

Einsatz immunologischer Untersuchungsverfahren in der Umweltmedizin – Eine Einführung

Mitteilung der Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“ am Robert Koch-Institut (RKI)

Einleitung

Der vorliegende Beitrag stellt ein Grundlagenpapier dar, das in komprimierter Form die immunologischen Wirkprinzipien und Laborverfahren vorstellt, die auch im Rahmen der umweltmedizinischen Diagnostik einen Stellenwert besitzen. Neben den seit vielen Jahren etablierten Verfahren finden in letzter Zeit zunehmend neue Methoden Eingang in die Diagnostik, deren klinische Relevanz aber noch umstritten ist bzw. in künftigen Studien erst genauer untersucht werden muss. Zu einzelnen Verfahren, die zum Teil bereits in der umweltmedizinischen Diagnostik eingesetzt werden (wie beispielsweise der Lymphozytentransformationstest), soll daher in nachfolgenden Publikationen kritisch Stellung genommen werden.

Das Immunsystem

Das Immunsystem besteht aus zwei Kompartimenten: dem angeborenen und dem erworbenen Immunsystem. Das angeborene Immunsystem wird auch als unspezifisches, natürliches oder nicht-adaptives und das erworbene als spezifisches oder adaptives System bezeichnet. Beide Systeme besitzen sowohl zelluläre als auch humorale Komponenten und wirken beispielsweise bei der Reaktion gegen infektiöse Mikroben oder Fremdstoffe eng zusammen, so dass jede normale Immunantwort als das Ergebnis einer konzertierten Interaktion von beiden Systemen unter Mitwirkung einer Vielzahl von Mediatoren und Botenstoffen angesehen werden muss.

Dem angeborenen System (z.B. polymorphkernige Leukozyten, natürliche Kill-

er (NK)-Zellen, Makrophagen/Monozyten, Komplementfaktoren, Akute-Phase-Proteine) kommt eine bedeutende Rolle in der „First Line Defense“ zu, da seine Komponenten bereits vorhanden sind, rasch aktiviert werden können und ihre Wirksamkeit nicht von einer Proliferation oder einer klonalen Ausbreitung von Zellen abhängig ist. Das erworbene Immunsystem (T- und B-Zellen) lernt in der Auseinandersetzung mit bestimmten Antigenen, diese zu erkennen. Es entwickelt sich dann ein immunologisches Gedächtnis (z.B. Immunglobuline, „memory“ T-Zellen), das oft lebenslang anhält.

Das gesunde Immunsystem entwickelt eine Toleranz gegen körpereigene Stoffe. Es mobilisiert bei Kontakt mit Fremdanthigenen seine Abwehrsysteme und zieht sich danach in einen modifizierten Grundzustand zurück. Immunreaktionen können systemisch ablaufen und dann über die Freisetzung von Mediatoren/Zytokinen eher zu Allgemeinsymptomen (z.B. Fieber) und erhöhten Entzündungswerten führen, oder sie sind lokal auf einzelne Organe begrenzt, dort wo Infektionen oder Fremdstoffe abgewehrt werden müssen. So findet an den Schleimhäuten des Verdauungstraktes und der Atemwege eine intensive Abwehr statt, indem eindringende Infektionserreger, Partikel und Makromoleküle neutralisiert, abgebaut oder phagozytiert werden.

Störungen des Immunsystems können angeboren sein (angeborene Immundefekte) oder im Laufe des Lebens auftreten, basierend meist auf einer genetischen Prädisposition. Sie sind entweder durch eine Hyporeaktivität (Abwehrschwäche) oder eine Hyperreaktivität (Allergie, Autoimmunität) gekennzeichnet.

Immunsystem und Umweltmedizin

Immunologische Reaktionen spielen bei „umweltbezogenen Erkrankungen“ eine wichtige Rolle. Dafür gibt es mehrere Gründe:

1 Beeinflussung des Immunsystems durch exogene Stoffe

Der Mensch ist in seiner Umwelt mit über 70.000 synthetischen chemischen Stoffen und einer noch größeren Zahl von Naturstoffen aus Nahrungsmitteln, Pflanzen und Tieren in Kontakt. Teilweise besteht die Vorstellung, dass das Immunsystem des Menschen gegenüber synthetischen Stoffen noch nicht adaptiert sei und deswegen in einzelnen Fällen besonders ausgeprägt reagiert. Tatsache ist, dass die Immuntoxikologie in den letzten Jahren unter Einsatz moderner zellbiologischer Methoden zunehmend Erkenntnisse über potenziell schädigende Einflüsse von Substanzen oder deren Metabolite auf das Immunsystem gewonnen hat [z.B. 1,2]. Bei der Immunsuppression (z.B. Dioxine, Cyclosporin A) wird die Proliferation bzw. Differenzierung bestimmter immunkompetenter Zellen gehemmt und damit die Elimination von Infektionserregern oder Tumorzellen (vor allem Lymphome) beeinträchtigt. Bei der Immunmodulation werden die relativen Anteile von Immunkomponenten verschoben (z.B. Helferzellen/Killerzellen) und die Immunregulation beeinflusst. Bei der Immunstimulation (z.B. Echinazin, Endotoxine) kann es zu einer verstärkten Immunabwehr, z.B. gegen Infektionen

Tabelle 1
Ausgewählte Beispiele für den Einfluss einiger Schadstoffe auf immunologische Reaktionen

Stoff	Effekt	Literatur
Blei	Enzyminhibition durch Komplexbindungen, dadurch Verstärkung der Suszeptibilität gegenüber Infektionen	[3]
Quecksilber	Beeinflussung der Proliferationsfähigkeit von Lymphozyten Modulation der Zytokinproduktion	[14, 15, 16]
Benzol	Immunsuppression durch Beeinflussung der DNA-Replikation und-Transkription Knochenmarktoxizität (Leukämien, Lymphome) Verminderte IL-1-Produktion durch Makrophagen Verminderte Antikörper-Produktion	[17]
Formaldehyd	Freisetzung inflammatorischer Mediatoren aus Mastzellen (Histamin) Reduktion der T-Zell-Zahl und Natural Killer (NK)-Zell-Aktivität Zunahme der Eosinophilen	[18-20]
Aerosole, Reizgase	Beeinflussung der Reaktivität von Alveolarmakrophagen Verminderung der zellulären Aktivierung (z.B. Phagozytose) Permeabilitätsveränderungen im peripheren Lungengewebe führt zu vermehrten Allergen-induzierten Atemwegsreaktionen (z.B. Ozon) Entzündliche Prozesse mit Anstieg der Zytokinproduktion	[12, 21]
Dioxine	Thymusatrophie mit Immunsuppression Beeinflussung unreifer T- und B-Zellen Reduktion der T-Helfer- und reifen B-Zellen Zunahme der NK-Zellen	[22-26]
Polychlorierte Biphenyle (PCB)	Reduktion der T-Zell-Zahl und -Funktion Anstieg der NK-Zellen Veränderung der Funktion neutrophiler Granulozyten	[27, 28]

oder Tumore kommen. Sie kann sich aber auch als unerwünschte Autoimmunreaktion äußern, indem die Fähigkeit des Immunsystems, körpereigene Proteine als „selbst“ zu erkennen, beeinträchtigt wird [3]. Dies geschieht z.B. durch Bindung von kleinen Molekülen (z.B. Schwermetalle, Medikamente) als Haptene an körpereigene Proteine oder durch physikalische Beeinflussung, wie z.B. Bestrahlung mit ultraviolettem Licht, und eine daraus resultierende Neoantigen-Bildung [4-6]. Für die unterschiedlichen Wirkweisen spielt auch die Stoff-Konzentration eine wesentliche Rolle: hohe Dosen haben eher immunsupprimierende, niedrige Dosen eher immunmodulierende Wirkungen.

Allergene Wirkungen werden in der Regel nicht unter die immuntoxischen Wirkungen subsumiert, da sie im Gegensatz zu immuntoxischen Wirkungen individuell nicht dosisabhängig sind. Allergene gehören zwar zu den wichtigsten umweltmedizinischen Noxen, sollen an dieser Stelle aber nicht näher betrachtet werden, da es bereits eine umfangreiche Literatur zu dieser Thematik sowie einen allgemeinen Konsens über die hierbei durchzuführenden sinnvollen Untersuchungsmethoden gibt.

Einige Umweltschadstoffe, die immunologische Parameter beeinflussen,

sind in Tabelle 1 aufgeführt. Kenntnisse hierüber stammen überwiegend aus Beobachtungen bei höheren Expositionen, sei es im Tierversuch oder beim Menschen in Zusammenhang mit Chemieunfällen oder an belasteten Arbeitsplätzen [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13]. Ob diese Effekte bei den üblichen umweltmedizinischen Expositionsbedingungen auch eine Rolle spielen ist zum Teil noch unklar, aber von erheblicher bevölkerungsmedizinischer Relevanz.

2 Beeinflussung des Immunsystems durch Stressfaktoren

Disstress und Eustress – seien sie psychischer oder physischer Natur – beeinflussen immunologische Reaktionen. Dies geschieht über zahlreiche biochemische Vernetzungen zwischen dem Zentralnervensystem, dem Immunsystem und dem endokrinen System [29, 30, 31, 32, 33, 34, 35], die in dem aktuellen Forschungsgebiet der Psychoneuroimmunologie untersucht werden [36, 37, 38, 39]. Durch die Interaktionen kann der seelische Zustand immunologische Parameter verändern und die Abwehrbereitschaft beeinträchtigen. Es kann sich aber auch ein verändertes Immunsystem auf den seelischen Zustand auswirken (Fieber, Depression, Konzentra-

tionsschwäche). Es ist anzunehmen, dass diese Interaktionen gerade auch bei „Umweltpatienten“ als Einflussfaktoren wirksam werden.

3 Auswirkungen eines veränderten Immunsystems

Ein verändertes Immunsystem kann grundsätzlich zwei ganz unterschiedliche umweltmedizinisch relevante Auswirkungen haben. Zum einen können verschiedene Immunstörungen (Immundefekt, Hyperreagibilität, Autoimmunerkrankungen) dazu führen, dass sich ein Patient vor Umwelteinflüssen, wie Infektions- und Allergierisiken oder Sonneneinstrahlung, besonders schützen muss. Zum anderen können verschiedene Erkrankungen mit Beteiligung des Immunsystems, z.B. Autoimmunerkrankungen oder rezidivierende Infekte, zu diffusen funktionellen und vegetativen Beschwerden führen, wie sie oft auch von Patienten mit umweltbezogenen Gesundheitsstörungen, z.B. bei der „Multiple Chemical Sensitivity“ (MCS), dem „Chronic Fatigue“-Syndrom (CFS) und dem Fibromyalgie-Syndrom (FMS) geäußert werden [35, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46]. In beiden Fällen ist die immunologische Differenzialdiagnostik ein wesentlicher Bestandteil des umweltmedizinischen Untersuchungsganges.

Tabelle 2
Immunologische Untersuchungsmethoden am Patienten

Test	Typische Indikation
Prick	Allergie
Intracutantest	Allergie
Epicutantest	Allergie
Provokationstest (nasal, inhalativ, oral)	Allergie
Karenztest	Allergie, Überempfindlichkeit
Multitest (Merieux)	Abwehrschwäche

Tabelle 3
Serologische Methoden/In-vitro-Methoden

Parameter/Methode	Typ	Typische Indikation
Gesamt IgE/spezifisches IgE (RAST)	humoral	Allergie
Antikörper (AK) gegen Nahrungsmittelallergene (IgG) Schimmelpilzallergene	humoral	Allergie
Antikörper gegen Gliadin/Gluten (IgA)	humoral	Einheimische Sprue
Autoantikörper	humoral	Autoimmunkrankheit
Kryoglobuline	humoral	Kollagenosen, Raynaudsyndrom
Immunglobuline (IgA, IgG, IgM)	humoral	Immundefekte
Sekretorisches IgA	humoral	Barrieredefekt
Infektionsserologie	humoral	Infekte
Komplement	humoral	Immundefekt
Zirkulierende Immunkomplexe	humoral	Vaskulitis
Akutphase-Proteine (z.B. Neopterin, C-reaktives Protein)	humoral	Entzündung
Zytokine	humoral	Entzündung
Histamin-Release	humoral	Allergie
Blutbild/Differenzialblutbild	zellulär	Basisdiagnostik
Lymphozytensubpopulationen (FACS)a)	zellulär	Immundefekt
Lymphozytentransformation (LTT)	zellulär	Immundefekt, Medikamenten-unverträglichkeit
Lymphozytenfunktion	zellulär	Immundefekt
Zelladhäsionsmoleküle	zellulär	Immundefekt

a) FACS=fluorescence activated cell sorting

Immunologisch-diagnostische Verfahren in der Umweltmedizin

1 Konventionelle Untersuchungsverfahren

Der Einsatz immunologischer Untersuchungsmethoden in der Umweltmedizin erfolgt mit dem Ziel, Ursachen-Wirkungszusammenhänge im Rahmen einer Differenzialdiagnostik aufzuklären und Verhaltens- und Therapieempfehlungen geben zu können. Heute steht eine Vielzahl von Methoden zur Verfügung, um die Immunkompetenz qualitativ oder quantitativ, insgesamt oder bezüglich der einzelnen Komponenten des Immunsystems zu untersuchen (Tab. 2, 3) [47]. Ergebnisse dieser Methoden geben aussagekräftige diagnostische Hinweise, wenn sie von erfahrenen Ärzten veran-

lasst und interpretiert werden. Inwiefern einzelne Methoden im umweltmedizinischen Kontext indiziert sind, hängt selbstverständlich vom Einzelfall ab.

2 Unkonventionelle Untersuchungsverfahren

Neben den konventionellen Methoden werden gelegentlich auch unkonventionelle Verfahren zum Aufspüren möglicher Überempfindlichkeiten eingesetzt. Hier ist die Methode der „Provokation-Neutralisation“ besonders zu nennen, die von den klinischen Ökologen propagiert wird [48]. Diese Methode weist Parallelen zu der allergologischen Diagnostik und Desensibilisierung auf, verwendet aber andere Applikationsformen und soll auch Schadstoffe erfassen, von denen kein allergisierendes Poten-

zial bekannt ist. Das Verfahren ist wissenschaftlich nicht abgesichert [49].

Des Weiteren werden den Patienten verschiedene unkonventionelle Verfahren zum Nachweis einer Immunstörung angeboten, wie z.B. Bioresonanz, Elektroakupunktur nach Voll, RMC-Methode nach Bahr, Kinesiologie oder die Dunkelfeldmikroskopie [50]. Diese Methoden werden oft als naturheilkundlich und ganzheitlich bezeichnet. Sie haben jedoch weder eine wissenschaftliche Basis, noch eine empirisch gesicherte Aussagekraft.

Immunologische Diagnostik im umweltmedizinischen Kontext

Die immunologische Diagnostik beim „Umweltpatienten“ sollte in erster Linie den Kriterien folgen, wie sie auch in anderen medizinischen Fachgebieten üblich sind. Ausgangsbasis bilden eine ausführliche Anamnese und der klinische Befund des Patienten [51] sowie gezielte laborchemische Untersuchungen zum Ausschluss anderer Erkrankungen. Bei der immunologischen Diagnostik kann es dann einerseits darum gehen, eventuelle Zusammenhänge zwischen einer Erkrankung und spezifischen Expositionen aufzudecken. Auch kann sie zur Verlaufskontrolle herangezogen werden. Schließlich ermöglicht sie, Hyper- oder Hyporeaktionen aufzuklären und daraus entsprechende Verhaltensempfehlungen für den Patienten abzuleiten (z.B. Meiden von Allergenen, Infektionsquellen, Schimmelquellen, Kälte usw.).

Bei der Indikationsstellung zur Durchführung eines bestimmten Tests wie auch bei der Interpretation von immunologischen Befunden muss aber berücksichtigt werden, dass das Immunsystem eines Menschen nicht statisch, sondern durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflussbar ist. Infekte, Medikamente, Alter, Geschlecht, Genetik, Erkrankungen, Lebensstil, körperliche und seelische Belastungen, Ernährung, Genussmittel und andere Faktoren beeinflussen das menschliche Immunsystem wie auch die Disposition eines Menschen, gegenüber bestimmten Substanzen sensitiv zu reagieren. So bestehen z.T. erhebliche interindividuelle Unterschiede. Darüber hinaus können – je nach Untersuchungsparameter – intraindividuelle Schwankungen eine erwünschte Adaptation anzeigen, der keine adverse, krankheitsauslösende Wirkung zuzuschreiben ist. Insofern müssen

geringfügige und unspezifische Veränderungen einzelner immunologischer Parameter kritisch interpretiert werden, und es muss überprüft werden, ob eine bestimmte Ursache (z.B. momentan bestehender Infekt) für diese Alteration verantwortlich sein könnte.

Im Bereich der Umweltmedizin gibt es kein allgemeingültiges Schema bezüglich des differenzialdiagnostischen Einsatzes immunologischer Untersuchungsmethoden. Es ist daher das Ziel der Kommission, nach Bewertung der einzelnen immunologischen Verfahren im Einvernehmen mit Fachleuten eine Empfehlung für eine rationale immunologische Differenzialdiagnostik zu erarbeiten.

Anforderungen an die Qualitätssicherung immunologischer Verfahren

Diagnostische Methoden müssen nach dem aktuellen medizinischen Kenntnisstand unter Qualitätsgesichtspunkten ausgesucht, fachgerecht durchgeführt und die Ergebnisse richtig interpretiert werden [52]. Somit schließt die Qualitätssicherung mehrere Phasen ein. Bei In-vitro-Untersuchungen handelt es sich um die Phasen: Indikation, Probenmanagement, Laboruntersuchung und Interpretation.

Qualitätssicherung bei der Indikation

Die Untersuchung muss in einem differenzialdiagnostischen Kontext stehen. Der untersuchende Arzt muss sich bei der Indikationsstellung bewusst sein, dass bei vielen immunologischen Methoden genaue Angaben zur Spezifität (wie krankheitsspezifisch ist das Ergebnis), zur Sensitivität (wie empfindlich wird die Krankheit erfasst) und zu verlässlichen Referenzwerten fehlen.

Qualitätssicherung beim Probenmanagement

Bei jeder Untersuchung müssen die spezifischen Bedingungen bezüglich Abnahme, Transport und Lagerung von Probenmaterial eingehalten werden. Es empfiehlt sich eine Rücksprache beim Labor.

Qualitätssicherung der Laboruntersuchung

Wie bei jedem analytischen und diagnostischen Verfahren ist auch bei den immu-

nologischen Untersuchungsverfahren auf Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität zu achten. Ein Labor, das seine immunologischen Untersuchungsmethoden beherrscht und sie durch interne Qualitätskontrolle und die Teilnahme an entsprechenden Ringversuchen abgesichert hat, erfüllt diese Qualitätskriterien, wobei allerdings einschränkend festgehalten werden muss, dass gerade im Bereich der Immunologie für viele Methoden noch keine Ringversuche oder andere qualitätssichernde Austauschmöglichkeiten zwischen den Laboratorien existieren.

Qualitätssicherung bei der Interpretation

Die Interpretation von immunologischen Befunden setzt voraus, dass systematische Ergebnisse an größeren, nicht spezifisch exponierten Bevölkerungsgruppen vorliegen, möglichst mit der Festlegung von Referenzwerten. Nicht selten werden auch im umweltmedizinischen Kontext bereits geringe Normabweichungen unspezifischer Parameter unkritisch als Krankheitsindikatoren angesehen oder irrtümlich mit bestimmten Expositionen, z.B. im häuslichen Bereich, in Zusammenhang gebracht (s.o.). Ursächliche Zusammenhänge mit bestimmten Umwelttoxinen müssen äußerst vorsichtig postuliert werden. Qualitätssicherung in diesem Bereich erfordert daher eine kritische Interpretation der Ergebnisse und ggf. eine Überprüfung auffälliger Werte durch eine Verlaufskontrolle.

Zusammenfassung und Zielsetzung

Entsprechend der Komplexität immunologischer Reaktionen gibt es heute zahlreiche immunologische Untersuchungsmethoden. Die Bedeutung vieler Verfahren hinsichtlich Diagnostik und Therapie im klinischen „Alltag“ und insbesondere auch im Bereich der Umweltmedizin ist jedoch oft eingeschränkt oder sogar fraglich und für viele Kollegen daher auch schwer einzuschätzen. Besondere Berücksichtigung bei den Publikationen der Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“ zu den immunologischen Untersuchungsmethoden sollen daher solche Methoden finden, die mit einem erheblichen Anteil an falsch-positiven bzw. falsch-negativen Ergebnissen ein-

hergehen. Die erste diesbezügliche Publikation, die sich auf den nachfolgenden Seiten findet, befasst sich mit der diagnostischen Relevanz des Lymphozytentransformationstestes in der Umweltmedizin. Weitere Beiträge werden im Bundesgesundheitsblatt folgen.

RKI-Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“

Mitglieder

- Dr. med. A. Beyer (Umweltmed. Ambulanz Berlin-Steglitz),
Prof. Dr. med. F. Daschner (Universitätsklinikum Freiburg, Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene),
Prof. Dr. rer. nat. W. Dott (Universitätsklinikum Aachen, Institut für Hygiene und Umweltmedizin),
Prof. Dr. med. H. Drexler (Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin),
Prof. Dr. med. H. Dunkelberg (Universität Göttingen, Abt. Allg. Hygiene u. Umweltmedizin),
Prof. Dr. med. H. Eckel (Präsident der Ärztekammer Niedersachsen, Vorsitzender des Ausschusses Gesundheit und Umwelt der Bundesärztekammer),
Prof. Dr. med. Th. Eikmann (Universität Gießen, Institut f. Hygiene u. Umweltmedizin),
Prof. Dr. Dr. med. A. D. Kappos (Behörde für Umwelt und Gesundheit Hamburg),
Prof. Dr. med. V. Mersch-Sundermann (Universität Gießen, Institut für Innenraum- und Umwelttoxikologie),
Prof. Dr. med. K. E. von Mühlendahl (Kinderhospital Osnabrück, Gemeinnützige Kinderumwelt GmbH),
Dr. med. K. Müller (Isny - Deutscher Berufsverband der Umweltmediziner, dbu),
Prof. Dr. med. D. Nowak (LMU München, Klinikum Innenstadt, Institut u. Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin),
Dr. med. F.-A. Pitten (Universität Greifswald, Institut für Hygiene u. Umweltmedizin),
Dr. med. W. Stück, Koblenz - Ökologischer Ärztebund),
Prof. Dr. M. Schwenk (Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg, Abt. Umwelthygiene, Toxikologie, Stuttgart),

Dr. med. R. Suchenwirth (Nieder-sächsisches Landesgesundheitsamt, Abt. Umweltmedizin/Epidemiologie, Hannover),

Prof. Dr. med. M. Wilhelm (Universität Bochum, Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin).

Ständige Gäste

S. Strecker (Bundesministerium für Gesundheit, Bonn),

Dr. med. N. Englert (Umweltbundesamt, Berlin),

Dr. med. A. Hahn (Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz u. Veterinärmedizin, Berlin),

Dr. rer. nat. Ch. Krause (Umweltbundesamt, Berlin),

Prof. Dr. med. W. Schimmelpfennig, Umweltbundesamt, Berlin),

Dr. med. R. Türck (Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit, Bonn).

Geschäftsstelle im RKI

Dr. med. D. Eis (Geschäftsführer),

Dr. med. U. Wolf

Von der Kommission benannte externe Sachverständige:

Priv. Doz. Dr. med. Reinhild Klein, Medizinische Klinik II, Universität Tübingen, Otfried Müller Str. 10, 72076 Tübingen

Univ.-Prof. Dr. med. Helga Idel, Institut für Hygiene, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Postfach 101007, 40001 Düsseldorf

Frau Dr. rer. nat. Irina Lehmann, Umweltimmunologie, Umweltforschungszentrum Leipzig-Halle GmbH, Permoserstr. 15, 04318 Leipzig

Literatur

1. Koller LD (2001) A perspective on the progression of immunotoxicology. *Toxicology* 160:105-110
2. Neubert R, Neubert D (1999) Immune System. In: Marquardt H, Schäfer SG, McClellan RO, Welsch F (Eds) *Toxicology*. Academic Press, New York
3. Griem P, Gleichmann E (1995) Metal ion induced autoimmunity. *Current Opinion Immunol* 7:831-838
4. Perez T, Dayer E, Girard JP (1995) Hypersensitivity reactions to drugs: correlation between clinical probability score and laboratory diagnostic procedures. *J Invest Allergol Clin Immunol* 5:276-282

5. Powell JJ, van de Water J, Gershwin ME (1999) Evidence for the role of environmental agents in the initiation or progression of autoimmune conditions. *Environ Health Perspect* 107 (Suppl 5):667-672
6. Shirakawa T, Kusaka Y, Morimoto K (1992) Specific IgE antibodies to nickel in workers with known reactivity to cobalt. *Clin Exp Allergy* 22:213-218
7. Cifone MG, Procopio A, Napolitano T, Alesse E, Santoni G, Santoni A (1990) Cadmium inhibits spontaneous (NK), antibody-mediated (ADCC) and IL-2 stimulated cytotoxic functions of natural killer cells. *Immunopharmacol* 20:73-80
8. Colosio C, Maroni M, Barcellini W, Meroni P, Alcini D, Colombi A, Cavallo D, Foa V. (1993) Toxicological and immune findings in workers exposed to pentachlorophenol (PCP). *Arch Environ Health* 48:81-88
9. Descotes J (1992) Immunotoxicology of cadmium. Cadmium in the human environment. *Toxicity and Carcinogenicity* 118:385-390
10. Marczynski B, Kerenyi T, Czuppon AB, Marek W, Baur X (1994) Increased incidence of DNA double-strand breaks in lung and liver of rats after exposure to crocidolite asbestos fibers. *Inhalation Toxicol* 6:395-406
11. Szczeklik A, Szczeklik J, Galuszka Z, Musial J, Kolarzyk E, Targosz D. (1994) Humoral immunosuppression in men exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons and related carcinogens in polluted environments. *Environ Health Perspect* 102 : 302-304
12. Takenaka H, Zhang K, Diaz-Sanchez D, Tsien A, Saxon A (1995) Enhanced human IgE production results from exposure to the aromatic hydrocarbons from diesel exhaust: direct effects on B-cell IgE production. *J Allergy Clin Immunol* 95:103-115
13. Wegner R, Heinrich-Ramm R, Nowak D, Olma K, Poschadel B, Szadkowski D (2000) Lung function, biological monitoring, and biological effect monitoring of gemstone cutters exposed to beryls. *Occup Environ Med* 57:133-139
14. Cederbrant K, Gunnarsson LG, Hultman P, Norda R, Tibbling-Grahn L (1999) In vitro lymphoproliferative assays with HgCl2 cannot identify patients with systemic symptoms attributed to dental amalgam. *J Dent Res* 78:1450-1458
15. Enestrom S, Hultman P (1995) Does amalgam affect the immune system? A controversial issue. *Int Arch Allergy Immunol* 106:180-203
16. Kubicka-Muranyi M, Kremer J, Rottmann N, Lubben B, Albers R, Bloksma N, Luhrmann R, Gleichmann E (1996) Murine systemic autoimmune disease induced by mercuric chloride: T helper cells reacting to self proteins. *Int Arch Allergy Immunol* 109: 11-20
17. Boddell WJ, Levay G, Pongracz K (1993) Investigation of benzene-DNA adducts and their detection in human bone marrow. *Environ Health Perspect* 99: 241-244
18. Baj Z, Majewska E, Zeman K, Pokoca L, Dworniak D, Paradowski M, Tchorzewski H (1994) The effect of chronic exposure to formaldehyde, phenol and organic chlorohydrocarbons on peripheral blood cells and the immune system in humans. *J Invest Allergol Clin Immunol* 4:186-191
19. Fujimaki H, Kawagoe A, Bissonnette E, Befus D (1992) Mast cell response to formaldehyde. I. Modulation of mediator release. *Int Arch Allergy Immunol* 98:324-332
20. Li Q, Wang ZY, Inagaki H, Li YJ, Minami M (1995) Evaluation of contact sensitivity to formaldehyde and tetramethylthiuram monosulfide using a modified lymphocyte transformation test. *Toxicology* 104:17-23
21. Cardile V, Jiang X, Russo A, Casella F, Renis M, Bindoni M (1995) Effects of ozone on some biological activities of cells in vitro. *Cell Biol Toxicol* 11:11-21
22. Chastain JE, Pazdernik TL (1985) 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-induced immunotoxicity. *Int J Immunopharmacol* 7:849-856
23. Esser C (1994) Dioxins and the immune system: mechanisms of interference. *Int Arch Allergy Immunol* 104:126-130
24. Jennings AM, Wild G, Ward JD, Ward M (1988) Immunological abnormalities 17 years after accidental exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Brit J Ind Med* 45:701-704
25. Neubert R, Makow L, Webb J, Jacob-Müller U, Nogueira AC, Delgado I, Helge H, Neubert D (1993) Chlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans and the human immune system. I. Blood cell receptors in volunteers with moderately increased body burdens. *Life Sciences* 53:1995-2006
26. Zober MA, Ott M, G, Pöpke O, Senft K, Germann C (1992) Morbidity study of extruder personnel with potential exposure to arylated dioxins and furans. I. Results of blood monitoring and immunological tests. *Brit J Ind Med* 49:532-544
27. James RC, Busch H, Tamburro CH, Roberts SM, Schell JD, Harbison RD (1993) Polychlorinated biphenyl exposure and human disease. *J Occup Med* 35:136-148
28. Rauff M, König W (1991) Modulation of leukotriene generation from human polymorphonuclear granulocytes by polychlorinated biphenyls (PCB). *Immunology* 73:485-490
29. Fischer EG (1988) Opioid peptides modulate immune functions. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 10: 265-326
30. Katz P (1994) Exercise and the immune response. *Balliere's Clinical Rheumatology* 8:53-61
31. Klein T (1993) Stress and infection. *J Fla Med Assoc* 80:409-411
32. Mackinnon LT, Ginn E, Seymour GJ (1993) Decreased salivary immunoglobulin A secretion rate after intensive interval exercise in elite kayakers. *Eur J Appl Physiol* 67:180-184
33. Maes M, Bosmans E, Meltzer HY (1995) Immunoendocrine aspects of major depression. Relationships between plasma interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor, prolactin and cortisol. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 245:172-178
34. Müller N (1997) Die Rolle des Zytokinnetzwerks im ZNS und psychische Störungen. *Nervenarzt* 68:11-20
35. Staudenmayer H (1997) Multiple chemical sensitivities or idiopathic environmental intolerances: Psychophysiological foundation of knowledge for a psychogenic explanation. *J Allergy Clin Immunol* 99:434-437
36. Blalock JE (1994) The syntax of immune-neuroendocrine communication. *Immunol Today* 15:504-511
37. Cardinali DP, Fraschini F (1998) Psycho-Immune-Neuroendocrine Integrative Mechanisms. *Biol Signals Recept* 7:1-74
38. Schedlowski M, Tews U (1996) Psychoneuroimmunologie. Spektrum, Heidelberg Berlin Oxford
39. Schulz KH, Kugler J, Schedlowski M (Hrsg.) (1997) Psychoneuroimmunologie. Huber, Bern Göttingen, Toronto, Seattle
40. AAAAI Board of Directors (1999) Idiopathic environmental intolerances. *J Allergy Clin Immunol* 103: 36-40
41. Barsky AJ, Borus JF (1999) Functional somatic syndromes. *Ann Int Med* 130: 910-921
42. Bell IR, Miller CS, Schwartz GE (1992) An olfactory-limbic model of multiple chemical sensitivity syndrome: possible relationships to kindling and affective spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 32: 218-242
43. Buchwald D, Garrity D (1994) Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities. *Arch Intern Med* 154:2049-2053
44. Lukaszowski I (1996) Multiple Chemical Sensitivity (MCS) – Idiopathic Environmental Intolerances (IEI). Ursachen, Diagnostik und Therapie der vielfachen Chemikalienüberempfindlichkeit. *Umweltmed Forsch Prax* 1: 54-55
45. Miller CS (1992) Possible models for multiple chemical sensitivity: conceptual issues and role of the limbic system. *Toxicol Ind Health* 8:181-202
46. Nix WA (1996) Definition und Bewertung: MCS/IEI und CFS. *Diagnose Multiple-Chemical-Sensitivity und Chronic-Fatigue-Syndrom*. *Umweltmed Forsch Prax* 1: 229-238
47. Coligan JE, Kruisbeek AM, Margulies DH, Shevach EM, Strober W. (1994) *Current Protocols in Immunology*. John Wiley & Sons, Inc
48. Runow KD (1994) *Klinische Ökologie*. Hippokrates Verlag, Stuttgart
49. American College of Physicians (1989) *Clinical Ecology*. *Ann Int Med* 111:168-178
50. Stiftung Warentest (1991) *Die Andere Medizin*. Stiftung Warentest, Berlin
51. RKI-Kommission Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin (2001) *Untersuchungsgang in der Umweltmedizin*. Bundesgesundheitsbl und Gesundheitsforsch 44:1209-1216
52. RKI-Kommission Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin (2001) *Grundsätze der Bewertung von umweltmedizinischen Methoden*. Bundesgesundheitsbl und Gesundheitsforsch 44:519-522