

Systemische Entzündung und Gefäßinflammation

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.

Was ist mit „Gefäßinflammation“ gemeint ?

Vaskulitis = Entzündung der Blutgefäß-Innenwände

Primäre Form

vom Gefäß ausgehend

z.B. Arteriitis temporalis
Churg-Strauss-Syndrom
Panarteriitis nodosa
Wegener'sche Granulomatose

Sekundäre Form

das Gefäß reagiert bei einer Systemerkrankung mit

- bei spezifischen Autoimmunerkrankungen
- bei Tumorerkrankungen
- Bei Infektionen
- bei systemischer Entzündung

Was ist mit Gefäßinflammation gemeint ?

Vaskulitis = Entzündung der Blutgefäß-Innenwände

Primäre Form

vom Gefäß ausgehend

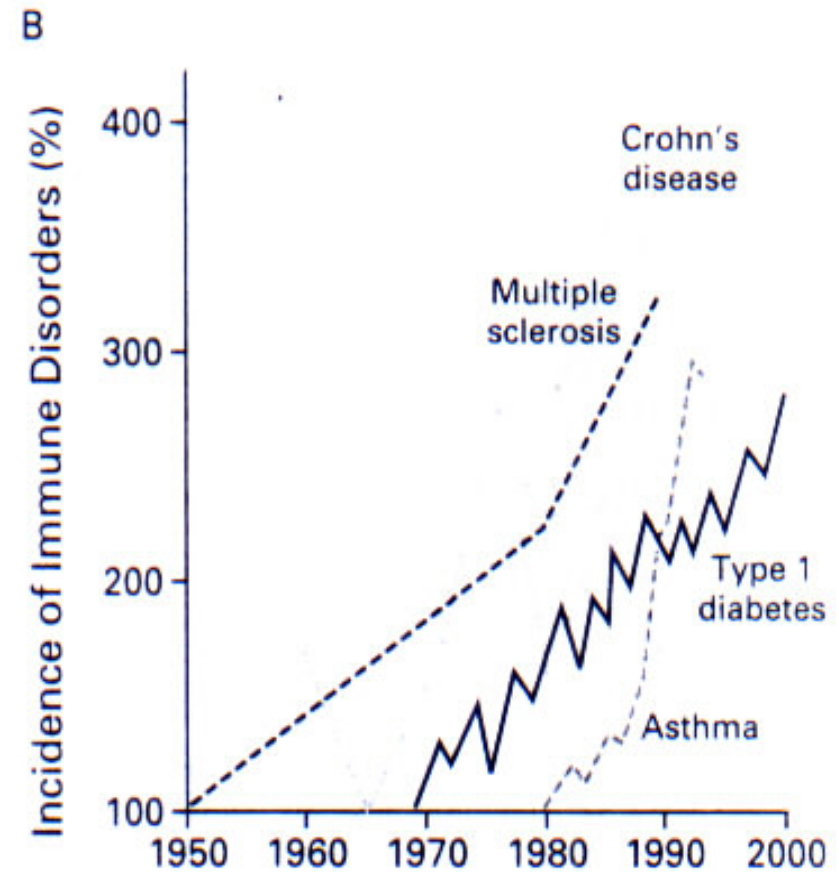
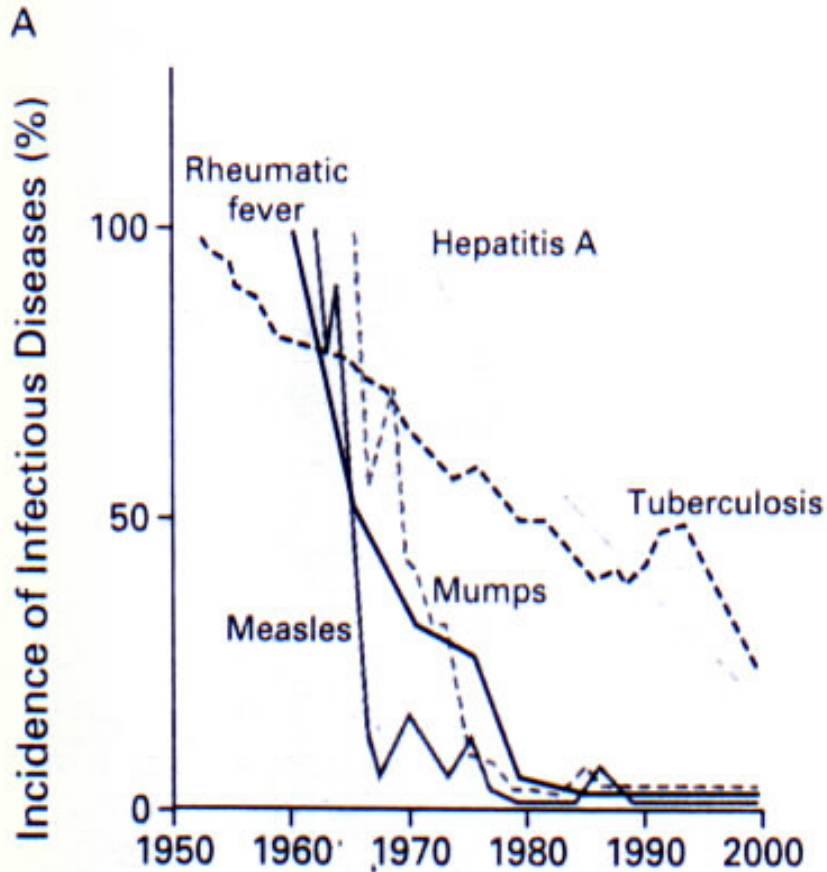
z.B. Arteriitis temporalis
Churg-Strauss-Syndrom
Panarteriitis nodosa
Wegener'sche Granulomatose

Sekundäre Form

das Gefäß reagiert bei einer Systemerkrankung mit

- bei spezifischen Autoimmunerkrankungen
- bei Tumorerkrankungen
- Bei Infektionen
- bei systemischer Entzündung

Chronische Entzündungserkrankungen – die Epidemie des 21. Jahrhunderts ?



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

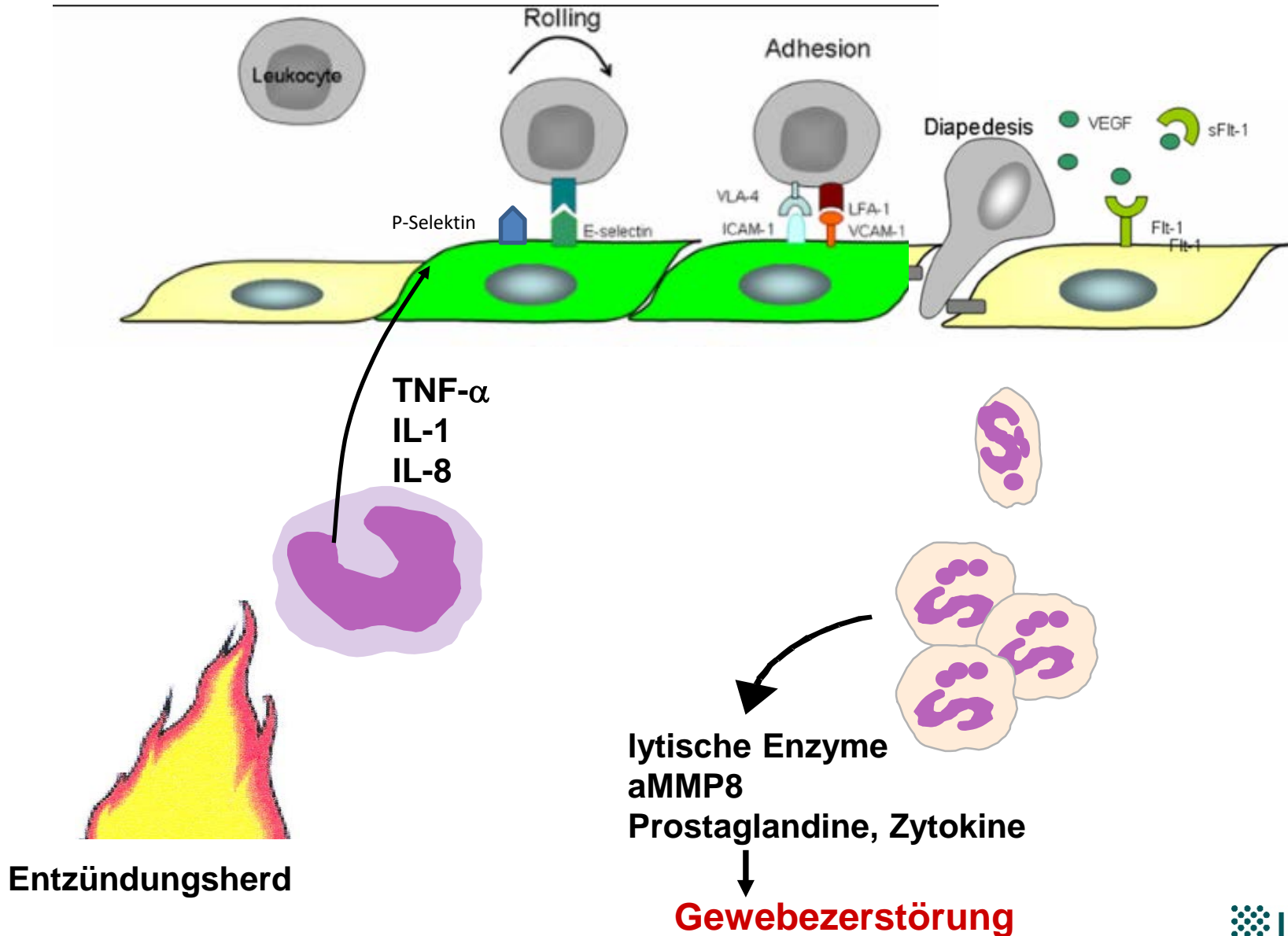
ACTH ↑, Cortisol ↑
Testosteron ↓ Östrogen ↓
Insulinwirkung ↓
Stresseffekte

Gefäßendothel

Adhäsionsmoleküle ↑
Chemotaxis von
Immunzellen

TNF- α
IL-1

Bedeutung der Adhäsionsmoleküle



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

Gefäßendothel

Adhäsionsmoleküle ↑
Chemotaxis von Immunzellen

Arteriosklerose

Beispiele für klinische Symptome durch Mediatoren der „silent inflammation“

Fatigue

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

Infertilität/Libidoverlust

TNF- α , IL-1

Insulinresistenz & Adipositas

TNF- α , IL-1, IL-6

Kataboler Knochenstoffwechsel (Parodontitis, Osteoporose)

IL-1, IL-6, TNF- α

Schmerz (functio laesa)

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

Gefäßinflammation

Lp-PLA₂, MDA-LDL, TNF- α , IL-6, hsCRP

Gefäßentzündung als „Symptom“ bei Immunaktivierung

Akute Entzündung

- biologisch sinnvoll
- Adhäsionsmoleküle ermöglichen Immunzellen den Übertritt ins Gewebe



Kurzzeitig = protektiv

Chronische (subklinische) Entzündung



Gefäßentzündung induziert Sekundärschäden

Arteriosklerose
Plaquebildung
Thromboseneigung
Schlaganfallrisiko

Beispiele für klinische Symptome durch Mediatoren der „silent inflammation“

Fatigue

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

Infertilität/Libidoverlust

TNF- α , IL-1

Insulinresistenz & Adipositas

TNF- α , IL-1, IL-6

Kataboler Knochenstoffwechsel (Parodontitis, Osteoporose)

IL-1, IL-6, TNF- α

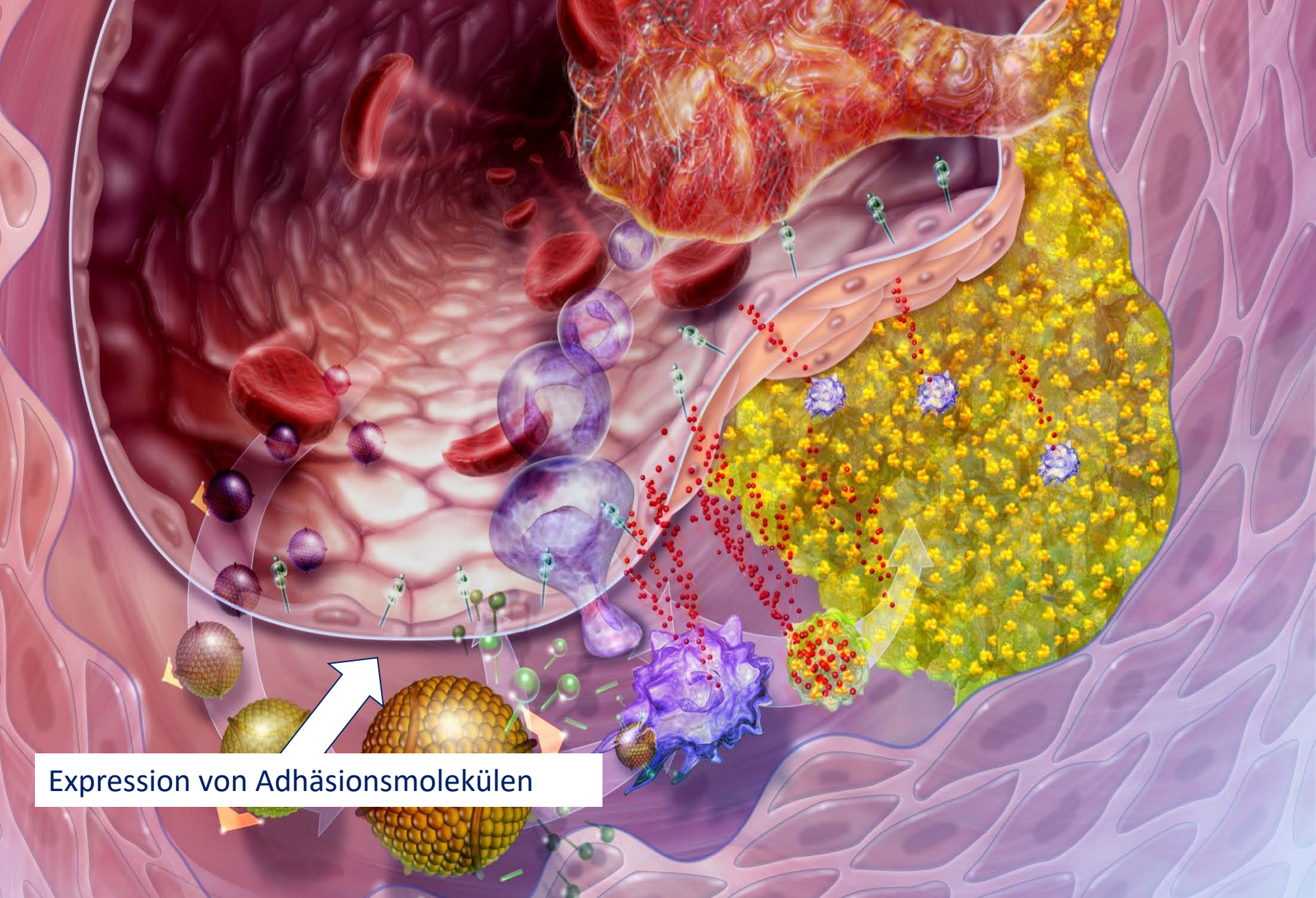
Schmerz (functio laesa)

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

Gefäßinflammation

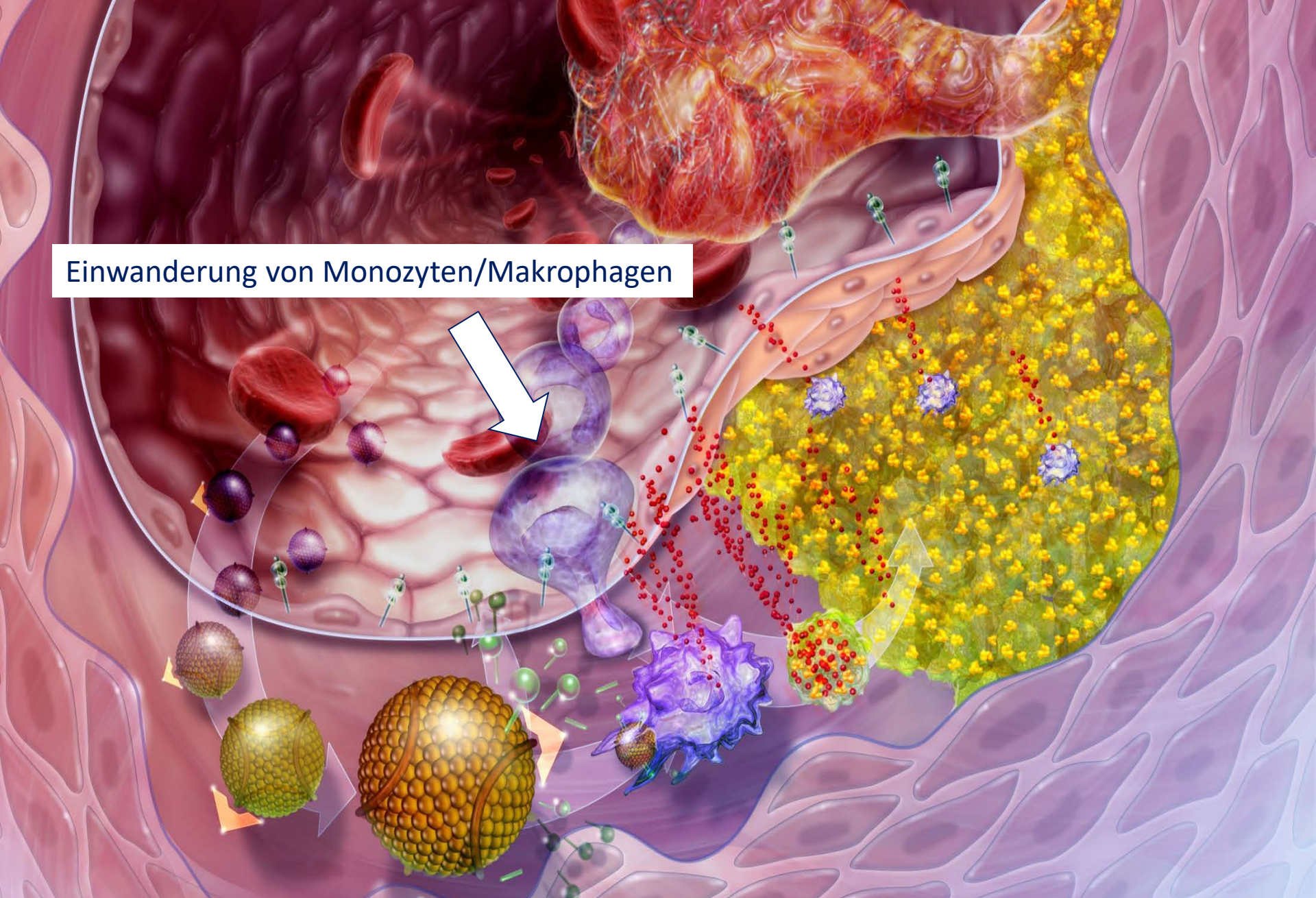
Lp-PLA₂, MDA-LDL, TNF- α , IL-6, hsCRP

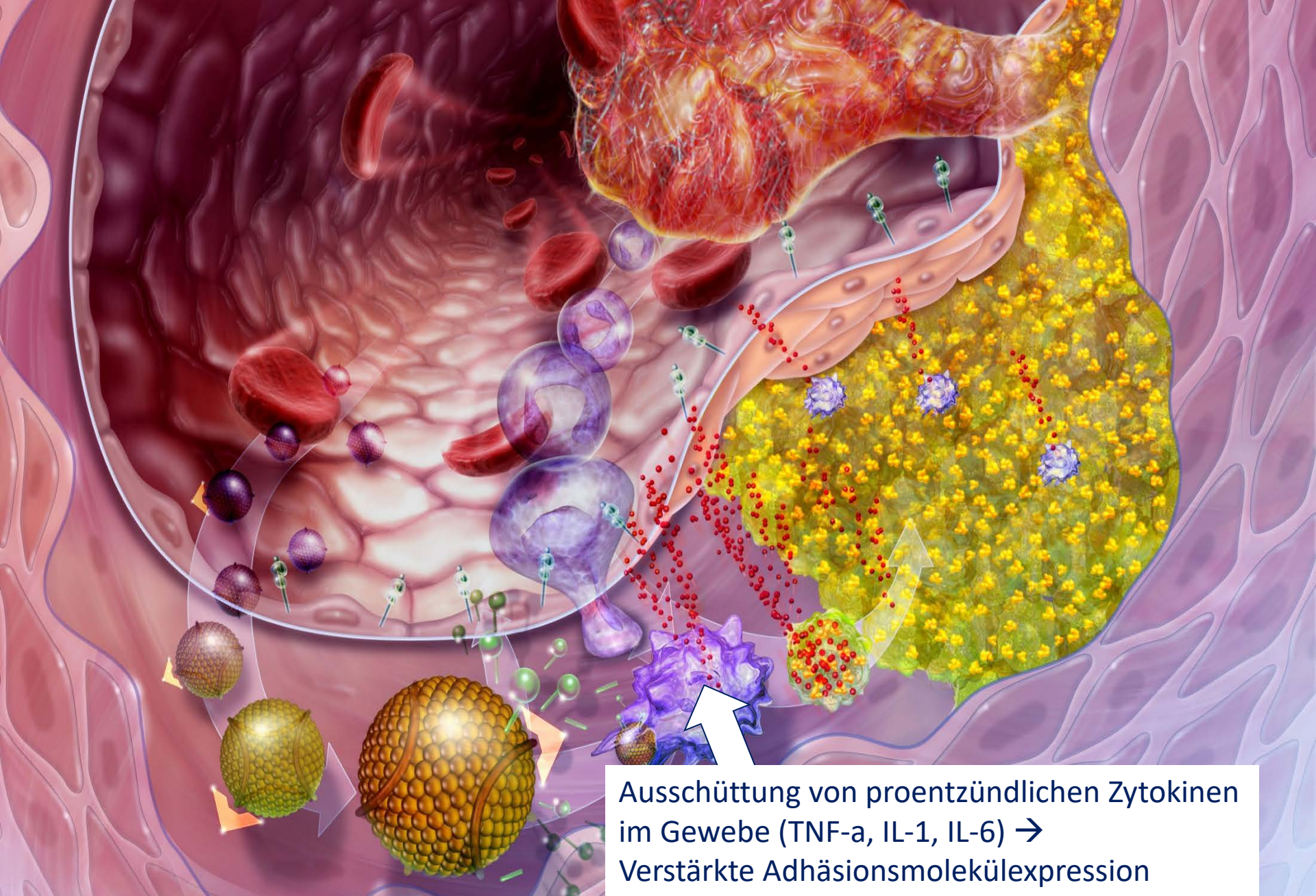
Ablauf der Gefäßinflammation



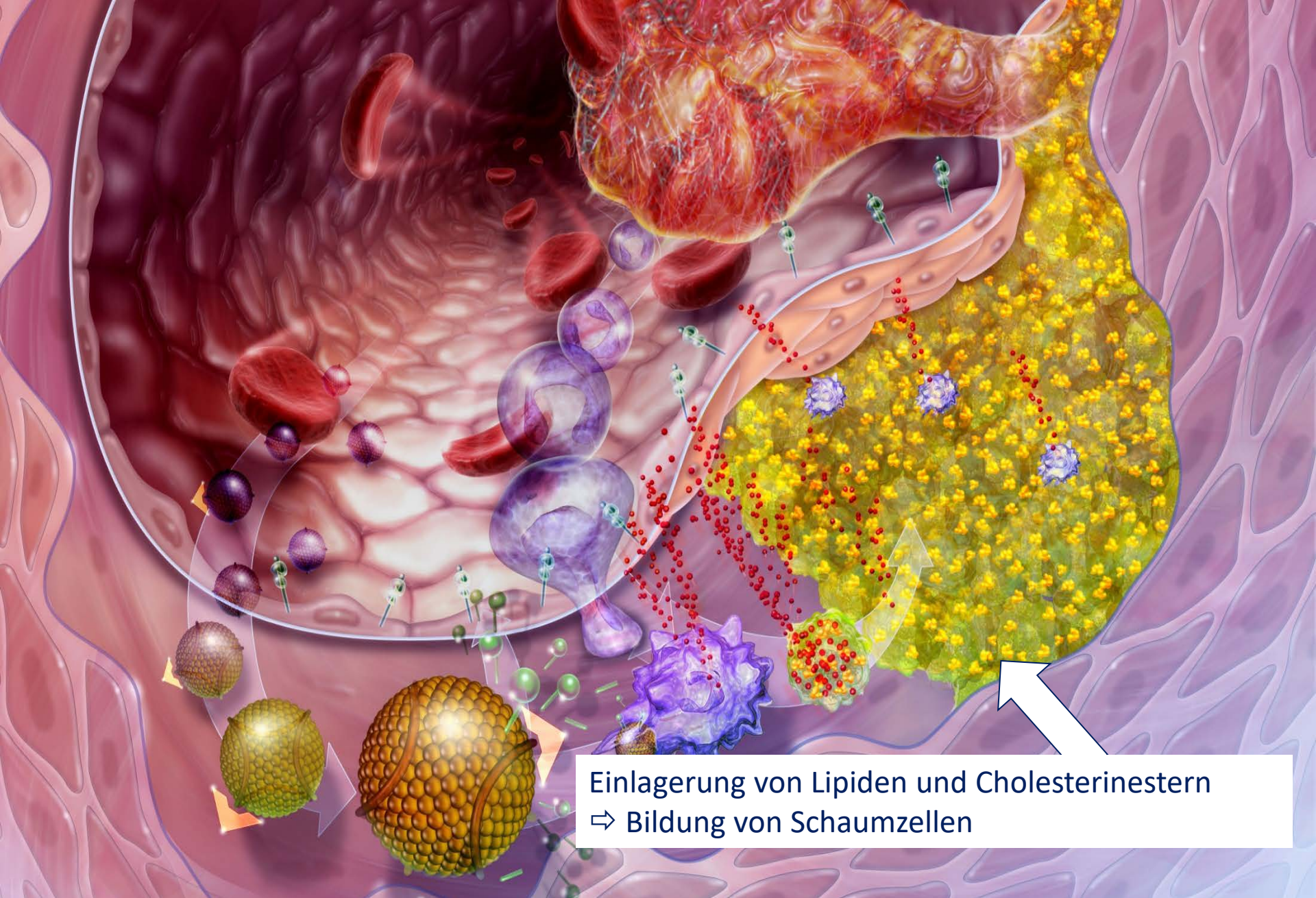
Expression von Adhäsionsmolekülen

Einwanderung von Monozyten/Makrophagen





Ausschüttung von proentzündlichen Zytokinen
im Gewebe (TNF- α , IL-1, IL-6) \rightarrow
Verstärkte Adhäsionsmolekülexpression

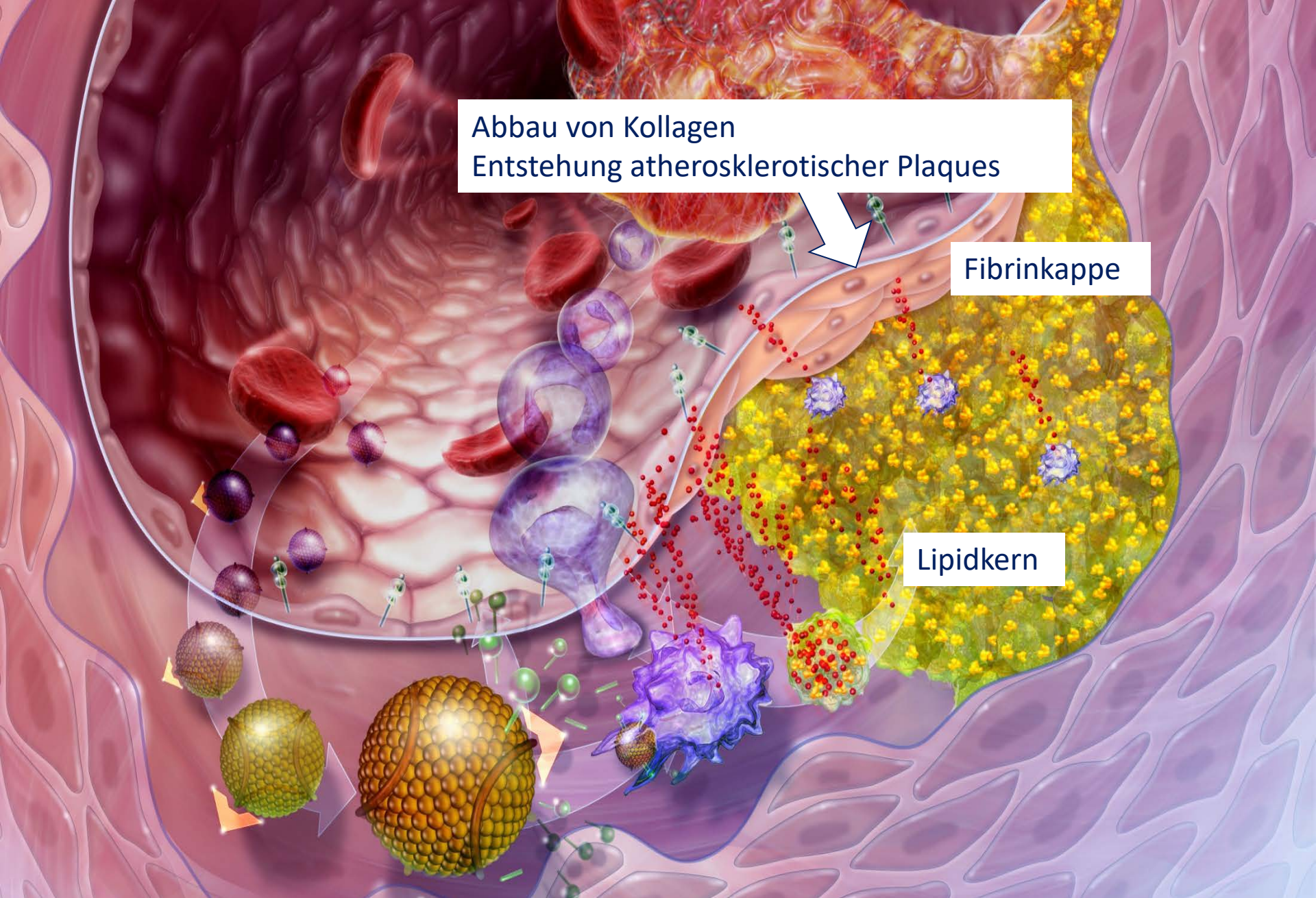


Einlagerung von Lipiden und Cholesterinestern
⇒ Bildung von Schaumzellen

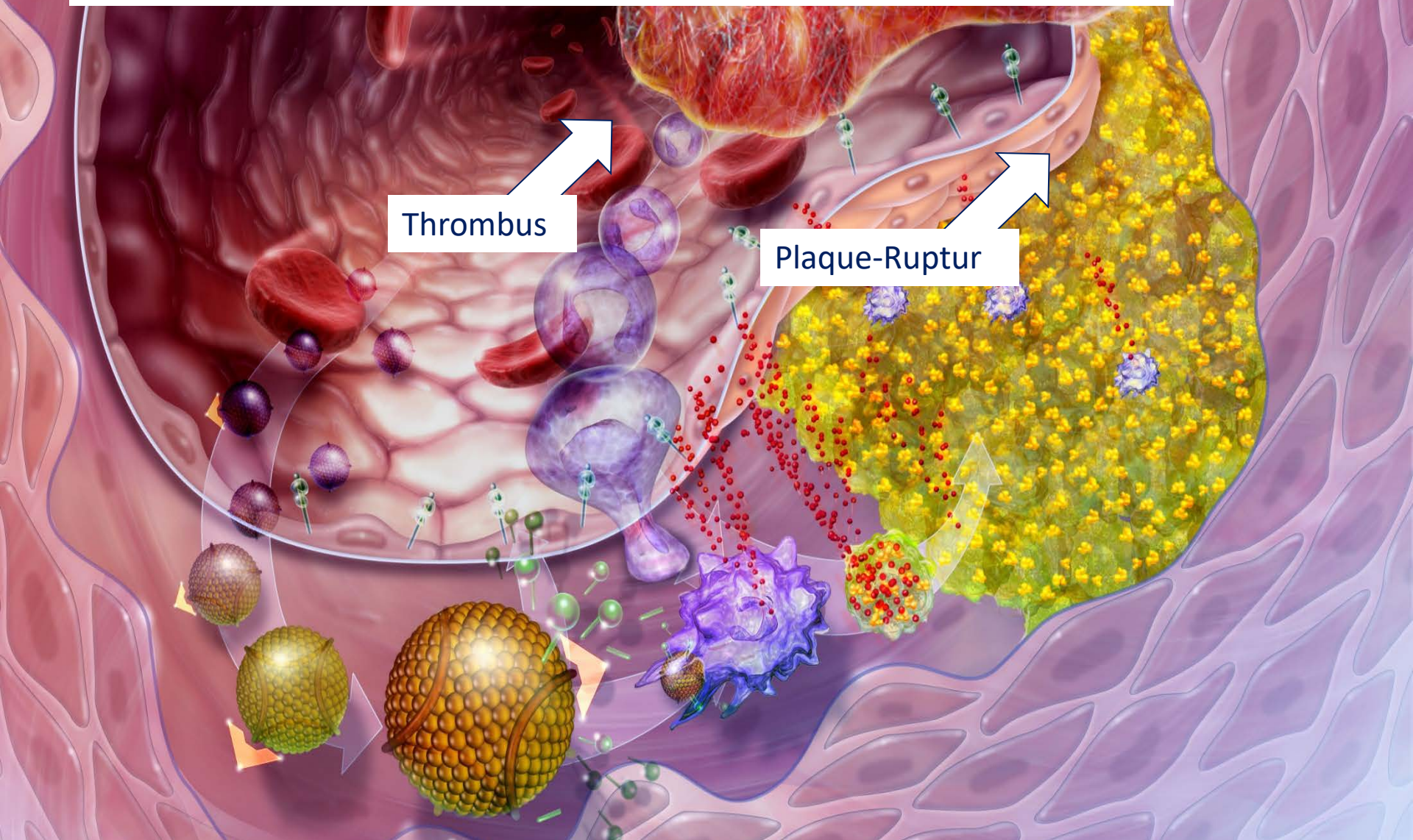
Abbau von Kollagen
Entstehung atherosklerotischer Plaques

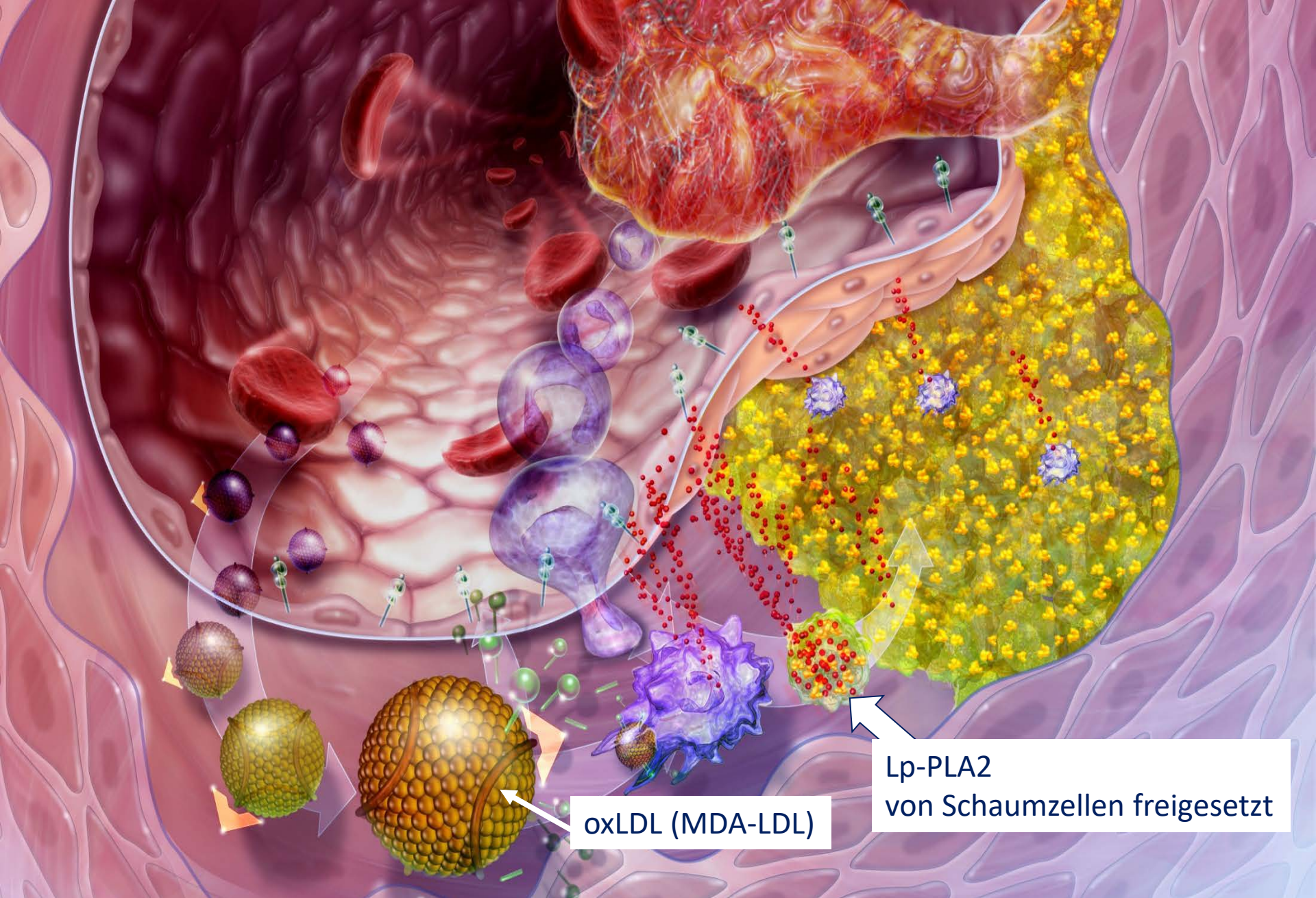
Fibrinkappe

Lipidkern



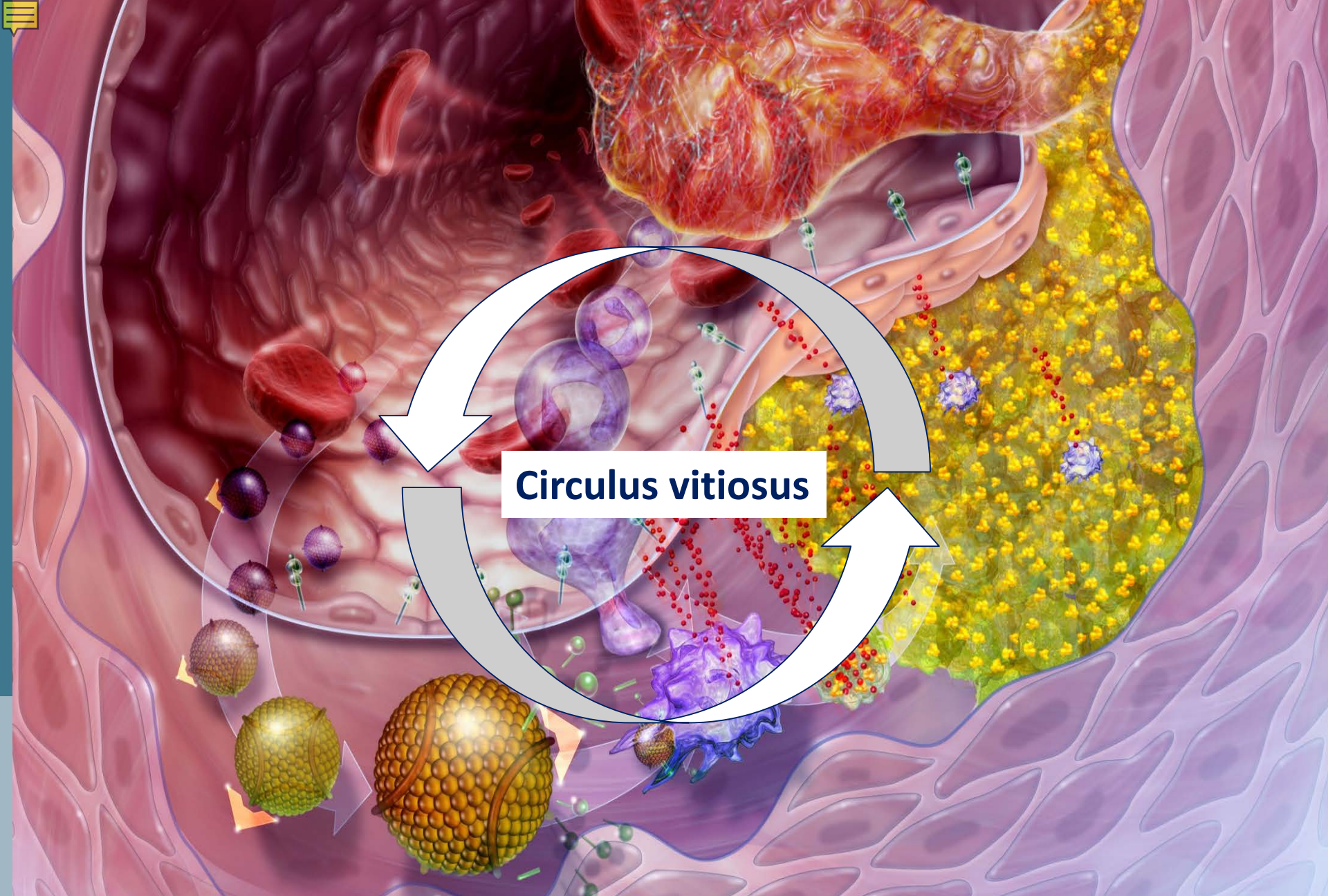
Veränderung der Strömungsverhältnisse (Verengung der Gefäße) verstärkt Endothelschädigung





oxLDL (MDA-LDL)

Lp-PLA2
von Schaumzellen freigesetzt



Circulus vitiosus

Gefäßinflammation

Lp-PLA2, MDA-LDL, TNF- α , IL-6, hsCRP

Untersuchung		Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
TNF-alpha i.S.	(CLIA)	13.4	pg/ml	< 8.1
Interleukin 6 i.S.	(CLIA)	8.5	pg/ml	< 3.8
CRP hoch sensitiv i.S.	(CLIA)	3.44	mg/l	< 3.0
Nachweis einer systemischen Entzündung				
MDA-LDL i.S.	(BIA)	102	U/l	< 35
Erhöhtes MDA-modifiziertes LDL als Hinweis auf eine signifikante Lipidperoxidation als Folge eines oxidativen Stress.				
Lp-PLA2 i.S. (Colorimetrie)		862	U/l	< 560
Erhöhte Lipoprotein-assoziierte Phospholipase A2 (Lp-PLA2)-Aktivität. Dieses spricht für eine endotheliale Entzündung.				

Auffälliger Befund !!!

Gefäßinflammation

Lp-PLA2, MDA-LDL, TNF- α , IL-6, hsCRP

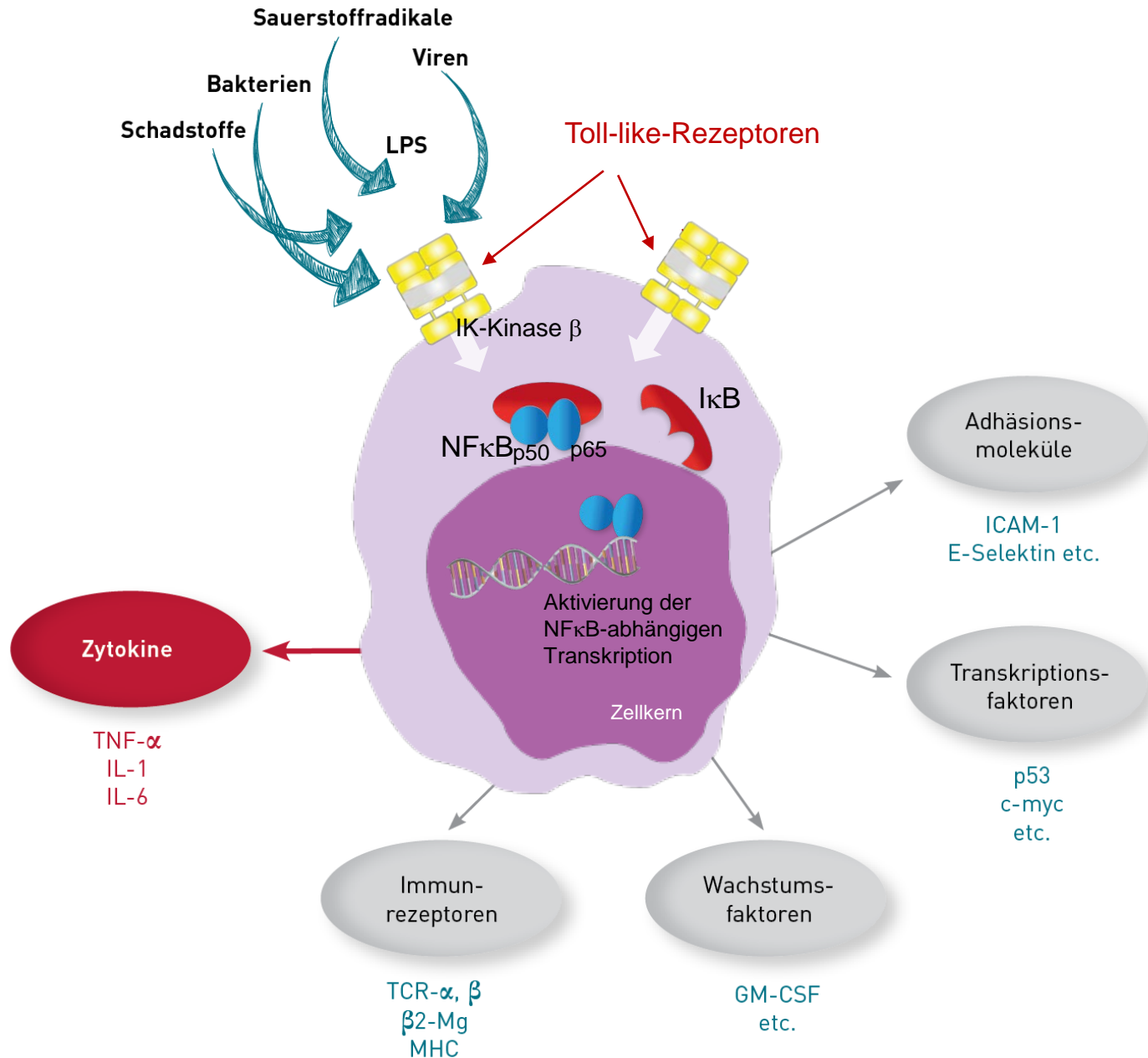
Untersuchung		Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
TNF-alpha i.S.	(CLIA)	13.6	pg/ml	< 8.1
Interleukin 6 i.S.	(CLIA)	6.2	pg/ml	< 3.8
CRP hoch sensitiv i.S.	(CLIA)	1.55	mg/l	< 3.0
Nachweis einer systemischen Entzündung				
MDA-LDL i.S.	(EIA)	22.3	U/l	< 35
Normaler MDA-LDL-Spiegel. Der Befund spricht gegen eine signifikante Lipidperoxidation als Folge eines oxidativen Stress.				
Lp-PLA2 i.S. (Colorimetrie)		423	U/l	< 560
Normale Lipoprotein-assoziierte Phospholipase A2 (Lp-PLA2)- Aktivität. Dieses spricht gegen eine endotheliale Entzündung.				

Leichte systemische Entzündung ohne wesentliche
Gefäßbeteiligung

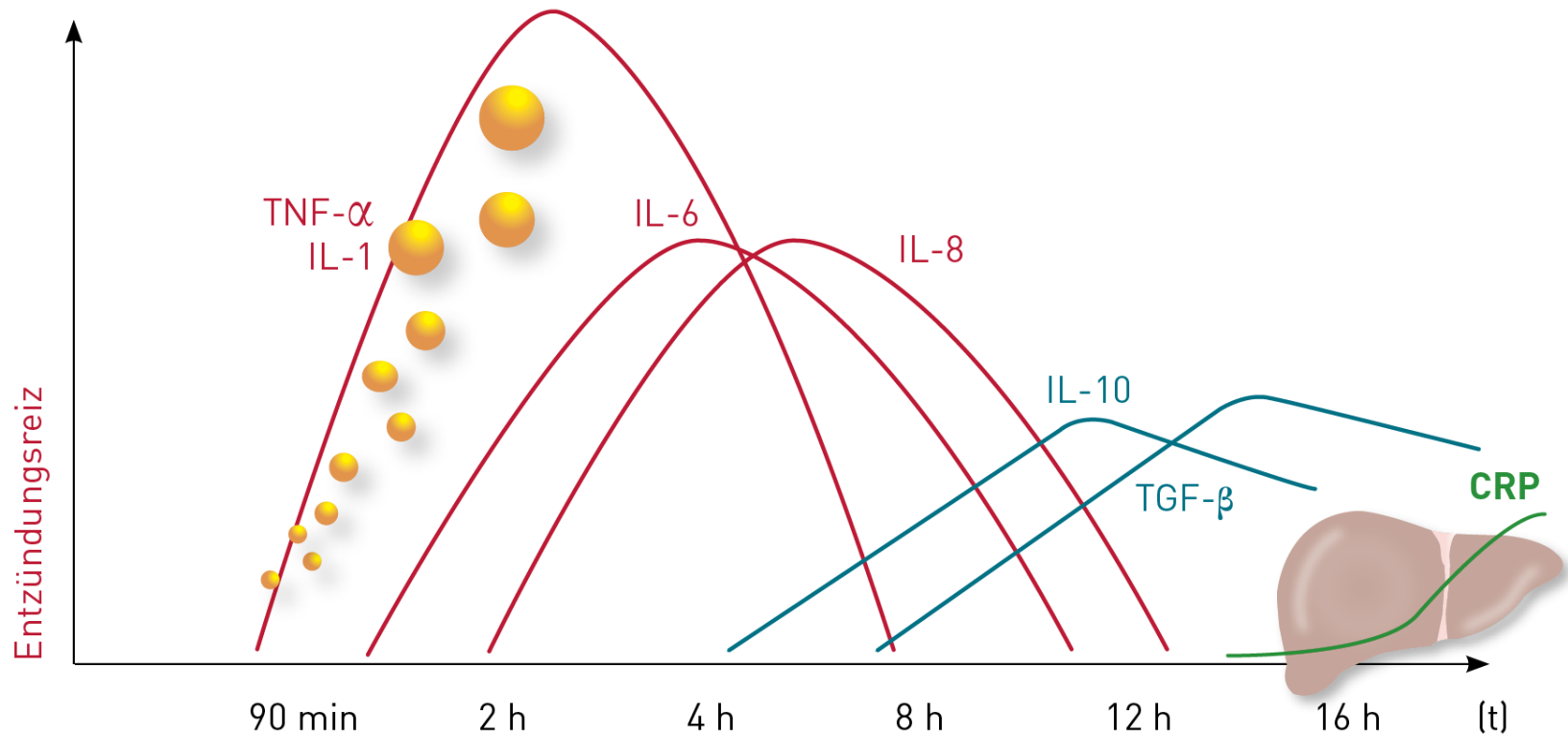
Inflammationsmarker

TNF- α , IL-6, hsCRP

Das „Inflammationsprogramm“



Die Entzündungskaskade



Gefäßinflammation

Lp-PLA2, MDA-LDL, TNF- α , IL-6, hsCRP

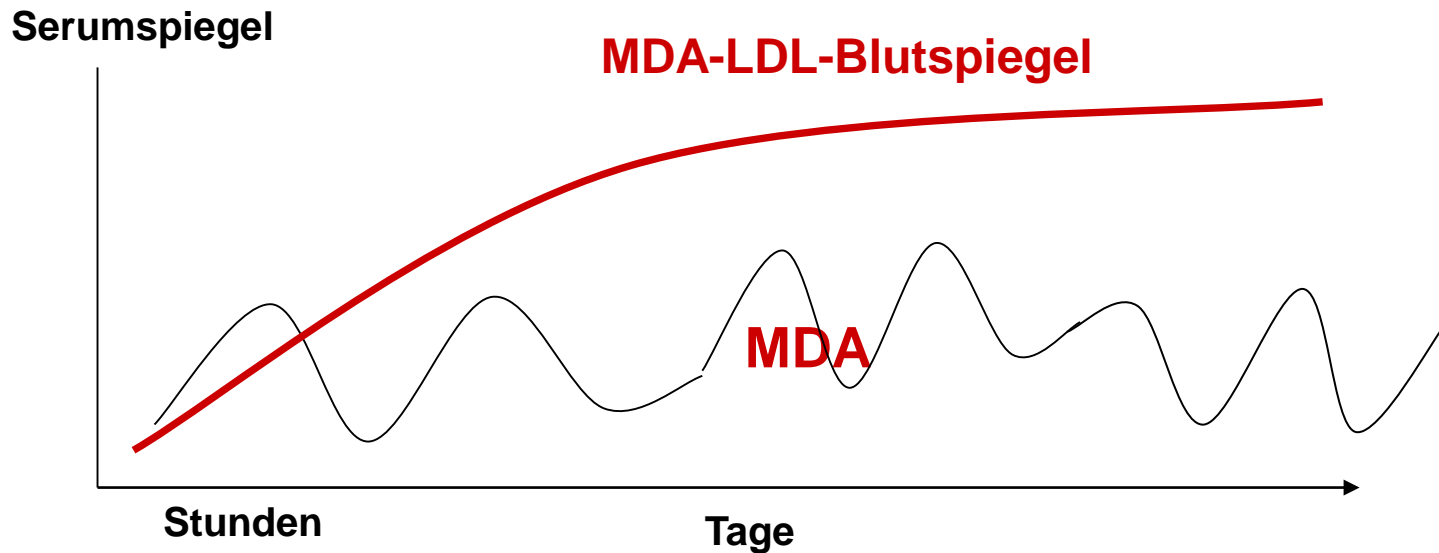
Untersuchung		Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
TNF-alpha i.S.	(CLIA)	13.4	pg/ml	< 8.1
Interleukin 6 i.S.	(CLIA)	8.5	pg/ml	< 3.8
CRP hoch sensitiv i.S.	(CLIA)	3.44	mg/l	< 3.0
Nachweis einer systemischen Entzündung				
MDA-LDL i.S.	(BIA)	102	U/l	< 35
Erhöhtes MDA-modifiziertes LDL als Hinweis auf eine signifikante Lipidperoxidation als Folge eines oxidativen Stress.				
Lp-PLA2 i.S. (Colorimetrie)		862	U/l	< 560
Erhöhte Lipoprotein-assoziierte Phospholipase A2 (Lp-PLA2)-Aktivität. Dieses spricht für eine endotheliale Entzündung.				

MDA-LDL

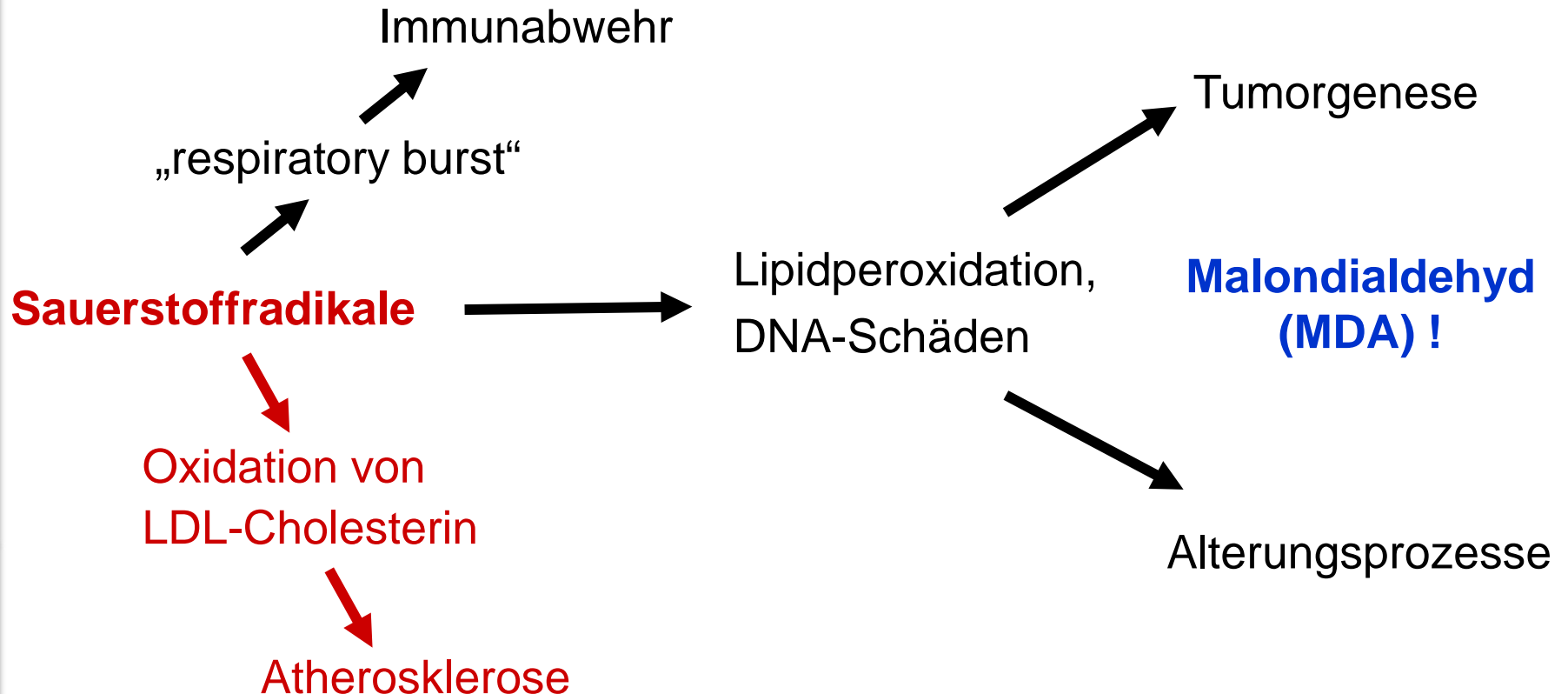
Malondialdehyd (MDA) – modifiziertes LDL
= spezifisches oxidiertes LDL (ox-LDL)

MDA-LDL ist ein stabiler Biomarker für die durch Lipidperoxidation induzierte Malondialdehyd-Belastung

Oxidativer Stress → Malondialdehyd (MDA) → MDA-LDL



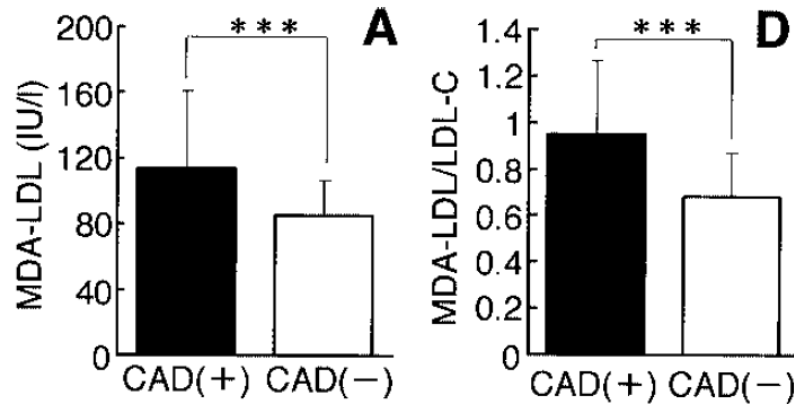
Malondialdehyd (MDA) entsteht bei Lipidperoxidation unter oxidativem Stress



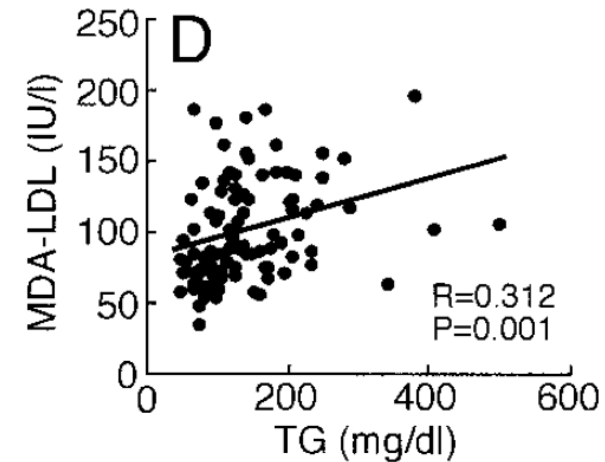
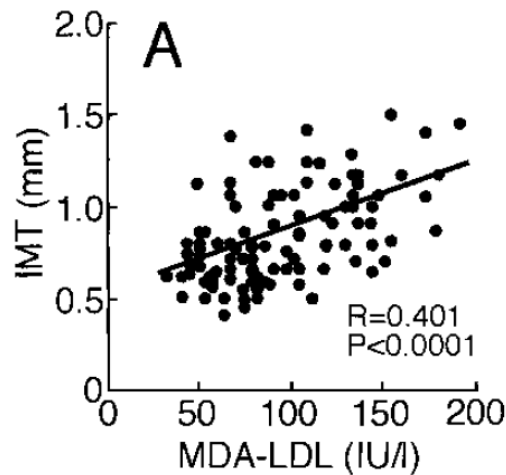
MDA-LDL als Laborparameter für Atherosklerose: mit guter Sensitivität und Spezifität

Parameter	Sensitivität	Spezifität
MDA-LDL	0,64	0,65
Gesamt-Cholesterin	0,43	0,49
LDL	0,47	0,47
HDL	0,68	0,60
Triglyzeride	0,47	0,49
ApoB	0,45	0,53

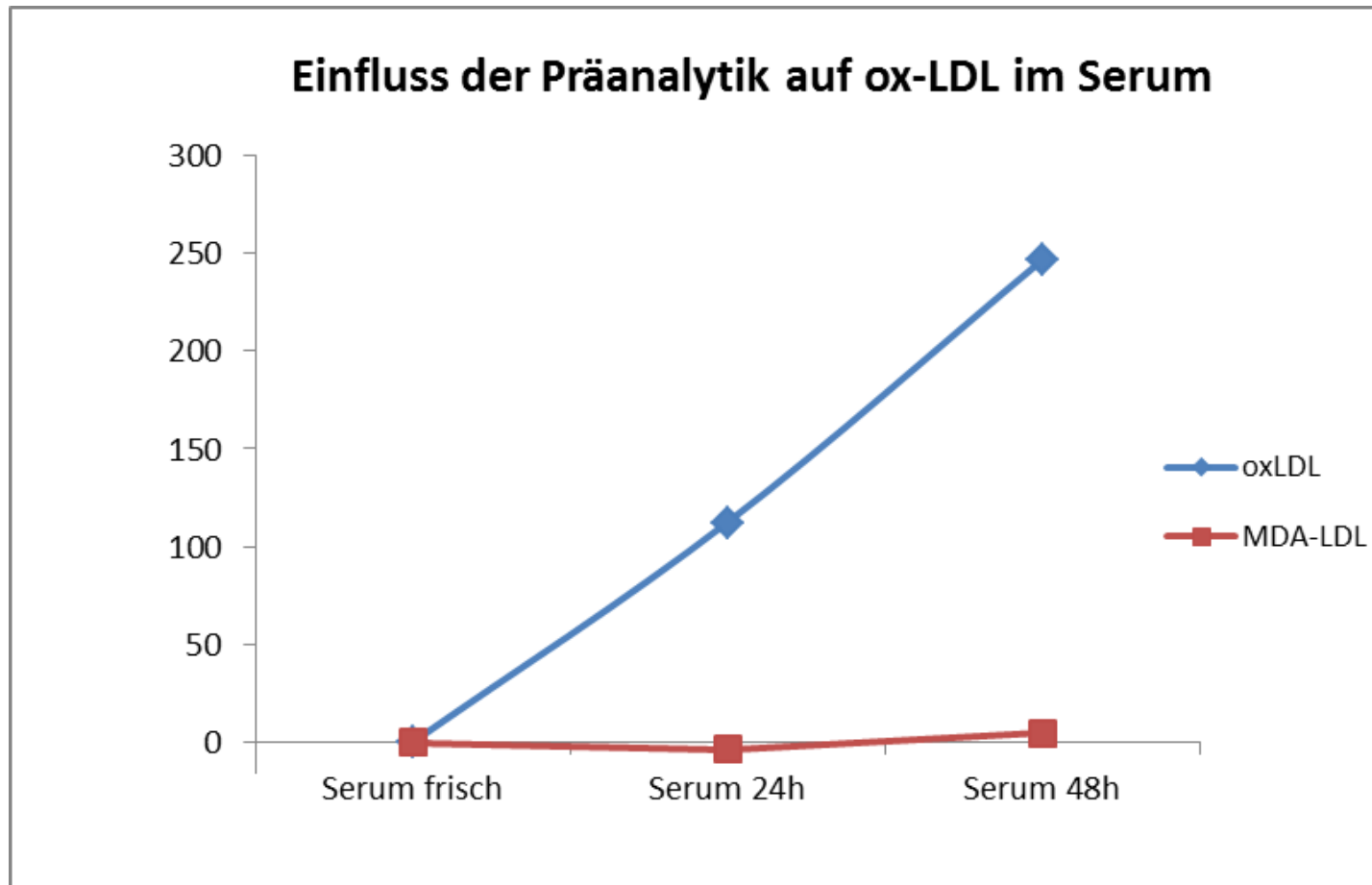
MDA-LDL –Serumspiegel sind bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen signifikant erhöht



MDA-LDL – Serumspiegel korrelieren mit der Intima-Dicke (rechts) und dem Triglyceridspiegel (links)



MDA-LDL ist präanalytisch stabiler als die bisherigen photometrischen (Gesamt-) OxLDL-Analysen



Cave: Beim OxLDL falsch hohe Werte durch Probenlagerung

Gefäßinflammation

Lp-PLA2, MDA-LDL, TNF- α , IL-6, hsCRP

Untersuchung		Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
TNF-alpha i.S.	(CLIA)	13.4	pg/ml	< 8.1
Interleukin 6 i.S.	(CLIA)	8.5	pg/ml	< 3.8
CRP hoch sensitiv i.S.	(CLIA)	3.44	mg/l	< 3.0
Nachweis einer systemischen Entzündung				
MDA-LDL i.S.	(BIA)	102	U/l	< 35
Erhöhtes MDA-modifiziertes LDL als Hinweis auf eine signifikante Lipidperoxidation als Folge eines oxidativen Stress.				
Lp-PLA2 i.S. (Colorimetrie)		862	U/l	< 560
Erhöhte Lipoprotein-assoziierte Phospholipase A2 (Lp-PLA2)-Aktivität. Dieses spricht für eine endotheliale Entzündung.				

Lp-PLA₂

Lipoprotein-assoziierte Phospholipase A2

Lp-PLA₂

von Schaumzellen in atherogenen Plaques ausgeschüttet

Gefäß-spezifisch, d.h. nur bei Gefäßentzündung erhöht

Nicht nur Epiphänomen, sondern Lp-PLA₂ zeigt eigene pro-entzündliche Wirkung

Entzündungsfördernd durch Hydrolyse von oxidiertem LDL zu Lysophosphatidylcholin und oxidierten Fettsäuren

⇒ proinflammatorische Funktion

⇒ Verstärkung der Gefäßentzündung

Gefäßinflammation

Lp-PLA2, MDA-LDL, TNF- α , IL-6, hsCRP

Untersuchung		Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
TNF-alpha i.S.	(CLIA)	13.4	pg/ml	< 8.1
Interleukin 6 i.S.	(CLIA)	8.5	pg/ml	< 3.8
CRP hoch sensitiv i.S.	(CLIA)	3.44	mg/l	< 3.0
Nachweis einer systemischen Entzündung				
MDA-LDL i.S.	(BIA)	102	U/l	< 35
Erhöhtes MDA-modifiziertes LDL als Hinweis auf eine signifikante Lipidperoxidation als Folge eines oxidativen Stress.				
Lp-PLA2 i.S. (Colorimetrie)		862	U/l	< 560
Erhöhte Lipoprotein-assoziierte Phospholipase A2 (Lp-PLA2)-Aktivität. Dieses spricht für eine endotheliale Entzündung.				

Zusammenfassung

Bei akuter Entzündung sind die Pathomechanismen der Gefäßinflammation notwendig, weil die Immunzellen die Gefäßwand überwinden müssen

Bei chronischer Entzündung stellt sie die pathogenetische Grundlage der Arteriosklerose dar

Lp-PLA2, MDA-LDL und die systemischen Entzündungsmarker TNF- α , IL-6 und hsCRP dienen der Einschätzung der Gefäßinflammation

Nächste online-Fortbildung am
26. September 2018, 15:00 Uhr

Wie wirken immunstimulierende Präparate?

Wie kann man den Therapieerfolg messen?

Dr. Volker von Baehr
Institut für Medizinische Diagnostik Berlin