

Neuroimmunologische Grundlagen der Neuraltherapie

Gerasimos Papathanasiou

In akademischen und universitären Kreisen gibt es seit dem Aufkommen des Fachgebiets Neuraltherapie Streitigkeiten bezüglich einer der Hauptsäulen der NT, der Störfeldtherapie.



In Wikipedia findet man unter dem Begriff Neuraltherapie: „Die Neuraltherapie ist ein wissenschaftlich nicht anerkanntes Verfahren aus dem Bereich der Alternativmedizin zur Behandlung von Krankheiten. Dabei soll durch gezielte Anwendung eines Lokalanästhetikums das vegetative Nervensystem beeinflusst werden. Bisher konnte für den postulierten Wirkmechanismus kein wissenschaftlicher Nachweis erbracht werden“.

Und weiter: „Huneke postuliert die Existenz so genannter ‚Störfelder‘, dabei soll es sich um chronische Entzündungszustände handeln, die den Gesamtorganismus ‚energetisch‘ schwächen und Beschwerden in anderen Bereichen des Körpers hervorrufen können.“ (1)

Leider sieht es auch ähnlich bei Kollegen aus, die ganz nahe zur NT stehen: „...der Grund, warum die NT bislang keinen Platz in der schulmedizinischen Ausbildung gefunden hat, scheint an dem schwer erklärbaren Effekt zu liegen, für den Huneke den Begriff ‚Sekundenphänomen‘ prägte.

Zum Thema Sekundenphänomen sei hier zusammenfassend gesagt, dass dieser eher seltene Effekt nicht in den Mittelpunkt einer therapeutischen Lehre gestellt werden kann. Die Vertreter der therapeutischen Lokalanästhesie möchten eine nachvollziehbare und verständliche Therapieform anbieten, deren Vorgehensweise neurophysiologische Erkenntnisse von Reiz und Reizbeantwortungsmechanismen einbezieht...“ (2)

Ziel dieser Arbeit wäre demnach, einen Beitrag zur Erklärung einiger wichtiger Begriffe der NT im Lichte unseres aktuellen neurophysiologischen und neuroimmunologischen Wissens zu leisten.

Neuraltherapie ist vor allem eine wichtige Form der Regulationsmedizin, und jeder Neuraltherapeut sollte regulationsmedizinisch denken können. Die

Dosierung des therapeutischen Reizes muss immer individuell und situationsbedingt abgestimmt werden, um die Mechanismen der Selbstheilung nicht zu überfordern.

Leben ist nur möglich, wenn die inneren Bedingungen im Körper, das sogenannte innere Milieu, in engen Grenzen konstant bleibt. Der Gleichgewichtszustand (Momentaufnahme!), der bei der Konstanterhaltung des inneren Milieus eintritt, wird als Homöostase bezeichnet. (3)

Cannon war der Erste, der den Begriff „Homeostasis“ geprägt und vor ungefähr sieben Jahrzehnten in die Physiologie eingeführt hat. (4) Doch welche Wandlungen hat der Begriff „Homöostase“ im Laufe der Zeit vollzogen und welche möglichen Verbindungen gibt es mit der NT?

Der Begriff wurde neulich wesentlich erweitert und ergänzt (5). Zuerst tauchte ein ganz neuer Terminus auf, die Allostase. Sterling und Eyer waren die Ersten, die den Begriff „Allostase“ geprägt haben (6). Diese Forscher untersuchten, wie sich Blutdruck und Herzfrequenz als Funktion der Zeit innerhalb eines Tages und auch durch die Erfahrungen des Individuums an diesem Tag verändern. Sie wollten damit die Veränderungen der Sollwerte (Setpoints) dieser Parameter und ihre Beziehung zur Hypertonie beschreiben. Sie behaupten, dass gerade diese Veränderung der Sollwerte das Hauptunterscheidungsmerkmal zwischen Homöostase und Allostase ist. Man kann also definieren:

Homöostase: Konstanterhaltung der Stabilität von physiologischen Systemen, die der Lebenserhaltung dienen. Dieser Begriff bezieht sich streng genommen auf eine begrenzte Anzahl von Parametern, wie z.B. pH, pO₂ und Körpertemperatur, die absolut notwendig für alle Lebensprozesse sind und eine geringe Variationsbreite aufweisen (5).

Allostase ist die Gewinnung der Stabilität durch Aktivierung aller jener physiologischen Mechanismen, die mit Veränderung der Sollwerte verbunden sind und als Reaktion auf wahrgenommene oder vorhersehbare Anforderungen auftreten. Diese Prozesse dienen aktiv der Homöostase (7).

Ein einfaches Beispiel soll die Allostase etwas verdeutlichen. Wenn wir aus dem Bett aufstehen, steigt unser RR für kurze Zeit, um eine optimale Blutversorgung des Gehirns zu gewährleisten (Homöostase). Das geschieht durch eine kurzfristige Änderung des Sollwerts (Allostase). Die Allostase bezieht sich auf ein Netzwerk von interagierender Mediatoren, deren zielgerichtete und passagere Veränderungen der Aufrechterhaltung der Homöostase dienen. Die allostatistischen Mechanismen wirken für einen kurzen Zeitraum protektiv und lebenserhaltend. Wenn es aber auf Dauer zu einer solchen Sollwertverstellung kommt, haben wir dann mit möglichen pathologischen Folgen zu kämpfen, wie z.B. der Ausbildung von arteriosklerotischen Plaques in Gefäßen und mit Hypertonie.

Die wichtige Rolle der allostatistischen Mediatoren soll ein anderes Beispiel zeigen. Es ist bekannt, dass bei lebensbedrohlichen Situationen ohne Wiederholung des Reizes ein Langzeitgedächtnisinhalt formiert werden kann. Dies wird durch die Ausschüttung von Katecholaminen und Glukokortikoiden möglich. Voraussetzung ist die Aktivierung der Mandelkerne des limbischen Systems (8), unterstützt durch das autonome Nervensystem (9).

Der Hippokampus verarbeitet dann die ankommenden Informationen, und auf diese Weise können wir uns für immer erinnern, wo wir waren und was wir im Moment dieser gewaltigen Aktivierung der Ncl. amygdala gemacht haben. Das ganze dient dazu, den Organismus zu schützen und seine Reaktionsbereitschaft zu konditionieren, falls er in der Zukunft mit einer ähnlichen Situation konfrontiert werden sollte.

Wenn aber der Stressor kontinuierlich wird und Katecholamin- und Glukokortikoidspiegel nicht wieder sinken, kommt es zu Schädigungen im Hippokampus (11), (12) und zu einer eingeschränkten Funktion des Organs mit negativen Folgen für den Organismus.

Das bedeutet, dass das System in eine Allosta-

tische Situation übergegangen ist, deren Folgen, die Allostatistische Belastung, schließlich manifest wird.

Man kann also definieren:

Allostatistische Situation:

Chronische Störung der regulatorischen Systeme, die mit exzessiver Produktion bestimmter Mediatoren und inadäquater Produktion anderer Faktoren einhergeht. Z. B. die chronische Steigerung inflammatorischer Zytokine und niedriger Kortisolspiegel beim Chronic Fatigue Syndrom (13).

Allostatistische Belastung:

Kumulative pathophysiologische Veränderungen oder Symptome, die durch einen lang dauernden Verbleib in einer allostatistischen Situation durch Überbeanspruchung allostatistischer Mechanismen entstehen (13).

Diese Begriffe sind deswegen wichtig für die Neuraltherapie, weil im Prinzip die Allostatistische Situation ein schulmedizinischer Ausdruck für das Störfeld und die Allostatistische Belastung ein entsprechender Ausdruck für die Folgen des Störfelds (Schmerzen bzw. funktionelle Störungen) sind.

Wenn allostatistische Mechanismen aktiviert werden, dann haben wir Veränderungen bei verschiedenen biochemischen Parametern zu verzeichnen. Diese primären Mediatoren der Allostase können in systemische und lokale unterschieden werden.

Primäre Mediatoren der Allostase

Systemisch: Glukokortikoide, DHEA¹, Katecholamine, Zytokine (IL2-6, TNF³-α,), Thyroxin, Insulin, Leptin, Hypophysenhormone

Lokale: CRH⁴, EAA⁵, Monoamine, GABA⁶, Glycine, Neuropeptide (NY⁷, CCK8, SP⁹, Enkephalin, Dynorphin), Zytokine (TNF-α, IL-1, IL-6, IL-4, IL-10, IFN-γ) (5).

1 Dihydroepiandrosteron, 2 Interleukin, 3 Tumornekrosefaktor, 4 Corticotropin releasing hormone, 5 Excitatory amino acids, 6 Gamma-aminobutyrat, 7 Neuropeptid Y, 8 Cholezystokinin, 9 Substanz P

Diese Mediatoren können situationsbedingt sowohl einen protektiven (z.B. bei akuten Belastungen) wie auch einen destrukturierenden Charakter aufweisen (z.B. bei chronischen Belastungen). Wir kommen später noch einmal darauf zurück.

Kann man die Mediatoren für Allostase messen und so einen Einblick in die Regulationslage des Organismus erlangen?

Eigenschaften der Allostatistischen Situation (5)

Erhöhte Spiegel proinflammatorischer Zytokine
Überschießender oder abgeschwächter Zirkadianrhythmus der Kortisolproduktion
Erhöhte nächtliche Kortisolausscheidung
Niedrige DHEA/Kortisol-Ratio
Erhöhte nächtliche Katecholaminausscheidung
Abnormer Insulinspiegel

Folgen dieser Situation:

ZNS: regionale Hirnatrophie, kognitive Beeinträchtigung

Kardiovaskulär: Arteriosklerose, ventrikuläre Hypertrophie, Zeichen für oxydativen Stress¹

Immunsystem: Verzögerte Wundheilung, verzögerte immunologische Antworten, Chronic Fatigue and Pain

Metabolisch: erhöhtes HbA1c, abdominale Fettansammlung, ungünstige HDL/LDL-Ratio, Abnahme der Knochendichte

¹ Peroxidbildung in den Endothelzellen, dadurch Relaxationsstörung der Gefäßwand

Schulmediziner behaupten, man könne durch obige Parameter das Ausmaß der Allostatistischen Situation und Belastung bestimmen. Es ist durchaus denkbar, dass jede Situation, die störfeldbedingt ist, mit für Person und Situation spezifischen Veränderungen allostatistischer Mediatoren einhergeht.

Die chronische Aktivierung der regulatorischen Systeme führt zwangsläufig zu einer Dysfunktion des gesamten Systems. Wenn die Kompensationsfähigkeit unter ein bestimmtes Niveau fällt, dann erscheint das Symptom.

Um einen Einblick zu gewinnen, wie ein (oder mehrere) Störfelder den Organismus in eine Allo-

statische Situation versetzen, müssen wir uns eingehend mit der Natur des Störfelds auseinandersetzen. Sehen wir uns einige wichtige Definitionen des Störfelds an:

Histologisch (Kellner): *Chronische Entzündung* um nicht abbaubares Material (Fremdstoffe oder denaturierte körpereigene Stoffe). Sie besteht aus lymphozytär-plasmazytärer Infiltration und Desaggregation der Grundsubstanz (14).

Klinisch (Stacher): *Verborgene chronische Entzündung*, die lokal oligo- bis asymptomatisch verläuft, aber in entfernten Körperarealen zu Symptomen führt (14).

Kybernetisch (Bergmann): *Reizquelle*, die eine Regulationsstörung bewirkt, auf deren Basis sich unter Einfluss eines zweiten Reizes oder eines Sekundärgeschehens Fernstörungen entwickeln können (14).

Funktionell (Barop): Das Störfeld ist ein Gewebeabschnitt mit sympathischer Innervation, wobei sich der afferente Faseranteil in einem chronisch pathologischen Reizzustand befindet. Dies kann überall im Körper vorkommen. Die Symptomarmut spricht für eine unterschwellige Reizung des Sympathikus. Wahrscheinlich ist es eine *unspezifische, labile Entzündungssituation*, hervorgerufen durch organische oder anorganische Substanzen oder Mikroorganismen, die nach Ablauf einer Verletzung oder Erkrankung zunächst vom Organismus nicht abgebaut oder abtransportiert werden können. In dieser Situation könnten aus unspezifischen Entzündungszellen Peptide freigesetzt werden, die das eigentliche Substrat des Reizes für den afferenten Sympathikus darstellen (15).

Allen Definitionen gemeinsam ist der Begriff „Entzündung“. Wir sind der Meinung, dass die chronische Entzündung und die Entzündungsreaktion die eigentliche Natur des Störfelds ist, die den Organismus in eine Allostatistische Situation versetzt und immer mit einer Allostatistischen Belastung verbunden ist.

Wie so etwas geschieht, wollen wir gleich analysieren. Betrachten wir die Abb.1 genau. In der Peripherie, wo die meisten Störfelder liegen, besteht in Bezug auf die Nozizeption eine enorm komplexe Situation. Schlüsselposition haben dabei die A- δ - und

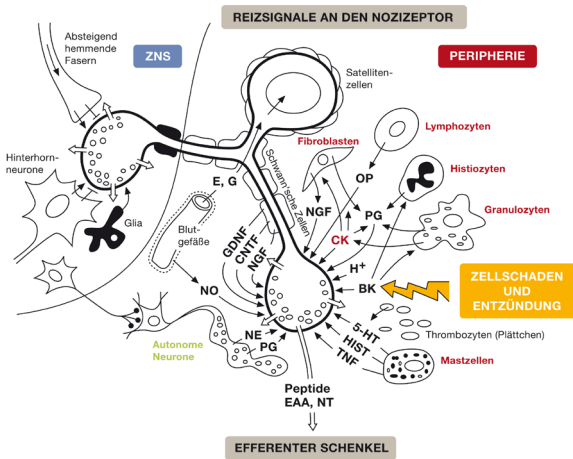


Abb. 1: Die Peripherie weist eine ungeheure Dynamik zwischen den Zellen des Grundregulationssystems und den polymodalen Aδ- und C-Fasern auf. Entzündungsmediatoren, Wachstumsfaktoren und Hormone beteiligen sich maßgeblich an der Entstehung des Phänotyps, der peripheren Nervenendigung der die Sensibilität des polymodalen Rezeptors bestimmt. Modifiziert nach (16)

C-Fasern. Diese polymodalen Nervenendigungen reagieren auf Reize verschiedener Modalitäten, weisen eine Reaktionsbreite (dynamic range) von nicht noxischer zu noxischer Schwelle auf und können je nach Situation ihrer Mikro-Umgebung zwischen vielen funktionellen Phänotypen wechseln (16).

Dies wird wesentlich durch die Aktivität der Zellen der ECM¹ (genauer durch die Mediatoren, die von ihnen freigesetzt werden) und durch die vegetativen freien Nervenendigungen beeinflusst.

Man geht heute davon aus, dass die Schmerzentstehung nicht nur von der neuronalen Aktivität bestimmt wird, sondern auch von der neuroimmunologischen Interaktion (17), (18), (19).

Das Immunsystem ist natürlich besonders beteiligt an Situationen, in denen eine Schädigung von neuronalem Gewebe durch einen infektiösen Prozesses (z.B. Herpes zoster) oder im Rahmen einer Autoimmunerkrankung (z.B. Guillain-Barre Syndrom) eintritt. Wichtig ist, dass auch im Falle einer sterilen Entzündung eine Beteiligung des Immunsystems zu verzeichnen ist, weil auch Zell- und Gewebsfragmente einen starken Immunstimulus darstellen.

Eine mögliche Verletzung oder Entzündung in der Peripherie liefert das Signal für eine Aktivierung der peripheren Immunzellen. Makrophagen, Lymphozyten und Mastzellen kommen in Wechselwir-

kung mit SP², CGRP³, NKA⁴ die von polymodalen Nervenendigungen freigesetzt werden, und bilden eine chemische „Suppe“ von Entzündungsmediatoren (20).

Diese Substanzen induzieren Vasodilatation, Exsudation von Plasmaproteinen und die Freisetzung weiterer Mediatoren einschließlich Bradykinin, Histamin, Serotonin, NO⁵, NGF⁶, Zytokine und Prostaglandine (21). Alle diese Mediatoren vermitteln die Koordination und Kontrolle der Information in der Peripherie, wobei den Zytokinen eine besondere Bedeutung zukommt. Sie sind zuständig für die schnelle lokale Rückkopplung zwischen den peripheren Zellen und den terminalen Axonen des vegetativen Nervensystems (22).

Zytokine werden von vielen Zellen gebildet, ihre Hauptproduktionsorte sind aber die Leukozyten. Sie wirken autokrin, intrakrin, parakrin, juxtakrin und endokrin (22). Zu den Zytokinen gehören außer den Interleukinen auch die Interferone, die TNFs⁷, die Chemokine und funktionell auch NO und NGF. Für die Schmerzentstehung wichtig sind die proinflammatorischen Zytokine wie IL 1-β, IL-2, IL-6, IL-8, IFN-γ, IFN-α. Es scheint, dass diese Zytokine eine Hauptrolle für die Entwicklung von Schmerz und Hyperalgesie spielen (23).

Eine Verletzung hat z.B. zur Folge, dass große Mengen von immunstimulatorischen Neuropeptiden SP und NKA freigesetzt werden. Diese wiederum aktivieren T-Zellen, die ihrerseits zur Produktion von IFN-γ angeregt werden (24). Gleichzeitig stimuliert IL1-β die Freisetzung von SP von den peripheren afferenten Nervenendigungen (25). Andererseits besitzen einige Nozizeptoren auch Rezeptoren für verschiedene Zytokine wie z.B. TNF- Rezeptoren (26), (27) oder IL-1- Rezeptoren (28).

Es gibt genügend Hinweise, dass Zytokine auch von anderen Zellen produziert werden, wie Keratinozyten (29), Mastzellen (30), (31), und Fibrozyten (32), (33). Diese neuen Erkenntnisse haben unseren Blick auf die Schmerzproblematik wesentlich erweitert und ergänzt. So wurde zuletzt postuliert, dass es keine Schmerzform ohne Beteiligung von Entzündung und Entzündungsreaktion geben kann (34).

1 Extrazelluläre Matrix, 2 Substanz P, 3 Calcitonin-gene related Peptide, 4 Neurokinin A, 5 Stickoxid, 6 Nerve Growth Factor, 7 Tumornekrosefaktor

Dabei ist es gleichgültig, ob es sich um akute oder chronische, periphere oder zentrale, nozizeptive oder neuropathische Schmerzen handelt. Der gemeinsame Nenner ist die Entzündungsreaktion. Dies wird leichter verständlich, wenn man bedenkt, dass jedes Trauma, **jede Infektion und jedes degenerative Leiden immer eine Entzündung und ihre Folgen impliziert.**

Diese Beobachtungen veranlasste Omoigui, das Einheitliche Gesetz des Schmerzes zu formulieren (The Unifying Law Of Pain):

Der Ursprung aller Schmerzen ist die Entzündung und die Entzündungsreaktion (34).

Alle Organismen reagieren auf biologische, physikalische, chemische, mechanische, thermische Noxen mit Entzündung und Entzündungsreaktion. Es resultiert eine „inflammatorische Suppe“ im Entzündungsgebiet, unabhängig davon, ob es sich um Muskeln, Ligamente, Gefäße, Gelenke oder Nerven handelt. Man darf nicht vergessen, dass auch jedes degenerative Leiden immer von einer Entzündung begleitet ist. Daher ist die heutige Meinung, dass:

- die verschiedenen Mediatoren der Entzündung in unterschiedlichen Konzentrationen bei allen Schmerzsyndromen vorhanden und letztendlich für die Schmerzentstehung verantwortlich sind,
- jedes Schmerzsyndrom ein eigenes spezifisches dynamisches inflammatorisches Profil zeigt,
- Entzündung auch ohne strukturelle Veränderungen, die mit heute verfügbaren bildgebenden Verfahren erfassbar sind, bestehen kann,
- Entzündung und Entzündungsreaktionen immer strukturelle Veränderungen produzieren und umgekehrt,
- die Mechanismen für Wind-Up, zentrale Sensitivierung und Neuroplastizität als integrierendes Kontinuum der Entzündung aufgefasst werden können (34).

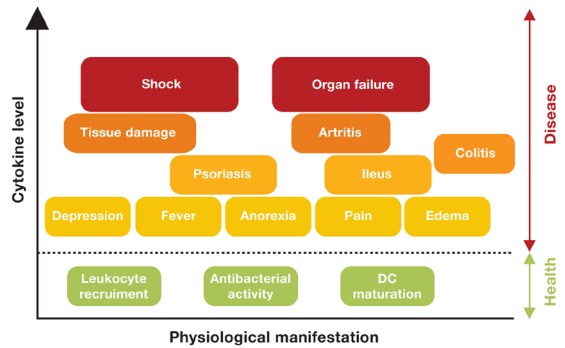


Abb. 2: Pleiotrope Wirkung der Zytokine. Der niedrige Zytokinpiegel ist erforderlich zur Leukozyten-Rekrutierung, zur Entwicklung antibakterieller Aktivität und zur Reifung der Immunzellen. Überproduktion von bestimmten Zytokinen ist mit Komplikationen verbunden, die von milden Störungen bis zum Tode reichen. Einige Erkrankungen, wie z.B. die Arthritis, entwickeln sich als Ergebnis eine Überproduktion mehrerer Zytokine, in diesem Fall TNF, IL-1, und HMGB1. Bei anderen, wie z.B. beim akuten septischen Schock, reicht oft ein Zytokin wie der TNF. Modifiziert nach Tracey, K.: *Physiology and Immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. J Clin Invest 2007;117(2):289-296*

Tatsächlich gibt es genügend Literatur-Hinweise, die diese Annahmen unterstützen, wie z.B. bei einigen bekannten Schmerzsyndromen (s. Tab. unten).

Schulmediziner hoffen auf die Entwicklung spezifischer Medikamente, die das spezielle immunologische Profil jedes Schmerzsyndroms gezielt modulieren. Das ist zwar wünschenswert, aber nicht einfach, wenn man die nicht-linearen Beziehungen zwischen den Mediatoren und die des Organismus selbst betrachtet. Dagegen bietet NT eine gute Alternative, weil die unspezifische Wirkung des Lokalanästhetikums auf viele Zell- und Gewebsarten jedes inflammatorische Profil mehr oder weniger zu beeinflussen vermag.

Man kann die zentrale Rolle der Zytokine nicht genug hervorheben. Diese Proteine zeichnen sich durch eine ausgesprochene Pleiotropie aus (60). Gesundheit erfordert eine ausbalancierte Zytokinproduktion: niedrige Spiegel sind zur Aufrechterhal-

Schmerzsyndrom

- Rheumatoide Arthritis (35), (36), (37), (38), (39)
- Diskopathie, Dorsalgie (40), (41), (42), (43)
- Fibromyalgie, CFS (44), (45), (46), (47)
- Neuropathischer Schmerz (48), (49), (50), (51)
- Migräne (52), (53), (54), (55)
- CRPS, Mb. Sudeck (56), (57), (58), (59)

Inflammatorisches Profil

- IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-17, PGE₂, IL-11
- Prostaglandin, TNF- α , IL-1, NO
- Substanz P, IL-1 β , IL-6
- SP, PG, IL-1 β , IL-6, TNF- α , Glutamat
- Serotonin, SP, NO, CGRP, Endothelin3
- Substanz P, IL-1 β , IL-6, TNF- α , Glutamat

tung der Homöostase erforderlich [Abb.2] (61).

Bitte behalten Sie im Gedächtnis, dass **Zytokine allostatische Mediatoren sind, also Störfeldmediatoren**. Die Überproduktion einzelner Zytokine führt zu Krankheit, die Ausprägung der Symptome kann von geringfügig bis tödlich sein.

Manche Krankheiten entstehen als Folge von Überproduktion eines Zytokinmusters, andere sind spezifisch verursacht durch die Überproduktion eines einzigen Zytokins (z.B. septischer Schock mit tödlich verlaufender Blutung durch TNF- α (62), (63), (64)).

An dieser Stelle ist sicherlich interessant, wie die Kommunikationswege zwischen Immunsystem und ZNS aussehen [Abb. 3].

Das Gehirn hat zwei wichtige efferente Hauptwege, um mit dem Immunsystem in der Peripherie zu kommunizieren [A und B in Abb. 3]:

- 1) über das autonome Nervensystem
- 2) über die Achse Hypothalamus – Hypophyse – Nebennierenrinde.

Alle lymphatischen Organe einschließlich des Knochenmarks besitzen eine autonome Innervation (65), (66), (67). Außerdem tragen fast alle lymphatischen Zellen auf ihrer Zellmembran adrenerge Re-

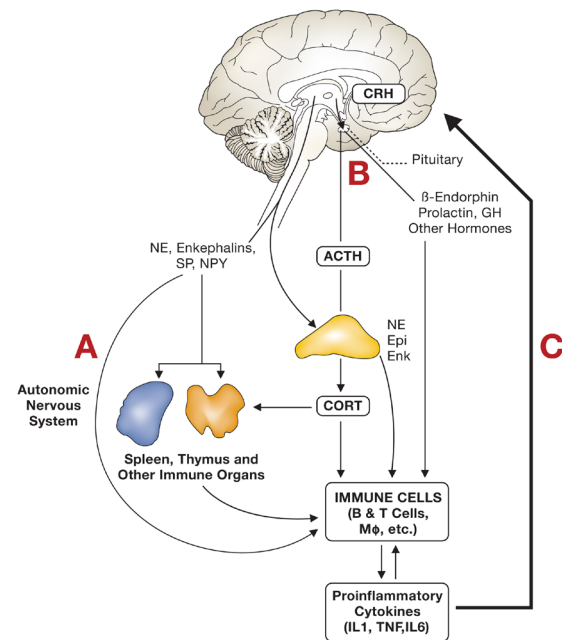


Abb. 3: Efferente – und afferente – Kommunikationswege zwischen dem ZNS und dem Immunsystem. Erläuterungen im Text. Modifiziert nach (72)

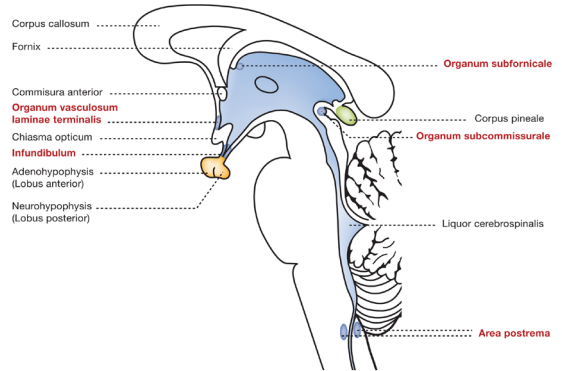


Abb. 4: Zirkumventrikuläre Organe. Modifiziert nach (74)

zeptoren (65), (68), (69). Bei einer Aktivierung des Sympathikus sezernieren seine terminalen Axone NA⁸ und NPY⁹. Lymphozyten, Makrophagen und andere Immunzellen reagieren dementsprechend darauf (70). Die Freisetzung von Adrenalin in die systemische Zirkulation hat einen ähnlichen Effekt.

Der zweite Weg ist eher bekannt. Glukokortikoide unterdrücken im Allgemeinen die Immunabwehr (71). Es gibt aber auch Afferenzen, die das Gehirn über den neuroimmunologischen Zustand der Peripherie informieren (72) [C in Abb. 3].

Die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine durch periphere Immunzellen (ECM) gibt das kritische Signal für die Kommunikation mit dem ZNS. Das Immunsystem und das Nervensystem bilden demnach ein bi-direktionales Kommunikations-Netzwerk. Die Information erreicht das ZNS über humorale und neurale Wege und induziert eine neurale Kaskade, die mit de novo-Produktion proinflammatorischer Zytokine innerhalb des ZNS endet. Diese neugebildeten Zytokine haben eine Schlüsselrolle für die neuronale Kontrolle der Entzündungsvorgänge in der Peripherie (73).

Zytokine sind Makromoleküle und können daher die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren. In bestimmten Arealen des Gehirns, in den sogenannten zirkumventrikulären Organen ist die Blut-Hirn-Schranke jedoch aufgehoben [Abb. 4]. Dort sind Rezeptoren zur Messung von Blutparametern (pH, Osmolarität, CO₂) lokalisiert. Neurohypophyse, Plexus chorioideus, Organum vasculosum Laminae Terminalis, Organum subfornicale, Organum subcommissurale und Area postrema sowie Teile des Hypothalamus

8 Noradrenalin, 9 Neuropeptid Y

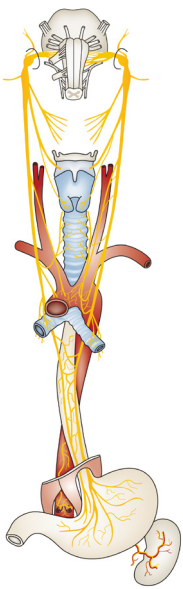


Abb. 5: N. vagus.

und die Epiphyse werden als zirkumventrikuläre Organe zusammengefasst (74).

Seit einigen Jahren ist bekannt, dass der sensorische Anteil des N. vagus und der vagalen Paraganglien imstande sind, das ZNS über die Zytokinaktivität in der Peripherie zu informieren und das ZNS zu einer de novo-Synthese von Zytokinen anzuregen (73), (75). Vagale Paraganglien sind anatomische Strukturen in der Nähe von vagalen Terminalaxonen mit einer großen Dichte von Zytokin-Rezeptoren. Diese Paraganglien haben eine den Chemorezeptoren ähnliche Struktur und bilden Synapsen mit den terminalen Vagusfasern (76).

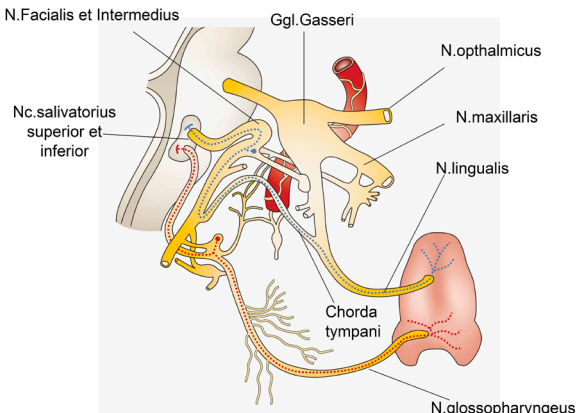


Abb. 6: N. glossopharyngeus.

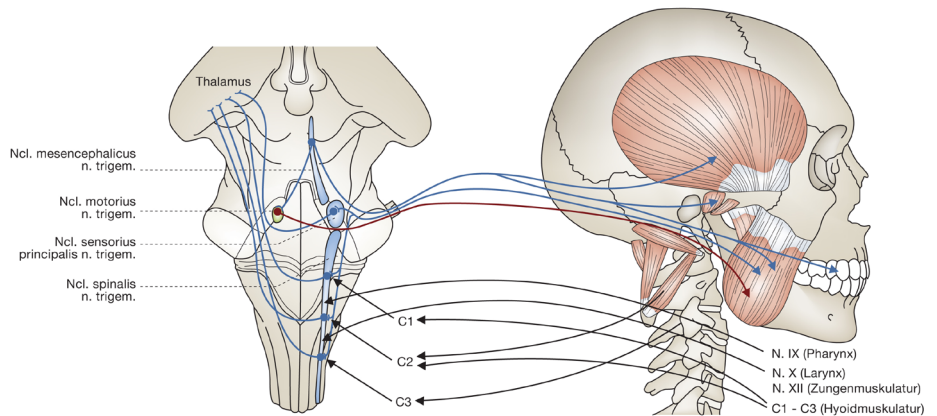


Abb. 7: Trigeminozervikaler Nucleus. Der spinale Trigemuskern kann bis zum dritten Zervikalsegment reichen. Dabei erhält er Afferenzen vom N. vagus, N. glossopharyngeus und N. hypoglossus. Diese Verbindungen liefern eine potenzielle neuroanatomische und neuroimmunologische Erklärung für das gehäufte Auftreten von Störfeldern in der Kopf-Hals-Region.

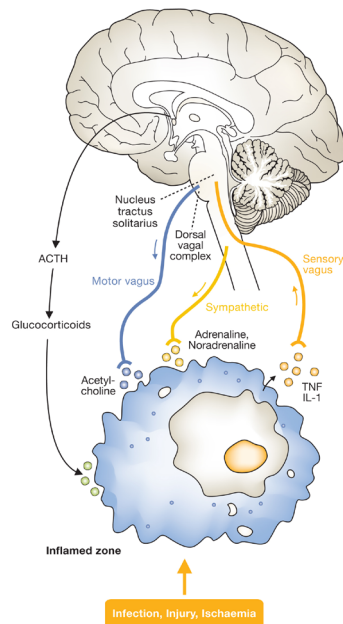
Beachten Sie bitte das enorme Versorgungsgebiet des N. vagus [Abb. 5], welche Bedeutung dies für die Neuralthherapie hat und wie viele potenzielle Störfelder in seinem Einzugsgebiet gelegen sind!

Ähnliche Mechanismen wurden neulich auch für den N. glossopharyngeus [Abb. 6] beschrieben (77). Wenn man die zentralen Verbindungen der Nn. trigeminus, glossopharyngeus und vagus in Betracht zieht (78), nämlich die Konvergenz im spinalen Trigemuskerngebiet [Abb. 7], wird verständlich, wie die *Laer-Sölders'schen* Linien im Gesicht entstehen, und welche Auswirkungen die zahlreichen Störfelder des HNO- und ZMK-Bereichs (bis zu 80 % aller Störfelder) haben. Vor allem aber wird deutlich, warum eine so große Zahl von Störfeldern im Trigemuskerninnervationsgebiet eintreffen.

Neulich erschien in der renommierten Zeitschrift *Nature* eine sehr wichtige Publikation für das gesamte Spektrum der Regulationsmedizin (79):

Tracey entdeckte, dass die neuroimmunologische Afferenz, die über den sensorischen N. vagus läuft, nicht unbeantwortet bleibt. Die erste Antwort kommt vom motorischen Anteil des N. vagus selbst und endet an speziellen cholinergen Rezeptoren auf der Oberfläche vieler Immunzellen [Abb.8]. Dies hat zur Folge, dass es über intrazelluläre second-messenger-Systeme zu einer Hemmung der Zytokinproduktion kommt. Diesen Mechanismus bezeichnet man als den inflammatorischen Reflex. Die neuroimmunologische Afferenz erreicht den Ncl. tractus solita-

Abb. 8: Der Inflammatorische Reflex. Infektion, Trauma oder Ischämie münden immer in eine Entzündung. Die dabei entstehenden Entzündungsmediatoren binden sich an vagale Paraganglien und aktivieren dadurch den sensorischen Anteil des N. vagus. Die afferente Information wird im Ncl. tractus solitarius des Hirnstamms weitergeleitet und ruft eine Aktivierung des motorischen Anteils des N. vagus hervor. Durch die efferente motorische vagale Aktivität kommt es zu einer Unterdrückung der Produktion von Entzündungsmediatoren durch die Zellen des Grundregulationssystems. Die Information erreicht auch den Hypothalamus und aktiviert die Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinden-Achse mit Ausschüttung von Glucokortikoiden, die über den humoralen Weg antiinflammatorisch wirken. Aktivierung von Sympathikus durch eine „Fight or Flight“ Situation oder auch durch Schmerz kann zusätzlich die Entzündungsphänomene unterdrücken. Modifiziert nach (79).



rius und von da aus den Hypothalamus. Dadurch kann gleichzeitig die Hypothalamus – Hypophyse – Nebennierenrinde aktiviert werden mit konsekutiver Glukokortikoidausschüttung, die den inflammatorischen Reflex weiter unterstützt.

Der inflammatorische Reflex ist jedoch für das Verständnis der Wirkung regulationsmedizinischer Maßnahmen von hoher Bedeutung (Ohrakupunktur: Vagusreiz am Ohr führt zu antiinflammatorischer Wirkung im Zielorgan).

Welche Bedeutung hat dieser Reflex für die Neuraltherapie?

Die durch die NT- Injektion erzielte Sympathikolyse versetzt den Organismus aus einer ergotropen in eine trophotrope Lage. Dies ist unmittelbar mit einer Erhöhung vagaler Aktivität verbunden. Damit bahnt sich der antiinflammatorische Reflex an, was letztlich zur Schmerzlinderung führt.

Es wird langsam verständlich, dass das Nervensystem und das Immunsystem eine gemeinsame chemische Sprache entwickelt haben, die eine Kommunikation zwischen den beiden Systemen ermöglicht. Diese chemische Sprache besteht aus gemeinsamen peptidergen und nicht peptidergen Neurotransmittern und Zytokinen und einem gemeinsamen Repertoire von Rezeptoren und Liganden. Mit Recht wird also behauptet, dass das Immunsystem ein peripheres sensorisches Organ darstellt (80). **Wie jedes sensorische Organ kann das Immunsystem den gesamten Organismus im Falle eines immunologischen Reizes mobilisieren – auch bei einer chronischen Entzündung, auch beim Störfeld!**

Ein Einblick in die immunsensorischen Afferenzen im Falle einer akuten Infektion bietet die Abb. 9.

A) Zytokine, vor allem IL-1, wirken auf Vagus und vagale Paraganglien und induzieren eine Akut-Phase-Antwort (81) mit Fieber, Produktion von Akut-Phase-Proteinen wie α - und β -Globulin, CRP, Ferritin, Serum-Amyloid- α und Absinken von Albumin. Veränderung des Verhältnisses Fe/Zn/Cu im Plasma, Leukozytose, erhöhtes Schlafbedürfnis, depressive Verstimmung und erhöhte Aktivität von Sympathikus und Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse (Stress Response) treten auf.

B) Lymphozyten, die selbst unter dem Einfluss des Vegetativums stehen, sind in der Lage, Neuro-

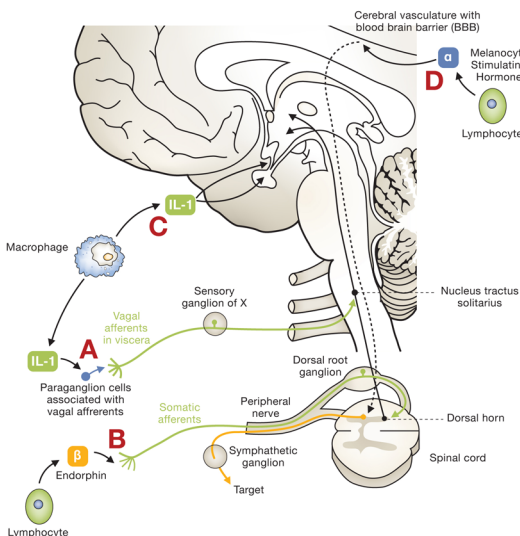


Abb. 9: Das Immunsystem als sensorisches Organ. Wege der immunsensorischen Afferenzen. Erläuterungen im Text. Modifiziert nach (80).

peptide wie β -Endorphin zu produzieren (82), und modulieren dadurch die Schmerzentstehung in der Peripherie (Bindung an periphere Opiatrezeptoren).

C) Zellen der ECM, vor allem Makrophagen, sezernieren IL-1, das direkt auf Hypothalamus und Hypophyse wirkt, so dass die Produktion von CRH¹⁰ und ACTH stimuliert wird.

D) Lymphozyten sind auch imstande, Hormone, z.B. MSH¹¹ zu produzieren, die die Blut- Hirn-Schranke passieren und die sympathische Aktivität zentral modifizieren (83).

Die immunologische Efferenz kommt durch die Aktivierung des motorischen Vagus im Rahmen des inflammatorischen Reflexes, durch die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde und durch die Aktivierung des Sympathikus zum Ausdruck.

Abb.10 versucht das ganze noch deutlicher zu machen, allerdings auf molekular-biologischer Ebene (84).

Infektion, Verletzung und Degeneration aktivieren die Toll-like Rezeptoren an der Oberfläche von Zellen des Grundregulationsystems wie z.B. bei Makrophagen (A). Das führt zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors NFkB, der als molekularer Schalter dient und die Aktivierung von Genen induziert, die für die Zytokinproduktion kodieren (B). Es kommt zur Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen, Chemokinen, und anderen immunwirksamen Mediatoren.

Die proinflammatorischen Zytokine gelangen über die zirkumventrikulären Organe, über vagale Afferenzen und über spezifische Transport-Moleküle durch die Blut- Hirn-Schranke (C) und erreichen den Nucleus tractus solitarius (72).

Im Gehirn (D) beteiligen sich diese Zytokine an Mechanismen, die für die Entstehung von Depression (84) bekannt sind (**Denken Sie bitte an die euphorisierende Wirkung der NT!**):

- Veränderter Stoffwechsel von Serotonin und Dopamin (85), (86).
- Aktivierung der CRH-Freisetzung vom paraventriculären Hypothalamuskern mit konsekutiver Ausschüttung von ACTH und Kortisol (87), (88).

¹⁰ Corticotropin releasing Hormon
¹¹ Melanozytenstimulierendes Hormone

- Veränderung der synaptischen Plastizität durch Veränderungen relevanter Wachstumsfaktoren, z.B. BDNF (89), (90).

Psychosozialer Stress führt (E) zur Aktivierung des Sympathikus und zur Ausschüttung von Noradrenalin. Dieses bindet an die α A und β A-Rezeptoren der Makrophagenmembran und führt konsekutiv zur Entzündungskaskade, Aktivierung von NFkB und Zytokinproduktion.

Efferente vagale Aktivität (F) hemmt diese Kaskade und wirkt daher antiinflammatorisch. Eine andere Möglichkeit, die Entzündungsvorgänge peripher zu modifizieren, bildet die Ausschüttung von Kortisol durch die Aktivierung der HNN-Achse wie oben beschrieben. Kortisol wirkt auf intrazellulär gelegene Glukokortikoid-Rezeptoren, die dann die Aktivierung vom NFkB hemmen und dadurch antiinflammatorisch wirken. Die Aktivierung der Toll-like Rezeptoren durch Infektion, Trauma oder Degeneration hat zusätzlich zur Folge, dass MAPK-Signalwege aktiviert werden, die die Funktion der intrazellulären Glukokortikoid-Rezeptoren hemmen. Daraufhin wird die Hemmung der NFkB aufgehoben (G) und die Zytokinproduktion gesteigert (91), (92).

In einer sehr wichtigen Arbeit zeigte Blalock (93) im Tierexperiment die klinische Relevanz der bi-

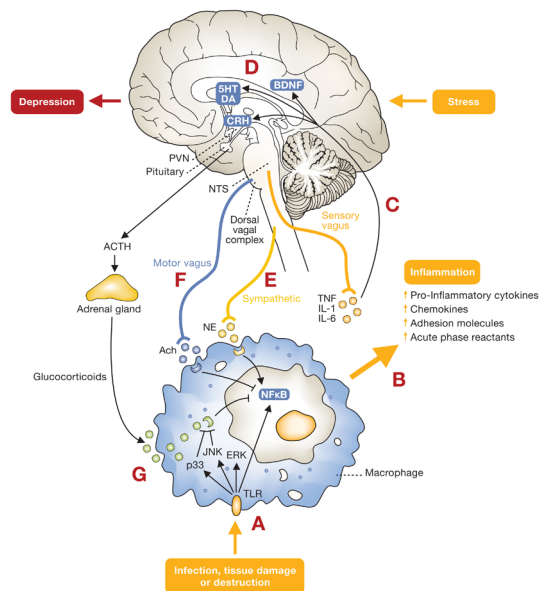


Abb. 10: Molekularbiologische Aspekte des inflammatorischen Reflexes. Erläuterungen im Text. Modifiziert nach (84)

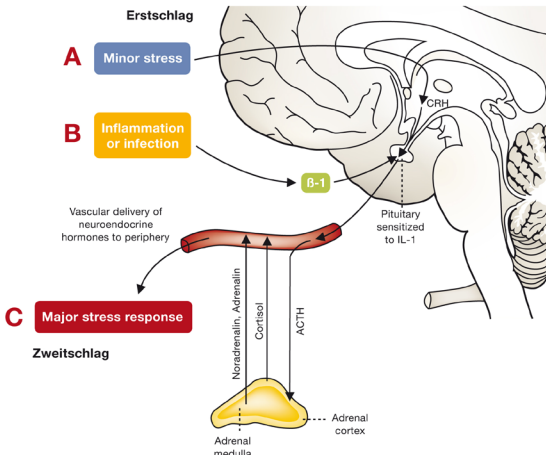


Abb. 11: Der neuroimmunologische Erklärungsansatz für den Ersts- und Zweitschlag. Erläuterungen im Text. Modifiziert nach (93)

direktionalen Verbindungen zwischen Immun- und Nervensystem [Abb. 11].

(A) Milder, kaum spürbarer Stress bewirkt eine Steigerung der hypothalamischen CRH-Produktion. Diese CRH-Menge ist zu gering, um die Hypophyse zu einer ACTH-Produktion zu stimulieren, genügt aber für eine Up-Regulation hypophysärer IL-1-Rezeptoren – die Hypophyse ist gedrückt. **Es handelt sich mit anderen Worten um den Erstschlag.**

(B) Bricht zufällig oder konsekutiv irgendwo im Organismus eine Entzündung aus, dann steigt der Zytokinpiegel, und die Hypophyse wird durch IL-1 zur erhöhten ACTH Produktion angeregt, weil sie schon unter Vorspannung steht.

(C) Das Ergebnis ist eine massive Stressreaktion, die der Stärke des Reizes nicht angemessen ist. **Es handelt sich mit anderen Worten um den Zweitschlag.**

Es scheint an dieser Stelle angemessen, die neuroimmunologischen Prinzipien des Störfeldes im Lichte der modernen Forschung zu formulieren:

- Jedes Störfeld entwickelt sich dort, wo Entzündung oder Entzündungspotenzial vorliegen.
- Jedes Störfeld hat ein eigenes, höchst dynamisches neuroimmunologisches Profil.
- Jedes Störfeld benutzt sowohl neurale als auch humorale Wege, die den Organismus in eine Allostatische Situation versetzen. Beide Wege können durch NT wesentlich beeinflusst werden

(herrscht der neurale Weg vor, genügt oft eine einzige Injektion – Sekundenphänomen; dominiert der humorale Weg, sind in der Regel mehrere Therapiesitzungen nötig).

- Die Fernwirkungen eines Störfeldes entwickeln sich nur mit Beteiligung des ZNS.

Jedem Neuraltherapeuten ist bekannt, dass heute weniger Sekundenphänomene auslösbar sind als zur Zeit Hunekes. Das wird auf die „Verschlackung“ des Grundregulationssystems (moderne Lebensweise, Umwelttoxine, Elektromog, Schwermetallbelastung usw.) zurückgeführt. Diese ist nichts anderes als ein anachronistisches Synonym für Entzündung.

Das Lokalanästhetikum spielt zweifellos eine übergeordnete Rolle bei der NT. Die Phänomene der NT sind im Prinzip **mit jedem** Lokalanästhetikum erzielbar. Das wird deutlich, wenn man die potente antiinflammatorische Wirkungen des Lokalanästhetikums insbesondere auf **non-neuronale** Strukturen (94) zur Kenntnis nimmt.

Lokalanästhetische Effekte gibt es bei verschiedenen Stadien der Entzündungskaskade (Leukozyten Adhäsion – Leukozyten Aktivierung und Priming – Phagozytose) zu verzeichnen.

Abb.12 zeigt, welche Entzündungsmediatoren

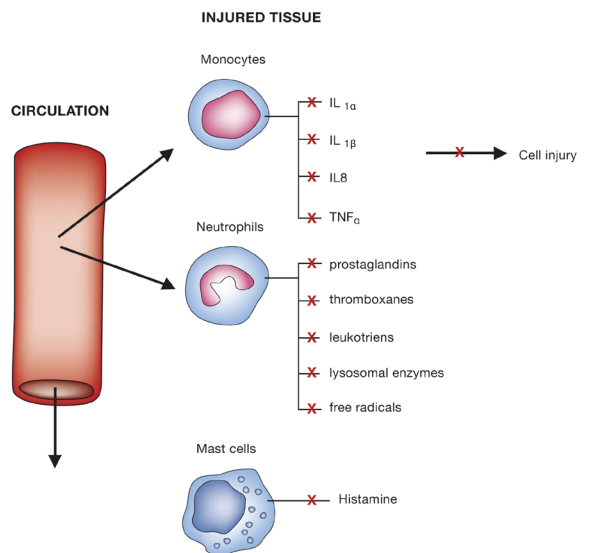


Abb. 12: Wirkung der Lokalanästhetika auf jene Zellen des Grundregulationssystems, die Entzündungsmediatoren produzieren. Die Wirkung betrifft verschiedene Stadien der Entzündungskaskade. Modifiziert nach (94)

durch die lokalanästhetische Wirkung auf Monozyten, Neutrophilen und Mastzellen unterdrückt werden. Das kann vielleicht erklären, warum im Vergleich mit anderen Methoden (z.B. Akupunktur) Heilerfolge schneller zu erzielen sind.

Wir glauben, dass die Hochschulmedizin bald die soliden neurophysiologischen und neuroimmunologischen Grundlagen der NT akzeptieren muss. Dadurch wird sich auch der Weg für die Aufnahme der NT in das universitäre Lehrgebäude öffnen. NT ist einerseits nichts anderes als angewandte Neurophysiologie und Neuroimmunologie, andererseits zeigt die Philosophie ihrer Anwendung ihre Zugehörigkeit zur Komplementär-Medizin. Somit kann NT eine wichtige Brücke zwischen diesen beiden medizinischen Systemen schlagen. Wir hoffen, dass dieser Fokus-Artikel etwas dazu beitragen kann.

*Dr. med. dent. Gerasimos Papathanasiou
Perikleous str. 11, 15561 Athen – Griechenland
info@neuraltherapie.gr*

Literatur

1. <http://de.wikipedia.org/wiki/Neuraltherapie>. Stand 5/2008
2. Tilscher, H., Eder, M.: Infiltrationstherapie. 3. überb. Aufl. Hippokrates Verlag 1996 s. 17-18
3. Jänig, W.: Vegetatives Neurensystem. In: Schmidt, Lang, Thews (Hrsg) Physiologie des Menschen, 29. Aufl. Springer 2005
4. Cannon, W. B.: The Wisdom of the Body. New York: W. W. Norton 1939
5. Schulkin, J. (ed): Allostasis, Homeostasis, and the costs of physiological adaptation, Cambridge University Press 2004
6. Sterling, P., Eyer, J.: Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. In: Handbook of life stress, Cognitum and Health (ed. S. Fischer, J. Reason) pp. 629-49. New York, John Wiley & sons 1988
7. Mc Ewen, B. S., Stellar, E.: Stress and the individual: mechanisms leading to disease. Arch. Int. Med. 1993; 153:2093-101
8. Le Doux, J. E.: The emotional brain. New York: Simon & Schuster 1996
9. Cahill, L. et al.: Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. Nature 1994; 371:702-4 1994
10. Roozendaal, B.: Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. Psychoneuroendocrinology 2000; 25:213-38
11. Mc Ewen, B. S. and Stellar, E.: Stress and the individual: Mechanisms leading to disease. Arch Int Med 1993, 153: 2093-101
12. Sousa, N. et al.: Reorganization of the morphology of hippocampal neuritis and synapses after stress-induced damage correlates with behavioral improvement. Neuroscience 2000; 97:253-66
13. Mc Ewen, B. S. and Wingfield, J. C.: The concept of allostasis in biology and biomedicine. Hormones and Behavior, 2003, (43): 2 – 15
14. Österr. Medizinische Gesellschaft für Neuraltherapie und Regulationsforschung: Seminar Unterlagen, Sem. 3/2007
15. Barop, H.: Lehrbuch und Atlas Neuraltherapie nach Huneke Hippokrates Verlag 1996
16. Byers M. R. and Bonica J. J., Peripheral Pain Mechanisms and Nociceptor Plasticity. In: Bonica' s Management of Pain, 3rd edition 2001, Lippincot Williams and Wilkins
17. Machelska, H. and Stein, C.: Pain control by immune-derived opioids. Clin Exp Pharmacol Physiol 2000; 27: 533-536
18. Watkins, L. R., Maier, S. F.: The pain of being sick: implications of immune to brain communication for understanding pain. Annu Rev Psychol 2000; 51: 29-57
19. De Leo, J. A., Zezierski, R. P.: The role of neuroinflammation and neuroimmune activation in persistent pain. Pain 2001; 90: 1-6
20. Kessler, W. et al.: Excitation of cutaneous afferent nerve endings in vitro by a combination of inflammatory mediators and conditioning effect of substance P Exp. Brain Res 1992; 91: 467-476
21. Rittner, H. L. et al.: Involvement of cytokines, chemokines and adhesion molecules in opioid analgesia. Eur. J. Pain 2005; 9: 109-112
22. Heine, H.: Lehrbuch der biologischen Medizin. 3. Aufl. Hippokrates Verlag 2007
23. Zhang, J. H., Huang, Y. G.: The immune system: a new look at pain. Chin Med J. 2006; 119 (11): 930-938
24. Lambrecht, B. N.: Immunologists getting nervous: neuropeptides, dendritic cells and T-cell activation. Respir Res 2001; 2: 133-138
25. Inoue, A. et al.: Interleukin-1 β induces substance P release from primary afferent neurons through the cyclooxygenase-2-system J. Neurochem. 1999; 73: 2206-2213
26. Schafers, M. et al.: Tumor necrosis factor- α induces mechanical allodynia after spinal nerve ligation by activation of p38 MARK in primary sensory neurons. J. Neurosci 2003; 23:2517-2521
27. George, A. et al.: Tumor necrosis factor receptor 1 and 2 proteins are differentially regulated during Wallerian degeneration of mouse sciatic nerve. Exp. Neurol. 2005; 192:163-166
28. Fukuoka, H. et al.: Cutaneous hyperalgesia induced by peripheral injection of interleukin-1 β in the rat. Brain Res. 1994;

657:133-140

29. Mizutani, H. et al.: Rapid and specific conversion of precursor interleukin-1 β to an active IL1 species by human mast cell chymase. *J. Exp. Med.* 1991; 174: 821-825
30. Klein, L. M. et al.: Degranulation of human mast cells induces an endothelial antigen central to leukocyte adhesion. *Proc. Natl Acad Sci* 1989; 86: 8972-8976
31. Moller, A. et al.: Mast cells and their mediators in immediate and delayed immune reactions. *Skin Pharmacol.* 1991 Suppl. 4: 59-63
32. Buckley, C. D.: Why do leucocytes accumulate within chronically inflamed joints? *Rheumatology* 2003; 42:1433-1444
33. Baumann, H. and Kushner, J.: Production of interleukin-6 by synovial fibroblast in rheumatoid arthritis. *Am. J. Pathol.* 1998; 152 (3):793-803
34. 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. *Medical Hypotheses* 2007; 69:70-82
35. Schett, G.: Review: Immune cells and mediators of inflammatory arthritis. *Autoimmunity* 2008 ; 41 (3): 224-229
36. Mc Innes, I. and Schett, G.: Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Immunol.* 2007; 7: 429-442
37. Redlich, K. et al.: Tumor necrosis factor α -mediated joint destruction is inhibited by targeting osteoclasts with osteoprogesterin. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 785-792
38. Romas, E. et al.: Involvement of receptor activator of NF κ B ligand and TNF- α in bone destruction in rheumatoid arthritis. *Bone* 2002; 30: 340-346
39. 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* 2006; 54: 158-168
40. Igarashi, J. et al.: 2000 Volvo Award winner in basic science studies: Exogenous tumor necrosis factor- α mimics nucleus pulposus induced neuropathology. Molecular, histologic and behavioral comparisons in rats. *Spine* 2000; 25 (23): 2975-80
41. Olmarker, K. and Ryderik, B.: Selective inhibition of tumor necrosis factor- α prevents nucleus pulposus -induced thrombus formation, intraneural edema and reduction of nerve conduction velocity: possible implications for future pharmacologic treatment strategies of sciatica. *Spine* 2001; 26 (8): 863-9
42. Brisby, H. et al.: Nitric oxide as a mediator of nucleus pulposus – induced effects on spinal nerve roots. *J. Orthop Res* 2000; 18 (5): 815-20
43. Burke, J. G. et al.: Human nucleus pulposus can respond to a pro-inflammatory stimulus. *Spine* 2003; 28 (24): 2685-93
44. Mullington, J. M. et al.: Mediators of Inflammation and their Interaction with Sleep. Relevance for chronic Fatigue Syndrome and related conditions. *Ann NY Acad. Sci.* 2001; 933:201-210
45. Patarca, R.: Cytokines and chronic Fatigue Syndrome. *Ann NY Acad. Sci.* 2001; 93: 185-200
46. Russel, I. J.: Neurochemical pathogenesis of fibromyalgia. *Z. Rheumatol.* 1998; Suppl.2, 57: 63-66
47. Ozgocmen, S. et al: current concepts in the pathophysiology of fibromyalgia: the potential role of oxidative stress and nitric oxide. *Rheumatol Int* 2006; 26 (7): 585-597
48. Cui, J. G. et al: Possible role of inflammatory mediators in tactile hypersensitivity in rat models of mononeuropathy. *Pain* 2000; 88 (3): 239-248
49. Miletic, G. and Miletic, V.: Increases in the concentration of brain derived neurotrophic factor in the lumbar spinal dorsal horn are associated with pain behavior following chronic constriction injury in rats. *Neurosci Lett* 2002; 319 (3): 137-40
50. Apfel, S. C.: Neurotrophic factors and pain. *Clin J Pain* 2000; 16 (2 suppl.): S7-11
51. Ro, L. S. et al.: Effect of NGF and anti-NGF on neuropathic pain in rats following chronic constriction injury of the sciatic nerve. *Pain* 1999; 79 (2-3): 265-74
52. Bruno, P. P. et al.: An overview on immune system and migraine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007 11 (4): 245-8
53. Levy, D et al.: Mast cell involvement in the pathophysiology of migraine headache: A Hypothesis. *Headache* 2006; 46 Suppl 1: S13-8
54. Durham, P. L.: Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine. *Headache* 2006, 46 Suppl. 1: S3-8
55. Peroutka, S. J.: Neurogenic inflammation and migraine: implications for the therapeutics. *Mol. Interv* 2005; 5 (5): 304-11
56. van der Laan, L. et al.: Sudeck , s syndrome. Was Sudeck right? *Unfallchirurg* 1997; 100 (2): 90-9
57. Kurvers, H. A.:Reflex sympathetic dystrophy: facts and hypotheses. *Vasc Med.* 1998; 3 (3): 207-14
58. Birklein, F. et al.: The important role of neuropeptides in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2001; 57 (12): 2179-84
59. Blair, S. J.: Role of neuropeptides in pathogenesis of reflex sympathetic dystrophy. *Acta Orthop. Belg* 1998; 64 (4): 448-51
60. Tracey, K. J.: Physiology and immunology of the cholinergic anti-inflammatory pathway. *J. Clin. Invest* 2007:117 (2): 289-296
61. Tracey, K. J.: Fatal sequence: the killer within. Dana press, Washington DC USA, 2005
62. Tracey, K. J. et al.: Anti-cachectin / TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature* 1987; 330: 662-664
63. Tracey, K. J. et al.: Shock and tissue injury induced by recom-

- binant human cachectin . Science 1986; 234: 470-474
64. Pfeffer, K. et al.: Mice deficient for the 55kd tumor necrosis factor receptor are resistant to endotoxin shock, yet succumb to L-mycobacterium infection. Cell 1993; 73: 457-467
65. Elenkov, I. J. et al: the sympathetic nerve: An integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. Pharmacol. Rev. 2000; 52: 595-638
66. Mignini, F. et al.: Autonomic innervation of immune organs and neuroimmune modulation. Auton Autacoid Pharmacol 2003; 23: 1-25
67. Vizi, E. S. and Elenkov, I. J.: Nonsynaptic noradrenaline release in neuro-immune responses. Acta Biol. Hung 2002; 53: 229-244
68. Bao, J. Y. et al.: Expression of alpha-AR subtypes in T-lymphocytes and role of the alpha-AR's in mediating modulation of T-cell function. Neuroimmunomodulation 2007; 14 (6):344-53
69. Garcia, J. J. et al.: Noradrenaline and its end metabolite 3-methoxy- 4- hydroxyphenylglycol inhibit lymphocyte chemotaxis: role of alpha and beta – adrenoreceptors. Mol Cell Biochem 2003 ; 254 (1 – 2): 305 – 9
70. Elenkov, I. J. and Chrousos, G. P.: Stress hormones, pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, and autoimmunity. Ann NY Acad Sci 2002 ; 966: 290 – 303
71. Lang, F. and Verrey, F. Hormone. In: Schmidt, Lang, Thews (Hrsg). Physiologie des Menschen, 29. Aufl. Springer 2005
72. 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 1998; 105 (1): 83-107
73. Maier, S. F.: Bi-directional immune-brain communication: Implications for understanding stress, pain, and cognition. Brain Beh. Immunity 2003; 17: 69-85
74. Bechmann, J. und Nitsch, R.: Zentrales Nervensystem, Gehirn und Rückenmark. In: Waldeyer Anatomie des Menschen 17. Aufl. 2003
75. Watkins, L. R. et al.: Minireview: cytokine to brain communication. A review and analysis of alternative mechanisms. Life Sci 1995; 57: 1011-26
76. Berthoud, H. R. et al.: Vagal afferent innervation of rat abdominal Paraganglia as revealed by anterograde D. I. tracing and confocal microscopy. Acta Anatomica, 1995; 152:127-132
77. Romeo, H. E. et al.: The glossopharyngeal nerve as a novel pathway in immune-to-brain communication: relevance to neuroimmune surveillance to the oral cavity. J. Neuroimmun. 2001; 115: 91-100
78. Nieuwenhuys, R., Voogd, J., van Huijzen, C.: The Human Central Nervous System-A Synopsis and Atlas. Berlin: Springer, 1998
79. Tracey, K.: The inflammatory reflex. Nature 2002; 420: 853-859
80. Blalock, J. E. and Smith, E. M.: Conceptual development of the immune system as a sixth sense. Brain Behav. Immunity 2007; 21: 23-33
81. Gruus, E. et al.: Acute phase reaction and acute phase proteins. J. Zhejiang Univ Sci 2005; 6B (11): 1045-1056
82. Carr, D. J. et al.: The relevance of opioids and opioid receptors on immunocompetence and immune homeostasis. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1996; 213: 248-257
83. Blalock, J. E.: A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. Physiol. Rev. 1989; 69: 1-32
84. Raison, C. L. et al.: Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. Trends in Immunology 2006; 27 (1): 24-31
85. Gao, H. M. et al: Microglial activation-mediated delayed and progressive degeneration of rat nigral dopaminergic neurons: relevance to Parkinson's disease. J. Neurochem. 2002; 81 (1285-1297)
86. Dunn, A. J. et al.: Effects of cytokines on cerebral neurotransmission. Comparison with the effects of stress. Adv. Exp. Med. Biol. 1999; 461: 117-127
87. Besedovsky, H. O. and del Rey, A. H.: Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. Endocr. Rev. 1996; 17: 64-102
88. Silvermann, M. N. et al.: Immune modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during viral infection. Viral Immunol. 2005; 18: 41-78
89. Lu, T. et al.: Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. Nature 2004; 429: 883-891
90. Madrigal, J. L. et al.: The increase in TNF-alpha levels is implicated in NF-kappaB activation and inducible nitric oxide synthase expression in brain cortex after immobilization stress. Neuropsychopharmacology 2002; 26: 155-163
91. Wang, X. et al.: Interleukin-1alpha induced activation of p38 mitogen activated kinase inhibits glucocorticoid receptor function. Mol. Psychiatry 2004; 9: 65-75
92. Mc Kay, L. I. and Cidlowski, J. A.: Molecular control of immune/inflammatory response: interactions between nuclear factor-kappa B and steroid receptor-signaling pathways. Endocr. Rev 1999; 20: 435-459
93. Blalock, J. E.: the immune system as the sixth sense. Journal of Internal Medicine 2005; 257: 126-138
94. Cassuto, J. et al: Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. Acta Anaesthesiol Scand 2006; 50: 265-282