inflammatio Akademie

ONLINEFORTBILDUNG

Labormarker bei chronischen Entzündungen
–
Was ist kausal, was ist (nur) Epiphenomen?

18. April 2012, 15.00 Uhr

Dr. med. Volker von Baehr

Akute Entzündung

- biologisch sinnvoll
- der „Auslöser“ ist das Problem (z.B. Infektionserreger)

Chronische Entzündung

- die Entzündung selbst stellt das „Problem“ dar
- meist Folge einer „Über-/Fehlreaktion“ des Immunsystems z.B. auf Allergene, Autoantigene, Schadstoffe, Metalle, wenig pathogene Bakterien, Pilze oder Viren
- oft mit einer Schädigung biologischer Regulationssysteme verbunden

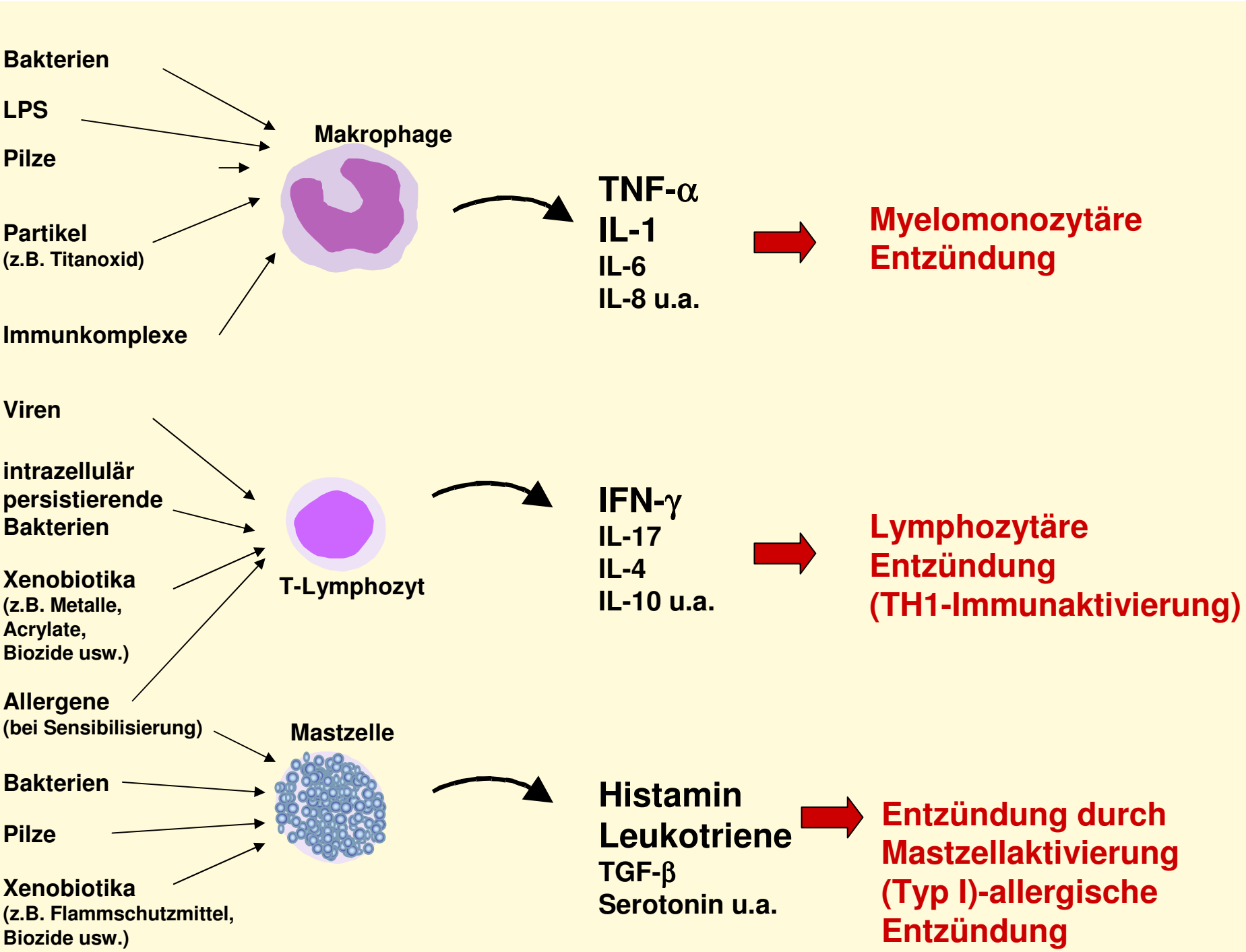
Einteilung der Entzündungen nach dem zeitlichen Ablauf:

akute = plötzlich einsetzende Entzündungen

---

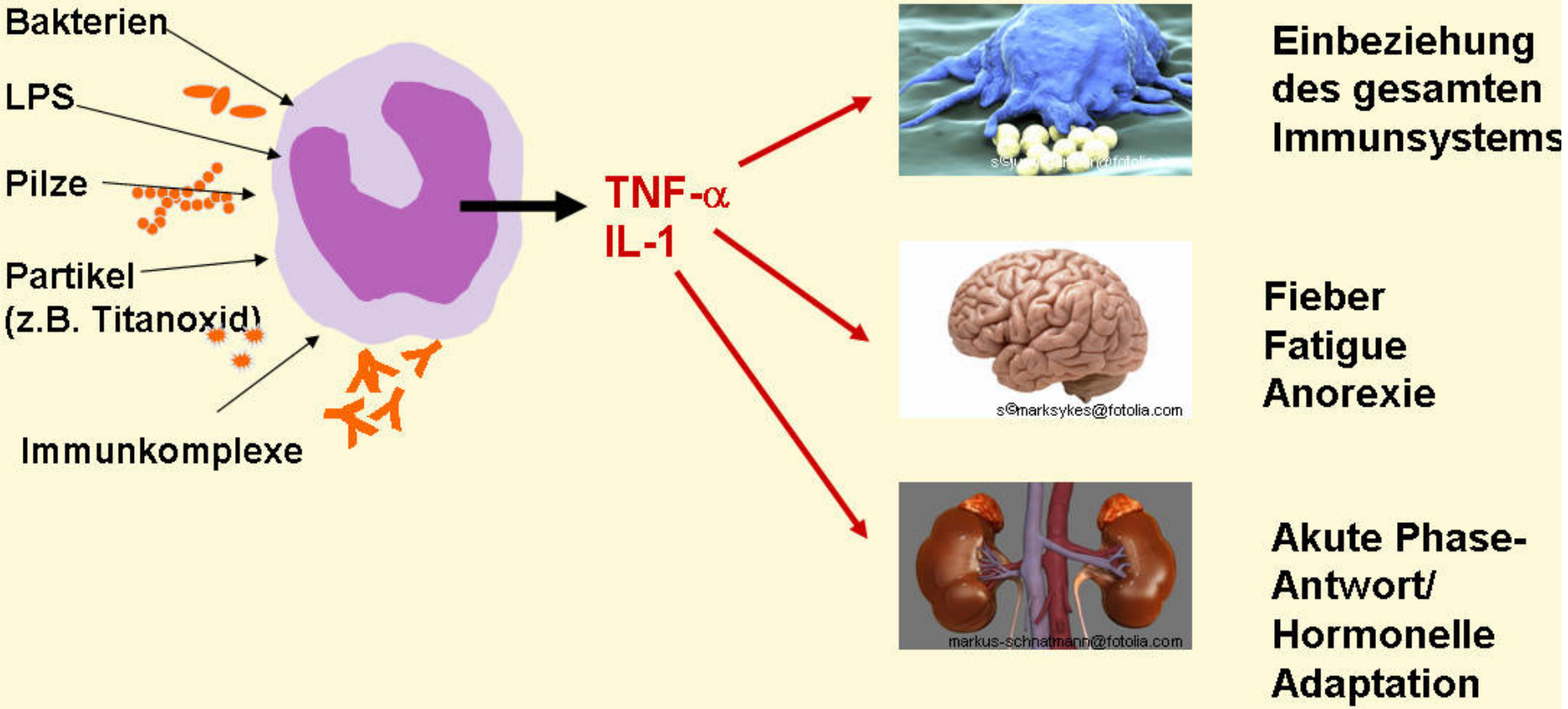
chronische = langsam, schleichend ablaufende Entzündungen

rezidivierende = wiederholt auftretende Entzündungen

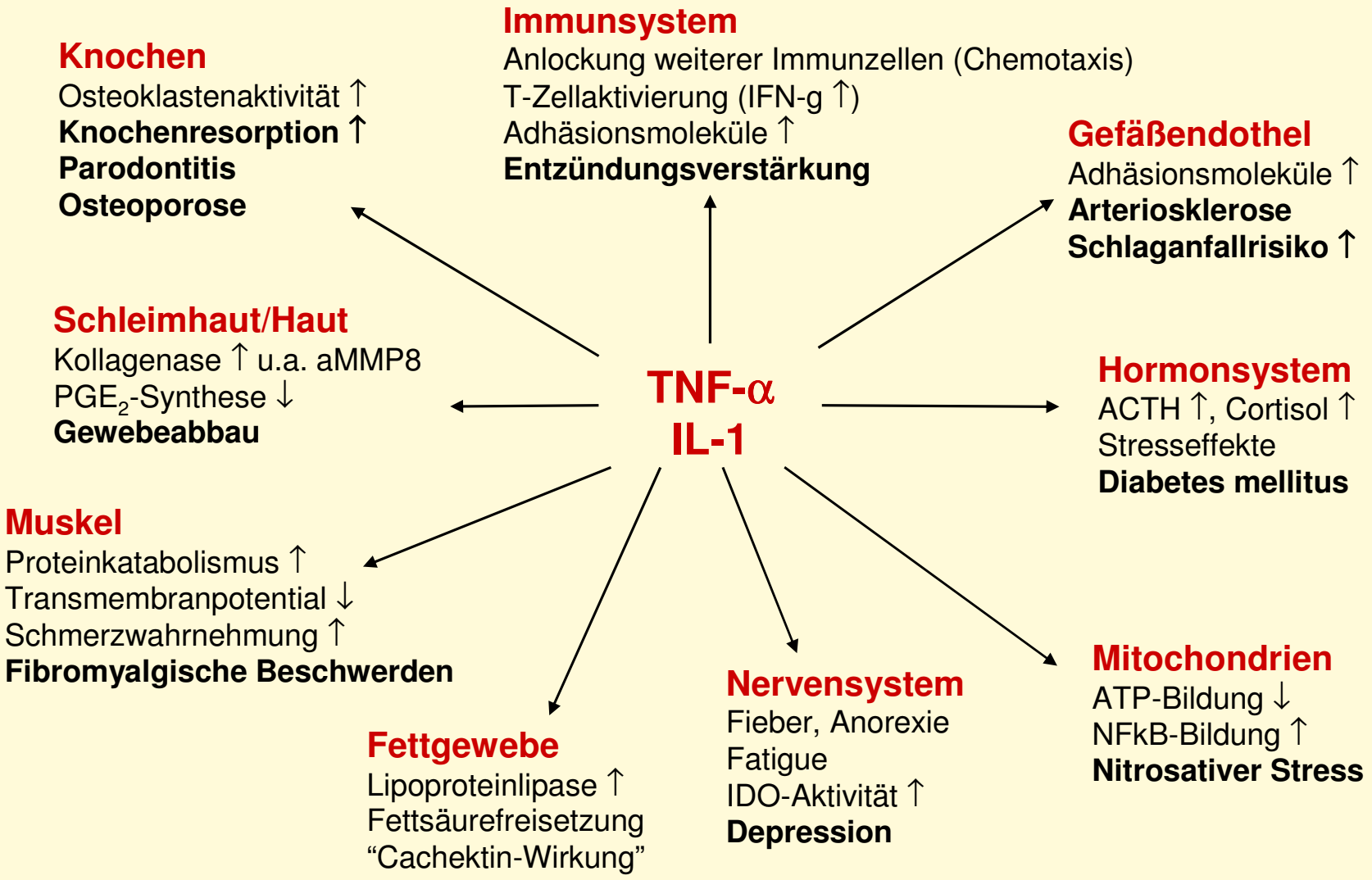

Bakterien
LPS
Pilze
Partikel
(z.B. Titanoxid)
Immunkomplexe
Makrophage
TNF-α
IL-1
IL-6
IL-8 u.a.
Myelomonozytäre
Entzündung
Viren
intrazellulär
persistierende
Bakterien
Xenobiotika
(z.B. Metalle,
Acrylate,
Biozide usw.)
Allergene
(bei Sensibilisierung)
T-Lymphozyt
IFN-γ
IL-17
IL-4
IL-10 u.a.
Lymphozytäre
Entzündung
(TH1-Immunaktivierung)
Mastzelle
Bakterien
Pilze
Xenobiotika
(z.B. Flammschutzmittel,
Biozide usw.)
Histamin
Leukotriene
TGF-β
Serotonin u.a.
Entzündung durch
Mastzellaktivierung
(Typ I)-allergische
Entzündung

Die myelomonozytäre Entzündung

TNF-α und IL-1 vermitteln die systemischen proentzündlichen Effekte

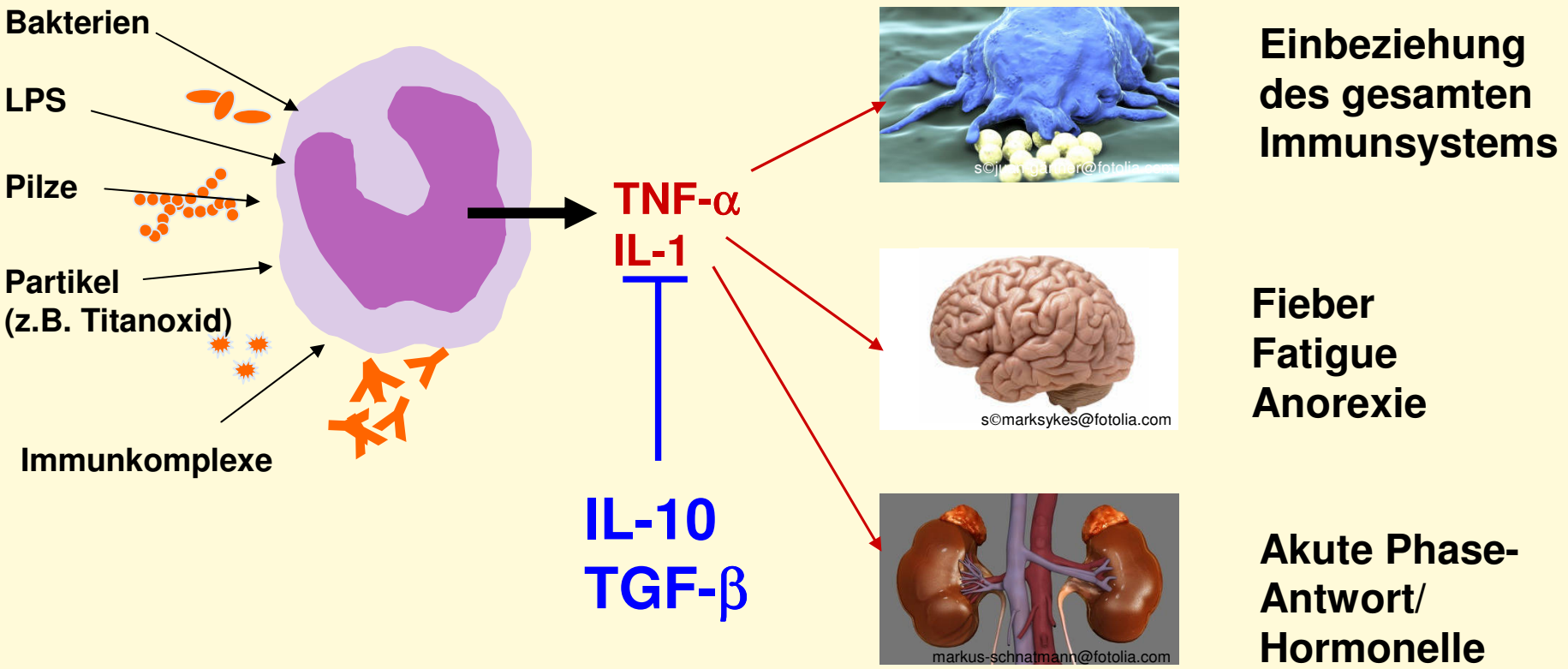


Myelomonozytäre Entzündung heißt Alarm für den gesamten Organismus



Die myelomonozytäre Entzündung

IL-10 und TGF-β bremsen die Entzündung

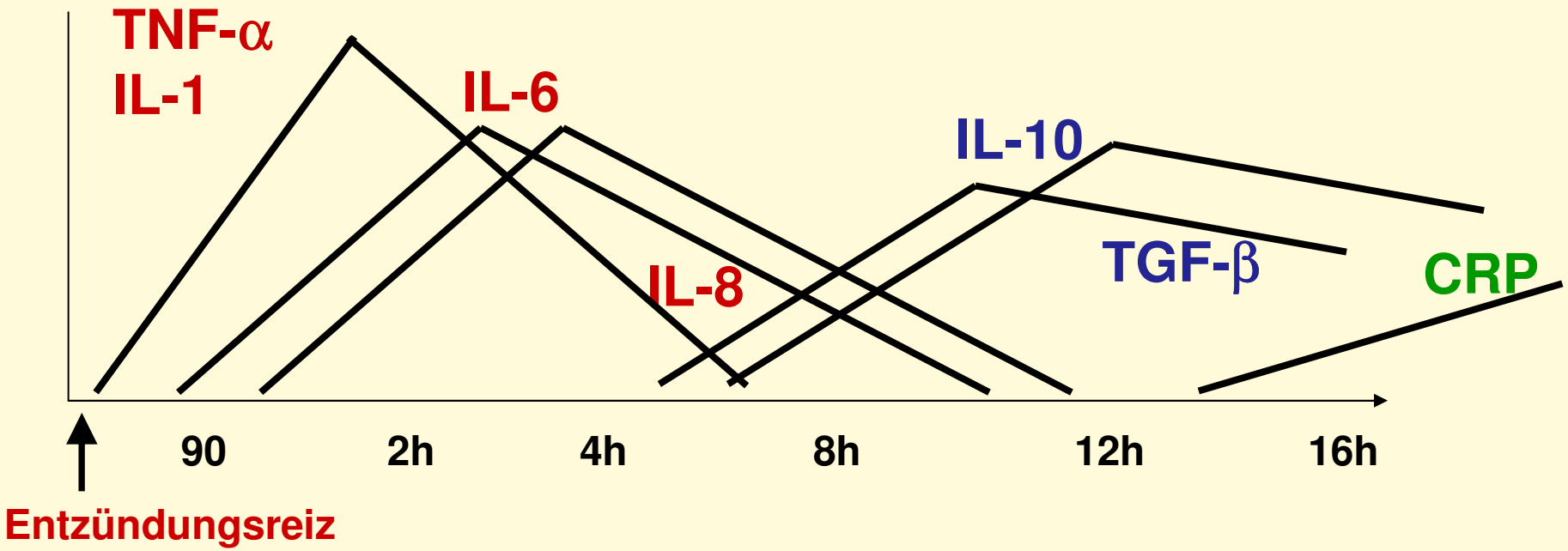


Patient	Tagebuch-Nr.	Geburtsdatum/Geschlecht	Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaistraße 22 12247 Berlin (Steglitz) Telefon 030 770 01-322 Fax 030 770 01-332
[redacted]	0326027647	01.01.1956 / MA	
Eingang [redacted] Ausgang 12.04.12			

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
ECP i.S. (FEIA)	8.8	µg/l	< 13.3
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl. (EIA)	23.8	ng/ml	< 75
Kein Hinweis auf eine Mastzell-vermittelte Entzündungsreaktion			
CRP hoch sensitiv i.S. (CLIA)	2.4	mg/l	< 3.0
TNF-alpha i.S.	**23.6**	pg/ml	< 8.1
Interleukin 1-ß i.S.	**6.1**	pg/ml	< 5.0
Interleukin 10 i.S.	6.1	pg/ml	< 9.1
TGF-beta i.S. (ELISA)	**13.6**	ng/ml	18.3 - 63.4
TNF-a und IL1 zeigen als proentzündliche Zytokine eine deutliche systemische Entzündung an. Das erniedrigte antientzündlich wirkende TGF-b sowie das nicht erhöhte IL-10 unterstreichen den aktuell präsenten proentzündlich dominierten Status.			
IP-10 i.Serum (ELISA)	211	pg/ml	< 1072
Kein Hinweis auf eine TH1-dominante systemische Immunaktivierung			

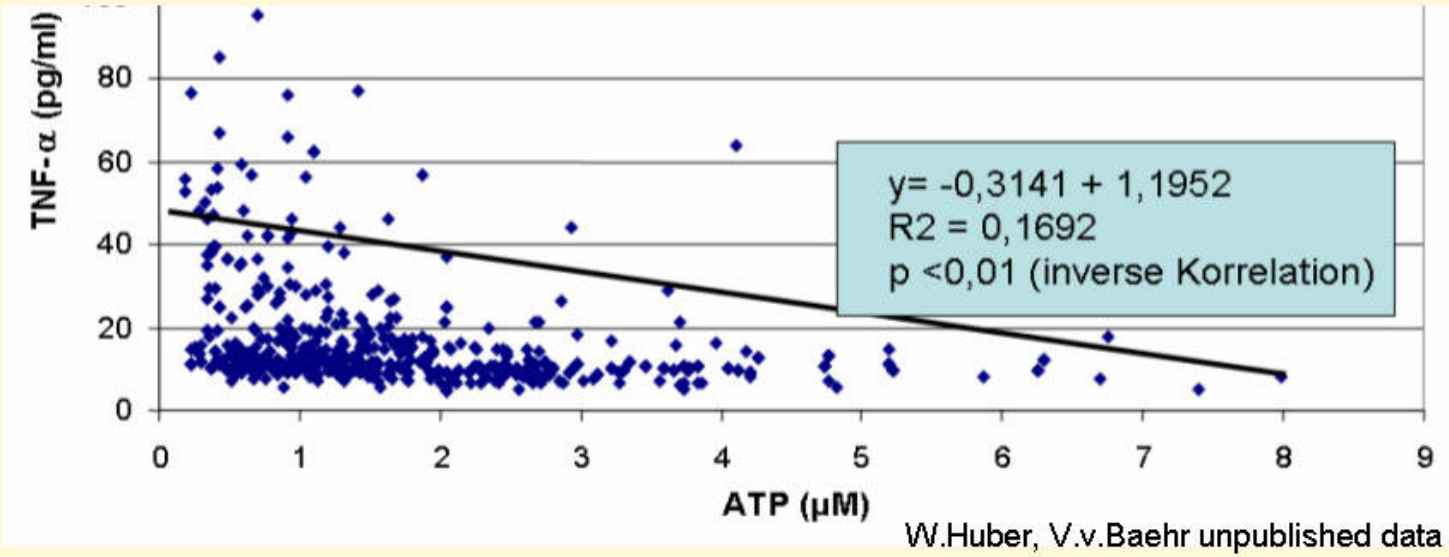
CRP hoch sensitiv i.S. (CLIA)		2.4	mg/l	< 3.0
TNF-alpha i.S.		**23.6**	pg/ml	< 8.1
Interleukin 1-ß i.S.		**6.1**	pg/ml	< 5.0
Interleukin 10 i.S.		6.1	pg/ml	< 9.1
TGF-beta i.S.	(ELISA)	**13.6**	ng/ml	18.3 - 63.4

TNF-a und IL1 zeigen als proentzündliche Zytokine eine deutliche systemische Entzündung an.
Das erniedrigte antientzündlich wirkende TGF-b sowie das nicht erhöhte IL-10 unterstreichen den aktuell präsenten proentzündlich dominierten Status.



Entzündung, Mitochondriopathie und Störung der TH1/TH2-Balance sind Hinweise auf eine Multisystemerkrankung

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
TNF-alpha i.S.	23.1	pg/ml	< 8.1
Ein erhöhtes TNF-a spricht für eine bestehende systemische Entzündung, d.h. eine Aktivierung des Monozyten-/Makrophagensystems.			
ATP intrazellulär°°	0.88	µM	> 2.0
Vermindertes intrazelluläres ATP als Hinweis auf eine sekundäre Mitochondriopathie (wahrscheinlich in Folge der systemischen Entzündung, siehe TNF-a).			



W.Huber, V.v.Baehr unpublished data

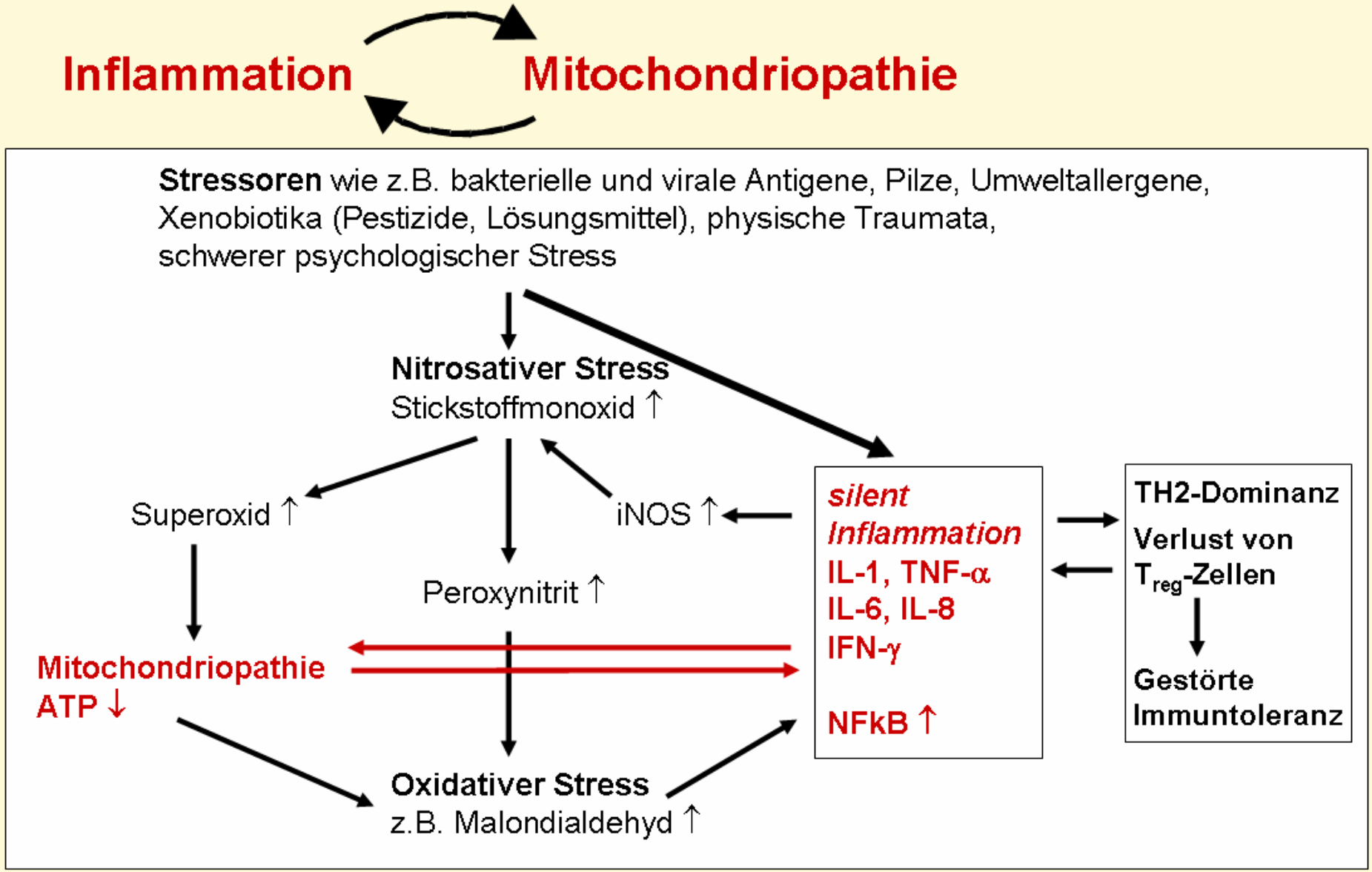
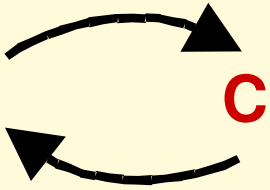


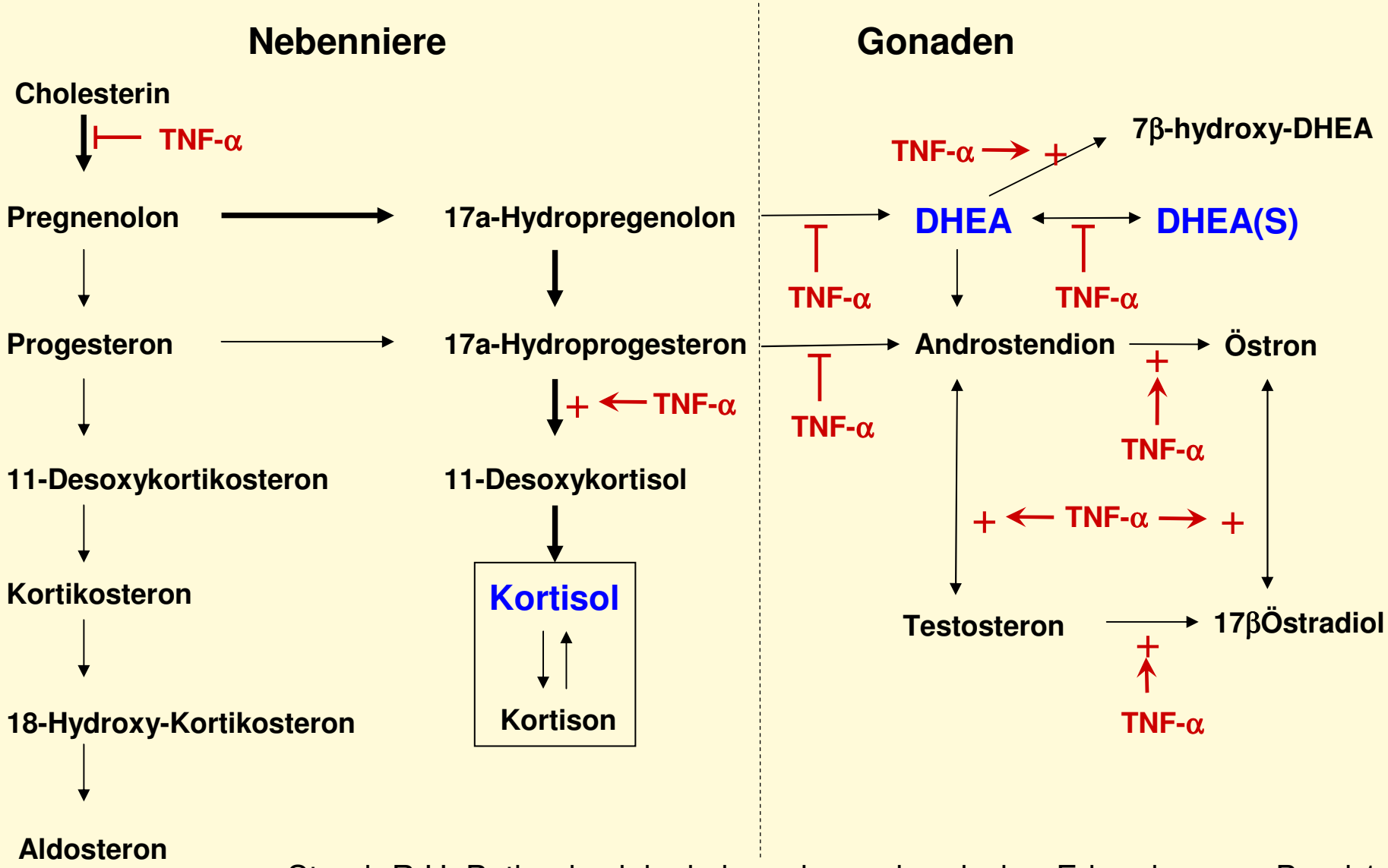
Abb.2 modifiziert nach Pall, Dr. (PhD) Martin L.: Explaining 'Unexplained Illnesses': Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, Posttraumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others, ISBN 078902389X

Inflammation  **Cortisol ↑ und DHEAS ↓**

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
DHEAS i.S. (ECLIA)	211	ng/ml	450 - 2700
Cortisol i.S. (ECLIA)	422	ng/ml	
Normwerte abhängig von der Blutabnahmezeit:			
7 - 10 Uhr	62 - 194 ng/ml		
16 - 20 Uhr	23 - 119 ng/ml		
unter Östrogen-Einfluß, Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie:			
7 - 10 Uhr	210 - 460 ng/ml		
16 - 20 Uhr	40 - 270 ng/ml		
TNF-alpha i.S.	62.1	pg/ml	< 8.1
Hinweis auf systemische Entzündung			
Interleukin 10 i.S.	<5.0	pg/ml	< 9.1
CRP hoch sensitiv i.S. (CLIA)	3.6	mg/l	< 3.0

Warum sind erhöhte Cortisol- und erniedrigte DHEAS-Serumspiegel Folge einer systemischen Entzündung?

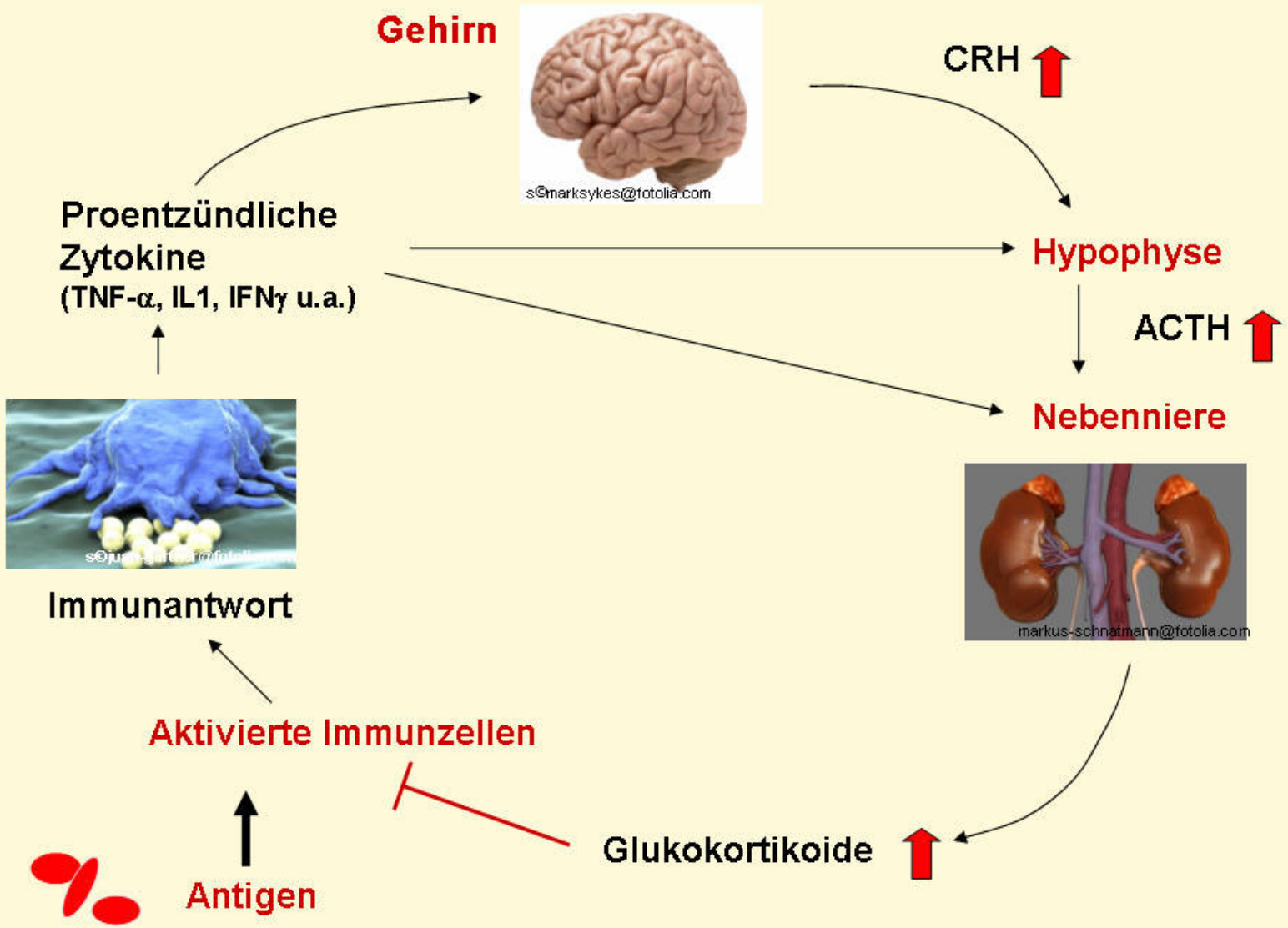
Entzündungszytokine beeinflussen Enzyme des Hormonstoffwechsels

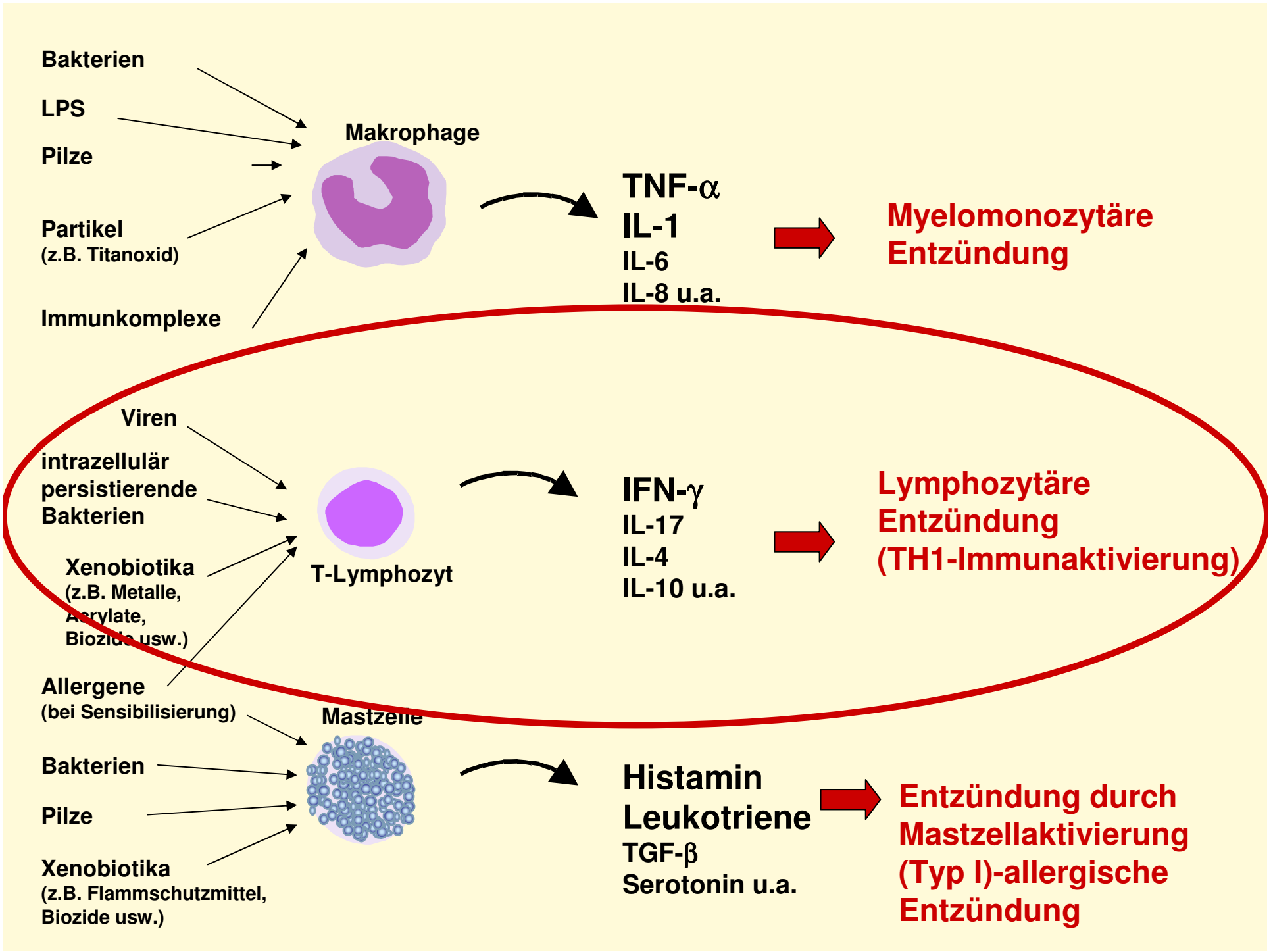


Straub R.H. Pathophysiologie komplexer chronischer Erkrankungen, Band 1

Der Kortisolanstieg dient der Immunregulation über die HHN-Achse

HHN = Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse

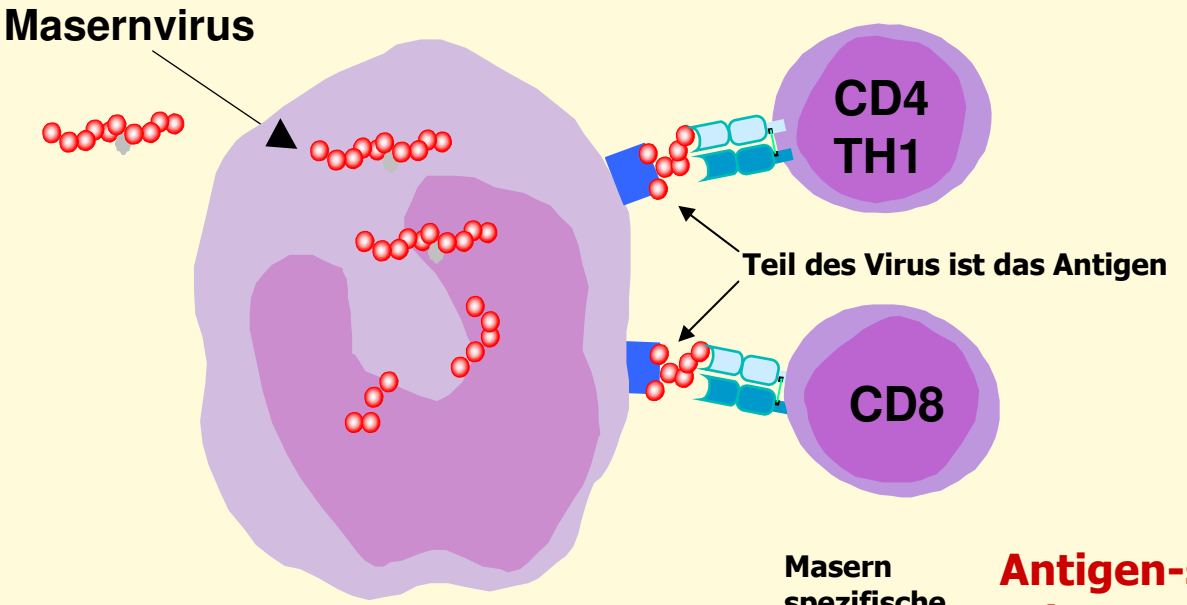



Bakterien
LPS
Pilze
Partikel
(z.B. Titanoxid)
Immunkomplexe
Makrophage
TNF-α
IL-1
IL-6
IL-8 u.a.
Myelomonozytäre
Entzündung
Viren
intrazellulär
persistierende
Bakterien
Xenobiotika
(z.B. Metalle,
Acrylate,
Biozide usw.)
T-Lymphozyt
IFN-γ
IL-17
IL-4
IL-10 u.a.
Lymphozytäre
Entzündung
(TH1-Immunaktivierung)
Allergene
(bei Sensibilisierung)
Mastzelle
Bakterien
Pilze
Xenobiotika
(z.B. Flammschutzmittel,
Biozide usw.)
Histamin
Leukotriene
TGF-β
Serotonin u.a.
Entzündung durch
Mastzellaktivierung
(Typ I)-allergische
Entzündung

Die Lymphozytäre Entzündung (TH1-Immunaktivierung)

1. Erkennung

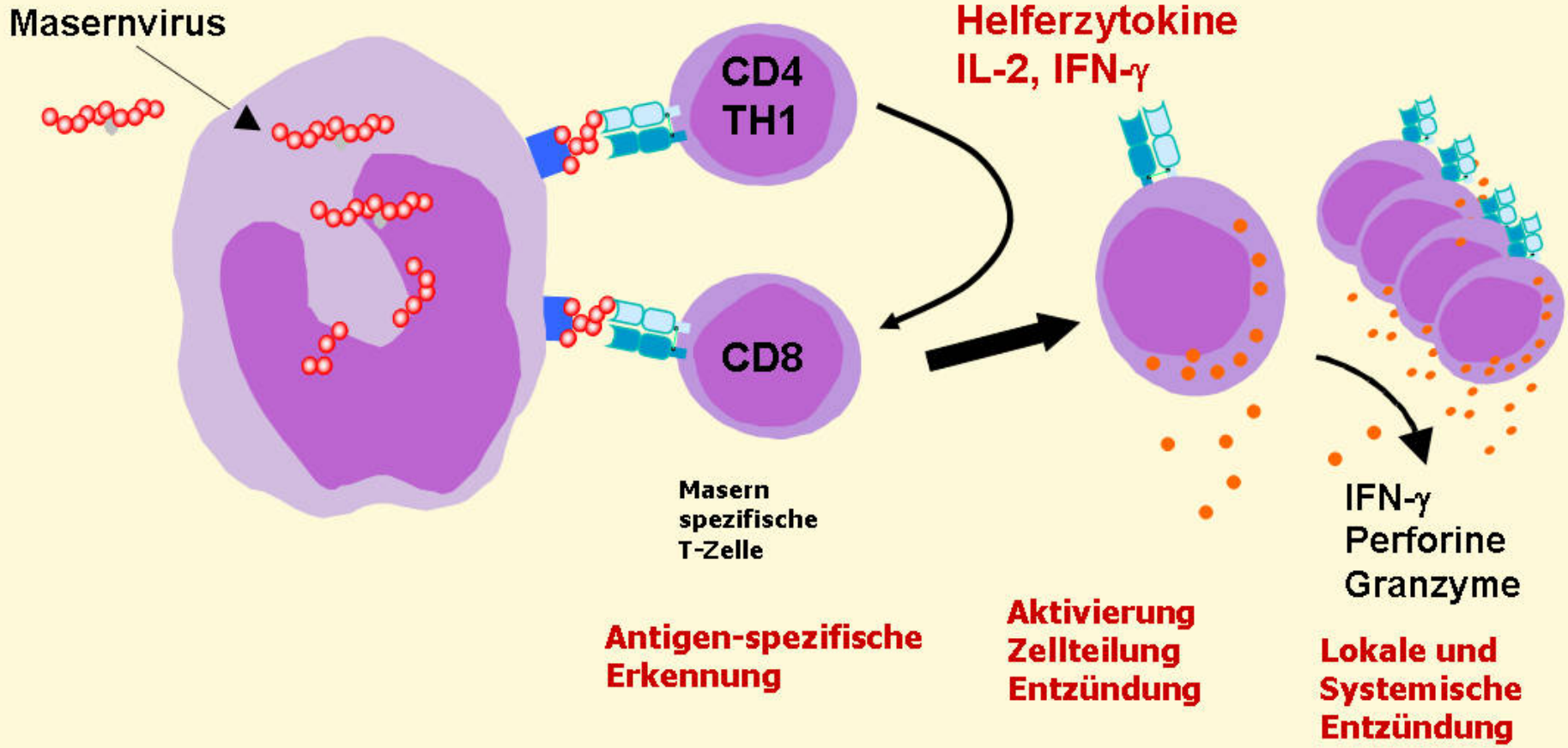
Antigenspezifische CD4- und CD8-Lymphozyten erkennen das Antigen spezifisch und werden aktiviert



Antigen-spezifische Erkennung

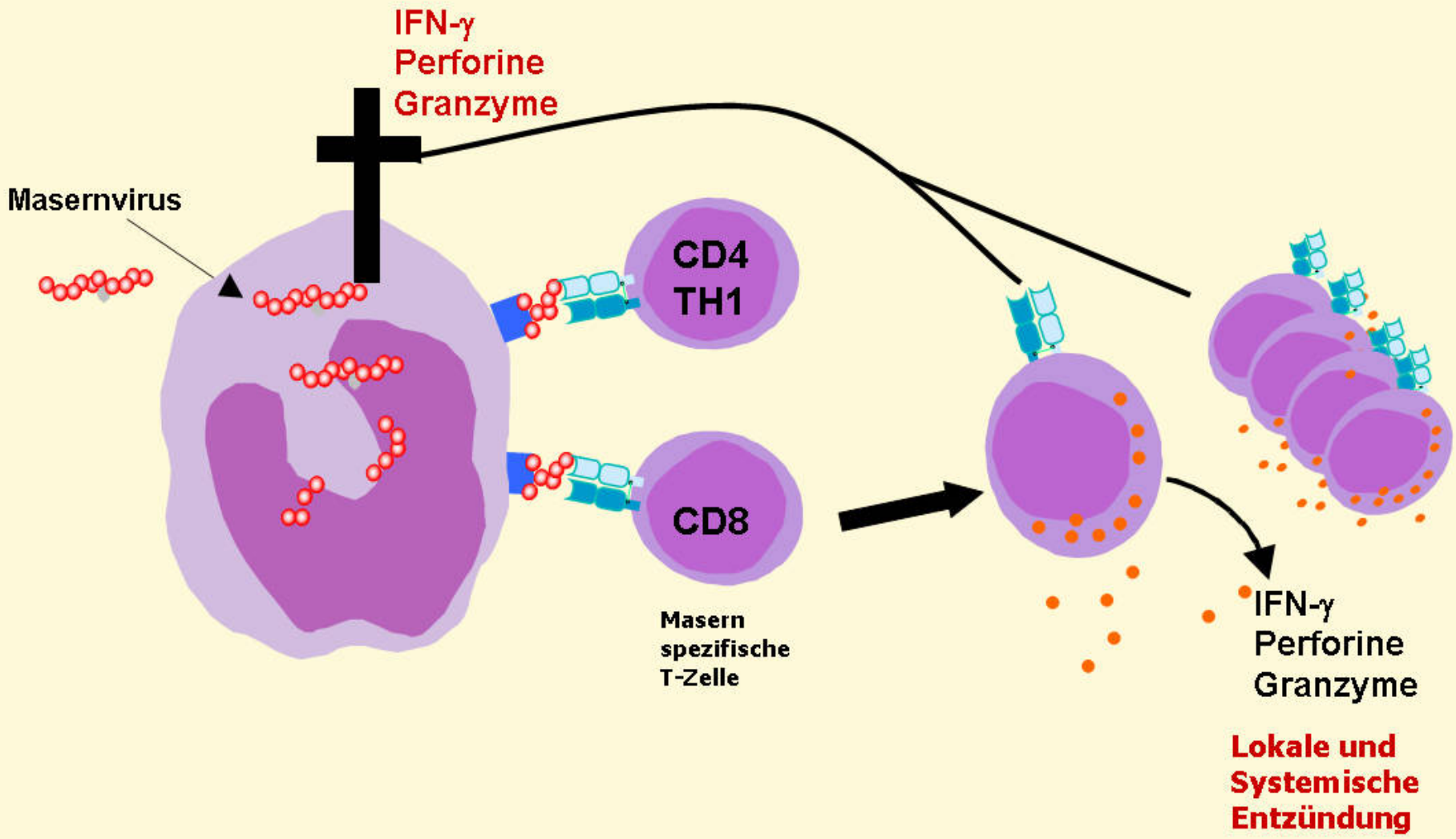
2. Aktivierung und Vermehrung

CD4-Helferzellen unterstützen die Aktivierung zytotoxischer CD8-Lymphozyten über Zytokine wie IL-2 und IFN-γ

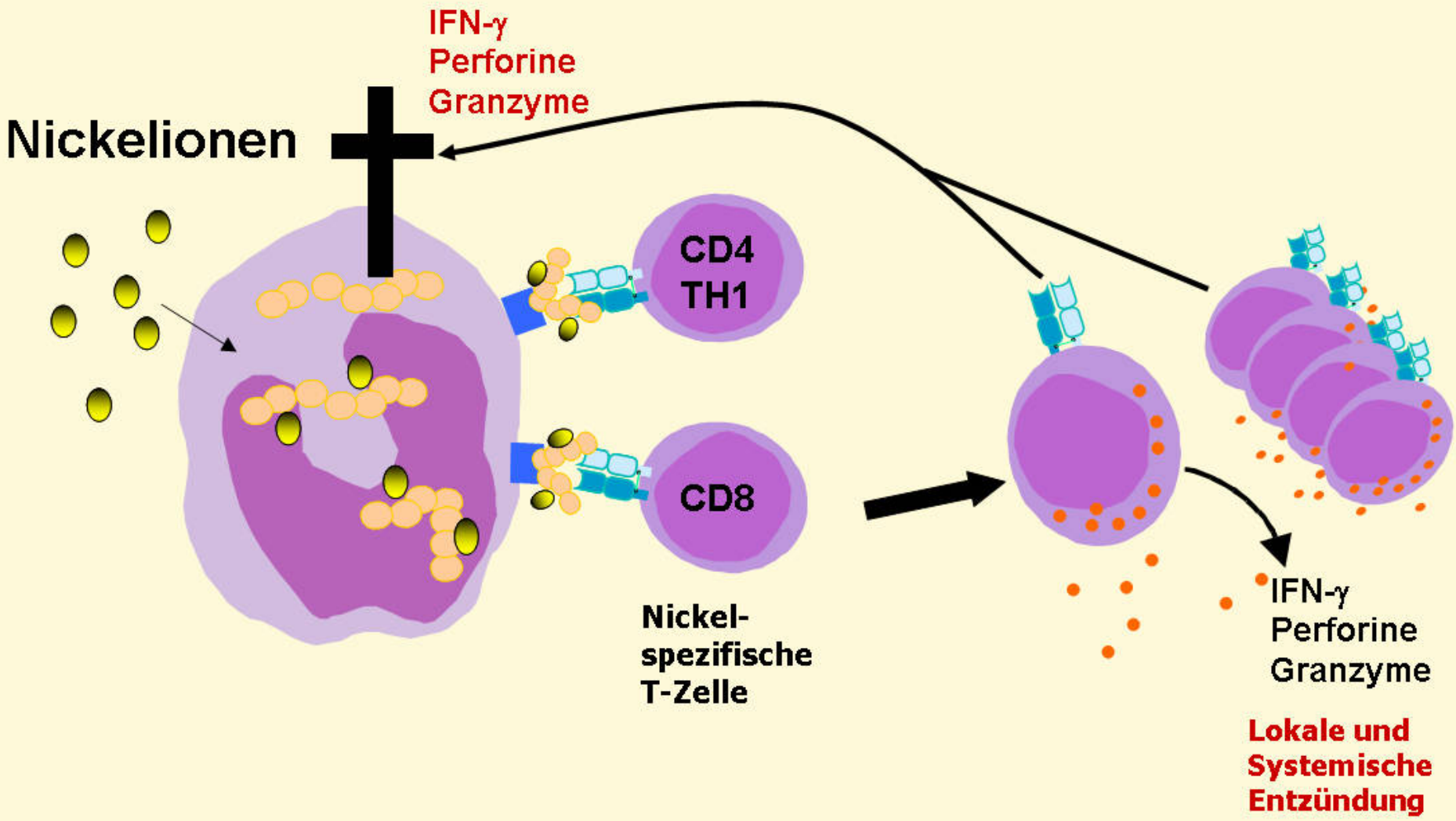


3. Effektorreaktion

Zytotoxische CD8-Lymphozyten attackieren die „veränderten“ Körperzellen



Typ-IV-Allergien und auch Autoimmunreaktionen „nutzen“ die selben Mechanismen !



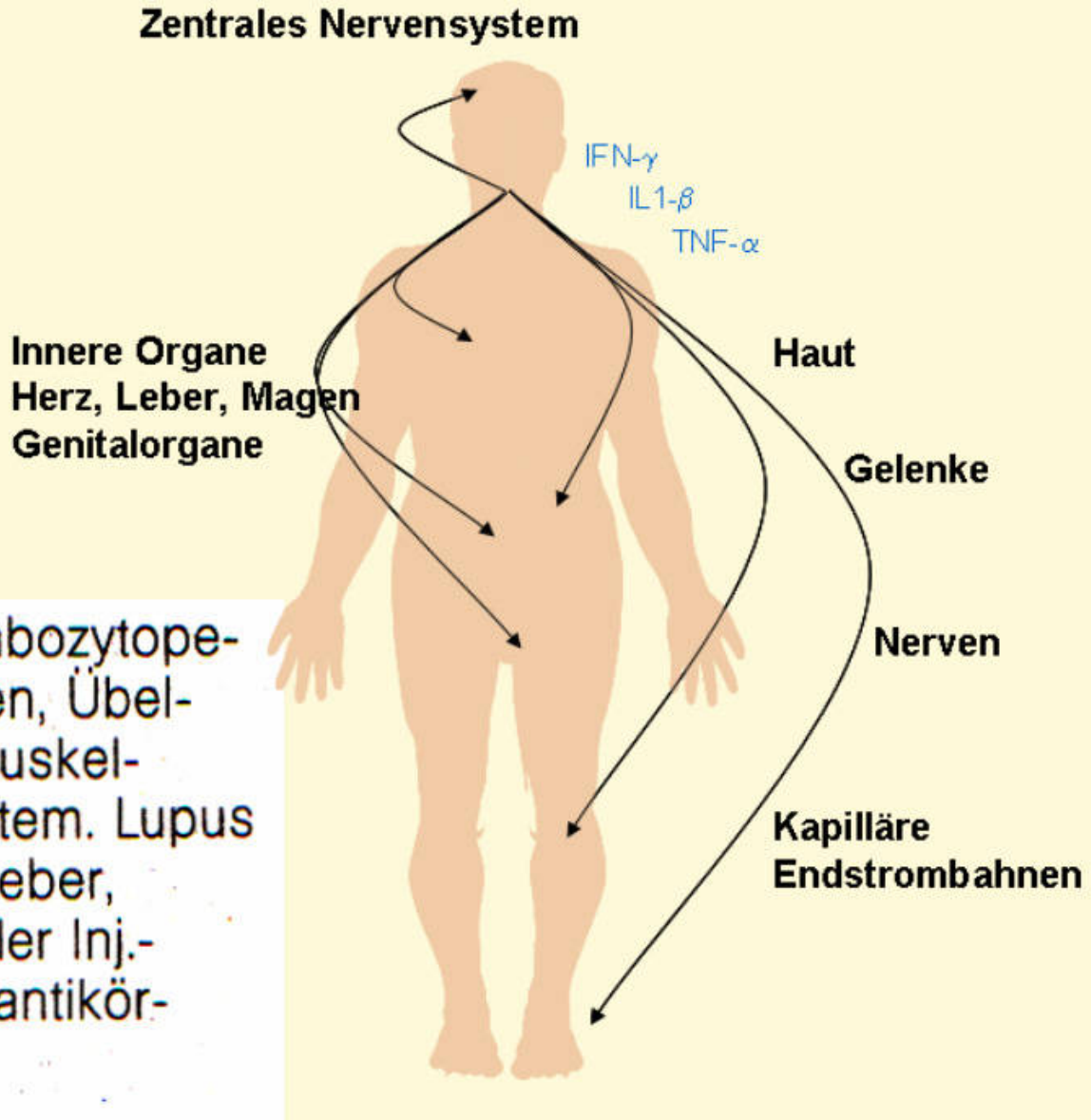
Das TH1-Zytokin IFN-γ ist für zahlreiche systemische Entzündungseffekte verantwortlich

1.B.1.1.1.3. Andere Interferone

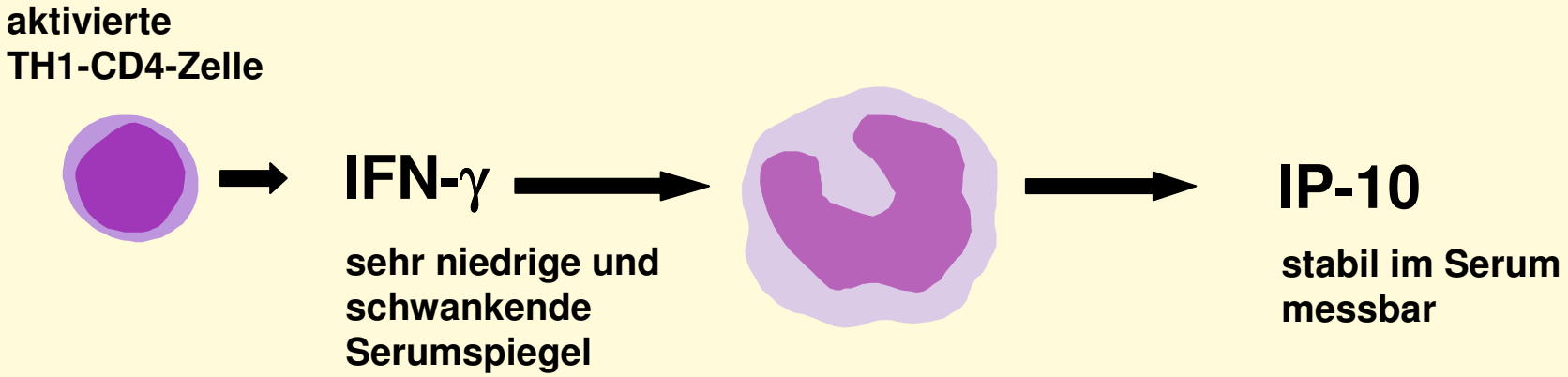
51 024 (Boehringer Ingelheim)
Imukin® Injektionslösung
Rp FS
Zus.: 1 Inj.-Fl. enth.: Interferon gamma-1b 100 µg (= 2 Mio. I.E.).
5 Injektionsfl. (N2) 857,67

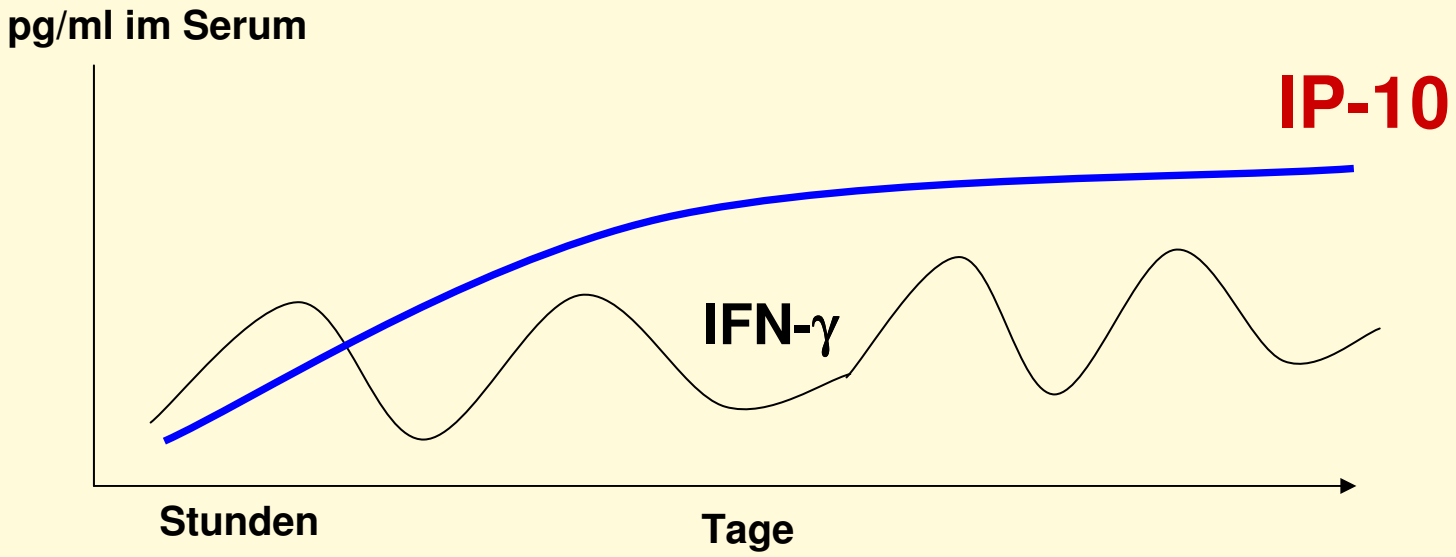
Anw.: Verring. der Häufigkeit schwerwieg. Infekt. bei Pat. mit sept. Granulomatose u. bei Pat. mit schwerer, maligner Osteopetrose.
Gegenanz.: Überempfindlichk. ggü. eng verwandten Interferonen.
Anw.-beschränk.: Bei Pat. mit vorbesteh. Herzerkrank. kann bei Dosen v.

Nebenw.: Neutropenie, Thrombozytopenie, Verwirrung, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Ausschlag, Muskelschmerz, Gelenkschmerz, system. Lupus erythematodes, Proteinurie, Fieber, Schüttelfrost, Schmerzen an der Inj.-stelle, Müdigkeit, Bild. v. Autoantikörpern, AST- u. ALT-Anstieg.



IP-10 - idealer Serummarker für die TH1-Immunaktivierung (IP-10 = IFN-γ-inducible protein 10)



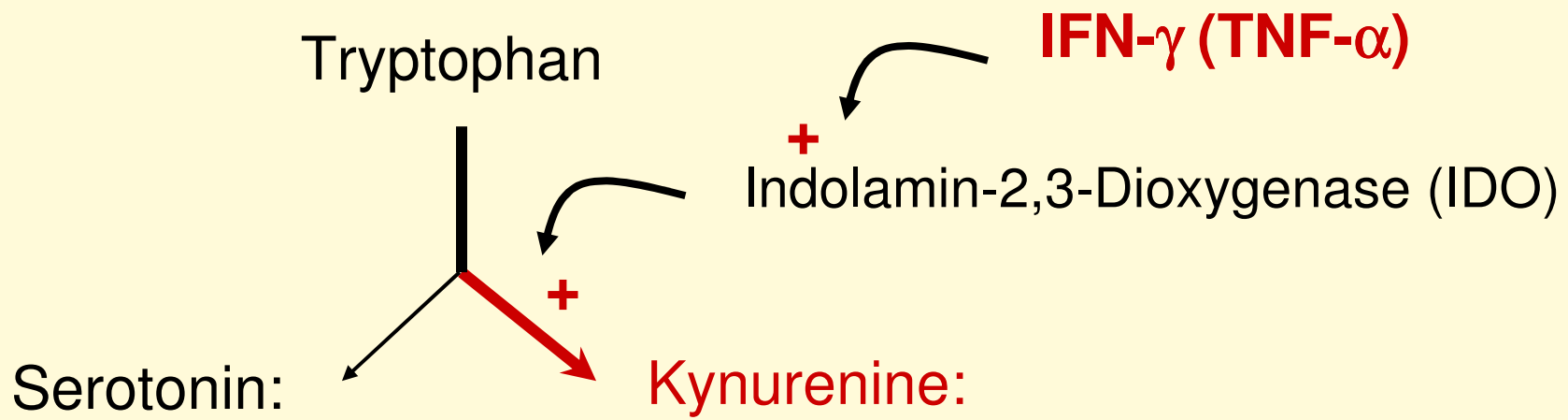


Patient [redacted]	Tagebuch-Nr. [redacted]	Geburtsdatum/Geschlecht [redacted]	Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaistraße 22 12247 Berlin (Steglitz) Telefon 030 770 01-322 Fax 030 770 01-332
Eingang [redacted]	Ausgang 12.04.12		

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
ECP i.S. (FEIA)	11.5	µg/l	< 13.3
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl. (EIA)	34.6	ng/ml	< 75
Kein Hinweis auf eine Mastzell-vermittelte Entzündungsreaktion			
TNF-alpha i.S.	**11.4**	pg/ml	< 8.1
Interleukin 1-ß i.S.	**6.9**	pg/ml	< 5.0
Interleukin 10 i.S.	<5.0	pg/ml	< 9.1
TGF-beta i.S. (ELISA)	55.8	ng/ml	18.3 - 63.4
Lediglich leichte systemische Entzündungsreaktion			
IP-10 i.Serum (ELISA)	**1744**	pg/ml	< 1072
Ein erhöhtes IP10 spricht für eine TH1-dominante systemische T-Lymphozytenaktivierung.			

IP-10 >> TNF-α und IL-1 ⇒ primär T-lymphozytär ausgelöste Entzündung

Eine verstärkte IDO-Aktivität hemmt den Tryptophan-Serotoninweg und steigert die Kynureninbildung



- Stimmung
- Schlaf
- Appetit
- Sexualverhalten

- Neurotoxische Wirkung
- Glutamat-Rezeptor-Wirkung
- Hemmung des Tryptophan-Transports über die Blut-Hirn-Schranke

→ **depressive Symptomatik**

Oxenkrug, Ann N Y Acad Sci 2010

Deshalb sollte bei erhöhter IDO-Aktivität kein Tryptophan substituiert werden !!!

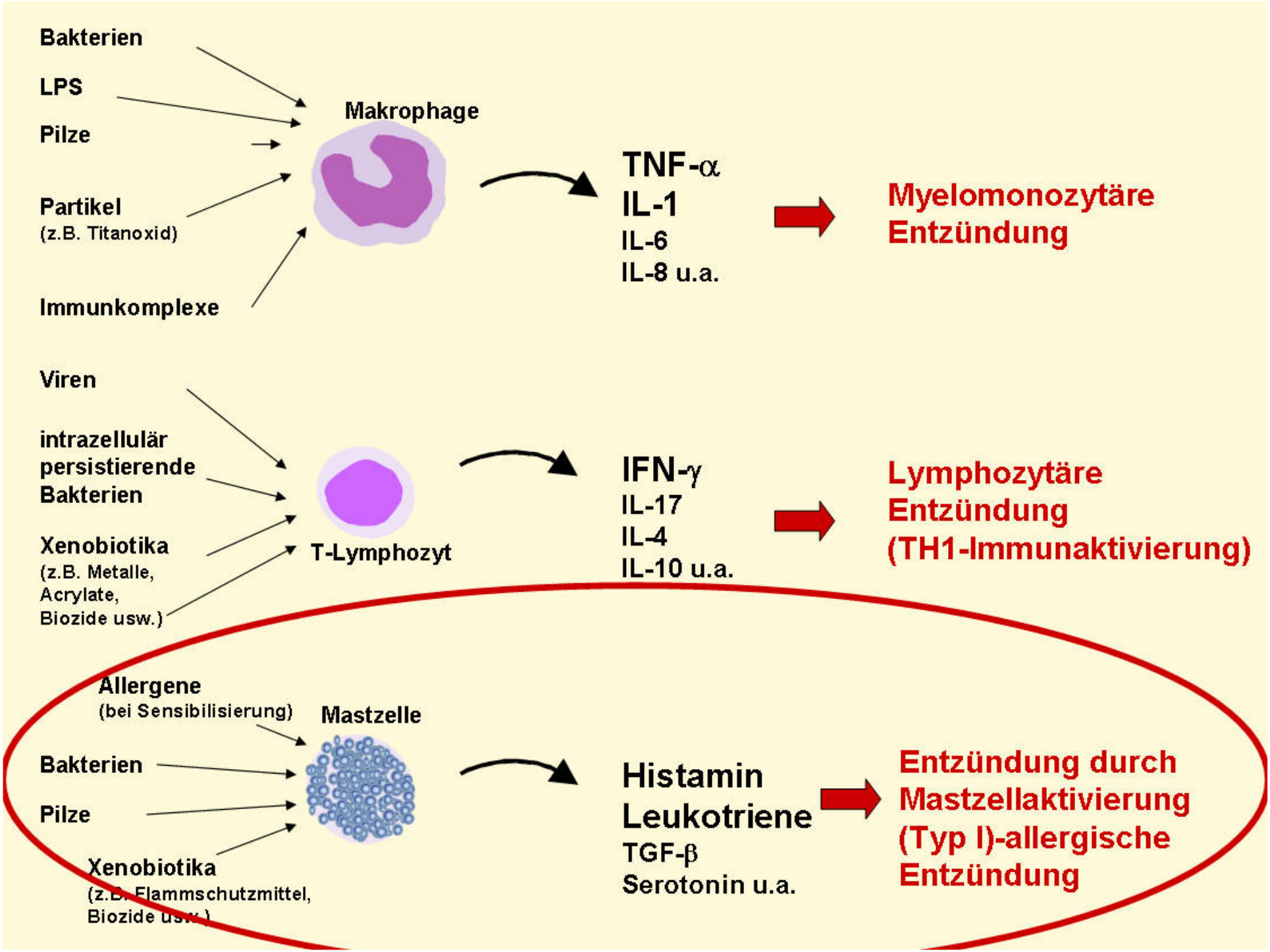
Ärztlicher Befundbericht

Patient	Tagebuch-Nr.	Geburtsdatum	Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaistrasse 22, 12247 Berlin (Steglitz) Tel. 77001-220
[redacted]	[redacted]	[redacted]	

Eingang **21.07.11** Ausgang **27.07.11**

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
TNF-alpha i.S.	15.8	pg/ml	< 8.1
IP-10 i.S.	1347	pg/ml	< 1072
Tryptophan i.S./EDTA-Pl.	0.46	mg/dl	0.93 - 1.70
IDO-Aktivität			
Tryptophan (basal)	3.28	µg/ml	
Tryptophan (nach Aktivierung)	0.35	µg/ml	
Ratio basal / aktiviert	9.4		1.8 - 5.6

Bei erhöhter IDO-Aktivität wird Tryptophan beschleunigt abgebaut. Dies kann die Serotonin-Synthese im ZNS beeinträchtigen.
Die Metabolite des Tryptophan-Abbaus (Kynurenine) können eine depressive Symptomatik zusätzlich verstärken.
Eine mögliche Ursache der erhöhten IDO-Aktivität ist die erhöhte Freisetzung proentzündlicher Zytokine (Entzündungsursache? Antientzündliche Therapie?). Erhöhte Spiegel von TNF-alpha und IP-10 zeigen eine Beteiligung des gesamten Immunsystems an.
Eine mögliche Tryptophan- bzw. 5HTP-Supplementierung sollte nach Normalisierung der IDO-Aktivität bzw. unter sorgfältiger Kontrolle des Tryptophan-Spiegels erfolgen, um eine Akkumulation von Kynureninen zu vermeiden.

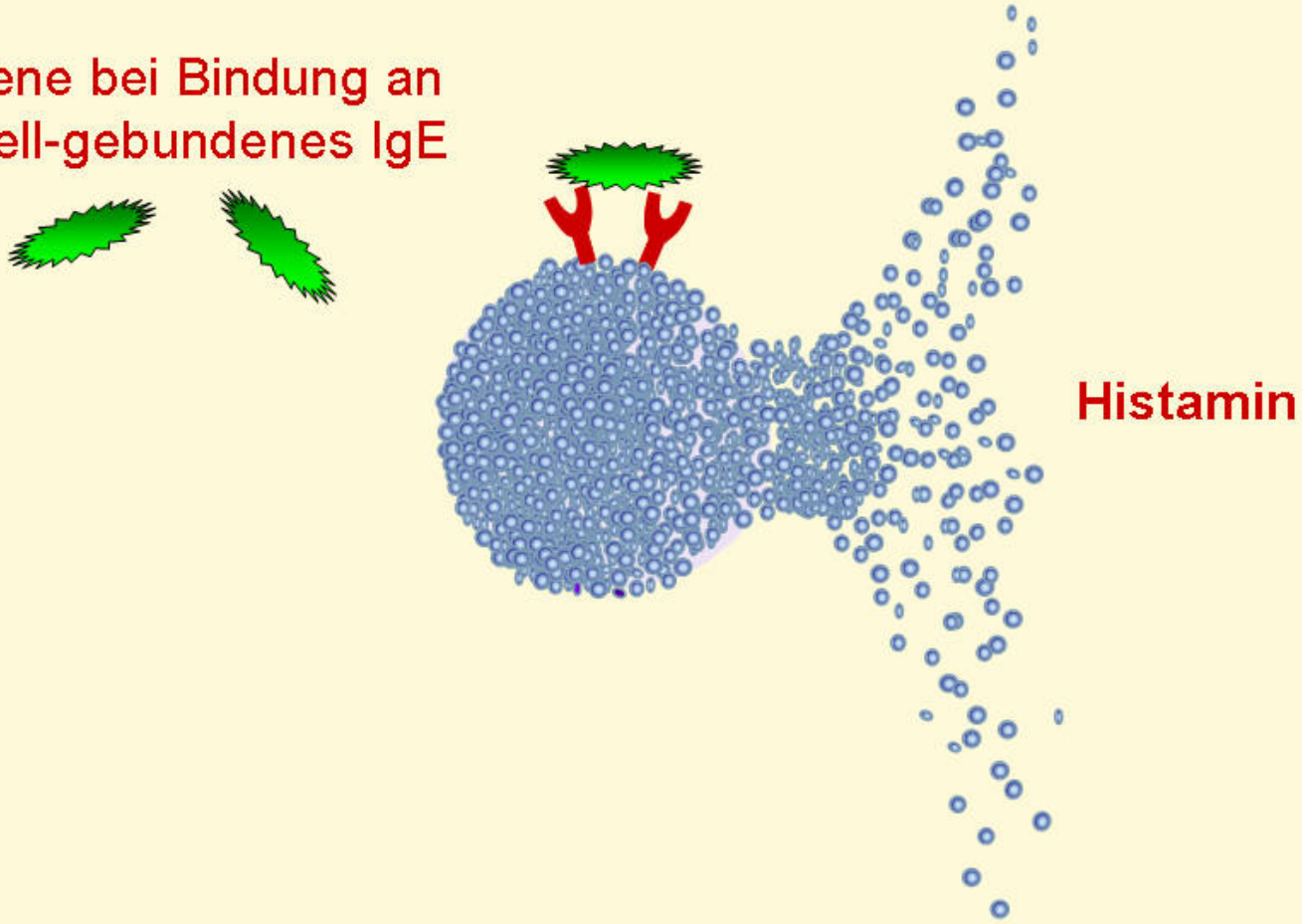

Bakterien
LPS
Pilze
Partikel
(z.B. Titanoxid)
Immunkomplexe
Makrophage
TNF-α
IL-1
IL-6
IL-8 u.a.
Myelomonozytäre Entzündung
Viren
intrazellulär persistierende Bakterien
Xenobiotika
(z.B. Metalle, Acrylate, Biozide usw.)
T-Lymphozyt
IFN-γ
IL-17
IL-4
IL-10 u.a.
Lymphozytäre Entzündung (TH1-Immunaktivierung)
Allergene
(bei Sensibilisierung)
Mastzelle
Bakterien
Pilze
Xenobiotika
(z.B. Flammschutzmittel, Biozide usw.)
Histamin
Leukotriene
TGF-β
Serotonin u.a.
Entzündung durch Mastzellaktivierung (Typ I)-allergische Entzündung

Die (Typ I-)-allergische Entzündung

Auslöser einer Mastzellaktivierung

Entzündungsmediatoren der Mastzelle

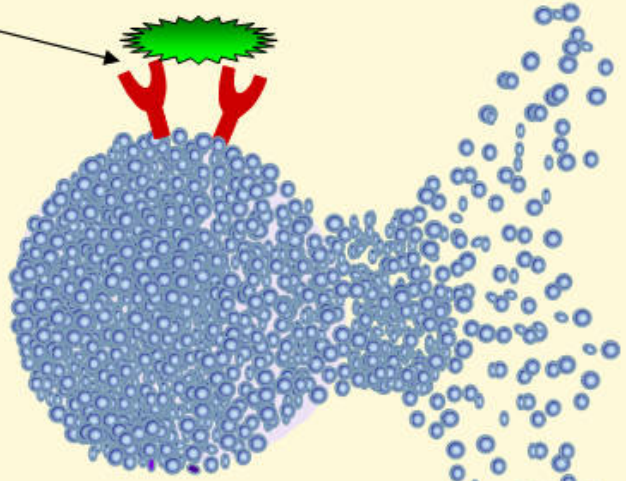
Allergene bei Bindung an Mastzell-gebundenes IgE



Histamin

Auslöser einer Mastzellaktivierung

Allergene bei Bindung an Mastzell-gebundenes IgE



Entzündungsmediatoren der Mastzelle

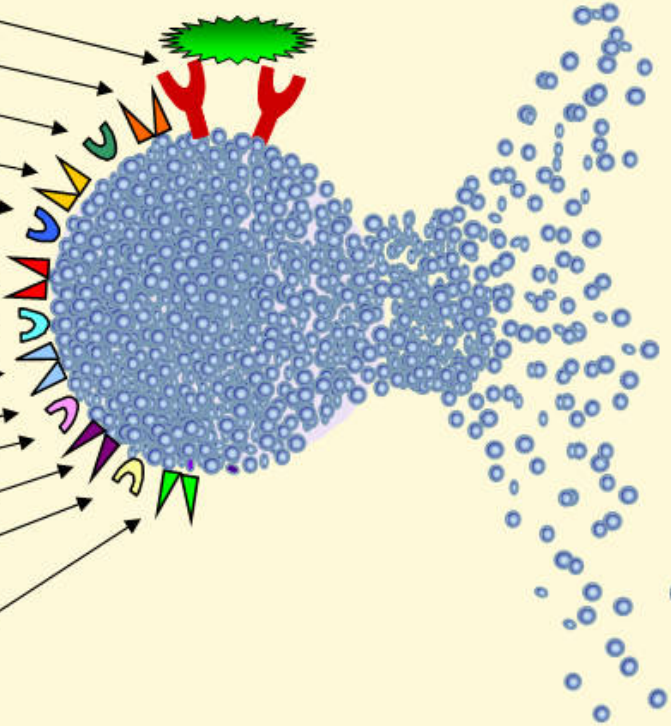
IL-1, IL-2,
IL-3, IL-4,
IL-5, IL-6,
IL-8, IL-10,
IL-13, TNFα,
MIPs,
GM-CSF,
TGF-β,
bFGF,
VPF/VEGF,
PGD_2, LTB_4,
LTC_4, PAF,
Histamin,
Serotonin,
Heparin,
Chondroitinsulfat,
Chymase,
Tryptase,
Cathepsin G

Auslöser einer Mastzellaktivierung

Allergene bei Bindung an Mastzell-gebundenes IgE

Bakterien
LPS
Komplement
Anaphylatoxine
Neuropeptide
Endothelin-1
TNF-α, IL-1 u.a.
Oxytocin
Leukotriene
Protaglandine
Cannabinoide
Adenosin

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



Entzündungsmediatoren der Mastzelle

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,
bFGF,
VPF/VEGF,
PGD_2, LTB_4,
LTC_4, PAF,
Histamin,
Serotonin,
Heparin,
Chondroitinsulfat,
Chymase,
Tryptase,
Cathepsin G

ECP und Histamin zeigen an, dass die Entzündung vorrangig Mastzell-assoziiert ist.

Patient [redacted]	Tagebuch-Nr. [redacted]	Geburtsdatum/Geschlecht [redacted]	Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaistraße 22 12247 Berlin (Steglitz) Telefon 030 770 01-322 Fax 030 770 01-332
Eingang [redacted]	Ausgang 13.04.12		

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
ECP i.S. (FEIA)	**45.8**	µg/l	< 13.3
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl. (EIA)	**122**	ng/ml	< 75
Hinweis auf eine deutliche Mastzell-vermittelte Entzündungsreaktion			
TNF-alpha i.S.	**9.3**	pg/ml	< 8.1
Interleukin 1-ß i.S.	<5.0	pg/ml	< 5.0
Interleukin 10 i.S.	**11.6**	pg/ml	< 9.1
TGF-beta i.S. (ELISA)	**70.3**	ng/ml	18.3 - 63.4
Lediglich leichte systemische Entzündungsreaktion			
IP-10 i.Serum (ELISA)	733	pg/ml	< 1072
Kein Hinweis auf eine TH1-dominante systemische T-Lymphozytenaktivierung.			

Die TH2-Immunaktivierung fördert die chronische Entzündung

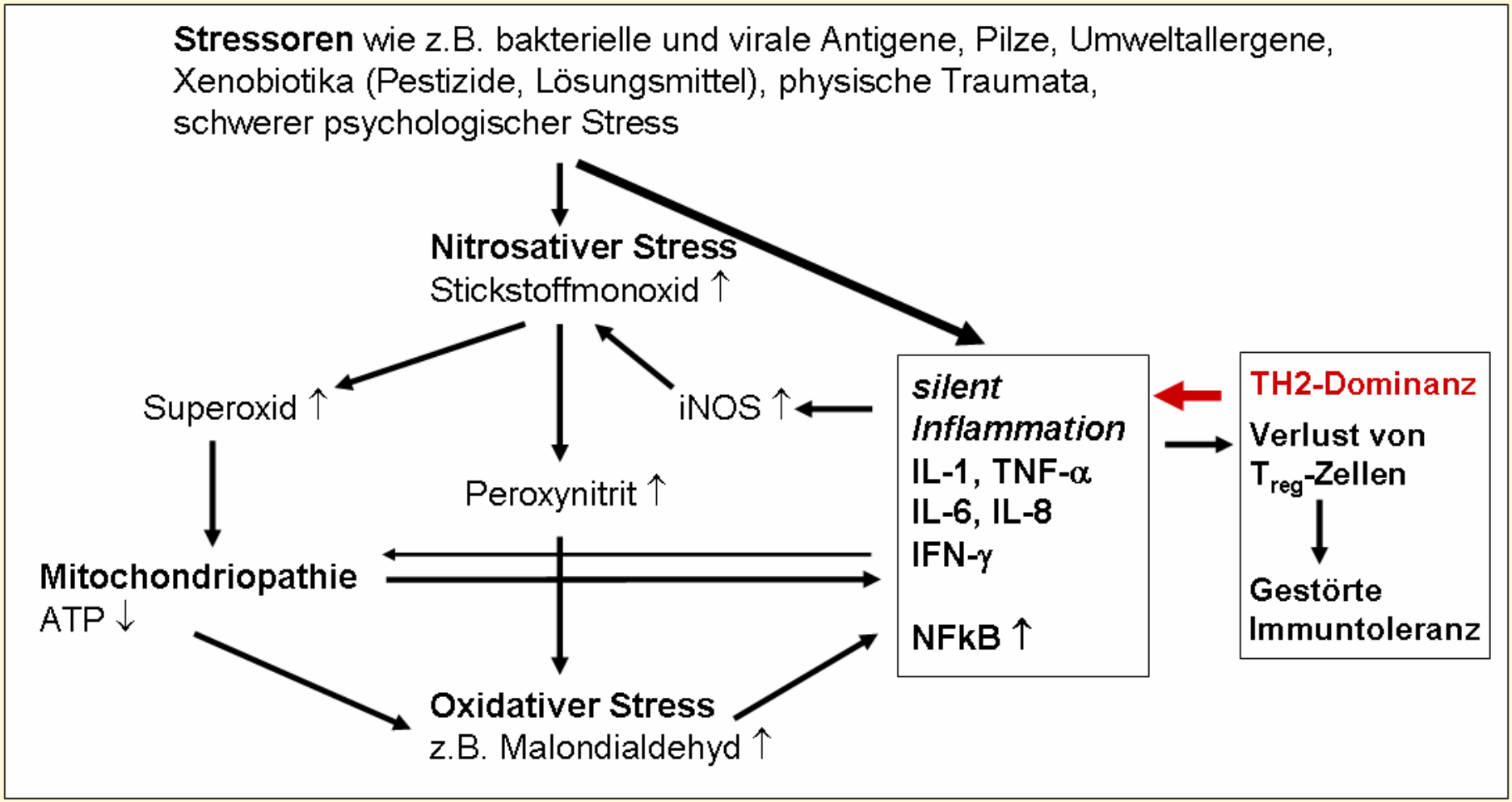


Abb.2 modifiziert nach Pall, Dr. (PhD) Martin L.: Explaining 'Unexplained Illnesses': Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, Posttraumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others, ISBN 078902389X

Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl. (EIA)	**122**	ng/ml	< 75
Hinweis auf eine deutliche Mastzell-vermittelte Entzündungsreaktion			
TNF-alpha i.S.	**22.6**	pg/ml	< 8.1
Der Befund spricht für eine systemische Entzündung			
IP-10 i.Serum (ELISA)	**1433**	pg/ml	< 1072
Das erhöhte IP-10 spricht für eine Beteiligung der TH1-Immunzellen am Entzündungsprozess (Allergie, Virus, intrazellulär persistierende Bakterien u.a.).			
ATP intrazellulär°° (CLIA)	**0.77**	µM	> 2.0
Vermindertes intrazelluläres ATP als Hinweis auf eine sekundäre Mitochondriopathie (wahrscheinlich Folge der systemischen Entzündung).			
MDA-LDL i.S. (EIA)	**74.5**	U/l	< 35.0
Erhöhtes MDA-modifiziertes LDL als Hinweis auf eine signifikante Lipidperoxidation als Folge eines oxidativen Stress.			
Freies 3-Nitrotyrosin i. EDTA-Pl.°	**3.8**	µg/l	< 1
Hinweis auf nitrosativen Stress			
Zonulin i.S. (EIA)	**58.4**	ng/ml	< 31
Das erhöhte Zonulin im Serum spricht für eine gesteigerte intestinale Permeabilität ("leaky gut")			

d.h., dass Triggerelimination und antientzündliche Therapie den Circulus vitiosus stoppen kann

Die TH2-Immunaktivierung fördert die chronische Entzündung

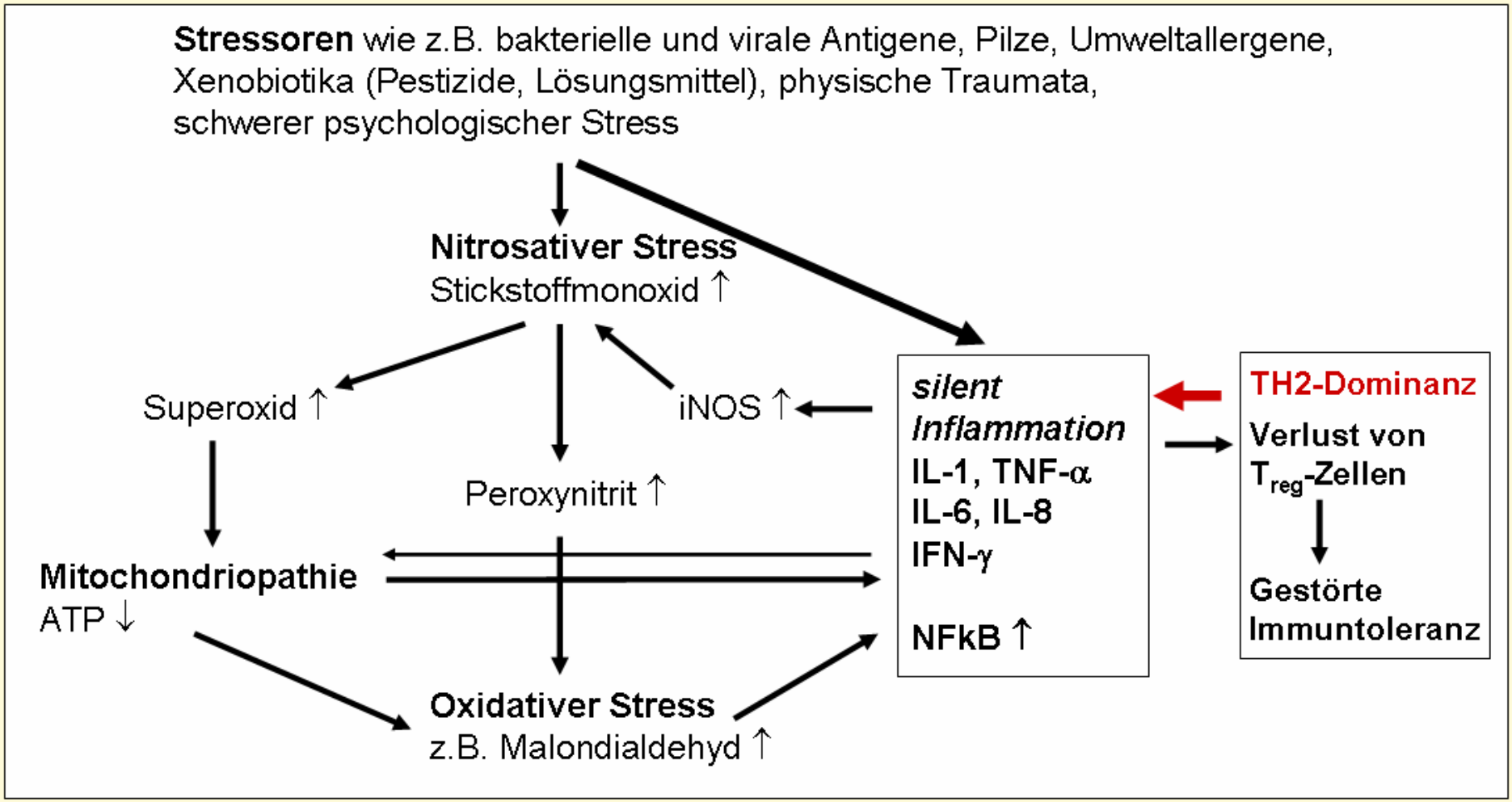


Abb.2 modifiziert nach Pall, Dr. (PhD) Martin L.: Explaining 'Unexplained Illnesses': Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, Posttraumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others, ISBN 078902389X

Entzündungen und Marker im Blut nach Kausalität

infektiös	
bakteriell, mykotisch	**CRP ↑, Granulozytose, IL-1, TNF-α, IL-10**
viral	**IP-10 (IFNγ), Neopterin, sIL2R ↑, aktivierte T-Lymphozyten**
Parasiten	**Eosinophilie, IL-10**
Nekrose- bedingt	**CRP ↑, Granulozytose, IL-6 LDH u.a. Enzyme ↑**
allergisch (Typ I)	**Eosinophilie, ECP, Histamin**
allergisch (Typ IV)	**IP-10 (IFNγ), Neopterin, sIL2R ↑, aktivierte T-Lymphozyten**

ABER:
Die Höhe der gemessenen Entzündungsmarker ist von der Immunfunktion abhängig.

Bei gestörter Immunkompetenz sind niedrigere Spiegel an Entzündungsmarkern zu erwarten, z.B.

- unter laufenden antientzündlichen Therapien
- bei bestehenden Immundefekten
- im Alter
- bei sekundären Immundefekten bei konsumierenden Erkrankungen

Die Reaktionsbereitschaft einzelner Entzündungsmarker hängt vom Individuum ab.

- z.B. sind bei TNF-α oder IL1-Highrespondern höhere Spiegel zu erwarten.

Zusammenfassung

- Es gibt drei Quellen einer Entzündung:
  1. Monozyten/Makrophagen ⇒ TNF-α, IL-1, CRP ⇒ „Entzündung“
  2. T-Lymphozyten ⇒ IFN-γ (IP-10), IL-2 ⇒ „Immunaktivierung (TH1)“
  3. Mastzellen ⇒ Histamin, ECP ⇒ „TH2-Entzündung“/ „TH2-Dominanz“

- Chronische Entzündung heißt:
  1. Einwirkung von Triggerfaktoren +
  2. Vorliegen einer komplexen Regulationsstörung

- Entzündungsmarker können primär oder sekundär verändert sein

- Die Höhe der Entzündungsmarker im Blut ist auch abhängig von der Immunkompetenz des Patienten

- Das Monitoring der Entzündungsmarker stellt die Basis der antientzündlichen und der regulativen Therapie dar.

inflammatio Akademie

ONLINEFORTBILDUNG

Wir freuen uns auf die nächste Fortbildung

Interferon-gamma – Ein Zytokin mit Januskopf

Mittwoch 2. Mai 2012, 15.00 Uhr

Dr. Volker von Baehr
Institut für Medizinische Diagnostik MVZ GbR, Berlin

Zusätzlich im Frühjahr 2012

inflammatio Akademie
ONLINEFORTBILDUNG

Fortbildungsreihe Nahrungsmittelunverträglichkeiten

Donnerstags 19.00 Uhr, Dauer ca. 45 Minuten

Nahrungsmittelallergien und Kreuzreaktionen – von der Anamnese zur Diagnostik
26. April 2012, 19.00 Uhr, Dr. Volker von Baehr

Laktoseintoleranz und Fruktosemalabsorption
10. Mai 2012, 19.00 Uhr, Dr. Sabine Schütt

Zöliakie – eine autoimmun bedingte Unverträglichkeit von Gluten
24. Mai 2012, 19.00 Uhr, Dr. Sabine Schütt

Histaminintoleranz – Pathogenese, Diagnostik und Therapie
7. Juni 2012, 19.00 Uhr, Dr. Sabine Schütt