

Aerotoxisches Syndrom: Grundlagen, Pathophysiologie und Therapie mit der Therapeutischen Apherese

Richard Straube, Klaus Bolst, Hans-Peter Donate

In letzter Zeit wurden mehrmals Zwischenfälle in der zivilen Luftfahrt infolge eines Aerotoxischen Syndroms bekannt, was auf sog. „Bleed Air“, die Kontamination der Anzapfluft aus den Flugzeugturbinen mit dem Stoff Trikresylphosphat, der als Kühl- und Schmiermittel dient, zurückzuführen ist. Diese Arbeit stellt detailliert die Grundlagen des Aerotoxischen Syndroms, die pathophysiologischen Folgen und die Behandlungsmöglichkeiten dar.

Das Aerotoxische Syndrom ist zurückzuführen auf einen Konstruktionsfehler aller seit den 1960iger-Jahren neu konstruierten Flugzeugen mit Ausnahme der Boeing 787.

Mittlerweile wurden in der Internationalen Apherese-Station des INUS Medical Center AG/Cham (Oberpfalz/Bayern) insgesamt acht Patienten mit gesichertem Aerotoxischen Syndrom behandelt. Allen gemeinsam waren die Berufsunfähigkeit durch

a. chronisches Erschöpfungssyndrom, sowie

b. ausgeprägte, mit konservativen Methoden der *medicina ex cathetra* nicht behandelbare oder linderbare Symptome wie Parkinson Syndrom, inflammatorische periphere Polyneuropathie, klinisches Bild des Schlaganfalles, Depressionen, signifikante Lebereinsuffizienz mit Synthesestörungen.

Diese Fälle werden in einer kleinen fallkontrollierten Studie zusammengefasst und die gewonnenen Ergebnisse unter der Therapie Membrandifferentialfiltrationsapherese (MDF) dargestellt. Sie dienen als Ausgangspunkt für weitere therapeutische Studien.

Schlüsselwörter: Aerotoxisches Syndrom, Biofilme, Feinstäube, Trikresylphosphat, Organophosphate, nitrosativer Stress, oxidativer Stress, genetische Polymorphismen in Phase I und II der zellulären Entgiftungskaskade, Membrandifferentialfiltrationsapherese, Doppelmembranfiltrationsapherese, Therapeutische Apherese, chronisches Erschöpfungssyndrom, Parkinson Syndrom, chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, Leberinsuffizienz, Schlaganfall, Depression.

Einleitung

In letzter Zeit wurden mehrmals Zwischenfälle in der zivilen Luftfahrt infolge eines Aerotoxischen Syndroms bekannt:

- 2010: Beinahe-Absturz infolge „Bleed Air“ am Flughafen Köln, wurde erst im September 2012 publik,
- 01.10.2012 Ryanair Boeing 737 in Bremen (keine Notlandung),

- 10.02.2013 British Airways Boeing 777, Notlandung durch Co-Pilot nur mit „Quick Donning Mask“ möglich,
- 17.02.2013 zweite Notlandung wegen Fume Event einer British Airways Boeing 747 in 11 Tagen.

Das Schadensausmaß des betroffenen Flug- und Flugbegleitpersonals wird dabei offenkundig genauso verschwiegen wie die

Abstract

Aerotoxic Syndrome: Background, Pathophysiology, and Treatment with Therapeutic Apheresis

This work will form the basis of the detailed Aerotoxic syndrome, the pathophysiological consequences and modern treatment options. At the same time attention is drawn to the fact that the Aerotoxic Syndrome, as we know it is due to a design flaw of all aircraft after 1958 and is not resolved until today. Moreover, possibilities of avoiding the Aerotoxic syndrome are presented.

The work includes the possibilities of treatment by therapeutic apheresis and the mechanisms of action of the same on the current knowledge state of the toxin problem with Aerotoxischem syndrome, classically, is it by 3 pilots, 3 flight attendant, and 2 frequent flyer, the direct and documented contact during their service with Bleeding Air had. Meanwhile, the INUS Medical Center Ltd./Cham (Oberpfalz/Bavaria) a total of 8 patients were treated with secure Aerotoxic syndrome in International Apheresestation. All together were the disability by a) chronic fatigue syndrome, b) pronounced with conservative methods of *medicina ex cathetra* not treatable or improvable symptoms such as Parkinson's disease, inflammatory peripheral polyneuropathy, clinical picture of stroke, depression, and significant liver insufficiency with synthesis problems.

These cases are summarized in small case-control study and the results obtained during therapy Membrane Differential-filtration Apheresis (MDF) and are presented as a starting point for further therapeutic studies and insights on the molecular mechanisms of Aerotoxic syndrome with MDF.

Key words: Aerotoxic Syndrome, biofilms, particulates, tricresyl phosphate, organophosphates, nitrosative stress, oxidative stress, genetic polymorphisms in phase I and II of the cellular detoxification cascade, Membrane Differentialfiltration Apheresis, Double Membranfiltration Apheresis, Therapeutic Apheresis, Chronic Fatigue Syndrome, Parkinson's disease, Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, hepatic insufficiency, stroke, depression.

Tatsache, dass der Schaden an Passagieren bis heute nicht erfasst und auch nicht verfolgt wird.

Im Folgenden sollen detailliert die Grundlagen des Aerotoxischen Syndroms, die pathophysiologischen Folgen und die modernen Behandlungsmöglichkeiten dargestellt werden. Darüber hinaus werden Möglichkeiten der Vermeidung des Aerotoxischen Syndroms vorgestellt.

Begriff des Aerotoxischen Syndroms

Der Begriff wurde erstmals 1999 von den Ärzten Dr. Harry Hoffman, Professor Chris Winder und Jean Christophe Balouet Ph.D. geprägt und in der Folge u.a. auf internationalen Kongres-

sen eingeführt (BALOUET et al. 1999, WINDER & BALOUET 2000). Er definiert klinische Bilder, die im unmittelbaren Kontakt mit sog. "Bleed Air" entstehen. Als „Bleed Air“ bezeichnet man die Kontamination der Anzapfluft aus den Flugzeugturbinen mit dem Stoff Trikresylphosphat, der als Kühl- und Schmiermittel dient. Hinzu kommen aber noch weitere Belastungen, die das Aerotoxische Syndrom zu einem Symptomenkomplex der besonderen Art werden lassen; insgesamt konnten mittlerweile 200 Substanzen ermittelt werden¹.

Unterschieden werden Symptome, die bei akuter Belastung (Bleed Air im Cockpit) und bei Exposition unter Langzeitexposition des Fluggersonals auftreten. Hierunter dürften insbesondere auch die Vielflieger unter den Passagiere leiden. Da diese noch weniger als das Personal untersucht werden, werden insbesondere etwaige Spätfolgen unerkannt bleiben.

Bedeutsam sind weitere die Gesundheit beeinträchtigende Belastungen, z.B. mit

- Insektiziden, welche vorschriftsmäßig nach der Landung in der gesamten Flugzeugkabine ausgebracht werden müssen (betrifft Transkontinentalflüge aus den Tropen für Hin- und Rückflug),
- Ausdünstungen aus den Kunststoffverkleidungen,
- Ausdünstungen aus Biofilmen (Bakterien, Pilze und Viren), die sich hinter den Flugzeugverkleidungen verbergen. Allein diese Biofilme machen ein Flugzeug im Laufe seines Dienstlebens um ca. 150 kg schwerer.

Zur Chemie des Trikresylphosphat

Trikresylphosphat ist ein Organophosphat und somit chemisch mit Kampfstoffen und dem Insektizid E 605 verwandt (Abb. 1). Wie letzteres führt es im Körper zu einer Störung des Transmitterhaushaltes an den Muskelzellen; seine Abbauprodukte sind hoch neuro- und lebertoxisch.

Chemische Grundlagen der Trikresylphosphate:

- Gruppe chemischer Verbindungen, die in mehreren unterschiedlichen Isomeren auftritt (Position der Methylgruppe veränderlich),

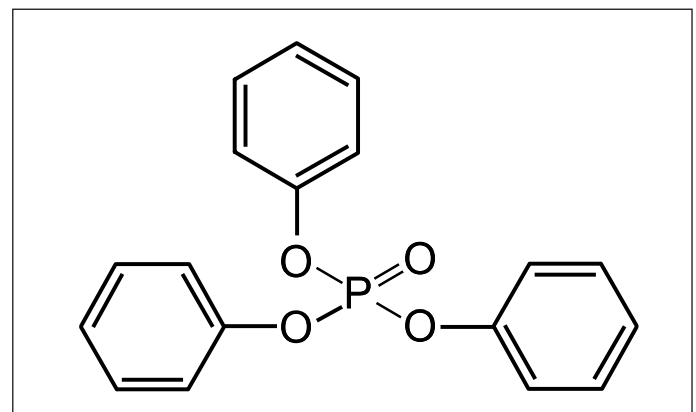


Abb. 1: Strukturformel der Trikresylphosphate

1) siehe auch die Webseite der Aerotoxic Association: www.aerotoxic.org.

| Flughafen | Flugbewegungen pro Jahr | Flugbewegungen pro Tag | Fälle pro Tag |
|---|-------------------------|------------------------|------------------------|
| Statistik Deutschland | | | |
| Frankfurt | 486.000 | 133 | 0,67 |
| Düsseldorf | 229.000 | 627 | 0,31 |
| München | 432.000 | 1.184 | 0,59 |
| <i>Summe</i> | <i>1.147.000</i> | <i>3.142</i> | <i>1,57</i> |
| Statistik der weltgrößten 46 Flughäfen | | | |
| | 18.909.227 | 51.806 | 25,90 Prozent: 0,05 |

Tab. 1: Statistik Deutschland: 1 Fall pro 2000 Starts und Landungen
Die 3 größten Flughäfen in Deutschland haben pro Jahr zusammen ca. 1.150.000 Flugbewegungen, das sind ca. 3.100 Flugbewegungen pro Tag und mindestens ein Fall pro Tag (an 3 Flughäfen).

Statistik der weltweit größten Flughäfen: Bei knapp 52.000 Flugbewegungen am Tag kommt es zu 26 Fällen von Ölgeruch in der Flugzeugkabine, d.h. bei 0,05 Prozent der Flugbewegungen kommt es zu solchen Vorfällen. Bei angenommenen 100 Personen pro Flug sind das 2.600 mögliche Opfer.

(Quellen: http://de.wikipedia.org/wiki/Liste_der_Verkehrsflugh%C3%A4fen_in_Deutschland, http://www.duesseldorf-international.de/dus/daten_zahlen/, <http://www.umweltrundschau.de/cms/the-news/597-vergiftungen-von-crews-und-passagieren-pestizide-a-tcp-giftstoffe-in-flugzeugen-?start=3>,

- Phosphorsäureester der Kresole (Stoffgruppe aromatischer Verbindungen),
- Chemische Zusammensetzung $C_{21}H_{21}O_4P$,
- Charakteristischer unangenehmer, meist knoblauchartiger Geruch.

Zur Ursache und Häufigkeit des Aerotoxischen Syndroms

Als Ergebnis der Statistik 2008 kann festgehalten werden, dass weltweit bei 77 Millionen Flugbewegungen auf ca. 1100 internationalen Flughäfen mit täglich ca. 100 Vorfällen von kontaminierter Kabinenluft gerechnet werden muss, wobei es dann pro Tag zu der Welt zwei schwerwiegenden Fällen von Aerotoxischem Syndrom kommen könnte (Tab. 1). So mancher „unklare Flugzeugabsturz“, der als menschliches Versagen deklariert wird, dürfte auf das Auftreten von Bleed Air und dem Versagen der Sauerstoffeinrichtung im Cockpit zurückzuführen sein (Abb. 2 und 3). Nach unseren Erfahrungen in der Anamnesenerhebung der betroffenen Patienten können durchaus auch Wartungsfehler am Boden eine entscheidende Rolle bei dem Auftreten von Bleed Air spielen, die aber erst sehr viel später aufgedeckt werden. Darüber hinaus spielen auch andere mit dem Flug und Flugzeug zusammenhängende Faktoren eine Rolle, die nach ICD10 eindeutig einzuordnen sind und für die Berufsgenossenschaften in Deutschland relevant sind (siehe weiter unten Tab. 7). So spielen das Ausbringen von Insektiziden kurz vor der Landung über das Lüftungssystem eine wichtige Rolle, sowie auch Abrieb von Nanopartikeln in der Anzapfluft aus Aluminium und Beryllium. Nicht unbeträchtlich ist auch der Einfluss der ionisierenden Höhenstrahlung, die über Nordpolarrouten einer Radikalen-Belastung von 120 Zigaretten, in derselben Zeit geraucht, entspricht.

| Flugzeugtyp | Vorfälle | % |
|-----------------|--------------|------------|
| Airbus A300 | 1 | 0,09 |
| Airbus A319 | 48 | 4,57 |
| Airbus A320 | 65 | 6,19 |
| Airbus A321 | 7 | 0,67 |
| Airbus A330 | 1 | 0,09 |
| Airbus A340 | 2 | 0,19 |
| ATR 42 | 1 | 0,09 |
| BAe 146/RJ | 233 | 22,19 |
| BAe ATP | 16 | 1,53 |
| Boing 737 | 45 | 4,29 |
| Boing 747 | 15 | 1,43 |
| Boing 757 | 444 | 42,29 |
| Boing 767 | 9 | 0,86 |
| Boing 777 | 28 | 2,67 |
| Dash 8 | 22 | 2,10 |
| Cessna CB560XL | 1 | 0,09 |
| Concorde | 3 | 0,29 |
| Dornier 328 | 2 | 0,19 |
| Douglas DC 10 | 1 | 0,09 |
| Embraer 145 | 93 | 8,86 |
| Fokker F70/F100 | 4 | 0,38 |
| Hawker HS125 | 1 | 0,09 |
| Lockheed L-188 | 1 | 0,09 |
| Saab 2000 | 2 | 0,19 |
| Saab 340 | 3 | 0,29 |
| Unknown Type | 2 | 0,19 |
| <i>Total</i> | <i>1.050</i> | <i>100</i> |

Tab. 2: Fälle von kontaminierter Kabinenluft in Großbritannien (MICHAELIS 2010).

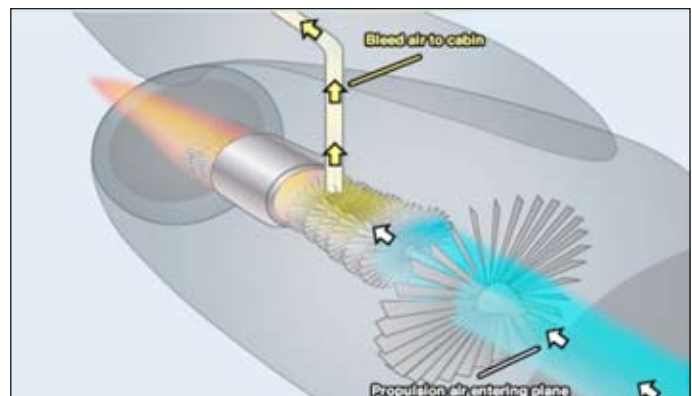


Abb. 2: Lufteinlass (Zapfluft) an der Turbine (Quelle: www.eideard.com).
Am Boden und während des Starts wird die Klimaanlage durch die Hilfswerke betrieben. Die Umschaltung auf die Haupttriebwerke erfolgt nach dem Start.

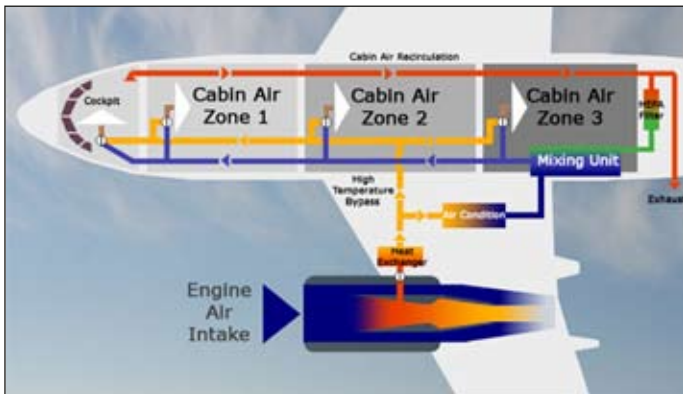


Abb. 3: Zirkulation der Kabinenluft in Passagierflugzeugen (<http://www.lufthansa-technik.com/cabin-air-circulation>).



Abb. 4: Luftversorgung im Flugzeug
Die Entnahme der Kabinenluft vor den 1960er-Jahren erfolgte außerhalb der Turbinen. Die Verlegung hatte rein aerodynamische Gründe. Letztes Flugzeug ohne Zapfluft war die Douglas DC-8 (1958-1972) (Foto: Mike Vallentin). Die Boeing 787 „Dreamliner“ ist zur Zeit das einzige moderne Flugzeug, was ohne Bleed Air System auskommt (Foto: Spacaero2 2011).

In Deutschland werden die Fälle von kontaminierter Kabinenluft zwar beim Luftfahrt-Bundesamt (LBA) erfasst, aber nicht veröffentlicht. In England gibt es eine solche öffentliche Liste, die die Fälle dem jeweiligen Flugzeugtypen zuordnet (Tab. 2, Abb. 4).

Zur Klinik des Aerotoxischen Syndroms

Neben den akuten zählen auch chronische Krankheitsbilder hinzu (Tab. 3).

Ein weiterer toxischer Faktor sind neben Trikresylphosphat die bei bzw. vor jeder Landung unbemerkt versprühten Insektizide bei Flügen aus den Tropen nach USA und Europa. Und eine weitere unbemerkte Gefahr: Biofilme im Flugzeugkörper. Es ist bekannt, dass ein Flugzeug am Ende seines Dienstlebens ca.100-150 kg schwerer ist, als zu Dienstbeginn. Schuld daran ist der Umstand, dass ein Flugzeugkörper ein geschlossener Metall-Zylinder ist, und eine Vielzahl von ventilatorischen Toträumen besitzt, besonders hinter den Innen-Verkleidungen.

Hier können eine Vielzahl von Bakterien und Schimmelpilzen eine besondere Lebensgemeinschaft bilden: den Biofilm. Biofilme könne ausgasen, d.h. Stoffwechselprodukte und vor allen Dingen Sporen von Schimmelpilzen belasten die Kabinenluft, da diese

Partikel von der Größenordnung den Nanopartikeln zuzuordnen sind und sowohl tief in die Atemwege als auch die Haut durchdringen können. Diese können Vergiftungen hervorrufen. Ihre Entgiftung obliegt dem individuellen Entgiftungsvermögen und dem individuellen Entzündungskostüm (= genetischer Entzündungsgrad) des Menschen.

Auf welche Faktoren nimmt die Therapeutische Apherese Einfluss?

Der erste und wichtigste Effekt der Apherese besteht in der Wiederherstellung und Optimierung der Rheologie und somit der Sauerstoffversorgung geschädigter und entzündeter Gewebe. Es ist erwiesen und im Experiment bestätigt, dass in geschädigten Geweben sich der Sauerstoffpartialdruck um bis zu 50 % im Vergleich zum Ausgangswert bereits nach der Durchführung einer einzigen Apherese verbessert (KLINGEL et al. 2002, 2003). Dabei werden zusätzlich proinflammatorische und rheologisch wirksame Moleküle wie Fibrinogen und alpha2 Makroglobulin und proinflammatorisch wirksame oxidierte Lipoproteine reduziert. Gleichauf ist die Reduktion des C-Reaktiven Proteins als eigenständiger cardiovascularer und organotoxischer Risikofaktor pro Sitzung um mindestens 50 %.

| |
|--|
| Akut (ab der 1. Sekunde bis einen Monat später) |
| Bewusstlosigkeit bei akuter Exposition mit Bleed Air |
| Übelkeit, Brechreiz |
| Kopfschmerzen |
| Schwindel |
| akuter Hörsturz |
| akute Leberfunktionsstörungen mit plötzlicher Gelbfärbung der Augen und/oder Haut |
| cardiale Symptome: Herzrhythmusstörungen jeder Art |
| akute Störungen des Blutbildes: Erythrocyten, Leukocyten, Lymphocyten, Thrombocyten |
| Chronisch (ab einen Monat bis Jahre später) |
| Chronisches Erschöpfungssyndrom |
| Parkinson Syndrom |
| Chronisch inflammatorische Polyneuropathie |
| Unklare Synkopen bzw. Krampfäquivalente |
| chronische Leberinsuffizienz |
| chronisches Nierenversagen |
| chronische Störungen des Blutbildes |
| erhöhte Gefahr der bösartigen Neubildungen jedweder Art (Leukämien und solide Tumoren) |
| sog. „Multiple Sklerose“ |
| sog. „Amyotrophe Lateralsklerose“ |
| sog. „Depressionen“ |
| sog. „Psychosen“ |
| sog. „Demenz“ |

Tab. 3: Akute und chronische Krankheitsbilder des Aerotoxischen Syndroms

| |
|--|
| Zirkulierende pathologische Immunkomplexe |
| Abnorme Haptene bestehend aus Schwermetallen/Lösemitteln und Nanopartikeln |
| Organische bzw. technische Nanopartikel |
| Abnorme Antikörper/Paraproteine |
| Rheuma-Antikörper (cCP und Rheumafaktor) |
| Autoantikörper gegen Bindegewebe |
| Autoantikörper gegen Gefäß-Strukturen |
| Autoantikörper gegen Nervenstrukturen |
| Autoantikörper gegen Muskelstrukturen |
| Reduktion von überregulierten Interleukinen |
| Deregulierte Interleukine bzw. Entzündungsmoleküle |
| Viruspartikel (u.a. Hepatitis C und HIV) |
| Anhebung des Sauerstoffdrucks in den Geweben als notwendige Voraussetzung zur Einleitung der Regeneration und Genesung bei komplexer Krankheitsentität |
| Optimierung der Fließeigenschaften des Blutes als notwendige Voraussetzung zur Einleitung der Regeneration und zur Erwirkung des Stillstandes der Progression |
| Reduktion des nitrosativen und oxidativen Stresses der Zellen und Mitochondrien, gemessen durch Nitrotyrosin (nitrosativer Stress) und MDA-LDL (oxidativer Stress) |

Tab. 4: Stoffwechselparameter, die durch die wiederholte Anwendung der Therapeutischen Apherese reduziert bzw. komplett entfernt oder gefördert werden.

Wichtig ist bei vielen Erkrankungen aus dem Bereich der Autoimmunerkrankungen die Entfernung von sog. pathologischen zirkulierenden Immunkomplexen, die sich ablagern und zu schweren chronischen entzündlichen Organschäden, vor allem des Nervensystems und der Niere, führen (Tab. 4).

Aktuelle eigene Studien an unserem Apherese Klientel zeigen, dass die Therapeutische Apherese an wichtigen Schaltstellen des mitochondrialen Stoffwechsels positiv wirksam ist. Bereits nach einer Apherese kann nach einer Studie an Patienten mit CFS differenter Ursache ein signifikanter Anstieg des intrazellulären ATP um das 1,7fache gefunden werden (1,25 µmol vor Apherese, 1,85 µmol nach Apherese) (Abb. 5). Gleichzeitig fällt der Spiegel des oxidierten LDL (Messung des chemisch stabilen MDA LDL bei 25 Apherese Patienten) um 60 % ab, auch der nitrosative Stress (Leitsubstanz Nitrotyrosin) kann um 50 % reduziert werden (Abb. 6), ebenso kann das Lipoprotein-Phospholipase A2 durch die Apherese um mehr als 50 % reduziert werden (Abb. 7). Die erhobenen Befunde stimmen mit der gefundenen Veränderung in der Literatur überein (HILL 2012) und weisen der Therapeutischen Apherese innerhalb dieses Fluss-Schemas eine entscheidende Schlüsselbedeutung der Therapie für Organophosphatvergiftete (z.B. Aerotoxisches Syndrom) zu (Abb. 8-10).

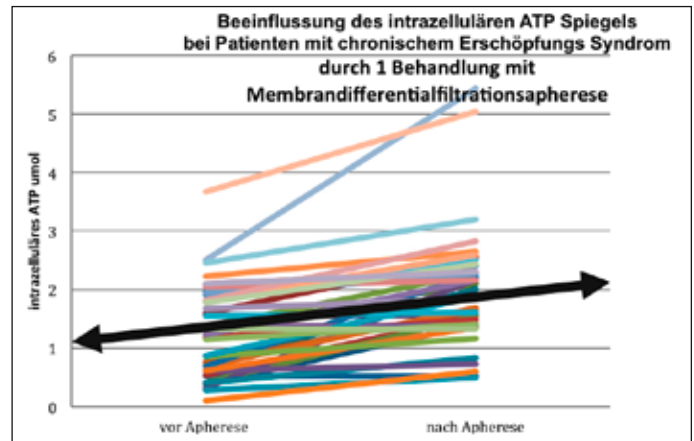


Abb. 5: Beeinflussung des intrazellulären ATP-Spiegels bei 31 Patienten mit Chronischem Erschöpfungs-Syndrom durch eine Behandlung mit der Membrandifferentialfiltrationsapherese (MDF).

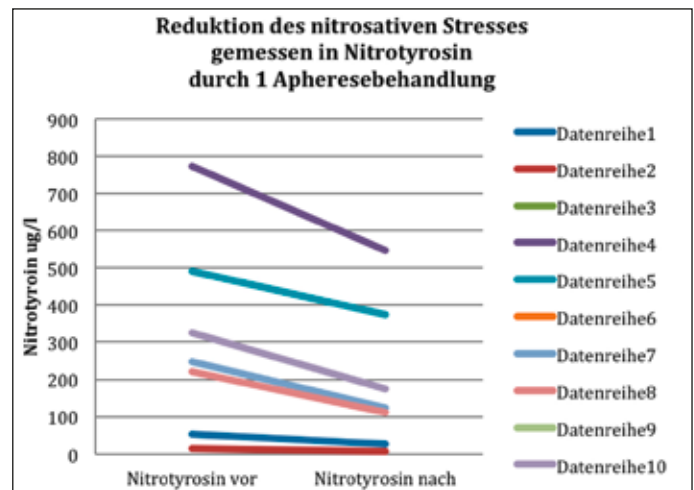


Abb. 6: Effekt der Dopplmembranfiltrationsapherese bei 10 Patienten auf den nitrosativen Stress: Reduktion des nitrosativen Stresses gemessen in Nitrotyrosin durch eine Apheresebehandlung (Quelle: INUS Studie Int. Apherese Station/Cham – Analytik IMD Berlin Dr. v. Baehr).

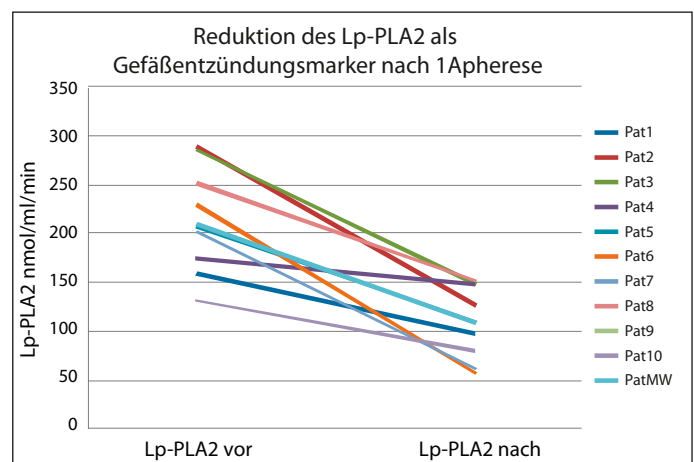


Abb. 7: Effekt der Dopplmembranfiltrationsapherese bei 10 Patienten auf das Enzym Lipoprotein-Phospholipase A2 (Lp-PLA2), das eine Gefäßentzündung und Arteriosklerose generiert, wenn es durch äußere Faktoren in der Gefäßwand aktiviert wird (Quelle: INUS Studie Int. Apherese Station/Cham Analytik IMD Berlin Dr. v. Baehr).

Genetische Polymorphismen bei Aerotoxischem Syndrom

Der Mensch ist täglich einer Vielzahl von Chemikalien/umweltmedizinisch relevanten Fremdstoffen ausgesetzt, die er über die Atmung, Haut, Nahrung und Medikamente aufnimmt. Diese Substanzen werden abgebaut, so dass sie ausgeschieden werden können. Sie erkennen Fremdstoffe nach dem „Schloss-Schlüssel-Prinzip“. Entsprechend ihrer Funktion werden sie in Phase I und Phase II Enzyme unterteilt.

Phase I Enzyme sind Cytochrome, die Fremdstoffe in hochreaktive Stoffe umsetzen, die zyto- und mitochondrientoxisch sind. Phase II Enzyme haben die Aufgabe, diese Stoffe zu entgiften und zur Ausscheidung zu bringen.

Kleinste Unterschiede in den jeweiligen Genen, sog. genetische Polymorphismen, können zelluläre Eigenschaften individuell unterschiedlich beeinflussen. Es lassen sich hinsichtlich der Enzymkonstellationen Patienten mit einer Bandbreite von ultraschnellem bis quasi nicht vorhandenem Entgiftungssystem finden. Dabei kann es dann zu einer erheblichen Komplikation durch toxische Anreicherung eines Fremdstoffes jeder Art kommen, mit der Ausprägung einer komplexen klinischen Symptomatik, die dann so in keinem Lehrbuch der Medizin wiederzufinden ist.

In der Tab. 5 sind die Strukturen und die Muster der gefundenen genetischen Polymorphismen unserer behandelten Patienten dargestellt.

Übertragen in ein Säulendiagramm ergibt sich somit folgendes Muster (Abb. 11).

Es lassen sich bei allen acht Patienten schwerwiegende Defizite der Entgiftungsfunktion als genetische Grundlage und Erklärung für ihre Erkrankung finden.

Erläuterung der Funktion der Enzyme

Cytochrom 1A2: Das Enzym ist in seiner Aktivität induzierbar durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, wie sie z.B. in Treibstoffen jeder Art (also auch Kerosin) und auch beim Rauchen vorkommen. Außerdem können auch Schimmelpilzgifte, Antidepressiva, Neuroleptika und Schmerzmittel das Enzym induzieren.

N-Acetyltransferase 2: Das NAT2 besitzt mindestens sechs Polymorphismen mit unterschiedlichen Aktivitäten von 100 % bis 11 %, es ist das „Korrespondenzenzym“ zum CYP1A2. Es entgiftet die Reaktanten des Cytochroms 1A2. Sog. „Langsamacetylierer“ haben das erhöhte Risiko einer sog. Chemikaliensensitivität. Imbalancen in der Aktivität zwischen CYP1A2 und NAT2 führen zu einer schweren klinischen Symptomatik einer zellulären/mitochondrialen Intoxikation. Bei allen Patienten lag die Aktivität zwischen 11-16 %, nur ein Patient hatte eine Aktivität von 60 % nachzuweisen.

Paraoxonase (PON): Das Enzym katalysiert Insektizide der Organophosphatgruppe (z.B. E 605 und Verwandte wie z.B. Trikresylphosphat, Diazinon, Chlorpyrifos, Paraoxon und chemische Kampfstoffe wie Sarin, Soman). Veränderungen in der

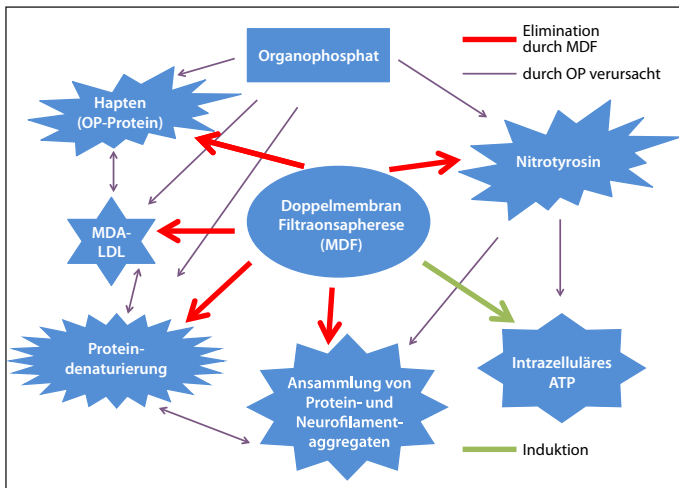


Abb. 8: Wirkmechanismus der Doppelmembranfiltrationsapherese bei Aerotoxischem Syndrom (modifiziert nach HILL 2012, Grundlagen siehe STRAUBE & DONATE 2010).

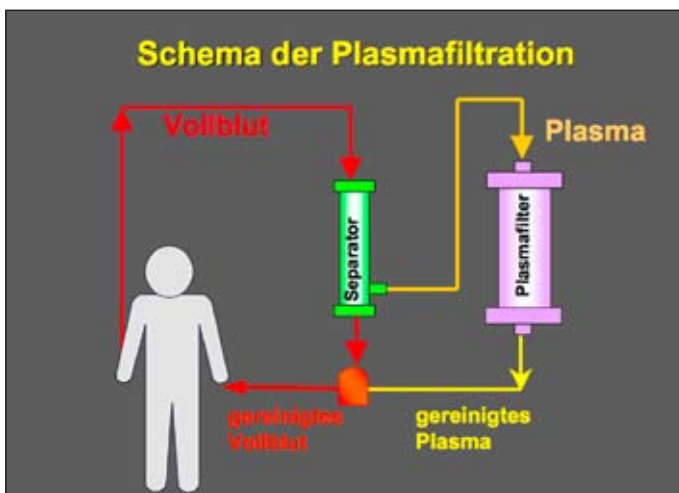


Abb. 9: Schema der Plasmafiltration (Quelle: Aphereseforschungsinstitut Köln www.apheresis-research.de).

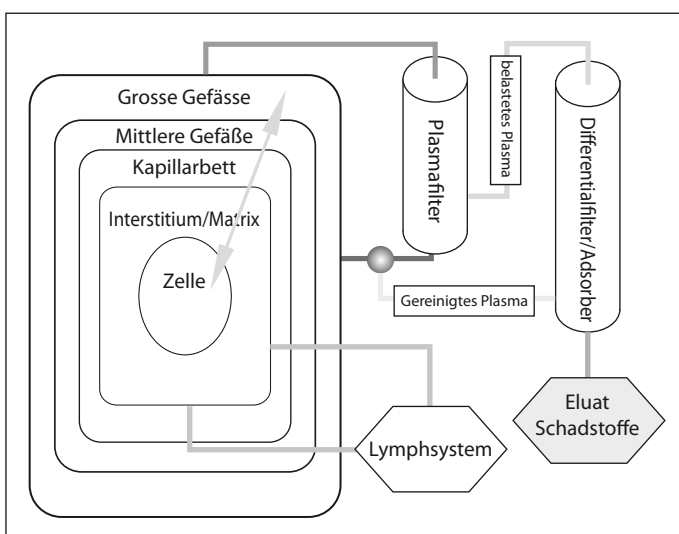


Abb. 10: Funktionsdiagramm der Doppelmembranfiltrationsapherese (MDF) unter Einbeziehung des sog. Pischingerraumes (= Matrix = Interstitium) zum Verständnis der therapeutischen Effektes auf den Organismus insgesamt und auf Organe und Zell- und Mitochondrienebene (Quelle: STRAUBE & DONATE 2010).

Enzymaktivität, ausgelöst durch den Austausch einer Aminosäure, führen zu einer Reduktion der Kapazität um ca. 30 %. Physiologisch schützt die Paraoxonase LDL-Cholesterin vor der Oxidation und somit vor Umwandlung in membran-/gefäßtoxisches oxidiertes LDL.

Glutathion-S-Transferase P1: Das Enzym kommt vor im ZNS, Lunge, weißen Blutkörperchen (Lymphocyten), Prostata, Lunge und in den Brustdrüsen. Es schützt die genannten Organe vor oxidativem Stress und ist in den Abbau von Organophosphaten eingebunden. Eine Reduktion des Enzyms erhöht den oxidativen Stress in den Zellen, das Krebsrisiko und die Akkumulation von Abbauprodukten von Organophosphaten in den Zellen.

Glutathion-S-Transferase M1: Das Enzym baut Schwermetalle, Schimmelpilzgifte (Mykotoxine) sowie zyklische aromatische Kohlenwasserstoffe jeder Art sowie Epoxide und Peroxide ab. Ein Verlust (Deletion) bzw. extreme Reduzierung der Aktivität führt zur Akkumulation von o.g. Abbauprodukten o.g. Substanzen in den Zellen, so dass das Risiko einer Chemikaliensensitivität enorm ansteigt, auch das Krebsrisiko ist dadurch erhöht.

Glutathion-S-Transferase T1: Das Enzym baut im Wesentlichen halogenierte komplexe Kohlenwasserstoffe sowie Epoxid ab (z.B. Ethylendibromid, Dichlormethan, Ethylenoxid). Neben einer

| Symptom | nach Apherese gebessert in % [Einschätzung der Patienten auf einer Scala vom 0-100 %] |
|------------------------|--|
| Chronische Erschöpfung | 50-60 % |
| Alltagtauglichkeit | 30-50 % |
| Parkinson-Syndrom | 50 % |
| StEIFheit | 80 % |
| Leberwerte | 75 % |
| Nierenwerte | 40 % |

Tab. 6: Symptombesserung nach der Apherese

Inaktivierung kann dieses Enzym auch solche Stoffe aktivieren, wodurch das Krebsrisiko sich erhöht (SCHULZ 2006).

Bei den durchgeführten Apheresen ergab sich folgendes Bild bezogen auf die Klinik (siehe Tab. 6).

Hervorzuheben sind folgende Umstände und Beobachtungen: Bei keinem der beobachteten und behandelten Patienten haben wir eine Verschlechterung nach der Apheresetherapie gesehen, so dass mit Recht davon auszugehen ist, dass die Therapeutische Apherese eine bedeutende Behandlungsoption bei Aerotoxischem Syndrom darstellt und als Ultima Ratio Therapie zum Einsatz kommen muss.

| Pat Nr | CYP1A2 | NAT2 | PON | GSTP1 | GSTM1 | GSTT1 |
|--------|--------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|
| Pat1 | hoch | reduziert | reduziert | reduziert | deletiert | normal |
| Pat2 | hoch | reduziert | reduziert | reduziert | deletiert | normal |
| Pat3 | hoch | reduziert | reduziert | reduziert | deletiert | normal |
| Pat4 | hoch | reduziert | reduziert | reduziert | deletiert | normal |
| Pat5 | hoch | reduziert | reduziert | reduziert | deletiert | normal |
| Pat6 | normal | reduziert | reduziert | reduziert | normal | normal |
| Pat7 | hoch | normal | reduziert | normal | deletiert | normal |
| Pat8 | hoch | reduziert | reduziert | reduziert | deletiert | normal |

Tab. 5: Muster der gefundenen genetischen Polymorphismen

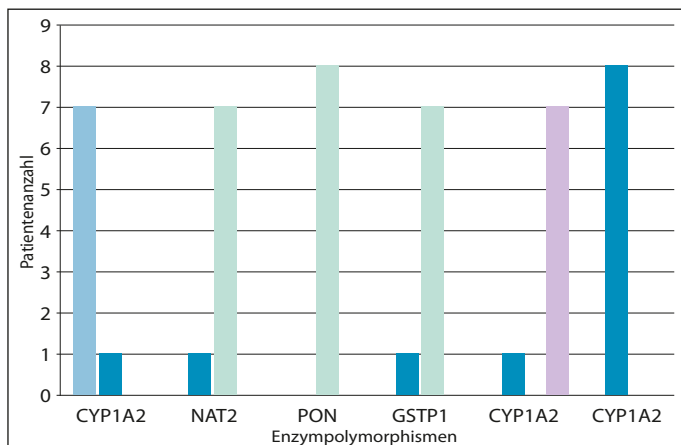


Abb. 14: Muster der gefundenen genetischen Polymorphismen
Legende: ■ = normal; ■ = erhöht; ■ = reduziert; ■ = deletiert

Das Aerotoxische Syndrom kann komplett nach dem ICD10 Schlüssel abgebildet werden, sowohl was die klinischen Beschwerdebildern als auch die gefundenen Enzym polymorphismen angeht. Das ist insofern von Bedeutung, als nach wie vor in der *medicina ex cathetra*, also bei Berufsgenossenschaften, versicherungsmedizinischen Diensten aller Versicherungen (PKV und GKV) behauptet wird: "Aerotoxisches Syndrom als Krankheitsentität gibt es nicht". Die nachfolgende Tabellen 7 und 8 zeigen die wirklichen Sachverhalte.

Wie ersichtlich, lässt sich das Aerotoxische Syndrom mit all seinen Facetten lückenlos durch die Internationale Krankheitsklassifikation ICD10 darstellen, der Begriff selbst kann als Form der chemischen Verletzung (ICD10 T78.4) problemlos definiert werden. Es sind sogar BK-Nummern der Berufsgenossenschaften anzuführen, so dass auch die Behauptung der Berufsgenossenschaften und offizieller Stellen des Gesundheits- und Versicherungswesens in Deutschland, dass das Aerotoxische Syndrom nicht existiere, hinfällig und falsch ist.

Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass das Aerotoxische Syndrom eine schwere funktionelle Schädigung des Zellsystems und der Mitochondrien darstellt, hervorgerufen durch Schadstoffe in der Kabinenluft, die ausschließlich aus dem Turbinenraum stammen. Neben dem hochgiftigen Trikresylphosphat, einem Verwandten des Insektizids E 605, sind 200 unterschiedliche eigenständige chemische Stoffe mitbeteiligt. Gezeigt wurde, dass eine beson-

| Titel | ICD10 | ICD10 | BK Nummer |
|---|--------|--------|-----------|
| Vergiftung mit Organophosphat | T 60.0 | X48.- | 1307 |
| Vergiftung mit Trikresylphosphat | T 65.8 | X49.- | 1307 |
| Vergiftung mit Cypermethrin | T 60.1 | X48.- | |
| Vergiftung mit Pyrethroiden | T 60.2 | X 48.- | |
| Vergiftung mit Beryllium | T 56.7 | X49.- | 1110 |
| Schädigung durch Ionisierende Strahlung | W 91.- | | 2402 |

Tab. 7: Aerotoxisches Syndrom: Klassifizierung nach ICD und BK-Nummern.

| Enzym | ICD10 |
|---|------------------------------|
| CYP1A2 Rauche und Gase | T 59.9 |
| NAT2 Anilin/Benzole | T 65.3 |
| PON Organophosphate | T 60.9 |
| GSTM1 Schwermetalle/Mycotoxine/Epoxide | T 56.8; T 56.9; T 64; T 56.1 |
| GSTP1 Organophosphate/oxidativer Stress/ Chemikaliensensibilität GSTT1 | T 59.2 |
| Halogenierte Kohlenwasserstoffe | T 59.2 |

Tab. 8: Aerotoxisches Syndrom: Enzym polymorphismen-Codifizierung nach ICD 10.

dere Kombination von Enzym polymorphismen in der Phase I und Phase II für die akut und chronisch schweren klinischen Bilder akut und chronisch verantwortlich sind. Sie zu verstehen ist eine wichtige Grundlage der Therapie des Aerotoxischen Syndroms. Patienten mit schwersten klinischen Bilder können und müssen der Therapeutischen Apherese als ultima ratio-Behandlung zugeführt werden (BAMBAUER et al. 2008, STRAUBE & DONATE 2010). Der Pathomechanismus ist hinreichend gesichert (HILL 2012, PALL 2007, 2010, STRAUB 2006). Er erklärt evidenzbasiert den Zusammenhang mit der Therapeutischen Apherese als biophysikalisches Ausleitverfahren in dieser komplexen Krankheits-situation. Die Therapeutische Apherese kann und muss hier als essenziell, und wie aus dem Alltag der klinischen Umweltmedizin erfahrbar, als lebensrettend beschrieben werden.

Erklärung der Autoren:

Die Autoren betreiben ihre Veröffentlichung unabhängig von Behörden, Ämtern und Institutionen und politischen Parteien und Sponsoren. Sie haben sich nur der wissenschaftlichen Wahrheit und dem Wohl der Patienten verpflichtet.

Danksagung:

Unser Dank geht an die Masterstudenten der Vorlesungseinheit „Umweltmedizin für Ingenieure“ an der Ruhruniversität Bochum, Abteilung für Thermodynamik und Fluidtechnologie, die ihre Recherchen im SS 2013 für diese Arbeit zur Verfügung stellten.

Kontakt

Dr. med. Richard Straube (Korrespondenz)
Ltd. Arzt der Internationalen Apheresestation
INUS Medical Center
Furtherstrasse 19
93413 Cham
Tel.: 09971/200-3230
Fax: 09971/200-325530
richard.straube@inus.de
www.inus.de

Dr. Ing. Klaus Bolst
Ingenieurbüro Dr. Ing. Bolst Geschäftsführer GR.RC
Heinrich-Kämpchen-Str. 32
44879 Bochum

Dr. med. Hans-Peter Donate
Abteilung für Klinische Umweltmedizin
Gesundheitspark am Regenbogen Cham
Furtherstrasse 19
93413 Cham

Nachweise

BALOUET J, HOFFMAN H, WINDER C. (1999): Aviation and Exposure to Toxic Chemicals, SAE Technical Paper 1999-01-5603, 1999, doi:10.4271/1999-01-5603.
BAMBAUER R, LATZA R, LENTZ MR. (2008): Therapeutic Plasmaexchange and selective Plasma Separation Methods, 3rd ed., ISBN 978-89967-458-3. [insgesamt 2776 aufgearbeiteten weltweiten Literaturstellen zum Thema Apherese].
HILL, H.-U. (2012): Chronisch toxische Wirkungen von Organophosphaten lösen neurodegenerative Prozesse im Gehirn aus. Umwelt-Medizin-Gesellschaft (25)2: 122-125.
KLINGEL R, GOEHLEN B, FASSBENDER CM et al. (2002): Fortschritte der Lipidapherese am Beispiel der Membran-Differential-Filtration/Lipidfiltration. Lipidreport 11: 12-17.
KLINGEL R, FASSBENDER T, FASSBENDER C, GOEHLEN B. (2003): From Membrane Differential Filtration to lipidfiltration – technological progress in LDL-apheresis. Therapeutic Apheresis and Dialysis 7: 350-358.
MICHAELIS S. (2010): Health and Flight Safety Implications from Exposure to Contaminated Air in Aircraft. Thesis PhD, School of Risk and Safety Sciences, Faculty of Science, The University of New South Wales, Australia.
PALL ML. (2007): Explaining unexplained Illnesses Disease paradigm for Chronic Fatigue Syndrom, Multiple Chemical Sensivity, Fibromyalgia, Post-Traumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others, Harrington Park Press, New York, London.
PALL ML. (2010): Teufelskreis NO/ONOO-Zyklus, oxidativer Stress, mitochondriale, inflammatorische und neurologische Dysfunktion, Umwelt-Medizin-Gesellschaft (23)4: 281-293.
SCHULZ T. (2006): Toxikogenetik und Toxikogenomik - Bedeutung und Anwendung in der Arbeitsmedizin, Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 49: 1004-1010.
STRAUB R.H. (2006): Lehrbuch der klinischen Pathophysiologie komplexer chronischer Erkrankungen, Bd. 1 und Bd. 2, Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen.
STRAUBE, R., DONATE, H.-P. (2010): Die Doppelmembranfiltrationsapherese als Behandlungsoption bei Erkrankungen aus der Umweltmedizin. Umwelt-Medizin-Gesellschaft (23)1: 9-14.
WINDER C, BALOUET J-C. (2000): Aerotoxic Syndrome: Adverse Health Effects Following Exposure To Jet Oil Mist During Commercial Flights. In: EDDINGTON I (ed.): Towards a safe and Civil Society. Proceedings of the International Congress on Occupational Health Conference, held in Brisbane, Australia, 4-6 September 2000. ISBN 0 646 401546 196.