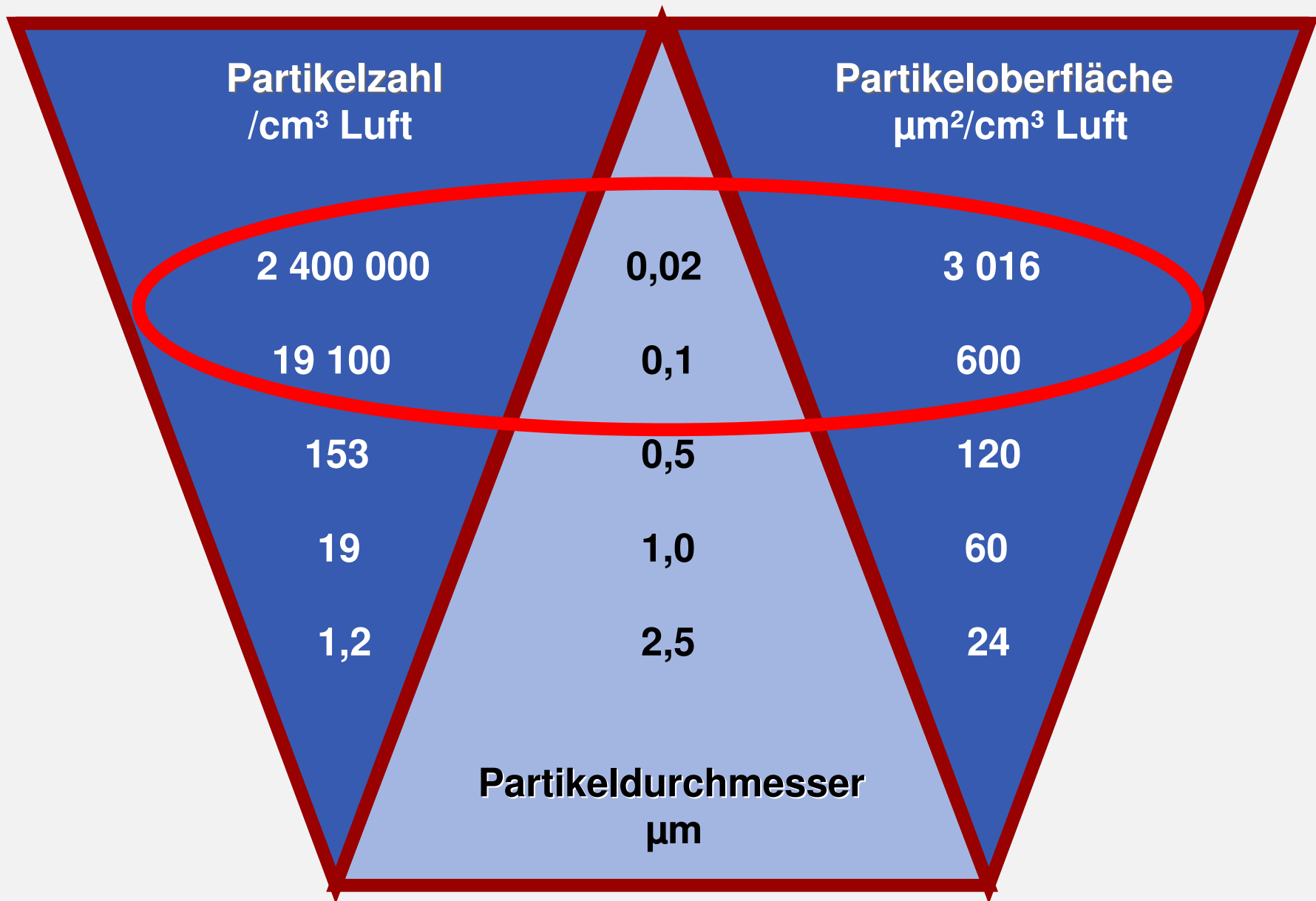


Blutstammzellen
 ---- = Knochenmark
 ---- = peripheres Blut

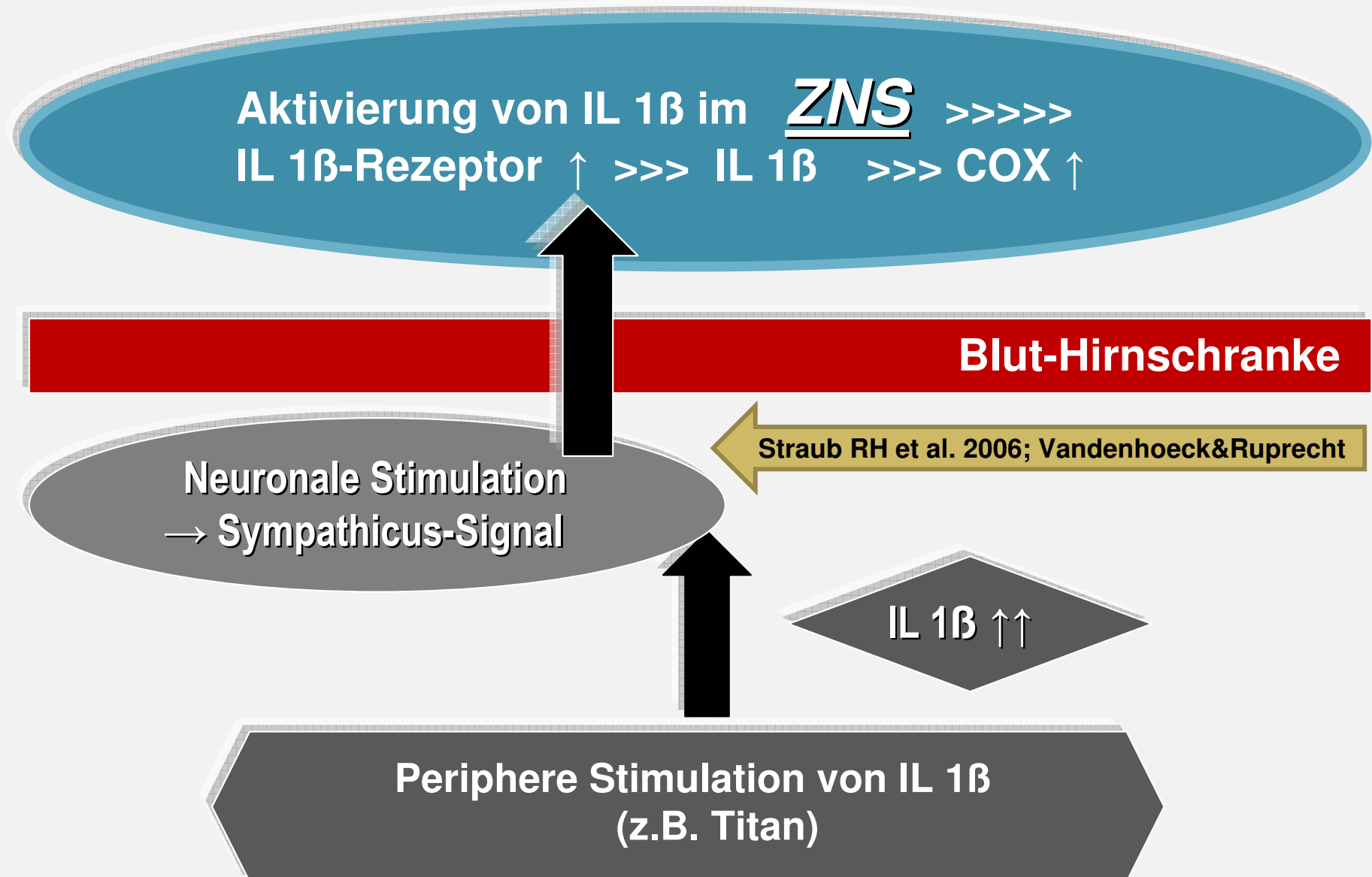
**professionelle
Phagozytose**



Bei gleicher Masse geht die Abnahme des Partikeldurchmessers mit der Zunahme der Partikelzahl und Partikeloberfläche einher

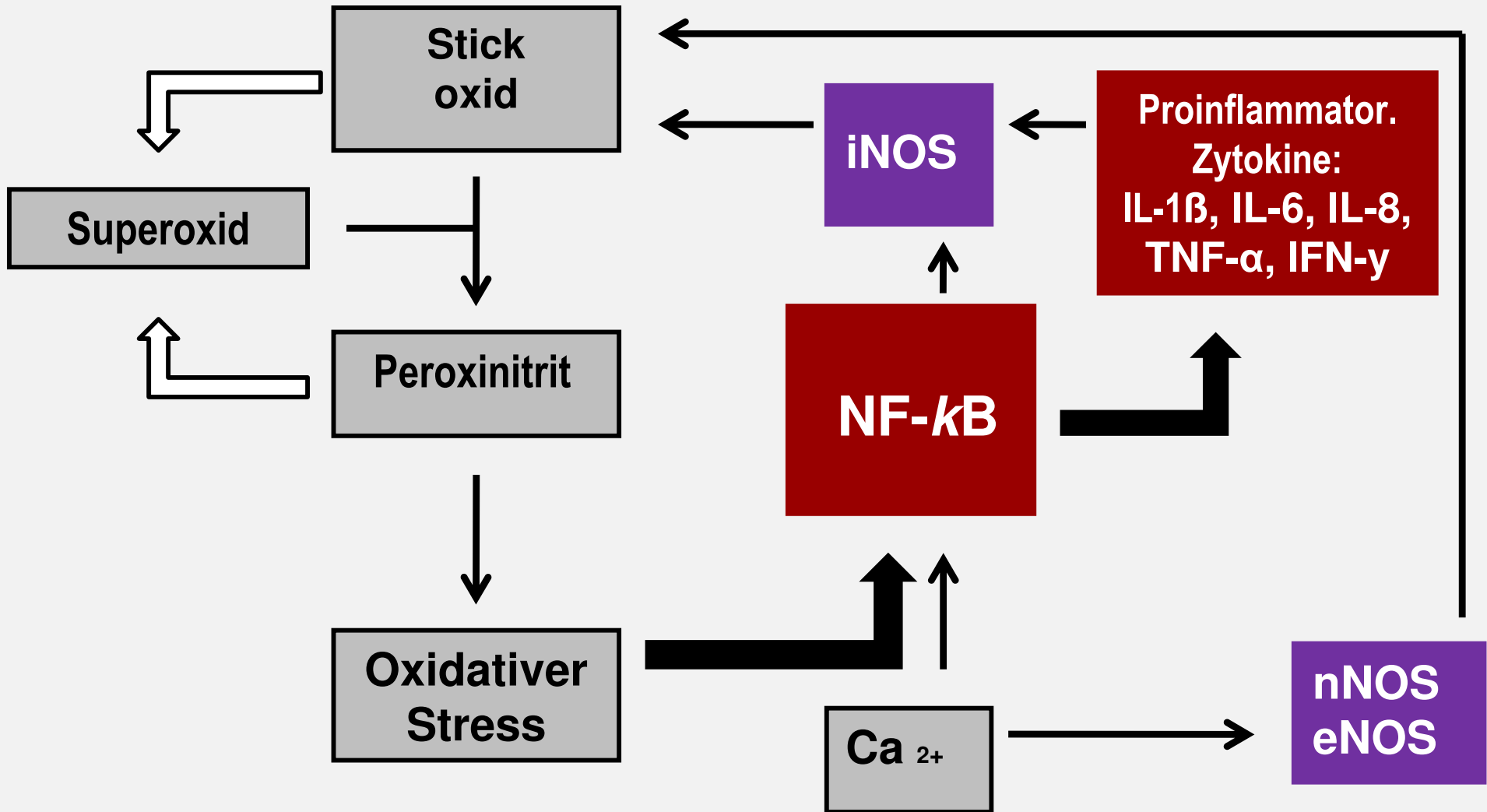


Expression von Interleukin 1 β (IL 1 β) durch Titan Umgehung der Blut-Hirnschranke



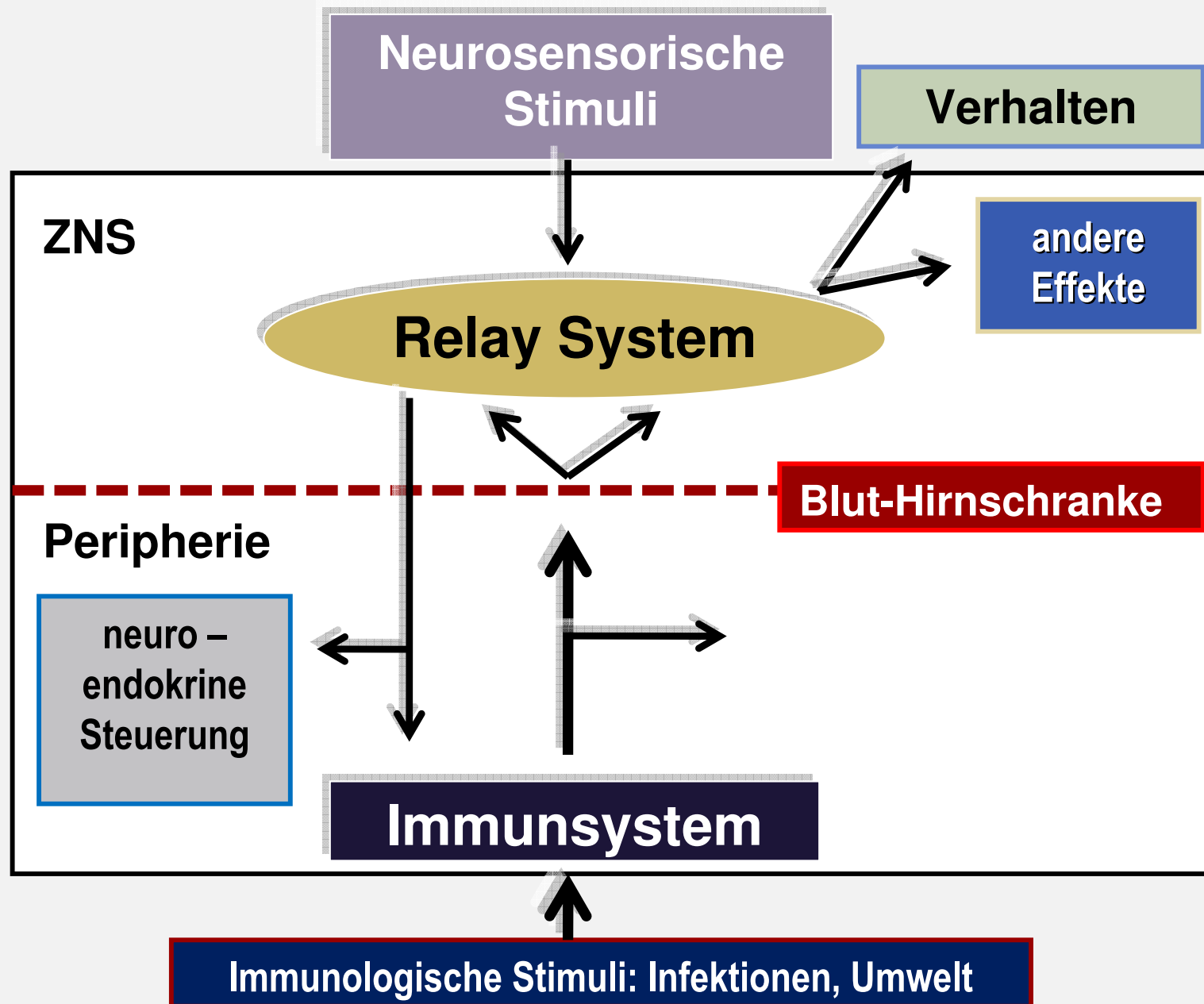
Circulus vitiosus

„Vicious cycle“ n. M. Pall 2007



iNOS=induzierbare; nNOS=neurogene; eNOS=endotheliale Stickoxidsynthase

Integration von immunen und neurosensorischen Signalen



EMF

GENTECHNI

TRAHLEN

Chronische Multisystemerkrankungen (CMI)

- Chronisches Erschöpfungssyndrom (CFS)
- Multiple Chemikalien Sensitivität (MCS)
- Fibromyalgiesyndrom (FMS)
- Posttraumatische Stresserkrankung (PTSD)
- Golfkriegssyndrom (GWS)

- Chronische Schmerzerkrankung (CPD)
- Burnout/Depression

METALL

ARTIKEL

INFEKT

MIKALIEN

EMF

GENTECHNIKEN

STRALHLEN

METALLE

PARTIKEL

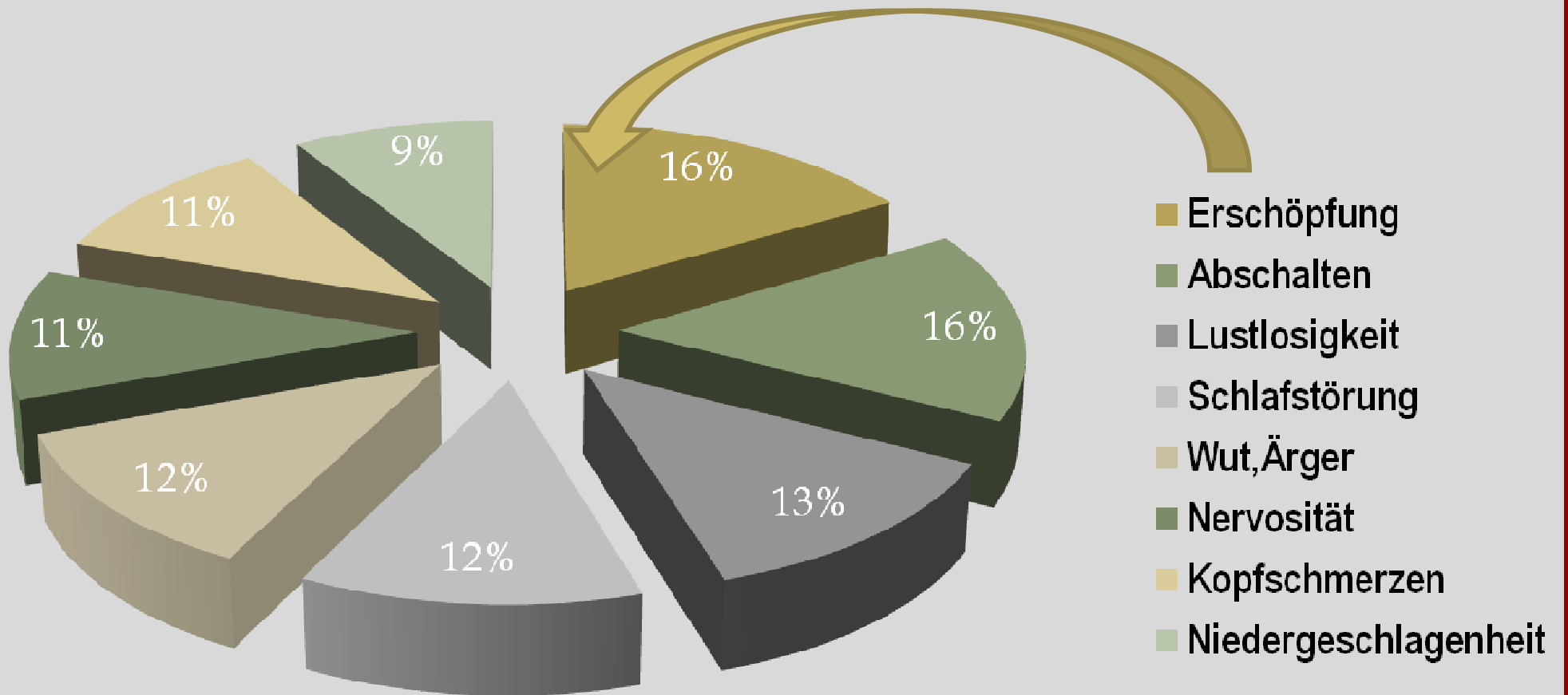
INFEKTIOSE

CHEMISCHEN
STOFFEN
UND
BIOTIKALIEN

Unspezifische Symptome der CMI

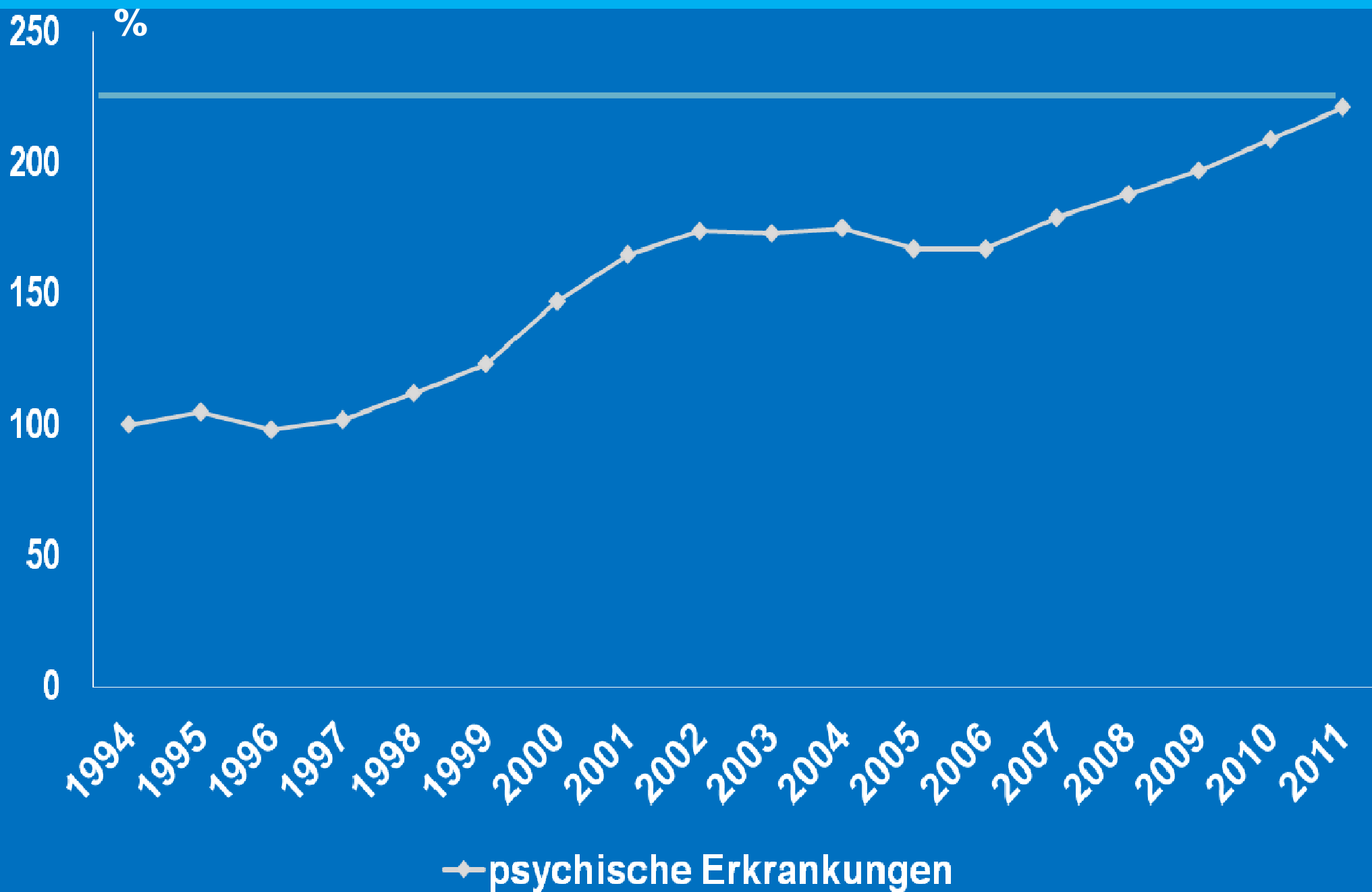
- Erschöpfung, Müdigkeit
- schlechte Erholbarkeit
- Antriebsarmut
- Lustlosigkeit
- Niedergeschlagenheit
- Chemikaliensensitivität
- Muskel-/Gelenkschmerzen
- Burnout/Depression
- Minderung von
 - Gedächtnis, Konzentration
 - Koordination
 - Ausdauer

Beschwerden bei/durch Arbeit

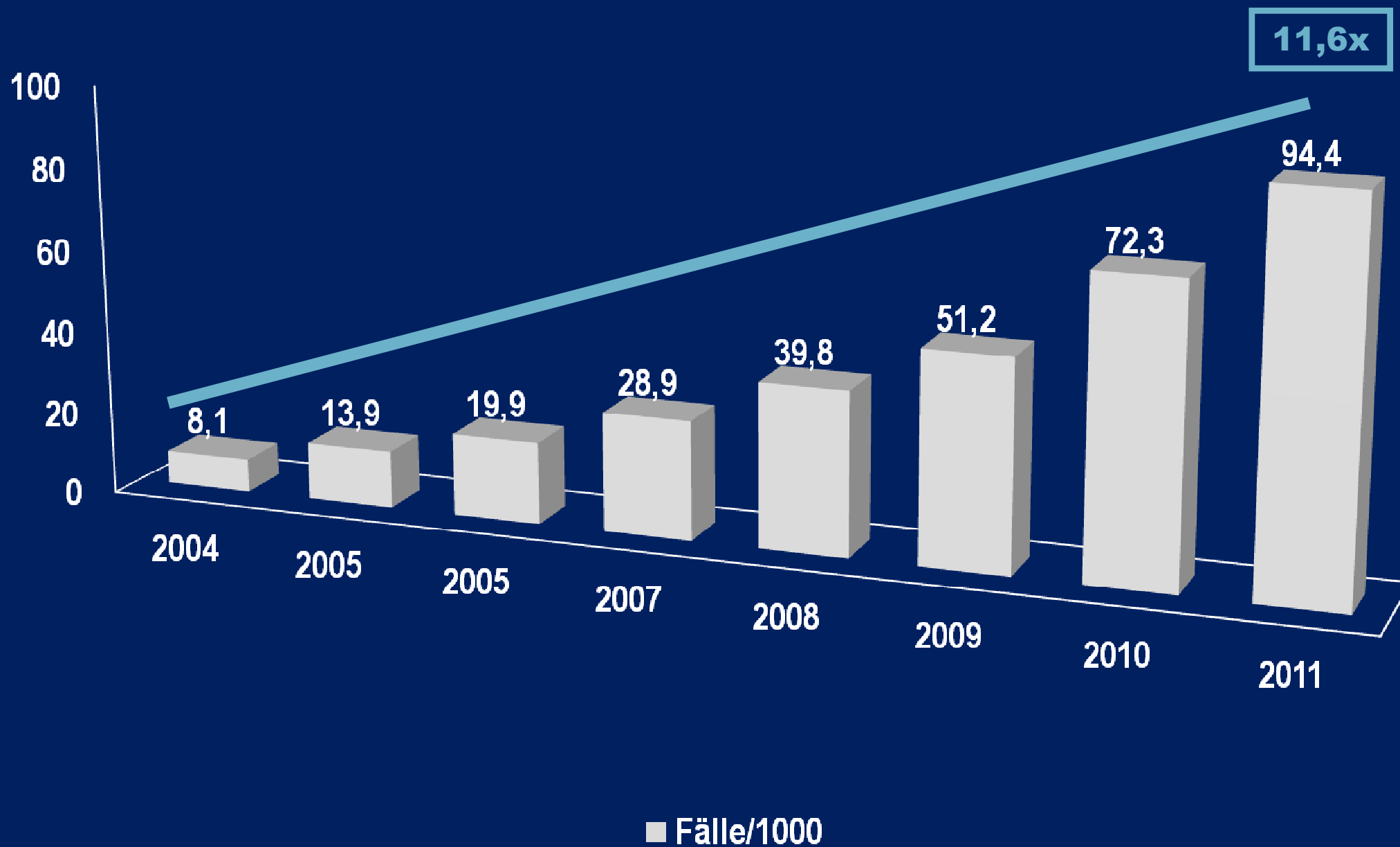


Arbeitsunfähigkeitsfälle der AOK der BRD

1994 = 100%

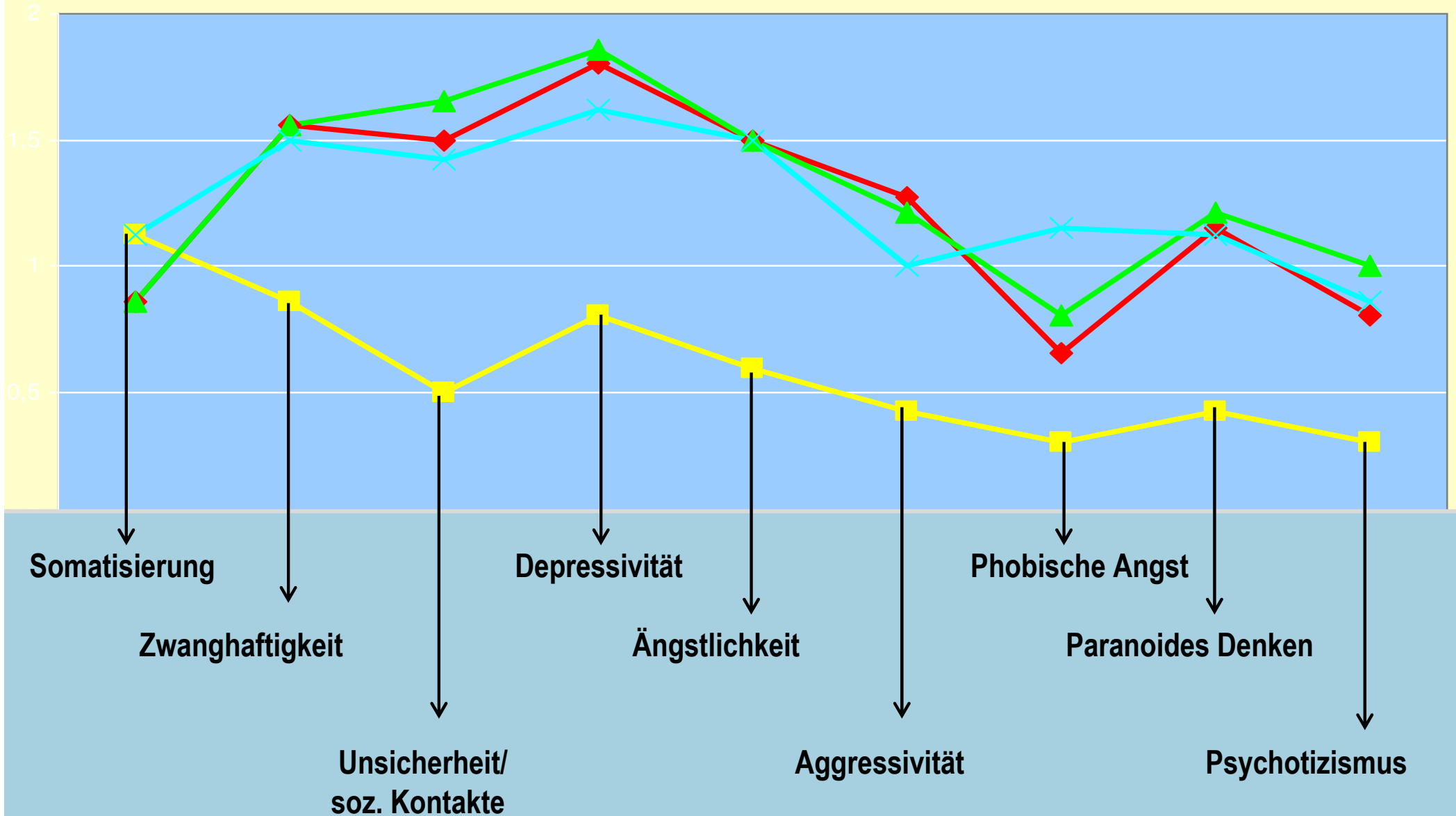
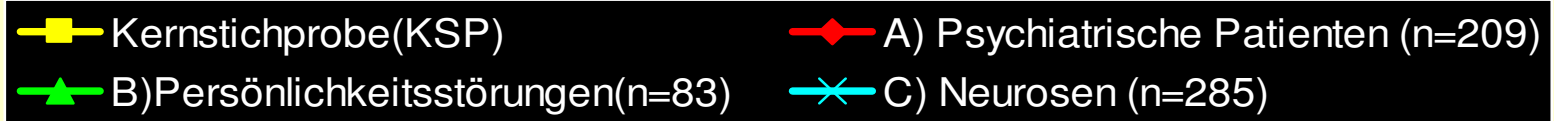


Fälle an Burnout/ 1000 Mitglieder der AOK in der BRD



Konsensus von Atlanta 1999

- 1. Die Krankheit ist chronisch.**
- 2. Die Symptome sind bei (wiederholter chemischer) Exposition reproduzierbar.**
- 3. Niedrige Expositionsmengen (niedriger als vorher bzw. als allgemein toleriert) verursachen die Manifestation des Syndroms.**
- 4. Die Symptome verbessern sich, wenn die Auslöser beseitigt sind.**
- 5. Reaktionen werden durch viele chemisch nicht verwandte Substanzen ausgelöst.**
- 6. Die Symptome betreffen multiple Organsysteme.**



CDC-Kriterien des Chronischen Erschöpfungssyndroms (CFS)

n. Fukuda

Hauptkriterien:

Unerklärbare anhaltende Müdigkeit oder leichte Ermüdbarkeit

Für die Dauer von mindestens sechs Monate, die:

- neu aufgetreten ist
- nicht Folge einer chronischen Belastungssituation ist
- unter Bettruhe nicht deutlich rückläufig ist
- so ausgeprägt ist, dass die durchschnittliche Leistungsfähigkeit deutlich reduziert ist.

Nebenkriterien:

- Halsschmerzen
- Muskelschmerzen
- Gedächtnis-/Konzentrationsstörung
- keine Erholung durch Schlaf
- schmerzende Lymphknoten
- Gelenkschmerzen
- neuartige Kopfschmerzen
- Minderung nach Anstrengung

Positiv:

wenn 3 Haupt- und vier Nebenkriterien zutreffen

Chief Medical Officer-Report (CMO-Report, UK):

Besonders schwere, häufig zur Invalidität führende Erkrankung.

ARC*-Kriterien des Fibromyalgiesyndroms (FMS)

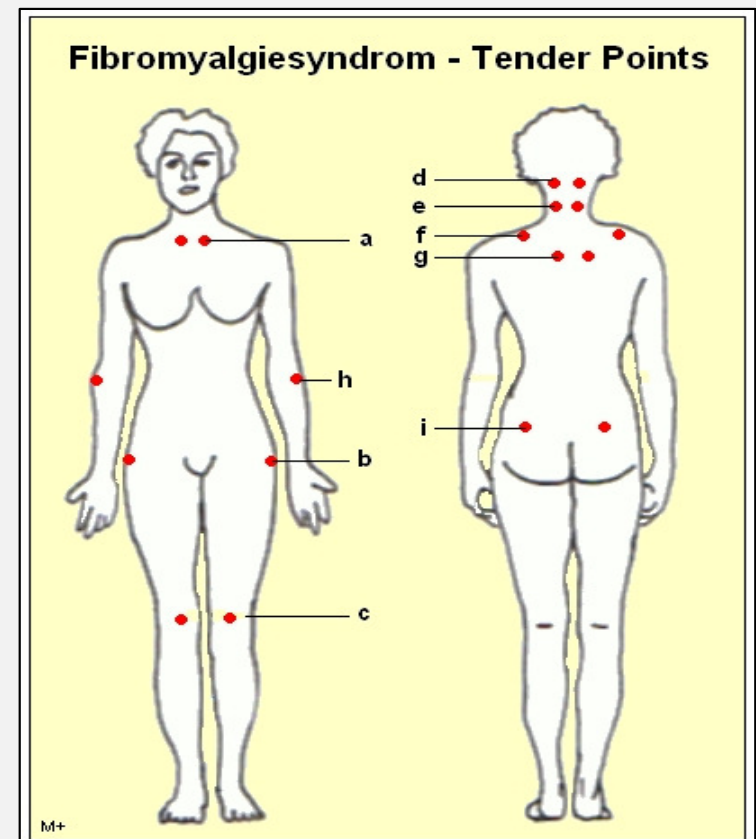
*American College of Rheumatology

1. Multilokuläre muskuloskelettale Schmerzen (in mehreren Körperabschnitten) über mindestens 3 Monate. Als Körperabschnitte gelten:

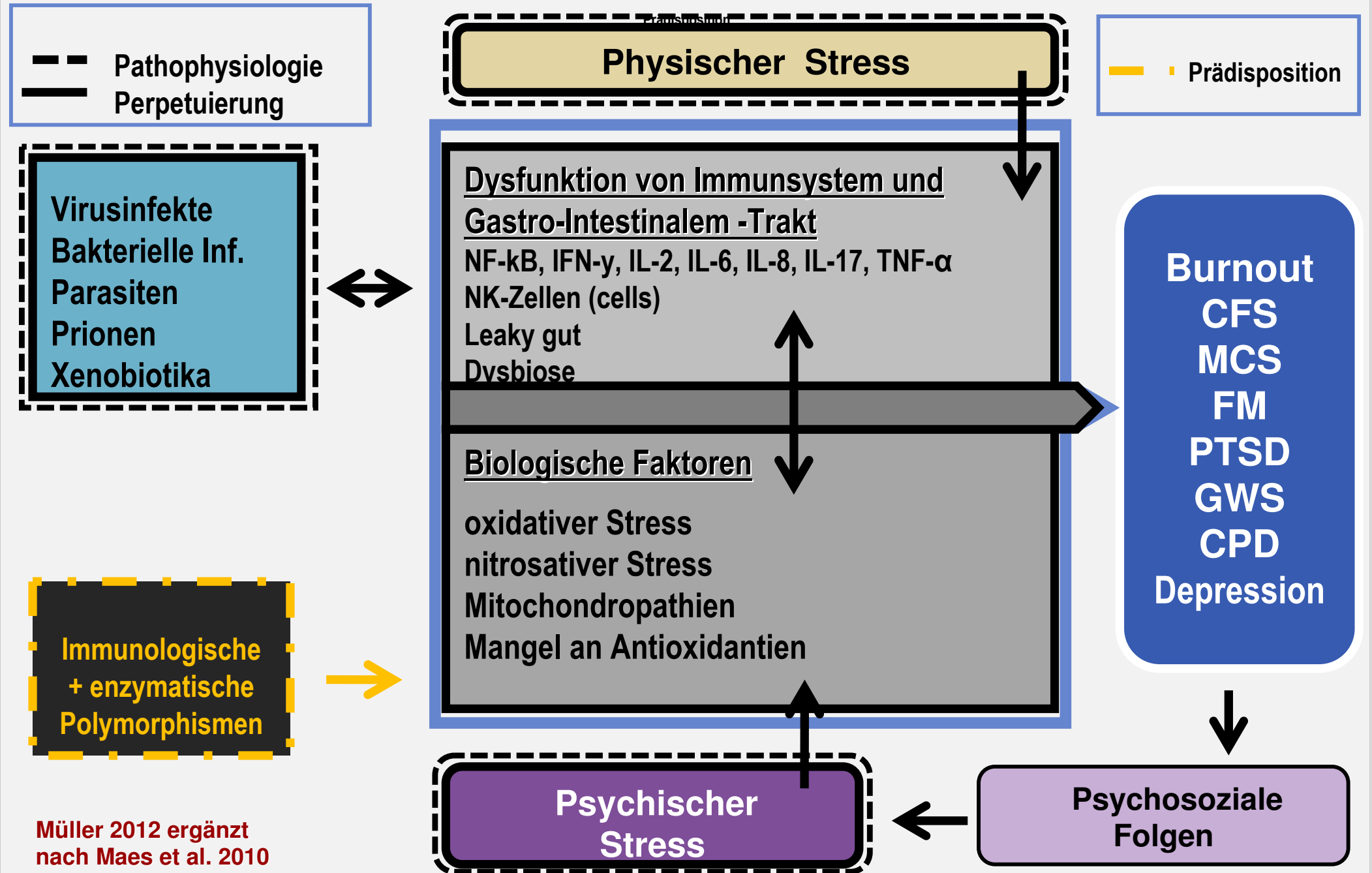
- rechte u. linke Körperhälfte
- Region ober- und unterhalb des Zwerchfells
- Achsenskelett (HWS, BWS, LWS, ventraler Thorax)

2. Schmerzen an mindestens 11 der folgenden 18 tender points:

- a. Knochen- Knorpelgrenze der 2. Rippe
- b. Trochanter major
- c. Pes anserinus
- d. Ansätze der subokzipitalen Muskeln
- e. Querfortsätze der der HWK C5 – C7
- f. M. trapezius (Mittelpunkt der Achse9
- g. M. supraspinatus oberhalb der Spina scapulae
- h. Epicondylus radialis (2 cm distal)
- i. Regio gluteae (oberer äußerer Quadrant)

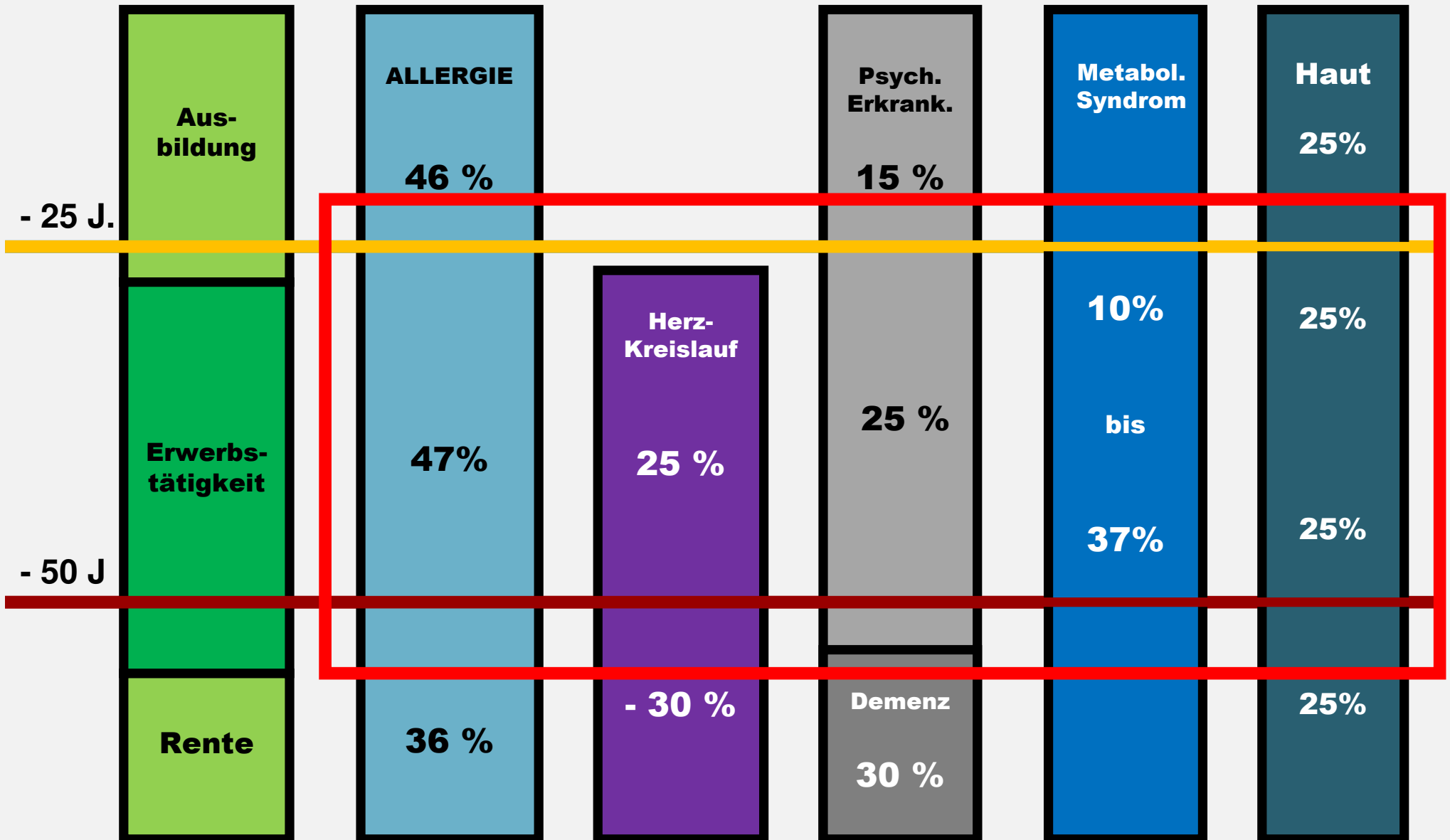


Pathogenese der CMI



Müller 2012 ergänzt
nach Maes et al. 2010

Wahrscheinlichkeiten eines EU-Bürgers an einer dieser 5 Erkrankungsformen zu erkranken



- Straub RH:
Lehrbuch der klinischen Pathophysiologie komplexer chronischer Krankheiten.
Vandenhoeck&Ruprecht; Göttingen 2006.
- Pall ML:
Explaining „Unexplained Illnesses“. Harrington Park Press; New York 2007.
- Hill HU, Huber W., Müller KE:
Multiple Chemikalien Sensitivität- Shaker Verlag; Aachen 2010
- Berg PA:
Chronisches Müdigkeits- und Fibromyalgiesyndrom. Springer; Berlin 1999.
- Rassow J:
Biochemie. 2. Auflage. Thieme Verlag; Stuttgart 2008.
- Schulz KH:
Psychoneuroimmunologie. Verlag Hans Huber; Bern 1997.
- Holländer GA:
Immunologie. Urban&Fischer; München 2006.
- Goyer RA, Cherian G:
Toxicology of Metals. Springer Verlag; Berlin 1995.
- Littarru GP:
Energy and Defense. Casa Editrice Scientifica Internazionale; Rom 1994.

EUROPEAN



ACADEMY
FOR ENVIRONMENTAL
MEDICINE

ENDE