

PD Dr. med. Wilfried Bieger
Privat-Praxis für Neurostress - München
Mehr Info: www.Dr-Bieger.de
Kontakt: wilfried.bieger@t-online.de – 089 -5432 170

PD Dr. med.
Wilfried Bieger

Privat-Praxis für Neurostress
München

**Inflammation Teil II:
Pathophysiologie des
Entzündungsprozesses**

April 2011

Inhalt:

Einleitung.....3

Antientzündliche
Regulationsmechanismen.....4

Entzündungs-Prävention.....6

Salicylate
Resveratrol
Quercetin
Curcuma
OPC
EGCG
Granatapfel
Alpha-Liponsäure
Magnesium
Ernährung
Omega-3 Fettsäuren
Sport

Literatur.....11

Inflammation Teil II: Pathophysiologie des Entzündungsprozesses

Einleitung

Die klassische Entzündungsreaktion wird von den Zellen der angeborenen, unspezifischen sowie der adaptiven, spezifischen Immunabwehr getragen. Entzündungsmediatoren werden jedoch nicht nur innerhalb der Immunabwehr sondern auch von zahlreichen anderen Zellarten produziert und sind durch unterschiedlichste Stressoren ansprechbar, sodass das Konzept der Entzündung heute wesentlich umfassender als früher gesehen wird. Entzündungsmediatoren können u.a. auch von Fettzellen, Bindegewebs-, Haut-, Glia-, Muskel-, Epithel- und Endothelzellen gebildet werden.

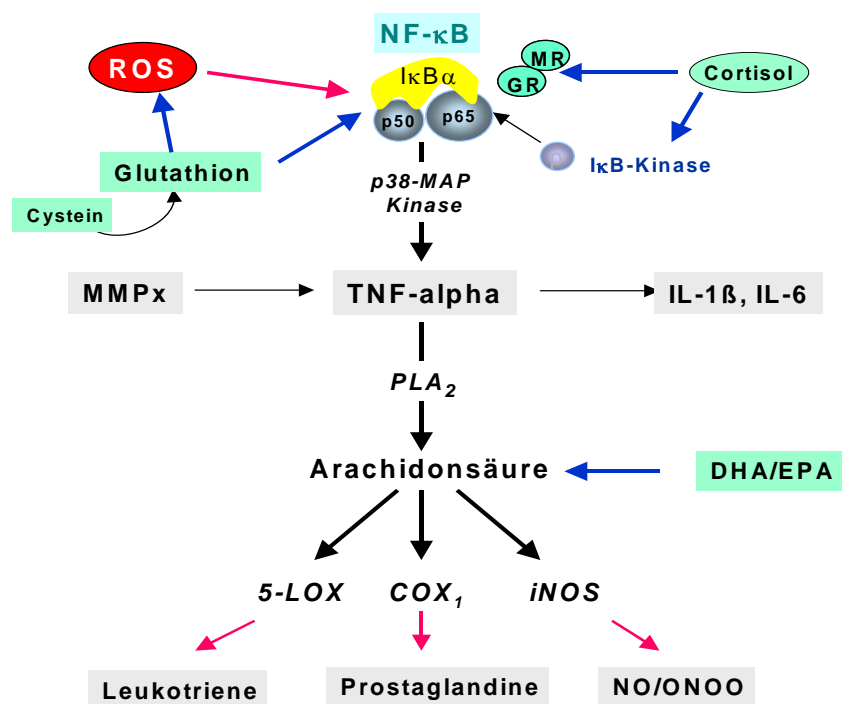
Entzündliche Mechanismen sind nach heutiger Kenntnis an allen bedeutenden chronischen Krankheiten beteiligt, wenn nicht deren Ursache. Dies trifft nicht nur für die klassischen chronischen Entzündungskrankheiten wie rheumatoide Arthritis, Kollagenosen, M. Crohn oder multiple Sklerose zu, sondern ebenso für die atypischen inflammatorischen Erkrankungen wie Adipositas, metabolisches Syndrom, Arteriosklerose, Hypertonus, Herzinfarkt, Schlaganfall, Krebserkrankungen, Neurodegeneration, Alzheimer, endogene Depression.

Nach erfolgreicher Elimination einer Noxe muss im typischen Erkrankungsfall das Entzündungsprogramm möglichst effektiv beendet werden, um Schäden für den betroffenen Organismus zu vermeiden. Das hierfür verfügbare antientzündliche Repertoire ist ähnlich umfangreich wie die proentzündlichen Mechanismen und wirkt selbstlimitierend. Bei den chronischen Entzündungskrankheiten gilt es in erster Linie, die inflammatorische Aktivität zu limitieren bzw. bei den atypischen Erkrankungen, den Entzündungstrigger zu identifizieren und durch primär oder sekundär präventive Maßnahmen möglichst frühzeitig zu eliminieren, um unausweichliche spätere Schäden zu vermeiden.

Anti-entzündliche Regulationsmechanismen

Im Zentrum der Entzündungskaskade steht der Redox-sensitive Transferfaktor *NF-κB*, über den alle zentralen Entzündungsschritte angeschaltet werden. Zahllose klinische Studien haben gezeigt, dass die Hemmung von *NF-κB* Arteriosklerose reduziert, die Insulinwirkung verbessert, die Manifestation eines Diabetes verhindert oder verzögert und tumorpräventiv und -hemmend wirkt.

Abb 1: Schema der zellulären Entzündungskaskade



1. Über aktiviertes *NF-κB* selbst werden mit zunehmender Entzündungsdauer vermehrt auch die Gene antientzündlicher Faktoren angestoßen, die den Entzündungsprozess terminieren, u.a. die antientzündlichen Zytokine IL-1ra (IL-1 Rezeptorantagonist), IL-10 und TGF-beta, die antagonistisch die spezifische und unspezifische Immunaktivität hemmen und Toleranz-fördernd (Th2-Status) wirken.
2. Über die Resynthese des anfangs metabolisierten Inhibitors I-κB wird aktiviertes *NF-κB* zunehmend neutralisiert.
3. Analog den endokrinen Hormonsynapsen (Hormon-Rezeptor-Reaktionspaar) werden auch die immunologischen Synapsen (Zytokin-Rezeptorpaare) durch Bindung des Liganden (Hormon, Zytokin) refraktär. Mit jeder Zytokinbindung wird ein Rezeptormolekül verbraucht, internalisiert oder abgelöst, und muss neu

bereitgestellt werden. Je höher die Liganden-konzentration und die Rezeptorbindung desto stärker sinkt die Zahl der verfügbaren Rezeptoren ab. Die abgelösten Rezeptoren inaktivieren zirkulierende Liganden. Je mehr Zytokine also produziert werden, desto höher die Neutralisationskapazität im Blut.

4. Die anti-entzündliche Wirkung der Glukocorticoide beruht wesentlich auf ihrer Interaktion mit NF-kB. Cortisol hemmt die Aktivierung von NF-kB, die Kopplung an nukleäre DNA und stimuliert die Synthese des Inhibitors I κ B α . NF-kB selbst begünstigt die antiinflammatorische Cortisolwirkung durch Steigerung der Neusynthese von CRH und der nukleären Glukocorticoidrezeptoren (GR). Cortisol hemmt die Bildung der inflammatorischen Zytokine, ICAM-1, Cyclooxygenase 2 (COX2), iNOS (induzierbare Form der Stickoxidsynthetase), Lipoxygenase, etc. Allerdings werden auch Immunmediatoren wie IL-2 und IFN-gamma supprimiert, die IL-4 und IL-10 Bildung dagegen gesteigert. Dadurch kommt es zur Hemmung der zellulären Immunantwort und zum Th2-Shift. Neben NF-kB blockiert Cortisol auch die DNA-Bindung von anderen nukleären Transferfaktoren wie AP-1 und die Induktion von AP-1 abhängigen pro-entzündlichen Genen wie den Metalloproteinasen. Weitere nukleäre Rezeptoren, die ebenfalls anti-entzündlich wirken, sind der Östrogenrezeptor und mit Einschränkung der Androgenrezeptor. Auch sie wirken über Hemmung der NF-kB Aktivierung. Intensiv untersucht wird heute der PPAR-gamma (*peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*), der wie die Steroidhormonrezeptoren strukturell verwandten sog. „Superfamilie“ von nukleären Rezeptoren gehört. PPAR γ ist das Target der Thiazolidinedione, die wegen ihrer Wirkung auf die Insulinsensitivität in der Diabetestherapie eingesetzt werden. Deren Wirkung beruht wesentlich auf der Hemmung von TNF-alpha, das nicht nur pro-entzündlich sondern auch Insulin-hemmend wirkt. Umfangreiche Analysen des entzündlichen Genexpressionsmusters (z.B. nach Maximalstimulation mit bakteriellem LPS) haben gezeigt, dass die über nukleäre Rezeptoren vermittelten Hemmfunktionen wechselnde Genanteile betreffen und selbst Cortisol nicht in der Lage ist, das gesamte Entzündungsprogramm abzuschalten.
5. Das wichtigste *endogene* antiinflammatorische Kontrollprogramm stellt der Parasympathikus dar. Über den efferenten Vagusnerv wird die Synthese proinflammatorischer Zytokine wie TNF-alpha, IL-1 β , IL-6, IL-8 oder IL-18 z.B. in Makrophagen der Milz gehemmt und deren schädigende Wirkung auf Organe blockiert. Auch der „*cholinergic antiinflammatory pathway*“ wirkt unmittelbar auf die NF-kB-Signalebene und blockiert die nukleäre Translokation und Genaktivierung von NF-kB. Acetylcholin bindet spezifisch an den nikotinischen ACh-Rezeptor der Makrophagen (*$\alpha 7$ subunit*). Vagale Efferenzen sind im Übrigen über das gesamte retikuloendotheliale System und die peripheren Organe verteilt. Cholinergika vermindern die schädigenden Effekte von Entzündungen. Der ACh-Pathway wird außerdem unterstützt durch das sympathische Nervensystem (Noradrenalin), Adrenalin, GABA, Glycin und Serotonin, die alle neural oder parakrin dämpfend bis entzündungsblockierend wirken.

Entzündungs-Prävention

Herausragende Bedeutung für die Hemmung und Prävention von Entzündungen hat die Wechselbeziehung von zellulärem Redox-Status und dem Redox-sensitiven NF-kB Signalsystem. NF-kB setzt einerseits Redox-Signale in Entzündungsreaktionen um, andererseits wird über NF-kB das zelluläre Redox-Gleichgewicht stabilisiert. Es induziert die Resynthese des wichtigsten zellulären Antioxidans, Glutathion (GSH) durch vermehrte Synthese des Schlüsselenzyms der GSH-Synthese, der γ -Glutamylcystein-Synthetase. Nebenbei werden auch andere antioxidative Enzyme induziert (SOD), wodurch NF-kB an Aktivität einbüßt.

Alle *endogenen* Antioxidantien wie GSH, GST, GPX, Thioredoxin, SOD, CAT, Coenzym Q10, Bilirubin, Harnsäure, Melatonin wirken daher auch antientzündlich. Ebenso auch alle *exogenen* Antioxidantien wie Vitamin E, Vitamin C, Silymarin oder Acetylcystein (stabile Form der limitierenden GSH-Vorstufe Cystein). Allerdings existieren erhebliche Unterschiede in der antientzündlichen Wirksamkeit von Antioxidantien. Vitamin E z.B. besteht aus acht Untereinheiten (vier Tocopherole, vier Tocotrienole), von denen alpha-Tocopherol das bedeutendste Antioxidans, gamma-Tocopherol effektiver antiinflammatorisch ist. Beide zusammen wirken noch stärker.

Ausgeprägtes antientzündliches Potential haben viele natürliche Pflanzenstoffe. Einige sind in ihrer Wirkung inzwischen genauer untersucht und zum Teil klinisch schon getestet. Nicht alle antientzündlichen Effekte beschränken sich auf die Hemmung von NF-kB. Viele Phytosubstanzen wirken direkt auf die nachgeordneten proentzündlichen Mediatoren. Einige sind inzwischen gut untersucht, ihr Wirkmechanismus bekannt und zum Teil laufen klinische Prüfungen.

Salicylate, deren bekannteste Verbindung Aspirin ist, wurden bereits Mitte des 19. Jahrhunderts entdeckt. Sie wirken unselektiv antipyretisch, antiinflammatorisch und analgetisch durch unselektive Cyclooxygenase-Hemmung. Zusätzlich steigert Salicylat die Aktivität der eNOS (endotheliale Stickoxidsynthetase) und wirkt blutdrucksenkend. Die Hemmung der COX₁ führt allerdings zu erhöhter Blutungsneigung durch Hemmung der Plättchenaggregation und zu gastrointestinalen und langfristig auch renalen Komplikationen, da auch physiologisch wichtige, COX₁-abhängige Prostaglandine und Thromboxane supprimiert werden.

Resveratrol aus der Schale von (roten) Weintrauben ist ein effektiver Radikalscavenger, hemmt die Peroxidation von Lipiden, DNA und hemmt die NF-kB Aktivierung, u.a. durch Blockade der IκB-Degradation. Es wirkt außerdem antientzündlich durch Hemmung von COX₁, COX₂, 5-LOX, TNF-alpha, etc. Seine COX₂-Hemmwirkung überwiegt den COX₁-Effekt.

Tabelle 1: Hemmdosis von Naturstoffen im Vergleich zu NSAID's und Dexamethason gegenüber NF-kB, COX1 und COX2 (nach Takada et al., 2004)

NSAID	50% inhibitory concentration (IC ₅₀)		
	NF-kB	COX1	COX2
Aspirin	5.67	1.7	>100
Ibuprofen	3.49	7.2	7.6
Phenylbutazon	1.25	N/A	N/A
Naproxen	0.94	9.3	28.0
Indomethacin	0.60	0.013	1.0
Diclofenac	0.38	0.075	0.038
Resveratrol	0.084	30.0	39.0
Curcumin	0.043	N/A	N/A
Dexamethason	0.027	N/A	N/A
Celecoxib	0.024	1.2	0.8
Tamoxifen	0.010	15.0	95.0

Quercetin: Ähnliches antientzündliches und antiinflammatorisches Potential besitzt ein weiteres Flavonoid aus der Weintraube, Quercetin. Es hemmt dosisabhängig den Schlüsselschritt der Inflammationskaskade, die Induktion von TNF-alpha durch LPS, blockiert die NF-kB- und COX-2 Aktivierung, reduziert die CRP-Bildung und inaktiviert die iNOS-abhängige RNS-Produktion. Es wirkt zusätzlich in vitro und in vivo chemopräventiv, vor allem durch Blockade des Arylhydrocarbonrezeptors, der in die Cancerogenese durch Chemikalien involviert ist.

Vergleichbar in ihrem Wirkungsprofil wenn auch deutlich schwächer wirksam, sind auch die beiden wichtigsten Flavonoide aus Soja, Genistein und Daidzein.

Curcuma aus der Gelbwurzel (*Curcuma longa*) gehört zu den besonders effektiven und intensiv untersuchten Naturstoffen. Es wirkt als Radikal-Scavenger („Radikal-Fänger“), blockiert die LDL-Oxidation, hemmt die Aktivierung von NF-kB, die IκB-Degradation, die Induktion proinflammatorischer Zytokine, steigert die Produktion von IL-10 und IL-4, hemmt die Aktivierung von PLA₂, COX₁, COX₂, 5-LOX, induziert Schutzfaktoren wie HSP (Heat-Shock-Proteine) oder HOX-1 (Hemoxygenase-1) und antioxidative Enzyme wie SOD und CAT. Durch NF-kB- und COX-Hemmung, auch durch Verbesserung der Vitamin D-Wirkung wirkt Curcuma zusätzlich antiproliferativ, tumor-suppressiv und proapoptotisch. Schließlich erhöht es die zentrale Stressresistenz, normalisiert die Neurogenese und blockiert die Amyloidaggregation.

OPC, oligomere Proanthocyanidine sind Di- oder Trimere von Katechinen mit außerordentlich hoher antioxidativer Wirksamkeit (50fach stärker als Vitamin E), die 1948 von Masquelier entdeckt wurden. Sie kommen vor allem in Traubenkernen, der Schale roter Trauben, Erdnüsse und der Rinde bestimmter Bäume vor. Sie sind außerdem antientzündlich wirksam, hemmen Cyclooxygenase, NF- κ B, wirken neuroprotectiv, chemopräventiv und senken die Nebenwirkungen der Chemotherapie.

EGCG (Epigallocatechin-Gallat), ein Catechin aus der Gruppe der Polyphenole, kommt vor allem in grünem Tee vor, wo Catechine 1/3 der Trockenmasse ausmachen. Der Gehalt in schwarzem Tee ist erheblich geringer. EGCG hat hervorragende antioxidative, antientzündliche, proapoptotische und anti-proliferative Eigenschaften, verbessert die Funktion der CD4-Lymphozyten, hemmt die HIV-Replikation, die endotheliale Dysfunktion und verbessert die eNOS-Funktion. Auch die Neuro-Degeneration bei neuroinflammatorischen Erkrankungen wie Alzheimer. Auf molekularer Ebene hemmt EGCG die NF- κ B Aktivierung, die Synthese von MMP's.

Granatapfel (*Punica granatum* oder Pomegranat) enthält zahlreiche antioxidativ, antientzündlich und chemopräventiv wirksame Bestandteile als Polyphenole, vor allem Punicalagine, aus denen u.a. die hochwirksame Ellaginsäure freigesetzt wird. Außerdem Anthocyanine, Vitamin C, Gallensäuren, Quercetin, Catechin, EGCG. Punicaextrakte haben in den letzten Jahren starke Aufmerksamkeit wegen ihrer hervorragenden chemopräventiven Eigenschaften bei Prostata CA erregt, u.a. wird die Apoptose alterierter Zellen induziert durch Hemmung des antiapoptotischen Bcl-2 und Aktivierung des proapoptotischen BAX. Auch bei entzündlichen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis hat Punicaextract protektive Wirkung gezeigt. Für die KHK-Prävention ist die Hemmung der LDL-Oxidation, der Schaumzellbildung und die Steigerung der eNOS-Aktivität nachgewiesen. Punicaextrakte hemmen die Aktivierung von NF- κ B und NFAT, von proinflammatorischen Zytokinen, MMP's, CO₂ und peripheren Entzündungsmediatoren (PgE₂).

Alpha-Liponsäure wirkt als Radikalscavenger, sowohl in der reduzierten als auch in der oxidierten Form, hemmt die NF- κ B Aktivierung, die TNF-alpha Produktion, steigert die zelluläre GSH Konzentration und verbessert die Endothelfunktion durch Hemmung von Adhäsions- und Wachstumsfaktoren.

Magnesium: Störung der intrazellulären Magnesium-Homöostase ist von erheblicher Bedeutung für Insulinresistenz, metabolisches Syndrom, Diabetes, Hypertonus, KHK, Lipidstoffwechselstörungen und Colon-CA. Neuere Studien zeigen, dass diese Wechselwirkungen zumindest teilweise auf antiinflammatorischen Effekten von Magnesium beruhen. Mg korreliert negativ mit einigen inflammatorischen Markern wie CRP, ICAM-1, E-Selectin, jedoch nicht mit IL-6 oder TNF-alpha.

Ernährung: Für die Primärprävention von chronischen Entzündungen hat die Ernährung herausragende Bedeutung. Verminderung der Kalorienzufuhr, Kalorienrestriktion, ist bis heute die einzige, sicher bestätigte Maßnahme zur Gesundheitserhaltung und Langlebigkeit. Da jede Kalorie, die aufgenommen wird, den Energiestoffwechsel stimuliert und in diesem Zusammenhang zwangsläufig zu vermehrter Bildung von Sauerstoffradikalen führt, kann Kalorienrestriktion über verminderte ROS-Bildung die Aktivität der inflammatorischen ROS-NF-kB-Signalkette senken. Je mehr Energie zugeführt wird und je höher die Energiedichte, desto stärker die Entzündungswirkung. Neben der Energiemenge ist die Zusammensetzung der Nahrungsenergie wichtig. Kohlehydrate wirken indirekt stärker prooxidativ und proentzündlich als Eiweiße und Fette. Gesättigte Fettsäuren wirken erheblich stärker als ungesättigte Fettsäuren.

Damit rücken die **Omega-3 Fettsäuren** in den Mittelpunkt. Während die kürzerkettigen ω 3-Fettsäuren (FFS) allein der mitochondrialen Energiegewinnung dienen, konkurrieren die langkettigen ω 3-FFS, EPA (Eicosapentaensäure) und DHA (Docosahexaensäure), mit der ω 6-Arachidonsäure (AA) um den Einbau in zelluläre Membranen. Durch Aktivierung von Phospholipase (PLA₂) über TNF-alpha nach NF-kB Aktivierung wird AA aus den Membranphospholipiden abgespalten und enzymatisch (COX₂, 5-LOX) weiter zu hochreaktiven Entzündungsmediatoren abgebaut. Je höher der DHA/EPA-Anteil der Zellmembran, desto geringer das entzündliche Potential.

Das Verhältnis von AA zu EPA gilt heute als richtungsweisender Ausdruck der als „*silent inflammation*“ bezeichneten chronisch entzündlichen Aktivität, die den atypischen chronischen Krankheiten zugrunde liegt. Der AA:EPA-Quotient sollte nach Sears nicht > 3,0 liegen. Allerdings ist DHA die bei weitem wichtigere und höher konzentrierte ω 3-FFS in Zellmembranen.

Die langkettigen ω 3-FFS müssen fast ausschließlich über die Nahrung zugeführt werden, da der körpereigene Aufbau aus der kürzerkettigen, essentiellen alpha-Linolensäure nicht ausreicht. ω 3-FFS mit hohem DHA/EPA-Gehalt kommen fast nur in Ölen maritimen Ursprungs vor: Fischöl, fettreicher Fisch, Krill, Mikroalgen. Die tägliche Aufnahme sollte in der Prävention bei 500 – 100 mg liegen, bei erhöhtem Risiko bei 1 – 2 g, bei chronisch entzündlichen Erkrankungen bei 2 –8 g. Als wertvolle Hilfe für die Praxis gilt der ω 6: ω 3-Quotient, der bei 4 – 6 liegen sollte, tatsächlich jedoch, bedingt durch die heutige Ernährungsweise meistens > 10 ist und einen permanenten Entzündungspromotor darstellt.

DHA und EPA wirken nicht nur über ihre Metaboliten antientzündlich, sie hemmen ihrerseits die Aktivierung von NF-kB, die Produktion inflammatorischer Zytokine, die Oxidation von LDL, wirken KHK-präventiv und antiarrhythmisch, senken die Blutfette (LDL-Cholesterin und Triglyceride) und den Blutdruck, steigern die kognitive Leistungsfähigkeit, schützen die Retina und mindern die Symptomatik bei ADHS, Epilepsien, Depressionen, Schizophrenie.

Sport: An zweiter Stelle der natürlichen Präventionsmaßnahmen steht körperliche Aktivität, die zwar kurzfristig pro-oxidativ und pro-entzündlich wirkt, bei regelmäßiger Durchführung jedoch das anti-entzündliche Potential stärkt. Durch Sport wird jedoch bevorzugt das proentzündliche Zytokin IL-6 induziert, während TNF-alpha und IL-1 β nicht ansteigen. IL-6 wird üblicherweise mit den beiden Letzteren als „inflammatorische Trias“ angesehen und induziert u.a. CRP. Längerfristig überwiegen jedoch andere Effekte wie Steigerung der Lipolyse, Hemmung der TNF-alpha Synthese in Fettzellen und Steigerung der Insulinsensitivität. Auch die Produktion antioxidativer Schutzsysteme (SOD, Glutathion) wird verbessert.

Literatur

Anand P, Sundaram C, Jhurani S, et al.: Curcumin and cancer: An “old-age” disease with an “age-old” solution *Cancer Lett* 2008; 267: 133-164

Babu PV, Liu D: Green tea catechins and cardiovascular health: an update. *Curr Med Chem* 2008; 15: 1840-1850

Boots AW, Wilms LC, Sweenen EL, Kleinjans JC, Bast A, Haenen GR: In vitro and ex vivo anti-inflammatory activity of quercetin in healthy volunteers. *Nutrition* 2008; 24: 703-710

Bosscher de K, Berghe van den W, Haegeman G: The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor-kappaB or activator protein-1: molecular mechanisms for gene repression. *Endocr Rev* 2003; 24: 488-522

Breslow JL: n-3 Fatty acids and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (suppl):1477S– 82S.

Calabro P, Yeh ET: Obesity, inflammation, and vascular disease: the role of the adipose tissue as an endocrine organ. *Subcell Biochem* 2007; 42: 63-91

Calder P: n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(suppl): 1505S-19S

Charo IF, Ransohoff RM: The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *New Engl J Med* 2006; 354: 610-621

Cassery I, Topol E: Convergence of atherosclerosis and Alzheimer’s disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet* 2004; 363: 1139-1146

Devaraj S, Leonard S, Traber MG, Jialal: Gamma-tocopherol supplementation alone and in combination with alpha-tocopherol alters biomarkers of oxidative stress and inflammation in subjects with metabolic syndrome. *Free Radic Biol Med* 2008; 44: 1203-1208

Franceschi C: Inflammaging as a major characteristic of old people.: can it be prevented or cured? *Nutr Rev* 2007; 65: S173-S176

Grassi D, Aggio A, Onori L, et al.: Tea, flavonoids, and nitric oxide-mediated vascular reactivity. *J Nutr* 2008; 138: 1554S-1560S

Goodfellow J, Bellamy MF, Ramsey MW, Jones CJ, Lewis MJ. Dietary supplementation with marine omega-3 fatty acids improve systemic large artery endothelial function in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(2):265-270

Hämäläinen M, Nieminen R, Vuorela P, Heinonen M, Moilanen E: Anti-inflammatory effects of flavonoids: genistein, kaempferol, quercetin, and daidzein inhibit STAT-1 and NF-kappaB activations, whereas flavone, isorhamnetin, naringenin, and pelargonidin inhibit only NF-kB activation along with their inhibitory effect on iNOS expression and NO production in activated macrophages. *Mediators Inflamm* 2007; 2007: 45673

Hankey GJ, Eikelboom JW: Aspirin resistance. *Lancet* 2006; 367: 606-617

Hansson GK: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *New Engl J Med* 2005; 352: 1685-1695

Harris SG, Padilla J, Koumas L, Ray D, Phipps RP: Prostaglandins as modulators of immunity. *Tr Immunol* 2002; 23: 144-150

Hatcher H, Planalp R, Cho J, et al.: Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65:1631-1652

Jurenka JS: Therapeutic applications of pomegranate (*Punica granatum*): a review. *Altern Med Rev* 2008; 13: 128-144

Kaisho T, Tanaka T: Turning NF- κ B and IRFs on and off in DC. *Tr Immunol* 2008; 29: 329-336

Karlsec A, Rettersol L, Laake P, et al: Anthocyanins inhibit nuclear factor- κ B activation in monocytes and reduce plasma concentrations of pro-inflammatory mediators in healthy adults. *J Nutr* 2007; 137: 1951-1954

König W, Hoffmeister A, Khuseyinova N, Imhof A: Atherosklerose als inflammatorischer Prozess. *Dt Äblatt* 2003; 100: B108-B115

Lambert CP, Wright NR, Finck BN, Villareal DT: Exercise but not diet-induced weight loss decreases skeletal muscle inflammatory gene expression in frail obese elderly persons. *J Appl Physiol* 2008; 105: 473-478

Lansky EP, Newman RA: *Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *J Ethnopharmacol* 2007; 109: 177-206

Malik A, Afaq F, Sarfaraz S, et al.: Pomegranate fruit juice for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 14813-14818

Mihm S, Galter D, Dröge W: Modulation of transcription factor NF- κ B activity by intracellular glutathione levels and by variations of the extracellular cysteine supply. *FASEB J* 1995; 9: 246-252

Mozaffarian D, Rimm EB, King IB, et al: Trans-fatty acids and systemic inflammation in heart failure. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1521-1525

Müller N, Schwarz MJ: A psychoneuroimmunological perspective to Emil Kraepelin's dichotomy. Schizophrenia and major depression as inflammatory CNS disorders. *Eur Arch Psychiatry Neurosci* 2008; 258 (suppl 2): 97-106

Murakami A, Ashida H, Terao J: Multitargeted cancer prevention by quercetin. *Cancer Lett* 2008; 269: 315-325

Murias M, Handler N, Erker T, et al.: Resveratrol analogues as selective cyclooxygenase-2 inhibitors: synthesis and structure-activity relationship. *Bioorg Med Chem* 2004; 12: 5571-5578

Osiecki H: The role of chronic inflammation in cardiovascular disease and its regulation by nutrients. *Altern Med Rev* 2004; 9: 32-53

- Pascual G, Glass CK: Nuclear receptors versus inflammation: mechanisms of transrepression. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17: 321-327
- Petersen AMW, Pedersen BK: The role of IL-6 in mediating the antiinflammatory effects of exercise. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57 (suppl 10): 43-51
- Raman P, Dewitt DL, Nair MG: Lipid peroxidation and cyclooxygenase enzyme inhibitory activities of acidic aqueous extracts of some dietary supplements. *Phytother Res* 2008; 22: 204-212
- Rainsford KD: Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Subcell Biochem* 2007; 42: 3-27
- Redwine L, Hauger RL, Gillin JC, Irwin M: Effects of sleep and sleep deprivation on interleukin-6, growth hormone, cortisol, and melatonin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3597-3603
- Sears B: *The antiinflammation zone: reversing the silent epidemic that's destroying our health.* Regan Books 2005
- Serhan CN, Brain SD, Buckley CD, et al.: Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *Faseb J* 2007; 21: 325-332
- Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB: Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116: 1793-1801
- Song Y, Li TY, van Dam RM, Manson JE, Hu FB: Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1068-1074
- Takada Y, Bhardwaj A, Potdar P, Aggarwal BB: Nonsteroidal anti-inflammatory agents differ in their ability to suppress NF- κ B activation, inhibition of cyclooxygenase-2 and cyclin-1, and abrogation of tumor cell proliferation. *Oncogene* 2004; 23: 9247-9258
- Tracey KJ: Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest* 2007; 117: 289-296
- Vegeto E, Benedusi V, Maggi A: Estrogen anti-inflammatory activity in brain: A therapeutic opportunity for menopause and neurodegenerative diseases. *Front Neuroendocrinol* 2008; 29: 507-519
- Xu Y, Baoshan K, Chui L, et al.: Curcumin reverses impaired hippocampal neurogenesis and increases serotonin receptor 1A mRNA and brain-derived neurotrophic factor expression in chronically stressed rats. *Brain Res* 2007; 162: 9-18
- Zhang WJ, Frei B: Alpha-lipoic acid inhibits TNF-alpha induced NF- κ B activation and adhesion molecule-1 expression in human aortic endothelial cells. *Faseb J* 2001; 15: 2423-2432