

Fluorchinolone-assoziierte Behinderung: Es ist nicht alles in Ihrem Kopf

Department of Biology, Bucknell University, Lewisburg, PA 17837, USA

Abstrakt

Fluorchinolone (FQs) sind eine breite Klasse von Antibiotika, die typischerweise für bakterielle Infektionen verschrieben werden, einschließlich Infektionen, bei denen von ihrer Verwendung abgeraten wird. Die FDA hat die Existenz einer dauerhaften Behinderung (Fluorochinolon Associated Disability; FQAD) vorgeschlagen, die noch formal anerkannt werden muss. Frühere Studien legen nahe, dass FQs als selektive GABA_A-Rezeptor-Inhibitoren wirken und die Bindung von GABA im zentralen Nervensystem verhindern. GABA ist ein wichtiger Regulator des Vagusnervs, der an der Kontrolle der Magen-Darm-Funktion (GI) beteiligt ist. Tatsächlich wird GABA vom Nucleus des Tractus Solitarius (NTS) zum dorsalen motorischen Nucleus des Vagus (DMV) freigesetzt, um die Vagusaktivität tonisch zu regulieren. Der Zweck dieses Reviews besteht darin, den aktuellen Wissensstand zu FQs im Zusammenhang mit dem Vagusnerv zusammenzufassen und zu untersuchen, wie diese Medikamente zu einer fehlregulierten Signalübertragung an den GI-Trakt führen könnten. Da es genügend Beweise dafür gibt, dass die GABA-Übertragung durch FQs behindert wird, ist es vernünftig zu postulieren, dass der Vaguskreislauf nach der Verwendung von FQ an der NTS-DMV-Synapse beeinträchtigt sein könnte, was möglicherweise zur Entwicklung dauerhafter GI-Erkrankungen bei FQAD führt.

Schlüsselwörter: [Fluorchinolone](#); [Fluorchinolone-assoziierte Behinderung](#); [vage](#); [Magen-Darm-](#); [Verdauung](#); [DMV](#); [NTS](#); [FQAD](#)

1. Einleitung

Fluorchinolone (FQs) sind eines der am häufigsten verschriebenen Antibiotika in den Vereinigten Staaten. FQs sind typischerweise in den Behandlungsprotokollen mehrerer Krankheiten enthalten, wie beispielsweise Harnwegsinfektionen, bakterielle Bronchitis, bakterielle Gastroenteritis und andere Infektionskrankheiten [1]. 2014 wurden landesweit 31,5 Millionen Menschen FQs verschrieben [2]. Die häufigste demografische Gruppe, die ein Rezept für FQs erhält, besteht in der Regel aus Personen, die 45 Jahre oder älter sind [3]. FQs sind äußerst wirksam bei der Behandlung bakterieller Infektionen durch Hemmung der bakteriellen Typ-II-DNA-Topoisomerasen, insbesondere der DNA-Gyrase und der Topoisomerase IV. Physiologisch erzeugen Gyrasen und Topoisomerase IV Doppelstrangbrüche im bakteriellen Chromosom, die für ihr Überleben essentiell sind. FQs erhöhen durch die Bindung dieser Enzyme die Konzentration von Enzym-DNA-Spaltungskomplexen, was zum Zelltod der Bakterien führt [4]. Aufgrund ihrer antibakteriellen Wirksamkeit wurden vier Generationen von FQs identifiziert: Die Klassen eins und zwei sind gegen gramnegative Bakterien aktiv und wurden zur Behandlung von häufigen Infektionen, beispielsweise der Harnwege, eingesetzt. Die Klassen drei und vier weisen eine erweiterte Wirksamkeit gegen grampositive Bakterien auf und werden typischerweise zur Behandlung von Atemwegsinfektionen verschrieben [5]. Innerhalb dieser

vier Klassen werden bisher nur sechs FQs häufig verschrieben, darunter Ciprofloxacin (zweite Generation) und Levofloxacin (dritte Generation) [6].

Während ihre therapeutische Wirksamkeit bei schweren lebensbedrohlichen Infektionen eindeutig anerkannt und wertvoll ist, ist es jetzt offensichtlich, dass FQs von einer Vielzahl von systemischen Nebenwirkungen begleitet werden, darunter häufig (Magen-Darm-Störungen, Kopfschmerzen, Hautausschlag, allergische Reaktionen und andere) und gelegentlich Nebenwirkungen [7]. Dazu gehören QT-Verlängerung [8], Krampfanfälle [9], Halluzinationen [10], Depression und Angst [10], periphere Neuropathie [11], Sehnenruptur [12, 13] und andere. Während die üblichen Nebenwirkungen tendenziell kurz nach der Behandlung verschwinden, scheinen die seltenen Nebenwirkungen die Patienten länger, möglicherweise ihr ganzes Leben lang, zu betreffen. Aufgrund dieser Nebenwirkungen hat die Federal Drug Agency (FDA) im Jahr 2016 eine Stellungnahme veröffentlicht, die Gesundheitsdienstleister vor der Möglichkeit einer „Fluorochinolonen-assoziierten Behinderung“ (FQAD) oder eines „Fluorchinolone-Toxizitätssyndroms“ [warnt 14], auf die sich Patienten umgangssprachlich beziehen als „gefloxt“. Trotz der Warnungen der FDA und der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zur Verwendung von FQ wurde im Jahr 2018 berichtet, dass 19,9 % aller FQ-Verschreibungen für Erkrankungen außerhalb des empfohlenen Verabreichungsprotokolls verschrieben wurden. Tatsächlich wurden etwa 6,3 Millionen FQs-Rezepte für Harnwegsinfektionen (HWI) ausgestellt und etwa 1,6 Millionen Rezepte für Bronchitis und Erkältung, für die FQs nicht zur Behandlung ausgewählt werden sollten [2]. Noch besorgniserregender ist, dass zusätzlich zu diesen oben genannten Fällen 5,1% der ambulanten FQ-Verschreibungen von Erwachsenen für Erkrankungen ausgestellt wurden, die überhaupt keine Antibiotika erforderten [2]. Obwohl die Infectious Diseases Society of America (IDSA) rät, FQs bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen zu vermeiden [15], wurden FQs im Vergleich zu anderen Antibiotika wie Penicillinen, Harninfektiva und Tetracyclinen in 40 % der Fälle verschrieben [2]. Obwohl die FDA die Existenz von FQAD vorschlägt, muss diese Krankheit von den Gesundheitssystemen weltweit noch offiziell anerkannt werden. Bis heute gibt es immer noch eine gewisse Entlassung von FQAD-betroffenen Patienten durch Gesundheitsdienstleister und Ärzte. Dies ist hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass die Darstellung der Symptome, insbesondere der seltenen, unterschiedlich ist. Darüber hinaus trägt das Fehlen zwingender Beweise für die FQAD insgesamt und eines Tiermodells, das in der Lage ist, die Krankheitsmerkmale in einem Forschungssetting zu rekapitulieren, zur fehlenden Legitimation des Syndroms bei. Als Folge davon werden „gefloxt“ Patienten nicht oder fehldiagnostiziert. Die meisten ihrer Symptome werden immer noch zu Unrecht Angst und Depression oder anderen Dachkrankheiten einschließlich Fibromyalgie zugeschrieben [16]. Während dies derzeit ein problematischer Aspekt von FQAD ist, weisen zahlreiche klinische und Laborbeweise darauf hin, dass FQs stark mit zellulärer Toxizität verbunden sind, die spezifische Nebenwirkungen verursacht.

In diesem Review werden wir die aktuelle Literatur zur FQs-Toxizität zusammenfassen, mit besonderem Schwerpunkt auf den neurologischen Nebenwirkungen, die möglicherweise mit dem Vagusnerv in Verbindung stehen, um eine neue Perspektive einzuführen, die die Pathophysiologie der FQAD erklären könnte.

Tabelle 1. Zusammenfassung der Wechselwirkungen zwischen Fluorchinolonen und anderen Arzneimitteln oder Molekülen.

Interaktion	Bewirken	Verweise
FQs und Cytochrom-P450-Isozyme	Reduzierte Clearance von Theophyllin und Koffein	Fisch 2001, Pharmakotherapie, [34] Mizuki et al., 1996, J. Antimicrob. Chemother. [35] Beckmann et al., 1987, Eur. J. Clin. Pharmacol. [36] Efthymiopoulos et al., 1997, Clin. Pharmacokinet [37] Marchbanks 1993, Pharmakotherapie [38] Davis et al., 1996, Drugs [39] Stille et al., 1987, J. Antimicrob. Chemother. [40] Okimoto et al., 1992, Chemotherapie [41]
FQs und BPAA	Reduzierte Bindung von GABA an GABA _A -Rezeptoren	Fisch 2001, Pharmakotherapie, [34] Christ 1990, J. Antimicrob. Chemother. [42] Radandt et al., 1992, Clin. Infizieren. Dis. Aus. Veröffentlichung Infizieren. Dis. Schock. Bin [43] Domagala 1994, J. Antimicrob. Chemother. [44] Smolders et al., 2002, Antimicrob. Agenten Chemother. [45]

2. Überblick über die Toxizität von Fluorchinolonen

Seit Ende der 1980er Jahre wurden zwölf FQs wegen unerwünschter Nebenwirkungen abgesetzt. Einige der bemerkenswerteren Nebenwirkungen, die in diesem Review diskutiert werden, sind Lichtempfindlichkeit, QT-Verlängerung, Hepatotoxizität, Tendinopathien und Auswirkungen auf das zentrale und periphere Nervensystem [17, 18], die im nächsten Absatz ausführlicher beschrieben werden.

Lichtempfindlichkeit, zu der auch die Lichtallergie gehört, ist ein Zustand, bei dem Haut und Augen lichtempfindlich werden. Dies führt in vielen Fällen zu übermäßigem Sonnenbrand, Blasen und anderen Hautproblemen [19, 20, 21]. Tatsächlich führte in einem Albino-BALB/c-Mausmodell eine einzige orale Verabreichung von FQs und UVA-Bestrahlung zu einer Hautentzündung, die von Hautödemen und Neutrophileninfiltration begleitet wurde, was durch die gleichzeitige Verabreichung von Antioxidantien wie Dimethylsulfoxid (DMSO) verhindert wurde. Phospholipase A2 (PLA2) und Cyclooxygenase-Inhibitoren [20]. Der hypothetische Mechanismus hinter diesen Effekten ist, dass FQs mit UVA-Licht reagieren, um reaktive Sauerstoffspezies zu produzieren, die als auslösende Faktoren für die Freisetzung von Cyclooxygenase-Produkten wirken, die Prostaglandin induzieren. Diese biochemische Kaskade hat Effektoren in den Signalwegen der Proteinkinase C (PKC) und der Tyrosinkinase (TK), die zur Aktivierung von Entzündungsstoffen führen, wie in BALB/c 3T3-Mausfibroblastenzellen bestätigt [20].

Eine QT-Verlängerung tritt auf, wenn die Zeit zwischen jeder ventrikulären Repolarisation verlängert wird. Sowohl in vitro als auch klinische Studien stützen die Idee, dass FQs das QT-Intervall mit unterschiedlicher Intensität verlängern können [22]. Es wird vermutet, dass FQs kardiale spannungsgesteuerte Kaliumkanäle der I blockieren können K_r -Familie .

Insbesondere wirken FQs als Blocker der schnellen Komponente dieser Kanäle und verursachen eine Verzögerung der Repolarisation [23]. Verschiedene FQs wurden mit einem erhöhten Risiko in Verbindung gebracht, eine Torsade de pointes (TdP) zu entwickeln, eine seltene und charakteristische Form einer polymorphen ventrikulären Tachykardie (VT), die aus einer QT-Verlängerung resultiert, wobei Sparfloxacin am stärksten kardiotoxisch ist, gefolgt von Grepafloxacin, Ciprofloxacin und Levofloxacin [24]. Unabhängig von den analysierten FQs deuten die Daten darauf hin, dass eine positive Korrelation zwischen der FQ-Dosis und der QT-Verlängerung besteht, wodurch das Risiko, eine TdP zu entwickeln, erhöht wird [23]. Die extreme Kardiotoxizität von Sparfloxacin und Grepafloxacin führte dazu, dass sie weltweit vom Markt genommen wurden [25, 26]. Eine Literaturübersicht über die Wirkung von FQs auf die QT-Verlängerung und TdP kam zu dem Schluss, dass Patienten mit hohem Risiko für diese Ereignisse nicht mit Moxifloxacin, Ciprofloxacin oder Levofloxacin behandelt werden sollten [22].

Hepatotoxizität ist eine Nebenwirkung von FQs, die einige umstrittene Labor- und klinische Beweise hervorgebracht hat. Eine Microarray-Studie an isolierten humanen Hepatozyten von Patientenspendern zeigte eine signifikante Zunahme leberspezifischer Genexpressionsveränderungen nach FQ-Gabe, wobei Trovafloxacin die alarmierendsten Ergebnisse lieferte [27]. Tatsächlich hat Trovafloxacin mehr als andere FQs gezeigt, dass es Veränderungen der Expressionsmuster von Genen induziert, die an mitochondrialen Schäden, RNA-Prozessierung, Transkription und Entzündungsprozessen beteiligt sind, die alle möglicherweise zu Hepatotoxizität führen könnten. Interessanterweise konnte dieselbe Studie diese Ergebnisse bei der Ratte nicht replizieren, was darauf hindeutet, dass möglicherweise die intrinsische humane Variabilität der hepatozytären Genexpression in Kombination mit interindividuellen Unterschieden im Lebensstil wichtige Variablen sind, die das Ergebnis bestimmen könnten [27]. Hepatotoxizität wird typischerweise bei Patienten festgestellt, die Moxifloxacin eingenommen haben. Ein Anstieg des Aminotransferase-Spiegels kann bei Gabe beliebiger FQs beobachtet werden; Moxifloxacin ist jedoch der einzige FQ, der derzeit eine Warnung für seine Auswirkungen auf die Leber enthält [28].

Sehnenrupturen und Sehnenentzündungen sind auch bei der Verabreichung von FQs üblich. Diese Nebenwirkung wurde von Klinikern seit den 1980er Jahren erkannt, und in letzter Zeit wurden Sehnenrisse als eines der Hauptsymptome des von der FDA ausgestellten Black-Box-Etiketts hinzugefügt. Ein systematischer Review [13] zeigte, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Verwendung von FQ und einer Sehnenverletzung besteht. Besorgniserregend ist das Auftreten von Achillessehnenrupturen und Sehnencheidenentzündungen. Die Inzidenz von Tendinopathien tritt seltener auf, aber wenn, dann neigt sie dazu, innerhalb des ersten Monats nach der Behandlung Symptome zu erzeugen. Ein Alter über 60 Jahren und die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden scheinen die Wahrscheinlichkeit dieser Probleme zu erhöhen [13], wobei andere Studien Diabetes mellitus, Nierenversagen und eine Vorgeschichte von Muskel-Skelett-Erkrankungen als weitere Risikofaktoren berichteten [29]. Ciprofloxacin scheint der am häufigsten mit Tendinopathie assoziierte FQ zu sein [30, 31]. Es wird vermutet, dass FQ-assoziierte Tendinopathien durch eine Störung der extrazellulären Matrix von Sehnenzellen verursacht werden [30] sowie durch eine Toxizität gegenüber Kollagenstrukturen im Bindegewebe [32], die in einem Nagetiermodell nicht vollständig reversibel zu sein scheinen [33]. Bisher wurde kein Mechanismus für diese Nebenwirkung offiziell bestätigt.

Die gleichzeitige Gabe anderer Medikamente und Substanzen trägt zur Toxizität von FQs bei [34]. Insbesondere Theophyllin, Koffein und nicht-steroidale Antirheumatika (NSAIDs) scheinen die Hauptverursacher der Nebenwirkungen des Zentralnervensystems (ZNS) nach der Verabreichung von FQ zu sein, wie später in diesem Review ausführlich beschrieben wird. Während andere Arzneimittelinteraktionen von der chemischen Struktur der FQs abhängig zu sein scheinen [34], tritt die Wechselwirkung zwischen FQs und Theophyllin und/oder Koffein auf der Leberebene auf, wo FQs an das Cytochrom P450 (CYP)-Isozym binden und dieses hemmen [35]. Während die Affinität für dieses Isozym zwischen den FQs variiert [34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41], kann der resultierende Einfluss auf den Theophyllinspiegel bemerkenswert sein; Ciprofloxacin verringert beispielsweise die Theophyllin-Clearance um 25–30 %, was zu einem Anstieg der Theophyllin-Plasmaspiegel um bis zu 308 % führt [38, 39]. Der Koffeinstoffwechsel scheint in ähnlicher Weise verändert zu sein [39, 40].

Darüber hinaus zeigten FQs und Biphenyllessigsäure (BPAA), ein Nebenprodukt des NSAID Fenbufen, pharmakologische Interaktionen [34, 42]. Wie im nächsten Absatz hervorgehoben, führt die gleichzeitige Gabe von Fenbufen und FQs zu einer reduzierten Bindung von γ -Aminobuttersäure (GABA) an GABA_A-Rezeptoren [43, 44, 45]. Eine Zusammenfassung der bekannten Arzneimittelwechselwirkungen findet sich in [Tabelle 1](#).

Im Vergleich zu anderen Syndromen ist sehr wenig über die molekularen Mechanismen hinter der FQ-Toxizität bekannt. Ein bekannter Mechanismus umfasst die kationenchelierenden Eigenschaften, die der chemischen Struktur von FQs innewohnen und für ihre antimikrobiellen Eigenschaften wesentlich sind [21, 46]. Tatsächlich wechselwirken FQs mit Kationen wie Cu^{2+} , Fe^{2+} , Zn^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} und Ca^{2+} [47, 48], wobei Mg^{2+} von FQs die Aktivität der bakteriellen Gyrasen und Topoisomerasen zu unterbrechen [48]. Wenn FQs zusammen mit einem Arzneimittel verabreicht werden, das eines dieser Elemente enthält, tritt eine Chelatbildung auf und hemmt die FQs-Resorption im GI-Trakt [49]. Während diese spezifische Wechselwirkung der Bioverfügbarkeit und therapeutischen Wirkung von FQs abträglich ist, wird angenommen, dass die Kationen-chelatisierenden Eigenschaften von FQs einige der Nebenwirkungen verursachen können, die bei Patienten mit FQAD auftreten. Tatsächlich unterstützen mehrere Studien die Idee, dass FQs-Kationen-Komplexe im menschlichen Körper über einen längeren Zeitraum stabil bleiben können, was zu einer möglichen lang anhaltenden Toxizität für mehrere Zellen und Organe führen kann [50, 51, 52, 53, 54]. Insbesondere wurde angenommen, dass die Bindung von FQs an Mg^{2+} der Hauptfaktor hinter der Chondrotoxizität ist, die den oben beschriebenen Sehnenrupturen und Knorpelschäden zugrunde liegt [55, 56, 57, 58, 59]. Darüber hinaus ist Zn^{2+} eines der am häufigsten vorkommenden Metalle im Gehirn; dies, zusammen mit der Tatsache, dass dieses Metall für die Reduzierung von oxidativem Stress essentiell ist, könnte darauf hindeuten, dass die Zn^{2+} -Chelatbildung möglicherweise an den ZNS-Symptomen von FQAD beteiligt sein könnte [60]. $\text{Fe}^{2/3+}$, das durch FQs chelatisiert werden kann, ist auch ein wichtiger Cofaktor von Cytochromen, die, wie oben beschrieben, durch FQs beeinträchtigt werden und den normalen Stoffwechsel von Substanzen wie Theophyllin und Koffein verhindern, die (wie oben erwähnt) Substrate von Cytochrom P450 [35]. Die besorgniserregendsten Folgen der Kationenchelation sind die epigenetischen Veränderungen, die sich aus der Bindung von FQs an $\text{Fe}^{2/3+}$ ergeben . Tatsächlich hat eine Studie gezeigt, wie FQs durch Chelatisierung von Eisen die Aktivität von α -abhängigen Dioxygenasen (DOXG) verhinderten, was zur Akkumulation von methylierten Histonen-DNA-Komplexen führte [61]. Die Fähigkeit von FQs, mit nicht-bakterieller DNA zu interagieren, ist seit Anfang 1990 bekannt [62]. Seitdem haben mehrere Studien gezeigt, dass FQs die Expressionsmuster von Genen verändern können, die für verschiedene Proteine kodieren, darunter IL-1 β , Tumornekrosefaktor (TNF), Matrix-Metalloproteinasen, Gewebeinhibitor von Metalloproteinasen [63], Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitoren [64], Cytochrom-P450-assoziierte Untereinheiten, Glutathion-S-Transferase und P-Glykoprotein [65] in Zell- und Tiermodellen.

Der vielleicht am besten beschriebene molekulare Mechanismus im Zusammenhang mit der Verabreichung von FQs ist ihre Fähigkeit, den zellulären oxidativen Stress zu erhöhen und mitochondriale Schäden zu induzieren [66, 67, 68, 69, 70, 71, 72]. Als Beispiel wurde gezeigt, dass die Behandlung mit FQs die Menge an HIF-1 α -mRNA dramatisch verringert. HIF-1 α ist ein „Sicherheitsmechanismus“, der den Zellstoffwechsel in den anaeroben Weg umschaltet, um die Zelle vor oxidativem Stress zu schützen. Möglicherweise können Zellen, die FQs ausgesetzt sind, nicht in der Lage sein, bei Bedarf auf den anaeroben Weg umzuschalten, da dieses Protein nicht richtig exprimiert wird, was zu einem Missbrauch der Elektronentransportkette in den Mitochondrien führt, was letztendlich zu oxidativem Stress führt [61]. Darüber hinaus sind Zn^{2+} , $\text{Cu}^{1/2+}$, Se^{2+} , $\text{Fe}^{2/3+}$ und Mn^{2+} , die, wie bereits beschrieben, von FQs chelatisiert werden, wichtige Cofaktoren antioxidativer Enzyme [48]. Insbesondere die Mn^{2+} -Chelatbildung könnte einen signifikanten Einfluss auf die mitochondriale Funktion haben; tatsächlich Spuren von Mn^{2+} reichen aus, um einen Schutz

vor mtDNA-Schäden durch SOD2 zu gewährleisten [48, 73]. Die Chelatbildung von Mn^{2+} durch FQs könnte durch Beeinflussung der mtDNA tiefgreifende negative Auswirkungen auf die mitochondriale Funktion haben. Wir haben auch gerade beschrieben, wie FQs die Expression von Glutathion-S-Transferase reduzieren; Tatsächlich könnte das Fehlen dieser Schutzmechanismen in Verbindung mit der oben erwähnten Chelatbildung mehrerer Metalle den perfekten Sturm für die Induktion von oxidativem Stress und mtDNA-Schäden nach der Behandlung mit FQs erzeugen. Es ist entscheidend darauf hinzuweisen, dass Michalak und Mitarbeiter vorgeschlagen haben, dass die Konzentrationen, bei denen FQs oxidativen Stress auslösen, gefährlich nahe an der therapeutischen liegen [48]. Die Fähigkeit von FQs, GABA zu hemmen, α -Rezeptoren im ZNS wird im folgenden Abschnitt gründlich untersucht.

3. Auswirkungen auf das Zentralnervensystem

ZNS-Wirkungen, die durch FQs verursacht werden, reichen von leichten Reaktionen wie Reizbarkeit, Schlaflosigkeit und Schwindel [10, 73] bis hin zu besorgniserregenderen und lang anhaltenderen Nebenwirkungen wie Angst, Depression, Halluzinationen [73], Krämpfen [42], Krampfanfällen [9] und periphere Neuropathie [10, 42, 74, 75, 76]. Es zeigte sich, dass die mit FQs assoziierten peripheren Neuropathien sogar dazu führen können, dass Patienten das Guillain-Barré-Syndrom entwickeln [17]. Klinische Studien haben die Nebenwirkungen von FQs auf das ZNS vergleichsweise untersucht und festgestellt, dass Trovafloxacin, Norfloxacin und Gatifloxacin die schwersten Reaktionen verursachten, während Ciprofloxacin, Ofloxacin und Levofloxacin im Vergleich die am wenigsten schwerwiegenden Reaktionen verursachten [18, 19, 77].

FQs wirken als selektive Antagonisten von GABA_A-Rezeptoren und hemmen daher deren Funktion, sobald sie gebunden sind [78]. Bemerkenswert ist, dass der Seitenkettensubstituent in der R7-Position des FQs-Kerns die verringerte Bindungsaffinität von GABA an seinen Rezeptor bestimmt [44]. Physiologisch ist GABA einer der wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter des ZNS. In Gegenwart von FQs kann GABA sein Ziel möglicherweise nicht richtig hemmen, was möglicherweise zu einer Überaktivierung des ZNS führt [79]. Eine an Ratten durchgeführte Studie legte nahe, dass mit Ciprofloxacin behandelte Nagetiere im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine signifikante Abnahme der GABA-Spiegel im Hirngewebe aufwiesen und Depressionen und angstähnliches Verhalten zeigten [80].

Gleichzeitig scheint auch die glutamaterge Übertragung durch FQs beeinflusst zu werden. Es gibt Hinweise darauf, dass FQs den Mg^{2+} -Block von N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren, wodurch die Gating-Zeit für diesen Rezeptor und die glutamaterge Übertragung im Hippocampus der Ratte effektiv verlängert werden [81]. Wenn dieser Mechanismus in anderen ZNS-Regionen zutrifft, sowie die Zunahme der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration aufgrund einer NMDA-Überaktivierung, würde dies zu einer höheren Erregbarkeit des Neurons führen. Dies, kombiniert mit den reduzierten GABAergen Inputs aufgrund der GABA_A-Blockade, legt stark nahe, dass die beiden wichtigsten Neurotransmitter im ZNS bei der Einführung von FQs aus dem Gleichgewicht geraten könnten, was zu unvorhergesehenen Folgen aufgrund der Störung des Feingleichgewichts zwischen GABA und Glutamat-Signalgebung führen könnte. Es ist wichtig hervorzuheben, dass eine übermäßige Übertragung von Glutamat aufgrund einer Fehlregulation des NMDA-Rezeptors mit Exzitotoxizität verbunden ist [82, 83, 84, 85, 86], einem molekularen pathophysiologischen Mechanismus für den neuronalen Tod bei mehreren akuten und

chronischen neurologischen Erkrankungen, einschließlich Schlaganfall, Alzheimer-Krankheit, Huntington-Krankheit, Parkinson-Krankheit und Amyotrophe Lateralsklerose [87]. Bemerkenswert ist, dass Zn^{2+} physiologisch zusammen mit Glutamat freigesetzt wird [88] und als Inhibitor sowohl der Glutamat-AMPA- als auch der NMDA-Rezeptoren wirkt, ein Mechanismus, der wichtig ist, um eine Übererregung von Neuronen zu vermeiden [89, 90]; Angesichts der Kationen-chelatisierenden Eigenschaften von FQs ist es möglich, dass synaptisches Zn^{2+} von FQs sequestriert wird, was weiter zur anhaltenden neuronalen Erregung und schließlich zur Exzitotoxizität beiträgt. Inwieweit Zn^{2+} im synaptischen Spalt chelatisiert ist, ist fraglich; es könnte möglich sein, dass Zn^{2+} zum Teil noch im extrazellulären Milieu verfügbar ist. Ob diese unbekannte Menge an FQ-freiem Zn^{2+} zur physiologischen Hemmung von AMPA- und NMDA-Rezeptoren zur Verfügung steht, ist noch nicht bekannt. Es ist jedoch wichtig darauf hinzuweisen, dass Zn^{2+} selbst, zusätzlich zu Ca^{2+} , zu der molekularen Kaskade beiträgt, die bei der Exzitotoxizität zu einer erhöhten Bildung radikaler Sauerstoffspezies (ROS) und zum Zelltod führt, und somit möglicherweise zu den molekularen Mechanismen der FQs-Toxizität, die zuvor beschrieben wurden (für weitere Informationen zur von Zn^{2+} Rolle bei der Exzitotoxizität verweisen wir die Leser auf Granzottos Übersicht [91]).

Wie im vorherigen Absatz erwähnt, spielen Arzneimittelwechselwirkungen eine wichtige Rolle bei der Bestimmung der FQ-Toxizität. Das entzündungshemmende Arzneimittel Fenbufen als Nebenprodukt Biphenylelessigsäure (BPAA) verstärkt die GABA_A-spezifische Hemmung durch FQs [45]. In Anbetracht der Tatsache, dass die meisten der schweren Nebenwirkungen im Zusammenhang mit FQs bei Patienten mit FQAD chronische Entzündungen und Schmerzen verursachen können und dass mehrere dieser Nebenwirkungen durch die gleichzeitige Verabreichung von NSAR [34] ausgelöst werden, ist es zwingend erforderlich, dass FQs-Rezepte ausgestellt werden bei Risikopatienten mit größerer Vorsicht walten lassen und dass Gesundheitsdienstleister die therapeutische Behandlung chronischer Schmerzen genauer überwachen und möglicherweise andere Medikamente als NSAIDs für die Schmerzbehandlung auswählen. Zusätzlich zu diesen Implikationen ist es wichtig darauf hinzuweisen, dass Koffein allein wichtige Auswirkungen auf das ZNS hat. Tatsächlich übertreibt Koffein die Reaktion des sympathischen Nervensystems und verringert die Herzfrequenzvariabilität, möglicherweise aufgrund einer Hemmung des parasympathischen Nervensystems [92, 93, 94]. Angesichts der Tatsache, wie FQs die Geschwindigkeit der Koffein-Clearance verringern, und angesichts der entscheidenden Rolle der GABAergen Übertragung bei der Regulation des parasympathischen Nervensystems durch die Modulation der Vagusnervaktivität werden wir nun vorstellen, wie der Vagusnerv eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie von FQAD.

4. Ein verwundbares Ziel: Der Vagusnerv

Der Vagusnerv ist der Hauptnerv des parasympathischen Nervensystems und maßgeblich für die Kommunikation zwischen dem Gehirn und mehreren viszerale Organen verantwortlich, die bis in den Unterbauch reichen [95]. Der Vagusnerv ist die Spitze der sensorischen und motorischen Integration und spielt eine Rolle bei der Funktion des Gastrointestinaltrakts (GI). Aus der Medulla oblongata im Hirnstamm gehen die motorischen Äste des Nervus vagus aus dem dorsalen motorischen Kern (DMV) des Vagus und dem Nucleus ambiguus (NAmb) hervor [96]. Der Vagusnerv innerviert ausgiebig den Magen und den oberen GI-Trakt, während die unteren Abschnitte des GI-Trakts weniger vagale Projektionen erhalten,

je weiter man sich distal im Darm bewegt [97] bis zu den zwei Dritteln des Querkolons, wo die vagale Innervation endet [98]. DMV-Motorneuronen sind präganglionär und verwenden Acetylcholin (ACh) als ihren primären Neurotransmitter.

Die klassische Ansicht der Vagusnervenfunktion umfasst viele Vagusreflexe ([Abbildung 1](#); für eine detaillierte Beschreibung der ZNS-Regulation der Magenfunktion verweisen wir den Leser auf Gillis et al. [99]). Kurz gesagt, die Wände des GI-Trakts sind mit Mechanorezeptoren und Chemorezeptoren ausgekleidet, die über den afferenten Ast des Vagus auf Nahrungsaufnahme und Sättigungssignale reagieren [100]. Diese Inputs wandern durch den Tractus solitarius und erregen die Neuronen des Nucleus des Tractus solitarius (NTS) in der Medulla oblongata [101], die wiederum die Aktivität der benachbarten DMV-Motorneuronen bei Bedarf modulieren. Tatsächlich zeichnen sich cholinerge präganglionäre DMV-Motorneuronen durch eine Schrittmacheraktivität aus, die meist tonisch und bei Bedarf phasisch durch NTS-Neuronen gehemmt wird [102]. Diese NTS-DMV-Synapse beruht hauptsächlich auf der GABA-Freisetzung aus der NTS-Bindung an GABA_A-Rezeptoren, die auf der neuronalen DMV-Membran für die tonische Modulation exprimiert werden [103]; jedoch können mehrere andere Neurotransmitter aus dem NTS freigesetzt werden, einschließlich Glutamat, Katecholamine, Glycin usw. [100 , 104]. Die GABA-Freisetzung aus dem NTS stellt sicher, dass die Schrittmacheraktivität von DMV-Neuronen herunterreguliert wird, wodurch die vagale Leistung tonisch gehemmt wird. Bei Empfang von peripheren Signalen aus dem Darm, die das Vorhandensein von Nahrung signalisieren, wird diese tonische Hemmung vorübergehend aufgehoben, wodurch die Motoneuronen im DMV Aktionspotentiale auslösen und die Verdauung nach Bedarf regulieren können [100]. Die postganglionären parasympathischen Neuronen, die durch den aus dem DMV austretenden efferenten Ast des Vagusnervs innerviert werden, bilden zwei unterschiedliche Wege, die letztendlich die GI-Motilität modulieren. Der exzitatorische Weg setzt Acetylcholin frei, um die glatten Muskel-/Zwischengitterzellen von Cajal durch Bindung an muskarinische Rezeptoren zu aktivieren [105]; der andere Weg beruht auf nicht-adrenergen nicht-cholinergen (NANC) Neurotransmittern, die die Muskelentspannung durch die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO), vasoaktivem Darmpeptid (VIP) oder Adenosintriphosphat fördern [106]. Im Gegensatz zur tonischen Freisetzung von Acetylcholin ist die NANC-Übertragung phasisch und wirkt dem cholinergen Input entgegen. Interessanterweise scheinen DMV-Neuronen, die den exzitatorischen cholinergen Signalweg innervieren, in den medialen und rostralen Bereichen dieses Zellkerns lokalisiert zu sein, während diejenigen, die an den NANC-Signalwegen beteiligt sind, auf das kaudale DMV beschränkt zu sein scheinen [107 , 108 , 109 , 110]. Es ist wichtig hervorzuheben, dass das enterische Nervensystem (ENS) per se unabhängig ist und als solches in der Lage ist, kontraktile Aktivität autonom zu erzeugen [98]. Daher dienen der vagale efferente cholinerge und der NANC-Weg dazu, die ENS-Aktivität zu modulieren und die Feinabstimmung für diese intrinsische Aktivität sowie für die zuvor erwähnten Vagusreflexe bereitzustellen. Der endgültige GI-Output hängt von der Art des Neurotransmitters ab, der von den enterischen Neuronen freigesetzt wird [100]. Es ist wichtig anzuerkennen, dass FQs die Vagusfunktion sowohl auf ZNS- als auch auf enterischer Ebene beeinflussen können, möglicherweise als Folge einer Vagusnervdysfunktion.

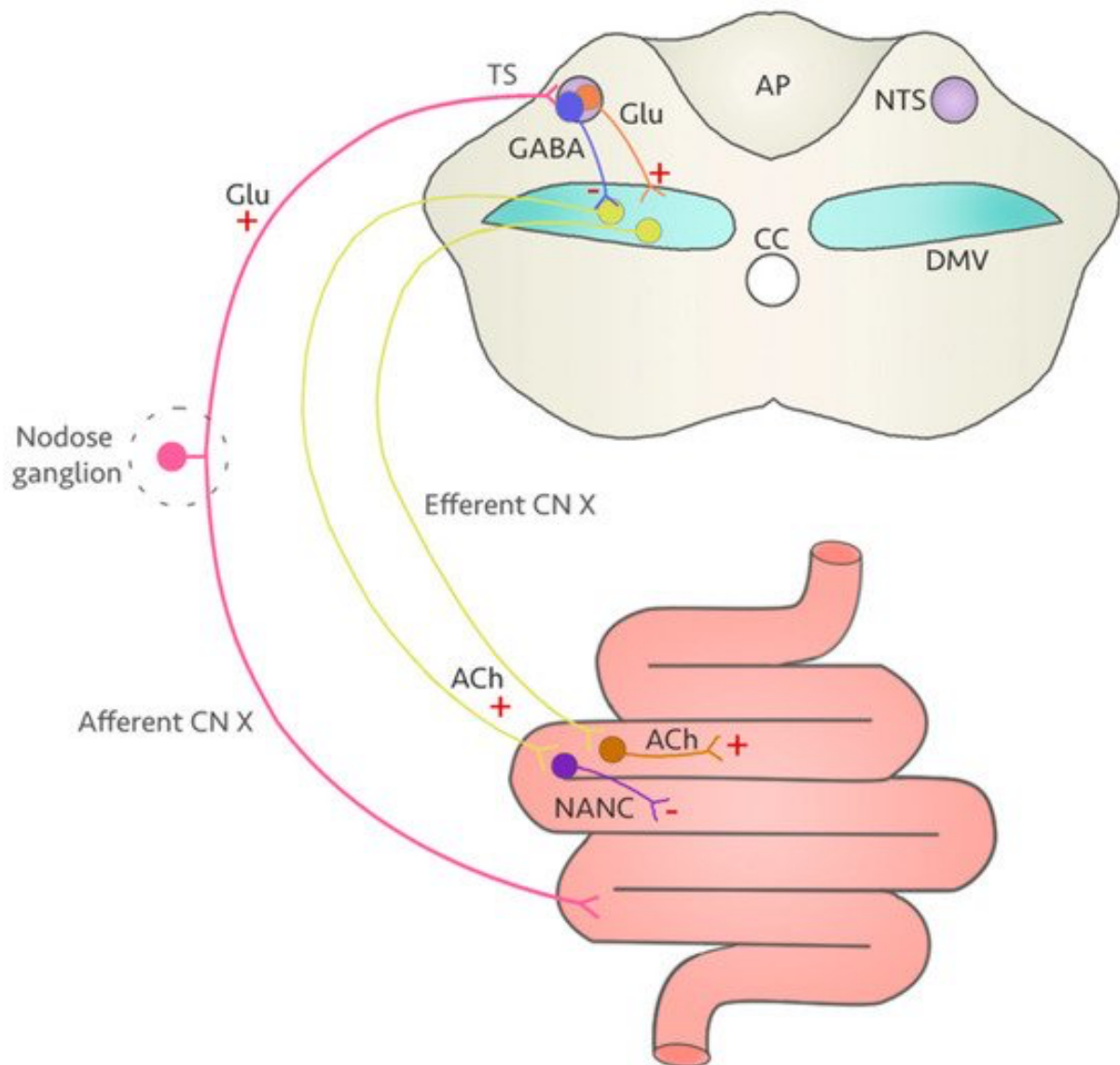


Abbildung 1. Diagramm, das die vagalen Neuroschaltkreise zeigt, die die Regulierung des Gastrointestinaltrakts (GI) vom Vagusnerv aus regulieren. Sensorische Signale aus dem GI-Trakt benachrichtigen das Zentralnervensystem (ZNS) über das Vorhandensein oder Fehlen von Nahrung durch vagale Afferenzen (rosa), deren Zellkörper sich im Nodose-Ganglion befinden. Sobald diese sensorischen afferenten Neuronen aktiviert sind, setzen sie Glutamat durch den Tractus Solitarius (TS) in den Kern des Tractus Solitarius (NTS; hellviolett) frei. Das NTS leitet dann die peripheren Informationen an den motorischen Ast des Vagusnervs weiter, indem es die Aktivität der Schrittmachernuronen innerhalb des dorsalen motorischen Nucleus des Vagus (DMV, blaugrün) moduliert. Der vom NTS freigesetzte wichtigste Neurotransmitter ist das inhibitorische GABA (blaues Neuron, Minuszeichen), aber auch das exzitatorische Glutamat kann freigesetzt werden (oranges Neuron, Pluszeichen). Nach der Aktivierung setzen DMV-Neuronen (gelb) Acetylcholin an ihre Ziele im GI-Trakt frei, nämlich Neuronen des Plexus myentericus. Dies sind entweder erregende cholinerge (Goldneuron, Pluszeichen) oder hemmende nicht-adrenerge nicht-cholinerge (NANC; lila Neuron, Minuszeichen) Neuronen. Das feine Gleichgewicht zwischen GABA und Glutamat an der NTS-zu-DMV-Synapse zusammen mit dem Gleichgewicht der cholinergen und NANC-Signalgebung im Plexus myentericus sorgt dafür, dass die Verdauung nur aktiviert wird, wenn Nahrung im GI-Trakt vorhanden ist. Abkürzungen: ACh, Acetylcholin; AP, Bereich Postrema; CC, Zentralkanal; CN X, Hirnnerv X; DMV, Dorsalmotorischer Nucleus des Vagus;

Glu, Glutamat; NANC, nicht adrenergisch, nicht cholinergisch; NTS, Kern des Tractus Solitarius; TS, Tractus Solitarius.

Ein extremes, aber ausgezeichnetes Beispiel für eine solche Dysfunktion kann nach einer Vagotomie beobachtet werden. Die chirurgische Resektion des Vagus wurde in der Klinik zur Behandlung von arzneimittelresistenten Geschwüren eingesetzt und hat sich als wirksam bei der Verringerung der Inzidenz der Parkinson-Krankheit erwiesen, vermutlich durch Verhinderung der Ausbreitung von α -Synuclein und Lewy-Körperchen aus der Peripherie in das ZNS [\[111\]](#). Andere Studien haben die Bedeutung der Integrität des Vagusnervs für die Aufrechterhaltung physiologischer homöostatischer Funktionen hervorgehoben. Zum Beispiel scheint eine Vagusnervdysfunktion nach einer Vagotomie die physiologische Kontrolle der Bauchspeicheldrüse zu stören, da die Vagotomie exokrine Pankreassekretionen nahezu aufhebt. Interessanterweise hat das Blockieren von GABAergen Eingängen vom NTS zum DMV den gegenteiligen Effekt [\[112\]](#). Angesichts der bekannten Wechselwirkung zwischen FQs und GABA_A-Rezeptoren könnten FQs wirkungsvolle Auswirkungen auf die Pankreasfunktion haben.

Viele Umweltfaktoren können zu einer Dysfunktion des Vagusnervs führen. Adipositas ist beispielsweise mit einer Störung der vagalen Neuroschaltkreise verbunden, die die Sättigungssignale beeinträchtigen und die Magenmotilität reduzieren können. Tatsächlich zeigten erwachsene Ratten, die eine akute fettreiche Diät erhielten, eine hochregulierte Aktivität des glutamatergen NMDA-Rezeptors in zentralen vagalen neuronalen Schaltkreisen, was zu einem erhöhten vagalen efferenten Antrieb zum Magen führte. Infolgedessen induzierte diese akute fettreiche Diät plastische Veränderungen im vagalen Neuroschaltkreis, was zu einer Steigerung des Appetits und einer reduzierten Magenmotilität und -tonus führte [\[113\]](#). Weitere Studien derselben Gruppe zeigten, dass eine perinatale fettreiche Ernährung den vagalen Antrieb zum GI-Trakt verringert, teilweise aufgrund einer erhöhten GABAergen Signalübertragung vom NTS [\[114, 115\]](#). Der erhöhte GABAerge Tonus scheint auf eine veränderte Entwicklung von GABA_A-Rezeptoren zurückzuführen zu sein, die nach einer perinatalen fettreichen Diät die Expression von GABA_A abnormal beibehalten α & γ 2/3-Untereinheiten. Infolgedessen wird die Kinetik der GABA_A-Rezeptoren sowie die vagale efferente Ausgabe in den Magen verringert [\[116\]](#). Als Folge der fettreichen ernährungsbedingten Störung der vagalen Neurotransmission treten häufig abnormale gastrointestinale Reaktionen wie Durchfall, Übelkeit, Erbrechen usw. auf [\[117\]](#). Magen-Darm-Reaktionen gehören übrigens zu den am häufigsten berichteten vorübergehenden Nebenwirkungen von FQs mit Inzidenzraten von 7,1–8 % für Übelkeit, 4–5,9 % für Durchfall, 1,7–2,2 % für Erbrechen, 2–2,6 % für Bauchschmerzen und 1,4–2,5 % Dyspepsie [\[6\]](#). Es könnte möglich sein, dass angesichts der Fähigkeit von FQs, Genexpressionsmuster zu verändern, eine ähnliche Veränderung in der GABA_A Expression der α -Untereinheit in FQAD auftritt. Die antagonistische Wirkung von FQs auf GABA_A-Rezeptoren auf dem DMV in Kombination mit der Unterbrechung des Mg²⁺-Blocks auf NMDA-Rezeptoren auf denselben Neuronen könnte diese pathologischen Folgen erklären. Interessanterweise zeigte eine Studie von Sivarao und Mitarbeitern [\[103\]](#), dass die Mikroinjektion des GABA_A-Rezeptor-Antagonisten Bicucullin in das DMV den Mageninnendruck und die Pylorusmotilität vagusabhängig signifikant erhöht. Die Auswirkungen der GABA_A-Rezeptorenblockade auf den durch Mikroinjektion des NMDA-Rezeptorantagonisten Kainat vor der Gabe von Bicucullin verhindert, was darauf hinweist, dass sowohl die GABA_A-Blockade als auch die NMDA-Aktivierung für den Anstieg des Magendrucks und der Pylorusmotilität verantwortlich sind [\[103\]](#). In Anbetracht der Aktivität von FQs auf diese beiden Rezeptorklassen kann die

Möglichkeit, dass FQs die Ursache für diese ähnlichen, jedoch vorübergehenden Nebenwirkungen auf Magen und Pylorus sein könnten, nicht ausgeschlossen werden. Wie bereits erwähnt, scheinen FQs-Kationen-Komplexe in menschlichem Gewebe jedoch ziemlich stabil zu sein [50, 51, 52, 53, 54], was möglicherweise aufgrund einer Überaktivierung des NMDA-Rezeptors zu lang anhaltenden gastrointestinalen Störungen führen könnte. FQs könnten auch die intrinsischen Eigenschaften von DMV-Neuronen durch erhöhten oxidativen Stress direkt beeinflussen. Ob die Quelle dieses oxidativen Stresses aus der intrinsischen Fähigkeit von FQs besteht, radikalische Sauerstoffspezies zu erhöhen, oder aus der möglicherweise erhöhten glutamatergen Signalgebung über die Enthemmung des Mg^{2+} -Blocks von NMDA-Rezeptoren, muss noch untersucht werden. Während sich DMV-Neuronen als besonders widerstandsfähig gegenüber einer Vielzahl von Umweltstressoren erwiesen haben [118, 119, 120, 121], könnte die Expression von $I_{Ca,L}$ -spannungsgesteuerten Calciumkanälen auf ihrer Membran DMV-Neuronen anfällig für oxidativen Stress machen. Dies ist ein bekannter molekularer Mechanismus der FQs-Toxizität. Es wurde gezeigt, dass insbesondere Ciprofloxacin die mitochondriale DNA aufgrund einer Störung der mitochondrialen Topoisomerase Typ II-Aktivität dezimiert, was wiederum oxidativen Stress verursacht [21]. Übermäßiger oxidativer Stress kann zu Zell-, Protein- und DNA-Schäden führen, indem ein Ungleichgewicht freier Radikale geschaffen wird [122]. Darüber hinaus ein Überschuss an freiem Mg^{2+} erhöht die Affinität dieses mitochondrialen Enzyms für Stresshormone wie Noradrenalin [123]. Da der Nervus vagus Informationen an den Locus coeruleus (LC), die primäre Quelle für Noradrenalin im ZNS, sendet, kann eine Dysfunktion des Vagus zu einer übermäßigen Freisetzung dieses Stresshormons führen [124]. Neuronen im LC werden im Allgemeinen aktiviert, wenn Angst und Angst verbunden sind, und können daher zu chronischer Angst, Schlaflosigkeit oder depressivähnlichen Zuständen führen [125], alles Nebenwirkungen, die von „floxed“ Patienten berichtet wurden. Der dorsale Vaguskomplex (DVC) ist ein zirkumventrikuläres Organ und ermöglicht daher Substanzen wie Hormonen, die Blut-Hirn-Schranke leicht zu passieren [126]. Bei einem fehlregulierten Vagusnerv ist es offensichtlich, dass Stresshormone den DVC leichter beeinflussen und zu weiteren Komplikationen führen können. Während es durchaus möglich ist, dass oxidativer Stress bei der mutmaßlichen DMV-spezifischen Neurotoxizität eine Rolle spielt, legen einige Berichte das Gegenteil nahe [127]; Tatsächlich wurden in einem kürzlich durchgeführten Modell der umweltbedingten Parkinson-Krankheit DMV-Neuronen verschont, obwohl in beiden Bereichen eine Fehlfaltung von α -Synuclein; die Akkumulation dieses Proteins, die zu oxidativem Stress führt, wurde als eine der möglichen Ursachen für den Verlust dopaminerger SNpc-Neuronen angegeben [128]. Eine andere Möglichkeit besteht darin, dass im DVC eine Neurogenese auftreten kann, wie dies bei der erwachsenen Ratte nach Deafferenzierung gezeigt wurde [129]; ob DMV-Neuronen die durch die FQs-Verabreichung resultierenden Angriffe ertragen oder durch Initiierung der Neurogenese reagieren könnten, ist noch unbekannt. Eine unsachgemäße vagale Aktivierung und Hemmung durch das NTS wirkt sich nicht nur auf das zentrale Nervensystem aus. In einem Nagetiermodell der nekrotisierenden Enterokolitis korrelierte die Verringerung der vagalen efferenten Eingänge mit einem Anstieg des prozentualen Anteils der nNOS-Immunreaktivität in Gewebe, das aus dem Dünndarm entnommen wurde [130]. Die Autoren vermuten, dass diese Veränderung des Phänotyps myenterischer Neuronen des GI-Trakts zu einer Verringerung der gastrointestinalen Motilität beitragen könnte, indem sie den NANC-Signalweg gegenüber dem cholinergen Signalweg fördert [100, 130]. Interessanterweise wurde festgestellt, dass Trovafloxacin die NO-Spiegel in menschlichen Hepatozyten erhöht [66]. Es ist möglich, dass der gleiche Effekt im

enterischen Nervensystem beobachtet werden könnte und dass andere FQs zu ähnlichen Ergebnissen führen könnten.

Neben seiner Rolle als Hauptmodulator des GI-Trakts dient der Vagusnerv als Regulator der Immunantwort. Tatsächlich können zirkulierende Endotoxine und lokalisierte Entzündungen die Vagus-, NTS- und DMV-Neuronen unterdrücken [[131](#), [132](#), [133](#), [134](#)]. Eine Vagotomie verhindert jedoch diese Effekte nach intraperitonealer Endotoxingabe, was darauf hindeutet, dass diese Reaktion vagalabhängig ist [[95](#)]. Ein wichtiger Aspekt der entzündungshemmenden Reaktion, die durch den Vagusnerv vermittelt wird, umfasst die Abschwächung des mit Aneurysmen verbundenen Entzündungsprozesses. Es gibt Hinweise darauf, dass die Vagusnervstimulation (VNS) die Aneurysmarupturrate reduziert und die Überlebensrate im Vergleich zur Kontrollstimulation des Oberschenkelnervs bei Mäusen verbessert [[135](#)]. Daher kann eine Dysfunktion des Vagusnervs dann den gegenteiligen Effekt haben: eine erhöhte Rate der Entwicklung und Ruptur von Aneurysmen.

Interessanterweise berichtete eine aktuelle Kohortenstudie über eine erhöhte Rate von Aneurysmen auf Höhe der Aorta, die von einem Ast des Vagusnervs innerviert wird [[136](#)] nach Anwendung von FQs im Vergleich zu alternativen Antibiotika, insbesondere bei Erwachsenen ab 35 Jahren [[137](#)].

Der Hauptmechanismus, durch den der Vagus die Immunantwort reguliert, besteht in der Aktivierung des cholinergen entzündungshemmenden Signalwegs (CAIP). Vagale Afferenzen setzen Acetylcholin frei, das an $\alpha 7$ -Nikotinrezeptoren bindet, die in verschiedenen Zellpopulationen exprimiert werden, einschließlich Milzmakrophagen, dendritischen Zellen, Mastzellen und Lymphozyten [[95](#)]. Es gibt zunehmend Hinweise auf die entscheidende Rolle, die der Darm bei der weit verbreiteten entzündungshemmenden Wirkung spielt. Zum Beispiel begrenzen Astrozyten, die das lysosomale Protein LAMP1 und den Todesrezeptorliganden TRAIL exprimieren, die Entzündung des ZNS, und die Expression von TRAIL wird durch IFN γ angetrieben, dessen Freisetzung durch einige Kommensalen im Darmmikrobiom induziert wird [[138](#)]. Vagale Afferenzen in der Nähe der Epithelschicht des Verdauungstrakts können Mikrobiota-Signale durch Diffusion bakterieller Verbindungen oder über die Weitergabe von Informationen durch endokrine Darmzellzwischenprodukte wahrnehmen. Mit dieser Verbindung zwischen dem Darmmikrobiom und dem Vagusnerv könnte die Darmmikrobiota neben dem Vagusnerv zusammenarbeiten, um Entzündungsreaktionen zu modulieren [[139](#)]. Obwohl die Details der Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse den Rahmen dieser Überprüfung sprengen würden, ist es wichtig zu bedenken, dass Antibiotika die Mikroben erschöpfen, was zu einer Störung der Vagusnerv-Signalgebung und -Funktion führen könnte. In Übereinstimmung mit dieser Denkweise wurde gezeigt, dass FQs die Immunantwort des Körpers beeinflussen. Ciprofloxacin und Levofloxacin beeinflussen beispielsweise spezifisch die Entzündungsreaktionen von Mikroglia, indem sie die LPS-induzierte Sekretion von Zytokinen hemmen, die am TLR4/NF-kB-Signalweg beteiligt sind [[140](#)]. Dieser Mechanismus könnte im dorsalen Vaguskomplex (DVC) auftreten und somit zu einer Fehlregulation des Vagus beitragen.

Der Vagusnerv ist auch für die Stimmungsmodulation verantwortlich. Obwohl die Mechanismen noch nicht vollständig beschrieben sind, ist es möglich, dass Menschen, die an Depressionen leiden, eine zugrunde liegende Dysfunktion des Vagusnervs haben. Tatsächlich wurde die Vagusnervstimulation (VNS) 2005 von der Food and Drug Administration für behandlungsresistente Depressionen (Depressionen, die mit 4 oder mehr konventionellen Behandlungen nicht behoben werden können) zugelassen. In vielen Studien hat VNS eine höhere Wirksamkeit bei der Behandlung von Depressionen im Vergleich zu herkömmlichen Behandlungsprotokollen mit Antidepressiva gezeigt [[141](#)]. Da VNS bei der Behandlung von

Depressionen vielversprechend ist, könnte eine verminderte Vagusfunktion ein Faktor sein, der zu einer deflatierten Stimmung beiträgt. Es ist wichtig zu bedenken, dass die meisten von FQAD betroffenen Personen über eine drastische Veränderung ihrer Stimmung mit einem erhöhten Risiko für Depressionen, Angstzustände und Selbstmordgedanken berichtet haben [10]. In Tierversuchsexperimenten verbrachten Ratten, denen Ciprofloxacin verabreicht wurde, während des erhöhten Plus-Labyrinth-Tests weniger Zeit in den offenen Armen und verbrachten weniger Zeit beim Schwimmen im Forced-Swim-Test im Vergleich zu Kontrollgruppen, die Indikatoren für erhöhte Angst und Depression sind [80].

5. Könnten Fluorchinolone die Funktion des Vagusnervs beeinträchtigen?

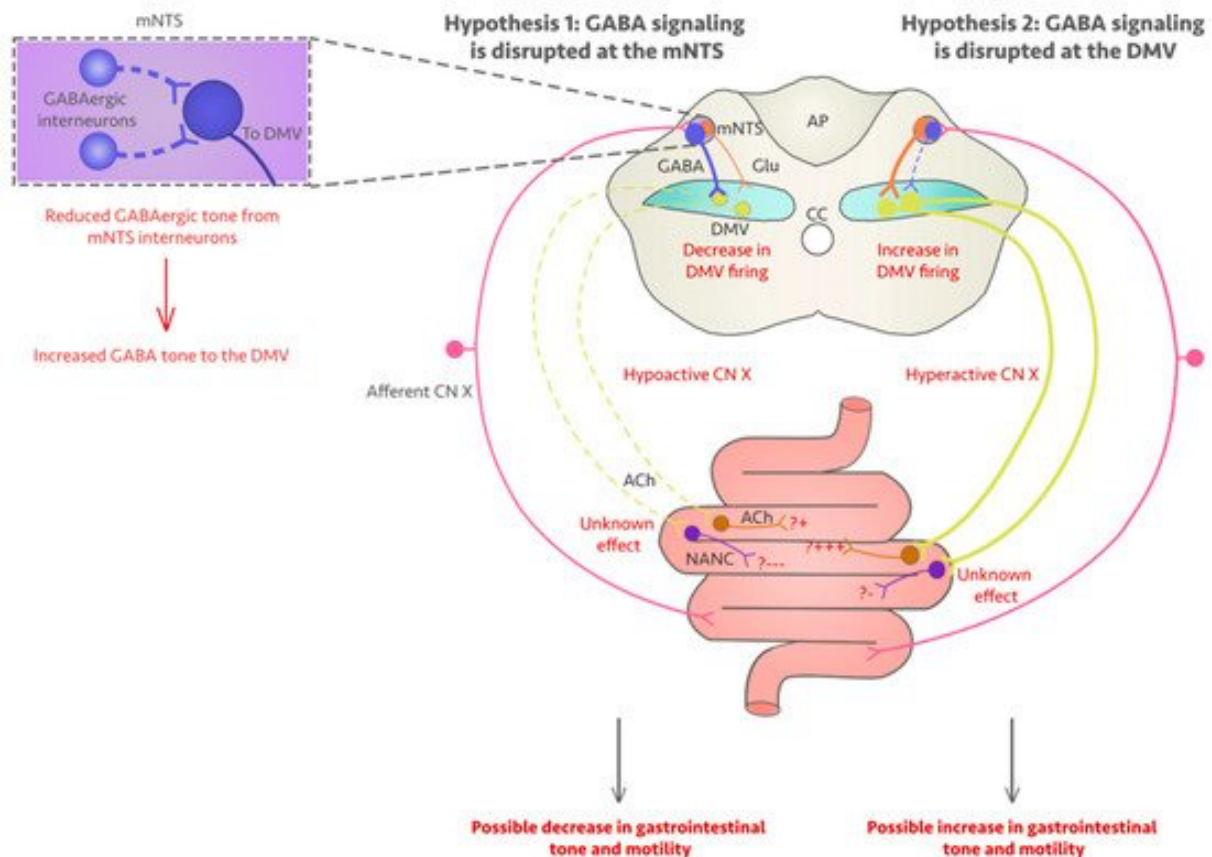
Die im vorherigen Abschnitt beschriebenen Auswirkungen der Vagusnerv-Dysfunktion ähneln einigen der Symptome von Personen, die an einer Fluorchinolon-assoziierten Behinderung (FQAD) leiden. Daher spekulieren wir, dass FQs die Funktion des Vagusnervs beeinträchtigen. Wie bereits früher in diesem Manuskript erwähnt, empfängt der NTS afferente Projektionen vom Magen, die Informationen über den Nährstoffgehalt und das Sättigungsgefühl vermitteln. Das NTS sendet hemmende Signale hauptsächlich über die GABA-Übertragung an die schrittmachenden DMV-Motorneuronen, um die motorische Leistung zu hemmen. Da genügend Beweise dafür vorliegen, dass die GABA-Übertragung durch das Vorhandensein von FQs behindert wird, ist es vernünftig zu postulieren, dass die Funktion des Vaguskreislaufs an der NTS-DMV-Synapse beeinträchtigt sein könnte. Zur Unterstützung unserer Hypothese haben einige Studien die nachteiligen Auswirkungen von FQs speziell auf den Vagusnerv gezeigt. Die Anwendung von Ciprofloxacin und BPAA auf in vitro-Vagusnervenpräparationen von Ratten führte zu einer starken Abnahme der GABA-evozierten Potentiale [142]. Dieser Grad der Hemmung wurde jedoch nur bei Vagusnervenpräparaten beobachtet, nicht bei den Sehnervenkontrollen, die ebenfalls auf GABA angewiesen sind für ihre Funktion -Rezeptoren [78]. Dies legt nahe, dass die GABAerge Hemmung durch FQs selektiv ist und der Vagusnerv wahrscheinlich in diese Auswahl fällt. Die Auswirkungen von FQs auf NMDA-Rezeptoren sollten auch bei der Beobachtung einer Vagusfunktionsstörung berücksichtigt werden. Wenn DMV-Neuronen direkt von FQs betroffen sind, beschreiben die Berichte von Davey und Mitarbeitern [142] sowie Green & Halliwell [78], die eine direkte Wirkung von FQs auf die Vagusnervenfunktion zeigen, möglicherweise nur eine Seite des Krankheitsbildes bei betroffenen Patienten von FQAD. Es ist wichtig zu bedenken, dass die oben genannten Studien den Vagus eher als isoliertes Präparat als in vivo beobachteten, was bedeutet, dass der Beitrag der NTS-DMV-Synapse nicht berücksichtigt wird. Diese Ergebnisse lassen sich möglicherweise nicht genau auf das lebende Tier und letztendlich auf den menschlichen Patienten übertragen.

Eine Einschränkung unserer Hypothese besteht darin, dass die bei Patienten mit FQAD beobachteten Magen-Darm-Probleme auf eine Störung der Kollagensynthese durch FQs zurückzuführen sein können. In einer populationsbasierten Studie fanden Hsu und Kollegen heraus, dass FQs mit einem höheren Risiko für eine Magen-Darm-Perforation verbunden sind [143]. Da angenommen wird, dass FQs Kollagen stören und die Kollagensynthese hemmen, könnte die Integrität des Magen-Darm-Gewebes durch FQs beeinträchtigt werden, was die nachteiligen Magen-Darm-Symptome erklären könnte, die kurz nach der pharmakologischen Intervention auftreten. Mit den vielen nachteiligen Nebenwirkungen auf das ZNS und dem Beweis, dass die Aktivität des isolierten Vagus durch FQs gehemmt wird,

ist es jedoch wahrscheinlich, dass der Kollagenabbau nicht der einzige Mechanismus ist, der den FQAD-Magen-Darm-Problemen zugrunde liegt; das mutmaßliche neurochemische Ungleichgewicht innerhalb der NTS-DMV-Synapse könnte sehr gut zu einigen der weniger charakterisierten Symptome von FQAD beitragen. Bis heute haben keine Studien die langfristigen Folgen von FQs auf die gastrointestinale Motilität untersucht; Wenn die NTS-DMV-Synapse tatsächlich durch FQs beeinflusst wird, ist es wahrscheinlich, dass die Funktionalität des Vagus langfristig beeinträchtigt ist.

6. Diskussion

In diesem Review haben wir einige überzeugende klinische und experimentelle Beweise für die Toxizität von FQs insgesamt untersucht, mit Schwerpunkt auf den möglichen Konsequenzen, die diese Antibiotikaklasse auf die Funktionalität des Vagusnervs haben könnte. Die in diesem Review vorgestellte Literatur hebt zwei wichtige Schlüsselpunkte für das Verständnis davon hervor, wie dieser Hirnnerv bei FQAD betroffen sein könnte: (1) FQs sind selektive Inhibitoren von GABA_A-Rezeptoren und (2) FQs können Mg chelatisieren²⁺-Ionen und dazu beitragen zur Desinhibition von NMDA-Rezeptoren. Die Folgen dieses neurochemischen Ungleichgewichts an der NTS-DMV-Synapse könnten für die Physiologie des GI-Trakts und das allgemeine Wohlbefinden von FQAD-Betroffenen von Bedeutung sein. Der GABAerge Antrieb auf DMV-Neuronen ist meist tonisch, umfasst aber eine phasische Komponente [[144](#)]. Beide Ströme scheinen bei der Modulation des Magentonus und der Magenmotilität bei Ratten eine Rolle zu spielen [[115](#)]. Die klassische Sichtweise auf die Mikroschaltkreise, die die GI-Funktion regulieren, sieht die monosynaptische GABAerge Signalübertragung an das DMV als den Hauptinhibitor der spontanen Aktivität von DMV-Neuronen. Dies macht GABA zum Hauptregulator des vagalen Outputs, der letztendlich postganglionäre GI-Neuronen reguliert, indem er entweder die exzitatorischen cholinergen oder die inhibitorischen NANC-Signalwege stimuliert [[145](#), [146](#)]. Diese Ansicht wurde von anderen Forschern in Frage gestellt, die vermuten, dass der NANC-Weg zumindest im Magen nicht funktionell relevant ist [[108](#)]; Darüber hinaus zeigen einige Hinweise, dass die GABA-Signalgebung nicht nur auf die NTS-DMV-Synapse beschränkt ist, sondern im Gegenteil hauptsächlich von Interneuronen innerhalb des medialen Teils des NTS (mNTS) verwendet werden könnte, um die Vagusleistung zu bestimmen [[147](#)]. Beide Theorien werden durch eine Fülle von Beweisen gestützt; die erste Theorie gilt jedoch als die am meisten anerkannte [[98](#), [148](#), [149](#), [150](#), [151](#)], trotz der anatomischen und in vitro-Beweise, die das Vorherrschen der GABAergen Signalgebung am mNTS belegen [[147](#), [152](#), [153](#), [154](#)]. Es ist wichtig hervorzuheben, dass der größte Teil unseres aktuellen Wissens über die Auswirkungen der GABA-Blockade auf die Vagusausscheidung in den GI aus experimentellen Studien stammt, die sich auf pharmakologische Antagonisten wie Bicucullin stützen: Die tatsächlichen Auswirkungen von FQs auf die NTS- und DMV-Neurophysiologie müssen noch entschlossen. Basierend auf den Ergebnissen der oben genannten Studien können wir jedoch über die Auswirkungen auf die GI-Motilität bei FQAD spekulieren. Eine Zusammenfassung der in diesem Absatz bereitgestellten Beweise ist in [Abbildung 2 zu finden](#).



Figur 2. Schematische Darstellung unseres vorgeschlagenen pathophysiologischen Mechanismus der Vagusdysfunktion nach der Verabreichung von FQs. Links: Wenn eine Blockade der GABAA-Rezeptoren im medialen Nucleus des Tractus Solitarius (mNTS) auftritt, könnten GABAerge Interneurone auf dieser Ebene (blaue Neuronen, gestrichelte Linien) nicht in der Lage sein, GABAerge mNTS-Neuronen (blaues Neuron) richtig zu unterdrücken, die auf den Dorsalmotor abzielen Nucleus des Vagus (DMV). Als Ergebnis würde der GABAerge Ton, der vom mNTS zum DMV kommt, erhöht, mit unbekannten Auswirkungen auf die glutamaterge Signalgebung vom mNTS (oranges Neuron). Als solches würden wir erwarten, dass DMV-Neuronen (gelbe, gestrichelte Linien) gehemmt werden, was zu einer Hypoaktivierung des Vagusnervs führt. In diesem Szenario erwarten wir kleine Veränderungen in den aktivierenden myenterischen cholinergen Neuronen (gold), aber eine drastische Überaktivierung des inhibitorischen nicht-adrenergen nicht-cholinergen (NANC)-Signalwegs (violett), was möglicherweise zu einer Abnahme des Magentonus und der Magenmotilität führt. Rechts: Wenn eine Blockade von GABAA-Rezeptoren im DMV auftritt, wobei Fluorchinolone gleichzeitig GABAA-Rezeptoren antagonisieren und die Mg reduzieren 2^+ -Blockierung an NMDA-Rezeptoren, könnte das feine Gleichgewicht zwischen Glutamat- und GABA-Signalübertragung vom NTS möglicherweise die glutamaterge Übertragung erleichtern und somit eine größere Population präganglionärer cholinergischer Neuronen innerhalb des DMV. Infolgedessen könnten wir erwarten, dass der cholinerge Signalweg im Plexus myentericus überaktiviert wird. Abkürzungen: ACh, Acetylcholin; AP, Bereich Postrema; CC, Zentralkanal; CN X, Hirnnerv X; DMV, Dorsalmotorischer Nucleus des Vagus; Glu, Glutamat; NANC, nicht adrenergisch, nicht cholinergisch; NTS, Kern des Tractus Solitarius.

Die pharmakologische Gabe von Bicucullin im DVC zur Verringerung der GABAergen Signalübertragung wurde im Labor ausgiebig getestet [115, 155]. Die Blockade des GABA-Signalwegs führt dosisabhängig zu einem erwarteten Anstieg des Magentonus und der

Magenmotilität. Dagegen bewirkt Bicucullin im mNTS den gegenteiligen Effekt [147]. Da FQs ähnlich wie Bicucullin wirken [78, 79, 142], können wir schlussfolgern, dass diese Medikamente tatsächlich Motilitätsprobleme hervorrufen können; ob diese Probleme von einem erhöhten Vagusantrieb abhängen, wie er beispielsweise bei der gastrointestinalen Refluxkrankheit (GERD; [103, 156]) und ernährungsbedingter Fettleibigkeit [115] beobachtet wird, oder von einer Abnahme des Vagustonus, wie sie beispielsweise bei reizbaren Darmsyndrom [157], Morbus Crohn, nekrotisierende Enterokolitis [158] oder funktionelle Magen-Darm-Erkrankungen [155] sind noch nicht geklärt. Dieses Bild wird noch komplizierter, wenn wir bedenken, dass GABA nicht der einzige Neurotransmitter ist, der von FQs beeinflusst wird; Wie bereits erwähnt, werden auch NMDA-Rezeptoren durch FQs moduliert [enthemmt werden 81], möglicherweise aufgrund ihrer Fähigkeit, Mg zu chelatisieren $^{2+}$ -Ionen, wodurch diese Rezeptoren [21, 22, 47, 48]. Eine Zunahme der glutamatergen Signalübertragung hat sich als eines der Hauptmerkmale der vagusabhängigen homöostatischen Dysregulation von Fütterungsmustern und Energieverbrauch in einem Nagetiermodell erwiesen, das mit einer fettreichen Diät gefüttert wurde [113], sowie das Signal, das eine Zunahme der intragastrischen Druck und Pylorusmotilität durch Mikroinjektion von Bicucullin in die DVC [103]. Es bleibt die Frage, ob im DVC die FQs-vermittelte Hemmung von GABA_A-Rezeptoren gegenüber der erhöhten Aktivierung von NMDA-Rezeptoren dominieren würde. Ein 1999 veröffentlichter Bericht legt nahe, dass FQs eine mäßige bis lange Eliminationshalbwertszeit (50–98 %) [159] haben und dank ihrer geringen Fettlöslichkeit leicht durch die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn gelangen können [160]. Daher gibt es zwei Möglichkeiten: Zum einen könnten FQs während der Therapie und kurz danach sowohl GABA hemmen enthemmen _A-Rezeptoren als auch NMDA-Rezeptoren, und NMDA-Rezeptoren bleiben auch nach Absetzen der Therapie aufgrund der Bildung stabiler FQs-Mg überaktiv $^{2+}$ -Komplexe; oder zweitens treten plastische Veränderungen in den Expressionsmustern von GABA_A-Rezeptoren auf, die die Reaktionsfähigkeit von Neuronen auf GABA dauerhaft verändern. Bedenkt man, dass die empfohlene Verabreichungsdauer für Ciprofloxacin, das derzeit eines der am häufigsten verschriebenen FQs ist, zwischen 3 Tagen und 8 Wochen liegt [161], ist es durchaus möglich, dass Neuronen plastisch auf die Therapie ansprechen, indem sie die Expressionsmuster von GABA_A-Rezeptoren. Nur eine gezielte Untersuchung der NTS-DMV-Synapse nach FQs-Gabe im Tiermodell kann diese Fragen beantworten.

Wir bleiben im Bereich der vagalen Kontrolle des GI-Trakts und haben bereits erwähnt, wie die pharmakologische Blockade von GABA_A-Rezeptoren im DMV zu einem Anstieg der exokrinen Pankreas-Sekretion bei der Ratte führte [112]. Physiologisch werden Veränderungen des Blutzuckerspiegels im Darm hauptsächlich über den Vagusnerv an das Gehirn gemeldet [162, 163]; Wenn FQs die Fähigkeit haben, durch Vagusaktivierung eine Insulinhypersekretion zu induzieren, ist es wichtig, bei der Verschreibung dieser Medikamente Veränderungen der Energiehomöostase und des Stoffwechsels zu berücksichtigen. Der gesunde Vagusnerv ist sowohl an der kurz- als auch an der langfristigen Regulierung des Sättigungsgefühls und der Aufrechterhaltung des Körpergewichts beteiligt; diese Funktion wird sowohl durch die vagale afferente Aktivität als auch durch die Hormonfreisetzung im Darm reguliert [164]. Da die Blockade der GABA_A-Rezeptoren durch FQs möglicherweise zu einer vagalen Hyperaktivierung führt, kann man davon ausgehen, dass das feine Gleichgewicht zwischen dem sympathischen und parasympathischen Nervensystem höchstwahrscheinlich verändert wird, um den parasympathischen Tonus zu begünstigen. Eine physiologische Erhöhung des Insulinspiegels nach Kohlenhydrataufnahme führt jedoch normalerweise zu einer Erhöhung des Glukosestoffwechsels in den

dorsomedialen Hypothalamusneuronen, die schließlich aktiviert werden und eine Erhöhung des sympathischen Tonus vermitteln [165, 166]. Dieser Mechanismus wurde ausführlich im Zusammenhang mit Fettleibigkeit untersucht, um die Zunahme der Aktivierung des sympathischen Nervensystems bei fettleibigen Personen zu erklären, und zeigt, wie Insulin, obwohl es seine Funktionen aufgrund der Insulinresistenz bei Fettleibigkeit nicht ausüben kann, dennoch auf das sympathische Nervensystem wirken kann auf anregende Weise. Die Ergebnisse dieser Hyperaktivierung des sympathischen Nervensystems haben wichtige Konsequenzen für die Herzfunktion, einschließlich einer Erhöhung der Herzfrequenz, des Herzzeitvolumens und einer Verringerung der Herzfrequenzvariabilität [167]. Es ist wichtig, daran zu erinnern, dass FQs allein einen signifikanten negativen Einfluss auf die Herzfunktion haben [22, 23, 24, 137]; ob die beschriebene Kardiotoxizität eine Folge dieser hypothetischen Hyperaktivierung des sympathischen Nervensystems oder einer zusätzlichen Nebenwirkung ist, ist noch unbekannt. Wenn stattdessen die Verabreichung von FQs aufgrund einer Blockade von GABA vagalen Herunterregulation α -Rezeptoren am mNTS zu einer führt, könnten wir eine Abnahme der Magenentleerung und der exokrinen Pankreas-Sekretion erwarten, die, wie in einem kürzlich von Russo und Mitarbeitern vorgeschlagenen Artikel [166] Gewichtsverlust verursachen. Interessanterweise wurde von ungeklärten Gewichtsverlusten bei geflochten Patienten berichtet und in einem klinischen Fall von Golomb und Mitarbeitern beschrieben [168]. Dies deutet stark darauf hin, dass FQs tatsächlich die vagale Leistung verringern könnten, indem sie die GABA-Übertragung am mNTS und nicht am DMV blockieren. Wenn die Vagusaktivität nach FQs unterdrückt wird, könnten wir außerdem erwarten, dass plastische Veränderungen im Plexus myentericus in ähnlicher Weise auftreten, wie von Meister et al. in ihrem Modell der nekrotisierenden Enterokolitis, mit einem pathologischen Anstieg des NANC-Signalwegs gegenüber dem cholinergen Signalweg, der eine Abnahme des Vagusausstoßes in den GI-Trakt verursacht oder daraus resultierte [130, 169].

In Bezug auf extra-GI-Symptome von FQAD, die den Vagusnerv betreffen könnten, ist es wichtig, sich daran zu erinnern, dass FQAD oft von Stimmungsschwankungen begleitet wird, einschließlich Angstzuständen und schwerer Depression [74, 75], wobei letztere durch Vagusnervstimulation verbessert werden in der Klinik [141]. Zusammenfassend weist die in diesem Review untersuchte Literatur stark auf die Möglichkeit hin, dass FQs bei Patienten mit FQAD zu einer Abnahme des Vagustonus führen könnten; ob unsere Spekulationen zutreffen oder nicht, muss noch festgestellt werden.

7. Schlussfolgerung

Weitere In-vitro- und In-vivo-Studien am ZNS sowie auf enterischer Ebene sind notwendig, um die mit der Aufnahme von FQs verbundenen Risikofaktoren besser zu definieren und das Auftreten von FQAD bei gefährdeten Personen zu mildern. Es ist zwingend erforderlich, Ärzte weltweit über die permanenten Gefahren, die FQs in gefährdeten Bevölkerungsgruppen auslösen können, besser aufzuklären und zu schulen und den Einsatz dieser Medikamente auf lebensbedrohliche Infektionen zu beschränken. Da mehr Forschung zu FQs verfügbar ist, besteht das Potenzial, die pathophysiologischen Mechanismen hinter FQAD besser zu verstehen, diese Erkrankung gegenüber Ärzten und Versicherungsunternehmen gleichermaßen zu legitimieren und möglicherweise präventive Maßnahmen oder krankheitsmodifizierende Ansätze bereitzustellen, die die Lebensqualität dieser Patienten dramatisch verbessern könnten .

Autorenbeiträge

Konzeption, CB, MZF, DNC und LFN; Schreiben – Erstellung des Originalentwurfs, MZF, DNC und LFN; Schreiben – Überprüfung und Bearbeitung, CB, MZF, DNC und LFN; Projektleitung, CB Alle Autoren haben die veröffentlichte Version des Manuskripts gelesen und sind damit einverstanden.

Finanzierung

Diese Forschung erhielt keine Drittmittel.

Danksagung

Die Autoren möchten den Mitarbeitern und der Fakultät der Biologieabteilung der Bucknell University für ihre nie endende Unterstützung danken.

Interessenskonflikte

Die Autoren geben keinen Interessenkonflikt an.

Verweise

1. Nationales Institut für Diabetes und Verdauungs- und Nierenerkrankungen. Fluorchinolone. In LiverTox: Klinische und Forschungsinformationen zu arzneimittelinduzierten Leberschäden ; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda, MD, USA, 2012. [[Google Scholar](#)]
2. Kabbani, S.; Hersh, AL; Shapiro, DJ; Fleming-Dutra, KE; Pavia, AT; Hicks, LA Möglichkeiten zur Verbesserung der Verschreibung von Fluorchinolonen in den Vereinigten Staaten für ambulante Pflegebesuche bei Erwachsenen. Klin. Infizieren. Dis. Aus. Veröffentlichung Infizieren. Dis. Soz. Bin. **2018** , 67 , 134–136. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
3. Baggs, J.; Fridkin, SK; Pollack, LA; Srinivasan, A.; Jernigan, JA Schätzung nationaler Trends beim stationären Antibiotikaeinsatz in US-Krankenhäusern von 2006 bis 2012. JAMA Intern. Med. **2016** , 176 , 1639. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Aldred, KJ; Kerns, RJ; Osheroﬀ, N. Mechanismus der Chinolonwirkung und -resistenz. Biochemie **2014** , 53 , 1565–1574. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
5. König, DE; Malone, R.; Lilley, SH Neue Klassifikation und Aktualisierung der Chinolon-Antibiotika. Bin. Fam. Arzt **2000** , 61 , 2741–2748. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
6. Stahlmann, R.; Lode, H. Sicherheitsüberlegungen von Fluorchinolonen bei älteren Menschen. Drogenalterung **2010** , 27 , 193-209. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
7. Norrby, SR Nebenwirkungen von Chinolonen: Vergleiche zwischen Chinolonen und anderen Antibiotika. EUR. J. Clin. Mikrobiol. Infizieren. Dis. Aus. Veröffentlichung EUR. Soz. Klin. Mikrobiol. **1991** , 10 , 378–383. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Stahlmann, R.; Riecke, K. Gut verträglich oder riskant? Unerwünschte Wirkung von Chinolone. Pharm. Unserer Zeit **2001** , 30 , 412–417. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

9. Chui, CSL; Chan, EW; Wong, AYS; Wurzel, A.; Douglas, IJ; Wong, ICK Assoziation zwischen oralen Fluorchinolonen und Krampfanfällen. *Neurologie* **2016** , 86 , 1708–1715. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Li, H.; Jiang, Z.; Zhao, Q.; Ding, Y. Nebenwirkungen von Fluorchinolonen auf das zentrale Nervensystem und rationaler Drogenkonsum in der Pflege. *Pak. J. Pharm. Wissenschaft* **2019** , 32 , 427–432. [[Google Scholar](#)]
11. Etminan, M.; Brophy, JM; Samii, A. Orale Fluorchinolon-Anwendung und das Risiko einer peripheren Neuropathie: Eine pharmakoepidemiologische Studie. *Neurologie* **2014** , 83 , 1261-1263. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
12. Lewis, T.; Cook, J. Fluorochinolone und Tendinopathie: Ein Leitfaden für Sportler und Sportmediziner und eine systematische Überprüfung der Literatur. *J. Athl. Zug.* **2014** , 49 , 422–427. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
13. Stephenson, AL; Wu, W.; Cortes, D.; Rochon, PA-Sehnenverletzung und Fluorchinolon-Anwendung: Eine systematische Überprüfung. *Drogen-Saf.* **2013** , 36 , 709–721. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Yarrington, ME; Anderson, DJ; Dodds Ashley, E.; Jones, T.; Davis, A.; Johnson, M.; Lokhnygina, Y.; Küster, DJ; Moehring, RW Auswirkungen der Black-Box-Warnung der FDA auf die Verwendung von Fluorchinolon und alternativen Antibiotika in Krankenhäusern im Südosten der USA. *Infizieren. Kontrollhosp. Epidemiol.* **2019** , 40 , 1297–1300. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Gupta, K.; Hooton, TM; Naber, KG; Wullt, B.; Colgan, R.; Miller, LG; Moran, GJ; Nicolle, LE; Raz, R.; Schaeffer, AJ; et al. Internationale Leitlinien für die klinische Praxis zur Behandlung von akuter unkomplizierter Zystitis und Pyelonephritis bei Frauen: Ein Update aus dem Jahr 2010 von der Infectious Diseases Society of America und der European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Klin. Infizieren. Dis.* **2011** , 52 , e103–e120. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Ganjizadeh-Zavareh, S.; Sodhi, M.; Spangehl, T.; Carleton, B.; Etminan, M. Orale Fluorchinolone und das Risiko von Fibromyalgie. *Gebr. J. Clin. Pharmacol.* **2019** , 85 , 236–239. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Ali, AK Periphere Neuropathie und Guillain-Barré-Syndrom-Risiken im Zusammenhang mit der Exposition gegenüber systemischen Fluorchinolonen: Eine Pharmakovigilanz-Analyse. *Ann. Epidemiol.* **2014** , 24 , 279–285. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Stahlmann, R. Sicherheitsprofil der Chinolone. *J. Antimikrob. Chemother.* **1990** , 26 , 31–44. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Lipsky, BA; Baker, CA Fluorchinolon-Toxizitätsprofile: Ein Überblick über neuere Wirkstoffe. *Klin. Infizieren. Dis. Aus. Veröffentlichung Infizieren. Dis. Soz. Bin.* **1999** , 28 , 352–364. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
20. Shimoda, K. Mechanismen der Chinolon-Phototoxizität. *Giftig. Lette.* **1998** , 102 , 369–373. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
21. Stahlmann, R.; Lode, H. Toxizität von Chinolonen. *Drogen* **1999** , 58 (Suppl. 2), 37–42. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
22. Mehrzad, R.; Barza, M. Abwägen der nachteiligen kardialen Wirkungen von Fluorchinolonen: Eine Risikoperspektive. *J. Clin. Pharmacol.* **2015** , 55 , 1198–1206. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
23. Rubinstein, E.; Camm, J. Kardiotoxizität von Fluorchinolone. *J. Antimikrob. Chemother.* **2002** , 49 , 593–596. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Owens, RC Risikobewertung für antimikrobielle Wirkstoff-induzierte QTc-Intervallverlängerung und Torsades de Pointes. *Apotheker. J. Hum. Pharmacol. Droge Ther.* **2001** , 21 , 301–319. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

25. Lubasch, A.; Keller, I.; Börner, K.; Köppe, P.; Lode, H. Vergleichende Pharmakokinetik von Ciprofloxacin, Gatifloxacin, Grepafloxacin, Levofloxacin, Trovafloxacin und Moxifloxacin nach einmaliger oraler Verabreichung bei gesunden Freiwilligen. *Antimikrob. Agenten Chemother.* **2000** , 44 , 2600–2603. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Sprandel, KA; Rodvold, KA Sicherheit und Verträglichkeit von Fluorchinolonen. *Klin. Eckpfeiler* **2003** , 5 , S29–S36. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
27. Liguori, MJ; Anderson, MG; Bukofzer, S.; McKim, J.; Pregenzer, JF; Retief, J.; Speer, BB; Waring, JF Microarray-Analyse in menschlichen Hepatozyten legt einen Mechanismus für die durch Trovafloxacin induzierte Hepatotoxizität nahe. *Hepatology* **2005** , 41 , 177–186. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Paterson, JM; Mamdani, MM; Manno, M.; Juurlink, DN Fluorchinolon-Therapie und idiosynkratische akute Leberverletzung: Eine bevölkerungsbezogene Studie. *CMAJ Kann. Med. Assoc. J.* **2012** , 184 , 1565–1570. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
29. Yu, C.; Giuffre, B. Achillessehnen-Tendinopathie nach Behandlung mit Fluorchinolon. *Australien. Radiol.* **2005** , 49 , 407–410. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
30. Kim, GK Das Risiko von Fluorchinolon-induzierter Tendinopathie und Sehnenruptur. *J. Clin. Ästhetisches Dermatol.* **2010** , 3 , 49–54. [[Google Scholar](#)]
31. Williams, RJ; Attia, E.; Wickiewicz, TL; Hannafin, JA Die Wirkung von Ciprofloxacin auf den Sehnen-, Paratenon- und Kapselfibroblasten-Metabolismus. *Bin. J. Sportmed.* **2000** , 28 , 364–369. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
32. Le Huec, JC; Schaefferbeke, T.; Chauveaux, D.; Rivel, J.; Dehais, J.; Le Rebeller, A. Epicondylitis nach Behandlung mit Fluorchinolon-Antibiotika. *J. Knochengelenkschirurgie. Gebr.* **1995** , 77 , 293–295. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
33. Förster, C.; Kociok, K.; Shakibaei, M.; Merker, HJ; Stahlmann, R. Chinolon-induzierte Knorpelläsionen sind bei Ratten nicht reversibel. *Bogen. Giftig.* **1996** , 70 , 474–481. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
34. Fisch, DN Fluorchinolon Nebenwirkungen und Arzneimittelwechselwirkungen. *Pharmakotherapie* **2001** , 21 , 253S–272S. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
35. Mizuki, Y.; Fujiwara, I.; Yamaguchi, T. Pharmakokinetische Interaktionen im Zusammenhang mit den chemischen Strukturen von Fluorchinolonen. *J. Antimikrob. Chemother.* **1996** , 37 (Suppl. A), 41–55. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
36. Beckmann, J.; Elsässer, W.; Gundert-Remy, U.; Hertrampf, R. Enoxacin – Ein potenter Inhibitor des Theophyllin-Stoffwechsels. *EUR. J. Clin. Pharmacol.* **1987** , 33 , 227–230. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
37. Efthymiopoulos, C.; Bramer, SL; Maroli, A.; Blum, B. Theophyllin- und Warfarin-Interaktionsstudien mit Grepafloxacin. *Klin. Pharmakokinet.* **1997** , 33 (Suppl. 1), 39–46. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
38. Marchbanks, C. Arzneimittel-Wirkstoff-Wechselwirkungen mit Fluorchinolonen. *Apotheker. J. Hum. Pharmacol. Droge Ther.* **1993** , 13 , 23S–28S. [[Google Scholar](#)]
39. Davis, R.; Markham, A.; Balfour, JA Ciprofloxacin. Ein aktualisierter Überblick über seine Pharmakologie, therapeutische Wirksamkeit und Verträglichkeit. *Drogen* **1996** , 51 , 1019–1074. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Stille, W.; Härter, S.; Mieke, S.; Bier, C.; Schah, PM; Frech, K.; Staib, AH Abnahme der Koffeinausscheidung beim Menschen während der gleichzeitigen Verabreichung von 4-Chinolonen. *J. Antimikrob. Chemother.* **1987** , 20 , 729–734. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Okimoto, N.; Niki, Y.; Soejima, R. Wirkung von Levofloxacin auf die Serumkonzentration von Theophyllin. *Chemotherapie* **1992** , 40 (Suppl. 3), 68–74. [[Google Scholar](#)]

42. Christ, W. Toxizität des zentralen Nervensystems von Chinolonen: menschliche und tierische Befunde. J. Antimikrob. Chemother. **1990** , 26 (Suppl. B), 219–225. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
43. Radandt, JM; Marchbanks, CR; Dudley, MN Wechselwirkungen von Fluorchinolonen mit anderen Medikamenten: Mechanismen, Variabilität, klinische Bedeutung und Management. Klin. Infizieren. Dis. Aus. Veröffentlichung Infizieren. Dis. Soz. Bin. **1992** , 14 , 272–284. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
44. Domagala, JM Struktur-Aktivitäts- und Struktur-Nebenwirkungs-Beziehungen für die antibakteriellen Chinolon-Wirkstoffe. J. Antimikrob. Chemother. **1994** , 33 , 685–706. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Schwelbrand, I.; Gousseau, C.; Marchand, S.; Couet, W.; Ebinger, G.; Michotte, Y. Konvulsive und subkonvulsive Dosen von Norfloxacin in Gegenwart und Abwesenheit von Biphenyllessigsäure verändern den extrazellulären Hippocampus-Glutamat-, aber nicht den Gamma-Aminobuttersäure-Spiegel bei wachen Ratten. Antimikrob. Agenten Chemother. **2002** , 46 , 471–477. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
46. Pal, G.; Valisena, S.; Ciarrocchi, G.; Gatto, B.; Palumbo, M. Chinolon-Bindung an DNA wird durch Magnesiumionen vermittelt. Proz. Natl. Akad. Wissenschaft USA **1992** , 89 , 9671–9675. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Kawai, Y.; Matsubayashi, K.; Hakusui, H. Interaktion von Chinolonen mit Metallkationen in wässriger Lösung. Chem.-Nr. Pharm. Stier. **1996** , 44 , 1425–1430. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
48. Michalak, K.; Sobolewska-Włodarczyk, A.; Włodarczyk, M.; Sobolewska, J.; Woźniak, P.; Sobolewski, B. Behandlung der Fluorchinolon-assoziierten Behinderung: Die pathobiochemischen Implikationen. Oxid. Med. Zelle. Langlebig. **2017** , 2017 . [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
49. Spivey, JM; Cummings, DM; Pierson, NR Versagen der Behandlung von Prostatitis als Folge einer wahrscheinlichen Wechselwirkung mit Ciprofloxacin-Sucralfat. Apotheker. J. Hum. Pharmacol. Droge Ther. **1996** , 16 , 314–316. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
50. Seedher, N.; Agarwal, P. Wirkung von Metallionen auf einige pharmakologisch relevante Wechselwirkungen mit Fluorchinolon-Antibiotika. Arzneimittel-Stoffwechsel. Interaktion mit Medikamenten. **2010** , 25 , 17–24. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Ma, HH; Chiu, FC; Li, RC Mechanistische Untersuchung der Verringerung der antimikrobiellen Aktivität von Ciprofloxacin durch Metallkationen. Pharm. Res. **1997** , 14 , 366–370. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
52. Koga, H. Hochleistungs-Flüssigchromatographie-Messung antimikrobieller Konzentrationen in polymorphkernigen Leukozyten. Antimikrob. Agenten Chemother. **1987** , 31 , 1904–1908. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Pascual, A.; Garcia, I.; Ballesta, S.; Perea, EJ-Aufnahme und intrazelluläre Aktivität von Trovafloxacin in menschlichen Phagozyten und gewebe kultivierten Epithelzellen. Antimikrob. Agenten Chemother. **1997** , 41 , 274–277. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Andriole, VT Die Chinolone , 3. Aufl.; Akademische Presse: San Diego, CA, USA, 2000. [[Google Scholar](#)]
55. Egerbacher, M.; Seiberl, G.; Wolfesberger, B.; Walter, I. Ciprofloxacin verursacht zytoskelettale Veränderungen und Ablösung von Chondrozyten bei Mensch und Ratte in vitro. Bogen. Giftig. **2000** , 73 , 557–563. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
56. Shakibaei, M.; Kociok, K.; Förster, C.; Vormann, J.; Günther, T.; Stahlmann, R.; Merker, HJ Vergleichende Bewertung von ultrastrukturellen Veränderungen im

- Gelenkknorpel von Ofloxacin-behandelten und Magnesium-defizienten unreifen Ratten. *Giftig. Pathol.* **1996** , 24 , 580–587. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Egerbacher, M.; Wolfesberger, B.; Walter, I.; Seiberl, G. Integrine vermitteln die Auswirkungen von Chinolonen und Magnesiummangel auf kultivierte Ratten-Chondrozyten. *EUR. J. Cell Biol.* **1999** , 78 , 391–397. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 58. Egerbacher, M.; Edinger, J.; Tschulenk, W. Wirkungen von Enrofloxacin und Ciprofloxacin-Hydrochlorid auf Chondrozyten von Hunden und Pferden in Kultur. *Bin. J. Vet. Res.* **2001** , 62 , 704–708. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 59. Egerbacher, M.; Wolfesberger, B.; Gabler, C. In-vitro-Nachweis für die Auswirkungen einer Magnesiumergänzung auf mit Chinolon behandelte Chondrozyten von Pferden und Hunden. *Tierarzt. Pathol.* **2001** , 38 , 143–148. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 60. Valko, M.; Jomova, K.; Rhodos, CJ; Kuča, K.; Musílek, K. Redox- und Nicht-Redox-Metall-induzierte Bildung freier Radikale und ihre Rolle bei menschlichen Erkrankungen. *Bogen. Giftig.* **2016** , 90 , 1–37. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 61. Badal, S.; Sie, YF; Maher, LJ Nichtantibiotische Wirkungen von Fluorchinolonen in Säugetierzellen. *J. Biol. Chem.-Nr.* **2015** , 290 , 22287–22297. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 62. Götz, TD; Barrett, JF; Sutcliffe, JA hemmende Wirkungen von antibakteriellen Chinolon-Mitteln auf eukaryotische Topoisomerasen und verwandte Testsysteme. *Antimikrob. Agenten Chemother.* **1990** , 34 , 8–12. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 63. Fox, AJS; Schär, MO; Wanivenhaus, F.; Chen, T.; Attia, E.; Binder, NB; Otero, M.; Gilbert, SL; Nguyen, JT; Chaudhury, S.; et al. Fluorchinolone beeinträchtigen die Sehnenheilung in einem Modell zur Reparatur der Rotatorenmanschette bei Ratten: Eine vorläufige Studie. *Bin. J. Sportmed.* **2014** , 42 , 2851–2859. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 64. Aranha, O.; Grignon, R.; Fernandes, N.; McDonnell, TJ; Holz, DP; Sarkar, FH Die Unterdrückung des menschlichen Prostatakrebszellwachstums durch Ciprofloxacin ist mit dem Stillstand des Zellzyklus und der Apoptose verbunden. *Int. J. Oncol.* **2003** , 22 , 787–794. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 65. Liang, X.; Wang, L.; Unser.; Nie, X.; Yang, Y.; Wang, F.; Li, K. Wirkungen von Norfloxacin auf die hepatische Genexpression von P450-Isoformen (CYP1A und CYP3A), GST und P-Glycoprotein (P-Gp) in Schwerträgerfischen (*Xiphophorus helleri*). *Ökotoxisch. Lange. Engl.* **2015** , 24 , 1566-1573. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 66. Hsiao, C.-JJ; Younis, H.; Boelsterli, UA Trovafloxacin, ein Fluorchinolon-Antibiotikum mit hepatotoxischem Potenzial, verursacht mitochondrialen Peroxynitrit-Stress in einem Mausmodell der zugrunde liegenden mitochondrialen Dysfunktion. *Chem.-Nr. Biol. Interagieren.* **2010** , 188 , 204–213. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 67. Qin, P.; Liu, R. Oxidative Stressreaktion von zwei Fluorchinolonen mit Katalase und Erythrozyten: Eine kombinierte molekulare und zelluläre Studie. *J. Gefahr. Mater.* **2013** , 252 , 321–329. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 68. Yu, C.-H.; Liu, Z.-Y.; Sonne, L.-S.; Li, Y.-J.; Zhang, D.-S.; Pan, R.-T.; Sonne, Z.-L. Wirkung von Danofloxacin auf die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies, Lipidperoxidation und antioxidative Enzymaktivitäten in der tubulären Epithelzelllinie der Nieren, LLC-PK1. *Basic-Klin. Pharmacol. Giftig.* **2013** , 113 , 377–384. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 69. Pouzaud, F.; Bernard-Beaubois, K.; Thevenin, M.; Warnet, J.-M.; Hayem, G.; Ratte, P. In-vitro-Unterscheidung der Fluorchinolone-Toxizität auf Sehnenzellen:

- Beteiligung von oxidativem Stress. J. Pharmacol. Erw. Da. **2004** , 308 , 394–402. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
70. Kumbhar, GB; Khan, AM; Rampal, S. Bewertung von Gatifloxacin auf sein Potenzial, ein antioxidatives Ungleichgewicht und Retinopathie bei Kaninchen zu induzieren. Summen. Erw. Giftig. **2015** , 34 , 372–379. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 71. Talla, V.; Veerareddy, P. Oxidativer Stress induziert durch Fluorchinolone bei der Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen bei indischen Patienten. J. Young Pharm. JYP **2011** , 3 , 304–309. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 72. Liu, B.; Cui, Y.; Braun, PB; Ge, X.; Xie, J.; Xu, P. Zytotoxische Wirkungen und Apoptose-Induktion von Enrofloxacin in der (Leberzelllinie von Graskarpfen Ctenopharyngodon idellus). Fisch Schalentiere Immunol. **2015** , 47 , 639–644. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 73. Holley, AK; Bakthavatchalu, V.; Velez-Roman, JM; St. Clair, DK Mangan-Superoxid-Dismutase: Wächter des Kraftwerks. Int. J.Mol. Wissenschaft **2011** , 12 , 7114–7162. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 74. Feinberg, SS Fluorchinolon-induzierte Depression. Bin. J. Psychiatrie **1995** , 152 , 954–955. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 75. Kandasamy, A.; Srinath, D. Levofloxacin-induzierte akute Angst und Schlaflosigkeit. J. Neurosci. Ländliche Praxis. **2012** , 3 , 212–214. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 76. Sarro, A.; Sarro, G. Unerwünschte Reaktionen auf Flurochinolone. Ein Überblick über mechanistische Aspekte. Curr. Med. Chem.-Nr. **2001** , 8 , 371–384. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 77. Hooper, DC; Wolfson, JS Fluorchinolon Antimicrobial Agents. N. Engl. J. Med. **1991** , 324 , 384–394. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 78. Grün, MA; Halliwell, RF-selektiver Antagonismus des GABA(A)-Rezeptors durch Ciprofloxacin und Biphenylelessigsäure. Gebr. J. Pharmacol. **1997** , 122 , 584–590. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 79. Halliwell, RF; Davey, PG; Lambert, JJ Antagonismus von GABAA-Rezeptoren durch 4-Chinolone. J. Antimikrob. Chemother. **1993** , 31 , 457–462. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 80. Ilgin, S.; Kann, OD; Atli, O.; Ucel, Benutzeroberfläche; Sener, E.; Guven, I. Ciprofloxacin-induzierte Neurotoxizität: Bewertung möglicher zugrunde liegender Mechanismen. Giftig. Mech. Methoden **2015** , 25 , 374–381. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 81. Schmuck, G.; Schürmann, A.; Schlüter, G. Bestimmung der exzitatorischen Potenzen von Fluorchinolonen im Zentralnervensystem durch ein In-vitro-Modell. Antimikrob. Agenten Chemother. **1998** , 42 , 1831–1836. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 82. Bano, D.; Ankarcona, M. Jenseits des kritischen Punktes: Ein Überblick über Exzitotoxizität, Calciumüberladung und die nachgelagerten Folgen. Neurosci. Lett. **2018** , 663 , 79–85. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 83. Choi, DW Exzitotoxizität: Immer noch das ischämische Gehirn im Jahr 2020 hämmern. Front. Neurosci. **2020** , 14 , 579953. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 84. Lee, J.-MM; Zipfel, GJ; Choi, DW Die sich verändernde Landschaft ischämischer Hirnverletzungsmechanismen. Natur **1999** , 399 , A7–A14. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 85. Lai, TW; Zhang, S.; Wang, YT Exzitotoxizität und Schlaganfall: Identifizierung neuartiger Ziele für die Neuroprotektion. Prog. Neurobiol. **2014** , 115 , 157–188. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

86. Swanson, RA; Wang, J. Superoxid und nicht-ionotrope Signalgebung bei neuronaler Exzitotoxizität. Vorderseite. *Neurosci.* **2020** , 14 . [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
87. Mehta, A.; Prabhakar, M.; Kumar, P.; Deshmukh, R.; Sharma, PL Exzitotoxizität: Brücke zu verschiedenen Auslösern bei neurodegenerativen Erkrankungen. *EUR. J. Pharmacol.* **2013** , 698 , 6–18. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
88. Sensi, SL; Paoletti, P.; Bush, AI; Sekler, I. Zink in der Physiologie und Pathologie des ZNS. *Nat. Rev. Neurosci.* **2009** , 10 , 780–791. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
89. Rachline, J.; Perin-Dureau, F.; Le Goff, A.; Neyton, J.; Paoletti, P. Die mikromolare Zink-Bindungsdomäne auf der NMDA-Rezeptor-Untereinheit NR2B. *J. Neurosci.* **2005** , 25 , 308–317. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
90. Kalappa, BI; Anderson, CT; Goldberg, JM; Lippard, SJ; Tzounopoulos, T. AMPA-Rezeptor-Hemmung durch synaptisch freigesetztes Zink. *Proz. Natl. Akad. Wissenschaft USA* **2015** , 112 , 15749–15754. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
91. Granzotto, A.; Canzoniero, LMT; Sensi, SL Eine neurotoxische Ménage-à-Trois: Glutamat, Calcium und Zink in der exzitotoxischen Kaskade. Vorderseite. *Mol.-Nr. Neurosci.* **2020** , 13 , 225. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
92. Yeragani, VK; Krishnan, S.; Engels, HJ; Gretebeck, R. Auswirkungen von Koffein auf lineare und nichtlineare Messungen der Herzfrequenzvariabilität vor und nach dem Training. *Drücken Sie. Angst* **2005** , 21 , 130–134. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
93. Yeragani, VK; Pohl, R.; Berger, R.; Balon, R.; Ramesh, C.; Glanz, D.; Srinivasan, K.; Weinberg, P. Verminderte Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit Panikstörung: Eine Studie zur Leistungsspektralanalyse der Herzfrequenz. *Psychiatrie Res.* **1993** , 46 , 89–103. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
94. Yeragani, VK; Sobolewski, E.; Igel, G.; Johnson, C.; Jampala, VC; Kay, J.; Hillman, N.; Yeragani, S.; Vempati, S. Verminderte Herz-Perioden-Variabilität bei Patienten mit Panikstörung: Eine Studie über Langzeit-EKG-Aufzeichnungen. *Psychiatrie Res.* **1998** , 78 , 89–99. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
95. Stakenborg, N.; Giovangiulio, MD; Boeckxstaens, GE; Matteoli, G. Die vielseitige Rolle des Vagusnervs im Magen-Darm-Trakt. *EMJ Gastroenterol.* **2013** , 1 , 106–114. [[Google Scholar](#)]
96. Baker, E.; Lui, F. Neuroanatomy, Vagusnervkerne. In *StatPearls ; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2020.* [[Google Scholar](#)]
97. Altschuler, SM; Escardo, J.; Lynn, RB; Miselis, RR Die zentrale Organisation des Vagusnervs, der das Dickdarm der Ratte innerviert. *Gastroenterologie* **1993** , 104 , 502–509. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
98. Bräunung, KN; Travagli, RA Zentralnervensystem Kontrolle der gastrointestinalen Motilität und Sekretion und Modulation der gastrointestinalen Funktionen. *Kompr. Physiol.* **2014** , 4 , 1339–1368. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
99. Gillis, RA; Dezfuli, G.; Bellusci, L.; Vicini, S.; Sahibzada, N. Neuronale Schaltkreise des Hirnstamms, die Magen-Tonische und phasische Kontraktionen kontrollieren: Eine Überprüfung. *Zelle. Mol.-Nr. Neurobiol.* **2021** , 1–28. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
100. Travagli, RA; Anselmi, L. Vagale Neuroschaltkreise und ihr Einfluss auf die Magenmotilität. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2016** , 13 , 389–401. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
101. Fornai, M.; Antonioli, L.; Colucci, R.; Tuccori, M.; Blandizzi, C. Pathophysiologie der Entwicklung und Heilung von Magengeschwüren: Molekulare Mechanismen und neue therapeutische Optionen ; IntechOpen: London, Großbritannien, 2011. [[Google Scholar](#)]

102. Travagli, RA; Gillis, RA; Rossiter, CD; Vicini, S. Glutamat und GABA-vermittelte synaptische Ströme in Neuronen des dorsalen motorischen Nucleus der Ratte des Vagus. *Bin. J. Physiol.* **1991** , 260 , G531–G536. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
103. Sivarao, DV; Krowicki, ZK; Hornby, PJ Die Rolle der GABAA-Rezeptoren in den Hinterhirnkernen der Ratte, die die Magenmotorik steuern. *Neurogastroenterol. Motil. Aus. J.Eur. Magen-Darm-Test. Motil. Soz.* **1998** , 10 , 305–313. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
104. Travagli, RA; Gillis, RA Hyperpolarization-Activated Currents, IH und IKIR, im dorsalen motorischen Kern der Ratte der Vagus-Neuronen in Vitro. *J. Neurophysiologie.* **1994** , 71 , 1308–1317. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
105. Eglen, RM-Muskarinrezeptoren und Funktion der glatten Muskulatur des Gastrointestinaltrakts. *Leben Sci.* **2001** , 68 , 2573–2578. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
106. Sanders, KM; Ward, SM Stickoxid und seine Rolle als nicht-adrenerger, nicht-cholinerg hemmender Neurotransmitter im Magen-Darm-Trakt. *Gebr. J. Pharmacol.* **2019** , 176 , 212–227. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
107. Rogers, R.C.; Hermann, G.E.; Travagli, R.A. Brainstem Pathways Responsible for Oesophageal Control of Gastric Motility and Tone in the Rat. *J. Physiol.* **1999** , 514 Pt 2, 369–383. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
108. Cruz, M.T.; Murphy, E.C.; Sahibzada, N.; Verbalis, J.G.; Gillis, R.A. A Reevaluation of the Effects of Stimulation of the Dorsal Motor Nucleus of the Vagus on Gastric Motility in the Rat. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **2007** , 292, R291–R307. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
109. Krowicki, Z.K.; Sharkey, K.A.; Serron, S.C.; Nathan, N.A.; Hornby, P.J. Distribution of Nitric Oxide Synthase in Rat Dorsal Vagal Complex and Effects of Microinjection of Nitric Oxide Compounds upon Gastric Motor Function. *J. Comp. Neurol.* **1997** , 377, 49–69. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
110. Rogers, RC; Travagli, RA; Hermann, GE Noradrenerge Neuronen im Solitary Nucleus der Ratte nehmen am ösophageal-gastrischen Entspannungsreflex teil. *Bin. J. Physiol. Regul. Integr. Komp. Physiol.* **2003** , 285 , R479–R489. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
111. Svensson, E.; Horváth-Puhó, E.; Thomsen, RW; Djurhuus, JC; Pedersen, L.; Borghammer, P.; Sørensen, HT-Vagotomie und das spätere Risiko der Parkinson-Krankheit. *Ann. Neurol.* **2015** , 78 , 522–529. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
112. Babic, T.; Travagli, RA Neurale Kontrolle der Bauchspeicheldrüse. *Pankreapedia Exokrines Pankreas Knowl. Basis* **2016** . [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
113. Clyburn, C.; Travagli, RA; Browning, KN Acute High-Fat Diet reguliert die glutamaterge Signalübertragung im dorsalen motorischen Nucleus des Vagus hoch. *Bin. J. Physiol. Magen-Darm-Test. Leber Physiol.* **2018** , 314 , G623–G634. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
114. Bhagat, R.; Fortna, SR; Browning, KN Die Exposition gegenüber einer fettreichen Diät während der Perinatalperiode verändert die Erregbarkeit des Vagusmotoneurons, selbst wenn keine Fettleibigkeit vorliegt. *J. Physiol.* **2015** , 593 , 285–303. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
115. McMenamin, CA; Travagli, RA; Browning, KN Perinatale fettreiche Diät erhöht die Hemmung des dorsalen motorischen Kerns der Vagusneuronen, die die Magenfunktionen regulieren. *Neurogastroenterol. Motil. Aus. J.Eur. Magen-Darm-Test. Motil. Soz.* **2018** , 30 . [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
116. Clyburn, C.; Howe, CA; Arnold, AC; Lang, CH; Travagli, RA; Browning, KN Perinatale High-Fat-Diät verändert die Entwicklung von GABAA-Rezeptor-

- Untereinheiten im dorsalen motorischen Nucleus des Vagus. *Bin. J. Physiol. Magen-Darm-Test. Leber Physiol.* **2019** , 317 , G40–G50. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
117. Talley, NJ; Howell, S.; Poulton, R. Fettleibigkeit und chronische Magen-Darm-Trakt-Symptome bei jungen Erwachsenen: Eine Geburtskohortenstudie. *Bin. J. Gastroenterol.* **2004** , 99 , 1807–1814. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 118. Ballanyi, K.; Doutheil, J.; Brockhaus, J. Membranpotentiale und Mikroumgebung von dorsalen Vaguszellen der Ratte in Vitro während des Energiemangels. *J. Physiol.* **1996** , 495 Pt 3 , 769–784. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 119. Dekan, JB; Mulkey, DK Kontinuierliche intrazelluläre Aufzeichnung von Säugetierneuronen, die hyperbarem Helium, Sauerstoff oder Luft ausgesetzt waren. *J. Appl. Physiol.* **2000** , 89 , 807–822. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 120. Kulik, A.; Trapp, S.; Ballanyi, K. Ischemia, aber keine Anoxie, ruft vesikuläre und Ca(²⁺ in vitro)-unabhängige Glutamatfreisetzung im dorsalen Vaguskomplex hervor. *J. Neurophysiologie.* **2000** , 83 , 2905–2915. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 121. Trapp, S.; Lückermann, M.; Brooks, PA; Ballanyi, K. Azidose von dorsalen Vagusneuronen der Ratte in situ während spontaner und evozierter Aktivität. *J. Physiol.* **1996** , 496 Pt 3 , 695–710. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 122. Pizzino, G.; Irrera, N.; Cucinotta, M.; Pallium, G.; Mannino, F.; Arcoraci, V.; Squadrito, F.; Altavilla, D.; Bitto, A. Oxidativer Stress: Schaden und Nutzen für die menschliche Gesundheit. *Oxid. Med. Zelle Longev.* **2017** , 2017 , 8416763. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 123. Bennun, A. Die Charakterisierung der Noradrenalin-Aktivierung von Adenylatcyclase legt eine Rolle bei Gedächtnisbestätigungswegen nahe. *Biosysteme* **2010** , 100 , 87–93. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 124. Roosevelt, RW; Smith, DC; Clough, RW; Jensen, RA; Browning, RA Erhöhte extrazelluläre Konzentrationen von Noradrenalin in Cortex und Hippocampus nach Vagusnervstimulation bei der Ratte. *Gehirnres.* **2006** , 1119 , 124–132. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 125. Morris, LS; McCall, JG; Charney, DS; Murrough, JW Die Rolle des Locus Coeruleus bei der Entstehung pathologischer Angst. *Gehirn Neurosci. Erw.* **2020** , 4 , 2398212820930321. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 126. Ganong, W. Circumventricular Organs: Definition und Rolle bei der Regulierung der endokrinen und autonomen Funktion. *Klin. Erw. Pharmacol. Physiol.* **2000** , 27 , 422–427. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 127. Trapp, S.; Ballanyi, K. KATP-Kanal-Mediation von Anoxie-induziertem nach außen gerichtetem Strom in dorsalen Vagusneuronen von Ratten in vitro. *J. Physiol.* **1995** , 487 , 37–50. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 128. Anselmi, L.; Bove, C.; Coleman, FH; Le, K.; Subramanian, MP; Venkiteswaran, K.; Subramanian, T.; Travagli, RA Die Einnahme von unerschwelligen Dosen von Umwelttoxinen induziert bei der Ratte aufsteigenden Parkinsonismus. *NPJ-Park. Dis.* **2018** , 4 . [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 129. Bauer, S.; Hay, M.; Amilhon, B.; Jean, A.; Moyse, E. In-vivo-Neurogenese im dorsalen Vaguskomplex des Hirnstamms der erwachsenen Ratte. *Neurowissenschaften* **2005** , 130 , 75–90. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 130. Meister, AL; Doheny, KK; Travagli, RA Nekrotisierende Enterokolitis dämpft die Zunahme der Herzfrequenzvariabilität in der Entwicklung bei neugeborenen Ratten. *Neurogastroenterol. Motil. Aus. J.Eur. Magen-Darm-Test. Motil. Soz.* **2019** , 31 , e13484. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 131. Tsuchiya, Y.; Nozu, T.; Kumei, S.; Ohhira, M.; Okumura, T. IL-1-Rezeptor-Antagonist blockiert die Lipopolysaccharid-induzierte Hemmung der Magenmotilität

- bei sich frei bewegenden Ratten bei Bewusstsein. Graben. Dis. Wissenschaft **2012** , 57 , 2555–2561. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
132. Ammori, JB; Zhang, W.-Z.; Li, J.-Y.; Chai, B.-X.; Mulholland, MW Wirkung einer Darmentzündung auf das neuronale Überleben und die Funktion im dorsalen motorischen Nucleus des Vagus. Chirurgie **2008** , 144 , 149–158. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 133. Hermann, GE; Tovar, CA; Rogers, RC Induktion des endogenen Tumornekrosefaktors Alpha: Unterdrückung der zentral stimulierten Magenmotilität. Bin. J. Physiol. **1999** , 276 , R59–R68. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 134. Emch, GS; Hermann, GE; Rogers, RC Tumornekrosefaktor-Alpha hemmt physiologisch identifizierte dorsale motorische Kernneuronen in vivo. Gehirners. **2002** , 951 , 311–315. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 135. Suzuki, T.; Takizawa, T.; Kamio, Y.; Qin, T.; Hashimoto, T.; Fujii, Y.; Murayama, Y.; Patel, AB; Ayata, C. Nichtinvasive Vagusnervstimulation verhindert Rupturen und verbessert die Ergebnisse in einem Modell des intrakraniellen Aneurysmas bei Mäusen. Schlaganfall **2019** , 50 , 1216–1223. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 136. Norcliffe-Kaufmann, L. Der Vagus- und Glossopharyngealnerv bei zwei autonomen Störungen. J. Clin. Neurophysiologie. Aus. Veröffentlichung Bin. Elektroenzephalogr. Soz. **2019** , 36 , 443–451. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 137. Newton, ER; Akermann, AW; Straßle, PD; Kibbe, MR Association of Fluorochinolon use with Short-Term Risk of Development of Aorte Aneurysma. JAMA Surg. **2021** , 156 , 264–272. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 138. Sanmarco, LM; Wheeler, MA; Gutiérrez-Vázquez, C.; Polonio, CM; Linnerbauer, M.; Pinho-Ribeiro, FA; Li, Z.; Giovannoni, F.; Battermann, KV; Scalisi, G.; et al. Im Darm lizenzierte IFNIF + NK-Zellen treiben LAMP1 + TRAIL + entzündungshemmende Astrozyten an. Natur **2021** , 590 , 473–479. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 139. Bonaz, B.; Bazin, T.; Pellissier, S. Der Vagusnerv an der Schnittstelle der Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse. Vorderseite. Neurosci. **2018** , 12 , 49. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 140. Zusso, M.; Lunardi, V.; Franceschini, D.; Pagetta, A.; Lo, R.; Stifani, S.; Frigo, AC; Giusti, P.; Moro, S. Ciprofloxacin und Levofloxacin schwächen die Entzündungsreaktion der Mikroglia über den TLR4 / NF-KB-Pfad ab. J. Neuroinflamm. **2019** , 16 , 148. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 141. Carreno, FR; Frazer, A. Vagusnervstimulation bei behandlungsresistenter Depression. Neurother. Marmelade. Soz. Erw. Neurother. **2017** , 14 , 716–727. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 142. Davey, PG; Charta, M.; Kelly, S.; Varma, TR; Jacobson, I.; Freeman, A.; Kostbar, E.; Lambert, J. Ciprofloxacin und Sparfloxacin Penetration in das menschliche Hirngewebe und ihre Aktivität als Antagonisten des GABAA-Rezeptors des Vagusnervs der Ratte. Antimikrob. Agenten Chemother. **1994** , 38 , 1356–1362. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 143. Hsu, S.-C.; Chang, S.-S.; Lee, MG; Lee, S.-H.; Tsai, Y.-W.; Lin, S.-C.; Chen, S.-T.; Weng, Y.-C.; Portal.; Wu, J.-Y.; et al. Risiko einer gastrointestinalen Perforation bei Patienten, die eine orale Fluorchinolon-Therapie einnehmen: Eine Analyse der national repräsentativen Kohorte. PLoS ONE **2017** , 12 , e0183813. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 144. Gao, H.; Smith, BN Tonische GABAA-Rezeptor-vermittelte Hemmung im dorsalen motorischen Nucleus der Ratte des Vagus. J. Neurophysiologie. **2010** , 103 , 904–914. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

145. Travagli, RA; Hermann, GE; Bräunung, KN; Rogers, RC sinniert über den Wanderer: Was ist neu in unserem Verständnis von Vago-Vagal-Reflexen? III. Aktivitätsabhängige Plastizität bei vago-vagalen Reflexen, die den Magen kontrollieren. *Bin. J. Physiol. Magen-Darm-Test. Leber Physiol.* **2003** , 284 , G180–G187. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
146. Chang, HY; Mashimo, H.; Goyal, RK sinniert über den Wanderer: Was ist neu in unserem Verständnis des Vago-Vagal-Reflexes? NS. Aktuelle Konzepte vagaler efferenter Projektionen auf den Darm. *Bin. J. Physiol. Magen-Darm-Test. Leber Physiol.* **2003** , 284 , G357–G366. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
147. Hermann, MA; Cruz, MT; Sahibzada, N.; Verbalis, J.; Gillis, RA GABA-Signalgebung im Nucleus Tractus Solitarius legt das Aktivitätsniveau im dorsalen motorischen Nucleus der cholinergen Vagus-Neuronen im Vagovagal-Kreislauf fest. *Bin. J. Physiol.-Gastrointest. Leber Physiol.* **2009** , 296 , G101–G111. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
148. Hermann, GE; Travagli, RA; Rogers, RC Ösophagus-Magen-Entspannungsreflex bei der Ratte: Doppelte Kontrolle der peripheren nitrergen und cholinergen Übertragung. *Bin. J. Physiol. Regel. Integr. Komp. Physiol.* **2006** , 290 , R1570–R1576. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
149. Travagli, RA; Hermann, GE; Bräunung, KN; Rogers, RC-Hirnstammschaltkreise, die die Magenfunktion regulieren. *Annu. Rev. Physiol.* **2006** , 68 , 279–305. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
150. Zhang, X.; Fogel, R. Involvement of Glutamate in Gastrointestinal Vago-Vagal Reflexes Initiated by Gastrointestinal Distention in the Rat. *Auton. Neurosci. Basic Clin.* **2003**, 103, 19–37. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
151. Zhou, S.-Y.; Lu, Y.-X.; Yao, H.; Owyang, C. Spatial Organization of Neurons in the Dorsal Motor Nucleus of the Vagus Synapsing with Intragastric Cholinergic and Nitric Oxide/VIP Neurons in the Rat. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **2008**, 294, G1201–G1209. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
152. Fong, AY; Stornetta, RL; Foley, CM; Potts, JT Immunohistochemische Lokalisierung von GAD67-exprimierenden Neuronen und Prozessen im Hirnstamm der Ratte: Subregionale Verteilung im Nucleus Tractus Solitarius. *J. Komp. Neurol.* **2005** , 493 , 274–290. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
153. Glatzer, NR; Derbenev, AV; Banfield, BW; Smith, BN Endomorphin-1 moduliert die intrinsische Hemmung im dorsalen Vaguskomplex. *J. Neurophysiologie.* **2007** , 98 , 1591–1599. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
154. Kawai, Y.; Senba, E. Organisation von exzitatorischen und inhibitorischen lokalen Netzwerken im kaudalen Nucleus des Tractus Solitarius von Ratten in der in-vitro-Schnittpräparation enthüllt. *J. Komp. Neurol.* **1996** , 373 , 309–321. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
155. Jiang, Y.; Babic, T.; Travagli, RA Geschlechtsunterschiede in der GABAergen Neurotransmission zu Ratten-DMV-Neuronen. *Bin. J. Physiol.-Gastrointest. Leber Physiol.* **2019** , 317 , G476–G483. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
156. Sugerman, HJ Erhöhter intraabdominaler Druck und GERD/Barrett-Ösophagus. *Gastroenterologie* **2007** , 133 , 2075. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
157. Reizdarmsyndrom|Nature Bewertungen Krankheits-Primer. Online verfügbar: <https://www.nature.com/articles/nrdp201614> (Zugriff am 10. Juni 2021).
158. Bonaz, B.; Sinniger, V.; Pellissier, S. Vagal Tone: Auswirkungen auf Empfindlichkeit, Beweglichkeit und Entzündung. *Neurogastroenterol. Motil.* **2016** , 28 , 455–462. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
159. Turnidge, J. Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Fluorchinolonen. *Drogen* **1999** , 58 (Suppl. 2), 29–36. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

160. Nau, R.; Sörgel, F.; Eiffert, H. Penetration von Medikamenten durch die Blut-Zerebrospinal-Flüssigkeit/Blut-Hirn-Schranke zur Behandlung von Infektionen des Zentralnervensystems. *Klin. Mikrobiol. Rev.* **2010** , 23 , 858–883. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
161. Bundesdrogenagentur Highlights der Verschreibungsinformationen, CIPRO©. Online verfügbar:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/019537s0861bl.pdf
(Zugriff am 14. Juni 2021).
162. Fournel, A.; Marlin, A.; Abot, A.; Pasquio, C.; Cirillo, C.; Cani, PD; Knauf, C. Glucosensing im Gastrointestinaltrakt: Auswirkungen auf den Glucosestoffwechsel. *Bin. J. Physiol. Magen-Darm-Test. Leber Physiol.* **2016** , 310 , G645–G658. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
163. Masi, EB; Levy, T.; Tsaava, T.; Bouton, CE; Tracey, KJ; Chavan, SS; Zanos, TP Identifizierung von Hypoglykämie-spezifischen neuronalen Signalen durch Dekodierung der murinen Vagusnerv-Aktivität. *Bioelektron. Med.* **2019** , 5 . [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
164. Guarino, D.; Nannipieri, M.; Iervasi, G.; Taddei, S.; Bruno, RM Die Rolle des autonomen Nervensystems in der Pathophysiologie der Fettleibigkeit. *Vorderseite. Physiol.* **2017** , 8 , 665. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
165. Frontoni, S.; Bracaglia, D.; Gigli, F. Beziehung zwischen autonomer Dysfunktion, Insulinresistenz und Bluthochdruck bei Diabetes. *Nutr. Metab. Herz-Kreislauf. Dis. NMCD* **2005** , 15 , 441–449. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
166. Russo, B.; Menduni, M.; Borboni, P.; Picconi, F.; Frontoni, S. Autonomes Nervensystem bei Fettleibigkeit und Insulinresistenz – das komplexe Zusammenspiel zwischen Leptin und Zentralnervensystem. *Int. J.Mol. Wissenschaft* **2021** , 22 , 5187. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
167. Muskeln, E.; Emdin, M.; Natali, A.; Pratali, L.; Camastra, S.; Gastaldelli, A.; Baldi, S.; Carpeggiani, C.; Ferrannini, E. Autonome und hämodynamische Reaktionen auf Insulin bei schlanken und fettleibigen Menschen. *J. Clin. Endokrinol. Metab.* **1998** , 83 , 2084–2090. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
168. Golomb, BA; Koslik, HJ; Redd, AJ Fluorchinolon-induzierte schwere, anhaltende, Multisymptom-Nebenwirkungen. *BMJ Case Rep.* **2015** , 2015 , bcr2015209821. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
169. Meister, AL; Burkholder, CR; Doheny, KK; Travagli, RA Ghrelin verbessert den Phänotyp von neugeborenen Ratten, die mit einer milden nekrotisierenden Enterokolitis induziert wurden. *Neurogastroenterol. Motil. Aus. J.Eur. Magen-Darm-Test. Motil. Soz.* **2019** , 31 , e13682. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]