Immunrestitution bei stressinduzierten Immunsuppressionen

A.		Hässig
L.	Liang	Wen-Xi
K.		Stampfli

Studiengruppe für Ernährung und Immunität, Bern, Schweiz

Schlüsselwörter

Stress
Sauerstoffradikale
T-Lymphozyten
B-Lymphozyten
Kortisol

Zusammenfassung

Nach einer einleitenden Beschreibung des von Hans Selye 1936 begründeten Stress-konzepts wird auf die Arbeiten von Glaser und Kiecolt-Glaser verwiesen, die gezeigt haben, dass psychische Stressreaktionen den Titer humoraler Antikörper gegen opportunistische Viren bei EBV, CMV und HSV-1 erhöhen, wobei sie gleichzeitig die zellulären Immunreaktionen – gemessen an zytotoxischen T-Zell-Reaktionen gegen diese Viren – abschwächen. Diese Arbeiten lassen sich in die von Mosmann und Coffman beschriebenen funktionell gegenläufigen Zytokinprofile in Zellgruppen der CD4⁺-Helferzellen einordnen. Th-1-Zellen sezernieren vor allem IL-2, IL-12 und IFN- γ und stimulieren damit die zellulären Immunreaktionen. Th-2-Zellen sondern vor allem IL-4, IL-6 und IL-10 ab und stimulieren dadurch die humoralen Immunreaktionen. Neuere Untersuchungen zeigen, dass die Lymphokinprofile Th-1 und Th-2 mit Veränderungen des humoralen Gleichgewichts zwischen Kortisol und Dehydroepiandrosteron (DHEA) gekoppelt sind und dass zwischen T- und B-Zell-vermittelten Immunreaktionen Gleichgewichtszustände bestehen, wobei stress-induzierte Steigerungen der Freisetzung von Kortisol selektiv T-Zell-Immunreaktionen schwächen. Ein erhöhter Kortisolspiegel bewirkt im Thymus eine Steigerung der apoptotischen Elimination junger Thymozyten und vermindert dadurch die Freisetzung von T-Lymphozyten in die Zirkulation. Bei der Restitution einer stressinduzierten Immunsuppression steht die Dämpfung des erhöhten Kortisolspiegels durch Normalisierung der im Hypothalamus gebildeten Menge an «corticotropin-releasing hormone» (CRH) im Mittelpunkt. Am bedeutsamsten in dieser Hinsicht ist die nutritive Korrektur einer übermässigen Makrophagenaktivierung infolge eines Anti-oxidantienmangels und einer Eisenüberlastung.

Prof. Dr. med. Alfred Hissig, Studiengruppe für Ernährung und Immunität, Elisabethenstrasse 51, CH-3014 Bern (Schweiz)

Key Words

Stress
Oxygen radicals T lymphocytes B lymphocytes Cortisol

Summary

Immune Restitution in Stress-Induced Immunosuppression

Following an introductory note on the stress concept proposed by Hans Selye in 1936, we draw the attention to the studies of Glaser and Kiecolt-Glaser, who have shown that psychic stress reactions increase the titers of humoral antibodies directed against opportunistic viruses such as EBV, CMV, and HSV-1 and at the same time weaken the cellular immune reactivity, as assessed in cytotoxic T cell reactions against these viruses. These findings fit well into the observation of functionally antagonistic cytokine profiles in cell groups of the CD4⁺ helper cells as described by Mosmann and Coffman. The Th-1 cells release mainly IL-2, IL-12, and IFN- γ and thereby stimulate the cellular immune reactions. Conversely, the Th-2 cells produce predominantly IL-4,

IL-6, and IL-10 thereby stimulating humoral immune reactions. Recently it has been shown that the lymphokine profiles in Th-2 are linked to

changes of the humoral balance between cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA). These studies show that there exist states of equilibrium between T- and B-cell-mediated immune reactions, which may selectively be altered in disfavor of T-cellular immunity by a stress-induced enhancement of cortisol release. An elevated level of cortisol also propagates the apoptotic elimination of immature thymocytes and reduces thereby the peripheralization of T lymphocytes. In an attempt to reconstitute stress-induced immunosuppression, a dampening of the cortisol release via a normalization of the production of corticotropin-releasing hormone (CRH) in the hypothalamus should, therefore, be of primary importance. Among the measures to attain this goal, the nutritive correction of an excessive macrophage stimulation, due to deficiency of antioxidants and to iron overload, deserves particular attention.

Das von Hans Selye 1936 begründete Stresskonzept besagt, dass der Organismus die Vielfalt der somatischen und psychischen Beanspruchungen in einheitlicher Weise beantwortet [1]. Selyes Erstbeschreibung wurde bekannt als «generelles Adaptionssyndrom» [2]. Dieses umschreibt drei Anpassungsphasen an länger dauernde Stress-Situationen wie folgt: Die erste Phase, genannt «Alarmreaktion», umfasst die Anpassungsmechanismen an Beanspruchungen, an die der Organismus nicht gewöhnt ist. Sie entspricht der «fight or flight reaction», so benannt von Walter Cannon. Darauf folgt, als «Resistenzphase», die Anpassung an anhaltende Stresseinflüsse, während welcher die Resistenz gegenüber anderen Stressoren abnimmt. Bei langanhaltenden, schweren Stresseinflüssen kann die Resistenzphase allmählich in die «Erschöpfungsphase» geraten, wobei die Anpassungsfähigkeit an alle Arten von Stress abnimmt. Diese endet bei Andauern der Stresseinflüsse oft mit dem Tod [3].

Bei der Alarmreaktion spielt die Aktivierung der neuro-endokrinen Stressachse Hypothalamus – Hypophyse -Nebenniere eine zentrale Rolle. Die vermehrte Freisetzung von Katecholaminen und Glukokortikoiden aus der Nebenniere bewirkt eine Zentralisierung des Stoffwechsels auf die Bereitstellung von rasch verfügbaren Energiequellen, nämlich Glukose. Die Glukokortikoide begrenzen die Entzündungsreaktionen und erhöhen dabei die Infektanfälligkeit. Sie vermindern die Zahl der zirkulierenden Lymphozyten und Eosinophilen, das Gewicht des Thymus und stehen im Zentrum der Suppression der spezifischen lymphozytären Immunreaktionen.

Die Problematik der stressbedingten Immunsuppression und ihrer Auswirkung auf latente Virusinfektionen war über mehr als ein Jahrzehnt das Arbeitsgebiet der Arbeitsgruppe um Glaser und Kiecolt-Glaser [4, 5]. In umfangreichen Untersuchungen haben sie gezeigt, dass psychische Stressreaktionen die Titer der humoralen Antikörper gegen Viren wie Epstein-Barr-Virus (EBV), Zytomegalievirus (CMV) und Herpes-Simplex-Virus (HSV)-1 erhöhen, wobei sie gleichzeitig die zellulären Immunreaktionen – gemessen an zytotoxischen T-Zell-Reaktionen gegen diese Viren – abschwächen. Sie

erklären ihre Befunde mit der Freisetzung latenter Viren durch die Schwächung der zellulären Abwehrmechanismen und der sekundären Stimulation der Bildung humoraler Antikörper. Diese Deutung wird durch die Beobachtung gestützt, dass sich der Titer an Antipoliomyelitisantikörpern bei den Stressreaktionen nicht ändert. Poliomyelitisviren werden durch die Immunreaktion nach der Ausbreitung im Körper vollständig eliminiert, was bei den erwähnten drei Herpes-Viren nicht der Fall ist. Ferner beobachteten die Autoren bei diesen Untersuchungen, dass sich das intrazelluläre Gleichgewicht der zyklischen Nukleotide AMP und GMP, die bei der Regulation der Stoffwechselfunktionen der Lymphozyten eine zentrale

Rolle spielen, ebenfalls ins generelle Stressgeschehen einordnen lässt. Der für die Suppression jeder spezifischen zellulären Immunreaktion charakteristische Anstieg von cAMP, verbunden mit einer Minderung von cGMP, verläuft gleichzeitig mit der Abnahme der zellulären und der Zunahme der humoralen Immunreaktionen.

Diese Arbeiten erhielten eine starke Stütze durch die Berichte von Mosmann und Coffman [6] über funktionell gegenläufige Zytokinprofile der CD4-Helferlymphozyten. Sie zeigten, dass bei den CD4-Helferzellen zwei Zellgruppen unterschieden werden können, die sie als Th-1- und Th-2-Zellen bezeichneten. Die Th-1-Zellen sezernieren bevorzugt Interleukin IL-2, IL-12 und Interferon IFN- γ , welche die zellulären Immunreaktionen stimulieren. Die Th-2-Zellen dagegen sondern vor allem IL-4, IL-6 und IL-10 ab und regen dadurch die humoralen Immunreaktionen an. Clerici und Shearer [7] stellten fest, dass die Verschiebung des Lymphokinprofils Th-1 zum Profil Th-2 eine entscheidende Bedeutung für den Verlauf einer Human-immunodeficiency-Virus (HIV)-Infektion hat. So weisen zahlreiche Anti-HIV-negative Risikopersonen eine starke Immunreaktion vom Typ Th-1 gegen HIV-Antigene auf. Vor kurzem haben diese Autoren überdies berichtet, dass die Lymphokinprofile Th-1 und Th-2 mit Veränderungen des humoralen Gleichgewichts zwischen Kortisol und Dehydro-epiandrosteron (DHEA) gekoppelt sind: Kortisol unterstützt die Bildung von Th-2-Zytokinen, während DHEA die Bildung von Th-1-Zytokinen fördert [8].

251

Die geschilderten Beobachtungen sprechen für das Bestehen von Gleichgewichtszuständen zwischen Immunreaktionen, die durch T- bzw. B-Zellen vermittelt werden. Dabei lässt sich die immunsuppressiv wirkende Verschiebung des Lymphokinprofils von Th-1 zu Th-2 wie auch die gleichsinnige Verschiebung im Verhältnis der zyklischen Nukleotide cAMP/cGMP zugunsten von cAMP wenigstens zum Teil auf einen Hyperkortisolismus im Rahmen von Stressreaktionen zurückführen. Dieser beruht auf der gesteigerten Bildung von «corticotropin releasing hormone» (CRH) im Hypothalamus und der dadurch bewirkten Aktivierung von ACTH in der Hypophyse und Kortisol in der Nebennierenrinde. Im Verein mit der parallel laufenden sympathikotonen Aktivierung des vegetativen Nervensystems ist dies die einheitliche Reaktion auf jeden entzündlichen, toxischen, psychischen und nutritiven Stresszustand. Bei der Schwächung der T-Zell-vermittelten zellulären Immunreaktion sind folgende Gegebenheiten im Auge zu behalten: Die Bildung der T-Zellen erfolgt im Thymus. Der Thymus ist das Organ des jungen Organismus mit der höchsten Intensität an Zellteilungen, wobei der Grossteil der neugebildeten Thymozyten durch Apoptose eliminiert wird. Die Elimination betrifft jene Thymozyten, die imstande wären, mit körpereigenen Strukturen zu reagieren und dadurch Autoimmunreaktionen auszulösen. Die Apoptoseintensität im Thymus wird unter anderem durch den Spiegel an Kortisol gesteuert, wobei bereits eine mässige Kortisolerhöhung den Zelluntergang stark steigert. Die jungen Thymozyten vom Typ CD4⁺/CD8⁺ sind besonders kortisolempfindlich. Die reifen, aus dem Thymus ausgeschwemmten Zellen sind jedoch gegen Kortisol relativ resistent [9,10]. Die Auslösung der neuroendokrinen Stressantwort erfolgt bei psychischen Stressreaktionen direkt durch neurale Stimulation der Bildung von CRH. Bei toxischen Stressreaktionen, z.B. auf Opiate, erfolgt die Aktivierung der neuroendokrinen Stressachse ebenfalls durch toxinbedingte Steigerung der Bildung von CRH im Hypothalamus [11]. Die wahrscheinlich häufigste und daher bedeutsamste Komponente von Stressreaktionen besteht aber in der vermehrten Freisetzung von Monokinen, namentlich IL-1 und Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- α , aus entzündlich aktivierten Makrophagen. Diese bewirken ebenfalls eine Stimulation der Bildung von CRH im Hypothalamus. Eine der wichtigsten Ursachen einer anhaltenden Aktivierung von

Makrophagen, mit gesteigerter Freisetzung von Entzündungsmediatoren, ist vermutlich ihre Überlastung mit Eisen, die mit einer gesteigerten Bildung von O_2 -Radikalen einhergeht. Während der vergangenen zwei Jahrzehnte hat man die grosse Bedeutung der übermässigen Bildung von O_2 -Radikalen für die Schädigung der verschiedensten Zellstrukturen erkannt [12]. O_2 -Radikale sind natürlicherweise vorkommende Zwischenprodukte des aeroben Zellstoffwechsels. Unter physiologischen Bedingungen sorgen antioxidative Enzyme und niedermolekulare Substanzen dafür, dass von ihnen kein erheblicher Schaden ausgeht. Ein oxidativer Stress entwickelt sich, wenn die antioxidative Abwehr von den O_2 -Radikalen überwunden wird. Dies beruht auf einer Überproduktion an Radikalen und/oder einer antioxidativen Abwehrschwäche. O_2 -Radikale im Überfluss, insbesondere das hochreaktive Hydroxylradikal ($\text{OH}\cdot$), das meist im Beisein von Fe^{2+} entsteht, vermögen die verschiedensten Zellstrukturen, namentlich DNS, Proteine und Lipide, anzugreifen. Bei der Bildung von O_2 -Radikalen in Makrophagen spielt die Eisenüberlastung dieser Zellen eine wichtige Rolle. Diese beruht auf ihrer Funktion als Eisenspeicher im Rahmen des «Iron-Withholding-Defense-Systems», das eine zentrale Rolle bei der Infektabwehr spielt [13]. Die Verhütung einer Eisenüberlastung ist somit eine zentrale Massnahme zur Verhinderung nutritiv induzierter persistierender Makrophagenaktivierung mit ihrer deletären Auswirkung auf die homöostatische Normalisierung von neuroendokrinen Stressantworten.

Aus diesen Zusammenhängen ergibt sich die Notwendigkeit bei immunsuppressiven Stresszuständen zur Restitution der Immunreaktionen die Normalisierung der CRH-Aktivität ins Zentrum zu stellen. Dies kann unter anderem durch die Normalisierung der entzündlichen, nutritiven, toxischen und/ oder psychischen Stressauslösungsmechanismen geschehen. So beobachtet, empfiehlt es sich, zur Restitution stressinduzierter Immunsuppressionen neben der Ausschaltung psychischer und toxischer Stimulationen der CRH-Bildung im Hypothalamus chronische Aktivierungen der Phagozyten, namentlich der Makrophagen, soweit als möglich unter Kontrolle zu bringen. Das kann durch nutritive Zufuhr von Anti-oxidantien – verbunden mit wirksamen Massnahmen zur Verhütung einer Eisenüberlastung – geschehen.

Dank

Diese Arbeit wurde in dankenswerter Weise durch die Hans-Eggenberger-Stiftung in Zürich unterstützt.

Literatur

Selye H: A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature* 1936;138:32.

Selye H: The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J Clin Endocrinol* 1946;6:117–230.

Selye H: *Stress in Health and Disease*. London, Butterworths, 1976.

4 Glaser R, Rice J, Sheridan J, Fertel R, Stout J, Speicher C, Pinsky D, Kotur M, Post A, Beck M, Kiecolt-Glaser J. Stress-related immune suppression: Health implications. *Brain Behav Immunol* 1987;1:7–20.

5 Glaser R, Kiecolt-Glaser JM: Stress-associated immune modulation and its implications for reactivation of latent Herpes virus infections; in Glaser R, Jones JE (eds): *Herpesvirus Infections*. New York, Dekker, 1994, pp 245–270.

6 Mosmann TR, Coffman RL: Th1 and Th2 cells: Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Ann Rev Immunol* 1989;7:145–173.

7 Clerici M, Shearer GM: A Th1 → Th2-switch is a critical step in the etiology of HIV infection. *Immunol Today* 1993;14:107–111.

Clerici M, Bevilacqua M, Vago T, Villa ML, Shearer GM, Norbiato G: An immunoendocrinological hypothesis of HIV infection. *Lancet* 1994;343: 1552–1553.

Cohen JJ: Glucocorticoid-induced apoptosis in the thymus. *Semin Immunol* 1992;4:363–369.

10 Gruber J, Sgonc R, Hu YH, Beug H, Wick G: Thymocyte apoptosis induced by elevated endogenous corticosterone levels. *Eur J Immunol* 1994;24: 1115–1121.

11 Fuchs BA, Pruett SB: Morphine induces apoptosis in murine thymocytes in vivo but not in vitro: Involvement of both opiate and glucocorticoid receptors. *J Pharmacol Experiment Therapeut* 1993;266: 417–423.

12 Halliwell B: Free radicals and antioxidants: A personal view. *Nutr Rev* 1994;52:253–265.

13 Weinberg ED: The iron-withholding defense system. *Am Soc Microbiol News* 1993;59:559–562.

Series Editor

Simopoulos, A.P. (Washington, D.C.)

World Review of Nutrition and Dietetics

‘...commendably high standards of scientific merit and literary clarity... The publications in this series can help substantially to keep everyone interested in nutrition well abreast of recent progress.’ *British Medical Journal*

Volumes in this series consist of exceptionally thorough reviews on topics selected as either fundamental to improved understanding of human and animal nutrition, useful in resolving present controversies, or relevant to problems of social and preventive medicine that depend for their solution on progress in nutrition. Many of the individual articles have been judged as among the most comprehensive reviews ever published on the given topic. Since the first volume appeared in 1959, the series has earned repeated praise for the quality of its scholarship and the reputation of its authors.

Plants in Human Nutrition

World Review of Nutrition and Dietetics

ISSN 0084–2230

Listed in bibliographic services, including Current Contents®, Index Medicus, Reference Update, Biological Abstract

s.

Prices subject to change DEM price for Germany, USD price for USA only

Vol. 78: Behavioral and Metabolic Aspects of Breastfeeding

International Trends

Editors: Simopoulos, A.P.

(Washington, D.C.);

Dutra de Oliveira, J.E. (São Paulo);

Desai, I.D. (Vancouver, B.C.)

XVIII + 196 p., 22 fig., 52 tab.,

hardcover, 1995

CHF 228.-/ DEM 273.-/ USD 198.25

ISBN 3-8055-6102-4

KAHGER

Vol. 77: Plants in Human Nutrition

Editor: Simopoulos, A.P.

(Washington, D.C.)

XIV+ 160 p., 26 fig., 65 tab.,

hardcover, 1995

CHF 198.-/ DEM 237.-/ USD 172.25

ISBN 3-8055-6101-6

Vol. 76: Effects of Fatty Acids and Lipids in Health and Disease

1 st International Congress of the

International Society for the Study of

Fatty Acids and Lipids (ISSFAL),

Lugano, June/July 1993

Editors: Galli, C. (Milan);

Simopoulos, A.P. (Washington, D.C);

Tremoli, E. (Milan)

XII + 152 p., 12 fig., 20 tab.,

hardcover, 1994

CHF 180.-/ DEM 216.-/

USD 156.50

ISBN 3-8055-6040-0

Vol. 75: Fatty Acids and Lipids: Biological Aspects

1 st International Congress of the

International Society for the Study of

Fatty Acids and Lipids (ISSFAL),

Lugano, June/July 1993

Editors: Galli, C. (Milan);

Simopoulos, A.P. (Washington, D.C);

Tremoli, E. (Milan)

XX+ 198 p., 44 fig., 42 tab.,

hardcover, 1994

CHF 238.-/ DEM 285.-/

USD 207.00

ISBN 3-8055-5959-3