

# **„Das Wechselspiel zwischen Immun-, Hormon- und Nervensystem bei der Entwicklung chronischer Erkrankungen“**

**24. August 2011**

## **Warum chronifizieren entzündliche Erkrankungen?**

**Das Ungleichgewicht pro- und anti-entzündlicher Mediatoren und damit einhergehende Symptome**

**Dr. Volker von Baehr**

## Chronisch entzündliche Erkrankungen (Beispiele)

### Allergien

Typ I-Allergie  
Typ-IV-Allergie

„Urtikaria“  
„Nahrungsmittelintoleranzen“

### Autoimmun- erkrankungen

Organspezifische und systemische  
Erkrankungen,  
z.B. Hashimoto-Thyreoditis  
Kollagenosen  
u.a.

### Chronische Infektionsverläufe

Parodontitis  
Reaktive Arthritiden  
Chronische Borreliose  
Chronische EBV-Infektion u.a.

### Chronische Organentzündungen

Multiple Sklerose  
Chronisch-entzündliche  
Darmerkrankungen  
Sarkoidose u.a.

# Chronisch entzündliche Erkrankungen nehmen zu

## Verdopplung der Allergiker in den letzten 20 Jahren

Schlaud M et al. Allergische Erkrankungen – Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). 2008. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 50: 701-710

## Inzidenz des Morbus Crohn in 24 Jahren mehr als verdoppelt

Jacobsen BA et al. Increase in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in northern Denmark: a population-based study, 1978-2002. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006 ;18:601-6

## Multiple Sklerose heute fast 3 x häufiger als noch 1970

Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. Neurology 2008. 8;71:129-35

## Autoimmun bedingter Diabetes mellitus in 12 Jahren um 70 % gestiegen

Neu A et al. Rising incidence of type 1 diabetes in Germany: 12-year trend analysis in children 0-14 years of age. Diabetes Care. 2001 Apr;24(4):785-6.

## Zunahme der Prävalenz der Parodontitis seit 1997

um **26,9 %** (35 - 44-jährige Erwachsene)

um **23,7 %** (Senioren > 65 Jahre)

Schiffner U et al. Community Dent Health. 2009; 26:18-22. Oral health in German children, adolescents, adults and senior citizens in 2005

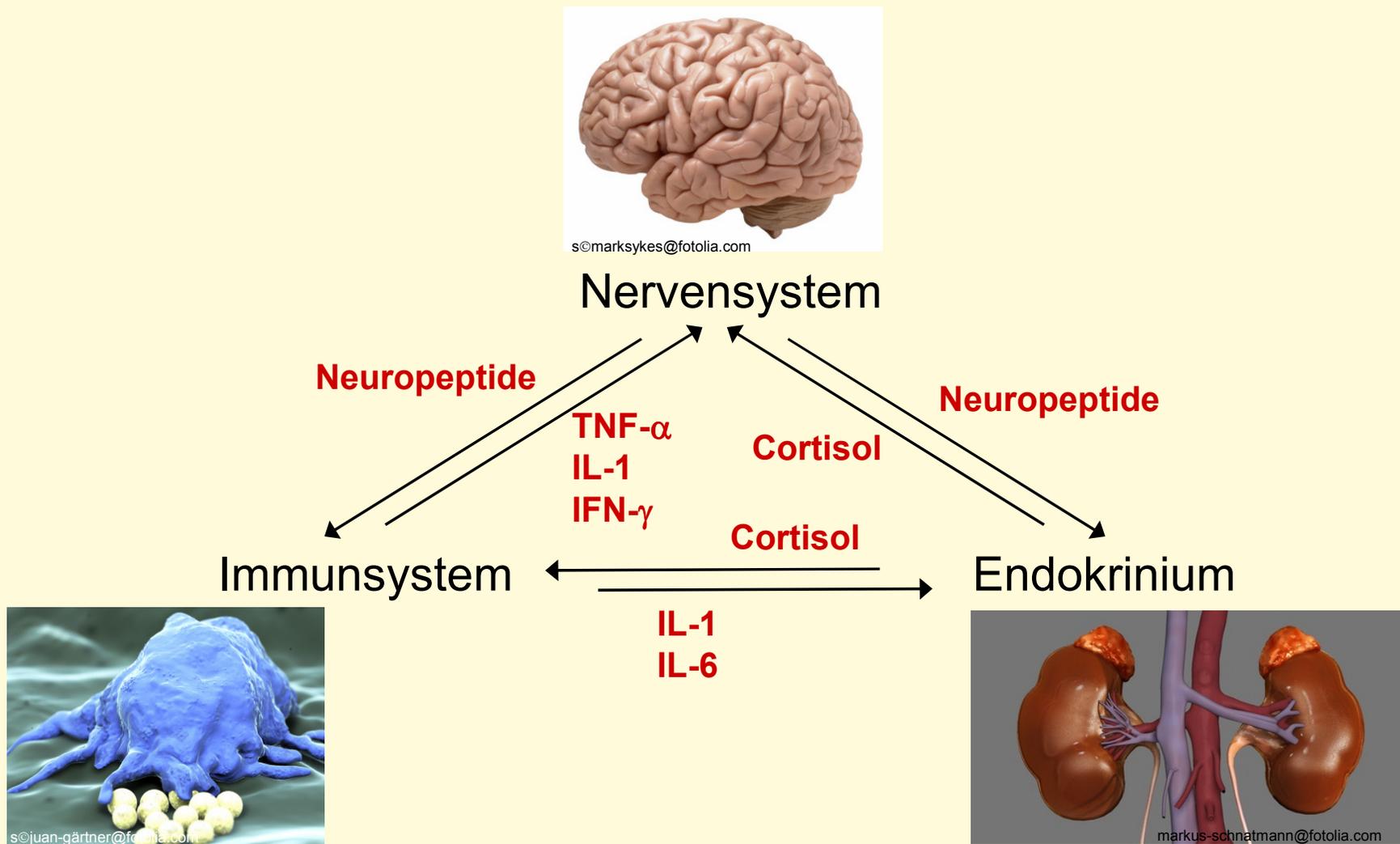
## Was charakterisiert die chronisch entzündlichen Erkrankungen?

- bestehen über Monate bis Jahre
- sind multikausaler Genese
  - genetische Prädispositionen + mehrere Triggerfaktoren
- Symptome und destruktive Veränderungen treten in Folge einer nicht regulierten Aktivierung des Immunsystems auf
- Nervensystem und Hormonsystem sind primär oder sekundär einbezogen und tragen zur Chronifizierung bei.

**⇒ immer Multisystemerkrankungen !**

# Multisystemerkrankung

Chronische Erkrankung mit Beteiligung der 3 „Supersysteme“



## Neurotransmitter

Acetylcholin  
Noradrenalin  
Adrenalin  
Dopamin  
Serotonin  
Dimethyltryptamin  
Histamin  
Neuropeptid Y  
Endorphine  
Enkephaline  
Substanz P  
Somatostatin  
Insulin  
Glucagon

Aminosäuren  
Inhibitorische Aminosäuretransmitter  
     $\gamma$ -Aminobuttersäure = GABA  
    Glycin  
     $\beta$ -Alanin  
    Taurin  
Exzitatorische Aminosäuretransmitter  
    Glutaminsäure  
    Asparaginsäure  
    Cystein  
    Homocystein

## Zytokine

TNF- $\alpha$   
IP-10  
Interferon- $\alpha$   
Interferon- $\beta$   
Interferon- $\gamma$   
Interleukin-1  
Interleukin-2  
Interleukin-3  
Interleukin-4  
Interleukin-5  
Interleukin-6  
Interleukin-7  
Interleukin-8  
Interleukin-9  
Interleukin-10  
Interleukin-11  
Interleukin-12  
Interleukin-13  
Interleukin-16  
Interleukin-17  
Interleukin-18  
Interleukin-22  
Interleukin-23  
Interleukin-31  
M-CSF  
G-CSG  
GM-CSF  
TGF- $\beta$   
IL1-ra  
sTNF-Rez. I / II

## Hormone

FSH / LH  
TSH  
ACTH  
GH  
Prolaktin  
MSH  
Vasopressin / Oxytocin  
Kalzitinin  
Parathormon  
Atrial-Natriuretisches Peptid (ANP)  
Insulin  
Glucagon  
Somatostatin  
Pankreatisches Polypeptid  
Cholezystokinin (CCK)  
Sekretin  
Gastrin / Ghrelin  
Vasoaktives intestinales Peptid (VIP)  
Gastroinbitorisches Peptid (GIP)  
Insulin-like growth factor (IGF)  
Inhibin und Aktivin  
Katecholamine  
Adrenalin /Noradrenalin/ Dopamin  
Thyroxin (T4) / Triiodthyronin (T3)  
Mineralocorticoide (Aldosteron)  
Glucocorticoide (Cortisol)  
Estrogene (Estradiol)  
Gestagene (Progesteron)  
Androgene (Testosteron)

Das zentrale Element der chronisch entzündlichen Erkrankungen ist die **Entzündung**

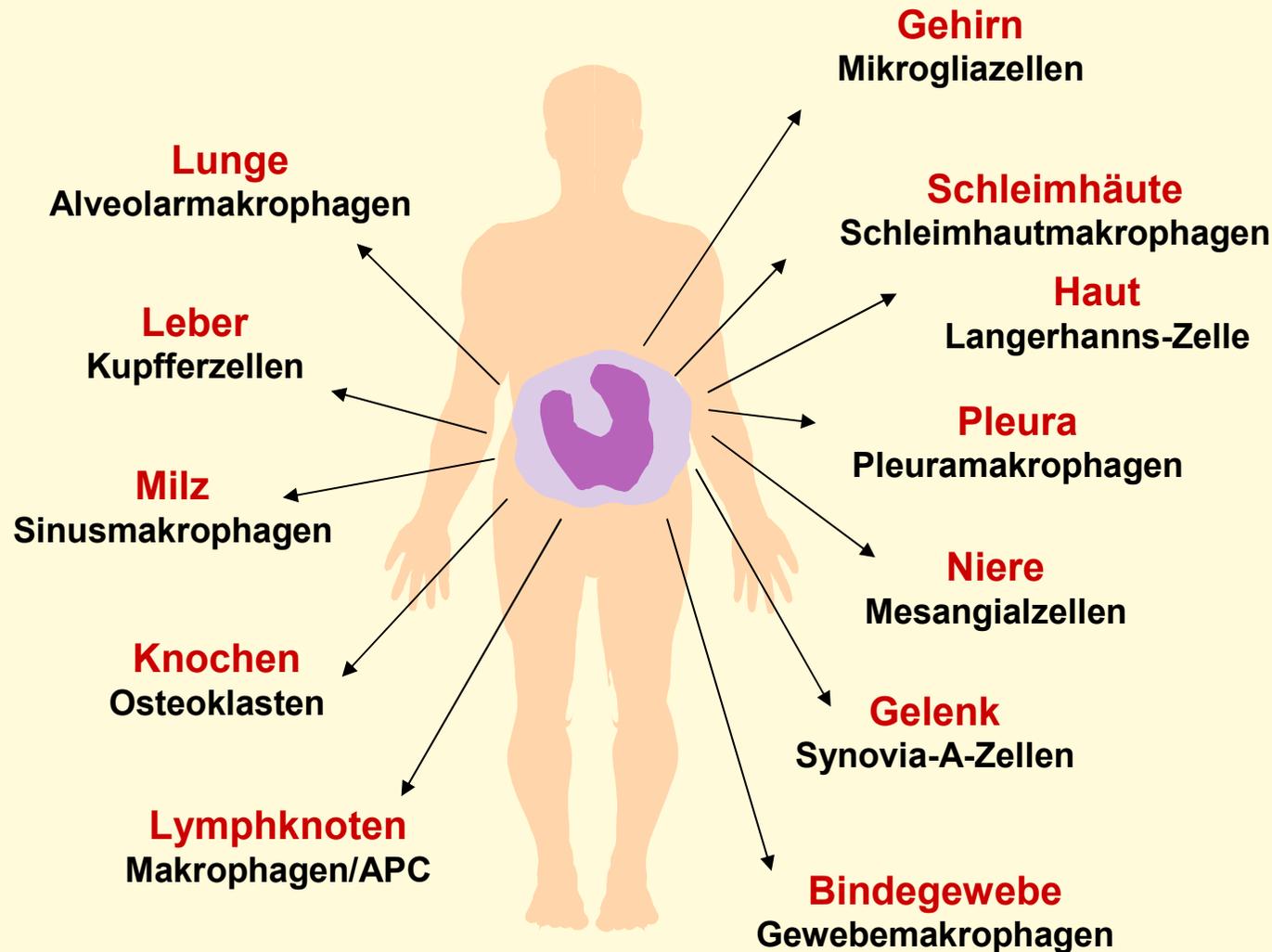
## **Ablauf der Entzündung**

**Def.: Charakteristische Abfolge von Immunmechanismen auf einen exogenen Reiz mit dem Ziel, diesen Reiz aus dem Organismus zu eliminieren**

**= Erreger-fixierte Sichtweise, heute kaum noch haltbar !**

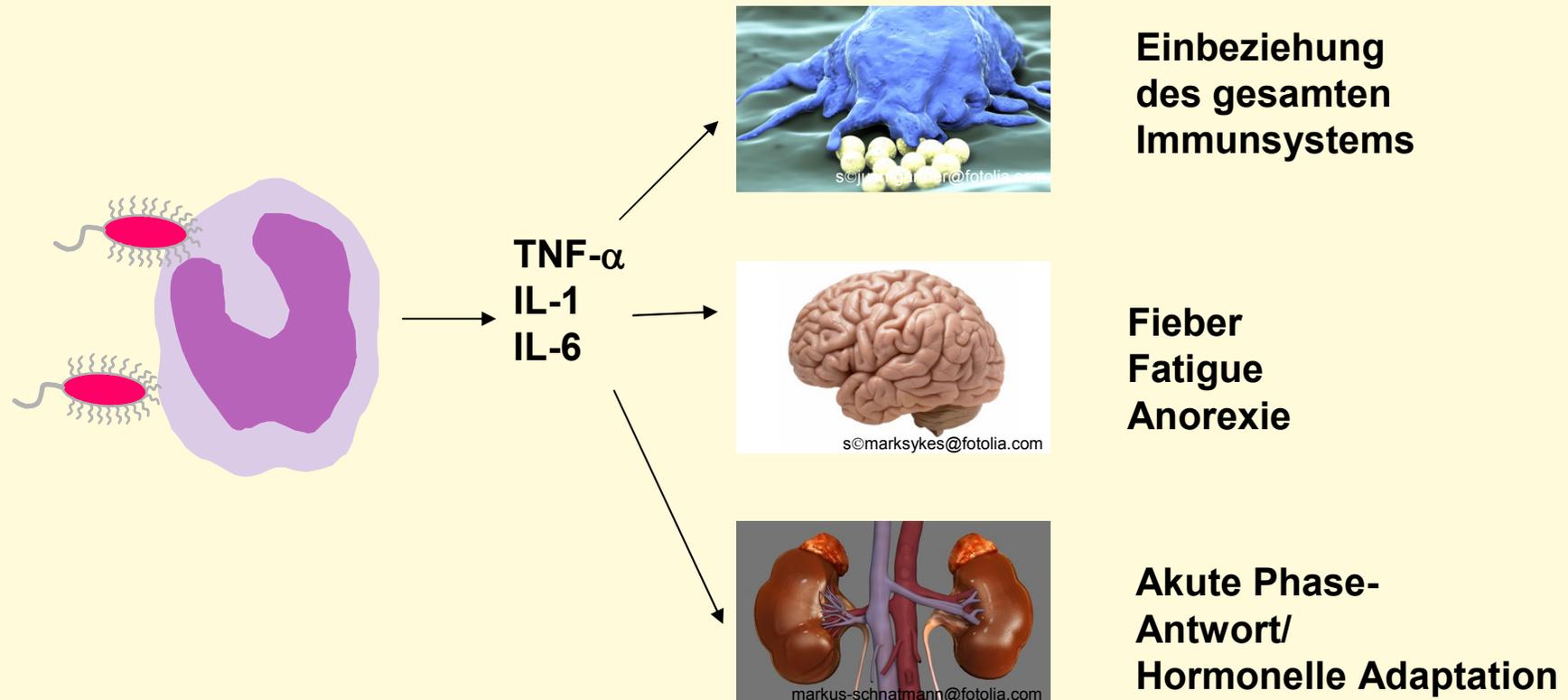
**⇒ Zentrale Rolle der Monozyten / Makrophagen**

# Organ-spezifische Makrophagen entwickeln sich im Gewebe aus den Monozyten des Blutes

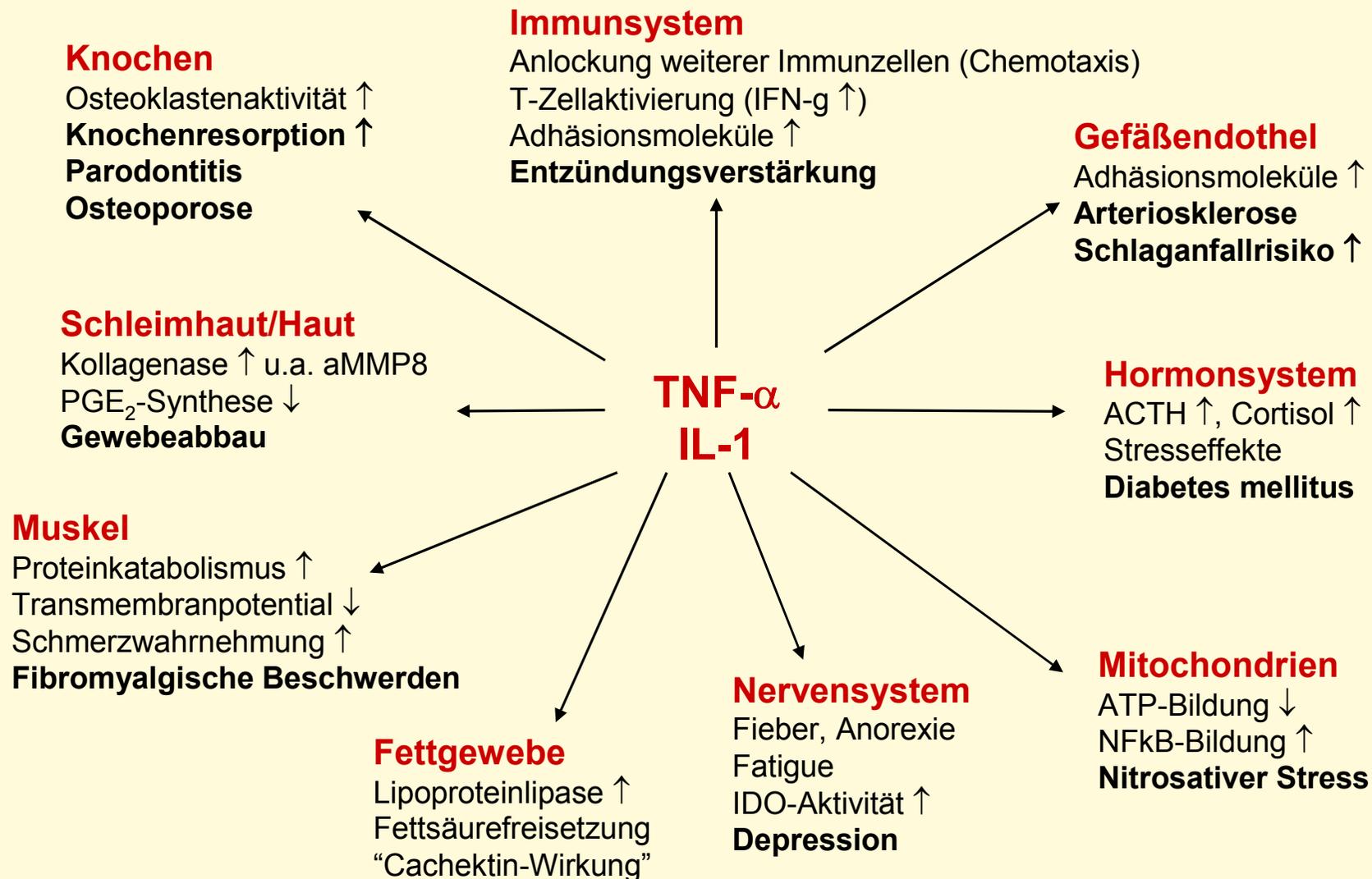


# Ablauf der (Pro-)entzündung

## 1. Alarmierung des Organismus bei „Bedrohung“

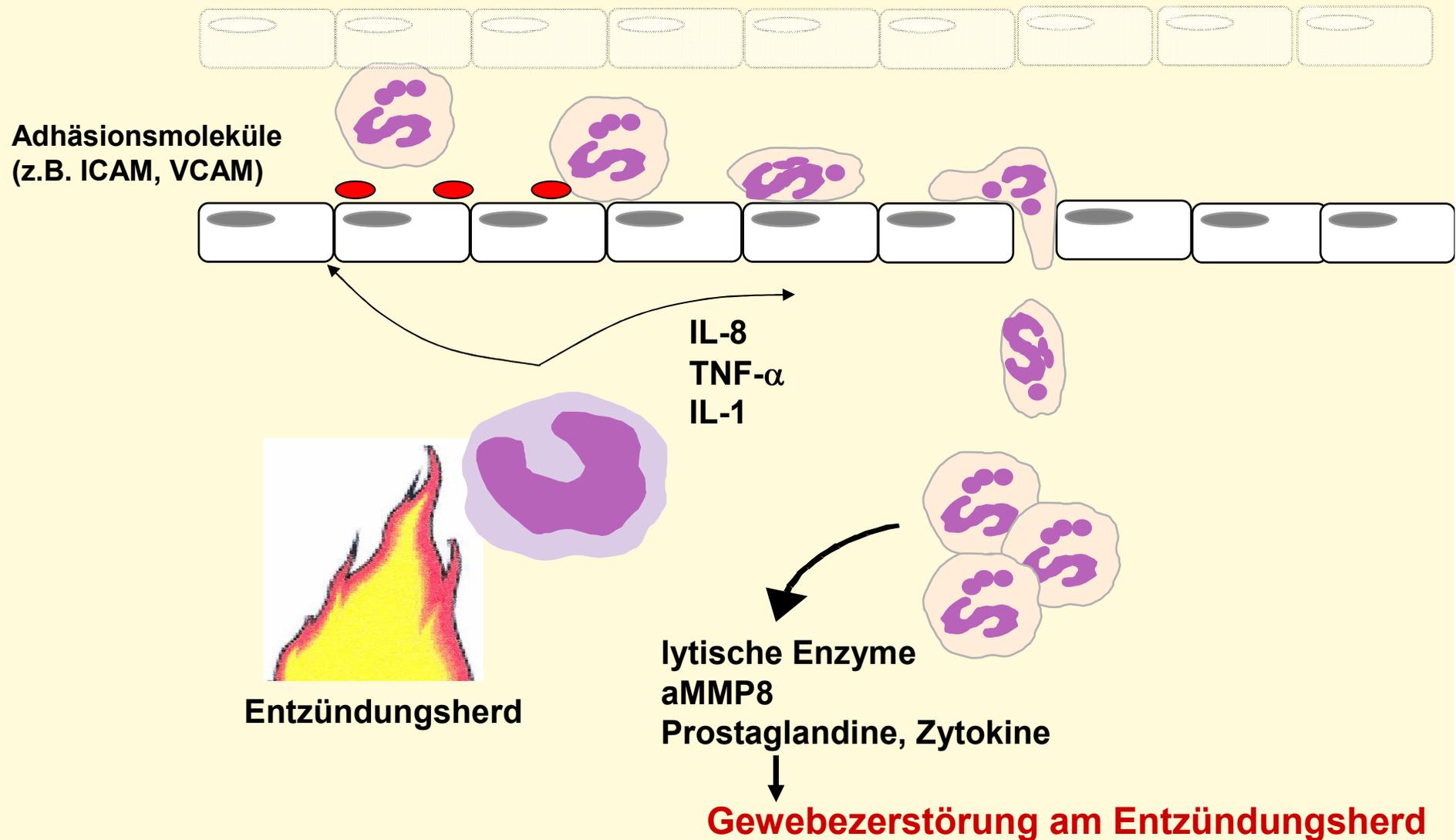


# Alarm für den gesamten Organismus



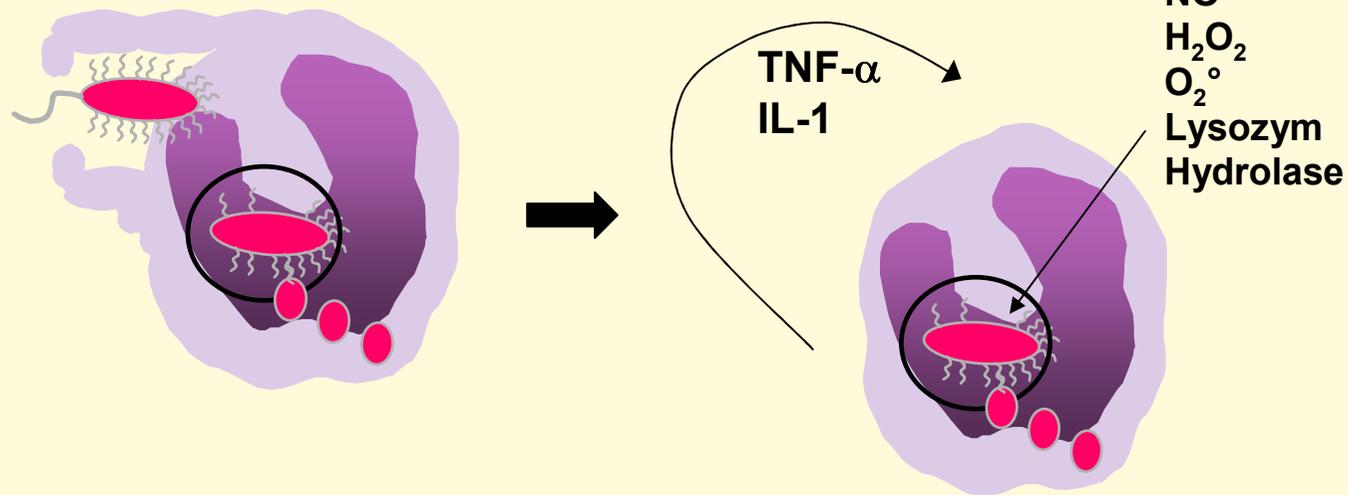
## 2. Chemotaxis

= Anlockung weiterer Entzündungszellen an den Ort der „Bedrohung“



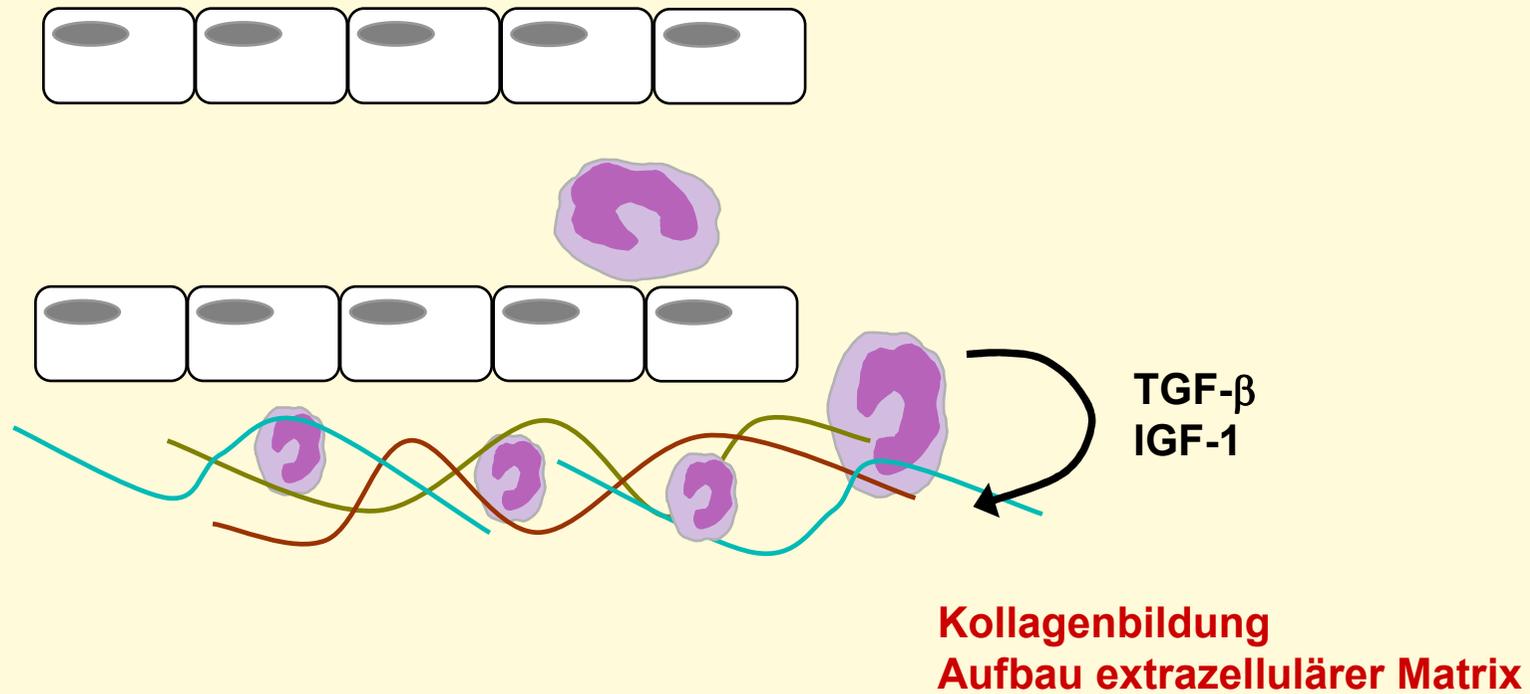
### 3. Phagozytose und intrazellulärer Antigenabbau

#### Erregeraufnahme (Phagozytose)

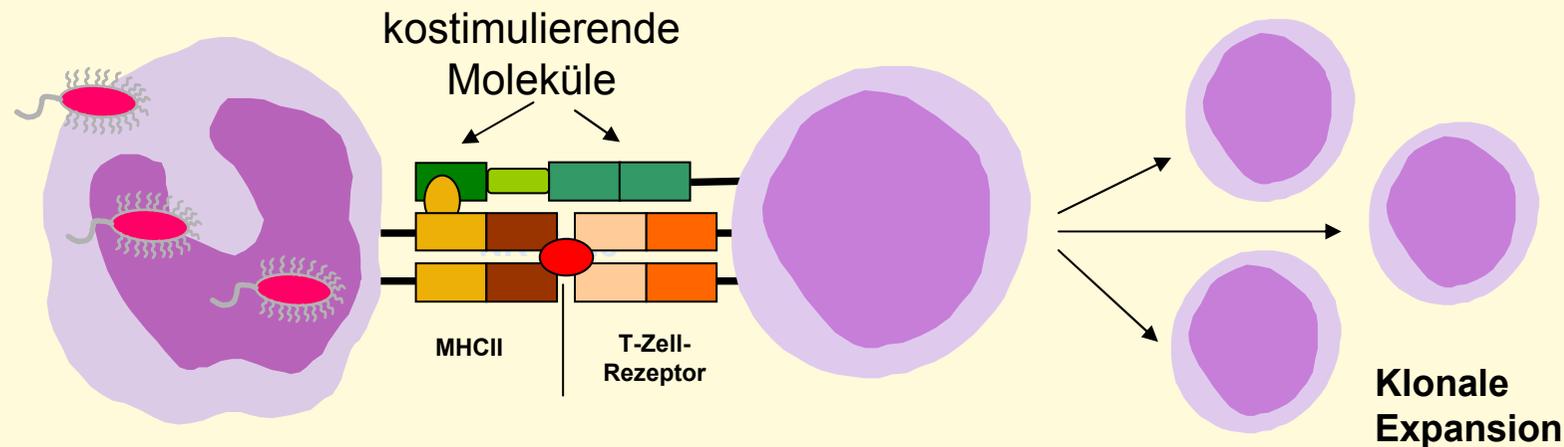


Intrazellulärer Erregerabbau v.a.  
durch reaktive Sauerstoffverbindungen

## 4. Gewebsreparatur



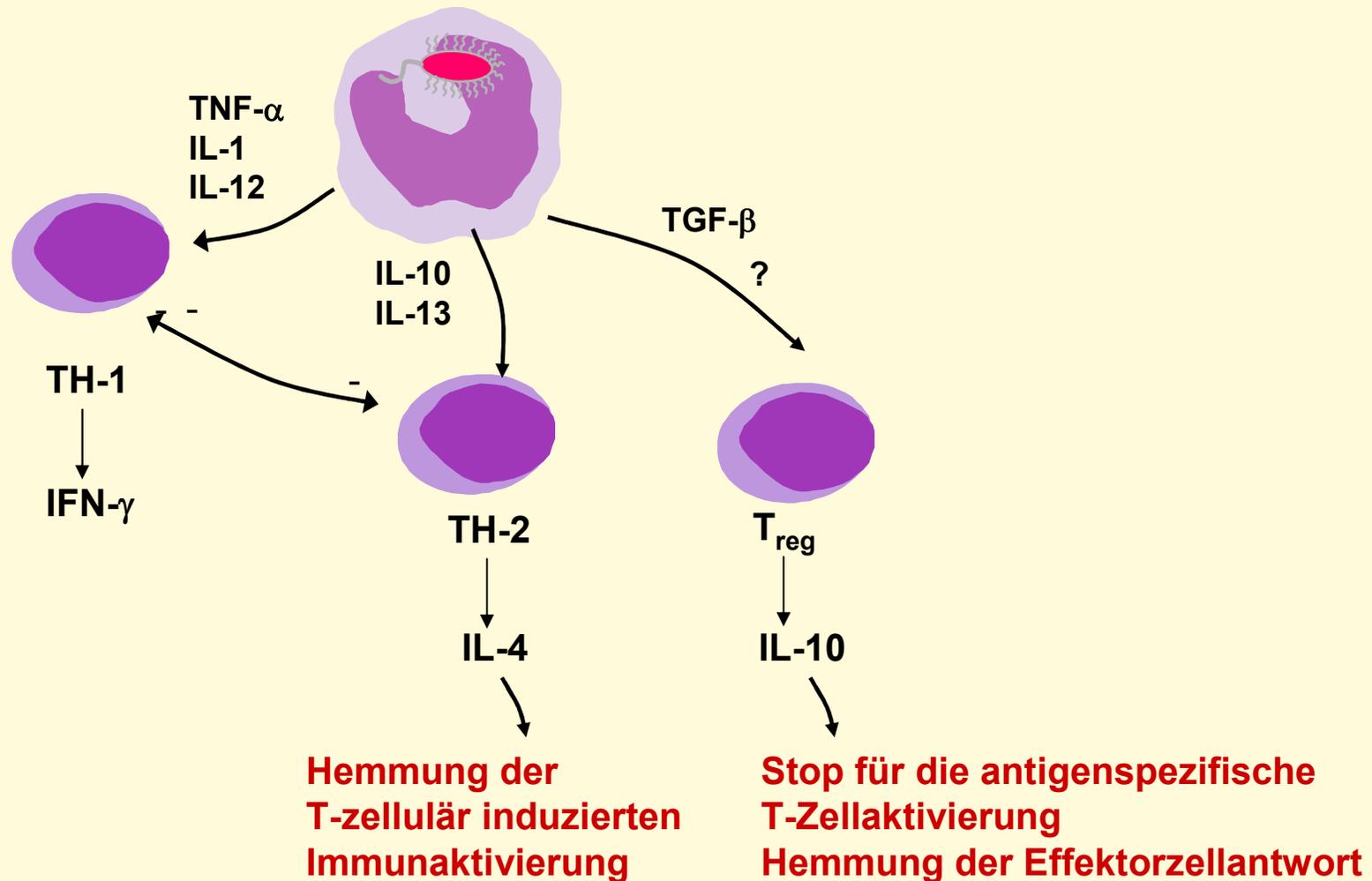
## 5. Präsentation der Antigenbruchstücke an T-Helferzellen (Einbeziehung des spezifischen Immunsystems)



**T-Lymphozyten werden nur aktiviert, wenn Ihnen das Antigen(bruchstück) von Antigen-präsentierenden Zellen „präsentiert wird“.**

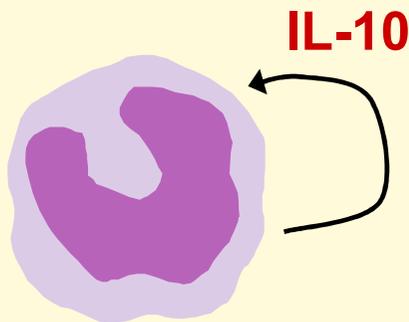
**Voraussetzung ist, dass das Antigen auf den T-Zellrezeptor passt und dass kostimulierende Moleküle auf beiden Zellen vorhanden sind (doppeltes Schlüssel-Schloss-Prinzip).**

## 6. Regulation der TH1/TH2-Wichtung des spezifischen Immunsystems und Induktion von regulatorischen T-Zellen



## 7. Induktion der monozytären Antientzündung

ca. 6 h nach „Alarmreaktion“ beginnt der Monozyt mit der Synthese von antientzündlichen Zytokinen



Autokrine und systemische Hemmung der TNF- $\alpha$  und IL-1-Freisetzung

**IL1-Rezeptor-Antagonist (IL1ra)**

blockiert zirkulierendes IL-1 und verhindert dessen (proentzündlich wirkende) Bindung an die Zielzellen

**Lösliche TNF-Rezeptoren**

blockieren zirkulierendes TNF-a und verhindern dessen Bindung an die Zielzellen

## **Die Aufgaben der Monozyten und Makrophagen**

- 1. Alarmierung des Organismus bei „Bedrohung“**
- 2. Chemotaxis = Anlockung weiterer Entzündungszellen an den Ort der „Bedrohung“)**
- 3. Phagozytose und intrazellulärer Antigenabbau**
- 4. Gewebsreparatur**
- 5. Präsentation der Antigenbruchstücke an T-Helferzellen (Einbeziehung des spezifischen Immunsystems)**
- 6. Regulation der TH1/TH2-Wichtung des spezifischen Immunsystems und Induktion von regulatorischen T-Zellen**
- 7. Induktion der monozytären Antientzündung**

## Januskopf Entzündung !

### Akute Entzündung

- biologisch sinnvoll
- dient der Erhaltung der Integrität des Organismus
- der „Auslöser“ ist das Problem (z.B. Infektionserreger)

### Chronische Entzündung

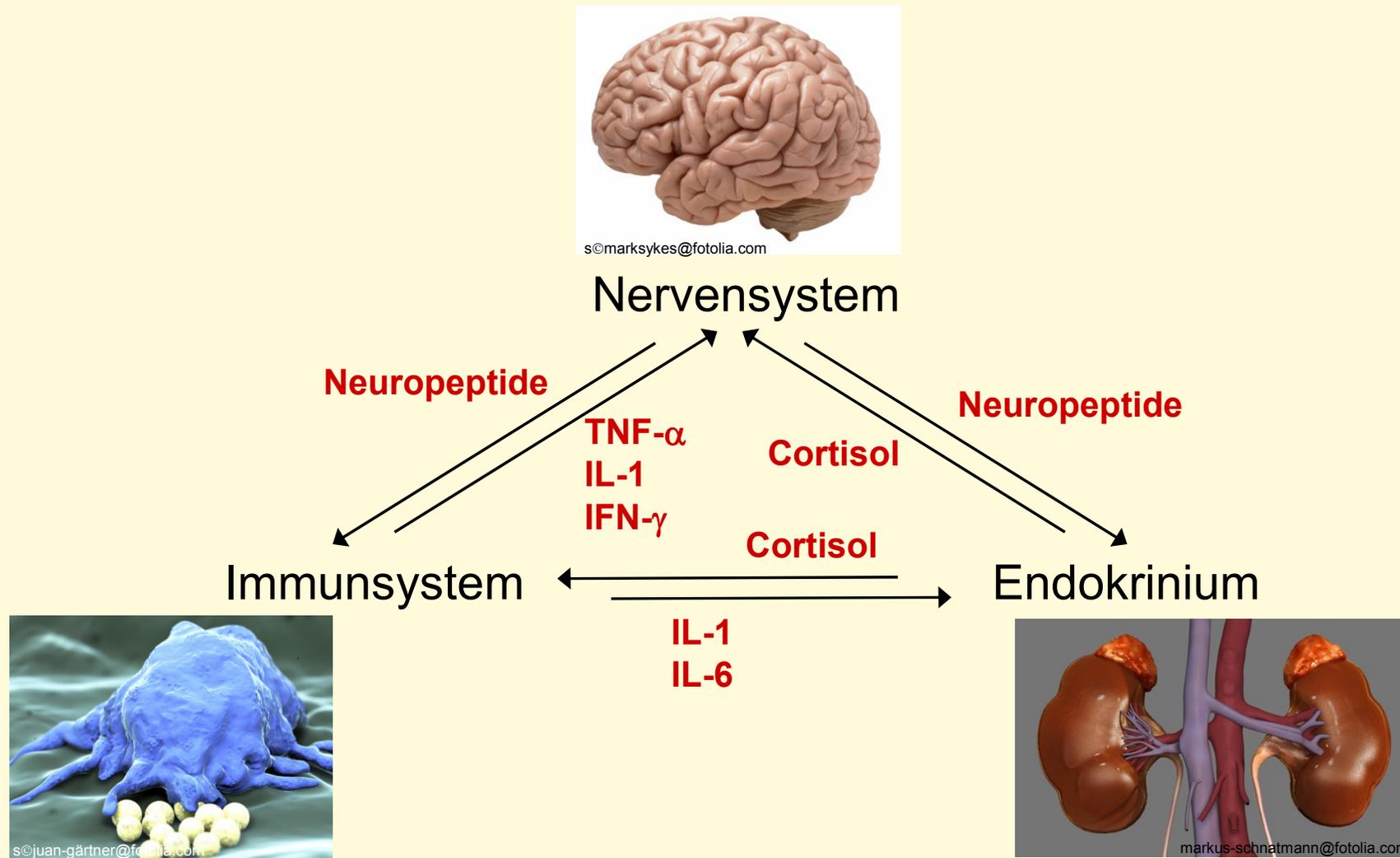
- die Entzündung selbst stellt das „Problem“ dar  
z.B. Immunreaktionen auf Allergene, Autoantigene, Schadstoffe,  
Metalle, persistierende Bakterien, Pilze, Viren und Parasiten
- ein zunehmendes Problem in Ländern mit westeuropäischem Lebensstil
- Folge einer „Über- oder Fehlreaktion“ des Immunsystems

**In die Regulation der Entzündung sind einbezogen**

- Immunsystem**
- Endokrines System**
- Nervensystem**

**und ihre zahlreichen Interaktionen**

# Wie interagieren die Supersysteme ?



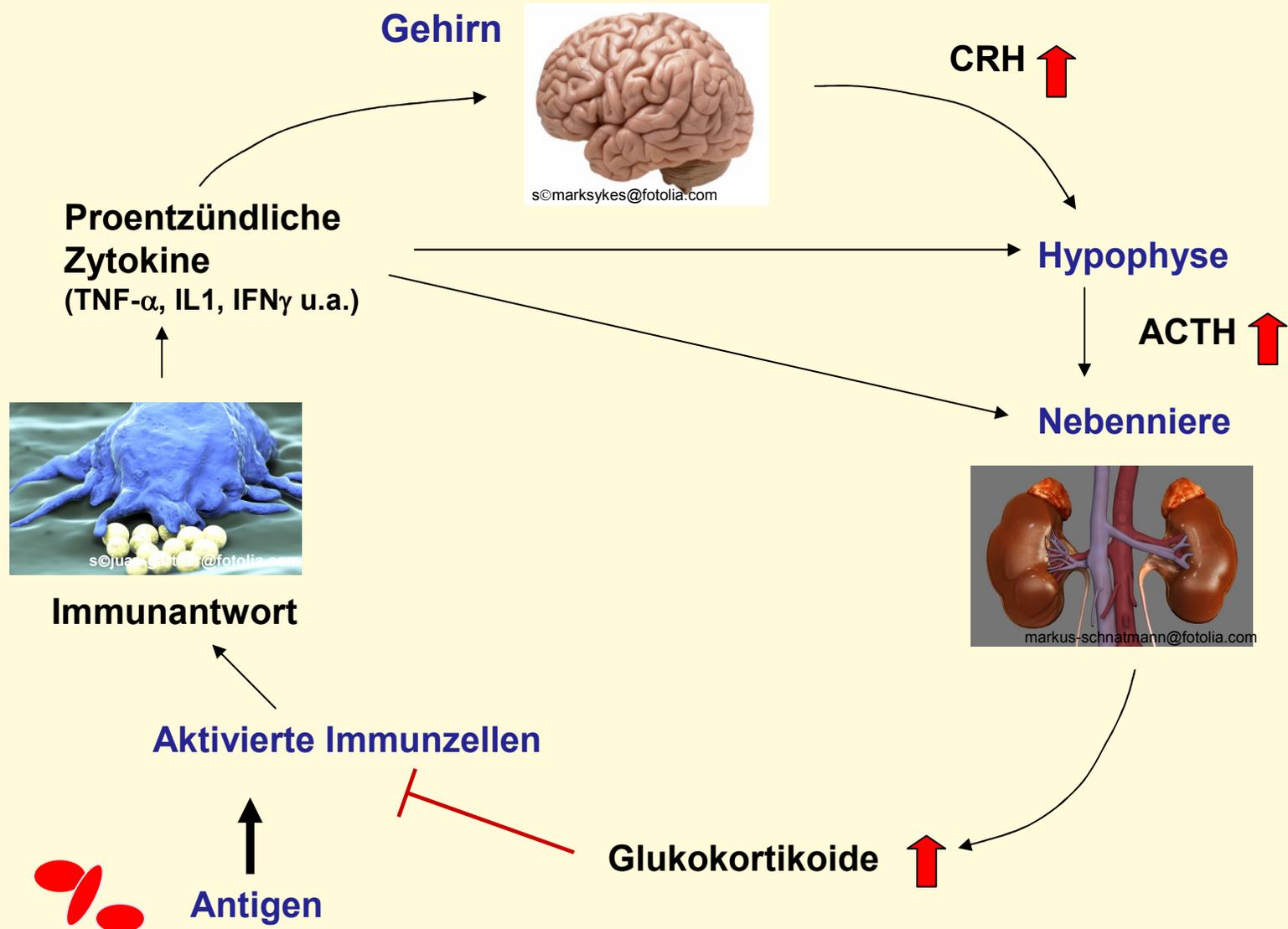
# Immunzellen tragen Hormonrezeptoren

(modifiziert nach Straub R.H. Pathophysiologie komplexer chronischer Erkrankungen Band 1)

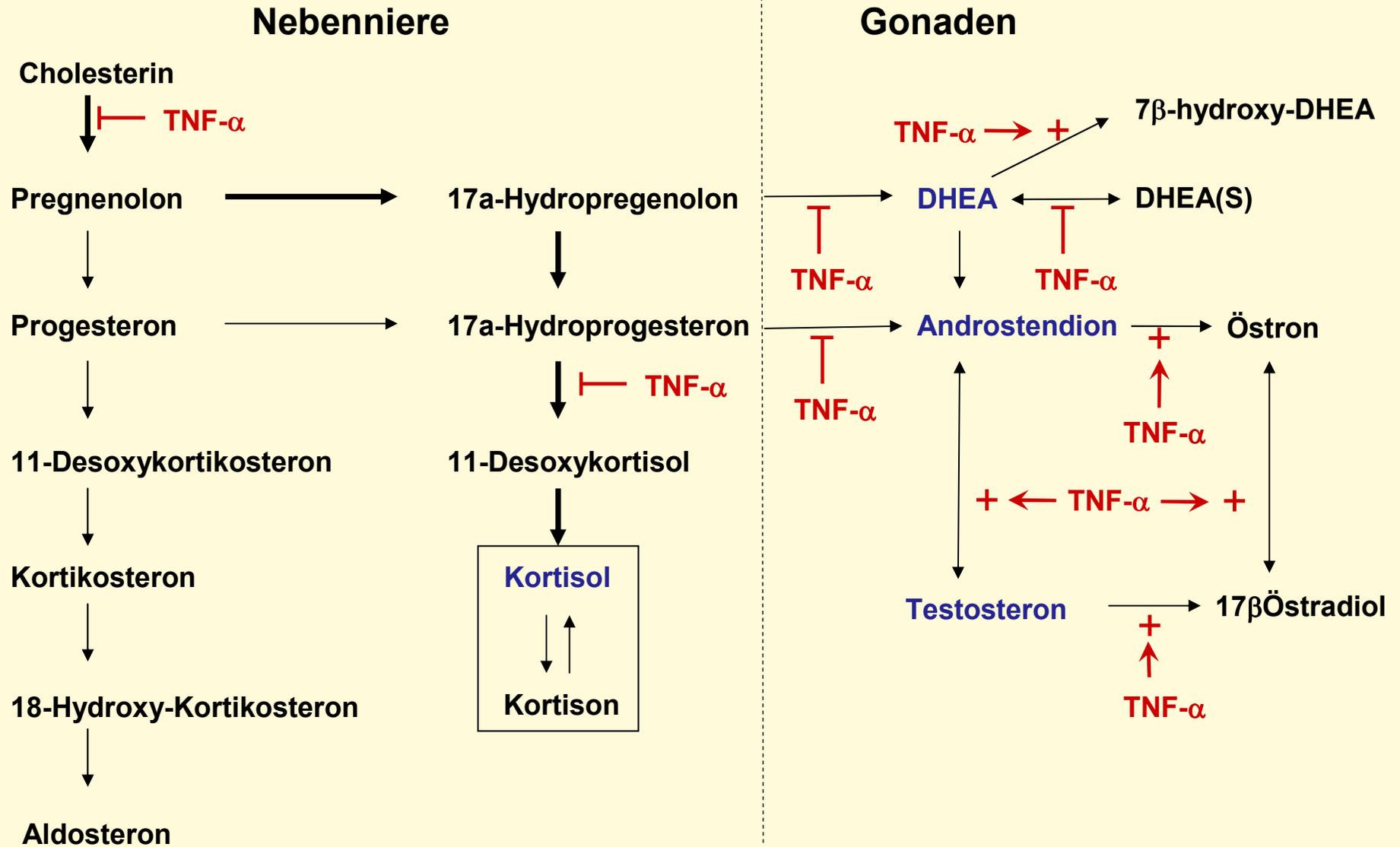
	Hypothalamus		Hypophyse						Drüsen		
	GHRH	CRH	GH	ACTH	TSH	TRH	Somato- statin	Prolaktin	Cortisol	Östrogene	Testo- steron
 Monozyten/ Makrophagen	?	●	●	●	●	?	●	●	●	●	●
 T-Zellen	●	●	●	●	?	●	●	●	●	●	●
 B-Zellen	●	●	●	●	●	●	●	●	●	keine	●
 NK-Zellen	●	?	?	?	?	?	?	●	●	?	?
 Granulozyten	?	?	?	?	?	?	?	?	●	?	?

# Immunregulation über die HHN-Achse

HHN = Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse



# Entzündungszytokine beeinflussen Enzyme des Hormonstoffwechsels



# Immunzellen tragen Rezeptoren für

## Neurotransmitter (modifiziert nach Straub R.H. Pathophysiologie komplexer chronischer Erkrankungen, Band 1)

	sympathisches Nervensystem					cholinerges S.		sensorisches S.	
	Nor-adrenalin	ATP	Adenosin	Opioide	Dopamin	Acetylcholin	VIP	Substanz P	CGRP
 Monozyten/ Makrophagen	● $\alpha 2$ ● $\beta$	●	●	●	?	keine	●	● NK-1	●
 T-Zellen	● außer TH-2	●	●	●	●	●	●	● NK-1	●
 B-Zellen	● $\beta 2$	●	●	●	●	keine	●	● NK-1	●
 NK-Zellen	● $\alpha 1, \alpha 2, \beta$	?	?	●	?	?	?	?	?
 Granulozyten	?	●	●	?	?	?	?	?	?

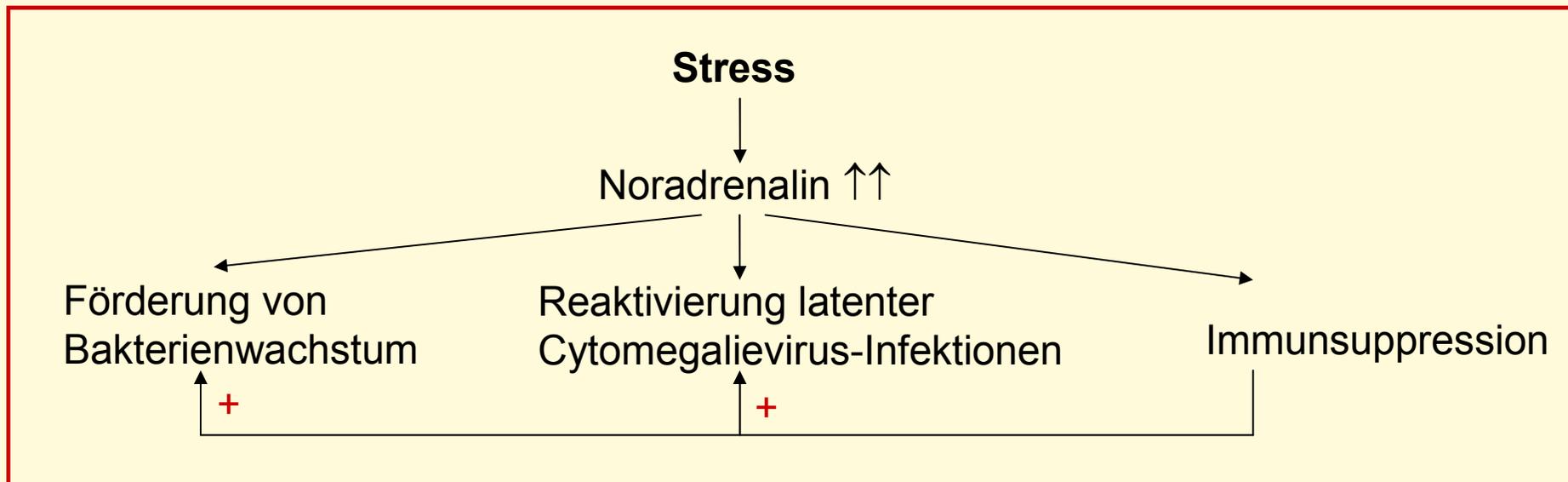
## Einfluss von Noradrenalin (NA) auf Immunzellen

Niedrige NA Konzentration  $\Rightarrow$   $\alpha$ -Rezeptoren

Immunaktivierung

Hohe NA Konzentration  $\Rightarrow$   $\alpha + \beta$ -Rezeptoren

Immunsuppression



**Warum nehmen chronisch entzündliche Erkrankungen in Ländern mit westeuropäischem Lebensstil zu?**

**Genetik ?**

**Kein wesentlicher Einfluss in nur 50 Jahren möglich.**

**Heute bessere Diagnostik?**

**Unwahrscheinlich, da Erkrankungen jüngere Patienten betreffen.**

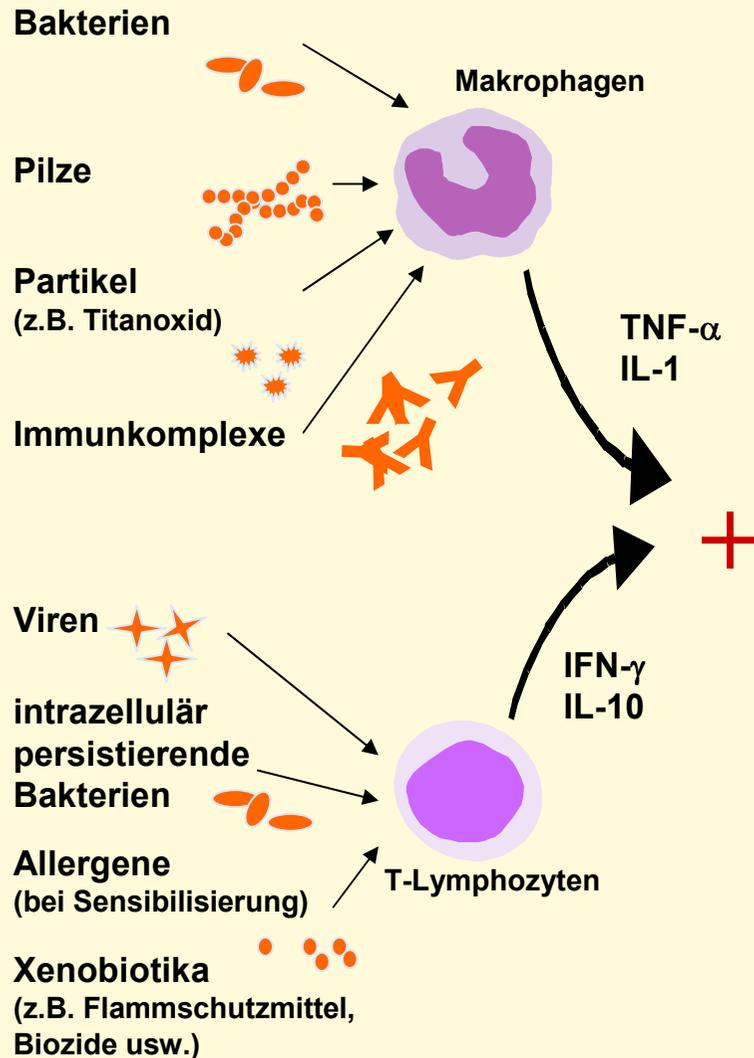
**deshalb „Umweltfaktoren“**

## „Umweltfaktoren“ die sich in den letzten 40-50 Jahren verändert haben

Chemie in unserer Umgebung (Möbel, Kleidung ....)  
Flammschutzmittel  
Fremdmaterialien im Organismus (Zahnmedizin, Orthopädie .....)  
Haustierhaltung (in der Wohnung)  
Hygiene, „sterile“ Wohnbedingungen  
Individual- und Flugverkehr  
Immunmodulierende Therapien  
Impfungen  
Implantationen, Versiegelung, Fluoridierung, KFO, Endodontie  
Konservierung von Lebensmitteln (Behandlung, Blechbüchsen, PET-Flaschen)  
Kosmetika  
Lärmbelastung  
Mobilfunk, elektromagnetische Felder  
Nahrungsergänzungsmittel  
Nahrungsmittelzusätze  
Medikamentenverschreibung, Wirkstoffvielfalt  
Ozonbelastung  
Pestizide, Herbizide  
Stress (Arbeitswelt, Ausbildung, Familie ....)  
Weichmacher und Lösungsmittel  
Weltweiter Nahrungsmitteltransfer (Antigenvielfalt)  
Wohnungsbau (luftdicht!, Materialvielfalt)  
u.v.a.m.

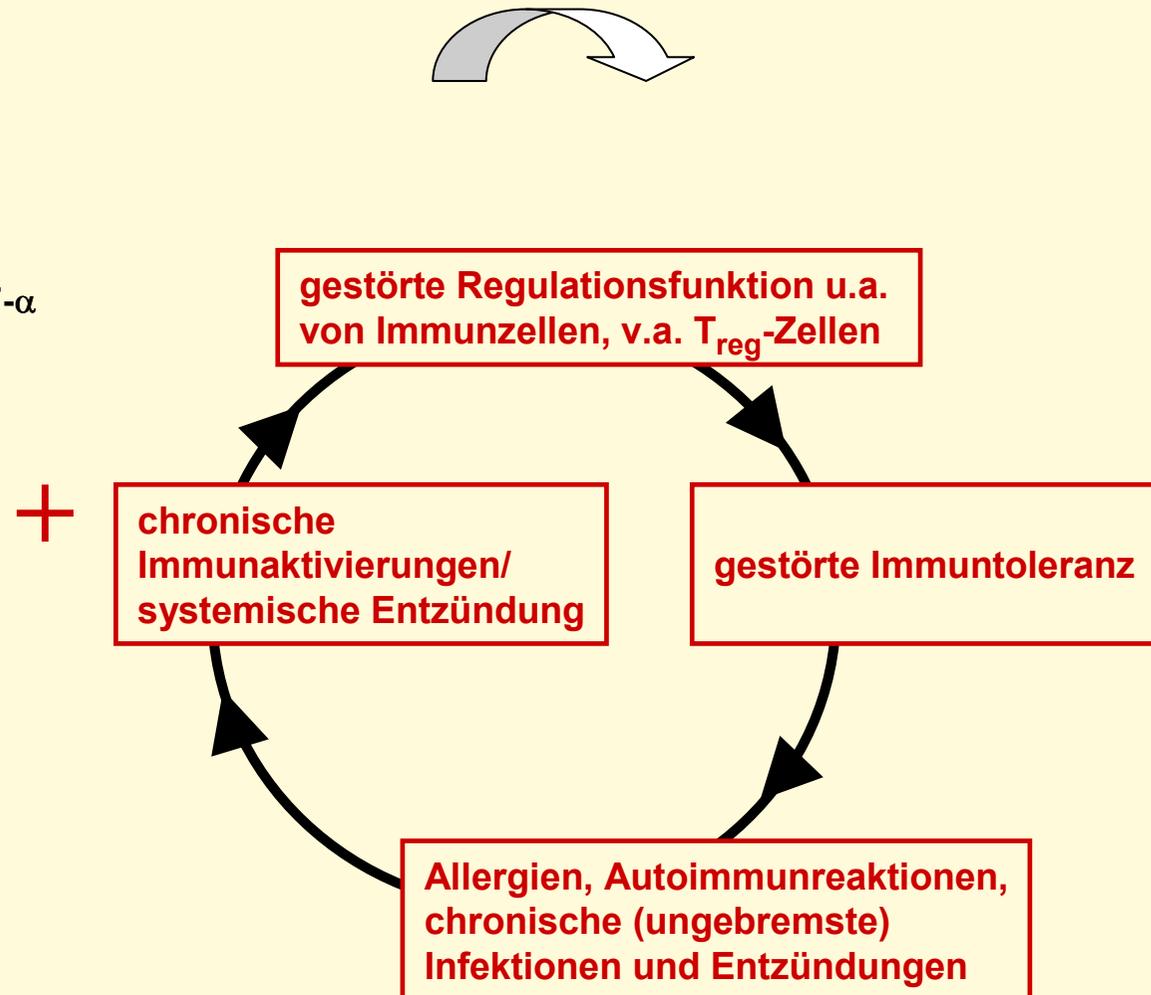
# 1.

## Einwirkung von multiplen Triggerfaktoren

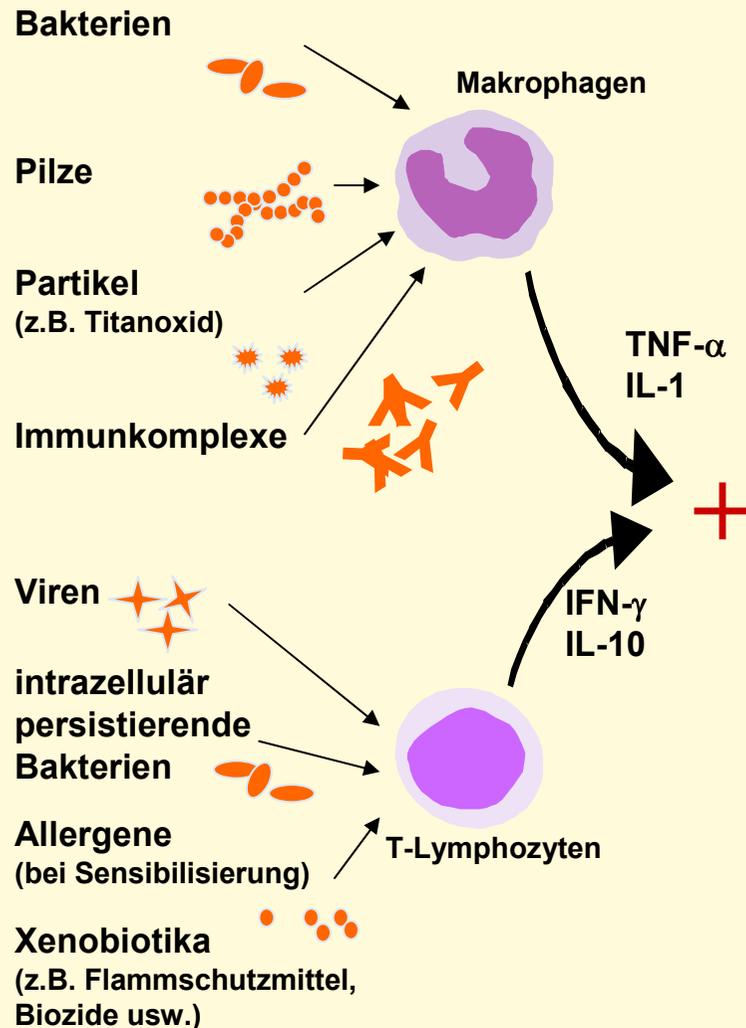


# 2.

## Störung der Regulationsfunktion durch toxische Einflüsse, Störungen im Säure/Basen-, Vitamin und Spurenelement-Haushalt, oxidativer und nitrosativer Stress



# Welche Trigger sind verantwortlich?



## Diagnostik der Triggerfaktoren

### Infektiologie

Serologie / LTT / PCR auf Bakterien, Viren  
Parasitennachweis  
Quantiferon®-Test (Mykobakterien)

### Allergologie

IgE gegen Inhalationsallergene  
LTT auf Metalle, Acrylate u.a.  
LTT auf Umweltschadstoffe  
BDT auf Nahrungsmittelzusatzstoffe/-farbstoffe

### Immuntoxikologie

Effektorzelltypisierung auf Schadstoffe

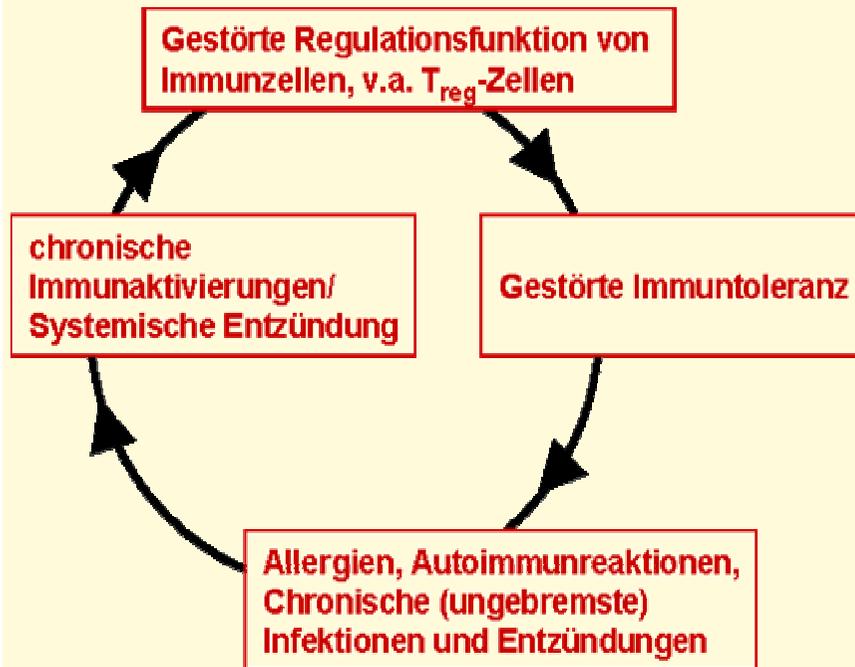
### Autoimmunologie

Nachweis von Autoantikörpern

### Sonstige

Titan-Stimulationstest  
Genetische Prädispositionen

# Wie diagnostiziert man die gestörte Regulationsfunktion ?



ATP-intrazellulär ↓

TNF- $\alpha$  i.S. ↑

IFN- $\gamma$  ↑

IP-10 i.S. ↑

Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO)-Aktivität ↑

MDA-LDL ↑

Nitrothyrosin ↑

Citrullin i.U. ↑

Laktat/Pyruvat ↑

Intrazelluläres Glutathion ↓

TH1/TH2-Balance (IFN $\gamma$ /IL-4) ↓↑

Auf diese und weitere Laborparameter wird in den folgenden Fortbildungen konkret eingegangen.

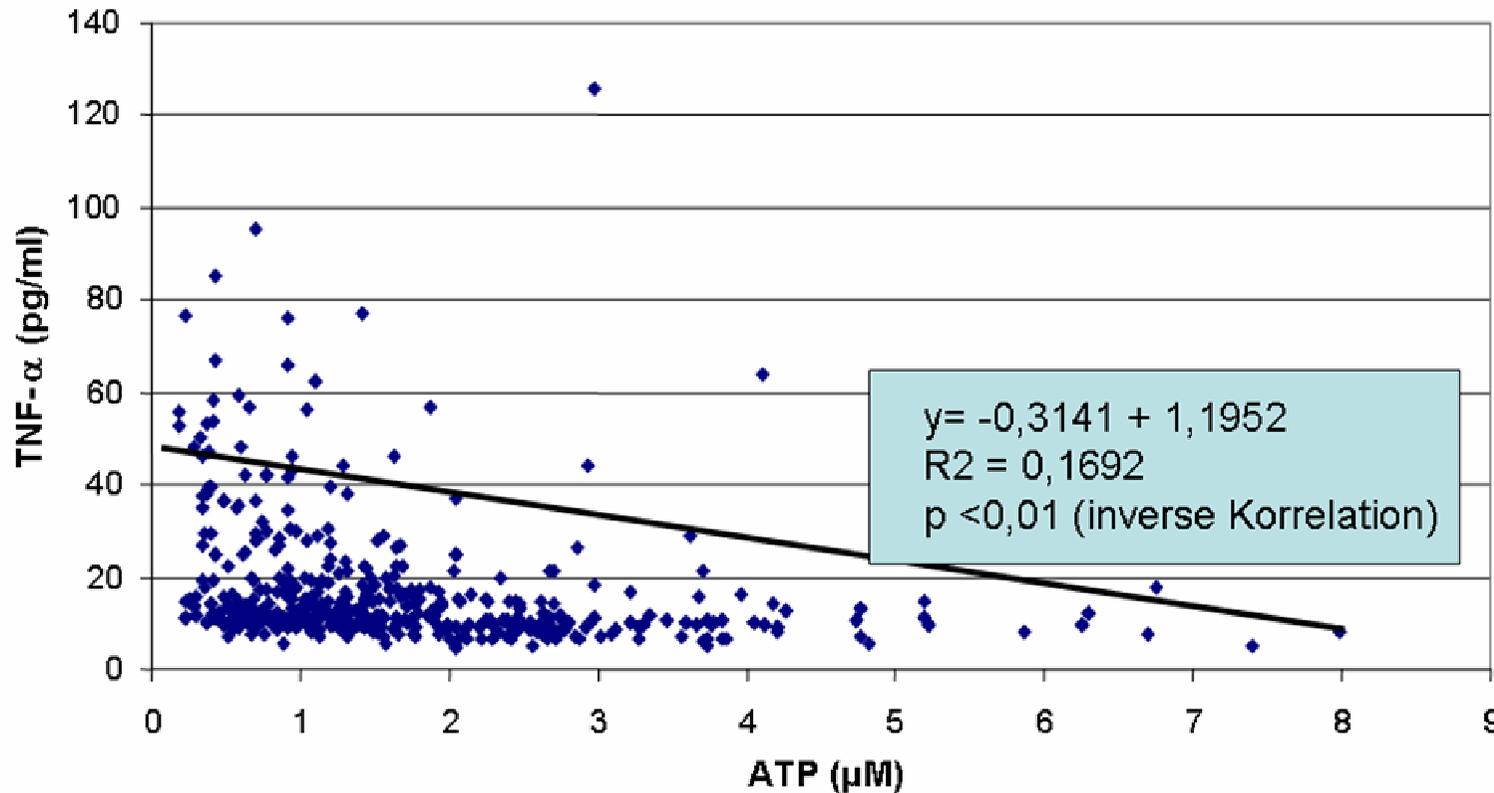
# Entzündung, Mitochondriopathie und Störung der TH1/TH2-Balance sind Hinweis auf eine Multisystemerkrankung

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
TNF-alpha i.S. Ein erhöhtes TNF-a spricht für eine bestehende systemische Entzündung, d.h. eine Aktivierung des Monozyten-/Makrophagensystems.	<b>23.1</b>	pg/ml	< 8.1
ATP intrazellulär <sup>oo</sup> (CLIA) Vermindertes intrazelluläres ATP als Hinweis auf eine sekundäre Mitochondriopathie (wahrscheinlich in Folge der systemischen Entzündung, siehe TNF-a).	<b>0.88</b>	µM	> 2.0
<b>TH1/TH2 - Zytokinprofil</b> Angegeben sind die Zytokinkonzentrationen nach 24 Stunden Stimulation mit ConA/SEB.			
IFN-g	<b>166</b>	pg/ml	450 - 2000
IL-4	<b>523</b>	pg/ml	50 - 250
Die stimulierte Zytokinfreisetzung der T-Lymphozyten zeigt einen expandierten TH2-Zell-Anteil (erhöhtes IL-4) bei reduzierter TH1-Antwort (IFNg niedrig). Dieses spricht für eine TH2 > TH1-Dysbalance, typisch für eine atopische Immundeprivation (DD: z.B. Parasitose, chronische Infektion, Kortikoidtherapie).			

Entzündung → nitrosativer Stress → Mitochondriopathie



Hohe Serum-TNF- $\alpha$ -Spiegel gehen mit vermindertem ATP als Hinweis auf eine Mitochondrienstörung einher (n=455 Patienten)



W.Huber, V.v.Baehr unpublished data

# Störungen des Tryptophan/Serotoninstoffwechsel als Hinweis auf ein Regulationsdefizit

## Ärztlicher Befundbericht

Patient	Tagebuch-Nr.	Geburtsdatum	Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Tel. 77001-220
Eingang <b>21.07.11</b>	Ausgang <b>27.07.11</b>		

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
<b>Tryptophan i.S./EDTA-Pl.</b>	<b>0.46</b>	mg/dl	0.93 - 1.70
<b>IDO-Aktivität</b>			
Tryptophan (basal)	3.28	µg/ml	
Tryptophan (nach Aktivierung)	0.35	µg/ml	
Ratio basal / aktiviert	<b>9.4</b>		1.8 - 5.6
<b>TNF-alpha i.S.</b>	<b>15.8</b>	pg/ml	< 8.1
<b>IP-10 i.S.</b>	<b>1347</b>	pg/ml	< 1072

Bei erhöhter IDO-Aktivität wird Tryptophan beschleunigt abgebaut. Dies kann die Serotonin-Synthese im ZNS beeinträchtigen. Die Metabolite des Tryptophan-Abbaus (Kynurenine) können eine depressive Symptomatik zusätzlich verstärken.

Eine mögliche Ursache der erhöhten IDO-Aktivität ist die erhöhte Freisetzung proentzündlicher Zytokine (Entzündungsursache? Anti-entzündliche Therapie?). Erhöhte Spiegel von TNF-alpha und IP-10 zeigen eine Beteiligung des gesamten Immunsystems an.

Eine mögliche Tryptophan-Supplementierung sollte nach Normalisierung der IDO-Aktivität bzw. unter sorgfältiger Kontrolle des Tryptophan-Spiegels erfolgen, um eine Akkumulation von Kynureninen zu vermeiden.

## Zusammenfassung

**Entzündliche Erkrankungen chronifizieren, wenn...**

**der Trigger im Organismus persistiert**

**und**

**auf der Grundlage individueller genetischer  
Prädispositionen (Umwelt)Einflüsse das Neuro-  
Endokrino-Immunsystem in seiner Toleranz- und  
Regulationsfähigkeit nachhaltig gestört haben.**

## **Genpolymorphismen welche die Empfänglichkeit für chronisch entzündliche Erkrankungen erhöhen (hier rheumatoide und juvenile Arthritis)**

- im MHC-Klasse II-Molekül (HLADR4, HLAB27)
- im TNF- $\alpha$ -Genpromotor (-308 G/A SNP)
- im TNF- $\alpha$ -Rezeptor Typ II-Gen
- im Promotor des antientzündlichen IL-10-Gens
- in der Peptidylarginindeiminase 4
  - ⇒ spaltet NO aus Arginin und führt zur zyklischen Zitrullinierung
- im Fc $\gamma$ -Rezeptor IIIa
- im Promotor der Metallomatrixproteinase 3 (MMP3)
- im Promotor des Corticotropin-Releasing Hormons (CRH)

**d.h. die betreffenden Genpolymorphismen kodieren fast ausnahmslos für Elemente des Neuro-Endokrino-Immunologischen Regelkreises**



**Nächste online-Fortbildung am**

**7. September 2011**

**Wirkmechanismen antientzündlicher  
Therapiemaßnahmen**

**Möglichkeiten der individuellen Präparateauswahl  
anhand immunologischer Parameter**

**Dr. med. Volker von Baehr**

# Antientzündliche Therapien „treffen“ viele Organsysteme

