

Die Bedeutung der systemischen Entzündung für chronischen Schmerz

Dr. med. Volker von Baehr

Institut für Medizinische Diagnostik Berlin
IMD-Berlin.de

Hinweis:

Die im Vortrag gezeigten Laborbefunde dienen der Verdeutlichung der fachlichen Inhalte.

Wir weisen ausdrücklich darauf hin, dass entsprechende Laboranalysen auch von anderen Labors durchgeführt werden und dass die Indikationsstellung für Labordiagnostik ausschließlich durch den behandelnden Arzt oder das Krankenhaus erfolgt.

Schmerz als Symptom einer Entzündung

Akute Entzündung

- biologisch sinnvoll
- schafft „functio laesa“
- spart Energiereserven



Schmerz ist protektiv

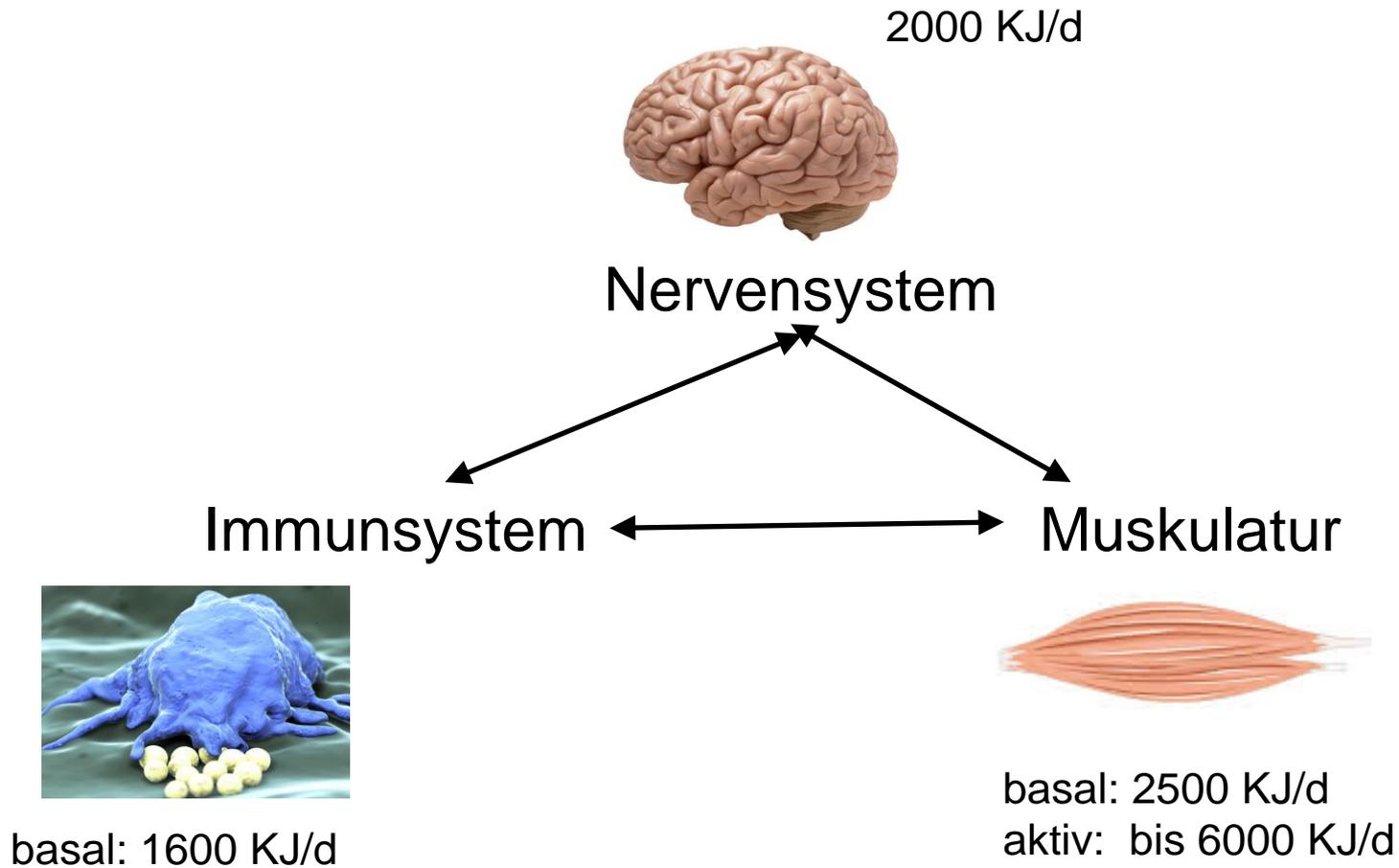
Chronische (subklinische) Entzündung



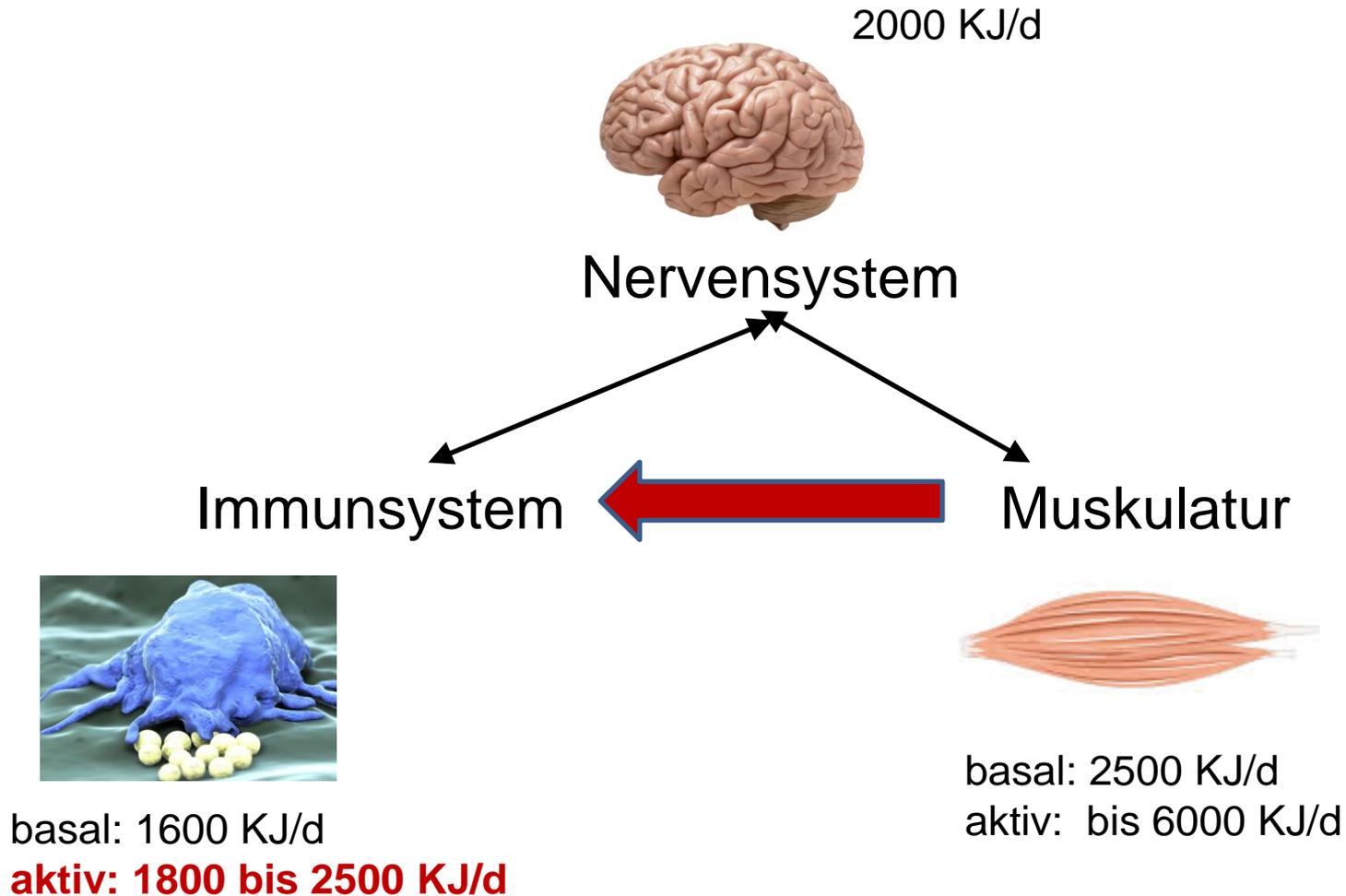
Schmerz wird zum belastenden Symptom !

Schmerz verstärkt die Entzündung

Drei große „Verbraucher“



Bei Entzündung zieht sich das Immunsystem alle Energie- und Vitalstoffreserven



Was passiert bei akuter Entzündung ?

Knochen/Gelenke

Osteoklastenaktivität ↑
Knochenresorption ↑

Schleimhaut/Haut

Kollagenase ↑ u.a. aMMP8
Gewebe-/Kollagenabbau

Muskel

Proteinkatabolismus ↑
Transmembranpotential ↓
Schmerzwahrnehmung ↑

Fettgewebe

Lipoproteinlipase ↑
Fettsäurefreisetzung

Immunsystem

Anlockung weiterer Immunzellen (Chemotaxis)
Stärkung der lokalen Entzündung
Induktion von Sauerstoff und NO-Radikalen

Nervensystem

Fieber,
Anorexie
Fatigue
Schmerz
Aktivierung der HHN- und
SAM-Achse
IDO-Aktivität ↑

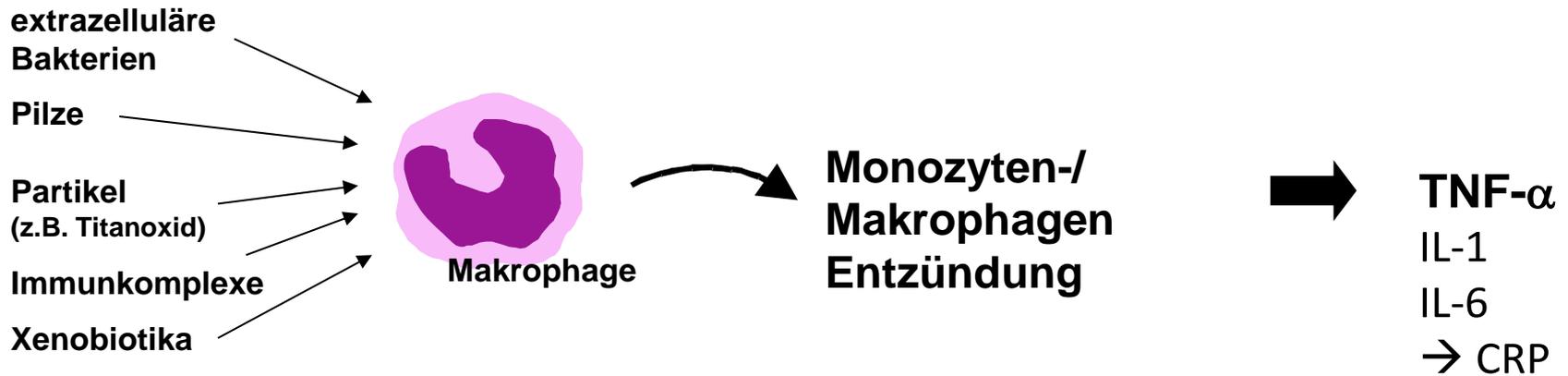
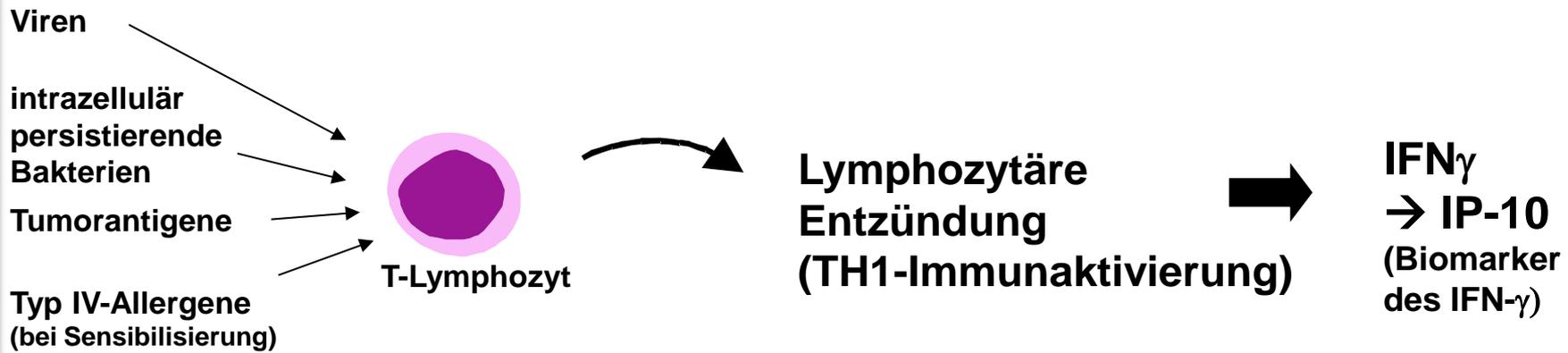
Hormonsystem

ACTH ↑, Cortisol ↑
Testosteron ↓ Östrogen ↓
Insulinwirkung ↓
Stresseffekte

TNF- α
IL-1
(IFN γ , Histamin)

Gefäßendothel

Adhäsionsmoleküle ↑
Chemotaxis von
Immunzellen



Was passiert bei chronischer Entzündung ?

Knochen/Gelenke

Osteoklastenaktivität ↑
Knochenresorption ↑

Osteoporose
Arthralgien
Parodontitis

Schleimhaut/Haut

Kollagenase ↑ u.a. aMMP8
Gewebe-/Kollagenabbau

Frühgeburten
Wundheilungsdefekte
Parodontitis

Muskel

Proteinkatabolismus ↑
Transmembranpotential ↓
Schmerzwahrnehmung ↑

Muskelabbau
Myalgien

Fettgewebe

Lipoproteinlipase ↑
Fettsäurefreisetzung

Kachexie
Fettstoffwechselstörung

Immunsystem

Anlockung weiterer Immunzellen (Chemotaxis)
Verstärkung der lokalen Entzündung
Induktion von Sauerstoff und NO-Redialen

Entzündungssymptome
Oxidativer/nitrosativer Stress
Schmerz

Nervensystem

Fieber,
Anorexie
Fatigue
Schmerz
Aktivierung der HHN- und
SAM-Achse
IDO-Aktivität ↑
Depression
Schlafstörungen
Schmerz

Hormonsystem

ACTH ↑, Cortisol ↑
Testosteron ↓ Östrogen ↓
Insulinwirkung ↓
Stresseffekte
Insulinresistenz
Infertilität

TNF- α
IL-1
(IFN γ , Histamin)

Gefäßendothel

Adhäsionsmoleküle ↑
Chemotaxis von
Immunzellen

Arteriosklerose
Schlaganfallrisiko ↑

Beispiele für klinische Symptome durch Mediatoren der „silent inflammation“

1. Fatigue

IFN- γ , TNF- α , IL-1, ATP, Histamin, Serotonin, Melatonin

2. Infertilität/Libidoverlust

TNF- α , IL-1

3. Insulinresistenz & Adipositas

TNF- α , IL-1, IL-6

4. Kataboler Knochenstoffwechsel (Parodontitis, Osteoporose)

IL-1, IL-6, TNF- α

5. Schmerz (functio laesa)

IL-1, TNF- α , IL-6, PGE2, PGD2, Histamin, Serotonin

6. Gefäßinflammation

Lp-PLA2, Homocystein, MDA-LDL, IL-6

Beispiele für klinische Symptome durch Mediatoren der „silent inflammation“

1. Fatigue

IFN- γ , TNF- α , IL-1, ATP, Histamin, Serotonin, Melatonin

2. Infertilität/Libidoverlust

TNF- α , IL-1

3. Insulinresistenz & Adipositas

TNF- α , IL-1, IL-6

4. Kataboler Knochenstoffwechsel (Parodontitis, Osteoporose)

IL-1, IL-6, TNF- α

5. Schmerz (functio laesa)

IL-1, TNF- α , IL-6, PGE2, PGD2, Histamin, Serotonin

6. Gefäßinflammation

Lp-PLA2, Homocystein, MDA-LDL, IL-6

Lipidmediatoren, biogene Amine und Anaphylaxine bei Entzündung

	Gefäßtonus	Gefäßpermeabilität	Thrombo-Aggr.	Chemotaxis	Bronchien	Magen	Uterus	Schmerz
PGE2	Dilatation	↑	↓		Dilatation	Mucus ↑	Kontraktion	+++
						Durchblutung ↑		
PGF2a	Kontraktion				Konstriktion	Mucus ↑	Kontraktion	0
PGD2	Kontraktion		↓	+	Konstriktion	0	0	++
PGI2	Dilatation	↑	↓		0	0	0	
TXA2	Kontraktion		↑		Konstriktion	0	0	
LTB4		↑		+	0	0	0	
LTC4	Kontraktion	↑			Konstriktion	0	0	
LTD4	Kontraktion	↑			Konstriktion	0	0	
PAF	Kontr./Dill.	↑	↑	+	Konstriktion	0	0	
Histamin	Dill.: Kl. Gefäße	↑	↑		Konstriktion	Säure ↑	Kontraktion	++
	Kontr. : gr. Gefäße							
Serotonin	Dill.: Kl. Gefäße	↑	↑	+	Konstriktion	0	Kontraktion	++
	Kontr. : gr. Gefäße							
Bradykinin	Dilatation	↑	↑		Konstriktion	0	Kontraktion	++
C5a	Kontraktion	↑	↑	++	Konstriktion	0	0	+

Bedeutung des Immunsystems für den Schmerz

Ausser dem Hirngewebe und dem Leberparenchym besitzen alle Körpergewebe Schmerzrezeptoren (Nozizeptoren)



Nozizeptoren reagieren auf Schwellen-überschreitende Reize

1. Nozizeptoren mit A-d-Fasern = schnelleitende Fasern
 - vermitteln den hellen, stechenden Schmerz (z.B. Nadelstich).
2. Nozizeptoren mit C-Fasern = langsamleitende Fasern
 - Weiterleitung des dumpfen, häufig tieferen Schmerz

Bei Inflammation wird die Erregungsschwelle der peripheren Nozizeptoren herabgesetzt

Lokal im Entzündungsgebiet

Erkrankte Organe reagieren meist stärker auf Reize als gesunde.

Unempfindliche Organe können bei Entzündung sehr sensibel werden (z.B. Abwehrspannung der Bauchdecke)

Entzündete Haut ist schmerzempfindlicher als nicht betroffene Haut

Systemisch

Ist ein Patient mit systemischer Entzündung schmerzanfälliger?

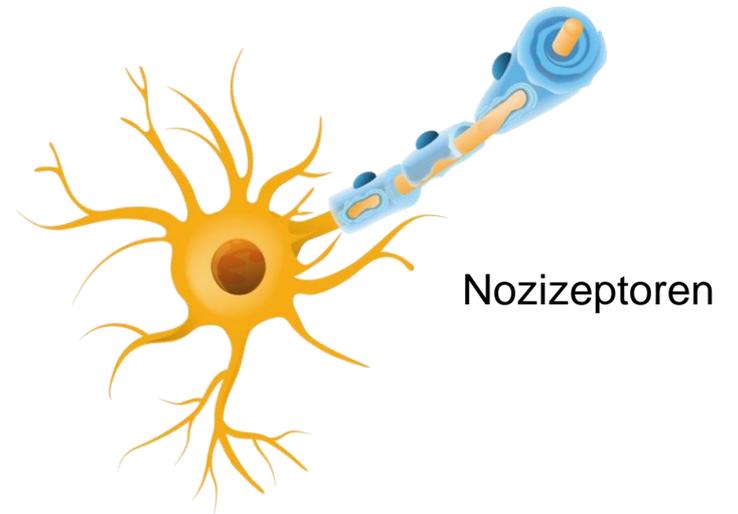
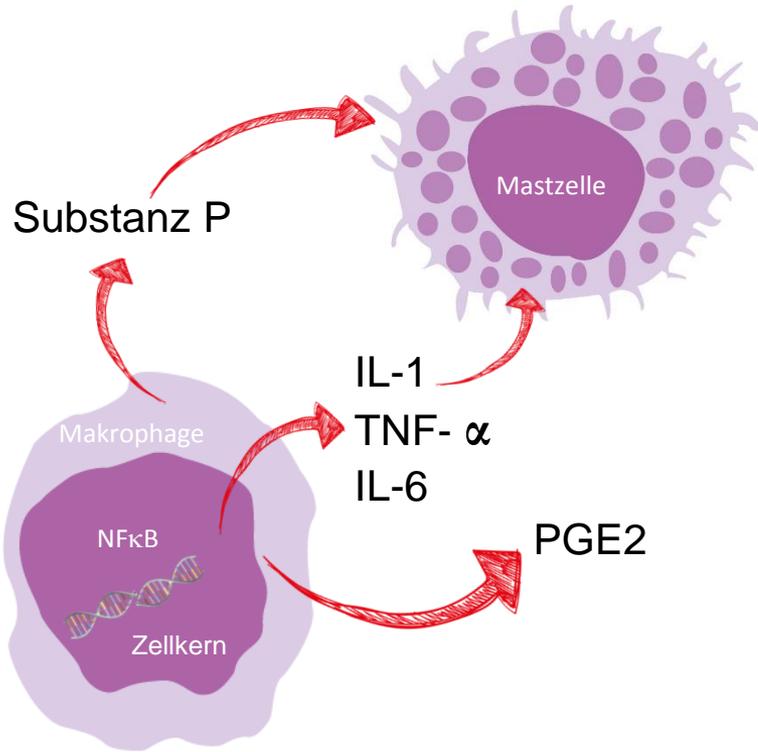
Mehr Myalgien und Arthralgien bei Virusinfekten

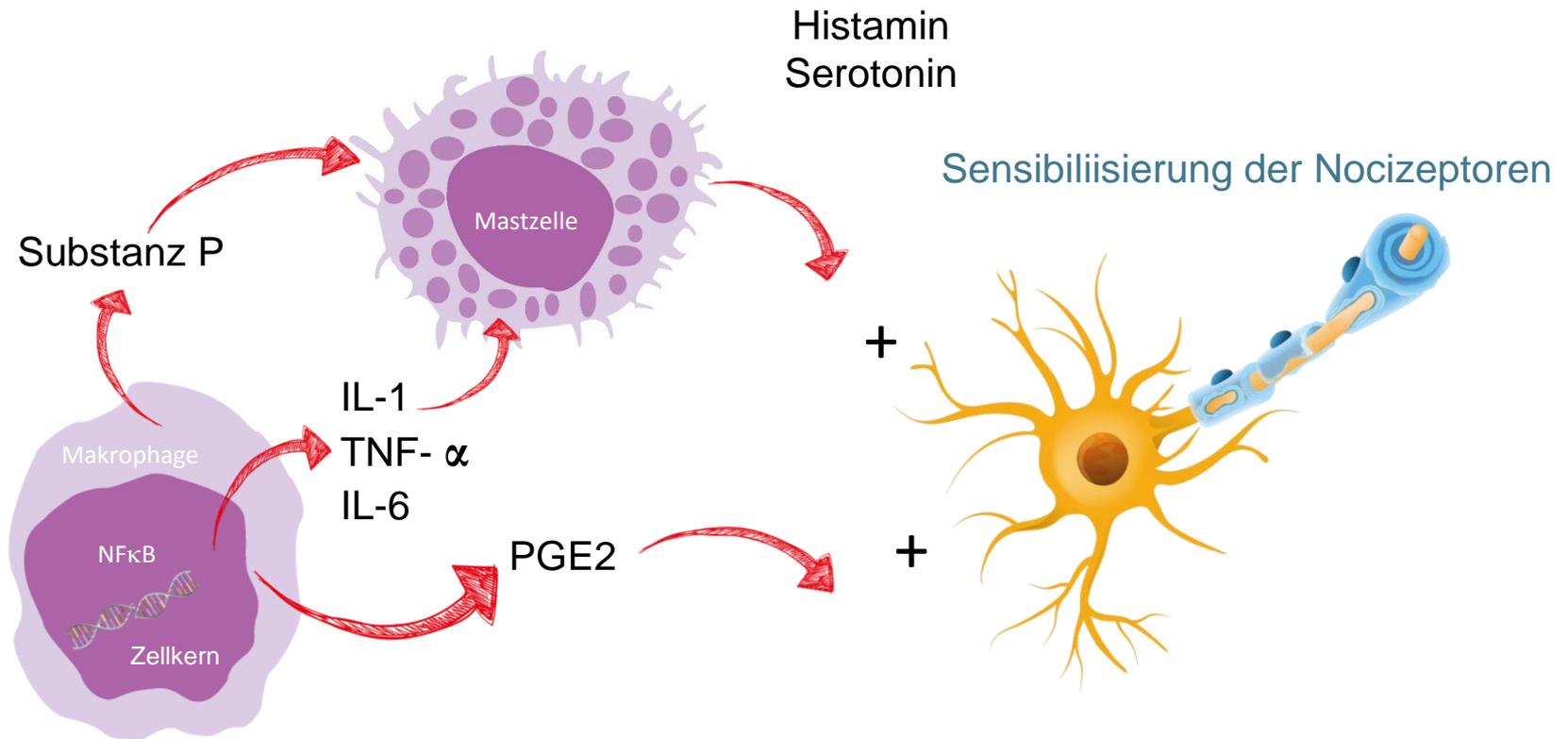
Temporäre Zahnherdarthralgien bei akuten Infekten

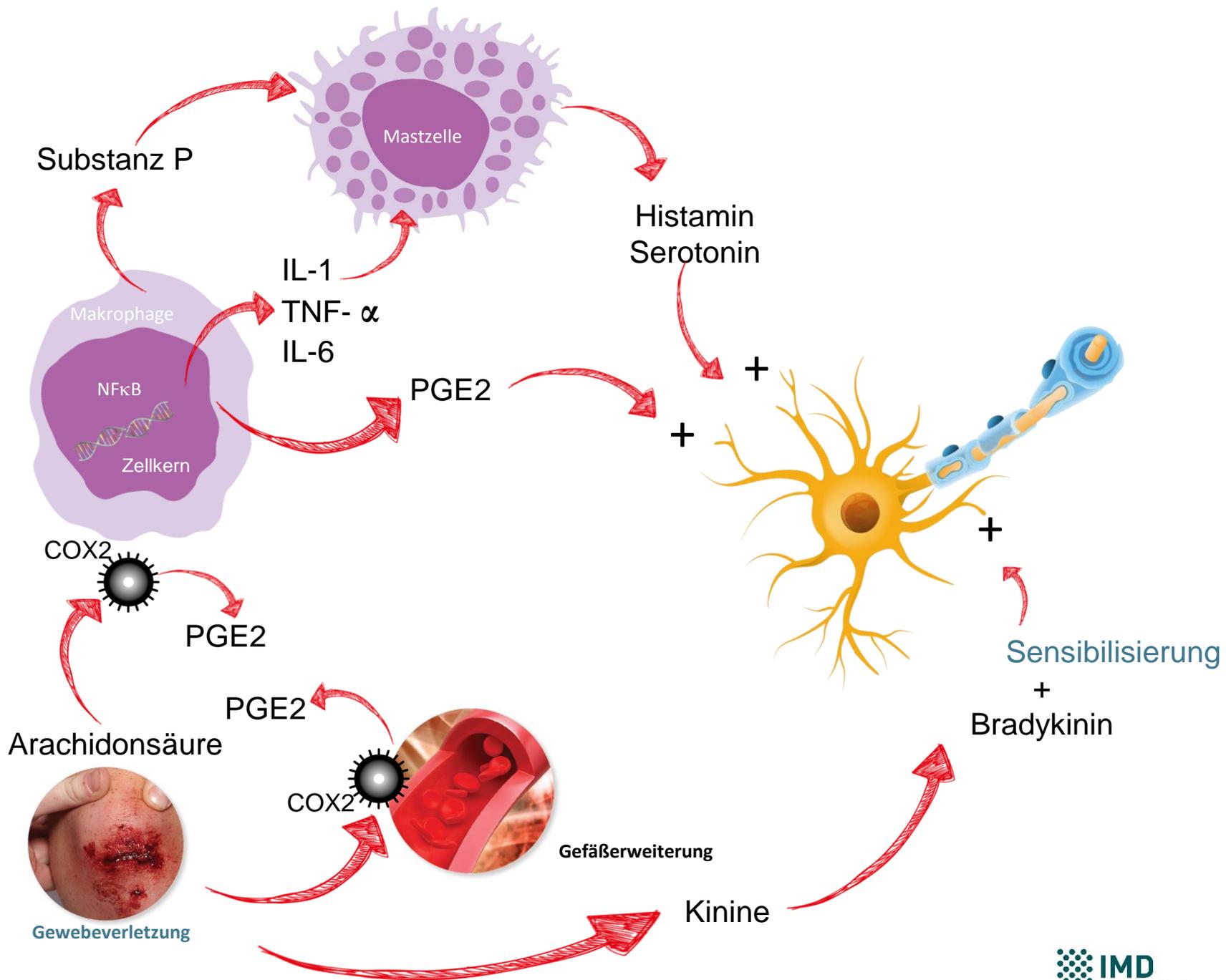
Schmerz ist wie andere Akutsymptome der Entzündung eine Folge der aktivierten Entzündungskaskade

Akut = sinnvoll

Chronisch = eigenständiges Symptom



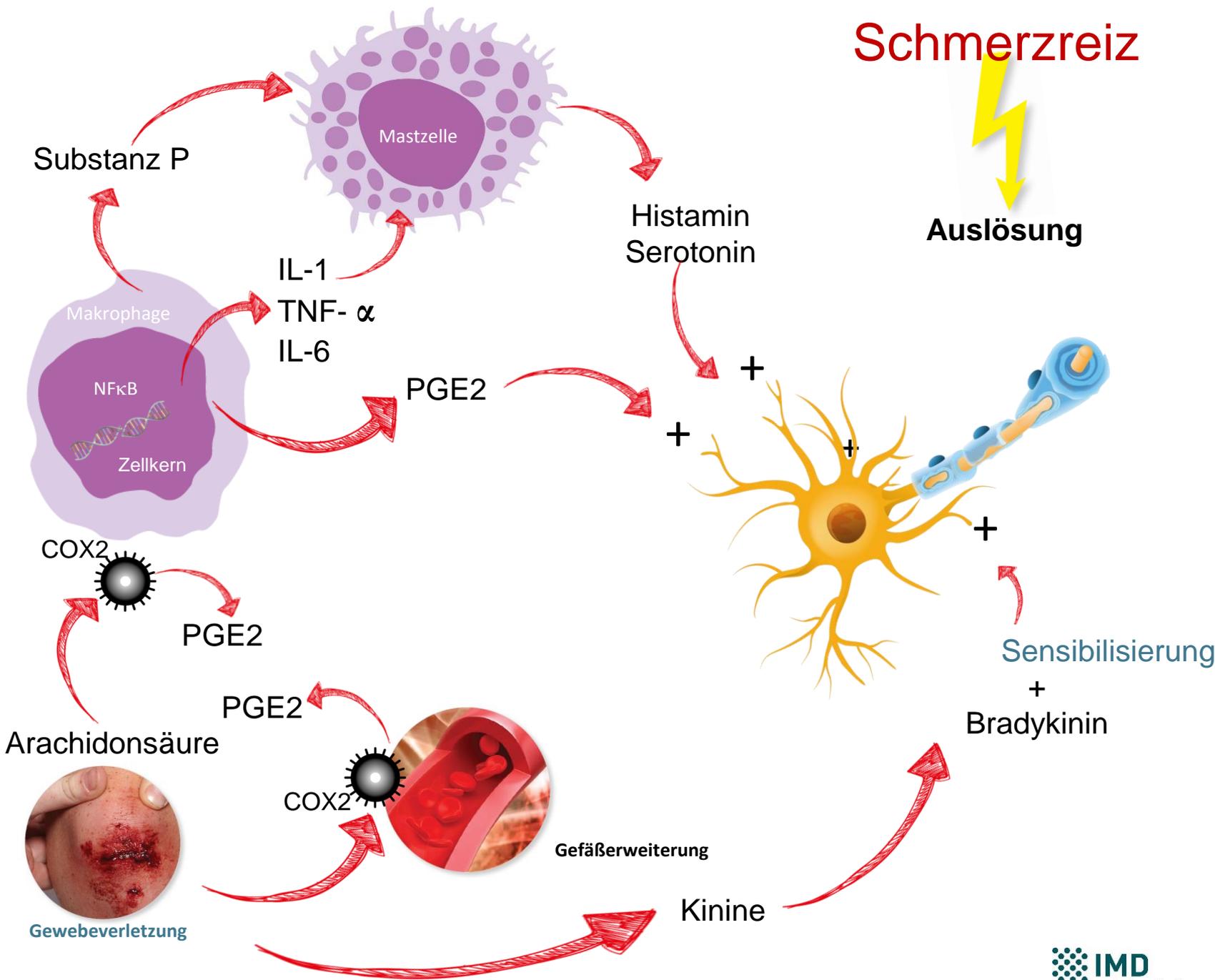




Schmerzreiz

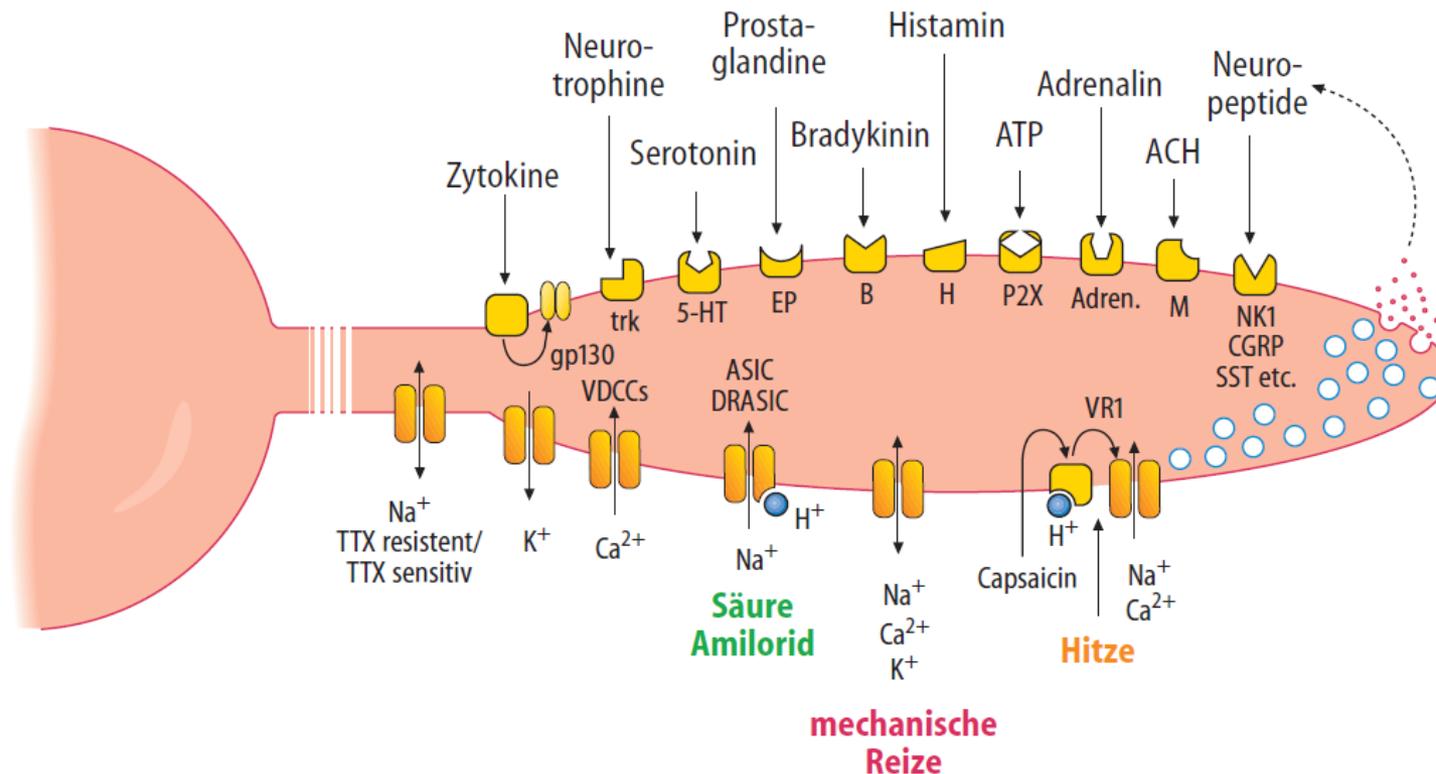


Auslösung



Das periphere nozizeptive System

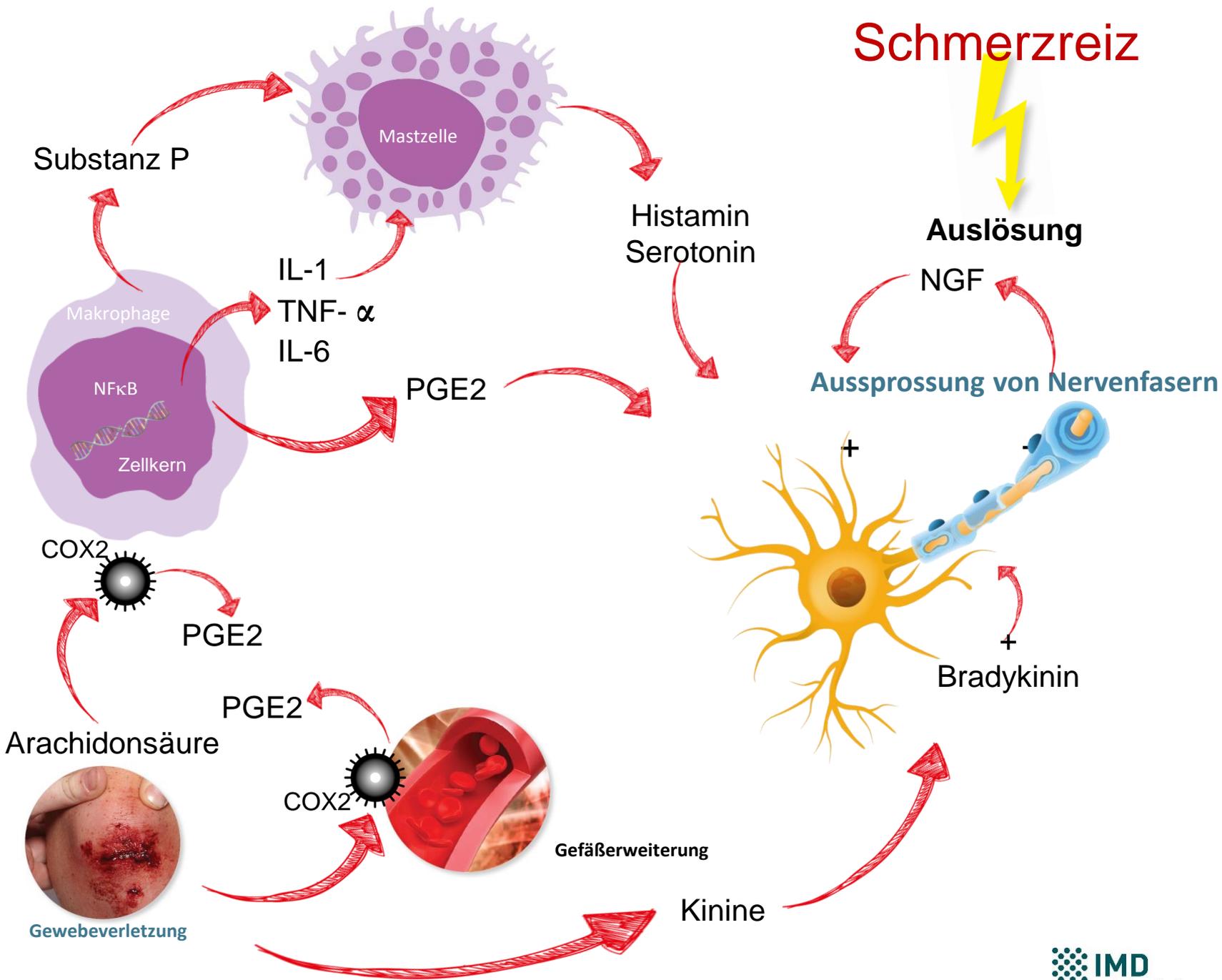
(nicht alle Nociceptoren tragen alle genannten Rezeptoren!)



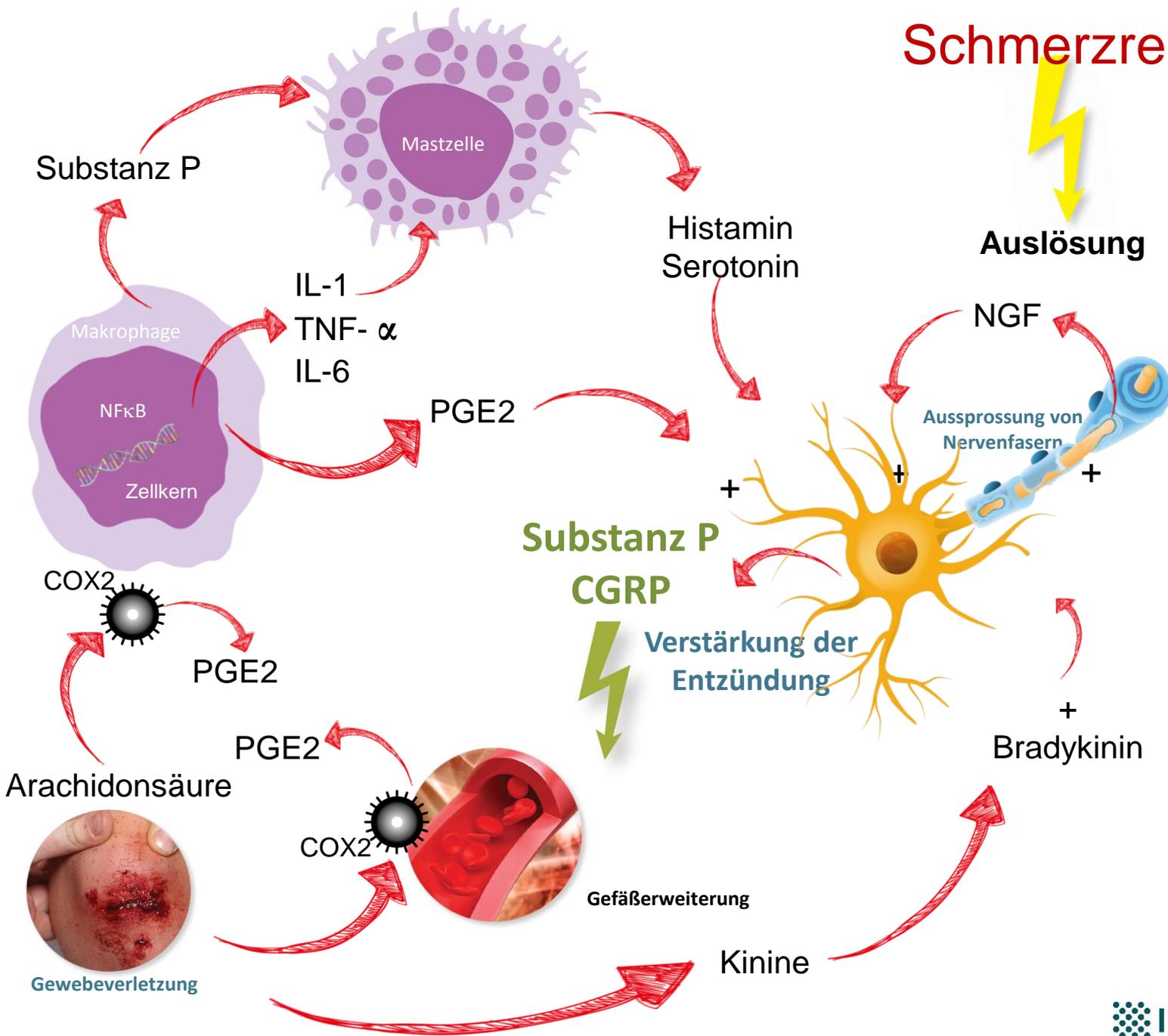
Gp 130: Glycoprotein 130 , Trk: Tyrosinkinase-Rezeptor; 5-HT: Serotoninrezeptor; EP: Prostaglandin E-Rezeptor; B: Bradykininrezeptor; P2X: Purinerge Rezeptor für ATP; H: Histaminrezeptor; Adren: adrenerger Rezeptor; NK1: Neurokinin1-Rezeptor für Substanz P; CGRP: Calcitonin gene-related Peptide-Rezeptor; SST: Somatostatinrezeptor; TTX: Tetrodotoxin; VR1: Vanilloid 1-Rezeptor; VDCCs (voltage-gated calcium channels): spannungsgesteuerte Kalziumkanäle.

Bildquelle: <http://docplayer.org/20992820-Molekulare-ursachen-neuraler-krankheiten-schmerzwahrnehmung-von-david-kartte-michael-bell.html>

Schmerzreiz



Schmerzreiz



Sensibilisierung von Nozizeptoren durch systemische Entzündung ?

Patient		Tagebuch-Nr.	Geburtsdatum/Geschlecht	
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED] / MA	
Eingang	[REDACTED]	Ausgang	[REDACTED]	

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich*
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl. (EIA) Deutliche Mastzell-assoziierte Entzündung	173	ng/ml	< 75
ATP intrazellulär ^{oo} (CLIA) Vermindertes intrazelluläres ATP als Hinweis auf eine gestörte Mitochondrienfunktion der Leukozyten.	0.77	µM	> 2.0
MDA-LDL i.S. (EIA) Normaler MDA-LDL-Spiegel. Der Befund spricht gegen eine signifikante Lipidperoxidation als Folge eines oxidativen Stress.	38.4	U/l	< 40
Nitrotyrosin i. EDTA-Plasma (ELISA) Das unauffällige Nitrotyrosin spricht gegen eine gesteigerte Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) und Peroxynitrit. Es besteht kein Anhalt für nitrosativen Stress.	612	nmol/l	< 630
TNF-alpha i.S. (CLIA)	54.3	pg/ml	< 8.1
IP-10 i. Serum (PIA) Deutliche myelomonozytäre Entzündung (TNF-a) und Aktivierung der TH1-Lymphozyten (IP-10).	4943	pg/ml	< 900

Beispiele für klinische Symptome durch Mediatoren der „silent inflammation“

1. Fatigue

IFN- γ , TNF- α , IL-1, ATP, **Histamin**, Serotonin, Melatonin

2. Infertilität/Libidoverlust

TNF- α , IL-1

3. Insulinresistenz & Adipositas

TNF- α , IL-1, IL-6

4. Kataboler Knochenstoffwechsel (Parodontitis, Osteoporose)

IL-1, IL-6, TNF- α

5. Schmerz (functio laesa)

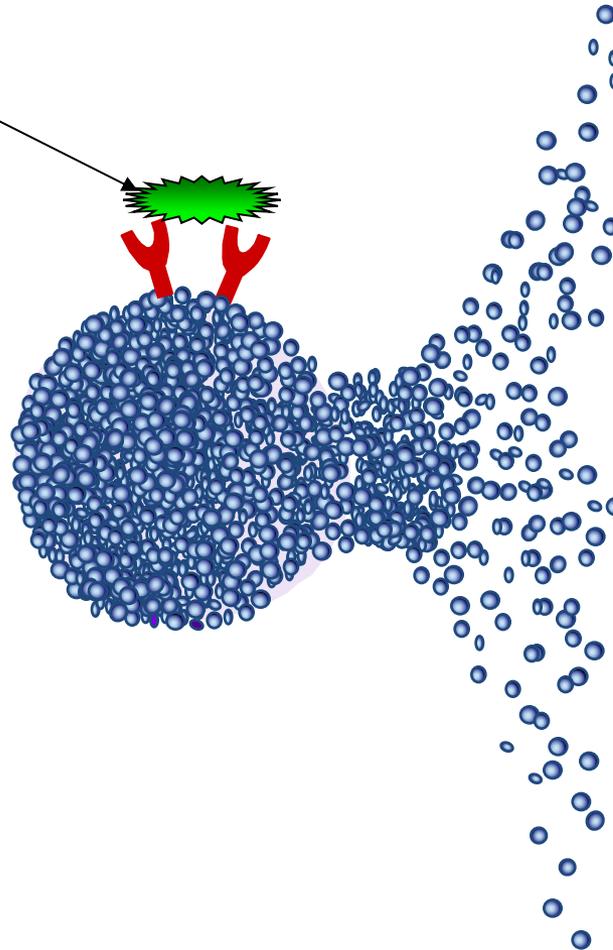
IL-1, TNF- α , IL-6, PGE₂, PGD₂, **Histamin**, Serotonin

6. Gefäßinflammation

Lp-PLA₂, Homocystein, MDA-LDL, IL-6

„Bei Allergikern binden Allergene an zellständiges IgE und setzen aus Mastzellen Histamin frei“

Allergene bei Bindung
an Mastzell-gebundenes IgE



Histamin

Mastzellen werden vielfältigst aktiviert und sezernieren mehr als 40 Mediatoren

Allergene bei Bindung
an Mastzell-gebundenes IgE

Bakterien
LPS

Komplement
Anaphylatoxine
Neuropeptide
Substanz P
Endothelin-1

TNF- α , IL-1 u.a.

Oxytocin

Leukotriene

Prostaglandine

Cannabinoide

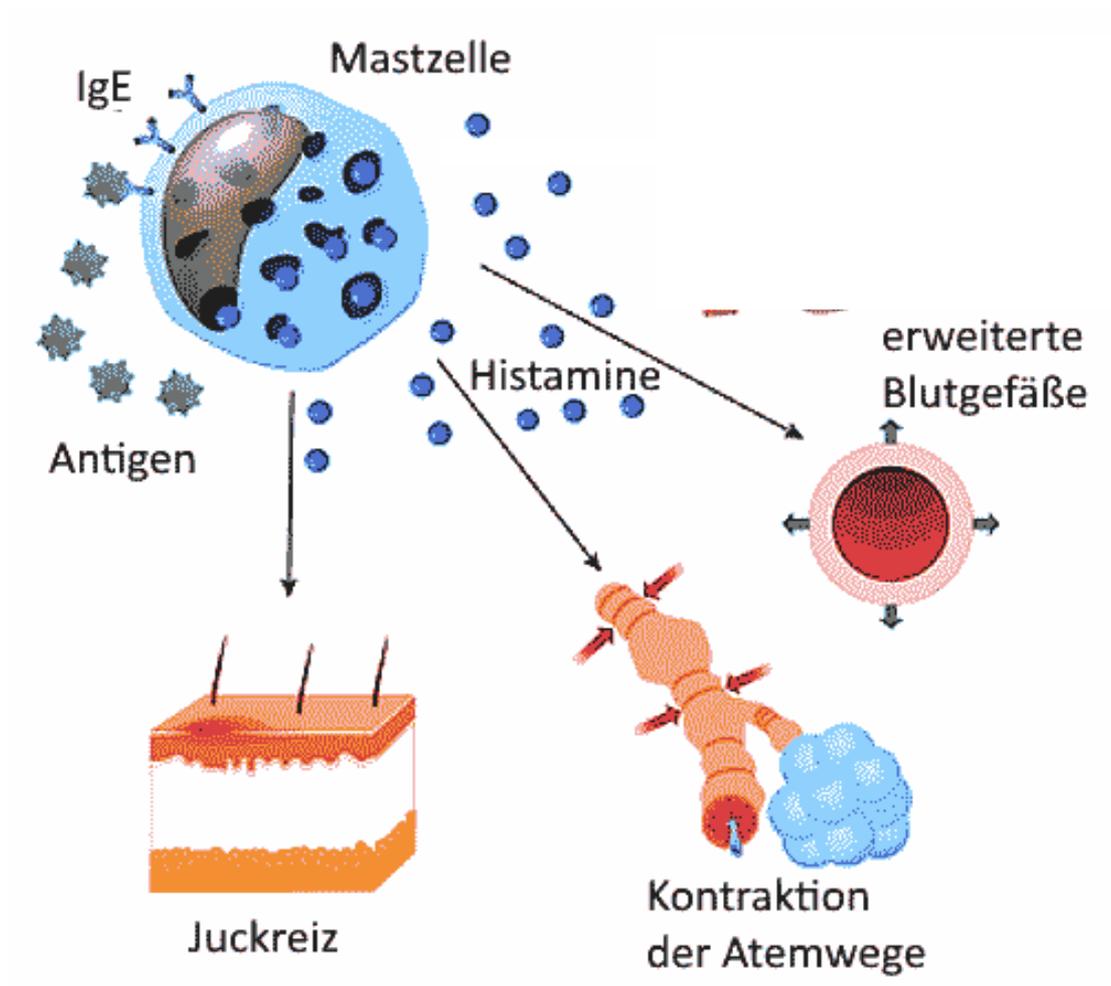
Adenosin

Histaminliberatoren

(Kontrastmittel, ASS Chemikalien,
Erdbeeren, u.v.a.)

IL-1, IL-2,
IL-3, IL-4,
IL-5, IL-6,
IL-8, IL-10,
IL-13, TNF- α ,
MIPs,
GM-CSF,
TGF- β ,
 β FGF,
Histamin
VPF/VEGF,
PGD₂, LTB₄,
LTC₄, PAF,
Serotonin
ECP
Heparin,
Chondroitinsulfat,
Chymase,
Tryptase,
Cathepsin G

„Histamin macht die typischen Allergiesymptome“



Histamin macht viel mehr als nur Allergiesymptome, weil es über 4 Rezeptortypen wirkt.

H1-Rezeptoren:

Vasodilatation, Bronchuskonstriktion, Hautrötung, Aktivierung von Schmerz-Nozizeptoren, Regulation Tag-Nacht-Rhythmus, Erbrechen, Aktivierung HHN-Achse → Adrenalinfreisetzung aus Nebennieren, NF κ B-Aktivierung in Makrophagen, IL1 und TNF- α -Ausschüttung

H2-Rezeptoren

Salzsäureproduktion im Magensatz, Herzschlag (positiv inotrop), Reflextachykardie, Dillatation von Arteriolen, Aktivierung von Schmerz- Nozizeptoren, Aktivierung HHN-Achse

H3-Rezeptoren

zentrale Regulation des Hunger- und Durstgefühls, der Körpertemperatur und des Blutdrucks, Rückkoppelnde Hemmung der Histaminausschüttung, hemmender Einfluss auf noradrenerge, serotoninerge, cholinerge, dopaminerge und glutaminerge Neuronen.

H4-Rezeptoren

Chemotaxis für Mastzellen, Eosinophile und T-Zellen, Vorkommen in Thymus, in der Milz, im Dünndarm und im Dickdarm

Histamin macht viel mehr als nur Allergiesymptome, weil es über 4 Rezeptortypen wirkt.

H1-Rezeptoren:

Vasodilatation, Bronchuskonstriktion, Hautrötung, Aktivierung von Schmerz-Nozizeptoren, Regulation Tag-Nacht-Rhythmus, Erbrechen, Aktivierung HHN-Achse → Adrenalinfreisetzung aus Nebennieren, NF κ B-Aktivierung in Makrophagen, IL1 und TNF- α -Ausschüttung

H2-Rezeptoren

Salzsäureproduktion im Magensatz, Herzschlag (positiv inotrop), Reflextachykardie, Dillatation von Arteriolen, Aktivierung von Schmerz- Nozizeptoren, Aktivierung HHN-Achse

H3-Rezeptoren

zentrale Regulation des Hunger- und Durstgefühls, der Körpertemperatur und des Blutdrucks, Rückkoppelnde Hemmung der Histaminausschüttung, hemmender Einfluss auf noradrenerge, serotoninerge, cholinerge, dopaminerge und glutaminerge Neuronen.

H4-Rezeptoren

Chemotaxis für Mastzellen, Eosinophile und T-Zellen
Vorkommen in Thymus, in der Milz, im Dünndarm und im Dickdarm

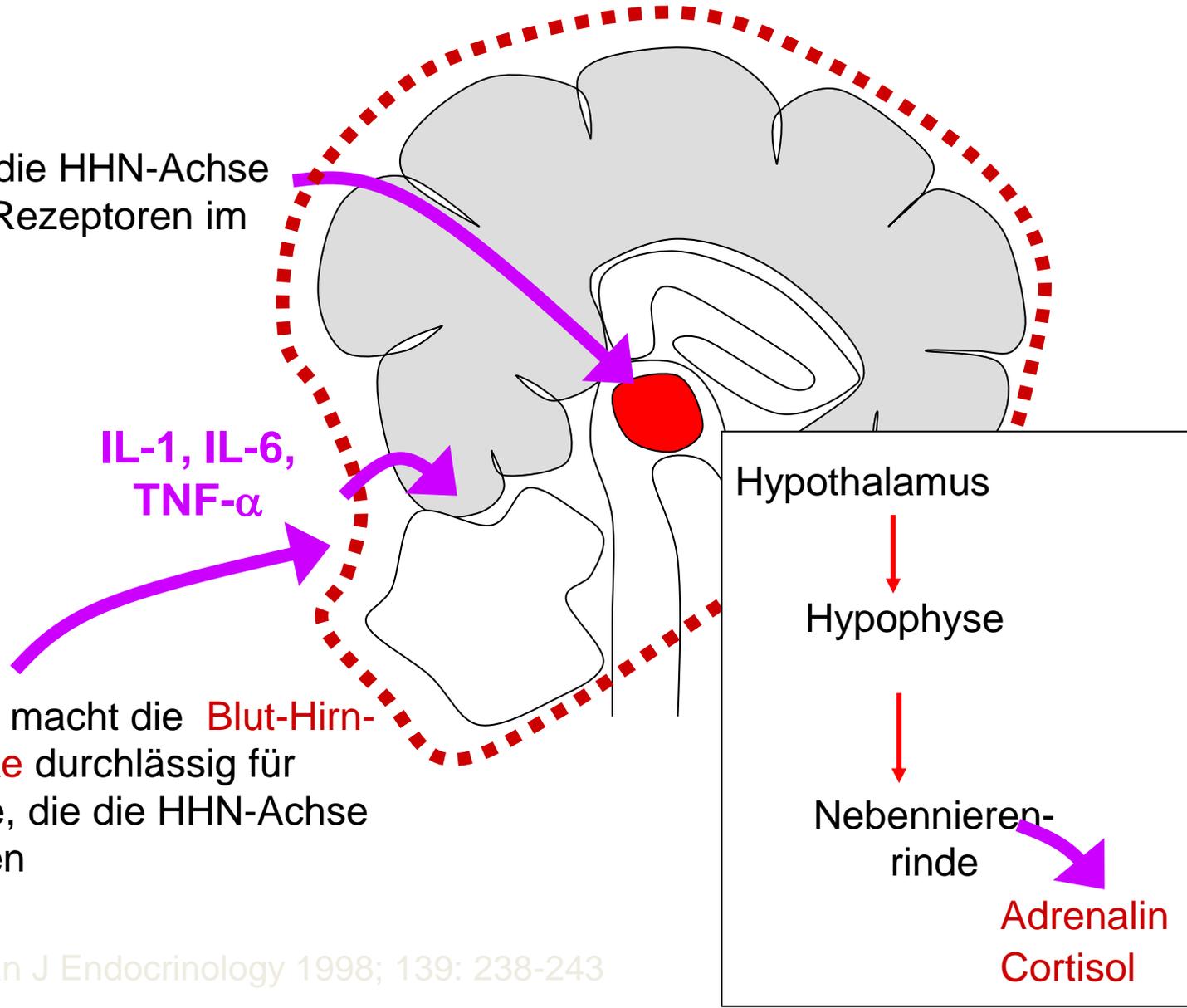
Nervensystem
Immunsystem

Lipidmediatoren, biogene Amine und Anaphylaxine bei Entzündung

	Gefäßtonus	Gefäßpermeabilität	Thrombo-Aggr.	Chemotaxis	Bronchien	Magen	Uterus	Schmerz
PGE2	Dilatation	↑	↓		Dilatation	Mucus ↑ Durchblutung ↑	Kontraktion	+++
PGF2a	Kontraktion				Konstriktion	Mucus ↑	Kontraktion	0
PGD2	Kontraktion		↓	+	Konstriktion	0	0	++
PGI2	Dilatation	↑	↓		0	0	0	
TXA2	Kontraktion		↑		Konstriktion	0	0	
LTB4		↑		+	0	0	0	
LTC4	Kontraktion	↑			Konstriktion	0	0	
LTD4	Kontraktion	↑			Konstriktion	0	0	
PAF	Kontr./Dill.	↑	↑	+	Konstriktion	0	0	
Histamin	Dill.: Kl. Gefäße	↑	↑		Konstriktion	Säure ↑	Kontraktion	++
	Kontr.: gr. Gefäße							
Serotonin	Dill.: Kl. Gefäße	↑	↑	+	Konstriktion	0	Kontraktion	++
	Kontr.: gr. Gefäße							
Bradykinin	Dilatation	↑	↑		Konstriktion	0	Kontraktion	++
C5a	Kontraktion	↑	↑	++	Konstriktion	0	0	

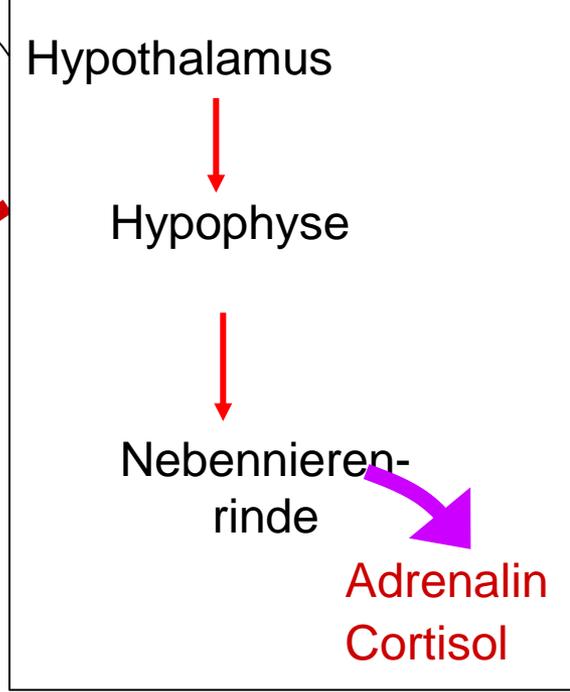
Histamin wirkt direkt und indirekt auf die Hypothalamus/Hypophysen/Nebennierenachse

Histamin aktiviert die HHN-Achse über H1- und H2-Rezeptoren im Hypothalamus



IL-1, IL-6,
TNF- α

Histamin macht die **Blut-Hirn-Schranke** durchlässig für Zytokine, die die HHN-Achse aktivieren



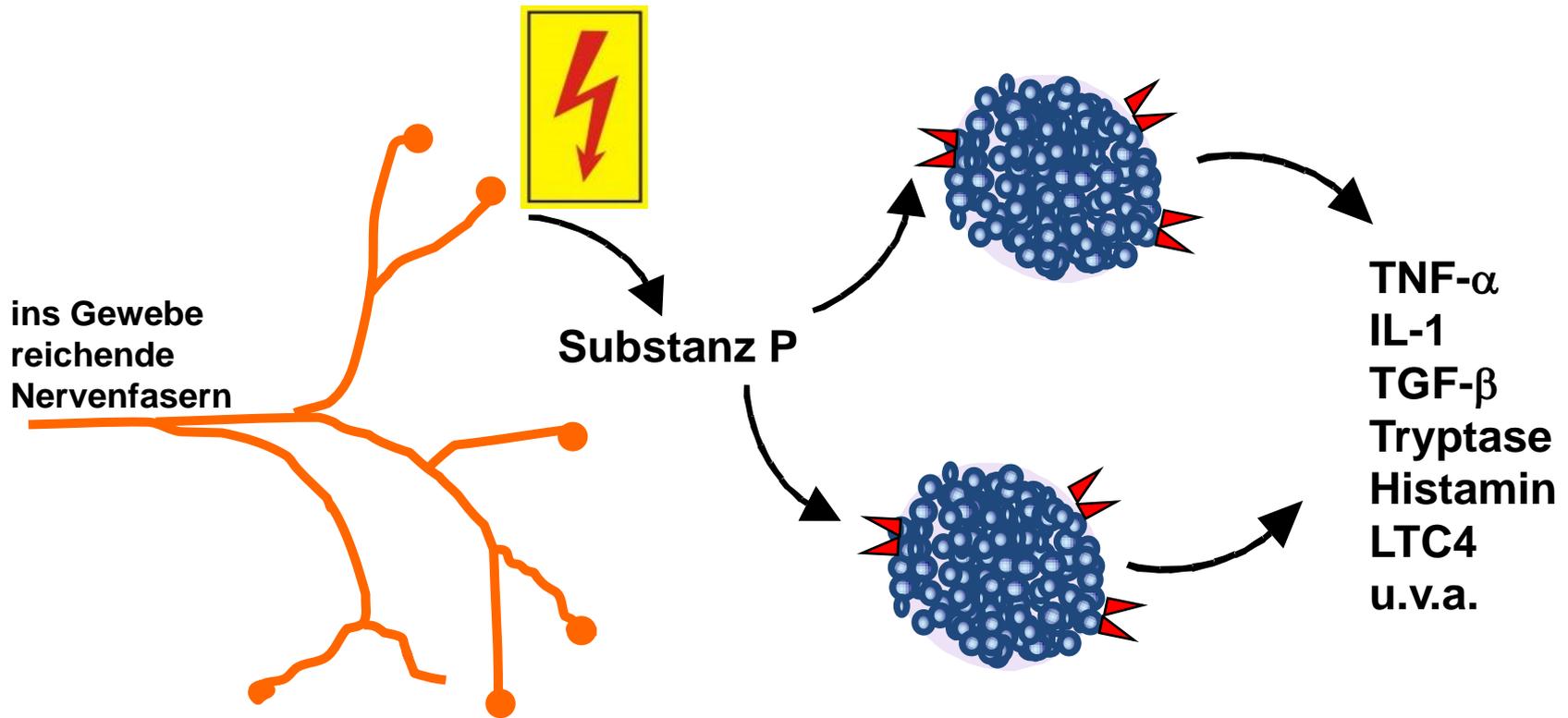
Cave: Gleichzeitige Erhöhung von Histamin und TNF- α



Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl. (EIA) Deutliche Mastzell-assoziierte Entzündung	173	ng/ml	< 75
ATP intrazellulär ^{oo} (CLIA) Vermindertes intrazelluläres ATP als Hinweis auf eine gestörte Mitochondrienfunktion der Leukozyten.	0.77	μ M	> 2.0
MDA-LDL i.S. (EIA) Normaler MDA-LDL-Spiegel. Der Befund spricht gegen eine signifikante Lipidperoxidation als Folge eines oxidativen Stress.	38.4	U/l	< 40
Nitrotyrosin i.EDTA-Plasma (ELISA) Das unauffällige Nitrotyrosin spricht gegen eine gesteigerte Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) und Peroxynitrit. Es besteht kein Anhalt für nitrosativen Stress.	612	nmol/l	< 630
TNF-alpha i.S. (CLIA)	54.3	pg/ml	< 8.1
IP-10 i.Serum (PIA) Deutliche myelomonozytäre Entzündung (TNF-a) und Aktivierung der TH1-Lymphozyten (IP-10).	4943	pg/ml	< 900

Antihistaminika haben keinen Einfluss auf ZNF-Effekte !

Mastzellen im Gewebe werden durch Neuropeptide aktiviert



d.h., Stress und Aktivierung des Sympatikus können über lokale Freisetzung von Neuropeptiden die Mastzellen aktivieren.

Antientzündliche Therapie bei nachgewiesener systemischer Entzündung und chronischen Schmerz



Die entzündungshemmende Wirkung vieler naturheilkundlicher Präparate ist durch Suppression der Toll-like-Rezeptoren (TLR's) auf Makrophagen zu erklären

Specific inhibition of MyD88-independent signaling pathways of TLR3 and TLR4 by **resveratrol**.
J Immunol. 2005;175:3339-46

Inhibition of homodimerization of Toll-like receptor 4 by **curcumin**.
*Biochem Pharmacol.*2006;72:62-9

S-adenosylmethionine prevents the up regulation of Toll-like receptor (TLR) signaling caused by chronic ethanol feeding in rats.
Exp Mol Pathol. 2011;90:239-43

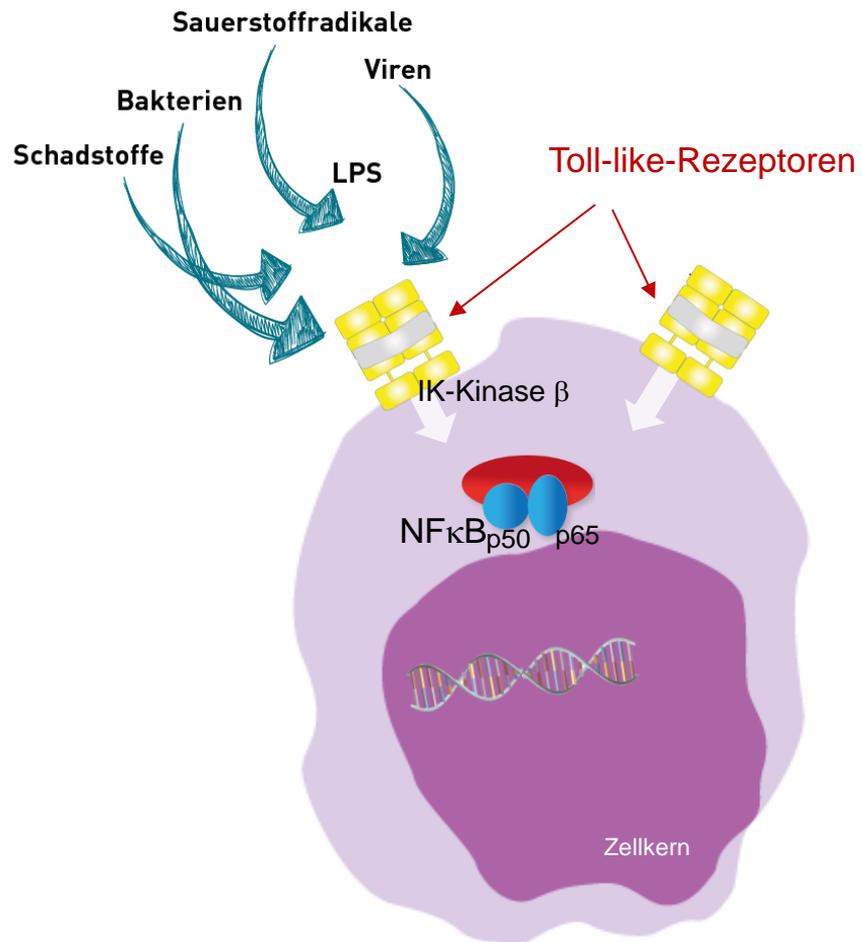
Modulation of the immune system by **Boswellia serrata extracts and boswellic acids**.
Phytomedicine. 2010 Sep;17(11):862-7.

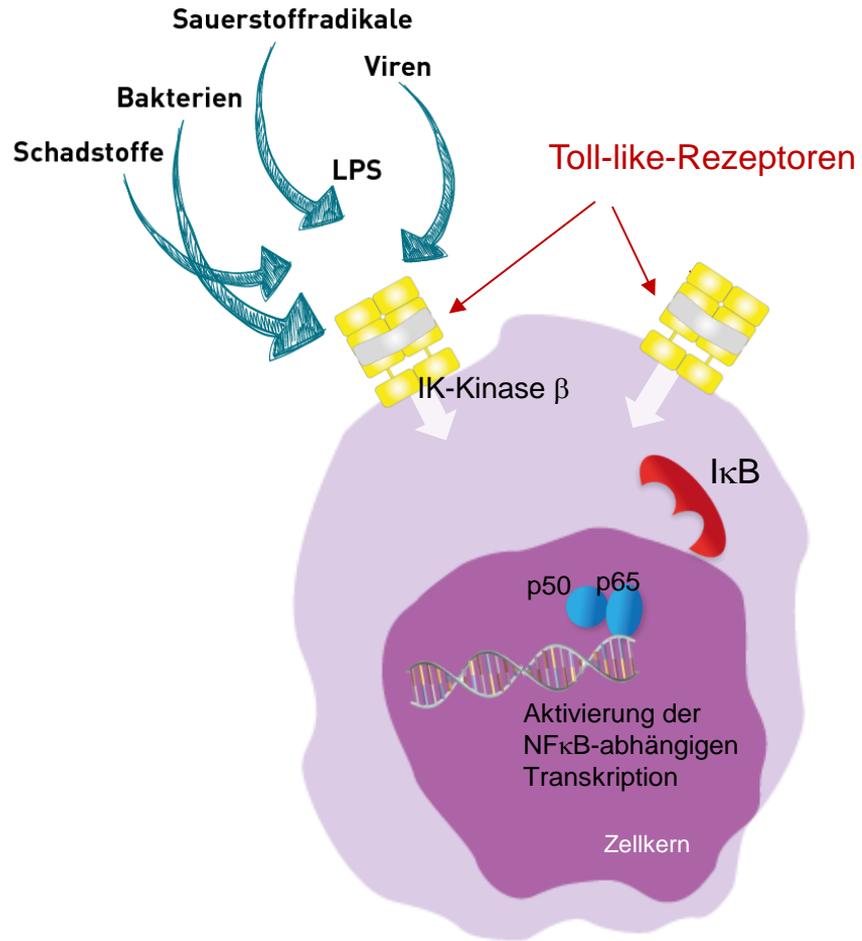
Vitamin D3 down-regulates intracellular Toll-like receptor 9 expression and Toll-like receptor 9-induced IL-6 production in human monocytes.
Rheumatology 2010;49:1466-71

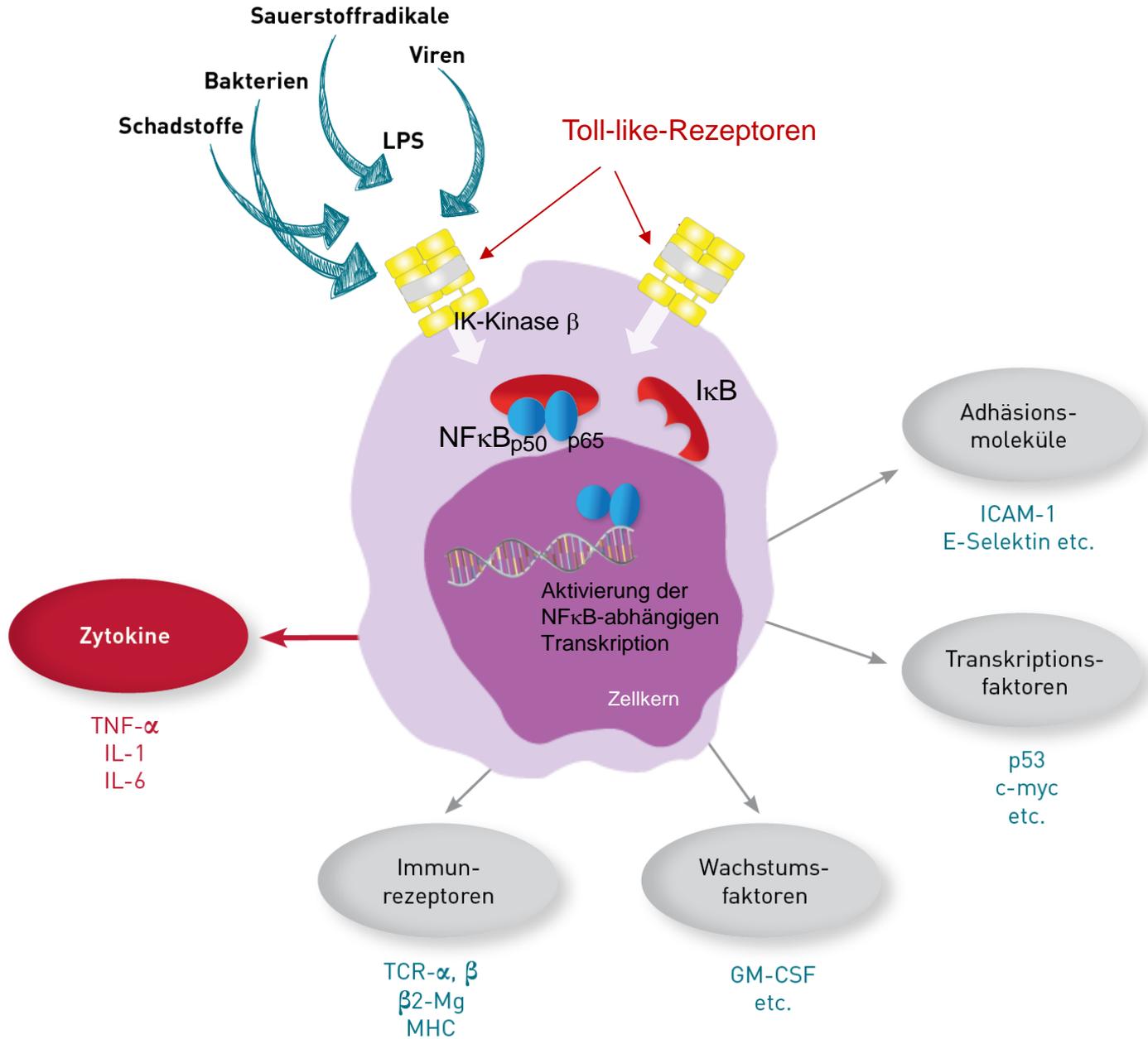
Cinnamaldehyde suppresses toll-like receptor 4 activation mediated by through the inhibition of receptor oligomerization.
Biochem Pharmacol. 2008;75:494-502

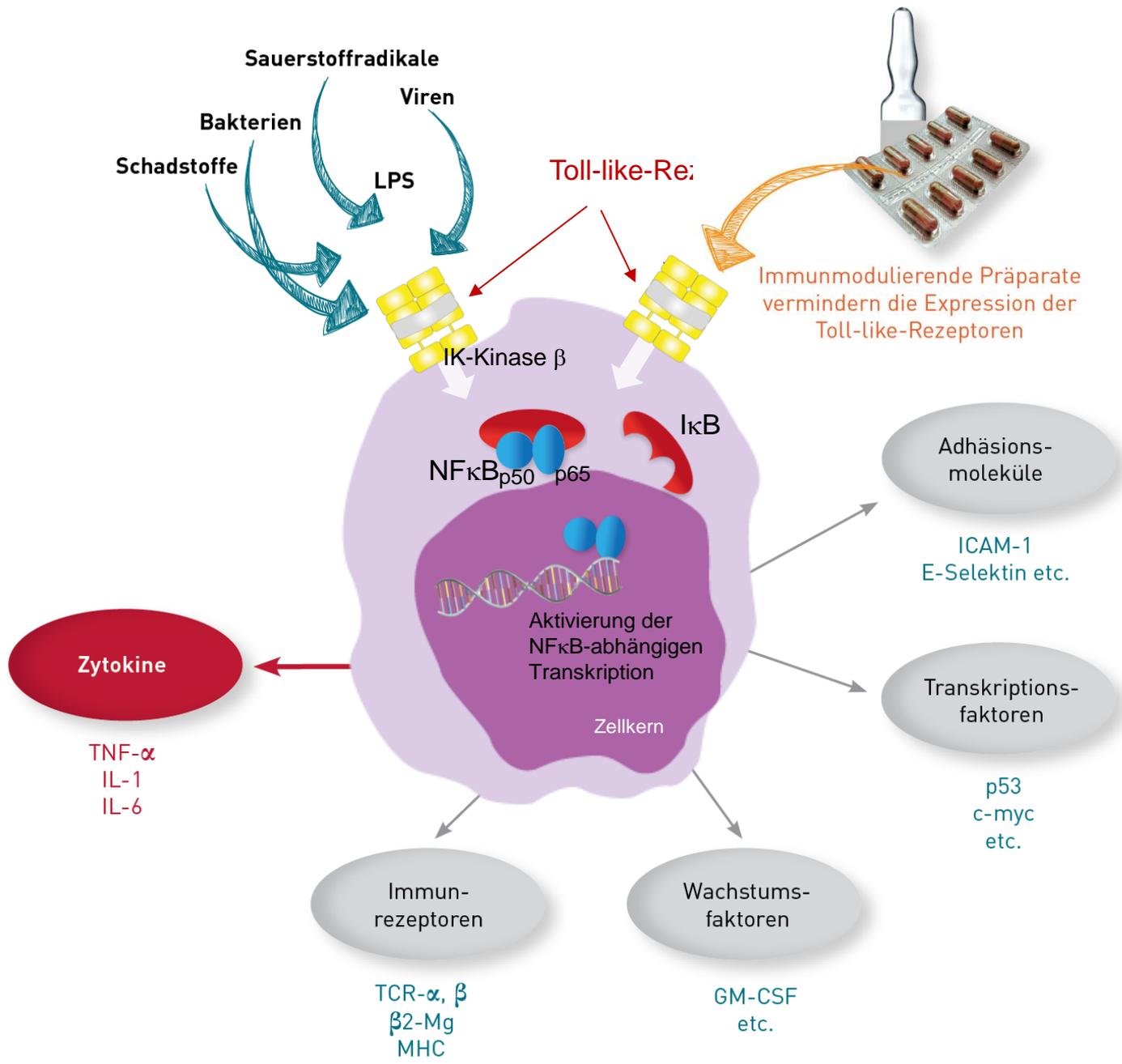
Walnut extract inhibits LPS-induced activation of BV-2 microglia via internalization of TLR4
Inflammation. 2010;33:325-33.

**... aber die Wirksamkeit dieser natürlichen Substanzen
ist individuell !!!**

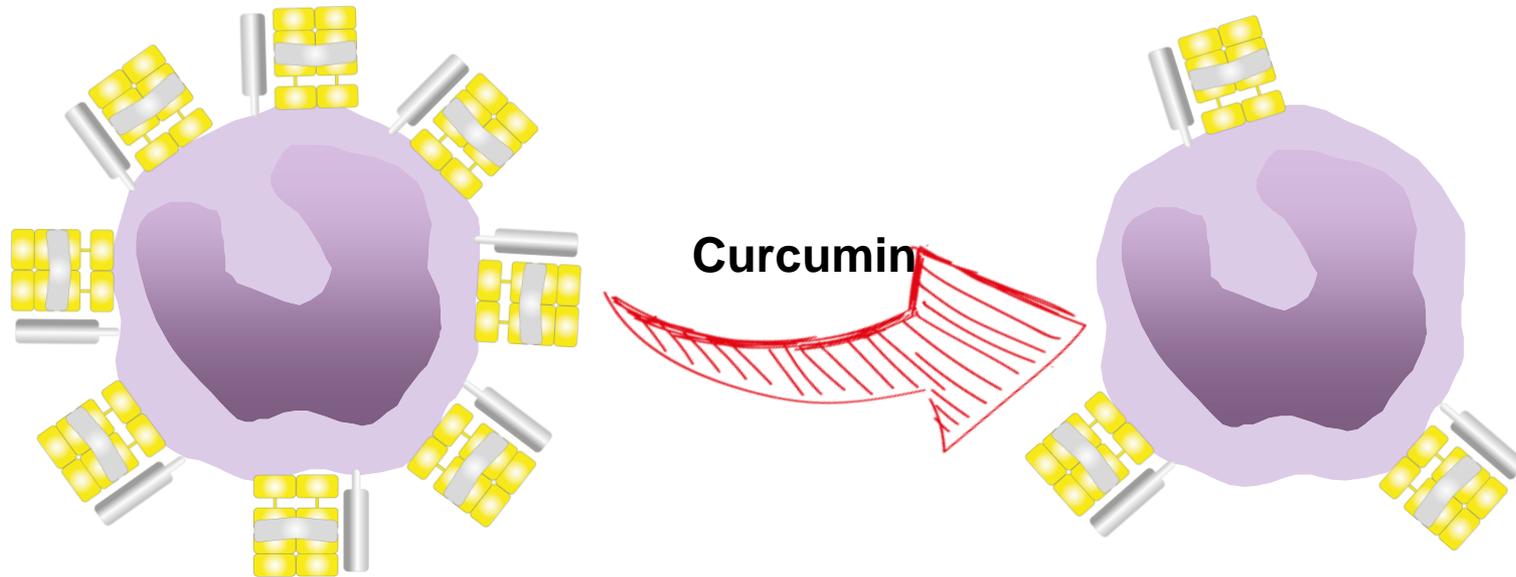








Curcumin hemmt die Homodimerization des Toll-like Rezeptor-4 (TLR-4) auf Gewebemakrophagen



Makrophage ist weniger reagibel auf (normale) endogene und exogene Entzündungsreize (transloziertes LPS, Immunkomplexe u.a.)

**➔ NFκB-Aktivierung ↓
TNF-α, IL-1 Freisetzung ↓**

Bei einem Probanden wirkt das Präparat gut ...

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	I
TNF-alpha-Hemmtest			
TNF-a-Basiswert (LPS stimuliert)	1423	pg/ml	
TNF-a Präparat 1	133	pg/ml	
Curcumin			
TNF-a Präparat 2	1932	pg/ml	
Boswellia serrata			

.... bei dem anderen aber nicht

TNF-a-Basiswert (LPS stimuliert)	1423	pg/ml	
TNF-a Präparat 1	1255	pg/ml	
Curcumin			
TNF-a Präparat 2	344	pg/ml	
Boswellia serrata			

Antientzündlicher Effekt von Lokalanästhetika

Lidocain hemmt NF κ B

Lidocaine inhibits epithelial chemokine secretion via inhibition of nuclear factor kappa B activation.

Lang A. et al. Immunobiology. 2010; 215:304-13

Lidocaine down-regulates nuclear factor-kappaB signalling and inhibits cytokine production and T cell proliferation.

Lahat A. et al. Clin Exp Immunol. 2008; 152: 320-7

Lidocain senkt die Expression von TLR-4

Lidocaine protects against renal and hepatic dysfunction in septic rats via downregulation of Toll-like receptor 4.

Liu J. et al. Mol Med Rep. 2014; 9 :118-24

Individueller antientzündlicher Effekt von Lokalanästhetika

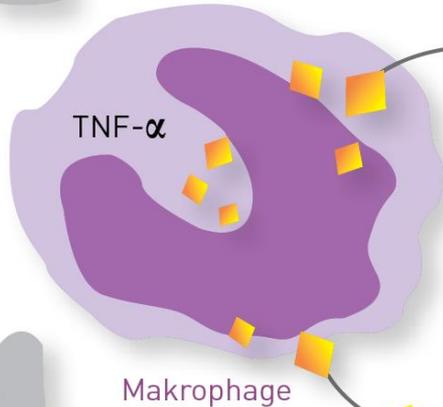
TNF-a-Basiswert (LPS stimuliert)	1433	pg/ml
TNF-a Präparat 1 Lidocain	236	pg/ml
TNF-a Präparat 2 Procain	1533	pg/ml
TNF-a Präparat 3 Carbostesin	1402	pg/ml
TNF-a Präparat 4 Meaverin	183	pg/ml

Lidocain und Meaverin zeigen in vitro einen deutlichen TNF-hemmenden und somit antientzündlichen Effekt.

Biologicals wirken ganz anders ! Hier ist eine Vorhersage der Wirkung nicht möglich.



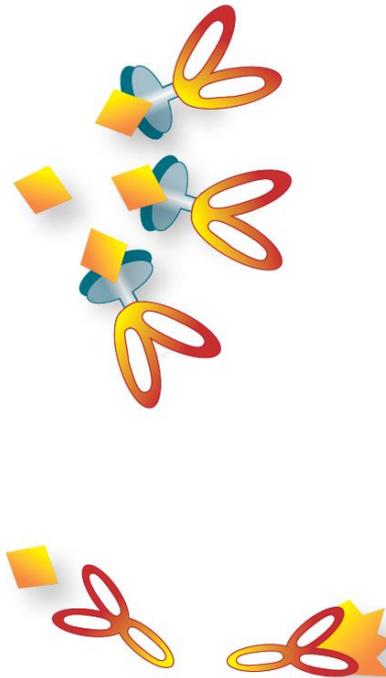
Etanercept (Enbrel®) =
löslicher TNF- α -Rezeptor



TNF- α

Makrophage

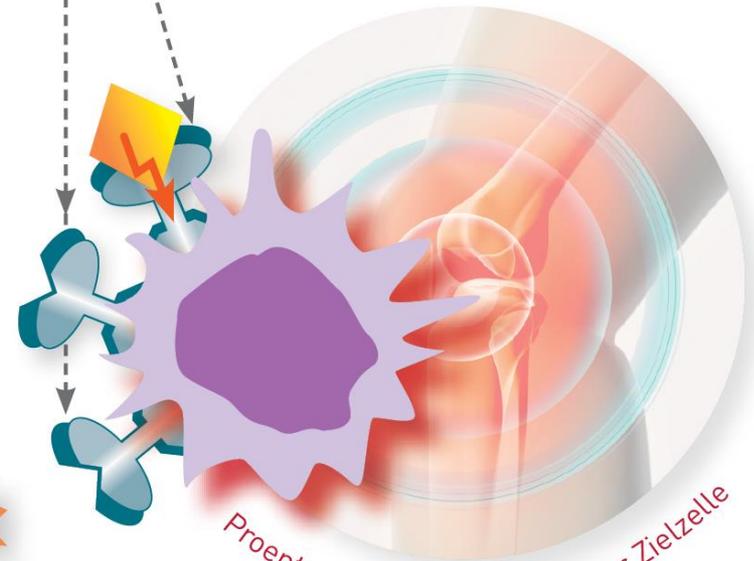
TNF- α



TNF- α -Rezeptor
auf diversen Körperzellen



Infliximab (Remicade®) und
Adalimumab (Humira®) = **TNF-Antikörper**



Proentzündliche Wirkung an der Zielzelle

Zusammenfassung

Entzündungsmediatoren aller drei Entzündungssysteme setzen die Schmerzschwelle herab durch Sensibilisierung der Nocizeptoren

Das ist bei akuter Entzündung protektiv, bei chronischer Entzündung symptomverstärkend

Schmerz kann über feedback-Mechanismen (Substanz P) die Entzündung verstärken

Hemmung der systemischen Entzündung mit individuell wirksamen Präparaten ist eine zusätzliche Therapieoption in der Schmerztherapie

Nächste online-Fortbildung am
4. Juli 2018, 15:00 Uhr

Primär-biliäre Cholangitis

—

eine frühzeitige
Diagnostik verhindert irreversible Schäden

Dr. Brit Kieselbach

Institut für Medizinische Diagnostik Berlin