

A.8. ENTZÜNDUNG – ISCHÄMIE - REPERFUSION

A.8.1. ENTZÜNDUNG (Inflammatiö)

Entzündung ist die allgemeinste nicht spezifische Schutzreaktion des Gewebes auf irgendeinen gewebsschädigenden Schaden (Noxa) und ist gleichzeitig, wie Fieber auch, ein Hauptsymptom von Infektionen.

EXOGENE gewebsschädigende Noxen

Mechanische: physisches Trauma (Wunde), Fremdkörpereinwirkung, Operation, Implantat

Physikalische: Verbrennung, Erfrierung, Wärmeeinwirkung, UV-, elektromagnetische oder ionisierende Strahlung

Chemische: Säuren, Basen, organische Lösungsmittel, Verkehrs-, Industrie- und Agrarverschmutzung, pflanzliche Alkaloide (z.B. Brennessel, „poison ivy“ - Giftfeue)

Biologische: LPS (Endotoxine), Bakterien, Viren, Pilze, Rickettsia, Protozoon, Würmer, Schlangen, Käfer, Spinnen, Quallen u.s.w. – deren Körper und Wirkstoffe, pflanzliche Allergene (Ambrosia)

ENDOGENE gewebsschädigende Vorgänge

Blutversorgungsstörungen: Ischämie, Reperfusion, (Infarceration)

Triggermoleküle: Makromoleküle: Autoimmunität, Immunkomplex Krankheit

Mikromoleküle: z.B. Uratkristalle aktivieren das Plasmakontaktsystem

Endogene Toxine: Bilirubin, Gallensalz, Karbamid, Ammonium

Aktivierung von Proteasen: akute Pankreatitis, DIC, ARDS

Fehlen von Proteaseinhibitoren:

Angeboren: Arthritis, Angioneurotisches Ödem, Emphysem

Erworben: ARDS, septischer Shock

A. 8.1.1. GRUNDSÄTZLICHE SYMPTOME DER AKUTEN ENTZÜNDUNG

calor - rubor - tumor - dolor - functio laesa

Die ersten 4 Symptome sind schon seit Jahrhunderten bekannt, und wurden zuerst von *Celsus* beschrieben. Rudolf Virchow beschrieb 1858 *das letzte Symptom*, *Mecsnikov* beschrieb 1892 die mikroskopischen Grunderscheinungen der Entzündung: **die zelluläre Infiltration, die Phagozytose.**

Nach heutiger Auffassung sind die Hapterscheinungen der zellulären Antwort: *Leukozytenhaftung, Emigration (Chemotaxis), Rezeptorererkennung, Phagozytose (Ingestion), in den Phagosomen Digestion > Degranulation > während „oxidativ burst“ Bildung freier Radikale.*

MECHANISMUS DER TEILERSCHEINUNGEN DER ENTZÜNDUNG

1. Vaskuläre Erscheinungen:

- a. Venulokonstriktion, Arterioldilatation (*rubor, calor*)

→ Normalisierung oder → permanente Stasis oder → Nekrose

- b. Erhöhte Permeabilität:

1: Transudation (Plasma extravasatio)

2: Exsudation (*per diapedesim* Ausströmen der Zellen)

(*Endothel:* normalerweise gleichmässig → fenestriert → diskontinuierlich)

- c. Bildung eines lokalen Ödems (*tumor*), dann Verschwinden dieses Ödems (erhöhter extravasaler Druck im Vergleich zur Lymphkapazität)
- d. Anheftung von Leukozyten – (endothelabhängiger Vorgang)

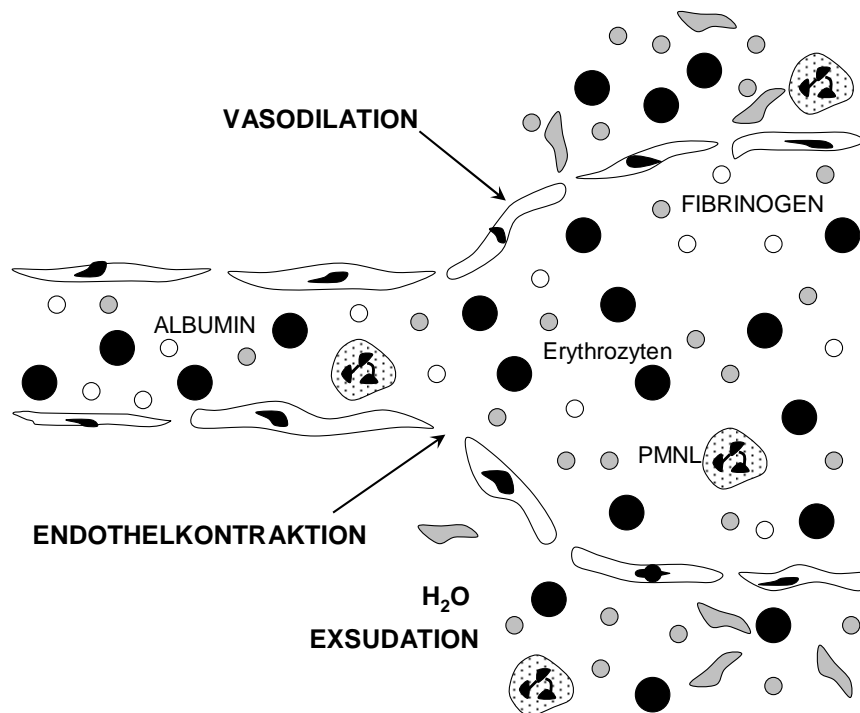


Abbildung A8.1.: Vaskuläre und zelluläre Faktoren bei der akuten Entzündung

2. Zellinfiltration

Die Leukozyten in den Kapillaren, v.a. in den Venulen emigrieren aus der Blutbahn → Zellextravasation (durch die Basalmembran). Zuerst *Neutrophile* dann *Monozyten* (aktiviert: Makrophagen). Später Lymphozyten. Die Neutrophilen verschwinden schnell, später dann auch die Lymphozyten. Die *Makrophagen bleiben* permanent am längsten: diese nehmen später an der Reparatur teil.

3. Gewebsnekrose, dann Reparation

Die nekrotisierten Zelltrümmer: (z.B. der gebildete Eiter) werden von den Phagozyten weggeräumt. Anhand des Gewebstypus und des schädigenden Stoffes sind verschiedene morphologische Erscheinungen möglich: Koagulations- oder Kolliquations-, Fibrin-, u.s.w. -nekrose.

Nota Bene: Der nekrotisierende Gewebsschaden kann sowohl Auslöser als auch gleichzeitig Komplikation der Entzündung sein. Als Beispiel für letzteres kann die nekrotisierende Enterocolitis oder Pancreatitis, oder die Fasciitis necrotica (Plaut-Vincent Angina) benannt werden. Die klassische Form des ersteren ist z.B. die Entzündungsreaktion, die als Folge des Gewebesterbens nach einem schweren Herzinfarkt zu beobachten ist. Infolge dieser Entzündung kommt es zur Demarkation des abgestorbenen Gewebes, dann zur Entfernung der Zelle und später führt dieser Vorgang zur reparativen, fibrotischen Umbildung (Vernarbung) des vom Infarkt betroffenen Gewebes. Weitere Angaben sind unter dem Titel: „Koronarkreislauf“ zu finden. Auch andere Gewebeschäden können zu ähnlichen Reaktionen führen, sogar zur Zellnekrose: z.B. Verbrennungen, Erfrierungen, Bestrahlung, Zellgifte (z.B. Zyan).

Die Einzelphänomene des Zellsterbens:

Das Membranpotential kann nicht aufrecht erhalten werden → Na^+ und Ca^{++} strömen in die Zelle → die Zelle und deren Mitochondrien schwellen an → Fragmentierung der Mitochondriummembran → ungenügende Energienutzung (ATP-Bildung) → aus der geschädigten Elektron-Transportkette werden freie Radikale frei →

wegen des Energiedefizits wird die Regeneration des Schutzsystems, dass die freien Radikale bekämpft, gestört (Glutathion, Vitamin E und C, SOD, Katalase) → intrazellulär werden destruktive Enzyme aktiviert (Phospholipase, Xanthinoxidase) → reaktive Produkte → die Zellstrukturen werden durch die freien Radikalen (Zytoskeletton, Membran von Zellorganellen) zerstört → Zelltod → Entzündungsreaktion → Phagozytose → extrazelluläre Matrix wird abgebaut und wieder erneut aufgebaut (Matrixmetalloprotease: Rolle der MMP) → fibrotische Umbildung.

4. Mediatoren der Entzündung (*diffundierende und Kontakstoffe*)

a.: MONOAMINE

1. Histamin (Basophile, Mastzellen): allergische Reaktion und nicht spezifische Immunität
2. Serotonin (Thrombozyten)

b.: PEPTIDE, EIWEISSE

A. Durch Kontakt ausgelöste Faktoren

1. Hageman Faktor (XII)
2. Präkallikrein
3. hochmolekulares Kininogen (HMWK: high-molecular-weight kininogen)
4. XI. Faktor

B. Hemmer der Blutgerinnung

C1-Inhibitor, α 2-Makroglobulin, Antithrombin-III, α 1-Proteaseinhibitor

C. Thrombozyten aktivierender Faktor (PAF, platelet activating factor)

D. Zytokine

IL-1 β , IL-6, TNF α , IL-8, MIF, usw.

E. Komplementsystem

D. Fibrinolytisches System

c.: ARACHIDONSÄURE – ABKÖMMLINGE (LIPID Mediatoren)

A. Prostaglandine (PGE2, PGI2)

B. Leukotriene (LTC4, LTD4, LTE4)

C. Thromboxane (TXA2)

d.: WEITERE FAKTOREN

A. Stickstoffmonoxid (NO \cdot)

B. ROS \cdot (freie Radikale) (O \cdot 2, H2O2, NO \cdot , u.s.w.)

C. Adhesionsmoleküle (Selektine, Integrine, ICAM, VCAM, PECAM, ECM GAG)

E. Matrixmetalloproteasen (MMP-s) CD11, CD 18, usw.

e.: ENTZÜNDUNGSHEMMENDE MEDIATOREN: sIL-1r, IL-1f, IL-10, IL-13, Glukokortikoide

5. „Sickness behavior”, d.h. "Krankheitsverhalten"

Die akute Entzündung kann auch mit systemischen Symptomen einhergehen: Fieber – Unwohlsein – Schwäche – Erschöpfung – Depression. Dies sind nicht nur Symptome der Muskelschwäche oder des Energiemangels, sondern eine durch das zentrale Nervensystem kontrollierte und koordinierte Symptomgruppe, d.h. Teil der **akuten Phasen-** Reaktion.

Auslöser: *Infektion, Verletzung, Entzündung, Immunaktivierung*

Komponenten: Fieber, Appetitlosigkeit, Schläfrigkeit, verminderte physikalische Aktivität, soziales Uninteresse, Meidung jeglicher Gesellschaft, Depression, Lethargie.

"Das Ziel", pathophysiologische Rolle: Bekämpfung der Infektion, Aktivierung der Immunität, Energieeinsparung, Verhinderung der Herausbildung einer übermäßigen Entzündung.

Mediatoren: Entzündliche Mediatorenwirkung von der Peripherie in Richtung zentrales Nervensystem: 1.: direkt (wegen der Blut-Gehirn-Schranke gering) 2.: Kommunikation mit Hilfe der Nerven (afferenter und efferenter Vagus) 3.: Humorale Kommunikation: über zirkumventrikuläre Organe mit endotheliale Mechanismus.

Mögliche, klinische Syndrome des „Krankheitsverhaltens“: Depression (als Krankheit), chronische Erschöpfung, Fibromyalgie-Syndrom, SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome (Beschreibung: s. Kapitel 2.3.: „Trauma, Schock, Sepsis“).

A.8.1.2. CHARAKTERISTIKA DER CHRONISCHEN ENTZÜNDUNG

Die chronische Entzündung wird entweder durch die *ständige Anwesenheit der Noxa* (Fremdkörper, chemische Exposition u.s.w.), oder durch eine, durch die anfängliche Exposition (endogene oder exogene Noxa) ausgelöste chronische *Immunreaktion* erhalten.

Charakteristisch für die chronische Entzündung ist, dass die *vaskulären Erscheinungen in geringerem Maße ausgeprägt sind*, allerdings sowohl die Zellinfiltration, als auch die fibrotische Umbildung der extrazellulären Matrix deutlicher sichtbar sind, was neben der Zerstörung des Gewebes auch bleibende funktionelle Störungen zur Folge haben kann. Das schließt nicht aus, dass neben dem chronischen, auf „Sparflamme“ geschalteten Verlauf auch akute Schübe, mit klassischen Zeichen einer akuten Entzündung (calor, rubor, tumor, dolor), auftreten können.

Übliche klinische Formen der chronischen Entzündung:

Atopische (allergische) Zustände: Asthma bronchiale, „Heuschnupfen“, Ekzem (atopische Dermatitis)

Autoimmune Krankheitsbilder: rheumatoide Arthritis, SLE (systemischer Lupus erythematosus), PCP (polyarthritis chronica progressiva), Psoriasis, u.s.w.

Chronische Krankheitsverläufe, bei denen die Entzündung eine Schlüsselrolle spielt, aber nicht auffällt:

Obesitas: Aus den Fettzellen gelangen viele pro-inflammatorische Zytokine (z.B.: TNF- α) in den Kreislauf.

Diabetes: Die Endprodukte der Glykation (AGE) aktivieren die Monozyten mit Hilfe der „scavenger Rezeptoren“.

Metabolisches Syndrom: Das oxidierte LDL und Angiotensin indizieren eine entzündliche Reaktion.

Atherosklerose: Neben dem oxidierten LDL und den Makrophagen spielen die Matrixmetalloproteasen (MMP) eine wichtige Rolle in der Bildung und Disruption der Plaque.

Alterung: Bei diesem Vorgang spielen die freien Radikale eine unumstrittene Rolle, deren schädlichen Auswirkungen während des Älterwerdens kummulieren, was wiederum eine chronische Entzündung auslöst. Dies wird durch den Begriff „*inflammageing*“ gut ausgedrückt. Herausragende Rolle spielt der Entzündungsvorgang bei der Herasubildung von z.B. der Alzheimer und Parkinson-Krankheit, bzw. bei seniler Dementia im Alter.

NB: Die entzündliche Infiltration ist wiederum Quelle von freien Radikalen, wodurch die chronische Entzündung als „*selbsterhaltend*“ betrachtet werden kann.

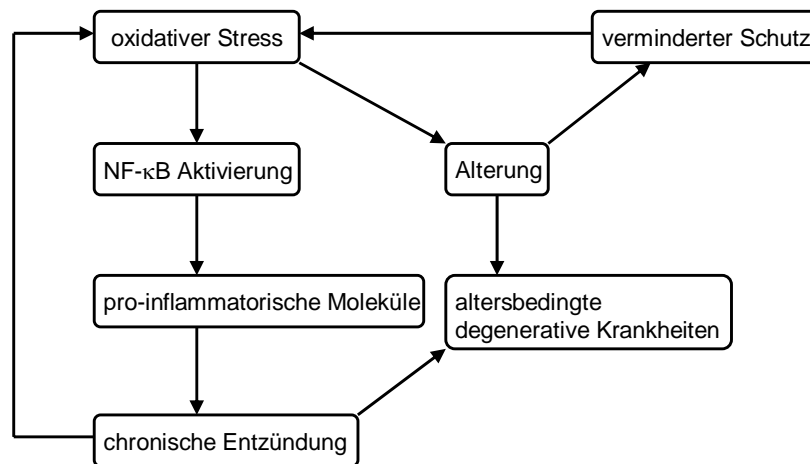


Abbildung A8.2.: Die Zusammenhänge zwischen Alterung und Entzündung.

A.8.2. ISCHÄMIE - REPERFUSION

Hypoxie nennt man die Störung der Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff, welche z.B. bei Anämie oder Lungenkrankheiten auftreten kann (anämische oder hypoxämische Hypoxie). Unter *Ischämie* versteht man die ungenügende Durchblutung des Gewebes, welche neben hypoxischen Stoffwechselschäden zur Störung sowohl der Nährstoffversorgung als auch des Abtransportes von Stoffwechselprodukten (Laktat, CO_2 , K^+ , Adenosin u.s.w.) führt.

Folgen der Ischämie:

Hypoxämische Stoffwechselstörung: Die **anaerobe Glykolyse** gerät in den Vordergrund (die ansteigende Menge von AMP spornt die Funktion der Phosphofruktokinase an), der Abbau von Glykogen und freien Fettsäuren wird erhöht. In den Mitochondrien sinkt die **Bildung von ATP**, im Zytosol die Aktivität der O_2 bedürftigen Enzyme (z.B. Cytochrom P-450). Die Funktion der größten ATP-verbrauchenden **Na/K ATP-ase** ist **gestört**, weshalb die Zelle K^+ in den extrazellulären Raum (EZ) verliert und die Wanderung von Na^+ Ionen (und Wasser) in die Zelle beginnt. Der hohe intrazelluläre (IZ) Gehalt von Na^+ führt zum **Anschwellen der Zelle** und aktiviert den Austausch von Na/Ca. Die sich **erhöhende Konzentration von intrazellulärem Ca^{++}** schädigt die Funktion der Mitochondrien und führt letztendlich, in den Mitochondrien gespeichert, zur Zerstörung der Zelle; steigert die Glykogenolyse und modifiziert auch andere Enzymfunktionen; **erhöht die Permeabilität der Zellmembran** (was ebenfalls zur Anschwellen der Zelle führt!); durch einen Bindungsmechanismus zu Calmodulin schädigt es das Zytoskeletton. Der intrazelluläre pH Wert sinkt, weil das während der anaeroben Glykolyse entstehende Laktat wegen ATP-Mangel in der Leber nicht in die Gluconeogenese eintreten kann um erneut zu Glucose zu werden. (um zwei Laktatmoleküle zu einem Glucosemolekül umzuwandeln benötigt man 6 ATP). Das Verhältnis von **Thromboxan/Prostaglandin steigt** zu Gunsten von TX, was ebenfalls zum Anschwellen der Zelle beiträgt, dies wiederum kann die kleinen Gefäße verschließen, so dass trotz der frühen Auflösung des Thrombus die Reperfusion ausbleibt (*no-reflow Erscheinung*).

Andere Auswirkungen der Ischämie: Die **Anhäufung von Stoffwechselprodukten:** Das produzierte Laktat und die Anhäufung von CO_2 erhöhen das Maß der Azidose beträchtlich. Die EZ Azidose (gemeinsam mit aktiviertem Angiotensin II und, durch die geschädigten Endothelzellen frei werdendem, Endothelin) **steigert den Na^+/H^+ Tauschmechanismus**, was zur weiteren Erhöhung des IZ Na^+ -

Niveaus und zur Anhäufung von IZ Ca^{++} führt. Das EZ K^+ -Niveau steigt an. **Die Produktion von freien Radikalen (ROS) wird verstärkt**, weil die Xanthin-dehydrogenase zu Xanthin-oxidase umgebildet wird, was wiederum den weiteren Abbau von Hypoxanthin (beim forzierten Abbau von ATP entstehend), katalisiert, wobei H_2O_2 entsteht. Aus Wasserstoffperoxid wird Superoxidation. Während der Ischämie werden die **antioxidanten Mechanismen** geschädigt (Superoxid dismutase - SOD, Katalase, Glutathion peroxidase), das Niveau der antioxidanten Stoffe (β -karotin, Vitamin C und E) **nimmt ab**. Bei anhaltender Ischämie nimmt das Niveau der Adeninnukleotide (ATP-AMP-Adenosin) ab. Sollte der Patient überleben ist der Ersatz dieser Adeninnukleotide sehr zeit- und energieaufwendig.

Folgen der Reperfusion:

Vorteilhafte Wirkungen: **Die frühzeitige Reperfusion ist vorteilhaft.** Tierversuche erwiesen, dass nach einer 10-15 minütigen Ischämie (Gefäßabklemmung) und darauf folgender erfolgreicher Reperfusion, der Herzmuskel wieder vollkommen regeneriert. Nach einer mehr als 15 Minuten andauernden Ischämie muss man mit einem Anstieg der Membranpermeabilität rechnen. Nach 60-90 minütiger Ischämie erfolgt eine ausgedehnte Zerstörung der Zellen, welche nach Auftreten der Reperfusion sich nur noch verschlimmert. Im Klinikum hat sich erwiesen, dass bei einem Herzinfarkt es am vorteilhaftesten ist, wenn die Reperfusion 1-3 Stunden nach Auftreten der Symptome passiert. Die langsamere, mit kleinerem Druck erfolgende Reperfusion ist zu bevorzugen. Die Ischämie-Reperfusion z.B. bei Herzkranken kann auch Schutzfunktion haben. **Ischämische Prekonditionierung** nennt man die Erscheinung, dass mehrere, kurzzeitige ischämische Perioden die Auswirkungen, evtl. sogar die Sterberate einer späteren schwereren ischämischen Attacke mindern können. Der Mechanismus: Durch die Prekonditionierung werden Hitzeschockproteine (z.B. hsp70) produziert, bisher geschlossene **Kollaterale** werden **geöffnet**, die Möglichkeit zur **adaptiven Myokardremodeling** ist gegeben; nicht zuletzt können evtl. diese Vorzeichen eines Herzinfarktes den Patienten dazu bewegen seinen **Lebensstil** zu ändern (Diät, Bewegung, weniger Stress).

Nachteilige Auswirkungen: Während der Reperfusion verbessert sich die O_2 -Versorgung des Gewebes, was zur Bildung von **freien Sauerstoffradikalen** (die Funktion der Xanthin-oxidase ist wichtig) führt. Durch den Abfall der antioxidanten Mechanismen während der Ischämie kommt es zur Schädigung der Membranlipide, Eiweiße und Nukleinsäuren. Das **IZ Ca^{++} -Niveau steigt**. In der **frühen Phase** der Reperfusion bedeutet dies **oszillierendes Ca^{++}** , begründet wohl möglich darauf, dass die Aufnahmefähigkeit des sarkoplasmatischen Reticulums bezüglich Ca^{++} verändert ist. Es wird angenommen, dass eben dieses Ca^{++} verantwortlich gemacht werden kann für die während der frühen Reperfusion auftretenden **Arrhythmien** und **Kammerflimmern**. Später ist die chronische stabile Akkumulation von Ca^{++} verantwortlich für myokardiale Hibernation (bei anhaltend verminderter Koronardurchblutung verminderte Myokardfunktion) oder „stunning“ (trotz **normalisierter** Koronardurchblutung anhaltend verminderte Kontraktilität des Myokards). Beginnende Zellschädigungen z.B. H_2O_2 (mit Hilfe des C5a Komplementmechanismus) führen zur Adhäsion von Leukozyten. Aus den **neutrophilen Granulozyten** werden **freie Radikale, lysosomale Enzyme, Zytokine** freigesetzt, die zu lokalen Entzündungen und weiterer Zellschädigung führen. Das von Endothelzellen produzierte **Stickstoffmonoxid (NO)** hat zum Teil Schutzfunktion, da Vasodilatator ist und die Aktivierung der Mastzellen, der Thrombozyten und der neutrophilen Granulozyten senkt, kann aber auch zur Produktion von freien Radikalen (Peroxynitrit) beitragen.