

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 I:

**Pathophysiologie des
Entzündungsprozesses**

April 2011

Inhalt:

Einleitung.....	3
Entzündungskaskade.....	3
NF-kB Transkription.....	5
Arachidonsäure-Kaskade.....	7
Atypische Entzündungen.....	8
Chronische Entzündungen.....	10

Inflammation Teil I: Pathophysiologie des Entzündungsprozesses

Einleitung

Inflammation ist die natürliche Antwort des Individuums auf Infektion, Trauma, chemische oder physikalische Reize. Sie versetzt den Organismus in die Lage, die notwendigen Kontroll-, Schutz- oder Abwehrmechanismen zu mobilisieren, das Pathogen zu eliminieren und die Integrität des betroffenen Gewebes wiederherzustellen. Diese klassische Form der Inflammation zeichnet sich durch bis zu „fünf Entzündungszeichen“ aus: Rötung, Erwärmung, Schwellung, Schmerz und Funktionseinschränkung. Dazu kommen allgemeine, unspezifische Entzündungszeichen wie Fieber, Krankheitsgefühl, Stoffwechselsteigerung, Leukozytose und beschleunigte Blutsenkung.

Basis dieser klassischen Entzündungsantwort ist die koordinierte Aktivierung von Immunzellen, die im Blut zirkulieren (Granulozyten, Monozyten, Lymphozyten) oder im betroffenen Gewebe präsent sind (Makrophagen, Endothelien, Keratinozyten, Gliazellen). Sie sezernieren eine Vielzahl immunologischer Mediatoren, die die Abwehrzellen, anfangs Granulozyten, später auch Monozyten, Eosinophile, Basophile und Lymphozyten, zum Entzündungsherd dirigieren, die Adhäsion an die Gefäßwand und die Transmigration der Abwehrzellen verbessern. Sie verbessern die Durchblutung, aktivieren Phagozytose- und Killingmechanismen und engagieren die B- und T-Lymphozyten der spezifischen Immunabwehr.

Entzündungskaskade

Die wichtigsten Mediatoren der Entzündungsantwort sind die Zytokine, die von den Zellen der primären, unspezifischen Immunabwehr (Granulozyten, Makrophagen, Dendritische Zellen) ausgeschüttet werden. Das proinflammatorische Zytokin TNF-alpha steht an der Spitze dieser Entzündungskaskade. Es initiiert die Produktion weiterer Zytokine wie IL-1 β , IL-6 und ist maßgeblich an den Folgereaktionen der Entzündungskaskade beteiligt. Hierzu zählen Chemokine (CCRx), Adhäsionsmoleküle (ICAM-1), Zytokine der spezifischen, adaptiven Immunabwehr wie IL-2 oder Interferone, Proteasen wie Elastasen, Metalloproteinasen, die vorrangig über IL-6 in der Leber produzierten Akut-Phase-Proteine CRP, Haptoglobin, Fibrinogen, Transferrin, Thrombin, Komplementfaktoren, vasoaktive Faktoren wie Histamin, Bradykinin, die proentzündlichen Enzyme Cyclooxygenase 2 (COX2),

5-Lipoxygenase (LOX), Phospholipasen und die induzierbare Stickoxid-Synthetase (iNOS). Proinflammatorische Zytokine werden jedoch nicht nur von den primären Entzündungszellen sondern auch von zahlreichen anderen Zelltypen sezerniert: u.a. Endothelien, Epithelien, Bindegewebs-, Nerven-, Haut-, Fettzellen.

Die Komplexität der Entzündungsantwort wird durch die unmittelbare Wechselwirkung mit dem Endokrinium (Stresshormonachse) und dem zentralen und autonomen Nervensystem (Adrenalin, Noradrenalin, Serotonin, etc.) noch weiter gesteigert. Über afferente Nervenfasern werden vom Ort des Geschehens aktivierende Signale zum ZNS gesendet, Zytokine gelangen aus der Peripherie ins ZNS, auch Immunzellen können die Blut-Hirn-Schranke überwinden und ins Gehirn eindringen. Es kommt zur Aktivierung der adrenalen Stresshormonachse mit Ausschüttung von Cortisol über hypothalamische Faktoren (CRH, AVP) und das hypophysäre ACTH, wobei auch Zytokine wie IL-1 β maßgeblich mitwirken können. Über efferente Nerven (Noradrenalin) und über neuroinflammatorische Peptide (NP-Y, Substanz P) wird Adrenalin aus dem Nebennierenmark in die Zirkulation sezerniert, das Herz-Kreislaufsystem aktiviert, der Energiestoffwechsel gesteigert und die Immunabwehr angepasst. Cortisol hemmt die zelluläre Immunabwehr und induziert einen Shift vom zellulär zytotoxischen Th1- Typ zur humoralen Th2- Immunantwort. Noradrenalin wirkt in der akuten Phase proinflammatorisch aktivierend, im weiteren Verlauf der Entzündung jedoch mit Cortisol und Adrenalin entzündungshemmend und Th2-aktivierend. Serotoninerge Efferenzen und neuroinflammatorische Neuropeptide wie Substanz P modulieren ggf. die zelluläre Immunabwehr, dazu kommen parakrine periphere Effekte von zirkulierenden Neurotransmittern wie Glutamat (optimiert die Makrophagen / T-Zellinteraktion), GABA (Immunhemmung) oder Serotonin (überwiegend Dämpfung).

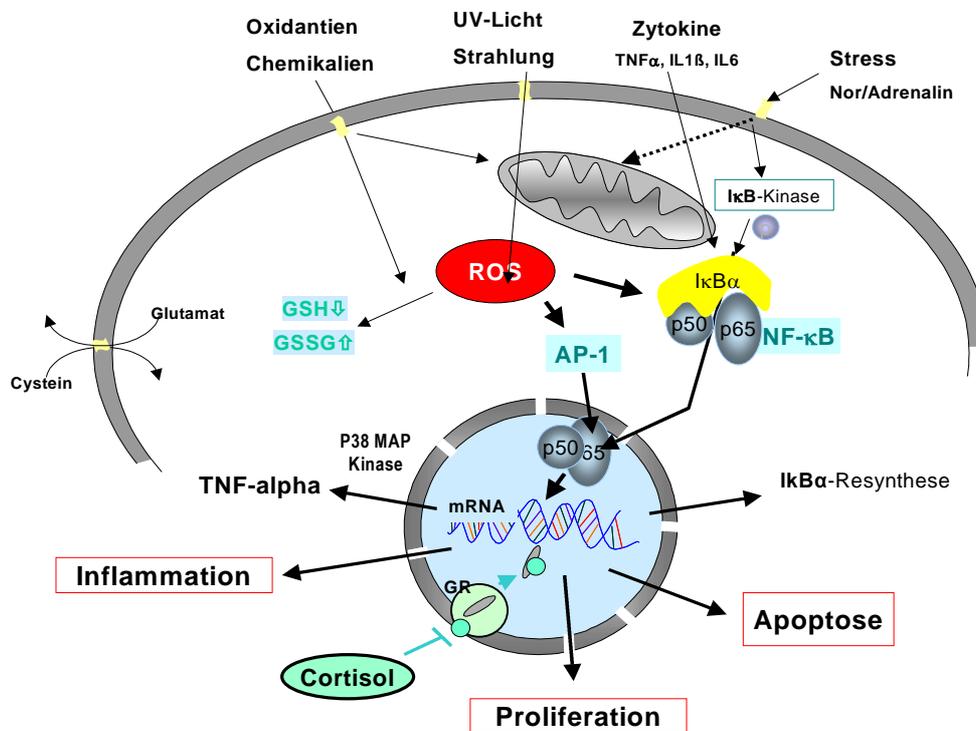
Als Folge des erhöhten Energieumsatzes und als Begleitphänomen der zahlreichen hormonellen und immuninflammatorischen Reaktionen, bei Infektionen darüber hinaus als essentieller Bestandteil der Entzündungsantwort, werden subzellulär im Zytoplasma und den Mitochondrien aktivierter Zellen vermehrt hochreaktive Sauerstoffradikale (ROS) gebildet, die unmittelbar an der Abtötung von Infektionserregern mitwirken und mittelbar Teil der inflammatorischen Signalkette werden, indem sie den zellulären Redox-Status verändern. Allerdings tragen sie auch maßgeblich zur Schädigung zellulärer Strukturen und benachbarter Gewebe bei. In aktivierten Makrophagen können parallel zu vermehrten ROS über induzierbare NOS (Stickoxid-Synthetase) auch Stickstoffradikalverbindungen vermehrt gebildet werden, aus deren Interaktion hochtoxisches Peroxynitrit hervorgeht. Der gleiche Prozess kann für entzündliche Reaktionen NOS-reicher Gewebe wie ZNS und Gefäßendothelien Bedeutung erlangen.

NF-kB Transkription

Alle Entzündungsfaktoren konvergieren auf Einzelzellebene. Jede Körperzelle verfügt über eine zytoplasmatische Schaltebene, über die unterschiedlichste endogene und exogene Einflüsse in zelluläre Aktivitäten umgesetzt werden, die dem Schutz, der Reaktion und der Anpassung der Zelle dienen. Diesen zellulären Notschalter konstituiert exemplarisch die Molekülfamilie der sog. „Redox-sensitiven nukleären Transferfaktoren“, die NF-kB-Familie. Veränderungen des zellulären Redox-Status durch überschießende ROS-Bildung oder gesteigerten Verbrauch von Antioxidantien führen unmittelbar zur Mobilisierung von NF-kB, das präformiert als Moleküldimer in Bindung an einen Inhibitor (I-kB α oder I-kB β) im Zytoplasma der Zelle vorliegt. Durch das Enzym I-kB-Kinase (IKK) wird der Inhibitor abgespalten und das aktivierte NF-kB wandert in den Zellkern ein, während der Inhibitor abgebaut und resynthetisiert wird. IKK besteht aus 4 Isoenzymen, die unterschiedliche NF-kB-Folgereaktionen kodieren. So führt IKK β zur Produktion von TNF-alpha, IKK ϵ eher zur Interferonsynthese.

Das wichtigste zelluläre Antioxidans ist Glutathion, das durch Neutralisierung von Oxidantien, erhöhten Verbrauch im Rahmen von Detoxifikationsprozessen (Kopplung an Metaboliten oder Fremdstoffe) oder infolge verminderter Synthese (z.B. Mangel des limitierenden Bausteins Cystein) absinken kann. Neben Glutathion sind zahlreiche weitere endogene und exogene Antioxidantien an der Einstellung des zellulären Redoxniveaus beteiligt: Thioredoxin, Bilirubin, Vitamin E, Coenzym Q10, Vitamin C, Superoxiddismutase, Catalase, Glutathion-reduktase, etc. Die Mehrzahl proentzündlicher Mediatoren wirkt allerdings nicht auf Redoxebene sondern indirekt über Rezeptoren auf den NF-kB/I-kB-Komplex ein. Infektionserreger binden an multivalente, sog. Toll-like Membranrezeptoren, Nor/Adrenalin wirken über β -Rezeptoren, Cortisol über intrazelluläre Gluko- oder Mineralocorticoidrezeptoren, Acetylcholin über den Nicotin-like Rezeptor und nicht zuletzt die proentzündlichen Zytokine selbst über spezifische Zytokinrezeptoren. Die rezeptorvermittelten Effekte sind sehr unterschiedlich: Mobilisation von NF-kB durch Abspaltung des Inhibitors, der umgehend metabolisiert wird, Hemmung der Inhibitorabspaltung oder Steigerung der I-kB Neusynthese, Hemmung oder Aktivierung der I-kB-Kinase.

Abb 1: Modell der zellulären, Redox-sensitiven Informationsverarbeitung und Entzündungsaktivierung



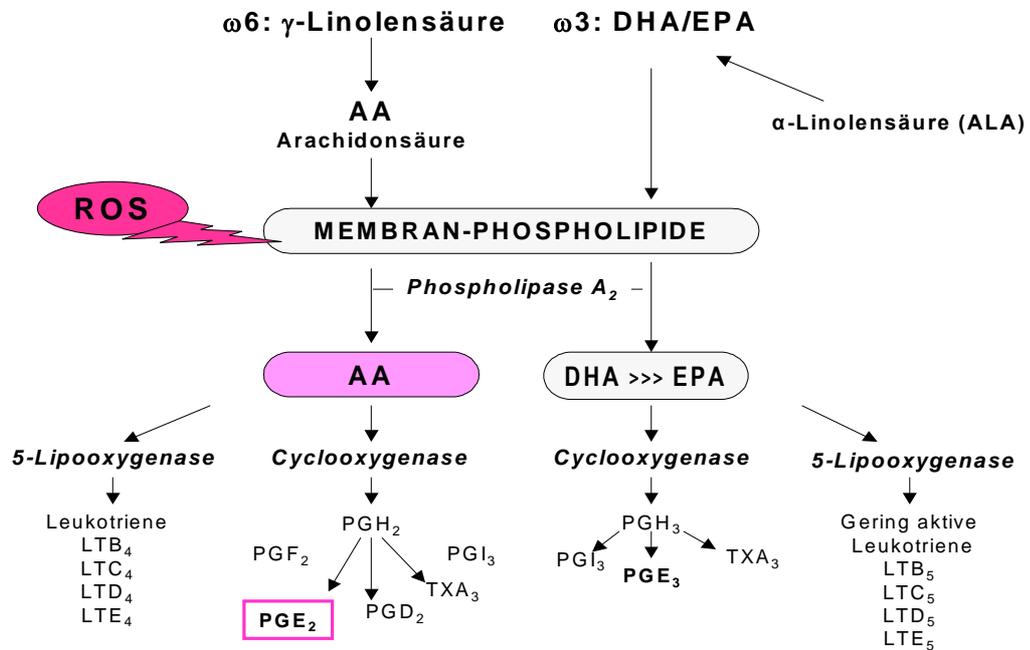
Die NF- κ B Familie besteht aus fünf Mitgliedern, p65 (REL-A), REL-B, c-REL, p50 und p52, aus denen die zelltypischen Homo- oder Heterodimere geformt werden. Ein weiterer wichtiger, Redox-sensitiver Transkriptionsfaktor der Inflammationskaskade ist die AP-1 Molekülfamilie, die aus Homo- oder Heterodimeren der c-Jun/c-Fos-Familie besteht. In Zellen der spezifischen Immunabwehr (T-Zellen) sind außerdem Faktoren wie NFAT (*nukleärer Faktor aktivierter T-Zellen*) beteiligt. Aus der Vielfalt von Einflussfaktoren, die im Ablauf der Entzündungsreaktion auftreten, entwickelt sich ein sehr variables Spektrum von zellulären Anpassungsreaktionen. Transferfaktoren, die in den Zellkern einwandern, binden dort an Promoterabschnitte zahlreicher Gene und führen hemmend oder aktivierend zu ausgeprägten Veränderungen des zellulären Genexpressionsmusters. Proinflammatorische Promotoren enthalten häufig außer NF- κ B Bindungsstellen auch Andockstellen für AP-1, sodass diese beiden Faktoren häufig synergistisch die Entzündungskaskade initiieren.

Allein für NF- κ B sind über 140 Gene bekannt, die nach Bindung aktiviert werden. Dazu zählen Enzyme des antioxidativen Funktionskomplexes (SOD), Steigerung der Glutathionsynthese (Glutamylcysteinyl-Synthetase), Bildung proliferationsfördernder Faktoren (NGF), Angiogenese-Steigerung (VEGF), strukturelle Schutzfaktoren (Heat-Schock-Proteine, HSP), Hormonfaktoren (CRH, GHRH) und Hormonrezeptoren (GR) oder Zytokine (u.a. IL-2, IL10, TGF β), Immunrezeptoren (TCR), Inhibitoren oder auch Proaktivatoren des Zelltods, der Apoptose (Bcl-2, BAX). Während das Aktivierungsprogramm von Fall zu Fall stark variiert, sind die wichtigsten proinflammatorischen Mediatoren, die den gesamten Entzündungsprozess koordinieren, immer involviert: Metalloproteinasen, Chemokine, Zytokine, vor allem die sog. inflammatorische Trias TNF-alpha, IL-1 β und IL-6 und die induzierbaren Entzündungsenzyme COX2, 5-Lipoxygenase (5-LOX), Phospholipasen und die iNOS. Die proentzündlichen Zytokine potenzieren die Entzündungsantwort, indem sie zusätzlich an spezifische, NF- κ B aktivierende Rezeptoren auf der Oberfläche der involvierten Zellen binden und ihre Neusynthese induzieren.

Arachidonsäure-Kaskade

Ein zentrales Element der Entzündungsreaktion ist die Produktion von proentzündlichen Lipidabkömmlingen in der sog. Arachidonsäurekaskade. Durch Oxidantien und inflammatorische Zytokine (TNF-alpha) wird vermehrt zytosolische Phospholipase (PLA₂) gebildet, die Arachidonsäure und andere polyungesättigte Fettsäuren (PUFA) aus den Phospholipiden der Zellmembran löst, die dann über Cyclooxygenasen (COX1, COX2) und Lipoxygenasen (5-LOX) weiter metabolisiert werden. Welche Lipidmetaboliten dabei entstehen, hängt von der Enzymausstattung der jeweiligen Zelle ab. Aus der ω 6-PUFA Arachidonsäure entstehen über Cyclooxygenasen Prostaglandine und Prostanoiden der Serie 2 (z.B. PgE₂), über Lipoxygenasen Leukotriene der Serie 4 (z.B. LTB₄) Thromboxan A2 und Lipoxine. Sie besitzen überwiegend proentzündliche, immunsuppressive und gerinnungsfördernde Aktivität, wirken bronchokonstriktorisch und ödemfördernd. PgE₂ erweitert Blutgefäße und führt durch Steigerung der Gefäßpermeabilität zur Schwellung und Rötung. Außerdem bewirkt es Hyperalgesie durch Senkung der Schmerz-Reizschwelle. LTB₄ erhöht die Freisetzung von lysosomalen Enzymen und steigert die ROS-Bildung.

Abb 2: Die Entzündungskaskade



Aus bestimmten Lysophospholipiden, die bei der Membranaufspaltung neben der AA entstehen, kann der Plättchen-aktivierende Faktor PAF gebildet werden, der gerinnungsfördernd wirkt und PLA2 zusätzlich aktiviert. Lysophospholipide wirken außerdem zytotoxisch und führen zur Histaminausschüttung aus Mastzellen. Aus den $\omega 3$ -PUFA entstehen dagegen die Prostaglandine/Prostanoide der Serie 3 (PGD3 - PGE3), Thromboxan A3 und Leukotriene der Serie 5 (LTB5 – LTE5) und Resolvine, die antientzündlich, antiproliferativ und antithrombotisch wirken.

Atypische Entzündungen

In den letzten Jahren wurden zahllose Belege geliefert, dass dieses Entzündungsprogramm nicht nur durch die klassischen Entzündungsinitiatoren sondern grundsätzlich bei jeder Störung des physiologischen Steady-State der Zelle in Gang gesetzt wird, wobei Umfang und Intensität der Entzündungsantwort variieren können. Heute besteht kein Zweifel, dass *Inflammation* die Antwort des Organismus auf jede Art von *Stressoren* ist.

Stressoren sind nicht nur Infektionserreger oder Verletzungen sondern auch normale physiologische Abläufe wie Nahrungsaufnahme (*metabolischer Stress*), je höher der Energiegehalt und die Energiedichte der Nahrung, desto ausgeprägter die

Entzündungsreaktion; die Nahrungszusammensetzung, gesättigte/ungesättigte Fette, Kohlenhydrate, Eiweiß; körperliche Arbeit ebenso wie Sport (*physischer Stress*); Umweltfaktoren, Schadstoffe, Schwermetalle, Medikamente (*chemischer Stress*), Lärmbelastung, Reizüberflutung, übermäßiger Fernseh-/EDV-Konsum (*sensorischer Stress*), Schlafmangel, schulische, berufliche Belastungen, hohe Arbeitsintensität (*mentaler Stress*); soziale Vereinzelung, familiäre Schicksalsschläge, Partnerkonflikte, beruflicher Konkurrenzdruck, mangelnde Anerkennung, Mobbing, Zukunftsängste, Depressionen (*psychischer Stress*). All diese Stressoren aktivieren das körpereigene Stressbewältigungsprogramm, bestehend aus hormonellen Komponenten (Stresshormonachse mit CRH, ACTH, Cortisol), Anteilen des zentralen und autonomen Nervensystems (Katecholamine) und dem immuninflammatorischen Komplex.

Für zahlreiche Situationen wurde konkret gezeigt, dass es zumindest kurzfristig zum Anstieg von proentzündlichen Zytokinen wie IL-1 β , IL-6 oder TNF-alpha kommt: Nahrungsaufnahme, Nahrungsfette (gesättigte wie Butter im Vergleich zu ungesättigten Fettsäuren wie Olivenöl), Sport, Prüfungen, Lärm, Schlaflosigkeit, Verkehrsstau, etc. Diese kurzzeitigen Stressoren hinterlassen keine bleibenden Störungen. Wiederholte, physiologische Entzündungsreize, z.B. bei körperlicher Arbeit oder Sport können sogar langfristig das antientzündliche Potential verbessern. Die Entzündungsreaktion dient der Erkennung und optimalen Bewältigung des jeweiligen Stressors. Allerdings wurde gezeigt, dass ansonsten gesunde Individuen höchst unterschiedlich auf Stress reagieren können. Während im Normalfall die Entzündungsreaktion angemessen und möglichst kurz ist, neigen einzelne zu erheblich längeren und stärkeren Reaktionen, wofür genetische Unterschiede verantwortlich gemacht werden. Individuen mit ausgeprägter, länger andauernder Entzündungsreaktion sind bei anhaltendem Stress für die Entwicklung eines „Sickness-Syndroms“ prädestiniert, der pathologischen Form der Stressadaptation, die durch Inappetenz, Temperaturanstieg, Fatigue, Akut-Phase-Reaktionen, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen bis zu Ängsten und Depressionen geprägt ist. Während die physiologische Stressreaktion von neuroendokrinen Anpassungsmechanismen geprägt ist (Stresshormonachse) und die Entzündungsreaktion eher marginale Bedeutung hat, sind die proinflammatorischen Zytokine, vor allem IL-1 β , Hauptmotor der pathologischen „Sickness“-Adaptation.

Chronische Entzündung

Kurzfristige Entzündungsreaktionen in Stresssituationen als Teil des physiologischen Bewältigungsprozesses haben in der Regel keine Langzeitfolgen. Bei anhaltender Entzündungsaktivität entwickelt sich jedoch zunehmendes Schädigungspotential. Chronische Einwirkung entzündlicher Stressoren wird heute als zentraler Prozess chronischer Erkrankungen angesehen. Nicht nur bei den primär entzündlichen Erkrankungen wie Rheuma, Kollagenosen, multiple Sklerose oder chronische Infektionen. Neuer ist die Erkenntnis, dass auch Adipositas, metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus II, Arteriosklerose, Herzinfarkt, Schlaganfall, Bluthochdruck, Krebs, Parkinson bis zu M. Alzheimer oder sogar die endogene (Major-) Depression in ihrem Kern entzündliche Erkrankungen sind. Oxidative Metaboliten des Energiestoffwechsels fördern die Insulinresistenz bei Adipositas bis zum Diabetes, Wachstumsfaktoren, RNS (Peroxynitrit) und ROS triggern die Endotheldysfunktion, das Wachstum der Gefäßwandmuskulatur und die Einlagerung von oxidiertem LDL-Cholesterin bei der Arteriosklerose; die Endothelschädigung und der Mangel an endothelalem NO den Hypertonus. Gesteigerte Entzündungsaktivität ist Motor der zellulären Veränderungen bei der malignen Transformation von Zellen, erhöhte NF-kB Konzentration und COX₂-Aktivität korrelieren mit erhöhter Tumorinzidenz und Tumorprogression.

Diese progrediente inflammatorische Systemaktivität wird heute nach Sears oft als „silent inflammation“ bezeichnet, da sie ohne die für Entzündungen typischen Zeichen unterschwellig abläuft. Charakteristisch ist die nur über empfindliche Messverfahren feststellbare Erhöhung des C-reaktiven Proteins, des IL-6 und anderer Zytokine. Ursache sind in erster Linie falsche Ernährung, körperliche Inaktivität und dazu die zahllosen proentzündlichen Stressoren des privaten und beruflichen Alltags. Mit der detaillierten Kenntnis der pathophysiologischen Zusammenhänge bieten sich inzwischen viele Möglichkeiten der Prävention und des Entzündungsabbaus.

Literatur

s. Teil II.