Das Störfeld als peripherer neuro-immunoinflammatorischer Stressor

Ist die Stunde der Akzeptanz der Neuraltherapie durch die Universitätsmedizin näher gekommen?

Gerasimos Papathanasiou

Die Feststellung, dass das Leben aus einer Kette von Stresssituationen besteht, wurde schon von Darwin in seiner Evolutionstheorie mit dem Begriff "Kampf ums Dasein" beschrieben (1). Dieser "Kampf" ist aber nicht im umgangssprachlichen Sinne zu verstehen, sondern als Auseinandersetzung mit der Umwelt zur Sicherung von Nahrungsressourcen, Wasser, Licht und Raum sowie zur Durchsetzung gegenüber Feinden und Konkurrenten. Der erfolgreiche Umgang mit den sich ergebenden Stresssituationen durch die Entwicklung von Abwehr- und Anpassungsstrategien ist dabei die Voraussetzung für Überleben und Vermehrung (2).

Beim Menschen und bei bestimmten Tieren kommen auch psychische Belastungen dazu, die die Struktur des psychischen "Selbst" bedrohen und die ebenfalls Strategien zur Sicherung dieses "Selbst" erfordern. Oft gehen solche Belastungen von sozialen Interaktionen aus, beispielweise am Arbeitsplatz oder in der Familie (3). Hans Selye, der Vater der Stressforschung, war der erste, der den Begriff "Stress" in der Medizin und Psychologie eingeführt hat (4). Er führte eine Vielzahl von Tierversuchen unter Einwirkung von Kälte, Verbrennungen, toxischen Substanzen usw. durch und kam zu dem Schluss, dass alle Einflüsse, denen ein Lebewesen ausgesetzt ist, neben ihren spezifischen Wirkungen auch ein "unspezifisches erhöhtes Bedürfnis an Anpassungsfunktionen zur Wiederherstellung des Normalzustandes" zur Folge haben. Diese unspezifische Reaktionsweise, die den gesamten Organismus beeinflusst, nannte er "Allgemeines Adaptationssyndrom".

Zu dessen Beschreibung benutzte er erstmalig den Begriff "Stress". Selye definierte Stress als "unspezifische, stereotype Reaktion des Organismus auf jede Anforderung". Er sieht das Wesen des Stress in dieser unspezifischen Freisetzung von "Adaptationsenergie". Es gibt genetisch individuelle Unterschiedliche. Stress beschreibt typischerweise eine negative Situation, die Konsequenzen für unser körperliches und psychisches Wohlbefinden haben kann. Es ist aber unklar, was genau Stress ist, und ob Stress die Ursache oder die Wirkung darstellt. Um Stress besser verstehen zu können, sollten wir an einen zentralen Begriff der Physiologie denken, nämlich die Homöostase. Dieser Begriff besitzt eine zentrale Bedeutung im Stresskonzept. Ein lebender Organismus ist ein offenes, dissipatives System, das Energie, Materie und Information mit seiner Umwelt austauscht. Dadurch ist er ständig verschiedenen äußeren und inneren Störfaktoren ausgesetzt und strebt danach, sein Gleichgewicht aufrechtzuerhalten. Homöostase bezeichnet also die Aufrechterhaltung des Gleichgewichtszustandes eines offenen dynamischen Systems durch interne regelnde Prozesse. Sie ist damit ein Ausdruck der Selbstregulation von Systemen.

Die Störfaktoren, auch Stressoren genannt, sind imstande, den Organismus von diesem inneren Gleichgewicht zu entfernen. Dabei unternimmt der Organismus alles, um den Verlust der Balance zu verhindern: Kampf oder Flucht, wie Cannon es beschrieben hat (5), oder durch eine Vielfalt von kompensatorischen Mechanismen auf psychischer, somatischer oder zellulärer Ebene. Diese Prozesse sind immer mit immensem Energieverbrauch und eventuell mit Verschleiß des Organismus verbunden. Es ist also offensichtlich, dass nicht der Stressor selbst, sondern die Stressreaktion die wirkliche Natur des Stresses repräsentiert. Die Entstehung der Begriffe wurde später von Selye wie folgt er-

Dr. med.dent. Gerasimos Papathanasiou, Athen

klärt: "When I introduced the word stress into medicine in its present meaning, my English was not yet good enough for me to distinguish between the words stress and strain. It was not until several years later that the British Medical Journal called my attention to this fact, by the somewhat sarcastic remark that according to Selye stress is its own cause. Actually I should have called my phenomenon the strain reaction and that which causes it stress, which would parallel the

use of these terms in physics. However, by the time that this came to my attention, biological stress in my sense of the word was so generally accepted in various languages that I could not have redefined it." (6)

Der Begriff der Homoöstase wurde vor einigen Jahren wesentlich erneuert und ergänzt (7). Während Homöostase sich auf die Stabilität von Parametern, die absolut lebensnotwendig sind und eine geringe Variationsbreite aufweisen, wie z.B pH, pO₂ oder Körpertemperatur bezieht, definiert sich die **Allostase** (wörtlich: variable Homöostase) als die Gewinnung der Stabilität durch Aktivierung aller jener physiologischen Mechanismen, die mit Veränderung der Sollwerte verbunden sind. Diese Prozesse dienen aktiv der Homöostase (8). Nach dem dynamischeren Allostase-Konzept spielt für allostatische Reaktionen auf psychosoziale Stressoren und auf die Antizipation kommender Belastungen das Gehirn eine sehr wichtige Rolle (9).

Die Allostase-Reaktion wird hauptsächlich durch Hormone der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse), der Sympathischen-Adrenomedullären Achse und durch Zytokine vermittelt (10), wobei man zwischen systemischen und lokalen allostatischen Mediatoren unterscheiden kann (7). Die Allostase-Reaktion dient der Adaptation des Organismus, wenn ein interner oder externer Stressor



auf ihn einwirkt, und gilt als eine physiologische Reaktion, wenn der Stressor eine relativ geringe Intensität und/oder eine geringe Dauer aufweist. Wenn aber die einwirkenden Stressoren exzessiv oder prolongiert sind, dann geht der Organismus in eine allostatische Situation über, die mit allostatischer Belastung des regulativen Systems vergesellschaftet ist (11). Unter allostatischer Belastung verstehen wir kumulative pathophysiologische Veränderungen oder Symptome, die durch einen lang dauernden Verbleib in einer allostatischen Situation durch Überbeanspruchung allostatischer Mechanismen entstehen (12).

Beim Störfeld handelt es sich meist um einen internen Stressor entzündlicher Natur mit geringer Intensität, aber rund um die Uhr aktiv. Dabei wird der Organismus in eine allostatische Situation versetzt, und wenn Symptome auftreten, wird auch die allostatische Belastung manifest (13). Da die Adaptationsmechanismen so wichtig für das Überleben sind (fight or flight reaction), hat die Evolution dafür gesorgt, ein spezielles System zu entwickeln. Es geht um das sogennante Stress-System (14,15), das aus zentralen und peripheren Komponenten besteht (Abb.1).

Die zentralen Komponenten sind im Hypothalamus und im Hirnstamm lokalisiert und beinhalten:

- a. die parvozellulären Neurone im paraventrikulären Nucleus des Hypothalamus, die Corticotropin Releasing Hormon (CRH) ausschütten,
- b. die Arginin-Vasopressin Neurone (AVP-Neurone), die auch im paraventrikulären Nucleus des Hypothalamus lokalisiert sind,
- c. die CRH-Neurone im Nc. paragigantocellularis und Nc. parabrachialis in der Medulla oblongata und im Locus Coeruleus,
- d. andere, hauptsächlich noradrenerge Zellgruppen in der Medulla und im Pons.

Die peripheren Komponenten des Stress-Systems bestehen aus:

- a. dem peripheren Teil der Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde Achse (HPA-Achse),
- b. dem sympathischen adrenomedullären System (SAM).

Die umfassenden Auswirkungen des Stress-Systems sind bedingt durch die Vernetzungsfähigkeit der drei wichtigsten Regulations-Systeme, nämlich des (vegetativen) Nervensystems, des endokrinen Systems und des Immunsystems. Alle lymphatischen Organe und das Knochenmark werden vom vegetativen Nervensystem innerviert (16,17,18,19,20). Demzufolge haben alle Reize, die auf das autonome Nervensystem einwirken, gleichzeitig eine Wirkung auf das Immunsystem. Wenn das sympathische Nervensystem aktiviert wird, setzen die terminalen sympathischen Axone Noradrenalin, Neuropeptid Y (NPY) und Dopamin frei, wobei NPY und Dopamin neuromodulatorische Funktionen haben. Lymphozyten, Makrophagen und andere Immunzellen des Grundregulationssystems besitzen entsprechende Rezeptoren und reagieren auf die freigesetzten Substanzen (16,18, 20). Über das vegetative Nervensystem und über die Regulation glandotroper

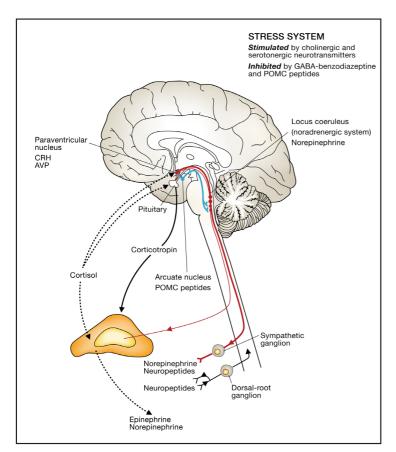


Abb. 1: Hauptkomponenten des zentralen und peripheren Stress-Systems

Nc.paraventrikularis und Locus coeruleus (noradrenerges System) sind abgebildet zusammen mit den peripheren Komponenten der Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde Achse und der Sympathiko-Adrenomedullären Achse. Die hypothalamischen CRH-Neurone und die noradrenergen Neurone im ZNS besitzen untereinander eine reziproke Innervation und sind imstande sich gegenseitig zu aktivieren oder zu hemmen durch präsynaptische Hemmung via kollateral-Fasern. AVP-Neurone im Nc. paraventrikularis wirken synergistisch zu den CRH-Neurone auf die Sekretion von Corticotropin. Beide zentralen Komponenten des Stress-Systems werden durch cholinerae und serotonerge Neurotransmittern stimuliert und durch GABA, Benzodiazepinen, und proopiomelanocortin peptide vom Nc.arcuatus hypothalami gehemmt. Diese Peptide sind unmittelbar durch das Stress-System aktiviert und spielen eine wichtige Rolle beim Stress-induzierte Analgesie. Corticotropin stimuliert die Nebennierenrinde zur Cortisol-Produktion, und Cortisol kann die Produktion von CRH, AVP, und Corticotropin inhibieren. Modifiziert nach (14)

Hormone der Hypophyse mittels hypothalamischer Mediatoren (Liberine und Statine) steuert der Hypothalamus periphere Hormone und gewährleistet damit, dass die hormonregulierten Funktionen peripherer Organe dem jeweiligen Bedarf angepasst werden (21).

Diese Zusammenhänge sind sehr gut bei der Aktivierung des Stress-Systems zu beobachten (22). CRH, Adrenalin, Noradrenalin und beta-Endorphin funktionieren einerseits als Neurotransmitter im ZNS, andererseits auch als Hormone. Als Hormone beeinflussen diese Wirkstoffe nervale Strukturen auf verschiedenen Ebenen des Nervensystems. Die systemische Zirkulation stellt die Hauptverbindung zwischen dem Immunsystem und dem endokrinen System dar. Stress-induzierte Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin hat eine Aktivierung der B_a-Adrenorezeptoren auf der Oberfläche mononukleärer Phagozyten (Monozyten, Makrophagen, Histiozyten u.a.) (23, 24) und dendritischer Zellen (25) zur Folge. CRH spielt auch eine prominente Rolle bei der Vernetzung des Immunsystems mit dem endokrinen System. CRH bewirkt einerseits die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrindenachse durch die Sekretion von ACTH. andererseits die Aktivierung zentraler noradrenerger Strukturen wie z.B. des Locus Coeruleus (22, 26). Auch das peripher gebildete CRH (immune-CRH) zeigt eine wichtige immunomodulatorische Wirkung (27).

Die Wirkung der Endocannabinoide auf das Immunsystem stellt eine weitere Vernetzung zwischen dem Immunsystem und dem Endokrinsystem dar (28,29). Diese Zusammenhänge werden in Abb.2 veranschaulicht. Corticotropin-releasing hormone (CRH) ist einerseits der zentrale Orchestrator der hormonellen Stressreaktion durch die HPA-Achse, andererseits ist es ein Neurotransmitter, der an der Vermittlung psychischer und emotionaler Reaktionen auf Stressoren entscheidend beteiligt ist.

Weg A beschreibt die Verbindung des ZNS über das autonome NS mit Milz, Thymus und anderen immunaktiven Organen sowie mit den peripheren Immunzellen. Bei einer Aktivierung des sympathischen Systems wird von den terminalen sympathischen Fa-

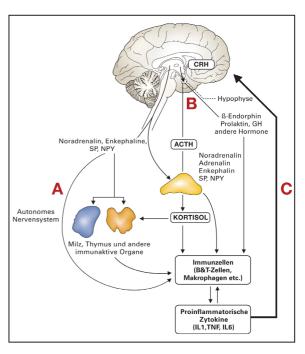


Abb.2: Efferente- und afferente- Kommunikationswege zwischen dem ZNS und dem Immunsystem. Erläuterungen im Text. Modifiziert nach (42)

sern Noradrenalin und NPY an die lymphatischen Organe abgegeben. Lymphozyten, Makrophagen und andere Immunzellen, die funktionelle Adrenorezeptoren auf ihrer Zellmembran tragen, reagieren auf die freigesetzten Substanzen. Die Katecholamine modulieren viele Aspekte der Immunaktivität, von der Proliferation der Lymphozyten bis zur Zytokinproduktion (24). NPY stimuliert die Proliferation der Lymphozyten (30), verbessert die Leukozytenfunktion (31) und moduliert die Makrophagenaktivität (32). Verschiedene Peptide wie z.B. SP, CGRP, Somatostatin (SOM), vasoactive intestinal peptide (VIP) spielen dabei auch eine Rolle (hier wird nur SP abgebildet). T-Lymphozyten exprimieren Rezeptoren für alle diese Peptide, die dadurch immun- und schmerzmodulierend wirken können. C- Fasern innervieren verschiedene lymphatische Organe und sezernieren einige dieser Peptide in ihre Umgebung. Diese Substanzen werden allerdings nicht nur von terminalen Nervenfasern freigesetzt, sondern auch von inflammatorischen Immunzellen wie Monozyten, dendritischen Zellen, eosinophilen Granulozyten und Mastzellen (33).

Weg B entspricht der bekannten Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde Achse (HPA-Achse) und der SAM-Achse. Beide Achsen werden durch verschiedene Stressoren wie z.B. psychosoziale Stressoren, Schmerz, Angst, Blutverlust und Inflammation aktiviert. Solche und andere Stressoren bewirken eine Ausschüttung von CRH im Hypothalamus in das Gefäßsystem des Hypophysenvorderlappens. Dort bindet es an CRH-R1 Rezeptoren corticotroper Zellen und bewirkt die Expression des Proopiomelanocortin (POMC) Gens. Aus dem POMC-Protein werden durch proteolytische Spaltung die Hormone α-Melanocyten-stimulierendes Hormon $(\alpha$ -MSH) und β -Endorphin gebildet. Diese werden in das Gefäßsystem sezerniert. Prolaktin wird in den laktotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens und von extrahypophysären Zellen (auch von Immunzellen) gebildet (34). Prolaktin wird bei bestimmten Stressoren an die Peripherie abgegeben (35, 36) und weist eine immunstimulierende und eine zu Cortisol gegenregulatorische Wirkung auf (37,38,39).

Einige Stressreize (40) aktivieren die Wachstumshormonachse, die das Wachstumshormon (growth hormone, GH) in die Blutbahn abgibt. Das GH aktiviert die Proteinsynthese und die Synthese von Somatomedinen, d.h. Wachstumsfaktoren wie den insulin-like growth factor-1 (IGF-1), die die Proliferation von Zellen stimulieren. GH und IGF-1 fördern die Vermehrung von Zellen des Immunsystems und wirken so dem hemmenden Einfluss von Cortisol entgegen (38, 39). Zirkulierendes ACTH ist der Schlüsselfaktor für die Auschüttung von Glucocorticoiden (Cortisol und im geringen Ausmaß Corticosteron) aus der Zona fasciculata der Nebennierenrinde. Die Wirkungen von Cortisol sind vielfältig, insbesondere nach einer stressinduzierten Erhöhung, die bis zum 10fachen der normalen Plasmakonzentration betragen kann (3). Sie betreffen wichtige Organ-und Funktionsysteme, und im allgemeinen unterstützen sie die Wirkungen der SAM-Achse.

Eine Unterstützung der SAM-Wirkungen wird deutlich bei der Verstärkung der Adrenalinsekretion aus dem Nebennierenmark, ebenso bei der Verstärkung der adrenergen Wirkungen auf das Herz und auf den peripheren Gefäßwiderstand. Auch die adrenalinabhängige Erhöhung des Glucose- und Fettsäuregehalts im Blut wird direkt durch Cortisol verstärkt. Diese sogennanten "permissiven" Wirkungen der Glucocorticoide sind vor allem bei relativ niedrigen Konzentrationen in der frühen Stressreaktion zu beobachten (41).

Eine besonders wichtige suppressive Wirkung der Glucocorticoide betrifft das Immunsystem, das während der späteren Stressreaktionsphase auf mehreren Ebenen gehemmt wird. Das betrifft die Produktion proinflammatorischer Zytokine wie IL-12, TNF-α und IFN-γ, wobei gleichzeitig die Produktion anti-inflammatorischer Zytokine wie IL-10, IL-4 und transforming growth factor-β (TGF-β) stimuliert wird (24). Die Hemmung betrifft auch die Migration der Entzündungszellen, die Prostaglandin- und Thromboxan-Synthese, die Histaminfreisetzung und die Aktivität der natürlichen Killer-Zellen (3). Neben der Aktivierung der sympathischen noradrenergen Axone bei Stress ist das Nebennierenmark das zweite wichtige Ziel der SAM-Achse vermittelten Stress-Reaktion. Das Nebennierenmark (ein sympathisch umgewandeltes Ganglion) sezerniert unter Stress etwa 80 % Adrenalin und 20 % Noradrenalin in den Blutkreislauf Die chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks synthetisieren und speichern außerdem eine Zahl von Opioiden, die beim Stress auch in die Blutbahn ausgeschüttet werden (3).

Weg C schließt den Regelkreis des bidirektionalen Kommunikationnetzwerks zwischen dem Immunsystem und dem ZNS. Die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine durch periphere Immunzellen in der extrazellulären Matrix (ECM) gibt das kritische Signal für die Kommunikation mit dem ZNS. Die Information erreicht das ZNS über humorale und neurale Wege (13, 42, 43) und induziert eine neurale Kaskade, die mit de novo Induktion und Produktion proinflammatorischer Zytokine innerhalb des ZNS endet. Diese neugebildeten Zytokine können eine Reihe von Veränderungen in der neuralen Aktivität hervorrufen. Sie bewirken eine weitere Aktivierung des Stress-Systems, sie beinträchtigen die Prozesse der Gedächtniskonsolidierung (besonders mit ihrer Wirkung im Hippocampus) und intensivieren pathologische Schmerzsituationen (mit ihrer Wirkung im Rückenmark) (42,43,44). Im Fall einer Infektion bewirken sie eine Akutphase-Antwort (Sickness Response) mit Veränderungen sowohl auf der physiologischen als auch auf der Verhaltensebene: Fieber, Schlafstörungen, Abgeschlagenheit, Verstellung des Leber-Metabolismus in Richtung Produktion von Akutphase-Proteinen sowie Reduzierung der sozialen Aktivität, der sexuellen Aktivität, Veränderung des Ess- und Trinkverhaltens, Angst und Depression (42,43,44,45).

Die Aktivierung des Stress-Systems durch inflammatorische Reize ist ein sehr interessanter Aspekt der Stressforschung und besonders wichtig für die theoretischen Grundlagen der Neuraltherapie und für die Erklärung ihrer Phänomene in der Praxis. Es ist schon lange bekannt, dass inflammatorische Stressreize imstande sind, das Stress-System zu aktivieren. Anfang der neunziger Jahre hat man festgestellt, dass Zytokine und andere humorale Entzündungsmediatoren potente Stimulatoren des Stress-Systems sind (46).

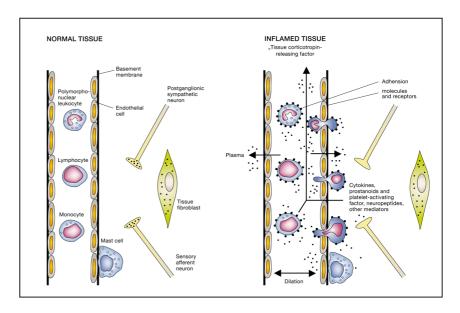
Drei Zytokine – tumor necrosis factor α (TNF- α), Interleukin-1 (IL-1) und Interleukin-6 (IL-6) gehören zu den stärksten Stimulatoren des Stress-Systems. TNF- α aktiviert die Expression von Adhäsionsmolekülen auf Endothelzellen und erhöht die Permeabilität der Blutgefäße. Es stimuliert die Synthese von Entzündungsmediatoren, Zytokinen,

Chemokinen, Akutphaseproteinen und Hormonen.
Systemisch induziert er
Fieber, disseminierte intravasale Gerinnung,
septischen Schock und
multiples Organversagen.
Seine Effekte sind so vielfältig, weil fast alle Zellen
TNF-Rezeptoren besitzen.
IL-1 aktiviert Endothelzellen der Blutgefäße, so
dass die Leukozyten zum

Abb.3: Die periphere Inflammation bewirkt eine Aktivierung des Stress-Systems
Erläuterungen im Text. Modifiziert nach (14)

Entzündungsort auswandern können. Es rekrutiert neutrophile Granulozyten und stimuliert die Funktion der antigenpräsentierenden Zellen und Lymphozyten. Systemisch bewirkt es Fieber, Somnolenz, Hyperalgesie, Muskelschmerzen und Synthese der Akutphaseproteine der Leber. IL-6 stimuliert die Bund T-Lymphozyten und Makrophagen und regt die Thrombopoese an. Systemisch verursacht es Fieber und regt die Leber zur Synthese der Akutphaseproteine an (47). Alle drei Zytokine stimulieren ihre eigene Produktion durch ihre Herkunftszellen. Die systemische Konzentration von IL-6 kann auch von nicht-inflammatorischen Stressoren erhöht werden, wahrscheinlich durch die Wirkung von Katecholaminen auf β_2 -Adrenorezeptoren (48,49). Diese Zytokine aktivieren das Stress-System auch einzeln. In Kombination sind ihre Effekte synergistisch (46,50,51,52).

Das Immunsystem arbeitet still und ununterbrochen im Hintergrund und zerstört, verdünnt oder ummauert pathogene Mikroorganismen, irritierende Substanzen, Fremdkörper oder verletztes Gewebe. Diese Vorgänge sind mit irgendeiner Form der Entzündung verbunden. Afferente sensible Fasern und postganglionäre sympathische Fasern sind in der Lage, die Entzündungsvorgänge zu beeinflussen (53,54,55,56). Im Falle einer Entzündung (in welcher Intensität auch immer) (Abb.3) erweitern sich



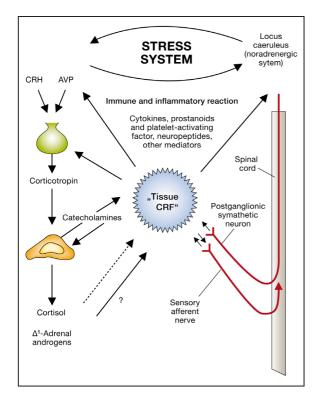


Abb. 4: Tissue Corticotropin Releasing Factor und Aktivierung des Stress-Systems

Erläuterungen im Text. Modifiziert nach (14)

die postkapillären Gefäße. Dadurch kommt es zu einer verstärkten Perfusion und Plasma-Exsudation. Die Leukozyten durchqueren das Endothel und häufen sich am Ort der Entzündung an. Ein Teil der beteiligten Zellen wie z.B. Monozyten, neutrophile, basophile, eosinophile Granulozyten und Lymphozyten kommt von der systemischen Zirkulation. Ein anderer Teil wie z.B. Endothelzellen, Mastzellen, Fibroblasten und ortständige Makrophagen hat eine lokale Herkunft. Dabei werden verschiedene Zytokine, Neuropeptide und andere Entzündungsmediatoren freigesetzt. Daran sind die afferenten sensiblen Fasern und die postganglionären sympathischen Fasern wesentlich beteiligt.

Die afferenten sensiblen Fasern sind in der Lage, antidrom (Richtung Peripherie) proinflammatorische oder anti-inflammatorische Neuropeptide (wie z.B. Substanz P) zu sezernieren. Die postganglionären sympathischen Fasern können auch pro- oder antiinflammatorische Substanzen freisetzen (wie z.B. NPY und ATP). Die pro- oder anti-inflammatorischen Effekte sind vom Entzündungsort, von der Dichte der Innervation, von der Mikroumgebung und der Qualität der Entzündung (akut oder chronisch) abhängig (57). Einige der Substanzen wie IL-6, Leukotriene, Komplement-Faktor 5a, Corticotropin Releasing Hormon (immune CRH) und transforming growth factor β haben chemokinetische Aktivität. Einige andere wie TNF-α, IL-1, IL-6 gelangen in die systemische Zirkulation und aktivieren die HPA-Achse. Zusammenfassend werden diese Substanzen auch als "tissue corticotropin releasing factor" bezeichnet (14).

Diese Zusammenhänge versucht **Abb.4** noch einmal schematisch darzustellen. **Tissue-CRF** (TNF-α, IL-1, IL-6, vielleicht auch noch andere Mediatoren) stimulieren die Ausschüttung von CRH und Arginin-Vasopressin (AVP) im Hypothalamus. In höheren Konzentrationen oder **über eine prolongierende Wirkung (Störfeld!)** können sie die Hypophyse auch direkt zur Produktion von Corticotropin (ACTH) und dadurch auch die Nebennierenrinde zur Produktion von Cortisol anregen (3,14). Alle diese Effekte potenzieren sich durch lokale Faktoren wie Prostanoide (Prostaglandine, Prostacycline, Thromboxane) auf jeder Ebene (14).

Die gleichen Mediatoren stimulieren auch das zentrale noradrenerge System (Locus Coeruleus), entweder über den humoralen Weg oder über die peripheren sensiblen oder vegetativen Nervenfasern. Glucokortikoide hemmen die Bildung von Tissue-CRF, CRH, AVP, ACTH, und β -Endorphin und zeigen eine potenzierende proinflammatorische Wirkung. Die Neuropeptide, die von afferenten sensiblen Nervenfasern oder von postganglionären sympathischen Fasern gebildet werden sowie jene, die von Immun- oder anderen Zellen gebildet werden, wirken als **Autakoide** (kurzlebige lokale Hormone).

CRH und CRH-Rezeptoren gibt es nicht nur innerhalb des ZNS, sondern auch in der Peripherie, und zwar bei Immunorganen, beim Herzen und bei Reproduktionsorganen (58). Das periphere CRH (auch Immune-CRH genannt) wird von postgan-

glionären sympathischen Axonen in Entzündungsgebieten freigesetzt und spielt eine wichtige immunomodulatorische Rolle als Entzündugsmediator (58,59). Immune-CRH zeigt proinflammatorische und vasomotorische Wirkungen (59), erhöht die vaskuläre Permeabilität und bewirkt Degranulation von Mastzellen (60). Es hat sich auch gezeigt, dass Stress sogar eine intrakraniale Mastzellen Degranulation bewirkt (61), was sowohl pathogenetisch als auch therapeutisch eine große Bedeutung bei der Behandlung von Migräne hat (62). Mastzellen sind fast in allen Geweben verbreitet und haben eine zentrale Rolle beim gesamten Entzündungsgeschehen. Sie werden zu Recht als einzellige endokrine Drüsen und als Wächter der Grundsubstanz bezeichnet (63).

Abb.5 zeigt in vereinfachter Form diese Zusammenhänge. Diverse Stressoren aktivieren das Stress-System, in dem Fall die HPA-Achse und das zentrale noradrenerge System. Die sympathischen postganglionären Fasern sezernieren CRH, dadurch werden die Mastzellen degranuliert und inflammatorische Mediatoren freigesetzt. Cortisol, das Endprodukt der Aktivierung der HPA-Achse, hat eine inhibitorische Wirkung auf die Mastzellen. Die Beteiligung der Mastzellen bei der Pathogenese der Migräne könnte eine mögliche Erklärung bieten für das erste Sekundenphänomen, das F. Huneke erlebt hat, als er die Migräne seiner Schwester mit intravenöser Gabe von Procain behandelt hat. Durch die anti-

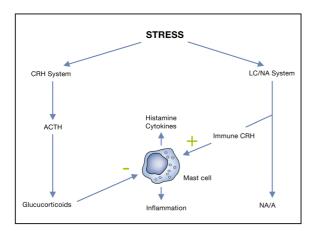


Abb.5: Die CRH-Mastzelle-Histamin Achse Erläuterungen im Text. Modifiziert nach (58)

inflammatorische Wirkung des Procain (64) wurde die **CRH-Mastzelle-Histamin Achse** temporär ausgeschaltet.

Der Begriff "Störfeld" besitzt eine immense Bedeutung für die Neuraltherapie und differenziert die Neuraltherapie von der therapeutischen Lokalanästhesie. Es handelt sich um eine chronische Entzünduna und Entzündunasreaktion, die meist asymptomatisch oder oligosymptomatisch verläuft, den Organismus in eine allostatische Situation versetzt und immer mit einer allostatischen Belastung verbunden ist (13). Die klassische Entzündungsreaktion (Kardinalzeichen!) wird gewöhnlich während schwerer Störungen der Homöostase, wie z.B. bei einer Infektion, bei einer Verletzung, beim Vorhandensein von Fremdkörpern hervorgerufen. Wir wissen aber heute, dass die Entzündung in vielen verschiedenen Formen und Modalitäten vorkommt, die von verschiedenen Mechanismen der Induktion, Regulation und Auflösung kontrolliert werden. Typische Beispiele sind die chronischen inflammatorischen Zustände, die Diabetes Typ 2, Atherosklerose, Asthma, neurodegenerative Erkrankungen und Krebs begleiten (65).

Allgemein gesprochen findet eine Entzündung immer statt, wenn eine Gewebsdysfunktion entdeckt wird (65). In dem Fall ist der Grad der Entzündung und der Entzündungsreaktion sehr gering im Veraleich zu der Reaktion, die durch Infektion oder Trauma hervorgerufen wird. Die Natur und das Ausmaß der Gewebsdysfunktion entscheiden über die Entdeckung der Entzündung über die Erfassung verschiedener Entzündungsmediatoren oder anderer Biomarker, Diese Zustände, die sich zwischen dem basalen homöostatischen Zustand und der klassischen Entzündungsreaktion befinden, sind heute bekannt als "Parainflammation", "low grade inflammation" oder auch "silent inflammation" (65). Die Parainflammation ist der gemeinsamer Nenner aller Störfelder, unabhängig von der Art der Stressoren, die einen bestimmten Gewebsabschnitt zum Störfeld gemacht haben (66).

An dieser Stelle gibt es eine interessante Verbindung zur Zytokinlehre (Cytokine Theory of disease) (67). Niedrige Zytokinspiegel sind erforderlich für

viele physiologische Prozesse wie z.B. die Leukozyten-Rekrutierung, die Entwicklung antibakterieller Aktivität, die Reifung der Immunzellen oder die Zelldifferenzierung zu funktionellen Subtypen (Abb.6). Diese Zytokine zeichen sich durch Pleitropie aus, sie zeigen unterschiedliche Wirkungen, je nach Situation und Mikroumgebung. Manche klassische pro-inflammatorische Zytokine und Chemokine wie IFN-γ, IL-2, CCL2, CXCL12 können anti-inflammatorisch wirken. Im Gegensatz dazu können andere wichtige inflammatorische Mediatoren wie TGF-β anti-inflammatorisch wirken.

Es scheint, dass drei Faktoren über ihre biologische Wirkung entscheiden: die lokale Konzentration, die Entwicklungsstufe der Grunderkrankung und die Wechselwirkungen mit anderen Zytokinen (68). Das ist der Grund, warum es immer noch schwierig erscheint, zielgerichtete Medikamente zu entwickeln, die zum Zytokinprofil der jeweiligen Erkrankung passen. Die moderne Pharmakologie bewegt sich bereits in diese Richtung, und die zielgerichtete Zytokininhibierung ist Gegenstand intensiver Forschung (69).

An dieser Stelle erscheint die Überlegung sehr interessant, dass man ähnliche Ergebnisse erzielen kann mit der Verwendung eines Lokalanästhetikums, eines unspezifischen Medikaments, das auch das Zytokinprofil modifiziert, ohne das Immunsystem zu supprimieren (64). Viele Erkrankungen entwickeln sich als Ergebnis einer Überproduktion bestimmter Zytokine. Die Rheumatoide Arthritis z.B. zeichnet sich durch das Zytokinprofil folgender Mediatoren aus: TNFα, IL-1, IL-6, IL-17, PGE₂, IL-11 (70,71,72,73,74).

Ähnlich sieht es mit anderen wichtigen chronischen Erkrankungen aus (69,75). Die Grundlagenforschung liefert heute genügend Hinweise dafür, dass auch jedes Schmerzsyndrom ein eigenes spezifisches und dynamisches inflammatorisches Profil besitzt (Übersicht bei 76). Dieses Profil kann von Patient zu Patient variieren, und selbst beim selben Patienten kann es im Laufe der Zeit anders aussehen. Wir sind der Meinung, dass auch jedes Störfeld ein eigenes dynamisches inflammatorisches Profil besitzt. Die Zukunft kann vielleicht den experimentellen Nachweis dafür liefern.

In diesem Zusammenhang sind die Untersuchungen über das inflammatorische Profil des periapikalen Zahngranuloms sehr ermutigend. Die chronische periapikale Läsion um die Wurzelspitze eines Zahnes ist erfahrungsgemäß ein potentes Störfeld. Wie jedes andere Störfeld hat es auch ein eigenes inflammatorisches Profil: IL-1(77,78,79), IL-6 (77,80,81,82), IL-8 (77), TNF-α (77,83), IL-10 (77,84), IL-12{84}, IFN-γ (84,85)

Zusammenfassung

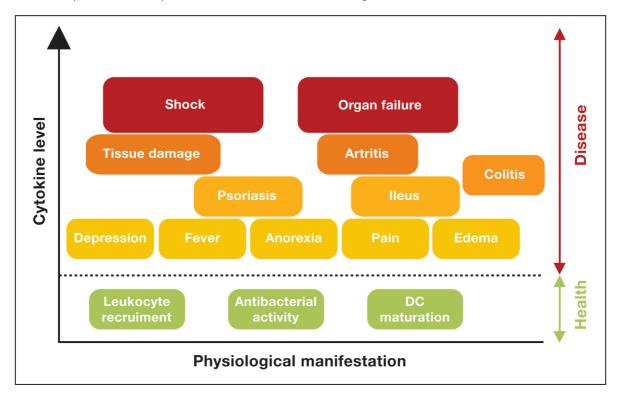
- Jedes Störfeld ist ein permanenter Stressor (para) infammatorischer Natur, der das Stress-System aktiviert. Die damit verbundene Stress-Reaktion versetzt den Organismus in eine allostatische Situation und ist immer mit einer allostatischen Belastung verbunden.
- Jedes Störfeld besitzt ein eigenes dynamisches neuroimmunologisches Profil. Dieses Profil ist unterschiedlich von Patient zu Patient und wahrscheinlich auch beim selben Patienten im Laufe der Zeit.
- Jedes Störfeld nutzt sowohl neurale als auch humorale Wege für die Entwicklung seiner Wirkungen.
- 4. Die Fernwirkungen eines Störfelds entwickeln sich nur unter Beteiligung des ZNS.
- 5. Die Neuraltherapie scheint eine sehr effektive Behandlungsmodalität für die Kontrolle der Parainflammation zu sein, ohne das Immunsystem zu suprimieren.

Literatur:

- 1. Darwin, C.: On the Origin of Species (1859). Deutsche Übersetzung, Reclam, Stuttgart 1963
- 2. Loeschke, V., Bijlsma, R. (Hrsg.): Environmental Stress, Adaptation and Evolution. Birkhäuser Verlag, Basel 1997
- 3. Rensing, L., Koch, M., Rippe, B., Rippe, V.: Mensch im Stress. Spektrum Akademischer Verlag 2006
- 4. Selye, H.: A syndrome produced by diverse nocuous agents. Nature 183:2 1936
- 5. Cannon, W.B.: Bodily changes in Pain, Hunger, Fear and Rage. D. Appleton & Co. New York 1929
- 6. Selye, H.: Stress without distress. McClelland & Steward, Toronto 1974

Abb. 6: Cytokine Theory of Disease

Pleiotrope Wirkung der Zytokine. Der niedrige Zytokinspiegel ist erforderlich für viele physiologische Prozesse. Überproduktion von bestimmten Zytokinen ist mit Komplikationen verbunden, die von milden Störungen bis zum Tode reichen.



- 7. Schulkin, J. (ed.): Allostasis, Homeostasis, and the costs of physiological adaptation. Cambridge University Press 2004
- 8. Mc Ewen, B.S., Stellar, E.: Stress and the individual: mechanisms leading to disease. Arch. Int. Med. 153: 2093-101, 1993 9. P. Sterling, J. Eyer: Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. In: S.Fisher, J.Reason (Hrsg.): Handbook of life stress, cognition and health. Wiley & Sons, New York, s. 631-651, 1988 10. Mc Ewen, B.S.: Interacting mediators of allostasis and allostatic load: towards an understanding of resilience in aging. Metabolism 52:10-16, 2003
- 11. Mc Ewen, B.S.: Protective and damaging effects of stress mediators. N.Engl.J.Med 338(3): 171-179, 1998
- 12. Mc Ewen, B.S. and Wingfield, J.C.: The concept of allostasis in biology and biomedicine. Hormones and Behavior (43): 2-15, 2003
- 13. Papathanasiou, G.: Neuroimmunologische Grundlagen der Neuraltherapie. Ganzheitsmedizin, Heft 2, Jg 21:4-16, 2008
- 14. Chrousos, G.P.: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune mediated inflammation. N.Engl.J.Med. 332(20):1351-1362

- 15. Elenkov, I.J. and Chrousos, G.P.: Stress system-organization, physiology and immunoregulation. Neuroimmunomodulation (13):257-267, 2006
- 16. Elenkov, I.J. et al.: The sympathetic nerve: An integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. Pharmacol.Rev. (52): 595-638, 2000
- 17. Mignini, F.et al.: Autonomic innervation of immune organs and neuroimmune modulation. Auton. Autacoid Pharmacol. (23): 1-25, 2003
- 18. Steinman, L.: Elaborate interactions between the immune and the nervous systems. Nat. Immunol.(5): 575-581, 2004
- 19. Vizi, E.S. et al.: Nonsynaptic noradrenaline release in neuroimmune responses. Acta Biol. Hung. (53): 229-244, 2002
- 20. Bellinger, D.L. et al.: Sympathetic modulation of immunity: Relevance to disease. Cell.Immunol. (252):27-56, 2008
- Lang, F. und Verrey, F.: Hormone. In: R.F.Schmidt, F.Lang,
 G.Thews: Physiologie des Menschen. 29. Aufl., Springer Verlag
 2005
- 22. Tsigos. C. and Chrousos, G.P.: Hypothalamic Pituitary Adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. Journal of Psycho-

- somatic Research (53):865-871, 2002
- 23. Calcagni, E. and Elenkov, I.J.: Stress system activity, innate and T-helper cytokines, and susceptibility to immune-related diseases. Ann NY Acad Sci (1069):62-76, 2006
- 24. Elenkov, I.J. and Chrousos, G.P.: Stress hormones, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines and autoimmunity. Ann NY Acad Sci (966): 290-303, 2002
- 25. Maestroni, G.J.: Sympathetic nervous system influence on the innate immune response. Ann NY Acad Sci (1069):195-207, 2006
- 26. Jedema, H.P. and Grace, A.A.: Corticotropin-releasing hormone directly activates noradrenergic neurons of the locus coeruleus recorded in vitro. J.Neurosci (24):9703-9713, 2004
- 27. Elenkov, I.J.et al.: Stress, Corticotropin-Releasing Hormone, Glucocorticoids and the Immune/Inflammatory Response: Acute and Chronic Effects. Ann NY Acad Sci (876):1-11, 1999
- 28. Weidenfeld, J. et al.: Effect of the brain constituent anandamide, a cannabinoid receptor agonist, on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the rat. Neuroendocrinology (59): 110-112
- 29. Wenger, T. et al.: The endogenous cannabinoid, anadamide, activates the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in CB1 cannabinoid receptor knockout mice. Neuroendocrinology (78): 294-300, 2003
- 30. v. Horsten, S. et al.: Modulation of innate immune functions by intracerebroventricularly applied neuropeptide Y: Dose and time dependent effects. Life Sci (63):909-922, 1998
- 31. Sung, C.P. et al.: Neuropeptide Y upregulates the adhesiveness of human endothelial cells for leukocytes. Circ Res (68):314-318, 1991
- 32. De la Fuente, M. et al.: Effect of aging on the modulation of macrophage functions by neuropeptides. Life Sci (67): 2125-2135, 2000
- Lambrecht, B.N.: Immunologists getting nervous: neuropeptides, dendritic cells and T cell activation. Respir Res (2):133-138, 2001
- 34. Freeman, M.E. et al.: Prolactin: Structure, function, and regulation of secretion. Physiol.Rev. (80):1523-1631, 2000
- 35. Aizawa, K. et al.: Changes of pituitary, adrenal and gonadal hormones during competition among female soccer players. J. Sports Med Phys Fitness (46):322-327, 2006
- 36. Tomei, F. et al.: Prolactin levels in workers exposed to chemical, physical, and psychosocial-urban stressors. J Occup Health (48):253-260, 2006
- 37. De Bellis, A. et al.: Prolactin and autoimmunity. Pituitary (8):25-30, 2005
- 38. Dorshkind, K. et al.: Anterior pituitary hormones, stress, and immune system homeostasis. Bioessays (23):288-294, 2001
- 39. Dorshkind, K. et al.: The roles of prolactin, growth hormone,

- insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency. Endocr. Rev. (21):292-312, 2000
- 40. Mastorakos, G. et al.: Exercise and the stress system. Hormones (4):73-89, 2005
- 41. Sapolsky, R.M et al.: How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory and preparative actions. Endocr Rev (21):55-89, 2000
- 42. Maier, S.F. and Watkins, L.R.: Cytokines for psychologists: Implication of bidirectional immune-to brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. Psychol.Rev. 105(1):83-107, 1998
- 43. Maier, S.F.: Bi-directional immune brain communication: Implication for understanding stress, pain and cognition. Brain Beh Immunity (17):69-85, 2003
- 44. Maier S.F, Watkins L.R.: Immune-to-central nervous system communication and its role in modulating pain and cognition: Implications for cancer and cancer treatment. Brain. Behav. Immun. 17 Suppl 1:125–31. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12615198.
- 45. S. Silbernagl und F. Lang: Taschenatlas der Pathophysiologie 2.Aufl., G.Thieme Verlag 2005
- 46. Perlstein, R.S. et al.: Synergistic roles of interleukin-6 interleukin-1 und tumor necrosis factor in adrenocorticotropin response to bacterial lipopolysaccharide in vitro. Endocrinology (132): 946-952, 1993
- 47. Pries, A.R. und Zakrzewicz, A.: Abwehr und Immunität. In: Physiologie Speckmann, E.J., Hescheler, J., Köhling, R. (Hrsg), 5. Aufl., Elsevier Verlag 2008
- 48. Van Gool, J. et al.: The relation among stress, adrenalin, interleukin 6 and acute phase proteins in the rat. Clin Immunol Immunopathol (57):200-210, 1990
- 49. Kowaki, G. et al.: Rapid increase in plasma IL-6 after hemorrhage, and posthemorrhage reduction of the IL-6 response to LPS in conscious rats: interrelations with plasma corticosterone levels. Neuroimmunomodulation (1): 127-134, 1994
- 50. Imura, H.et al.: Cytokines and endocrine functions: an interaction between the immune and neuroendocrine systems. Clin Endocrinol (35):107-115, 1991
- 51. Bernardini, R. et al.: Interactions between tumor necrosis factor-a, hypothalamic corticotropin-releasing hormone, and adrenocorticotropin secretion in the rat. Endocrinology (126):2876-81 52. Perlstein, R.S. et al.: Interleukin-1 and Interleukin-6 act synergistically to stimulate the release of adrenocorticotropic hormone in vivo. Lymphokine Cytokine Res (10): 141-146, 1991
- 53. Payan, D.G. et al.: Modulation of lymphocyte function by sensory neuropeptides. J Immunol (135):Suppl. 783-786, 1985

- 54. Holzer, R: Local effector functions of capsaicin sensitive sensory nerve endings: involment of tachykinins, calcitonine gene related peptide and other neuropeptides. Neuroscience (24):739-768, 1988
- 55. Coderre, T.J. et al.: Neural control of vascular permeability: interactions between primary efferents, mast cells, and sympathetic efferents. J Neurophysiol (62):48-58, 1989
- 56. Brain, S.D. and Cox, H.M.: Neuropeptides and their receptors: innovative science providing novel therapeutic targets. Br J Pharmacol (147):S202-S211, 2006
- 57. Pongratz, G. and Straub, R.H.: Role of peripheral nerve fibers in acute and chronic inflammation in arthritis. Nat Rev Rheumatol (9):117-126, 2013
- 58. Elenkov, I.J. et al.: Stress, corticotropin releasing hormon and the inflammatory response: acute and chronic effects. Ann NY Acad Sci (876):1-11, 1999
- 59. Karalis, K. et al.: Autocrine or paracrine inflammatory actions of corticotropine-releasing hormone in vivo. Science (254):421-423
- 60. Theoharides, T.C. et al.: Corticotropin releasing hormone induces skin mast cell degranulation and increased vascular permeability, a possible explanation for its proinflammatory effects. Endocrinology (139): 403-413
- 61. Theoharides, T.C. et al.: Stress induced intracranial mast cell degranulation. A corticotropin-releasing- hormone-mediated effect. Endocrinology (136): 5745-5750
- 62. Theoharides, T.C. et al.: The role of mast cells in migraine pathophysiology. Brain Res Rev (49):65-76, 2005
- 63. Heine, H. und Schaeg, G.: Informationssteuerung in der vegetativen Peripherie. Zschr. Hautkr. (54):590-598, 1979
- 64. Cassuto, J. et al.: Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. Acta Anaesthesiol Scand (50): 265-282, 2006
- 65. Medzhitov, R.: Origin and physiological roles of inflammation. Nature (454): 428-435, 2008
- 66. Papathanasiou, G.: Grundregulation Parainflammation Extrazelluläre Matrix. Neue Ansichten über die Natur des Störfeldes und die Bedeutung der Neuraltherapie. Ganzheitsmedizin Heft3,Jg 24,5-13, 2011
- 67. Tracey, K.J.: Physiology and immunology of the cholinergic anti-inflammatory pathway. J Clin Invest (117): 289-296, 2007
- 68. Shachar, I., Karin, N.: The dual roles of inflammatory cytokines and chemokines in the regulation of autoimmune diseases and their clinical implications. J Leukoc Biol (93):51-61, 2013
- 69. Schett, G. et al.: How cytokine networks fuel inflammation: Toward a cytokine disease taxonomy. Nat Med 19(7):822-824, 2013
- 70. Schett, G.: Review: Immune cells and mediators of inflamma-

- tory arthritis. Autoimmunity (41):224-229, 2008
- 71. Mc Innes,I. and Schett,G.: Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Nat Immunol (7):429-442, 2007
- 72. Redlich, K. et al.: Tumor necrosis factor-a mediated joint destruction is inhibited by targeting osteoclasts with osteoprogesterin. Arthritis Rheum (46):785-792, 2002
- 73. Romas, E. et al.: Involvement of receptor activator NFkB ligand and TNF-a in bone destruction in rheumatoid arthritis. Bone (30):340-346, 2002
- 74. Wong, P.K. et al.: Interleukin-6 modulates production of T-Lymphocyte derived cytokines in antigen-induced arthritis and drives inflammation-induced osteoclastogenesis. Arthritis Rheum (54):158-168, 2006
- 75. Omoigui, S.: The biochemical origin of pain-proposing a new law of pain: the origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 1 of 3-A unifying law of pain. Med Hyp (69):70-82, 2007
- 76. Omoigui, S.: The biochemical origin of pain: The origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 2 of 3-Inflammatory profile of pain syndromes. Med Hyp (69):1169-1178, 2007
- 77. Gazivoda, D. et al.: Production of proinflammatory and immunoregulatory cytokines by inflammatory cells from periapical lesions in culture. J Oral Pathol Med 38(7):605-11, 2009
- 78. Barkhordar, RA et al.: Detection of interleukin- 1β in human periapical lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol (73):334-336, 1992
- 79. Meghij, S. et al.: Interleukin-1 activity in cystic lesions of the jaw. Br J Oral Maxillofac Surg (27):1-11, 1989
- 80. Takeichi, O. et al.: Expression of inflammatory cytokine genes in vivo by human alveolar bone-derived polymorphonuclear leukocytes isolated from chronically inflamed sites of bone resorption. Calcif Tissue Int (58):244-248, 1996
- 81. Euler, G.J. et al.: Interleukin-6 in neutrophils from peripheral blood and inflammatory periradicular tissues. J Endod (24):480-484 1998
- 82. Barkhordar, R.A. et al.: Detection of interleukin-6 in human dental pulp and periapical lesions. Endod Dent Traumatol (15): 26-27, 1999
- 83. Safavi, K.E. et al.: Tumor necrosis factor identified in periapical tissue exudates of teeth with apical periodontitis. J Endod (17):12-14, 1994
- 84. Colic, M. et al.: Production of IL-10 and IL-12 by antigen presenting cells in periapical lesions. J Oral Pathol Med 39(9):690-696, 2010
- 85. De Carvalho Fraga C.A. et al.: Th1 and Th2-like protein balance in human inflammatory radicular cysts and periapical granulomas. J Endod 39(4):453-455, 2013