

Substanz P, neurogene Entzündung und Xenobiotikasuszeptibilität

Eine Kasuistik

Bodo Kuklinski

Nach Bezug des biozidbelasteten Hauses 1985 entwickelte sich beim Patienten eine Multiorganerkrankung. Die vermutete Belastung mit Holzschutzmitteln im häuslichen Bereich bestätigte sich, in dem Holzmaterialproben sehr hohe Belastungen mit Lindan und Xylasan-AL als Bestandteile des Basileums ergaben. Zusätzlich lag noch eine messbare PCP-Exposition vor.

Die Diagnose der xenobiotikainduzierten neurogenen Entzündung wurde erst im Jahre 2000 gestellt. Aus diesem Blickwinkel ergibt sich für den Patienten weiterhin eine hochgradige Gefährdung durch Xenobiotikaexpositionen im Niedrigdosis-Bereich.

Die exemplarische Einzelfalldarstellung zeigt deutlich die Probleme der Diagnostik und Therapie umweltbedingter Multiorganerkrankungen auf. Die Kostenanalyse für den Zeitraum 1994 bis 2000 ergab mittelbare und unmittelbare Krankheitskosten von über 400.000 €.

Krankheitschronologie

Der 1960 geborene Patient arbeitete als Bankangestellter, war gesund, Nichtraucher, aktiver Tanzsportler und trank nur selten etwas Wein.

1983 renovierte er sein Haus. Tragende Balken und Sparren wurden mit dem Holzschutzmittel „Basileum“ imprägniert. 1985 bezog er das Gebäude.

Ab 1987 traten rezidivierende Rhinobronchitiden auf, die zu ärztlichen Konsultationen zwangen. 1989 fanden sich erstmals erhöhte Transaminasen und γ -GT-Werte.

Nach Renovierung seiner Bankfiliale 1990 erkrankte er in zunehmender Häufigkeit und Schwere an purulenten Sinubronchitiden, die antibiotisch behandelt werden mussten. Er bemerkte ab 1991, dass nach kurzen Aufenthalten in seiner Dienststelle, nach Reinigungsarbeiten, Aufsuchen von Arztpraxen, Nutzung öffent-

licher Verkehrsmittel, Nächtigungen in Hotels/Pensionen am Folgetag massiv die eitrigen Entzündungen begannen. Zusätzlich lösten derartige Expositionen Störungen mentaler, kognitiver, konzentrativer Leistungen, der Hör- und Sprachfähigkeit aus.

In den Folgejahren reagierte er zunehmend auch auf Gerüche von Lacken, Farben, Kosmetika, Kfz-Abgase, frische Druckerzeugnisse usw. mit Infekt-Exazerbationen. Ab 1991 traten zusätzlich Polyarthromyopathien und Mittelohrentzündungen auf, ab 1993 hämorrhagische Bronchitiden und Hämoptysen. 1993 fielen 100 AU-Tage an. 1994 kamen asthmoide Reaktionen und ab 1997 Asthma-bronchiale-Anfälle nach o. g. Expositionen hinzu.

Antibiotische Behandlungen waren 1996 13-mal, 1997 12-mal und 1998 10-mal, stationäre Behandlungen 6-, 3- und 2-mal erforderlich. Bis zum Jahre 2000 wurden insgesamt 61-mal antibiotische Behandlungszyklen und 18 stationäre Aufnahmen durchgeführt. Zunehmend entwickelten sich Antibiotikaresistenzen, so dass auf Reserve-Antibiotika zurückgegriffen werden musste. 7-mal erfolgten HNO-Operationen mit Septumkorrekturen, Polypektomien und Fensterungen der Nasennebenhöhlen. Mehrmalige Bronchoskopien bestätigten lediglich die hämorrhagisch-putriden Entzündungen.

Nach Langzeitmedikation mit Cortison ab 1993 (lokal und systemisch) entwickelten sich manifeste Soormykosen der Mundhöhle, des Rachens, die bis zum Larynx reichten. Diese Therapie konnte die Exazerbationshäufigkeit und die Erkrankungsschwere

Kontakt:

Doz. Dr. sc. med. Bodo Kuklinski
 Facharzt für Innere Medizin/Umweltmedizin
 Diagnostik- und Therapiezentrum für umweltmedizinische Erkrankungen
 Wielandstr. 7
 D-18055 Rostock
 Tel.: 0381/490 74-70
 Fax: 0381/490 74-72
 E-Mail: kuklinski@ngi.de

nicht beeinflussen. Wegen der Pilzinfektionen erfolgte eine dreijährige Nystatintherapie, probatorisches Absetzen löste erneute Soorbesiedlung aus.

1997 kam es anlässlich einer ERCP zu einer akuten serösen Pankreatitis mit Milzvenenthrombose. Im gleichen Jahr entwickelten sich kirschgroße, harte, indolente Lymphknotenschwellungen links zervikal, die 1998 exstirpiert wurden. Histologische Untersuchungen ergaben keinen Anhalt auf Malignität, Infektionen wurden ausgeschlossen. Durch intraoperative Verletzung des Armplexus entstanden eine linksseitige Armlähmung mit Funktionseinschränkung, Scapula alata und Muskelatrophie.

Ab Mitte 1998 entwickelten sich progredient schmerzhafte Verdickungen beider Achillessehnen mit konsekutiven schmerzhaften Gehstörungen, die bis zur Gegenwart anhalten. Im Jahr 2000 erkrankte er akut zweimal an fieberhaften massiven Orbitalphlegmonen, die im Rahmen der Atemwegsinfektionen auftraten und stationär antibiotisch behandelt wurden.

Im Rahmen einer Begutachtung im Auftrag der BfA wurde im März 2001 ein Histamin-Provokationstest durchgeführt, der bei bis dahin völlig unauffälligen Blutdruckwerten ab selbem Tag eine Hypertonie mit Werten von 240/120 auslöste. Sie hält bis zur Gegenwart an und bedarf einer antihypertensiven Medikation.

Diagnostik

Xenobiotika

1995 vermutete der Patient exogene Schadstoffeinflüsse als Ursache der Krankheitsauslösung und -progredienz. Entsprechend eingeleitete Analysen ergaben folgende Resultate:

- Raumluftanalytik im Bankgebäude:
VOC-Mischbelastungen ohne Überschreitungen der Richtwerte, die Gesamtsumme lag unter 300 mg/m³
- PCP im Serum 1997:
55 µg/l, nach Auszug aus dem Gebäude 7 µg/l

Holzanalysen:

PCP: 20 mg/kg

Lindan: 420 mg/kg

Basileum in diversen Balken und Holzsparren:

68,9 mg/kg

525,8 mg/kg

344,1 mg/kg

13,3 mg/kg

545,4 mg/kg

Dioxin und Furananalysen des Basileumholzschutzmittels:

- Dioxine (Hexa-, Hepta-, Octa-PCDD): 23,26 µg/kg
- Furane (Penta-, Hexa-, Hepta-, Octa-PCDF): 2,42 µg/kg
- Summe PCDD/PCDF: 28,296 µg/kg
- I-TEQ: 64,3 ng/kg

Aufgrund der sehr hohen Holzschutzmittelbelastungen wurde 1997 das Haus abgerissen und nach ökologischen Kriterien neu aufgebaut.

Funktionsuntersuchungen

1. EEG 1998:
Amplitudenreduktion im Kurvenverlauf und eingestreute Thetakomplexe bis zu 7 Sekunden Dauer als Hinweis auf unspezifische ZNS-Störung
2. SPECT- und PET-Untersuchung des Gehirns:
Nachweis ausgedehnter signifikanter Perfusionsstörungen mit Hirnstammeteiligung
3. Psychometrietestung:
Nachweis erworbener Hirnleistungseinbußen
4. Nervenleitgeschwindigkeitsmessung:
Nachweis einer motorischen, sensorischen Polyneuropathie und reduzierte Thermo-sensitivität (A-Delta- und C-Fasern)
5. In-vitro-Testung von Nasenschleimhaut-Bioplasten auf Formaldehyd, Lindan, Xylasan, Basileum und auf diverse mit Messung der Histamin- und Tryptasereisetzung von Mastzellen („Allergie-Gewebe-Diagnostik mit der Allergo Cell®-Methode“):
Resultate des Provokationstests
 - pathologisch erhöhte Tryptasereisetzung in folgender abnehmender Wirksamkeit: Formaldehyd > Xylasan > Lindan > Basileum
 - exzessive induzierte Histaminfreisetzung durch Basileum, Formaldehyd und Xylasan, geringer durch Lindan
 - Histamin- und Tryptasereisetzung durch histaminhaltige Nahrungsmittel (Käse, Tomate u. a.)*Diagnose*
 - schwerste pseudoallergische Reaktionslage mit hoher Mastzell- und Histaminsensitivität
6. Lucigenin-abhängige Chemilumineszenz der Granulozyten:
Regelrechte Sauerstoffradikale-Freisetzung durch Stimulation der Granulozyten mit C5a, FMCP und PMA. Nach Inkubation der Granulozyten mit Lindan, Xylasan AL und der Kombination beider in unterschiedlichen Konzentrationen von 1:1.000 bis 1:10.000 mit nachfolgender Stimulation nach o. g. Schema gegenüber Kontroll-Granulozyten eines gesunden Spenders war unter Lindan bei beiden Personen eine supprimierte Sauerstoffradikale-Produktion nachweisbar. Die Kombination von Lindan und Xylasan hemmte diese um weitere 50 % bei beiden Personen.
7. MRT der Achillessehnen im Juli 2000:
Chronische Achillessehnenruptur mit hypertrophischer Tendinopathie bds. mit spindelförmiger Achillessehnenauftreibung und intratendinalen exzentrischen Hyalinosen, teilweise Konturunterbrechung der Sehnenoberfläche.

Laborparameter

Im Normbereich lagen die Parameter des Immunsystems (Immunglobuline, Komplementfaktoren, Granulozyten, Oberflächenantigene, IgE), routinemäßig bestimmte Stoffwechselfaktoren, IgG-Subklassen ohne Anhalt für monoklonale Immunglobuline oder Leichtketten. Die immunologischen Untersuchungen ergaben regelrechte, unspezifische, humorale und zelluläre Immunantworten. Prick- und Rasttestungen waren sämtlich im Normbereich, Infektionen und systemische Stoffwechselkrankheiten wurden ausgeschlossen.

Pathologisch auffällige Parameter waren:

- erniedrigtes intrazelluläres Glutathion 1998 im Februar in CD4-, CD8-, NK-Zellen und Monocyten. Pathologisch erniedrigte

Lymphozytensubsets der Gesamt-lymphozyten, T4-, NK- und zytotoxischen Zellen

- konstant pathologisch erhöhte Transaminasen und (-GT seit 1989
- Substanz-P-Messung vor (I) und nach 10 Sekunden langer Schnüffelprovokation (II) mit einem gewöhnlichen Händedesinfektionsmittel aus der ärztlichen Praxis mit 75 %igem vergälltem Ethanol:

Speichel I:	0,07 pg/ml
Speichel II:	0,07 pg/ml
EDTA-Plasma I:	0,92 pg/ml
EDTA-Plasma II:	0,97 pg/ml

SP-Analysen des 12-jährigen Sohnes, der ähnliche Symptome unter Xenobiotikaexpositionen ausbildet:

EDTA-Plasma I:	0,96 pg/ml
EDTA-Plasma II:	1,20 pg/ml

Nach der durchgeführten Schnüffelprovokation entwickelte sich bei dem Patienten am Abend eine akute Rhinitis mit Schleimhautschwellung und ab nächsten Tag über die Dauer von zwei Wochen eine fieberhafte, purulente Nasen- und Bronchialentzündung mit schwerem Verlauf.

- Intermittierend fanden sich erhöhte Ruhe-Laktat-Werte und Porphyrienkonzentrationen, die mit Bauchkoliken einhergingen, sowie erniedrigte Pyridinolin- und Desoxypyridinolin-Konzentrationen als Hinweis auf Bindegewebsstörungen mit insbesondere durch Xenobiotikaintoleranzen induzierten Gelenks- und Muskelschmerzen

Verlauf und Therapie

1987 zog der Patient aus seinem Haus aus und bezog das neue Gebäude Ende 1998. Die ärztliche Behandlung bestand primär in der Normalisierung des intrazellulären Glutathiongehaltes durch Aktivierung der Synthese mittels Supplementationen durch B-Vitamine, Spurenelemente und Ordination von Acetylcystein. Trotz ansteigender intrazellulärer Glutathionwerte konnte bis Ende des Jahres 1998 keine Glutathion-Defizitkorrektur erreicht werden, so dass ab Jahresende 1998 bis zur Gegenwart Infusionen mit Glutamin (Dipeptamin R®) in Aminosäurelösung erforderlich wurden. Hierdurch wurden normale intrazelluläre Glutathionkonzentrationen erreicht und gehalten. Bei gleichzeitiger Karenz auf histaminhaltige Nahrungsmittel, veränderten Wohnverhältnissen und der eingeleiteten Therapie kam es zu einer Besserung des Zustandes und Reduktion der purulenten Exazerbationen hinsichtlich ihrer Anzahl.

Klinisch bestehen bis zur Gegenwart weiter:

- Hirnleistungseinbuße mit reduzierter Konzentrationsfähigkeit, insbesondere unter intolerablen Luftschadstoffbelastungen
- die Chemikalien- und Nahrungsmittelintoleranz mit Neigung zu purulenten Infektionen der oberen Atemwege im Sinne einer bronchialen Hyperreagibilität, ab Jahr 2000 zusätzliche zweimalige Orbitalphlegmonen
- schmerzhafte Bewegungseinschränkung durch die Achillodynie sowie die metabolischen Störungen des Bindegewebes

Aufgrund häufiger Arbeitsausfallzeiten erfolgte die Kündigung durch den Arbeitgeber.

Gutachten und ärztliche Untersuchungen

- April 1997:
MDK-Gutachten:
Diagnose:
Verdacht auf Aggravation. Vorstellung beim Psychiater/Neurologen empfohlen und Indikation für eine psychotherapeutische Behandlung
- Juli 1997:
Neurologisches Gutachten im Auftrag der BfA:
Diagnosen:
- rezidivierendes sino-bronchiales Syndrom
- zwanghafte Persönlichkeitsstruktur mit Fixation auf eine angebliche Holzschutzmittelintoxikation
- August 1997:
Internistisches Gutachten im Auftrag der BfA:
Diagnosen:
- rezidivierende Sinusitiden und hämorrhagische Bronchitiden bei hyperreagiblem Bronchialsystem
- Zustand nach ödematöser Pankreatitis
- Oktober 1997:
Epikrise eines umweltmedizinisch-arbeitsmedizinischen Zentrums:
Diagnose:
- Zustand nach PCP-Belastung
- umweltbezogene Befindlichkeitsstörung
- Sinusitiden, Bronchitiden, Asthma bronchiale
Das Krankheitsbild sei primär nicht durch umwelttoxisch relevante Faktoren begründet, sondern beruhe auf einer angeborenen oder erworbenen Infektanfälligkeit.
- Januar 1998:
Neurologisches Gutachten im Auftrag der BfA:
Diagnose:
- neurotoxische Schädigung mit Encephalopathie und peripherer Polyneuropathie
Die gutachterlichen Aussagen wurden durch die BfA nicht anerkannt.
- März 2001:
Gutachten im Auftrag der BfA:
Ergebnis noch ausstehend.
Nach Histaminprovokationstest Auslösung einer bis zur Gegenwart persistierenden massiven Hypertonie mit systolischen Werten zwischen 240 und 200, diastolischen Werten zwischen 120 bis 140 Torr.

Im Gegensatz zu den gutachterlichen Aussagen lauten unsere Diagnosen:

1. Biozidinduzierte neurogene Entzündung mit den Folgeerkrankungen:

- 1.1. Encephalopathie mit Hirnstambeteiligung sowie peripherer und vegetativer Polyneuropathie
- 1.2. multiple Chemikaliensensitivitätsstörung
- 1.3. toxisches Schleimhautsyndrom der oberen Atemwege infolge toxisch induzierten Immundefizites
- 1.4. chronische Leberparenchymschädigung bei Verdacht auf Mitochondropathie und intermittierender Porphyrie
- 1.5. chronische Polyarthromyopathie

Mit den iatrogen verursachten Diagnosen:

2. Zustand nach ödematöser Pankreatitis mit Milzvenenthrombose nach ERCP
3. Armplexuslähmung mit Scapula alata nach linksseitiger Lymphknotenexstirpation
4. Soormykosen durch chronische Corticoidbehandlung
5. chronische Achillodynie mit chronischer Achillessehnenruptur als Folge langjähriger Medikationen mit Gyrasehemmern
6. ausgeprägte Hypertonie nach sachkundiger Anwendung eines Histamin-Provokationstestes im März 2001

Diskussion der Ergebnisse

Nach Bezug des biozidbelasteten Hauses 1985 entwickelte sich eine Multiorganerkrankung. Im Vordergrund standen die putrid-hämorrhagischen Infektionen der oberen Atemwege, die ambulante oder stationäre Antibiosen erforderten. Weniger Beachtung fanden die zentral- und peripher-nervösen Störungen, die pathologischen Befunde der Leber, des Bindegewebes, die MCS-Symptomatik, die hohe Komplikationsrate ärztlicher Maßnahmen, die Xenobiotikamessungen, insbesondere die Hinweise des Patienten hinsichtlich der auslösenden Ursachen.

Die vom Patienten vermutete Belastung mit Holzschutzmitteln im häuslichen Bereich bestätigte sich. In den Holzmaterialproben wurden sehr hohe Belastungen mit Lindan und Xylasan-AL als Bestandteile des Basileums nachgewiesen. Der bemerkenswert hohe Anteil der höherchlorierten Dioxine im Xylasan sprach für die bekannte Belastung des Lindans mit technologisch bedingten Dioxinverunreinigungen. Zusätzlich lag noch eine mäßige PCP-Exposition vor.

In-vitro-Untersuchungen der Nasenschleimhaut-Biotope wiesen die Überreaktivität von Mastzellen gegen Formaldehyd, Xylasan, Lindan, Basileum, aber auch gegen zahlreiche histaminreiche Nahrungsmittel nach.

Eine Xylasanbestimmung war erst 1998 möglich, da diese Biozidbestimmung aufgrund seiner Schwierigkeit nur in einem Bremer Institut möglich war. In Granulozytenkulturen wurde die zelltoxische Wirkung, insbesondere der Kombination von Lindan und Xylasan, nachgewiesen. Literaturdaten über toxische Wirkungen des Holzschutzmittels Xylasan existieren nicht (siehe Kasten).

Da anderweitige Immunstörungen, Allergien, Infektionen, Stoffwechselkrankheiten und Systemerkrankungen ausgeschlossen werden konnten, sprachen der Beginn und die Krankheitschronologie für die biozidinduzierte Erkrankung. Die bis 1997

Xylasan

Xylasan-AL (AI-HDO) besitzt einen sehr niedrigen Dampfdruck von ca. 10^{-6} Pa. Ein schneller Übergang in die Gasphase ist nicht möglich. Von anderen Bioziden mit ähnlich niedrigem Dampfdruck wie Dichlofluanid (10^{-5} Pa) und Deltamethrin (10^{-6} Pa) ist bei Anwendung im Innenbereich ihre hohe Konzentrationsanreicherung im Hausstaub bekannt.

Feinstäube sind alveolengängig und zeigen lange Retentionszeiten. Im Wohnbereich des Patienten ist über den pulmonalen Pfad ein chronischer Eintrag erfolgt.

Die pulmonale Toxizität ist 250-fach höher als die orale (LD_{50} oral: 5.610 mg/kg, LD_{50} pulmonal: 390 μ g/l Raumluft).

Damit muss inhaliertes AI-HDO als eine der giftigsten Substanzen gelten. Nachweisverfahren zur Raumluftanalyse existieren bis heute ebenso wenig wie Biomonitoring-Analysen.

erfolgte Exposition zu „Basileum“ war jedoch keine Erklärung dafür, weswegen spätere Expositionen zu geringen Konzentrationen von Löse-, Reinigungsmitteln, Kosmetika, Formaldehyd, Benzinabgasen und anderen VOC schwere, putrid-hämorrhagische Infektionen der oberen Atemwege auslösen konnten. Da bei derartigen Expositionen gleichzeitig auch zentral- und peripher-nervöse Symptome, Magen-, Darm- und Muskelgelenks-Beschwerden auftraten, musste ein anderer Pathomechanismus vorliegen. Die alleinige Diagnose hyperreagibles Bronchialsystem war unseres Erachtens nur ein Mosaikstein im Gesamtbild der Multiorganerkrankung.

Mit dem Nachweis eines erhöhten basalen Substanz-P-Spiegels mit Konzentrationsanstieg nach Schnüffelprovokation bestand der Verdacht auf eine neurogene Entzündung. Damit fand sich eine Erklärung für das gesamte Krankheitsgeschehen, das durch die Biozidbelastung mit Wahrscheinlichkeit initiiert wurde.

Aus bisherigen wissenschaftlichen Untersuchungen ist bekannt, dass zahlreiche chemische Reize wie Lösemittel, Isocyanate, Benzolhomologe, Zigarettenrauch, Formaldehyd u. a. über eine Reizung von C-Nervenfasern eine verstärkte Freisetzung von Neuropeptiden induzieren, darunter auch Substanz P (SP). Sie lösen an den Endorganen langdauernde Entzündungsprozesse aus, in die NO, Kinine, Cyclooxygenasen und Histamin involviert sind (2).

In geringen Konzentrationen steigert Formaldehyd die Freisetzung der SP, in hohen zusätzlich die von Histamin und Prostanoiden (1). Cortison ist nur in der Lage, das SP-induzierte Entzündungsödem zu hemmen, nicht jedoch die anderen Begleitreaktionen (4). Es ist bekannt, dass die SP eine bronchiale Hyperreagibilität auslöst (3), vermutlich über eine gesteigerte Mastzellempfindlichkeit, da C-Nervenfasern einen direkten Kontakt zu ihnen haben (13). SP aktiviert das Flimmerepithel (10) und dosis- sowie zeitabhängig die Histaminfreisetzung in der nasalen Mucosa (9). Bronchiallavage-Makrophagen produzieren unter SP mehr reaktive O₂-Spezies (6). Bei Asthma bronchiale und insbesondere bei chronischer Bronchitis waren erhöhte SP-Konzentrationen nachweisbar (12).

22 stationäre Aufenthalte, davon 14-mal in HNO-Kliniken:	
PKV/ GKV:	179.691
Krankengeld, Arbeitslosenunterstützung, Rente:	302.527
Privatärztliche Behandlungskosten:	5.455
Kurkosten (Eigenanteil):	1.800
Arzneimittel (privatärztlich verordnet):	9.999
Laboranalysen:	11.645
Haussanierung:	306.648
Gesamtkosten:	817.765

Tab. 1: Kostenübersicht 1994-2000 (in DM)

Die aus Mastzellen freigesetzte Tryptase kann nur das Entzündungspeptid Calcitonin Gen related Protein (CGRP) abbauen, nicht jedoch SP. Proteolytische Prozesse sind die Folge, die bei häufigen Exazerbationen Bindegewebe destruieren. Bei dem Patienten wurde eine beginnende Bronchiektasenbildung inzwischen belegt.

Da C-Nervenfasern auch andere Organe wie Gelenke, Haut, Hirnstamm, Muskel und viszerale Organe versorgen, können durch das neurogene Switching (5) auch diese Organe an der Entzündungsreaktion mitbeteiligt sein. Prämedikationen (7) oder Manipulationen an inneren Organen führen dann z. B. wie im vorliegenden Erkrankungsbild zur Pankreatitis. Im Hirn ist Histamin zu 50 % in den Mastzellen und zu 50 % in den Neuronen des hinteren Hypothalamus lokalisiert. Da im Hirn die Diaminoxidase fehlt, kann Histamin nicht oxidativ desaminiert werden. Ein zentraler Histaminburst kann folglich toxische Wirkungen auslösen.

Damit ist die neurogene Entzündung eine Mastzellerkrankung, alle anderen Organsymptome sind letztendlich die Folgen. Es handelt sich hierbei um eine systemische Erkrankung des neuronalen Überträgersystems mit Multiorganbeteiligung. Hieraus folgt, dass die singuläre Betrachtung eines Organs zu Fehldiagnosen führen **muss** (siehe Gutachteraussagen).

Die In-vitro-Diagnostik der Nasen-Schleimhautbiopate wies die Überreaktivität der Mastzellen auf Formaldehyd, Lindan, Xylasan und Nahrungsmittel nach. Granulozyten-Funktionsuntersuchungen ergaben eine zelltoxische Wirkung von Lindan, Xylasan und ihrer Kombination. Der von uns durchgeführte Schnüffelprovokationstest mit vergälltem Ethanol eines Desinfektionsmittels induzierte einen SP-Anstieg mit unerwarteter heftiger toxischer Reaktion der Schleimhauttrakte. Er wurde unsererseits nach sorgfältiger Erwägung mit dem Patienten durchgeführt, um handfeste Daten über seine Suszeptibilität zu erhalten und um dem bis heute ausgeübten Psychiatrisierungsdruck entgegenzuwirken.

Seitens des MDK wurden die Schleimhaut-in-vitro-Testungen mit Formaldehyd, Nahrungs- und Holzschutzmitteln trotz vorhandener Literaturdaten (7, 8) als wissenschaftlich nicht anerkannt abgelehnt. Die jetzt erfolgte erneute Begutachtung auf BfA-Veranlassung mit Durchführung des Histamin-Provokationstestes

führte zu einer massiven Hypertonie. Dieser Test war bei Berücksichtigung der bisherigen Befunde kontraindiziert. Durch eine neurogene Entzündung werden zerebral radikalische Oxidationsprozesse ausgelöst. Sie führen zu langlebigen reaktiven radikalischen Sauerstoffspezies, die Protein-Cross-links bilden (11).

Aus dem Blickwinkel der neurogenen Entzündung ergibt sich damit für den Patienten eine hochgradige Gefährdung durch Xenobiotikaexpositionen im Low-level-Bereich. Eine Expositionsvermeidungsstrategie wäre durch Teilnahme am Berufsleben, am öffentlichen Leben, Nutzung öffentlicher Verkehrsmittel und Besuch öffentlicher Einrichtungen nicht mehr möglich.

Die Diagnose der xenobiotikainduzierten neurogenen Entzündung wurde im Jahre 2000 gestellt. Die Kostenübersicht für den Zeitraum 1994 bis 2000 ist in Tabelle 1 dargestellt.

Nachweise

- (1) DAMAS, J., J. F. LIEGEOIS (1999): The inflammatory reaction induced by formalin in the rat paw. *Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 35: 220-227
- (2) FRODE-SALEH, T. S., J. B. CALIXTO, X. S. MEDEIROS (1999): Analysis of the inflammatory response induced by substance P in the mouse pleural cavity. *Peptides* 20: 259-265
- (3) HOSOKAWA, T. (1998): Involvement of kinin and tachykinin in airway hyperreactivity. *Nippon Yakur. Zasshi* 111: 243-248
- (4) KINGERY, W. S., J. M. CASTELLOTE, M. MAZE (1999): Methylprednisolone prevents the development of autonomy and neuropathic edema in rats, but has no effect of nociceptive thresholds. *Pain* 80: 555-566
- (5) MEGGS, W. J. (1995): Neurogenic switching: a hypothesis for a mechanism for shifting the site of inflammation in allergy and chemical sensitivity. *Environ. Health Perspect.* 103: 54-56
- (6) MURRIS-ESPIN, M., E. PINCELLI, B. PIPY et al. (1995): Substance P and alveolar macrophages: effects on oxidative metabolism and eicosanoid production. *Allergy* 50, 334 - 339
- (7) RAITHEL, M., J. HOCHBERGER, F. G. HAHN (1995): Effect of coloscopy premedication containing diazepam and pethidine on the release of mast cell mediators in gut mucosal samples. *Endoscopy* 27: 415-423
- (8) RAITHEL, M., A. PACURAR, S. WINTERKAMP et al. (1996): Analysis and characteristics of mast cell tryptase and eosinophilic cationic protein from human gut mucosa in gastro-intestinal allergy. In: WÜTHRICH, B., C. ORTOLANI (eds.): *High lights in food allergy.* (Kerger) Basel: 143-156
- (9) SCHIERHORN, K., T. BRUNNEE, K. D. SCHULTZ et al. (1995): Substance P-induced histamine release from human nasal mucosa in vitro. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 107: 109-114
- (10) SCHLOSSER, R. J., J. M. CZAJA, B. YANG et al. (1995): Signal transduction mechanisms in substance P - mediated ciliostimulation. *Otolaryngol. Head Neck. Surg.* 113: 582-588
- (11) SIMPSON, J. A., S. NARITA, S. GIESEG et al. (1992): Long-lived reactive oxygen species on free-radical damaged proteins. *Biochem. J.* 282: 621-624
- (12) TOMAKI, M., M. ICHINOSE, M. MIURA et al. (1995): Elevated substance P content in induced sputum from patients with asthma and patients with chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 151: 613-617
- (13) ZHAO, C., Z. TAO, J. XIAO et al. (1995): An immunocytochemical study on relations between mast cell and peptidergic terminals in nasal mucosa of chronic rhinitis patients. *Clin. Med. J.* 108: 606-609