

Fatal Attraction

Immunreaktionen gegen das Selbst: Das komplexe Geschehen einer Autoimmunreaktion

» Was uns
am Leben erhält,
kann uns
auch krank machen. «

*Friedrich Hebbel (1813–1863)
Deutscher Dramatiker und Lyriker*

Dr. med. univ. Uta Santos-König

Autoimmunerkrankungen sind das Endstadium einer Entwicklung, an der die unterschiedlichsten Faktoren beteiligt sind und die sich als chronisch entzündliche Erkrankung eines Organs, Organsystems oder gesamter Organsysteme manifestiert. Einer Autoimmunkrankheit liegt immer eine Störung zugrunde, bei der die Toleranz gegenüber dem eigenen Gewebe verloren geht. Ausgehend von einer genetischen Disposition können Trigger – wie Viren, Umweltbelastung, eine erhöhte Darmpermeabilität, Nährstoffmangel oder auch besonders einschneidende lebensgeschichtliche Ereignisse – dazu beitragen, dass das Immunsystem sich gegen körpereigene Zellen richtet. Die konsekutiven Entzündungsprozesse verlängern die fehlgeleitete Immunreaktion und führen zu Funktionsverlusten und damit zu entsprechenden Symptomen.



Dr. med. univ. Uta Santos-König

Dr. Santos-König hat sich in ihrer Privatpraxis in Wien auf individualisierte Allgemeinmedizin und Psychotherapie spezialisiert. Zu den Schwerpunktthemen zählen die vielen Facetten der Autoimmunerkrankungen, denen am besten mit individuell angepassten Behandlungskonzepten zu begegnen ist. Dabei steht nicht das Symptom im Vordergrund, sondern der Patient im Sinne einer ganzheitsmedizinischen Betrachtungsweise. Folgerichtig hat sich Dr. Santos-König auch mit der Behandlungsmethodik von Dr. Cicero Coimbra befasst und ist zertifizierte Protokollärztin.

Uta Santos-König ist Mutter dreier erwachsener Kinder. Sie lebt in Wien und freut sich auch ohne Hobbies ihres Lebens.

Autoimmunerkrankungen sind chronisch entzündliche Prozesse, die sich gegen körpereigene Strukturen richten. Man geht davon aus, dass ca. 5 bis 8 % der Bevölkerung von den ungefähr 80 bis 100 verschiedenen Autoimmunerkrankungen betroffen sind. In den letzten 30 Jahren wurde weltweit eine kontinuierliche Steigerung von durchschnittlich 19 % der Erkrankungsfälle verzeichnet⁽¹⁾. Interessanterweise sind arabische Länder überdurchschnittlich betroffen.

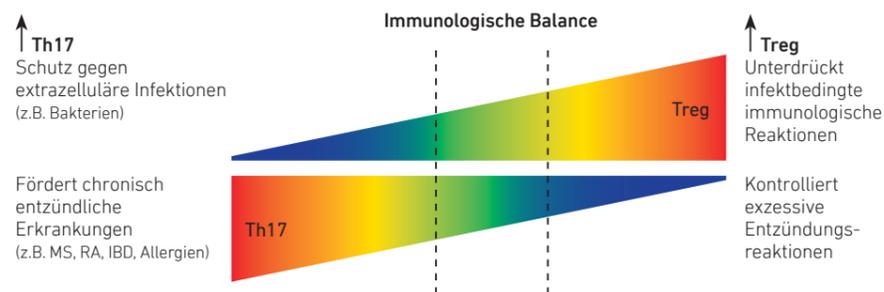
Trotz vielfältiger system- und organspezifischer Ausprägungen sind Autoimmunerkrankungen in der Medizin unter einem eigenständigen Krankheitsgebiet zusammengefasst. Der Formenkreis dieser Erkrankungen ist durch eine Fehlkommunikation der immunologisch aktiven Zellen gekennzeichnet, wodurch das Immunsystem eine Abwehrreaktion gegen körpereigene Antigene entwickelt.

Ein Blick auf die Immunzellen

Die Fehlleitung der hochkomplexen Abwehr beginnt mit der Zellgruppe der B-Lymphozyten. Sie erkennen bestimmte Oberflächenproteine als Antigene und setzen die immunologische Reaktion in Gang, indem sie kurzlebige Plasmablasten und Plasmazellen dazu bringen, an ihrer Oberfläche die gegen körpereigene Zellen gerichteten Autoantikörper zu sezernieren. Zytotoxische T-Zellen attackieren die mit Autoantikörpern gekennzeichneten Zellen und schütten proinflammatorische Zytokine aus. T-Helferzellen, vor allem vom Typ Th1 und Th17, locken Fresszellen an. Außerdem produzieren sie freie Radikale, die an der Abwehr beteiligt sind. Die dadurch entstehende massive lokale Entzündungsreaktion schädigt die Zellen, Gewebe und Organe und löst die Autoimmunerkrankung aus.

Den Th1- und Th17-Helferzellen stehen normalerweise die regulatorischen T-Zellen (Treg) gegenüber, die für die Unterdrückung der Immunreaktion verantwortlich sind. Weitere T-Zellen (Th2) kontrollieren die Produktion der Antikörper und können dadurch die Immunreaktion sowohl verstärken als auch abschwächen. Das Gleichgewicht zwischen Th1 und Th17 auf der einen Seite und Th2 und Treg auf der anderen Seite wird als der Schlüssel normal verlaufender Immunreaktionen angesehen (Abb. 1). Autoimmunerkrankungen sind durch eine Dysbalance zugunsten der Th17-Zellen gekennzeichnet, was mit einer erhöhten Anflutung von proinflammatorischen Zytokinen, wie IL-17A, IL-17F, IL-21, TNF- α und IL-22, einhergeht. Hohe Konzentrationen von IL-17 sind beispielsweise bei Multipler Sklerose, Rheumatoider Arthritis, Psoriasis und entzündlichen Darmerkrankungen nachgewiesen⁽²⁾.

Abb. 1: Das Verhältnis von Th17-Helferzellen und regulatorischen T-Zellen (Treg) beeinflusst die immunologischen Reaktionen bei Autoimmunerkrankungen und Infektionen
(adaptiert aus Hoe et al. 2017⁽²⁾)



Formenkreis Autoimmun

Die Autoimmunreaktion beginnt wie beschrieben mit der Produktion der Autoantikörper. Sie leiten die immunologischen Folgeprozesse ein, welche wiederum durch Entzündungsgeschehen gekennzeichnet sind. Die Entzündungen sind entweder organspezifisch oder systemisch. Die Autoimmunhepatitis oder Hashimoto-Thyreoiditis sind Beispiele, bei denen sich die immunologische Reaktion selektiv gegen ein Organ richtet. Dagegen gehen systemische Erkrankungen mit weitläufigen entzündlichen Reaktionen einher, die Teile des Organismus betreffen, aber keinem spezifischen Organ zuzuordnen sind. Rheumatoide Arthritis (AR) oder systemischer Lupus erythematoses (SLE) zählen zu letzterer Gruppe.

Eine Übersicht über einige der wichtigsten Autoimmunerkrankungen gibt Tabelle 1. Es sind zudem Misch- und Übergangsformen dieser Krankheitsausprägungen bekannt, was die Diagnose in der Praxis oft erheblich erschwert.

Tab. 1: Übersicht und Beispiele von organspezifischen und systemischen Autoimmunerkrankungen

(adaptiert aus www.imd-berlin.de/spezielle-kompetenzen/autoimmunerkrankungen.html)

Beispiele für Organspezifische Autoimmunerkrankungen:

Multiple Sklerose (gegen Myelinscheide der Nervenfasern)
Diabetes mellitus Typ 1 (gegen Inselzellen der Bauchspeicheldrüse)
Colitis ulcerosa (gegen die Darmschleimhaut)
Myasthenia gravis (gegen Acetylcholin-Rezeptoren an motorischen Endplatten)
Autoimmunhepatitis (gegen Membran der Leberzellen)
Pemphigus vulgaris (gegen die oberste Hautschicht, Autoimmundermatose)
Morbus Basedow (gegen TSH-Rezeptoren der Schilddrüse)
Hashimoto-Thyreoiditis (gegen die Schilddrüse)

Beispiele für Systemische Autoimmunerkrankungen: (Erkrankungen des entzündlich-rheumatischen Formenkreises)

Rheumatoide Arthritis (chronische Polyarthritis, „Gelenkrheuma“)
Lupus erythematoses (Reaktionen gegen zahlreiche Organe)
Polymyositis (Entzündung der Muskulatur)
Sjögren-Syndrom (gegen exokrine Drüsen)
Sklerodermie (Bindegewebsverhärtung von Haut, Gefäßen und inneren Organen)
Systemische Vaskulitiden (Entzündung der Gefäße)
Anti-Phospholipid-Syndrom (Störung in der Blutgerinnung)

Beachtenswerte Faktoren

Die Ursachen zu bestimmen, die letztlich zum Ausbruch einer Autoimmunerkrankung führen, gleicht der Suche nach der sprichwörtlichen Nadel im Heuhaufen. Das vielschichtige Zusammenwirken der genetischen Disposition mit einem oder mehreren Triggerfaktoren, das die Autoimmuntoleranz gegenüber körpereigenen Strukturen aufhebt, ist nur schwer zu erfassen. Allerdings kann die Kenntnis über mögliche Faktoren bei einer frühzeitigen Diagnose und bei der Therapieentscheidung helfen und so im günstigsten Fall den Krankheitsverlauf verbessern.

Genetische Disposition

Auf der Suche nach den Ursachen stehen genetische Varianten an erster Stelle. Es wurden bereits Genpolymorphismen identifiziert, die die Ausbildung einer Autoimmunreaktion beeinflussen. Hashimoto- und Morbus-Basedow-Patienten haben beispielsweise genetische Abweichungen an genau den Allelen, die für Zytokin-sezernierende Th17-Zellen verantwortlich sind⁽³⁾. Das begünstigt die oben beschriebenen immunologischen Dysbalancen zwischen Th17 und Treg.

Auch die Vitamin-D-Sensitivität, also die individuelle Reaktion der Vitamin-D-Rezeptoren auf das Anfluten von Vitamin D und die nachgeschalteten immunologischen Prozesse, hat eine genetische Komponente⁽⁴⁾. Für eine steigende Zahl von Autoimmunerkrankungen sind mittlerweile genetische Anomalien im Vitamin-D-Stoffwechsel nachgewiesen⁽⁵⁾. Hohe Vitamin-D-Dosierungen stimulieren wiederum die regulatorischen T-Zellen (Treg), die die überschießende Aktivität der Th17-Zellen abschwächen können⁽⁶⁾.

Die Psycho-Neuro-Endokrino-Immuno-Achse

Die Psycho-Neuro-Endokrino-Immunologie befasst sich mit den Interaktionen von Nervensystem, Hypophyse und Nebennieren mit dem Immunsystem. Botenstoffe – wie Hormone, Neuropeptide, Neurotransmitter und Zytokine – regeln das Zusammenspiel. So docken Neuropeptide an die Rezeptoren von Immunzellen an und stimulieren oder unterdrücken deren Aktivität. Bei Rheumatoider Arthritis beispielsweise aktivieren die proinflammatorischen Zytokine die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (Stressachse). Folglich sind bei Rheumatikern entzündungsfördernde Hormone, wie Östrogen und Prolaktin, erhöht und immunsuppressive Hormone wie Glucocorticoide erniedrigt⁽⁷⁾. Neben der epigenetischen Ausprägung und anderen Faktoren beeinflusst auch intensiver Stress diese Regelkreise und kann eine Autoimmunreaktion auslösen⁽⁸⁾.

Östrogen als Risikofaktor

Unter besonderer Beachtung stehen die Sexualhormone. Östrogen (17 β -Estradiol) spielt im Immunsystem generell und somit auch bei Autoimmunerkrankungen eine zentrale Rolle. Das Hormon reguliert unter anderem die Expression zahlreicher Gene in B- und T-Zellen, Mastzellen, dendritischen Zellen, Makrophagen und NK-Zellen. Studien zeigten auch, dass der Östrogenspiegel die DNA-Methylierungsmuster in Immunzellen beeinflusst. Infolge der östrogenabhängigen Genaktivität weisen Frauen eine generell robustere und reaktionsfreudigere Immunabwehr auf als Männer. Allerdings reagiert das weibliche Immunsystem auch aggressiver auf Autoantikörper⁽⁹⁾, was sich in Zahlen fassen lässt: Statistisch sind Frauen bis zu 10-mal häufiger von Autoimmunerkrankungen betroffen als Männer⁽¹⁰⁾.

Gestörte Darmbarriere

Die Beteiligung von Mikrobiom und Darmmukosa an Störungen der immunologischen Funktionen ist seit Längerem bekannt⁽¹¹⁾. Als pathogenetische Faktoren von Autoimmunreaktionen spielen sowohl die Barrierefunktion der intestinalen Mukosa als auch die bakterielle Besiedelung tragende Rollen. Für die meisten Autoimmunerkrankungen sind Dysbiosen des Mikrobioms und eine erhöhte Durchlässigkeit der Mukosa (Leaky Gut) nachweisbar⁽¹²⁾. Die gesteigerte Permeabilität erlaubt das unkontrollierte Eindringen von Allergenen, Toxinen und Bakterien in den Blutkreislauf, woraus sich, bei Vorliegen weiterer Voraussetzungen, die Autoimmunreaktion entwickeln kann. Das Einbeziehen entsprechender Maßnahmen zur Wiederherstellung der intestinalen Integrität sollte deshalb sinnvollerweise die erkrankungsspezifische Behandlung begleiten.

Molekulare Mimikry

Der Kontakt des Immunsystems mit einer Reihe von Mikroorganismen kann eine Autoimmunerkrankung triggern. Für einige Viren- und Bakterien-Peptide, deren Aminosäuremuster menschlichen Proteinstrukturen ähneln, ist der Zusammenhang bereits eindeutig nachgewiesen. Die sogenannte molekulare Mimikry – also die evolutionär bedingte Fähigkeit mancher Mikroorganismen, die Strukturen ihrer Proteine teilweise an jene ihres Wirtes anzugleichen, um seine Immunabwehr zu unterlaufen – führt dazu, dass das Immunsystem gegen eigene Strukturen vorgeht und eine entsprechende Autoimmunreaktion auslöst⁽¹³⁾. Ein Zusammenhang zwischen einer Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus und Lupus erythematoses oder Multipler Sklerose gilt als wahrscheinlich⁽¹⁴⁾. Die Autoimmun-Enzephalitis geht häufig mit einer vorangegangenen Herpes-simplex-Infektion einher⁽¹⁵⁾. Das Guillain-Barré-Syndrom, eine akute autoimmunologische Entzündung des peripheren Nervensystems, kann durch eine bakterielle Infektion mit *Campylobacter jejuni* getriggert werden, dessen Strukturen den menschlichen Gangliosiden gleichen⁽¹⁶⁾.

Mikronährstoffmangel

Bei Autoimmunerkrankungen liegt ein besonderes Augenmerk auf Vitamin D. Cholecalciferol initiiert eine Reihe von immunologischen Abläufen. Von Interesse ist in diesem Fall – wie bereits oben beschrieben – die Stimulierung der regulatorischen T-Zellen (Tregs) als Gegenspieler der Th17-Zellen⁽¹⁷⁾. Korrelationen zwischen einem erniedrigten Vitamin-D-Status und

Autoimmunerkrankungen sind nachgewiesen. Eine Metaanalyse zeigt, dass erniedrigte Vitamin-D-Werte und Vitamin-D-Mangel mit Hashimoto-Thyreoiditis einhergehen⁽¹⁸⁾. Auch die Multiple Sklerose steht in engem Zusammenhang mit Vitamin D. Hier verdichten sich die Hinweise, dass eine genetisch bedingte Störung im Vitamin-D-Metabolismus das Risiko für die Erkrankung erhöht. MS-Patienten profitieren in jedem Fall von einer Vitamin-D-Substitution⁽⁵⁾.

Auch das Fehlen anderer immunologisch aktiver Mikronährstoffe kann das Entstehen einer Autoimmunerkrankung fördern. Eine aktuelle Metaanalyse zeigt beispielsweise, dass bei solchen Patienten die Zinkgehalte in Serum und Plasma signifikant erniedrigt sind⁽¹⁹⁾. Bei entzündlichen Erkrankungen des Intestinaltrakts führen Resorptionsstörungen zu nachweisbaren Defiziten, die wiederum das Krankheitsgeschehen beeinflussen⁽²⁰⁾. Ein Vitamin-B₁₂-Mangel scheint bei einigen Autoimmunerkrankungen, beispielsweise Thyreoiditis, ebenfalls weit verbreitet⁽²¹⁾.

Fazit

Die Ausprägung einer Autoimmunerkrankung, aber auch die individuellen Prädispositionen, die diese Erkrankungsform ermöglichen, sind vielfältig und komplex. Ihnen gemeinsam ist eine autodestruktive physiologische Fehlregulation des Immunsystems. Über die möglichen Triggerfaktoren Bescheid zu wissen, erhöht die Chancen, einer bestehenden Autoimmunerkrankung therapeutisch zu begegnen. Neue Erkenntnisse, beispielsweise zu Vitamin D, geben ermutigende Hinweise auf eine erfolgsversprechende Begleittherapie.

Literatur:

- (1) Lerner, A. et al. 2015. The world incidence and prevalence of autoimmune diseases is increasing. *Int J Celiac Dis.* 3(4):151–5.
- (2) Hoe, E. et al. 2017. The contrasting roles of Th17 immunity in human health and disease. *Microbiol Immunol.* 61(2):49–56.
- (3) Kunisato, T. et al. 2018. Polymorphisms in Th17-related genes and the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity.* 24:1–10.
- (4) Spitz, J. 2018. Asthma und Vitamin D. *Erfahrungsheilkunde.* 67(5):260–5.
- (5) Pierrot-Deseilligny, C., Souberbielle, J. C. 2017. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord.* 14:35–45.
- (6) Bock, G. et al. 2011. The effect of vitamin D supplementation on peripheral regulatory T cells and β cell function in healthy humans: a randomized controlled trial. *Diabetes Metab Res Rev.* 27(8):942–5.
- (7) Jara, L. J. et al. 2006. Immune-neuroendocrine interactions and autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol.* 13(2–4):109–23.
- (8) González-Díaz, S. N. et al. 2017. Psychoneuroimmunoendocrinology: clinical implications. *World Allergy Organ J.* 10(1):19.
- (9) Khan, D., Ansar Ahmed, S. 2016. The Immune System Is a Natural Target for Estrogen Action: Opposing Effects of Estrogen in Two Prototypical Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 6:635.
- (10) Sternberg, E. M. 2001. Neuroendocrine regulation of autoimmune/inflammatory disease. *J Endocrinol.* 169(3):429–35.
- (11) Wu, H. J., Wu, E. 2012. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes.* 3(1):4–14.
- (12) Mu, Q. et al. 2017. Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 8:598.
- (13) Cusick, M. F. et al. 2012. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 42(1):102–11.
- (14) Lindsey, J. W. 2017. Antibodies to the Epstein-Barr virus proteins BFRF3 and BRRF2 cross-react with human proteins. *J Neuroimmunol.* 310:131–4.
- (15) Armangue, T. et al. 2018. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol.* 17(9):760–72.
- (16) Ang, C. W. et al. 2004. The Guillain-Barré syndrome: a true case of molecular mimicry. *Trends Immunol.* 25(2):61–6.
- (17) Priett, B. et al. 2014. High-dose cholecalciferol supplementation significantly increases peripheral CD4⁺ Tregs in healthy adults without negatively affecting the frequency of other immune cells. *Eur J Nutr.* 53(3):751–9.
- (18) Wang, J. et al. 2015. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients.* 7(4):2485–98.
- (19) Sanna, A. et al. 2018. Zinc Status and Autoimmunity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 10(1).
- (20) Cavalcoli, F. et al. 2017. Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: A review. *World J Gastroenterol.* 23(4):563–72.
- (21) Ness-Abramof, R. et al. 2006. Prevalence and evaluation of B12 deficiency in patients with autoimmune thyroid disease. *Am J Med Sci.* 332(3):119–22.