https://web.archive.org/web/20180318112734/http://immunendokrinologie.de/html/immunrekonstitution.html

Der Fluch der Erholung: Immunrekonstitutionssyndrome

Volker Nehls

Entzündungen sind selten willkommen und insbesondere dann nicht zu gebrauchen, wenn man auf der Flucht ist. Entzündungen machen matt und krank, führen zu Gelenkschwellungen, Muskelschwäche und Fieber und gefährden, wenn sie zu unpassender Zeit auftreten, den Fortbestand des Individuums. Deshalb hat die Evolution dafür gesorgt, dass Stresshormone die Entzündungsreaktion hemmen. Werden wir bedroht, ob durch wilde Tiere oder cholerische Chefs, steigt der Blutspiegel des Stresshormons Cortisol.

Cortisol hemmt bevorzugt die zelluläre Th1- Entzündungsreaktion und verschiebt die Balance zwischen zellulärer und humoraler (Th2) Immunreaktion zugunsten der Th2-Reaktion. Bei der Th1-Reaktion können sich entzündliche Knötchen, Granulome, entwickeln, die die Aufgabe haben, Erreger einzugrenzen und unschädlich zu machen. Die Granulome, z.B. bei der Sarkoidose, entstehen durch ein kompliziertes Zusammenwirken verschiedener Zellarten und Botenstoffe (Aguda et al., 2011). Wichtige Akteure sind T-Lymphozyten, Makrophagen und regulatorische T-Zellen.

Makrophagen verarbeiten körperfremde Moleküle, ob bakterieller oder anorganischer Herkunft, und bieten die Molekülfragmente Lymphozyten zur Erkennung an. Diese werden dadurch stimuliert und sezernieren entzündungsfördernde Botenstoffe wie Interleukin-2 oder Interferon-gamma, die im Sinne einer positiven Rückkopplung den inflammatorischen Kreislauf weiter verstärken. Regulatorische T-Zellen (Tregs) hemmen die Th1-Reaktion. Fehlen diese Zellen oder funktionieren sie nicht, so erhöht sich das Risiko einer überschiessenden Entzündungsreaktion.

Granulomatöse Entzündungen werden durch verschiedenartigste Antigene stimuliert und durch Glukocorticoide gehemmt. Die Arbeit auf den Trümmerbergen des World Trade Center ging, vermutlich infolge einer Exposition mit anorganischen Stäuben, mit einer signifikanten Erhöhung des Sarkoidoserisikos einher (Jordan et al., 2011). Das lokale Auftreten von Sarkoidoseherden in tätowierten Hautarealen zeigt ebenfalls die Bedeutung einer Antigenstimulation für das Granulomwachstum. Neben anorganischen Molekülen gilt auch die immunologische Auseinandersetzung mit bakteriellen Antigenen (Propionibakterien, Mycobakterien) als möglicher Auslöser der Sarkoidose.

Glukocorticoide, die im Rahmen der Stressreaktion freigesetzt werden, hemmen die Th-1-Immunreaktion und ermöglichen uns die glückliche Flucht, ungehindert durch Fieberschübe und Fatigue-Syndrom. Doch was passiert, wenn die zelluläre Immunität über längere Zeit gehemmt wird ? Zum einen können sich Erreger (Viren, Bakterien) im Körper ausbreiten - die Antigenlast des Körpers steigt. Zum anderen begünstigt ein prolongiertes Einwirken von Glukocorticoiden die Entwicklung einer Cortisonresistenz (Stark et al., 2001; Bhattacharyya et al., 2005).

Endlich Urlaub

So mancher gestresste Arbeitnehmer muss im Urlaub die Erfahrung machen, dass Erholung ein recht unangenehmer Zustand werden kann. Eine abrupte Regeneration des Immunsystems sorgt womöglich für Entzündungsphänomene, die unser Wohlergehen stören. Während 60 % der

Urlauber eine Besserung ihrer gesundheitlichen Befindlichkeit berichten, verschlechtert sich das Wohlbefinden immerhin bei 17 % der Erholungssuchenden (de Bloom et al., 2011). Kann es sein, dass sich das Immunsystem derer, die subjektiv nicht von der Urlaubszeit profitieren, heftiger erholt als zuträglich wäre ?

Vingerhoets prägte 2002 den Krankheitsbegriff “leisure sickness” (Freizeitsyndrom). Mehr als 3% der befragten holländischen Männer und Frauen berichteten über Symptome wie Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, Übelkeit und Erkältungsbeschwerden, wenn sie am Wochenende oder im Urlaub Entspannung suchten. Besonders gefährdet sind den Angaben der Autoren zufolge Arbeitnehmer mit hoher beruflicher Verantwortung und Arbeitsbelastung (Vingerhoets et al., 2002).

Die zugegebenermaßen relativ unspezifischen Symptome des “Freizeitsyndroms” zeigen eine bemerkenswerte Ähnlichkeit mit den Symptomen eines Cortisonentzugsyndroms. Auch Patienten, denen nach längerer Behandlungszeit plötzlich das Cortison entzogen wird, klagen über Gliederschmerzen, Schwäche und Übelkeit (Papanicolaou et al., 1996; Bhattacharyya et al., 2005). Leisure sickness wie Cortisonentzug liegt wahrscheinlich eine überschiessende Immunaktivität zugrunde, die zu den sogenannten Immunrekonstitutionssyndromen zu zählen ist. Wenn Cortisolspiegel stressbedingt über längere Zeit erhöht waren und dann im Urlaub sinken, erholt sich zunächst das Immunsystem. Der Urlauber hingegen merkt noch nichts von Erholung, kann aber lernen, dass ein reaktiviertes Immunsystem wenig mit Wellness zu tun hat.

Rauchen und Nichtrauchen

Durch das Rauchen von Zigaretten wird die zelluläre Immunreaktion gehemmt, die humorale Th2-Reaktion relativ gefördert (Hagiwara et al., 2001). Nikotin hemmt über Bindung an einen Subtyp des Acetycholinrezeptors die Proliferation von CD4-Helferzellen, die Th1-Immunreaktion und die Aktivierung des inflammatorischen Transkriptionsfaktors NF-kappa B (Nizri et al., 2009). Th1-Reaktion und NF-kappaB-Aktivierung sind charakteristische Bestandteile der Entzündung bei Sarkoidose. Durch diese molekularen Vorgänge lässt sich heute die lang bekannte inverse Korrelation zwischen Zigarettenrauchen und Sarkoidoserisiko erklären. Raucher haben mehreren epidemiologischen Studien zufolge ein signifikant niedrigeres Risiko, an einer Sarkoidose zu erkranken (Newman et al., 2004, Musselim et al., 2009).

Die seltene Sarkoidoseerkrankung sollte nun allerdings nicht als Grund für eine Fortsetzung des Rauchens herangezogen werden. So unbestritten sinnvoll ein Zigarettenverzicht jedoch auf lange Sicht ist, kurzfristig können Entzugssymptome auftreten, die die Entwöhnung erschweren. Häufig leiden die Patienten an einer Entzündung der Mundschleimhaut, sowie an einem thorakalen Engegefühl und einem produktiven Husten, der über Wochen und manchmal Monate anhalten kann (Cummings et al., 1985; Ussher et al., 2003; Steptoe und Ussher, 2006; Lapperre et al., 2006). Nach Absetzen der gewohnten Zigarette verschiebt sich die Immunreaktion in der Bronchialschleimhaut in Richtung Th1, die CD4-Zellen erholen sich und tragen zu der Entzündungsreaktion bei. Wahrscheinlich sind die beschriebenen Nikotinentzugssymptome daher partiell auch Ausdruck eines Immunrekonstitutionssyndroms.

Durch das Rauchen von Zigaretten entwickeln sich entzündliche Infiltrate in der Wand der kleinen Bronchien und peribronchial (Hogg et al., 2004). Bei aktiven Rauchern wird die zelluläre Reaktion von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen dominiert, während das histologische Bild im fortgeschrittenen Stadium der COPD, die viele Patienten zu einer Nikotinkarenz zwingt, von Zellen des adaptiven Immunsystems geprägt wird. T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, Makrophagen und dendritische Zellen organisieren sich bei der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) zu

Lymphfollikeln (Brusselle et al., 2009; Hogg et al., 2004). Immunologisch zeigen die lymphozellulären Aggregate bei der COPD viele Gemeinsamkeiten mit den entzündlichen Infiltraten der rheumatoiden Arthritis, und zunehmend geht man heute davon aus, dass der COPD ein Autoimmunmechanismus zugrunde liegt (Hong und Lee, 2010; Agusti et al., 2003; Stefanska et al., 2009; Brusselle et al., 2011).

Wenn langjährige Raucher die Zigaretten weglassen, persistieren die lymphozytäre peribronchialen Infiltrate oft dennoch, und über die Jahre führt die COPD zu einer weiteren Verschlechterung der Lungenfunktion. Der immunologische Charakter der Entzündung ändert sich allerdings und zeigt eine zunehmende Th1-Prägung mit Dominanz von CD4-Lymphozyten. Wenn Mäuse im Tierversuch zum Rauchen gezwungen werden, steigen die Konzentrationen der inflammatorischen Zytokine TNF-alpha, IL-1 und IL-12 an. Nach Beendigung des Rauchens sinken die Konzentrationen für IL-1 und TNF-alpha stärker als für IL-12 (Braber et al., 2010). IL-12 aber ist für die Th1-Polarisierung entscheidend, die Immunreaktion verschiebt sich somit bei zunehmender Th1-Prägung “in Richtung Sarkoidose”.

Immunrekonstitution nach Infektionen mit lymphotropen Viren

In das Bewusstsein der Kliniker kamen die Immunrekonstitutionssyndrome (immune reconstitution inflammatory syndromes: IRIS) eigentlich erst mit der antiviralen Behandlung von HIV-Patienten. Das AIDS-Virus befällt CD4-Helferzellen und dezimiert deren Zahl. Wenn die CD4-Lymphozyten unter Therapie wieder ansteigen, erhöht sich auch die Aktivität von Th1-Immunreaktionen. Die antiretrovirale Therapie ermöglicht es dem Organismus daher, sich nach der Phase der Immunsuppression wieder gegen bereits im Körper befindliche Antigene zur Wehr zu setzen.

Die Symptomatologie der IRIS ist äußerst variabel und kann nahezu alle Organsysteme betreffen. Fälle von Basedow-Hyperthyreose wurden unter antiretroviraler Therapie ebenso beschrieben wie Fälle von Sarkoidose (French, 2009), Gürtelrose, rheumatoider Arthritis, Lupus erythematodes, paradoxer Verschlechterung einer Tuberkulose oder das Auftreten einer entzündlichen ZNS-Erkrankung (Calabrese et al., 2005). Die Symptome treten meist Wochen bis Monate nach Beginn der antiviralen Therapie auf, und die Erkrankung heilt in aller Regel spontan ab. Selten muß eine Cortisontherapie zum Einsatz kommen, um die entzündlichen Symptome zu unterdrücken.

Vieles spricht dafür, dass neben dem HI-Virus auch andere lymphotrope Viren IRS auslösen können. Humanes Herpesvirus-6 (HHV-6) beispielsweise persistiert in einer latenten Form in fast allen erwachsenen Menschen und findet sich vor allem in CD4-Helferzellen. Die Reaktivierung des Virus in Phasen der Immunsuppression kann zu Mononukleose-ähnlichen Krankheitsbildern führen, einhergehend mit Lymphadenitis, Fieber und Fatigue-Syndrom (Maric et al., 2004). Auch das Medikamenten-induzierte Hypersensitivitätssyndrom wird mit der HHV-6-Reaktivierung in Verbindung gebracht, wenngleich eine kausale Rolle des Virus nicht bewiesen werden konnte (Shiohara et al., 2010).

HHV-6 infizierte T-Lymphozyten verändern sich immunologisch massiv: sie sind weniger durch antigenpräsentierende Zellen stimulierbar, die Sekretion des für die zelluläre Immunreaktion essentiellen IL-12 wird reduziert, und sie bilden deutlich erhöhte Mengen des immunsuppressiv wirkenden Th2-Zytokins IL-10 (Ablashi et al., 1988; Lusso et al., 2006; Otani und Okuno, 2007; Smith et al., 2003; Sullivan und Coscoy, 2008). Insgesamt verschiebt eine HHV-6-Infektion die Immunlage von einer Th1- zu einer Th2-dominierten Immunreaktion.

Gut vorstellbar ist daher, dass es in der Erholungsphase nach einer HHV-6-Reaktivierung zu einer überschiessenden Th1-Immunreaktion kommt. Auch wenn es bisher keine Beweise für eine HHV-6-induzierte Immunrekonstitution gibt, so findet sich eine Reaktivierung des Virus bei verschiedenen lymphoproliferativen Erkrankungen, und auch bei Sarkoidosepatienten wurde eine HHV-6-Reaktivierung beschrieben (Biberfeld et al., 1988; Ablashi et al., 1988).

Immunrekonstitution und Sarkoidose

Der histologische Nachweis von nicht-verkäsenden Granulomen ist keinesfalls beweisend für eine Sarkoidose (Rosen, 2007). Zahlreiche andere Erkrankungen können ähnliche Granulome generieren, darunter die Berylliose, sowie Infektionen und Hypersensitivitätsreaktionen auf Medikamente und inhalative Antigene (Shiohara et al., 2010). Fälle von Sarkoidose wurden mehrfach mit dem Einsatz von TNF-alpha Hemmern in Verbindung gebracht.

Das hervorstechende histologische Merkmal sowohl der Sarkoidose als auch der Immunrekonstitutionssyndrome ist die Th1-vermittelte Granulombildung (Shiohara et al., 2010; Sereti et al., 2010). Da es keine beweisenden, pathognomonischen Befunde für die Diagnose einer Sarkoidose gibt, musste bei der Fahndung nach dieser Erkrankung schon immer das Ausschlußverfahren gewählt werden (Iannuzzi et al., 2007). Und seit wir wissen, dass granulomatöse Entzündungsreaktionen ebenso bei Immunrekonstitutionsvorgängen auftreten können, ist das Ausschlußverfahren nicht leichter geworden.

Erlaubt die (liberale) Definition der Sarkoidose überhaupt eine sichere Unterscheidung von Immunrekonstitutionssyndromen ? Oder ist die Sarkoidose generell eine Variante einer Immunrekonstitutionserkrankung ? Patienten mit Sarkoidose berichten im Vergleich zu Gesunden häufiger über erhebliche Stressereignisse *vor* Beginn der Erkrankung (Yamada et al., 2003) und haben im Krankheitsverlauf ein signifikant erhöhtes Stressempfinden (Klonoff und Kleinhenz, 1993; De Vries und Drent, 2004). Kann es sein, dass die Stressphasen mit ausgeprägteren Schwankungen der Cortisolserumspiegel und/oder der Glukocorticoidempfindlichkeit einhergehen, und dass die entzündlichen Schübe der Erkrankung Rekonstitutionsphänomenen entsprechen ? Siehe hierzu auch: Stress, Cortison und Sarkoidose.

Der Krankheitsbegriff “Sarkoidose” wurde vor mehr als 100 Jahren durch den norwegischen Dermatologen Boeck geprägt (Boeck, 1899), in einer Zeit, in der man noch kaum Vorstellungen von der Komplexität des Immunsystems hatte. Entscheidende Entdeckungen, die zum Verständnis der pathophysiologischen Abläufe beitrugen, wurden erst in den vergangenen Jahren gemacht. Aus heutiger Sicht erscheint es naheliegend, dass die Sarkoidose nicht nur eine Ursache hat, sondern dass ganz unterschiedliche Auslöser zur gemeinsamen pathologischen Endstrecke “Sarkoidose” führen können. Kommende Klinikergenerationen werden sich daher vermutlich nicht mehr mit der Diagnose “Sarkoidose” zufrieden geben, sondern eine genaue Benennung der Krankheitsursache erwarten. Eine abrupte Erholung des Immunsystems könnte eine mögliche Ursache sein.

online seit 02.01.2012