

Zytokindiagnostik

Labor Biovis

Derzeit wird die Zytokindiagnostik routinemäßig zur Beurteilung zwei verschiedener Situationen eingesetzt; zum einen zur Beurteilung einer Entzündungsaktivität (= proinflammatorischer Zytokinstatus), zum anderen zur Beurteilung der TH1-TH2-Balance (= TH1-TH2-Zytokinstatus). Da nur wenige Zytokine im Serum in ausreichend hoher Konzentration für eine sichere direkte Messung (z.B. TNF oder IFN- γ) vorkommen und zudem die meisten Zytokine sehr empfindlich bezüglich eines Abbaus während des Probentransportes sind; hat sich zur Bestimmung der Zytokine eine Messung nach in vitro-Stimulation der Zellen etabliert. Hierzu muss das Blut aber binnen 24 Stunden und nicht vor einem Wochenende, im Labor eingehen, damit eine ausreichende Zahl lebender Immunzellen vorhanden ist, die stimuliert werden können. Für die Bestimmung des proinflammatorischen Zytokinstatus und der TH1-TH2-Balance werden dabei unterschiedliche Stimulantien eingesetzt; dadurch sind beim gleichen Zytokin unterschiedliche Ergebnisse in den beiden Untersuchungen möglich.

Bedeutung der Zytokine in der Infektionsabwehr

Nach der Aufnahme eines Antigens setzen Makrophagen verschiedene Zytokine frei. Zum einen werden proinflammatorische Zytokine wie TNF, Interleukin 1 (IL1), IL6 oder IL12 freigesetzt, zum anderen Zytokine die T-Helfer-Lymphozyten zu einer Proliferation und Differenzierung in TH1 oder TH2 veranlassen. Die T-Helferzellen produzieren je nach Unterart (TH1 oder TH2) dann wiederum verschiedene Zytokine, die B-Lymphozyten, bzw. Plasmazellen, zu einer Produktion unterschiedlicher Klassen Immunglobuline veranlassen. TH1-Zellen setzen als wichtigstes Zytokin Interferon- γ (IFN- γ) frei, welches dann zu einer Produktion von IgG, vor allem der Subklassen 1 und 3 führt. Damit ist eine TH1-Reaktionslage notwendig, also zur Abwehr bakterieller oder viraler Infekte. TH2-Zellen produzieren hingegen kein IFN- γ , sondern vor allem IL4 und IL5. IL4 veranlasst B-Lymphozyten zur Bildung von IgE und IgG4; IL5 führt zu einer Aktivierung der eosinophilen Granulozyten sowie an B-Lymphozyten zu einer vermehrten IgA-Bildung. Damit tritt eine TH2-Reaktionslage bei allergischen Erkrankungen und parasitären Infektionen auf. IFN- γ und

IL4 hemmen zudem wechselseitig die Produktion der jeweils anderen Reihe TH-Typen, das heißt IL4 verhindert eine TH1-Antwort und IFN- γ eine TH2-Antwort. Damit eine einmal angelaufene Immunreaktion nicht zu einer andauernden Entzündungsreaktion ausartet, gibt es Zytokine, die die Immunreaktion wieder herunter regulieren, das wichtigste Zytokin mit einer solchen bremsenden Funktion ist das IL10.

Indikationen (Auswahl) für Untersuchungen der Zytokine

Proinflammatorischer Zytokinstatus

- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- Reizdarm
- Rheumatische Erkrankungen
- Fibromyalgie
- Chronisches Müdigkeitssyndrom

- Multiple Sklerose

TH1-TH2-Zytokinstatus

- Allergien
- Antikörpervermittelte Nahrungsmittelunverträglichkeiten
- Multiple Sklerose
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- Neurodermatitis
- Tumorpatienten
- Impfreaktionen

Die wichtigsten Zytokine

Tumornekrosefaktor (TNF)

TNF wird nach Antigenaufnahme von den Makrophagen sehr schnell freigesetzt, bereits nach einer Stunde sind maximale Plasmaspiegel erreicht. Damit ist es das schnellste proinflammatorische Zytokin. Vor allem gramnegative Bakterien (z.B. E. coli) führen zu einer starken Freisetzung von TNF aus Makrophagen. TNF hat vielfältige Wirkungen im Organismus. Es veranlasst z.B. Zellen des Gefäßendothels zu einer vermehrten Bildung von Adhäsionsmolekülen wodurch Leukozyten in entzündlichen Gebieten andocken können. Außerdem bilden die Zellen des Gefäßendothels unter Einfluss von TNF weitere Zytokine (genauer Chemokine), wie das IL8, welches neutrophile Granulozyten anlockt zum Ort der Freisetzung zu kommen (= Chemotaxis).

Im Hypothalamus wirkt TNF über eine Verstärkung der Prostaglandinsynthese als ein starkes endogenes Pyrogen; Paracetamol und ASS wirken über Blockade dieser TNF Wirkung fiebersenkend.

Hepatozyten produzieren unter Einfluss von TNF vermehrt Akutphase-Proteine wie CRP oder Fibrinogen. Im Knochenmark veranlasst TNF eine vermehrte Bildung Freisetzung von Leukozyten. Eine längerfristige Erhöhung des TNF wirkt zerstörerisch auf Muskel- und Fettzellen, was die Kachexie bei Patienten mit chronischen Entzündungen verursacht. Hohe Konzentrationen an TNF haben noch weitere Wirkungen, wie eine Abnahme der Myocardkontraktilität, Erhöhung der Gefäßwandpermeabilität und hypoglycämische Entgleisungen des Zuckerstoffwechsels, welche das Leben des Patienten bedrohen können.

Interleukin 12 (IL12)

Das IL12 ist ein weiteres proinflammatorisches Zytokin. Im Gegensatz zu TNF wird es aber von Makrophagen auch bei Kontakt mit intrazellulären Erregern (z.B. Viren oder Chlamydien) stark freigesetzt. Zeitlich folgt es dem TNF mit etwas Abstand, maximale Plasmaspiegel treten hier erst etwa 3 Stunden nach der Aktivierung der Makrophagen auf. IL12 ist das wichtigste Zytokin das undifferenzierte Helferzellen (TH0) dazu veranlasst, sich in TH1-Zellen zu differenzieren. Außerdem ist IL12 ein starker Aktivator sowohl für natürliche Killerzellen wie auch für zytotoxische (CD8+) T-Lymphozyten.

Interleukin 10 (IL10)

IL10 ist das wichtigste antiinflammatorische Zytokin, es kann praktisch als Gegenstück zum IL12 aufgefasst werden, da es neben der entzündungshemmenden Funktion auch eine Inhibition der IFN- γ Synthese bewirkt, also auch im Bezug auf die TH1-Differenzierung dem IL12 entgegen gesetzt ist. IL10 wird ebenfalls von Makrophagen gebildet; die Mechanismen die darüber entscheiden ob von einer Makrophage IL10 oder IL12 gebildet wird, werden aber noch nicht verstanden.

Interferon- γ (IFN- γ)

Das IFN- γ wurde oben bereits als Zytokin der TH1-Differenzierung genannt. Es wird aber nicht nur von TH1-Zellen, sondern auch von zytotoxischen T-Zellen und NK-Zellen gebildet. Neben der Wirkung auf B-Lymphozyten, Immunglobuline der Klassen IgG1 und IgG3 zu bilden,

wirkt es auch auf Makrophagen zurück und veranlasst diese zu einer verstärkten Phagozytoseaktivität sowie Expression von MHC-Molekülen zur Antigenpräsentation und Aktivierungsmarkern.

Interleukin 4 (IL4)

Wie das IL10 als Gegenstück zum IL12 aufgefasst werden kann, so kann auch das IL4 als Gegenstück zum IFN- γ betrachtet werden. Neben der Wirkung auf B-Lymphozyten vermehrt Immunglobuline der Klassen IgE und IgG4 zu bilden, hemmt es nämlich auch die Aktivierung von Makrophagen.

Interleukin 5 (IL5)

Das IL5 ist das zweite Zytokin der TH2-Antwort. Es wirkt praktisch nur auf eosinophile Granulozyten und veranlasst diese zu Wachstum und Aktivität.

Interleukin 2 (IL2)

IL2 kann von allen T-Zellen gebildet werden und wirkt als allgemeiner Wachstumsfaktor auf T-Helferzellen, zytotoxischen T-Zellen, NK-Zellen und B-Lymphozyten. Es wirkt sozusagen als autokriner Hochregulator ohne aber eine Beeinflussung der TH1-TH2-Balance zu verursachen, da beide Reihen gleichermaßen aktiviert werden.

Beeinflussung der Zytokine durch naturheilkundliche Therapeutika

Da die Zytokindiagnostik noch nicht so lange etabliert ist, gibt es bisher auch nur wenige Daten zur Modulation des Zytokinstatus, dennoch sind die bisherigen Daten sehr interessant und zeigen an, wie nützlich die Zytokindiagnostik bald für die Therapieplanung und -überwachung sein wird.

Probiotika

Besonders mit dem Präparat Mutaflor® wurden zahlreiche interessante Untersuchungen gemacht. Beispielsweise konnte an Mäusen mit akuter Kolitis gezeigt werden, dass Mutaflor® (E. coli, Stamm Nissle 1917) zu einer besseren Reduktion von IFN- γ und IL6 (ein weiteres proinflammatorisches Zytokin) führt als eine Antibiose mit Vancomycin und Imipenem. Auch bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen konnten durch Mutaflor® in vivo deutliche

Senkungen des TNF und des IFN- γ sowie eine deutliche Steigerung des IL10 nachgewiesen werden.

Auch Laktobazillen wie sie in vielerlei Probiotika vorkommen haben deutlich messbare Effekte auf die Zytokine, allerdings eine je nach Stamm unterschiedliche. Beispielsweise erhöht *L. acidophilus* proinflammatorische Zytokine wie TNF oder IL12 und bietet sich daher also v.a. bei Immundefizienz (z.B. Infektanfälligkeit) an, während *L. reuteri* oder *L. casei* Shirota durch Steigerung der IL10-Synthese antiinflammatorisch wirken und sich daher mehr bei chronisch entzündlichen Erkrankungen anbieten.

Über die Zytokindiagnostik ist es sogar möglich geworden zu beweisen, dass eine gesunde Darmflora Einfluss auf den gesamten Organismus hat und nicht nur rein lokal gesehen werden darf. Eine uralte Weisheit der Naturheilkunde konnte also mittels moderner Immundiagnostik verifiziert werden! Die Wirkung einer Darmsanierung, z.B. bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen, MS oder anderen entzündlichen Systemerkrankungen ist dadurch nicht nur möglich, sondern zumindest wahrscheinlich geworden.

Vitamin C-Infusionen

Die Vitamin C-Infusionstherapie dürfte der wohl am häufigsten indizierte Immunmodulator der Naturheilkunde sein. Bei Allergien, rheumatischen Erkrankungen, Infektanfälligkeit, akuten grippalen Infekten und Tumorerkrankungen bestehen große praktische Erfahrungen mit dieser Therapie und, zum Teil verblüffende, Erfolge. Die Wirkung auf die Zytokinproduktion ist aber bis heute noch vergleichsweise schlecht untersucht. Seit längerem wurde schon berichtet, dass eine Wirkung der Vitamin C-Infusionen eine Steigerung der IFN- γ Synthese ist, also wahrscheinlich eine relative TH1- Lage verursacht wird. Damit wäre die Wirkung bei TH2-lastigen Zuständen wie Allergien, Neurodermatitis oder Tumorerkrankungen gut zu erklären, nicht jedoch die rasche Besserung bei TH1-lastigen Erkrankungen wie grippalen Infekten. Außerdem würde sich daraus sogar eine potentielle Kontraindikation bei TH1-lastigen Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose ergeben.

Da dies in einem Widerspruch zu den positiven klinischen Erfahrungen steht, untersuchte ich selbst den Einfluss einer Vitamin C-Infusion (7,5g

Pascorbin® in 500 ml isotonischer Kochsalzlösung in 20 Minuten i.v.) bei einer Patientin mit stark TH1-lastigen Ausgangsbefund. Die Zytokine wurden dazu unmittelbar vor, nach 6 Stunden und nach 24 Stunden gemessen. Zwar kam es auch hier zu einer Zunahme des Interferon, nach 6 Stunden auf 152% bezogen auf den Ausgangswert, allerdings erhöhten sich zeitgleich die Spiegel von IL4 (auf 182%) und IL5 (auf 200%) noch stärker, so dass es durch die Vitamin C-Infusion nicht zu einer Verstärkung der TH1-Situation kam. Nach 24 Stunden waren die Zytokine wieder auf das Ausgangsniveau gesunken.

Auch im proinflammatorischen Zytokinstatus kam es nach 6 Stunden zu einer Erhöhung des antiinflammatorischen IL10 auf 169% im Bezug zum Ausgangswert, während sich das IL12 nur minimal auf 105% steigerte. Nach 24 Stunden war das IL10 hier immer noch mit 140% deutlich höher als vor der Infusion, während das IL12 konstant blieb. Das Vitamin C zeigte hier also eine antiinflammatorische Wirkung.

Wahrscheinlich sollten Vitamin C-Infusionen am ehesten als regulatorisch auf die Zytokinsynthese gesehen werden, was den Einsatz bei so unterschiedlichen Erkrankungen erklären würde. Allerdings fehlen hier noch größere Untersuchungen sowohl zur TH1-TH2-Balance unter der Infusionstherapie wie auch zum Verhalten der pro- und antiinflammatorischen Zytokine.