

# Die Rolle der Luftschadstoffe bei neurodegenerativen Erkrankungen und MCS

Katja Ovenhausen, Ottaviano Tapparo, Heidi Wagner

Eine Studiengruppe um Molot widmete sich in einer Übersichtsarbeit 2021 dem Zusammenhang zwischen den Abwehrmechanismen des Körpers gegenüber Luftschadstoffen und den vermutlich krankheitsbedingten Funktionsbeeinträchtigungen bei neurodegenerativen Erkrankungen und MCS (Multipler Chemikalien-Sensitivität). Erhebliche Langzeitbelastungen durch Luftschadstoffe können zu oxidativem Stress, systemischer Entzündung, Hochregulierung und Sensibilisierung der Transient-Rezeptor-Subfamilie Vanilloid 1 (TRPV1) und der Subfamilie Ankyrin 1 (TRPA1) beitragen, was sich u. a. auf die Funktion der Riech- und Trigeminusnerven auswirkt. Sowohl bei Patienten mit einer Neurodegeneration als auch bei chemisch sensiblen Personen wurde eine Hochregulierung der chemosensiblen polymodalen TRPV1- und TRPA1-Rezeptoren beobachtet. Während neurodegenerative Störungen oft mit einem Verlust des Geruchssinns einhergehen, äußert sich die Sensibilisierung der Rezeptoren bei MCS-Kranken durch eine Reduzierung der Reizschwelle und einer Steigerung der Reaktionsbereitschaft gegenüber schädlichen Stimulationen. Die Wissenschaftler vermuten, dass das olfaktorische System bei einer Neurodegeneration geschädigt und der Trigeminusnerv bei MCS überempfindlich ist, womit unterschiedliche Auswirkungen auf die olfaktorische Verarbeitung verbunden sind.<sup>1</sup>

Schlüsselwörter: Luftschadstoffe, Zentrale Sensibilisierung, Multiple Chemikalien-Sensitivität, Neurodegeneration, Oxidativer Stress, TRP-Kanäle

Keywords: Air pollutants, central sensitization, multiple chemical sensitivity, neurodegeneration, oxidative stress, TRP-Channels

## Inhalation ist der häufigste Expositionsweg,<sup>1</sup> weshalb Luftschadstoffe eine große Bedeutung haben

Luftverschmutzung wird von der WHO inzwischen als fünfter Hauptrisikofaktor für die Entwicklung nicht übertragbarer Krankheiten anerkannt, neben schädlichem Alkohol- und Tabakkonsum, ungesunder Ernährung sowie Bewegungsmangel.<sup>1</sup> Mehr als 90 % unserer Zeit verbringen wir in Innenräumen, davon 70 % zu Hause. Auch hier sind wir der Außenluftverschmutzung ausgesetzt, ca. 65 % des Feinstaubes aus Außenquellen werden in Innenräumen eingeatmet. Dieser neigt dazu, schädliche Substanzen wie Schwermetalle, polyaromatische Kohlenwasserstoffe sowie flüchtige und halbflüchtige organische Verbindungen (VOC und SVOC) an seiner Oberfläche zu adsorbieren. Zu der hohen VOC-Gesamtkonzentration gesellen sich in der Raumluft auch beträchtliche SVOC-Belastungen, die insbesondere aus Kunststoffen, Waschmitteln, Baumaterialien und Einrichtungsgegenständen stammen. (Details zu den Expositionswegen: s. Artikel von Dr. Hill in dieser Ausgabe). Eingeatmete SVOCs, die sich auf Nanopartikeln befinden, dringen vermutlich tiefer in die Atemwege ein und verweilen und interagieren länger mit dem kontaktierten Gewebe. Und durch die VOC-Desorption aus dem Feinstaub bleiben erhöhte VOC-Konzentrationen auf der Oberfläche der Bronchien und Alveolen über einen geraden Zeitraum erhalten. Die von den Partikeln ausgehenden VOCs können in die Zellmembran und in die Zellen selbst diffundieren. Somit werden die toxischen Wirkungen von Feinstaub durch den Transport und die Freisetzung sowohl von VOCs als auch von SVOCs verstärkt.<sup>1</sup> US-Forscher haben bis zu 45 gesundheitsgefährdende Chemikalien im Hausstaub nachgewiesen, insbesondere chemische Weichmacher.<sup>2</sup> Reaktive Sauerstoffspezies (ROS) können ebenfalls in Gebäude transportiert werden oder in Räumen entstehen. Unabhängig davon, ob die Exposition in Innenräumen oder im Freien stattfindet: Es gibt Hinweise darauf, dass bei den derzeitigen Ex-

positionsniveaus gesundheitsschädliche Auswirkungen auftreten. So belegen Studien, dass Luftverschmutzung in Verbindung steht mit Entzündungsmarkern (systemische Entzündung). Die Wissenschaft ist sich inzwischen einig, dass eingeatmete Schadstoffe oxidativen Stress auslösen, der zu vielen chronischen Krankheiten führen kann und auftritt, wenn die Entgiftungssysteme der Zellen oder des Organismus überlastet sind.<sup>1</sup>

## Nachweisliche Verbindung zwischen Neurodegeneration und Luftverschmutzungs-Exposition<sup>1</sup>

Langfristiger oxidativer Stress ist eine Schlüsselkomponente der Neurotoxizitätsmechanismen. Aufgrund seines hohen Sauerstoffbedarfs und beträchtlichen Anteilen an mehrfach ungesättigten Fettsäuren (Oxidationsneigung), ist das Gehirn besonders anfällig für oxidativen Stress. Bezüglich der häufig auftretenden chronischen Schmerzen ist die Pathogenese bei neurodegenerativen Erkrankungen komplex, multifaktoriell und nur unzureichend verstanden. Aber es gibt Hinweise auf Hyperalgesie und Allodynie, was ein überzeugender Beweis für eine TRPV1- und TRPA1-Sensibilisierung ist, und zwar bei Parkinson bereits vor dem Symptom einer Bewegungsstörung. Damit stellen chronische Schmerzzustände ein mögliches Frühsymptom bei der Parkinson-Krankheit dar, die den motorischen Auffälligkeiten um zwei bis zehn Jahre vorausgehen. Sowohl bei der Entstehung als auch bei der Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen spielen die TRP-Kanäle eine Rolle. Da sie ebenso am Fortschreiten neurodegenerativer Erkrankungen beteiligt sind, ist es denkbar, dass diese Kanäle als zentrale Akteure bei beiden Prozessen fungieren könnten. Neurodegenerative Störungen beginnen schleichend mit einem frühen Verlust an Gehirnmasse und gehen oft mit einer reduzierten Geruchsfunktion einher (Defizite bei der Geruchsidentifizierung, erhöhte Geruchsschwelle). Bereits Jahre

vor der Entwicklung motorischer Symptome und kognitiver Beeinträchtigungen kann der Verlust des Geruchssinns auftreten. Womöglich das Ergebnis einer direkten Exposition gegenüber verschmutzter Luft, die über das Riechepithel auf den Riechnerv einwirkt und entsprechender Schadstoff-Übertragungen. Die Umweltexposition des zentralen Nervensystems (ZNS) kann durch Veränderungen der Eigenschaften der Blut-Hirn-Schranke (BHS) erhöht werden, die als wesentlicher Bestandteil der pathophysiologischen Mechanismen und des Fortschreitens verschiedener degenerativer Erkrankungen anerkannt sind. Das Potenzial für neurologische Funktionsstörungen, einschließlich verminderter Kognition, chronischer Schmerzen und zentraler Sensibilisierung (CS) im Zusammenhang mit Luftschadstoffen, wird durch genetische Polymorphismen, die zu einer weniger effektiven Entgiftung führen, womöglich verstärkt. Die Studiengruppe hat bezogen auf Neurodegeneration und MCS 16 verschiedene genetische, pathophysiologische und klinische Merkmale, die mit der Luftschadstoffexposition in Verbindung stehen, betrachtet. Es gibt erhebliche Überschneidungen, was auf eine mögliche Komorbidität hindeutet (Tab. 1). Allerdings ist das Ausmaß der erhöhten Anfälligkeit für die jeweils andere Erkrankung nicht bekannt.

### Die Verbindung zwischen MCS und luftgetragener Chemikalien-Exposition<sup>3</sup>

MCS ist eine erworbene Erkrankung, bei der Betroffene eine Reihe wiederkehrender Symptome erleben, die u. a. auf die Exposition sogar geringer Chemikalien-Mengen zurückgeführt werden.<sup>1</sup> Auf der Grundlage ihrer klinischen (Praxis-)Erfahrung und erworbenen Kenntnisse über die Pathophysiologie von MCS stellt die Studiengruppe um Palmieri (2020) die Hypothese auf, dass die Ätiologie von MCS auf einer Exposition gegenüber neurotoxischen Substanzen beruht, die durch Einatmen in den zerebralen Kreislauf gelangen und zur Pathologie und Manifestation der Symptome führen können. Von den Nasenhöhlen aus gelangen die Substanzen durch die Lamina cribrosa des Siebbeins in den Riechkolben und darüber hinaus, z. B. in das limbische System, das Zwischenhirn und bis zur Großhirnrinde.<sup>3</sup> Aus diagnostischer Sicht ist MCS mit seiner komplexen Symptomatik (Multisystemerkrankung) klinisch schwer zu erkennen, und die Patienten laufen Gefahr, ausgegrenzt zu werden. Die multikausale Pathogenese von MCS lässt sich laut Palmieri et al. zurückführen auf

- eine übertriebene Reaktion auf oxidativen/nitrosativen Stress,
- chronische neurogene und systemische Entzündungen,
- eine veränderte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke,
- einen gestörten Xenobiotika-Stoffwechsel,
- eine unzureichende Entgiftungskapazität.

Die daraus resultierende Hyperaktivierung sensorischer Rezeptoren wirkt sich aus auf Stoffwechselwege, Immunsystem und ZNS. Dies ist mit oxidativem Stress verbunden und kann zu vielfältigen pathologischen Erscheinungen führen. Bei MCS spielen viele, auch luftgetragene, Schadstoffe eine Rolle. Zum Beispiel Pestizide, Mykotoxine, Duftstoffe, Reinigungsmittel, VOCs und Feinstaub. Die Schwierigkeit, das spezifische Profil der MCS-Symptome zu erkennen, wird dadurch verstärkt, dass

sie sich mit anderen chronischen Krankheitsmanifestationen überschneiden.<sup>3</sup> Und die MCS-Diagnose wird auch dadurch erschwert, dass übliche Befunde durchaus normal sein können.<sup>4</sup> Eine entsprechende Diagnose kann anhand folgender Kriterien gestellt werden:<sup>5</sup>

#### Die Konsensus-Kriterien von Bartha et al. (1999):<sup>5</sup>

1. Die Symptome sind reproduzierbar bei wiederholten Chemikalien-Expositionen.
2. Der Zustand ist chronisch.
3. Symptome werden durch niedrige Expositions Dosen ausgelöst, die von anderen im Allgemeinen toleriert werden bzw. vor Beginn der Erkrankung toleriert wurden.
4. Die Symptome bessern sich oder verschwinden ganz, wenn die Auslöser vermieden oder entfernt werden.
5. Die Auslösung der Symptome erfolgt durch verschiedene, chemisch nicht miteinander verwandte Stoffe.
6. Mehrere Organe oder Organsysteme sind von den Symptomen betroffen.

Ähnlich wie bei neurodegenerativen Erkrankungen sind auch bei MCS-Patienten meist genetische Polymorphismen anzutreffen, die zu einer weniger effizienten Verstoffwechslung und Ausscheidung von häufig vorkommenden Umweltchemikalien führen. Eine Regressionsanalyse (2019)<sup>6</sup> untermauert das Konzept, dass ein genetisches Risiko im Zusammenhang mit Phase-I- und Phase-II-Leberenzymen eine Rolle spielen kann auf dem pathophysiologischen Weg zur MCS-Sensibilisierung gegenüber Geruchsstoffen.<sup>1</sup> In der Entgiftungs-Phase I werden die Xenobiotika hydrolysiert, oxidiert, reduziert und methyliert. In Phase II findet eine Konjugation statt, die die Ausscheidung der Endmetaboliten erleichtert.<sup>3</sup> Doch selbst wenn keine Anomalie unter den Entgiftungspolymorphismen vorliegt: Bei MCS-Kranken werden durchgängig oxidativer Stress und systemische Entzündungen beobachtet.<sup>1</sup>

#### MCS-Zusammenhänge mit Schadstoffexpositionen<sup>1</sup>

Viele Veröffentlichungen berichten über das Auftreten von MCS nach bekannten oder genau definierten chemischen Expositionen. Zum Beispiel Kontakt mit Pestiziden oder Ausgasung von Baumaterialien (Farben, Lösungsmitteln, neue Teppiche etc.). Zu den am häufigsten genannten Faktoren gehören (Schätzwerte):

- Exposition gegenüber Innenraumschadstoffen, verursacht durch Neubau oder Renovierung Wohnung/Büro (63,2 %)
- Exposition gegenüber verschiedenen Lösungs- und Reinigungsmitteln (54 %)
- Innenraumluftverunreinigungen (45 %)
- Pestizide oder landwirtschaftliche Chemikalien (27,4 %)
- Chemikalien, verwendet bei Arbeit oder Hobbys (26,3 %)

„Die Beweise dafür, dass es sich bei MCS um eine physische Erkrankung handelt, sind stichhaltig und können nicht mehr als ‚umstritten‘ bezeichnet werden.“ Molot et al. (2023)<sup>25</sup>

## Nachweisliche ZNS-Dysfunktion bei MCS-Patienten

Im Gegensatz zur Neurodegeneration wird bei MCS-Kranken kein Verlust von Gehirnmasse beobachtet.<sup>1</sup> Aber bei dieser Patientengruppe wurden ebenso Schäden an der BHS nachgewiesen. Deren verstärkte Durchlässigkeit ermöglicht sowohl Chemikalien als auch Zytokinen der Entzündungsreaktionen einen direkten Zugang zum Gehirn (erhöhte Chemikalienexposition im ZNS).<sup>1,7</sup>

Laut einer Studie von McKeown-Eyssen et al. (2001)<sup>8</sup> betreffen die häufigsten MCS-Symptome das ZNS, wie z. B. ein stärkerer Geruchssinn, Konzentrationsschwierigkeiten, ein Gefühl der „Leere“, Dumpfheit oder Abgeschlagenheit.<sup>1</sup> MCS-Patienten führen neurokognitive Symptome oft auf Chemikalien-Expositionen zurück. Diese Beobachtung wird durch eine Studie (2010)<sup>9</sup> gestützt, in der eine chemische Belastung mittels simultaner Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie-Bildgebung des Gehirns (SPECT/CT) untersucht wurde.<sup>1</sup> Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen gleichzeitigen Störungen der Geruchsverarbeitung und kognitiven Beeinträchtigungen. Mehrere Studien mit funktioneller Hirnscan-Bildgebung liefern messbare Beweise dafür, dass MCS-Betroffene im Vergleich zu gesunden Menschen Gerüche anders verarbeiten, einschließlich der Feststellung einer verlängerten Erholungszeit nach einer Exposition.<sup>1</sup>

So fand eine systematische Übersichtsarbeit (2018)<sup>10</sup> übereinstimmende Hinweise darauf, dass bei diesen Patienten eine veränderte Verarbeitung aufsteigender sensorischer Bahnen mit Überaktivierung im limbischen System (verantwortlich für vegetative Reaktionen und geruchsbezogene Emotionen) sowie olfaktorische und kognitive Manifestationen bestehen.<sup>1</sup> 2019 wurden neun Studien identifiziert,<sup>11</sup> die funktionelle Bildgebung zur Bewertung der zerebralen Reaktionen auf verschiedene Geruchsreize einsetzten, und alle zeigten, dass Gerüche von MCS-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen anders verarbeitet werden.<sup>1</sup>

Auch in der Magnetresonanztomographie (MRT) ist festzustellen, dass bei MCS eine stärkere Signalintensitätsreaktion des limbischen Systems vorliegt, insbesondere in geruchsverarbeitenden Bereichen wie dem Hippocampus, der Amygdala und dem Thalamus.<sup>1</sup> Veränderungen in diesem Signalweg könnten zu verwirrenden Symptomen führen, wie sie bei MCS-Patienten nach einer Geruchsexposition auftreten.<sup>3</sup> Die funktionelle MRT hat ebenfalls gezeigt, dass MCS-Kranke im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen keine Gewöhnung an wiederkehrende sensorische Reize zeigen, sondern stattdessen Anzeichen einer Sensibilisierung, die sich in einer erhöhten Reaktivität auf wiederholte, gleichbleibende Reize äußert.<sup>1</sup>

Azuma und Kollegen (2015)<sup>12</sup> untersuchten mittels Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) den Erholungsprozess des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) nach olfaktorischer Stimulation bei MCS-Patienten.<sup>3</sup> Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten sich hier signifikante Aktivierungen im linken und rechten präfrontalen Kortex (PFC) und noch deutlichere Aktivierungen im Orbitofrontalkortex (OFC). Der OFC wird mit der Reaktion auf Reize, Emotionen und Präferenzen bei Entscheidungsprozessen in Verbindung gebracht. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine starke Exposition gegenüber irritierenden Chemikalien den PFC während der olfaktorischen Stimulation bei MCS-

Patienten aktiviert, und der OFC nach der Stimulation sogar aktiviert bleibt.<sup>3,12</sup> Die Erkenntnisse aus den bildgebenden Verfahren beweisen den Pathomechanismus, bieten jedoch keinen diagnostischen Mehrwert aufgrund der Patientengefährdung durch Provokationstests.

2023 untersuchte eine Studiengruppe das unausgewogene Konnektom des Gehirns u. a. von MCS-Betroffenen. Dabei wiesen 34 Bahnen erhebliche hirnstrukturelle Unterschiede bei der Verbindung der Nervenzellen (Konnektivität) auf. Insbesondere der olfaktorische Kortex (vor allem in der rechten Hemisphäre) zeigte bei MCS-Patienten eine geringere Konnektivität mit Regionen des emotionalen Systems.<sup>13</sup> Es gibt überzeugende Beweise dafür, dass bei MCS-Kranken eine ZNS-Dysfunktion vorliegt.<sup>1</sup>

## Zentrale Sensibilisierung: Wenn das ZNS den sensorischen Input von vielen Organsystemen verstärkt<sup>1</sup>

Die zentrale Sensibilisierung (CS) ist u. a. gekennzeichnet durch eine erhöhte Schmerz- und Nervenempfindlichkeit (Hyperalgesie und Allodynie). Es handelt sich um einen gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismus bei mehreren, sich überschneidenden Syndromen, wie dem chronischen Erschöpfungssyndrom (CFS), der Fibromyalgie (FMS) und dem Reizdarmsyndrom (RDS). Personen mit einem zentralen Sensibilitätssyndrom können normalerweise harmlose Reize wie Berührung, Wärme, Kälte, Sehen, Geräusche oder Geruch als schädlich empfinden. Chronische nozizeptive Schmerzen und die Kardinalmerkmale von CS sind auch bei neurodegenerativen Erkrankungen häufig anzutreffen. Ebenso wurde eine CS bei MCS nachgewiesen, was nicht überrascht, da diese die Wirkung von TRPV1-Rezeptoren beinhaltet. Das könnte eine Erklärung dafür sein, warum FMS und MCS häufig komorbid sind. Interessanterweise kann bei MCS-Patienten eine erhöhte Hyperalgesie und zeitliche Summierung von Schmerzen beobachtet werden, auch ohne andere komorbide Störungen. Es gibt Hinweise darauf, dass eine Sensibilisierung der TRPA1-Rezeptoren zu einer chemischen Überempfindlichkeit beitragen kann. Somit fördern sowohl TRPV1 als auch TRPA1 eine CS.<sup>1</sup>

*„Die Beweise für eine biologische Ursache für MCS sind solide, wenn man die Funktion der TRPV1- und TRPA1-Rezeptoren berücksichtigt.“ Molot et al. (2023)<sup>25</sup>*

### Körperliche Abwehrmechanismen ggü. Luftschadstoffen<sup>1</sup>

#### 1) Die Atemwege (Respirationstrakt)

- Komponenten der Luftverschmutzung können die Integrität der Tight Junctions stören. Partikel oder ihre Bestandteile gelangen u.U. in darunter liegende Zellen und verursachen oxidativen Stress und Entzündungen.
- Ultrafeine Partikel (UFP) können von der Lunge in den Blutkreislauf aufgenommen werden und potenziell die BHS durchdringen. Darüber hinaus erreichen einige das Gehirn direkt durch neuronalen transsynaptischen Transport (Translokation). Mögliche negative Auswirkungen sind u. a. Entzündungen, oxidativer Stress, Neurodegeneration.

## 2) Die Blut-Hirn-Schranke (BHS)

- Entscheidend für den Schutz des Gehirns vor Stoffwechselabfallprodukten, Toxinen und Xenobiotika.
- Einige Partikel aus dem Blut können sogar durch eine intakte BHS wandern.
- Die Exposition gegenüber Partikeln kann die BHS aber auch schädigen, wodurch sich das Potenzial für eine Exposition des zentralen Nervensystems (ZNS) gegenüber zirkulierenden Xenobiotika (z. B. Umweltschadstoffe, Farbstoffe, Pestizide, chlorierte Lösungsmittel) erhöht.

## 3) Die Entgiftungssysteme

- Manche Menschen verfügen über effektivere Entgiftungssysteme als andere, wodurch sich u.U. die individuellen Unterschiede in der Krankheitsanfälligkeit erklären lassen.
- Bei neurodegenerativen Erkrankungen und MCS sind genetische Polymorphismen, die zu einer weniger effizienten Stoffwechselung und Ausscheidung alltäglicher Umweltschadstoffe führen, häufiger anzutreffen.

## 4) Die TRP-Kanäle (Transient-Potential-Rezeptoren)

- Das ist eine umfangreiche Familie von zellulären Ionenkanälen. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Wahrnehmung von Geschmack, Temperatur, Schmerz uvm. Die Rezeptoren reagieren auf biochemische Stimuli, darunter Mediatoren von Entzündungen und oxidativem Stress. Sie sind grundlegend an der chemischen Wahrnehmung beteiligt (insb. TRPA1 und TRPV1)
- **TRPA1 – Kanal**  
Fungiert als zentraler chemischer Schmerzrezeptor und erfährt eine starke Aktivierung (mechanisch bzw. osmotisch) durch eine Vielzahl von Umweltschadstoffen (z. B. Isocyanate, Schwermetalle, Oxidationsmittel, Styrol, Naphthalin, Formaldehyd, Tabakrauch, VOCs). Bis heute wurden mehr als 130 verschiedene Chemikalien als Aktivoren von TRPA1-Rezeptoren identifiziert. Diese Rezeptoren sind z. B. im Gehirn zu finden (u. a. Hippocampus, Hypothalamus, dem Kortex) und sind in den Endigungen der Riech- und Trigeminusnerven stark ausgeprägt; fettlösliche chemische Reize können so fast direkt eindringen.
- **TRPV1 – Kanal**  
Nimmt Umweltschadstoffe wahr und wird durch verschiedene gängige flüchtige Verbindungen aktiviert (z. B. Toluol, Styrol, Benzol, Ethylbenzol, Aceton, Diethylether, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Formaldehyd) sowie durch Feinstaubbelastung. Eine deregulierte TRPV1-Aktivierung fördert eine Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen und wurde direkt mit dem Zelltod in Verbindung gebracht. Um diese Erregbarkeit zu reduzieren, und die Homöostase der Zellen aufrechtzuerhalten, ist eine strenge Kontrolle des intrazellulären  $Ca^{2+}$ -Spiegels in Neuronen von entscheidender Bedeutung, um Neurodegeneration zu verhindern.

## Teamwork der TRPA1- und TRPV1-Rezeptoren

Die Rezeptoren modulieren gemeinsam die Empfindlichkeit und können sich gegenseitig sensibilisieren. Wenn sie gleichzeitig aktiviert werden, ist die Wirkung unter Umständen synergistisch. Eine wiederholte, chronische Aktivierung von TRPA1- und TRPV1-Rezeptoren kann zu einer Hochregulierung (stärkere zelluläre Reaktion) und Sensibilisierung (Übererregbarkeit, Wahrnehmung sogar unerschwelliger oder allgemein harmloser Reize als schädlich) führen. Je ausgeprägter der oxidative Stress und die systemische Entzündung, desto intensiver werden diese Rezeptoren hochreguliert. Geschieht dies im Doppelpack, führt das sowohl zu einer Herabsetzung der Reaktionsschwelle als auch zu einer Steigerung der Reaktionsstärke und -dauer.<sup>1</sup> TRPV1 und TRPA1 sind Kalziumkanäle, die, wenn sie stimuliert werden, den transmembranen Eintritt von Kalziumionen ( $Ca^{2+}$ ) in Zellen erleichtern. Diese Ionen sind entscheidend für die Erregbarkeit der Zellen. Eine Überaktivierung dieser Kanäle kann zu erhöhten intrazellulären  $Ca^{2+}$ -Spiegeln führen (mitochondriale Schäden, Apoptose).<sup>1</sup>

MCS-Patienten können TRPV1- und/oder TRPA1-Polymorphismen aufweisen, die sie dazu prädisponieren, eine Sensibilisierung bezüglich Schadstoffbelastungen und Gerüchen zu entwickeln. Es wurden genetische Mutationen in TRPV1 und TRPA1 gefunden, die mit einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Chemikalien sowie einer gesteigerten Wahrnehmung von Geruchsreizen einhergehen, die wahrscheinlich auch trigeminal bedingt sind. Die meisten Geruchsstoffe stimulieren den Trigeminusnerv, wobei Reize über die Atemwege oder die Augen wahrgenommen werden.<sup>1</sup> Laut Miller ist bei MCS u. a. die Trigeminusneuralgie häufiger Ausdruck des Toleranz-Verlustes des neurologischen Systems gegenüber chemischen Stoffen.<sup>14</sup> TRPV1-Rezeptoren sind hitzeempfindlich und reagieren auf Capsaicin. MCS-Patienten zeigen durchweg eine TRPV1-Empfindlichkeit bei der Inhalation von Capsaicin, das ein zuverlässiges klinisches Analyseinstrument mit guter Kurz- und Langzeitreproduzierbarkeit ist. TRPA1 ist der vielseitigste bekannte Sensor für Chemikalien. Auch wenn sich in der MCS-Literatur der Fokus bislang verstärkt auf die Sensibilisierung der TRPV1-Rezeptoren richtete, ist klar, dass diese beiden Rezeptoren häufig gemeinsam aktiviert werden und bei Stimulation entsprechende Reaktionen auslösen. Sie sind in der Lage sich zu einer komplexen Einheit zu verbinden (das ist die Struktur, die am häufigsten aktiviert wird, wenn sie in vitro mit Chemikalien in Kontakt kommen). Die nachgewiesene Sensibilisierung der TRPV1- und TRPA1-Rezeptoren bei MCS liefert die Erklärung für die Vielzahl der, strukturell nicht verwandter, Chemikalien, auf die diese Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen beobachten. Zum Schweregrad einer MCS tragen unter Umständen die Koexpression von TRPA1 und TRPV1 bei sowie die Bildung komplexer Einheiten.<sup>1</sup>

## Vergleich von Neurodegeneration und MCS<sup>1</sup>

Die größten Risiken für das ZNS bei chronischer Luftverschmutzung sind die Entwicklung von neurodegenerativen Erkrankungen und/oder MCS. Es gibt sowohl ähnliche als auch unterschiedliche assoziierte Expositionen sowie genetische, pathophysiologische und klinische Merkmale von neurodegenerativen Erkrankungen und MCS.



**Folgende gemeinsame Merkmale sind erkennbar:**

- Negative Auswirkungen chemischer Luftschadstoffe je nach Genotypen für Entgiftung
- Dysfunktionale BHS
- Schädlicher Einfluss auf zellulärer Ebene, einschließlich oxidativem Stress
- Systemische Entzündungen
- Offensichtliche Beteiligung der TRPV1- und TRPA1-Rezeptoren an der Krankheitsentwicklung
- Veränderungen der polymodalen TRPA1- und TRPV1-Rezeptorfunktionen
- Hyperalgesie und Allodynie (begünstigt durch die Hochregulierung dieser Rezeptoren)
- Chronische Schmerzen
- Zentrale Sensibilisierung

Trotz möglicher überschneidender Expositionsfaktoren und Mechanismen gibt es keine stichhaltigen veröffentlichten Belege für eine Komorbidität von Neurodegeneration mit MCS. Allerdings haben Menschen mit MCS laut „Statistics Canada“ eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, an Alzheimer oder einer anderen Demenz zu erkranken.

**Folgende unterschiedliche Merkmale sind erkennbar:**

- MCS-Patienten weisen im Gegensatz zu neurodegenerativen Erkrankungen keinen Verlust der Gehirnmasse auf.
- MCS-Betroffene leiden nachweislich unter einer Störung der Geruchsverarbeitung.
- Neurodegenerative Störungen beginnen schleichend. MCS kann sich im Rahmen einer langfristigen oder akuten Exposition entwickeln.
- Während Neurodegeneration oft mit dem Verlust des Geruchssinnes einhergeht, klagen MCS-Kranke i.d.R. über eine ausgeprägte Geruchsüberempfindlichkeit (Reduzierung der Reizschwelle, Steigerung der Reaktionsbereitschaft gegenüber einer schädlichen Stimulation).
- Die Fähigkeit, flüchtige Chemikalien zu erkennen und darauf zu reagieren, wird bei MCS-Betroffenen sowohl durch das olfaktorische als auch durch das trigeminale System vermittelt, die zusammenwirken. (Wahrscheinlich ist das olfaktorische System bei Neurodegeneration geschädigt und der Trigeminusnerv bei MCS überempfindlich, was unterschiedliche Auswirkungen auf die olfaktorische Verarbeitung hat.)
- Verschiedenartige Reaktionen der TRPV1- und TRPA1-Kanäle.
- Symptomatische Reaktionen auf niedrige Dosen chemischer Exposition (unterhalb toxischer Schwellen) werden nur von Menschen mit MCS berichtet. (Womöglich spiegelt sich hier der Phänotyp der Rezeptoren wider).

**Ein möglicher Behandlungsansatz der Geruchsüberempfindlichkeit erfordert weitere Studien<sup>3</sup>**

Palmieri et al. haben in ihrer Übersichtsarbeit hervorgehoben, dass Pestizide, Metalle und Umweltverschmutzung eine wichtige Rolle bei MCS spielen, insbesondere im Hinblick auf ihre Auswirkungen auf das Geruchssystem. Aus diesem Grund kann ihrer Meinung nach neben einem Ansatz, der auf der Vermeidung der Umweltexposition beruht, die lokale Behandlung der Riechschleimhaut mit Antioxidantien oder anderen Wirkstoffen wie Carnosin, reduziertem Glutathion und Hyaluronsäure (HS) eine sinnvolle Behandlungsstrategie sein, auch wenn weitere Studien zur Analyse ihres Wirkmechanismus erforderlich sind. Diese Behandlungen, allein oder in Kombination, könnten die Wiederherstellung des Neurotransmitter-Gleichgewichts im Riechbereich nach Meinung der Wissenschaftler unterstützen, was sich auf die subkortikalen und kortikalen Bereiche auswirken kann, die über das Riechsystem verbunden sind.<sup>3</sup> Die intranasale Verabreichung von HS zur Linderung der Geruchssymptome bei MCS waren Gegenstand einer weiteren Studie:<sup>3,15</sup>

- Die Wirkung von intranasal verabreichter HS auf die Geruchsschwelle und die Lebensqualität von MCS-Patienten wurde an zwei Gruppen von MCS-Patienten untersucht (Behandlung mit einem HS- oder Kochsalz-Nasenspray).
- Beide Gruppen wurden vor und 30 Tage nach der Behandlung mittels des Sniffin-Batterie-Stick-Tests (SST), des Fragebogens zur Geruchsstörung (QOD) und der Zung-Angst-Skala (SAS-Angsttest) untersucht.
- Die Studiengruppe verzeichnete nach einem Monat in der HS-Gruppe eine Verringerung der Geruchswahrnehmung und eine Verbesserung des QOD und der SAS. Daher könnte die intranasale Verabreichung von HS eine wirksame Behandlungsoption zur Linderung von Geruchssymptomen bei MCS darstellen.

Glutathion kann als intranasales Spray verabreicht werden, um das ZNS-Gewebe zu erreichen. In einer Studie wurden Verträglichkeit, Wirkung und Nebenwirkungen u.a. von Patienten mit MCS, Allergien, Borreliose und Parkinson bewertet: 80 % der Probanden hielten die Behandlungsform für wirksam, ohne dass es zu nennenswerten Nebenwirkungen kam. Die Studiengruppe regt diesbezüglich weitere Untersuchungen an.<sup>3</sup>

**Den Erkenntnisstand der Wissenschaft nutzen**

Die starke Korrelation zwischen kognitivem Abbau bzw. MCS und Luftschadstoffen ist vielfach belegt. Menschen mit Asthma oder Migräne weisen ebenfalls eine hohe Empfindlichkeit z.B. gegenüber chemischen Gerüchen auf. Beide Erkrankungen werden gleichfalls durch Schadstoffe wie Feinstaub, Stickstoffdioxid, Ozon und Kohlenmonoxid begünstigt. Darüber hinaus sind TRPV1- und TRPA1-Kanäle auch an ihren Auslösemechanismen beteiligt. Es wurde wiederholt nachgewiesen, dass bei Exposition gegenüber einem breiten Spektrum allgegenwärtiger Schadstoffe in Innenräumen und im Freien oxidativer Stress entsteht. Zusammen mit den eng damit verbundenen systemischen Entzündungen spielt er eine Schlüsselrolle bei der Vermittlung gefährlicher Auswirkungen von Umweltstressoren. Die körperlichen Abwehrreaktionen gegenüber Luftschadstoffen stellen

einen wichtigen Faktor dar zur Vermeidung chronischer und umweltbedingter Erkrankungen. Denn insbesondere wenn die Schutzmechanismen unzureichend oder überlastet sind, kann die Luftverschmutzung das ZNS über eine Vielzahl von zellulären, molekularen und entzündlichen Pfaden beeinflussen.<sup>1</sup>

Aber auf die menschliche Gesundheit wirken sich unbestritten auch die Art und Menge von Schadstoffen aus. Deren Reduzierung – auch in Innenräumen – ist somit von entscheidender Bedeutung. Während die verkehrsbedingte Luftverschmutzung schon eingedämmt werden konnte, nehmen andere und unterschätzte Schadstoffquellen zu. Vielen Verbrauchern ist z. B. nicht bewusst, dass hierzu auch die meisten Duftstoffe zu zählen sind. McDonald et al. zeigen in ihrer Studie (2018)<sup>16</sup> auf, dass die Chemikalien-Belastungen (aus z. B. Pestiziden, Beschichtungen, Druckfarben, Klebstoffen, Reinigungsmitteln und Körperpflegeprodukten) so zugenommen haben, dass diese VOCs inzwischen für die Hälfte der VOC-Emissionen verantwortlich sind. Die Verwendung duftstofffreier Produkte und Einführung duftstofffreier Konzepte,<sup>17</sup> z. B. in Gesundheitseinrichtungen, könnten also bereits einen wertvollen Beitrag für eine gesündere Luftqualität leisten. Und die Barrierefreiheit für Menschen mit einer Duftstoffunverträglichkeit verbessern.<sup>18,19</sup> Parfümierte Konsumgüter sind auch bereits in den Fokus der US-Regulierungsbehörden gerückt (CARB 2019, Kalifornische Verbrauchsgütervorschriften).<sup>20,21</sup> Schadstoffbelastungen der Außenluft und in Innenräumen waren 2019 für etwa 12 % aller globalen Todesfälle mit verantwortlich.<sup>22</sup>

Mit Blick auf die Patientengruppe MCS-Betroffener sollte deren Zuwachsrate alarmieren: Laut US-Prävalenzstudien ist binnen eines Jahrzehnts eine Steigerung um das Dreifache zu verzeichnen.<sup>23</sup> Der Zuwachs dürfte resultieren aus echtem Prävalenzanstieg und zunehmender Diagnosekompetenz. In der wissenschaftlichen Gemeinschaft besteht ein überwältigender Konsens darüber, dass MCS-Patienten eindeutig beeinträchtigt sind, und dass viele von ihnen funktionell behindert sind.<sup>24</sup> Die Studiengruppe um Molot fordert in ihrer aktuellen Veröffentlichung (2023) dazu auf, endlich den Stand der Wissenschaft zu übernehmen:<sup>25</sup>

*„Es ist falsch, die Existenz von MCS als eigenständiges medizinisches Leiden oder Syndrom zu leugnen.“* Molot et al. (2023)<sup>25</sup>

**Autoren:**

Dr. med. Katja Ovenhausen  
 FÄ für Psychiatrie, Ärztin für Naturheilverfahren, Ernährungs- und Umweltmedizin  
 www.dr-ovenhausen.de  
 E-Mail: ovenhausen@gmail.com

Prof. Dr. med. dent. Dr. h. c. Ottaviano Tapparo  
 Konsiliararzt und Dozent Zahnärztliche Chirurgie  
 www.tapparo.com  
 E-Mail: info@tapparo.de

Heidi Wagner, MCS-Selbsthilfegruppe Rosenheim  
 www.mcs-rosenheim.de  
 E-Mail: shg@mcs-rosenheim.de

	Neurodegeneration	Multiple chemical sensitivity
Air pollution exposure	✓	✓
Genotype for detoxification	✓	✓
Oxidative stress	✓	✓
Systemic inflammation	✓	✓
Disruption of BBB	✓	✓
Chronic pain	✓	✓
Central sensitization	✓	✓
Decreased cognition	✓	✓
Loss of brain mass	✓	None
Olfactory dysfunction	Loss of function	Dysfunctional processing
Trigeminal dysfunction	None	✓
TRPV1 upregulation	✓	✓
TRPA1 upregulation	✓	✓
TRPV1 chemical sensitivity	None	✓
TRPA1 chemical sensitivity	None	✓
Onset with chemical exposure	Insidious	✓
Low vitamin D	✓	Unknwon
Protein kinase activity	✓	Unknown

Tab. 1: Vergleich genetischer, pathophysiologischer und klinischer Merkmale von Neurodegeneration und MCS, die mit einer Luftschadstoffexposition in Verbindung stehen<sup>1</sup>

**Quellen**

- 1 Molot J. et al. (2021 online, 2022 print): Neurological susceptibility to environmental exposures: pathophysiological mechanisms in neurodegeneration and multiple chemical sensitivity. *Rev Environ Health*; 37(4): 509-530 <https://doi.org/10.1515/reveh-2021-0043>, PMID: 34529912, übersetzte Auszüge gem. Open Access Lizenz <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
- 2 Mitro SD et al (2016): Consumer Product Chemicals in Indoor Dust: A Quantitative Meta-analysis of U.S. Studies. *Environ. Sci. Technol.* 50, 19, 10661-10672, Publication Date: September 14, <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b02023>, Copyright © 2016 American Chemical Society
- 3 Palmieri B. et al (2020 online, 2021 print): The role of sensory and olfactory pathways in multiple chemical sensitivity. *Rev Environ Health* 36 (3):319-326 <https://doi.org/10.1515/reveh-2020-0058> , PMID: 33070122, übersetzte Auszüge gem. Open Access Lizenz <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
- 4 Tapparo O, Wagner H.(2022): „Multiple Chemikalien-Sensitivität (MCS): Italienischer Expertenconsens zur klinischen und therapeutischen Behandlung. *umwelt · medizin · gesellschaft*; 35(2): 37-40
- 5 Ärztinformation in Abstimmung mit dem dbu [https://www.mcs-cfs-initiative.de/Arzteinfo\\_MCS.pdf](https://www.mcs-cfs-initiative.de/Arzteinfo_MCS.pdf)
- 6 Micarelli, A. et al. (2020): Olfactory-Related Quality of Life in Multiple Chemical Sensitivity: A Genetic-Acquired Factors Model. *Int. J. Mol. Sci*; 21(1): 156 <https://doi.org/10.3390/ijms21010156>
- 7 Hill HU, Huber W, Müller KE (2010): Multiple Chemikalien-Sensitivität: Ein Krankheitsbild der chronischen Multisystemerkrankungen. Aachen: Shaker Verlag
- 8 McKeown-Eyssen et al. (2001): Multiple chemical sensitivity: discriminant validity of case definitions. *Arch Environ Health*; 56: 406-12 <https://doi.org/10.1080/00039890109604475>
- 9 Orriols R et al. (2009): Brain dysfunction in multiple chemical sensitivity. *J Neuro Sci*; 287:72–8 <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.09.003>
- 10 Viziano A. et al. (2018): Perspectives on multisensory perception disruption in idiopathic environmental intolerance: a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health*; 91:923-35 <https://doi.org/10.1007/s00420-018-1346-z>
- 11 Azuma K. et al. (2019): Chemical intolerance: involvement of brain function and networks after exposure to extrinsic stimuli perceived as hazardous. *Environ Health Prev Med*; 24:61 <https://doi.org/10.1186/s12199-019-0816-6>
- 12 Azuma K. et al. (2015): Assessment of cerebral blood flow in patients with multiple chemical sensitivity using near-infrared spectroscopy–recovery after olfactory stimulation: a case-control study. *Environ Health Prev Med*; 20:185-94 <https://doi.org/10.1007/s12199-015-0448-4>
- 13 Haghshenas Bilehsavar S. et al. (2023): Imbalanced brain connectome: A possible link behind functional somatic disorders, multiple chemical sensitivity, and long COVID patients. *Journal of Psychosomatic Research*; Volume 169 <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2023.111268>, (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022399923001253>)
- 14 Miller CS (2001): Toxicant-induced loss of tolerance. *Addiction*; 96(1): 115-37 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1360-0443.2001.9611159.x>
- 15 Alessandrini M et al. (2013): Intranasal administration of hyaluronan as a further resource in olfactory performance in multiple chemical sensitivity syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol*; 26:1019–25 <https://doi.org/10.1177/039463201302600424>
- 16 McDonald BC et al. (2018): Volatile chemical products emerging as largest petrochemical source of urban organic emissions. *Science*; 359: 760-764 DOI:10.1126/science.aag0524, <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aag0524>
- 17 YouTube „Düfte als unsichtbare Barrieren - Duftbarrieren (Teil 2, Barrierefreiheit)“, <https://www.youtube.com/watch?v=Pe2YuY45zZg>
- 18 Pleschka S. (2022): Interview „Gefährdende Duftstoffe als unsichtbare Barrieren“. *umwelt medizin gesellschaft* 35(4): 38-41
- 19 Klaschka U. (2023): Interview „Plädoyer für mehr Duftstofffreiheit“. *umwelt medizin gesellschaft* 36(2): 29-23
- 20 Steinemann A (2020): The fragranced products phenomenon: air quality and health, science and policy. *Air Qual Atmos Health*; 14: 235-243 <https://doi.org/10.1007/s11869-020-00928-1>, Open Access <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
- 21 California Air Resources Board 2019 [https://ww2.arb.ca.gov/sites/default/files/2020-08/v3\\_ADA\\_Regs-all\\_8-31-2020.pdf](https://ww2.arb.ca.gov/sites/default/files/2020-08/v3_ADA_Regs-all_8-31-2020.pdf)
- 22 UBA (2021): Stellungnahme: WHO-Luftqualitätsleitlinien 2021. <https://www.umweltbundesamt.de/themen/stellungnahme-who-luftqualitaetsleitlinien-2021>
- 23 Steinemann A (2018): National Prevalence and Effects of Multiple Chemical Sensitivities. *J Occup Environ Med*; 60(3):e152-e156 <https://doi.org/10.1097%2FJOM.0000000000001272> , PMID: 29329146; PMCID: PMC5865484, Auszug und Übersetzung gem. Open Access Lizenz <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>
- 24 Bolt H, Kiesswetter E (2002): Is multiple chemical sensitivity a clinically defined entity? *Toxicology Letters*; Volume 128, Issues 1–3, Pages 99-106 [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(01\)00537-9](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(01)00537-9), <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378427401005379>
- 25 Molot J. et al. (2023): Multiple chemical sensitivity: It’s time to catch up to the science. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Volume 151, 2023, 105227 <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105227>, Zitate aus der Veröffentlichung

**Ergänzende Literatur**

- Heuser G. et al. (1992): Diagnostic Markers of Multiple Chemical Sensitivity. Addendum to biologic markers in immunotoxicology. Washington DC; 117-138 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK234795/>
- Masri S, Miller CS et al. (2021): Toxicant-induced loss of tolerance for chemicals, foods, and drugs: assessing patterns of exposure behind a global phenomenon. *Environ Sci Eur*; 33, 65 <https://doi.org/10.1186/s12302-021-00504-z>
- Pall ML (2007): Explaining ‚Unexplained Illnesses‘: Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, Post-Traumatic Stress Disorder, and Gulf War Syndrome. Routledge Verlag/CRC Press
- Tuuminen T, Antila E (2018): Multiple Chemical Sensitivity: the disease is tangible – the reactivity is physiological, LAP LAMBERT Academic Publishing
- Pall ML (2009): Multiple Chemikaliensensitivität: Toxikologie- und Sensitivitätsmechanismen, siehe <https://www.i-gap.org/app/dokumente/MCS-Text%20-Martin-PallARG.pdf>