inflammatio Akademie
ONLINEFORTBILDUNG

21. März 2012

Das Beste für´s Immunsystem ?

-

Warum eine immunstimulierende Therapie auch krank machen kann.

Dr. med. Volker von Baehr

Immunrestaurative Therapie

Ziel: Anzahl stimulierbarer Zellen erhöhen
TH1/TH2-Immunbalance ausgleichen
Entzündung hemmen
Zellstoffwechsel verbessern

Mineralstoffe, Vitamine, Glutathion, Thymuspeptide u.a.

Immunstimulierende Therapie

Ziel:
- artifizielle Aktivierung der (Präparate-spezifischen) T-Lymphozyten
- damit Induktion von körpereigenen Zytokinen, die über den Bystander-Effekt auf T-Zellen anderer Spezifität, NK-Zellen, Granulozyten, Makrophagen usw. wirken

Wer macht das?

Stimulanzien mit höherem Molekulargewicht (> 4000 Da), gegen die der Organismus eine T-zelluläre Sensibilisierung aufbaut.

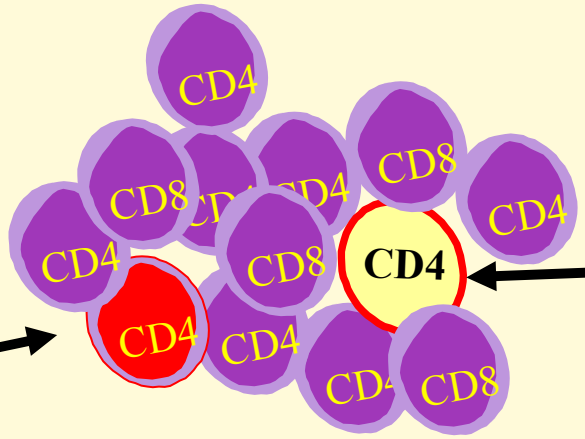
- **Mistel-Lektine**
  (… mali, pini, quercus, crategi u.a.)
- **andere pflanzliche Stimulantien**
  (Echinacea inject, Umckaloabo u.a.)
- **bakterielle Lysat-Antigene**
  (Broncho-Vaxom, Colibiogen, Gynatren, Luivac, Shitake, Uro-Vaxom, Symvioflor, Utilin)
- **Organopeptide**
  (Thymus, Mesenchym u.a.)
- **Impfstoffe (v.a. Influenza-Vaccine)**

Was bedeutet (immunogene) Immunstimulation?

(Beispiel: Mistelpräparat)

inflammatio Akademie
ONLINEFORTBILDUNG

vor Therapie

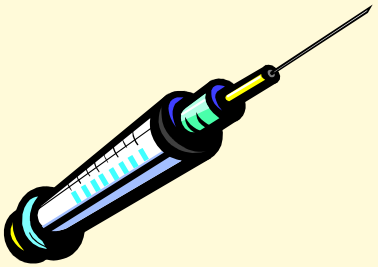


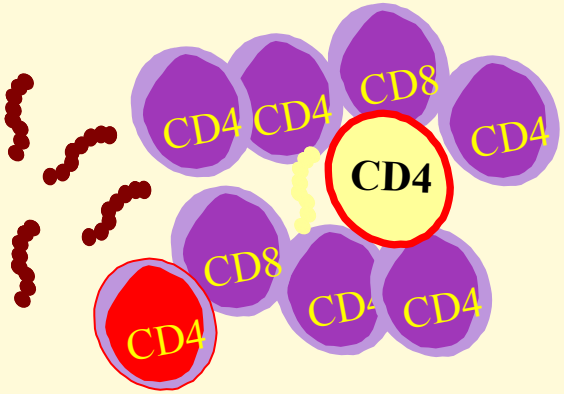
Mistel-spezifischer Lymphozyt

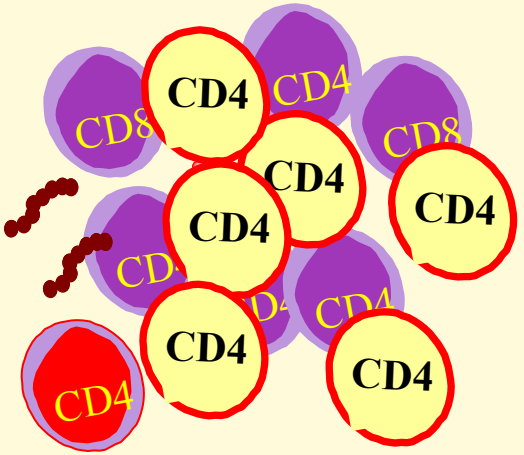
Tumorantigen-spezifischer Lymphozyt

Therapiestart

Mistel-Injektion

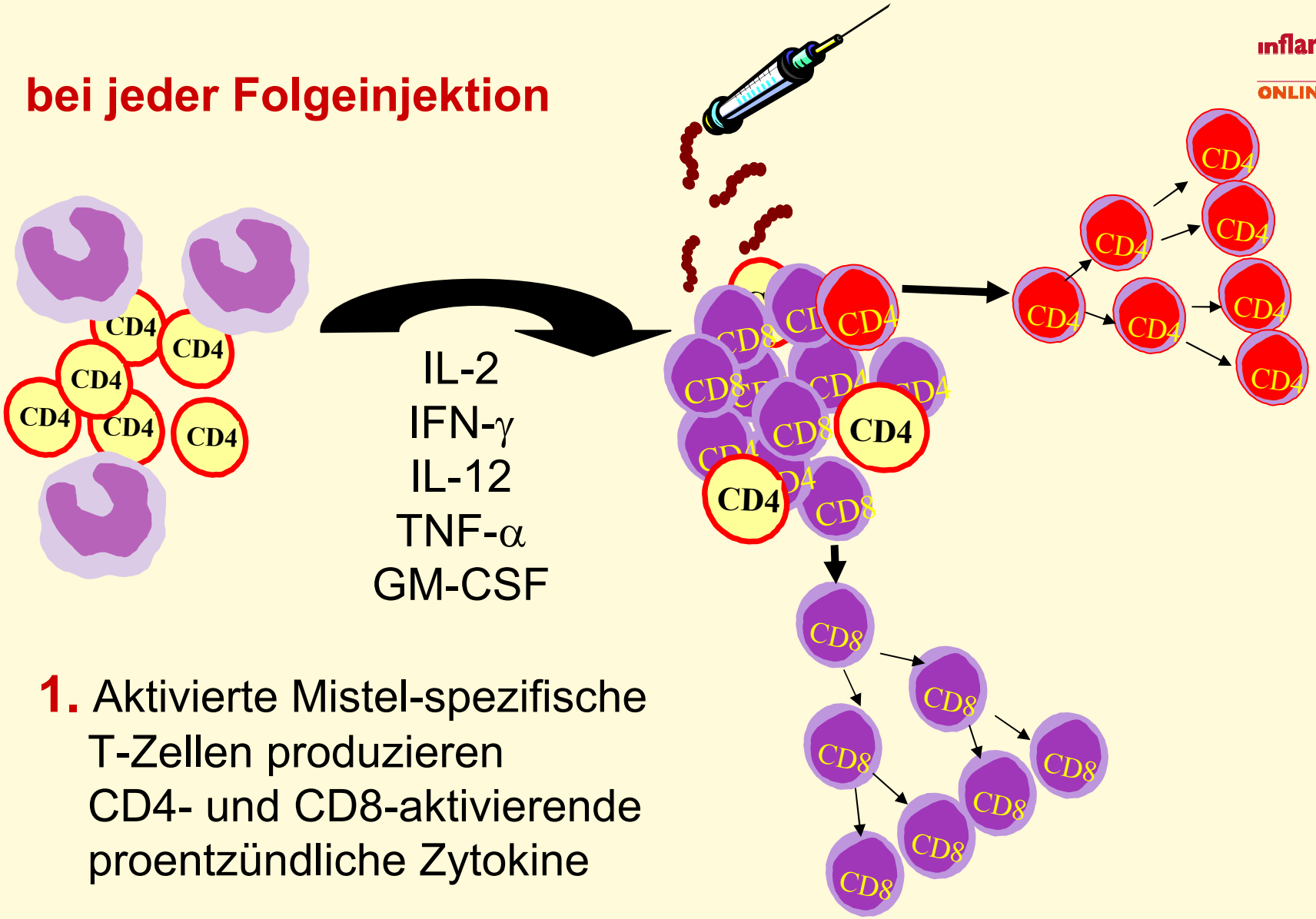






Vermehrung Mistel-spezifischer T-Helferzellen im Blut (und Gewebe)

bei jeder Folgeinjektion



1. Aktivierte Mistel-spezifische T-Zellen produzieren CD4- und CD8-aktivierende proentzündliche Zytokine

2. Diese Zytokine aktivieren „umliegende“ CD4- und CD8-Lymphozyten (auch Tumor-spezifische) sowie NK-Zellen

Was bewirken die endogen freigesetzten Zytokine ?

IFN-γ:
Aktivierung, Differenzierung und Verstärkung der zytolytischen Aktivität von $CD8^+/CD28^+$ Zellen und NK-Zellen, Verstärkung der Antigenpräsentation

IL-2:
Aktivierung und Vermehrung von T-, B- und NK-Zellen, Monozyten, Granulozyten T-Zellaktivierung und –vermehrung (klonale Expansion), Differenzierung zu zytotoxischen $CD8^+/CD28^+$ Zellen, Aktivierung von NK- und B-Zellen.

IL-12:
Aktivierung und Reifung von Makrophagen, B-Zellen und Dendritischen Zellen, Induktion der TH1-Immunantwort, Stimulation von T-Zellen und NK-Zellen zur Sekretion von Interferon-γ und anderen Zytokinen.

TNF-α:
Stimulation und Chemotaxis von Monozyten und Granulozyten, Aktivierung des Gefäßendothels, Apoptose von Tumorzellen

G-CSF und GM-CSF:
Mobilisierung von Stammzellen, Stimulation der Myelopoese (zellulärer Nachschub von Monozyten und Granulozyten)

Was wollen wir erreichen?

Aktivierung von:
TH1-Lymphozyten und
$CD8^+/CD28^+$ zytotox. T-Zellen

Verbesserung der Antigenpräsentation und der Tumorzytolyse durch Makrophagen

… was soll nicht sein ?

Aktivierung von:
T_{reg}-Zellen
$CD8^+/CD28^-$ suppr. Zellen
⇒ T-Suppressorfunktion

Stimulation von
TH2-Lymphozyten
⇒ TH2-Dominanz
⇒ Autoantikörpersynthese

Verstärkte Zytokinsynthese
⇒ Entzündung
⇒ Entzündungsfolgen (Nebenwirkungen)

Stimulation der T_{reg}-Zellen bedeutet Schwächung der TH1-Effektorzellen ...

inflammatio Akademie
ONLINEFORTBILDUNG

Vor Therapie

Durchflusszytometrische Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen aus EDTA-Blut

		Normwerte		Normwerte
Leukozyten	7166 /µl	4000 - 10000		
Lymphozyten	1734 /µl	1100 - 4000	24 %	20 - 40
Monozyten	989 /µl	140 - 800	14 %	2 - 14
Granulozyten	4443 /µl	2400 - 7400	62 %	42 - 75
T-Zellen	1010 /µl	920 - 2580	58 %	61 - 84
CD45RA+ naive T-Zellen	506 /µl	300 - 1300	50,1 %	30 - 63
CD45RA- memory T-Zellen	453 /µl	300 - 1600	44,8 %	37 - 70
CD4-Helfer	491 /µl	550 - 1460	28 %	32 - 60
CD45RA+ naive			42 %	19 - 58
CD31+			57 %	> 49
CD25++/CD127-Treg's	36 /µl	35 - 120	7,4 %	4 - 10
CD8-Lymph.	448 /µl	280 - 930	26 %	23 - 40
CD8+/CD28+ (zytotox.)	275 /µl	130 - 450	61,3 %	57 - 94
CD8+/CD28- (regulativ)	143 /µl	20 - 300	32 %	6 - 43
CD4/CD8-Ratio	1,1	1 - 3		
CD4+/CD8+T-Zellen	2 /µl	<100	0,1 %	< 5
B-Zellen	199 /µl	120 - 630	12 %	7 - 21
NK-Zellen	408 /µl	210 - 740	24 %	10 - 30
Aktivierte NK-Zellen	78 /µl	<40	19,2 %	< 17
CD3/HLADR	59 /µl	<230	3 %	< 11
CD3/CD25	622 /µl	<230	36 %	< 18

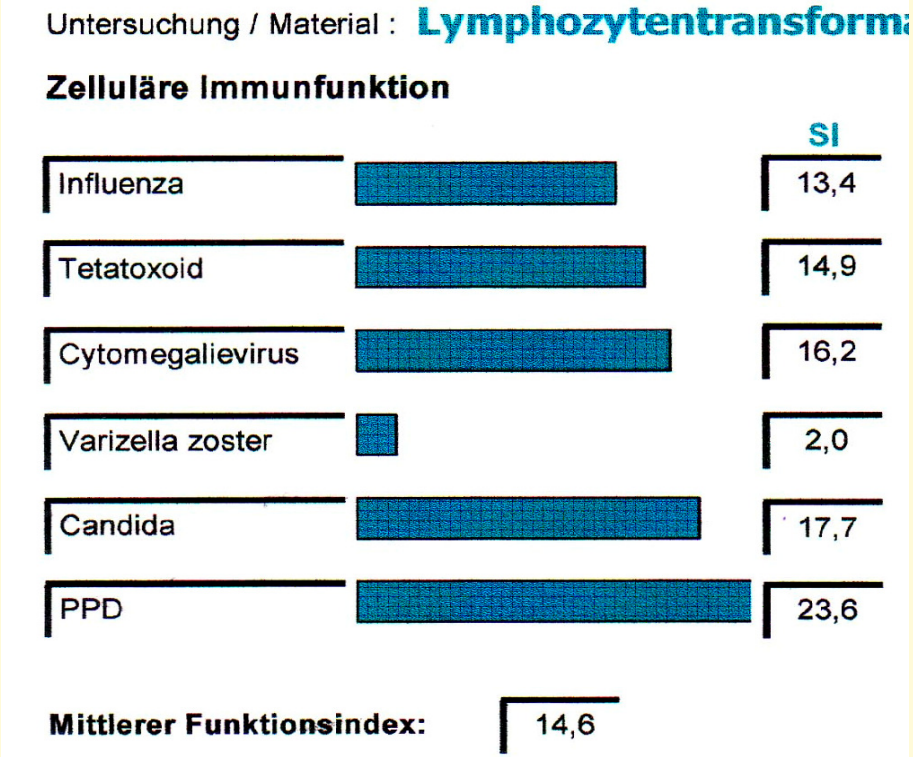
Nach Therapie

	Normwerte	
5780 /µl	4000 - 10000	
1335 /µl	1100 - 4000	23 %
566 /µl	140 - 800	10 %
3878 /µl	2400 - 7400	67 %
898 /µl	920 - 2580	67 %
405 /µl	300 - 1300	45,1 %
468 /µl	300 - 1600	52,1 %
369 /µl	550 - 1460	28 %
		39 %
		59 %
58 /µl	35 - 120	15,8 %
360 /µl	280 - 930	27 %
195 /µl	130 - 450	54,1 %
152 /µl	20 - 300	42,1 %
1,02	1 - 3	
4 /µl	<100	0,3 %
226 /µl	120 - 630	17 %
210 /µl	210 - 740	16 %
13 /µl	<40	6,3 %
164 /µl	<230	12 %
305 /µl	<230	23 %

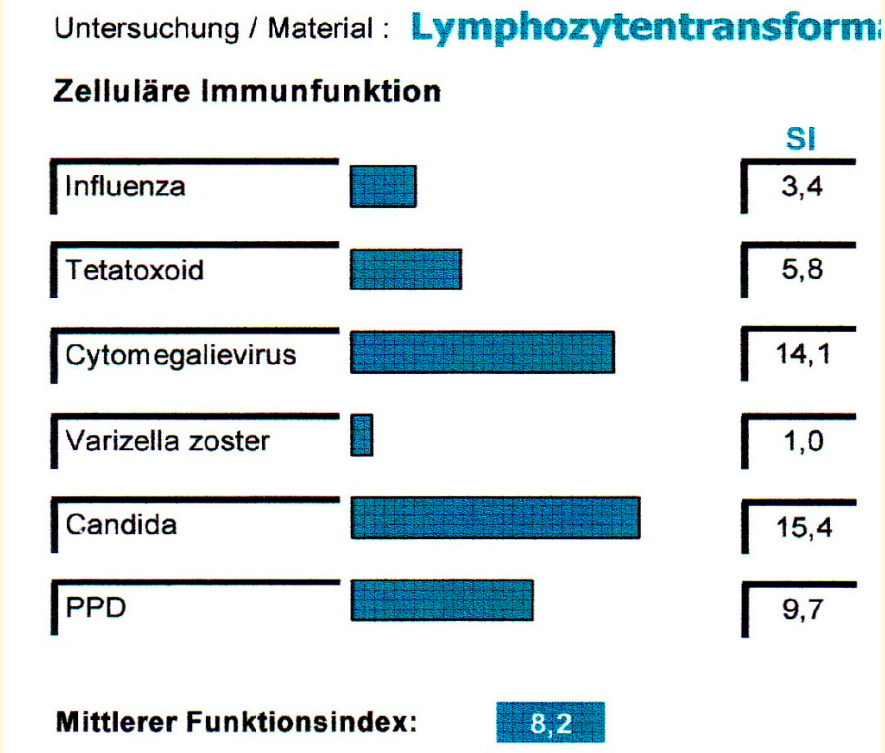
…. was im LTT-Immunfunktion oft am Abfall des Mittleren Funktionsindex erkennbar ist

inflammatio Akademie ONLINEFORTBILDUNG

Vor Therapie



Nach Therapie



Verschlechterung der Immunkompetenz der T-Lymphozyten

Die Funktion der Natürlichen Killerzellen kann darunter ebenfalls leiden, da diese T-Helferzellen brauchen

inflammatio Akademie ONLINEFORTBILDUNG

Vor Therapie: Gute NK-Zellfunktion

NK-Zell-Zytotoxizitätstest i.Hep.-B.

Im Test wird die Lysekapazität der Natürlichen Killerzellen (NK) untersucht. Die NK-Zell-Lyserate kennzeichnet die aktuelle NK-Zellfunktion des Patienten. Der IL-2-stimulierte Lysewert gibt die zusätzliche Stimulierbarkeit der NK-Zell-aktivität an.

NK-Zell-Lyserate	44.1	% Lyse	> 21
NK-Zell-Lyserate IL2-stimuliert	53.7	% Lyse	

Nach Therapie: Schlechte NK-Zellfunktion

NK-Zell-Zytotoxizitätstest i.Hep.-B.

Im Test wird die Lysekapazität der Natürlichen Killerzellen (NK) untersucht. Die NK-Zell-Lyserate kennzeichnet die aktuelle NK-Zellfunktion des Patienten. Der IL-2-stimulierte Lysewert gibt die zusätzliche Stimulierbarkeit der NK-Zell-aktivität an.

NK-Zell-Lyserate	11.9	% Lyse	> 21
NK-Zell-Lyserate IL2-stimuliert	32.6	% Lyse	

Konsequenz:

⇒ **Therapie-Stopp**

⇒ **Kontrolle zellulärer Immunstatus und TH1/TH2-Balance**

⇒ **Änderung Therapieregime mit kurzfristigen Kontrollen der NK-Zellfunktion**

TNF-α-Anstieg und TH2-Dominanz (d.h. IL-4 ↑) können auf einen Misserfolg hindeuten !

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
TNF-alpha i.S.	32.1	pg/ml	< 8.1
Deutliche systemische Entzündung			

TH1/TH2 - Zytokinprofil

Angegeben sind die Zytokinkonzentrationen nach 24 Stunden Stimulation mit ConA/SEB.

IFN-g (TH1)	322	pg/ml	450 - 2000
IL-4 (TH2)	489	pg/ml	50 - 250

Die stimulierte Zytokinfreisetzung der T-Lymphozyten zeigt einen verminderten TH1-Anteil (IFNg) bei expandierten TH2-(IL-4) Zellen.

Dieses spricht für eine TH2 > TH1-Dysbalance.

Ausweg: *In vitro* die TH1/TH2-Modulation untersuchen und nicht das stärkste Stimulanz anwenden

Antigenstimul. TH1/TH2-Profil (5)

Bei den in vitro-induzierten Zytokinsekretionen sind strenge (pathologische) Grenzbereiche nicht verfügbar, da die Interpretation der Antigen-stimulierten Zytokinwerte von der Belastungssituation und dem Zytokinsekretionsmuster abhängt.

IFN g-Antigen 1	<0.3	IU/ml	< 0.9
IL 10-Antigen 1	<5.0	pg/ml	< 30.0
Echinacea Injektionslösung			
IFN g-Antigen 2	**1.0**	IU/ml	< 0.9
IL 10-Antigen 2	**320.0**	pg/ml	< 30.0
Colostrum			
IFN g-Antigen 3	**1.7**	IU/ml	< 0.9
IL 10-Antigen 3	**141.0**	pg/ml	< 30.0
Maitake			
IFN g-Antigen 4	**8.8**	IU/ml	< 0.9
IL 10-Antigen 4	27.4	pg/ml	< 30.0
Shitake			
IFN g-Antigen 5	<0.3	IU/ml	< 0.9
IL 10-Antigen 5	<5.0	pg/ml	< 30.0
Thymuspräparat Schwein			

Interpretation

Deutliche TH1-Induktion (IFNg) ohne begleitende TH2/Treg-Stimulation durch das Shitake.
Maitake und das Colostrum-Präparat induzieren beide Schenkel des T-lymphozytären Immunsystems.
Echinacea und auch das Thymuspräparat bleiben ohne Einfluss auf die T-Lymphozyten der Patientin.

Immunstimulation ist fast obligat mit einer Entzündung verbunden

Was wollen wir erreichen?

Aktivierung von:
TH1-Lymphozyten und
$CD8^+/CD28^+$ zytotox. T-Zellen

Verbesserung der Antigenpräsentation und der Tumorzytolyse durch Makrophagen

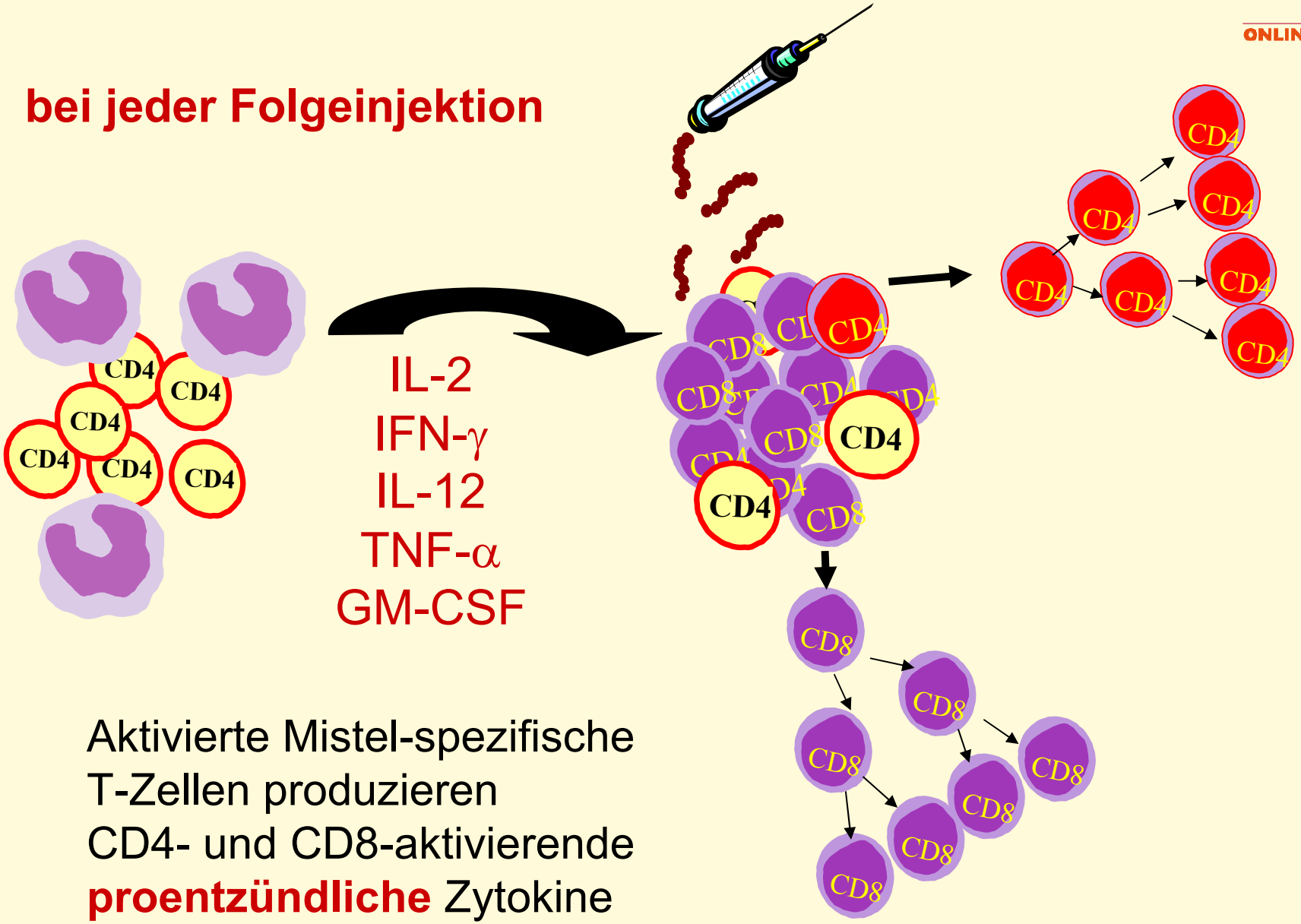
… was nicht?

Aktivierung von:
T_{reg}-Zellen
$CD8^+/CD28^-$ suppr. Zellen
⇒ T-Suppressorfunktion

TH2-Lymphozyten
⇒ TH2-Dominanz
⇒ Autoantikörpersynthese

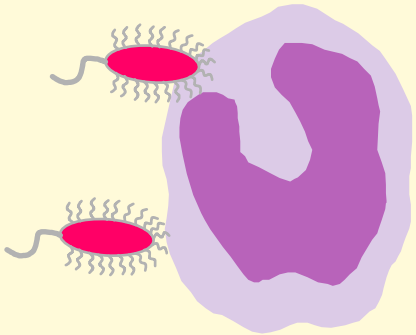
Verstärkte Zytokinsynthese
⇒ Entzündung

bei jeder Folgeinjektion

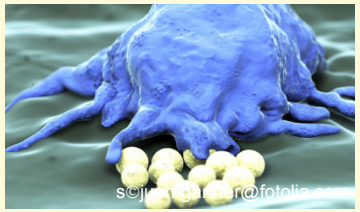


Aktivierte Mistel-spezifische
T-Zellen produzieren
CD4- und CD8-aktivierende
proentzündliche Zytokine

Entzündungszytokine wie TNF-α dienen der Alarmierung des Organismus bei „Bedrohung“



TNF-α
IL-1
IL-6



Aktivierung anderer Immunzellen

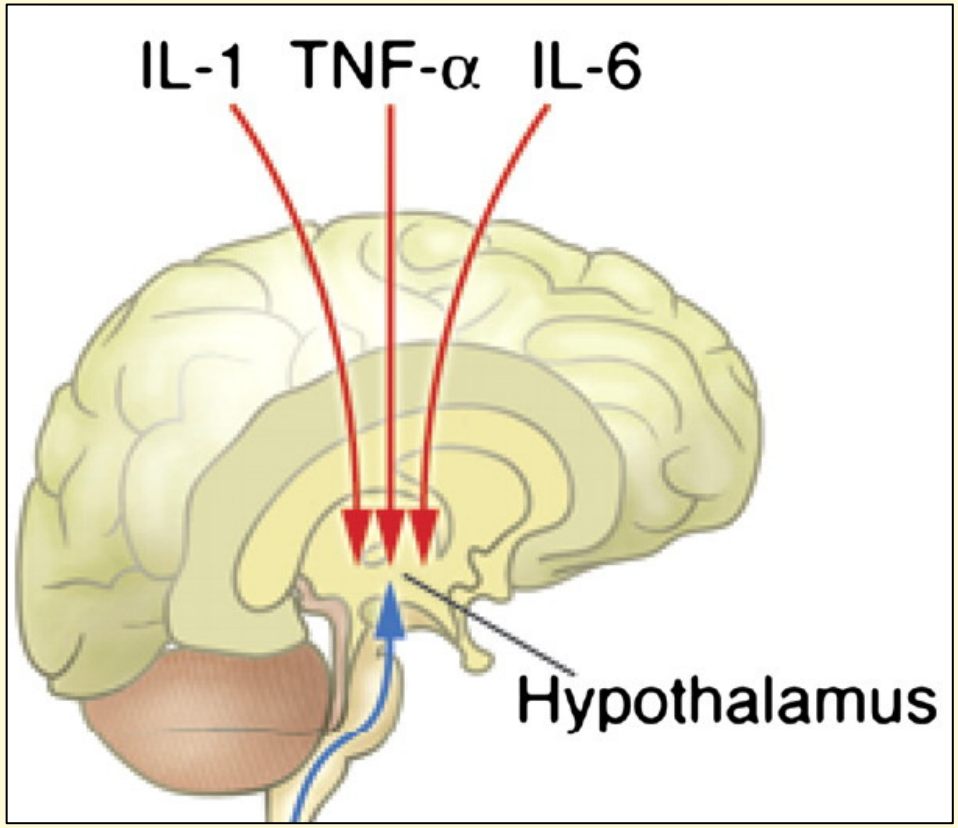
Fieber
Fatigue
Depression
Anorexie

Akute Phase-Antwort

Hormonelle Adaptation

Induktion einer katabolen Stoffwechsellage

Erhöhte Serumspiegel proentzündlicher Zytokine induzieren selbst depressive Symptome



Steinman, PNAS, 2010

Zytokine passieren die Blut-Hirn-Schranke durch

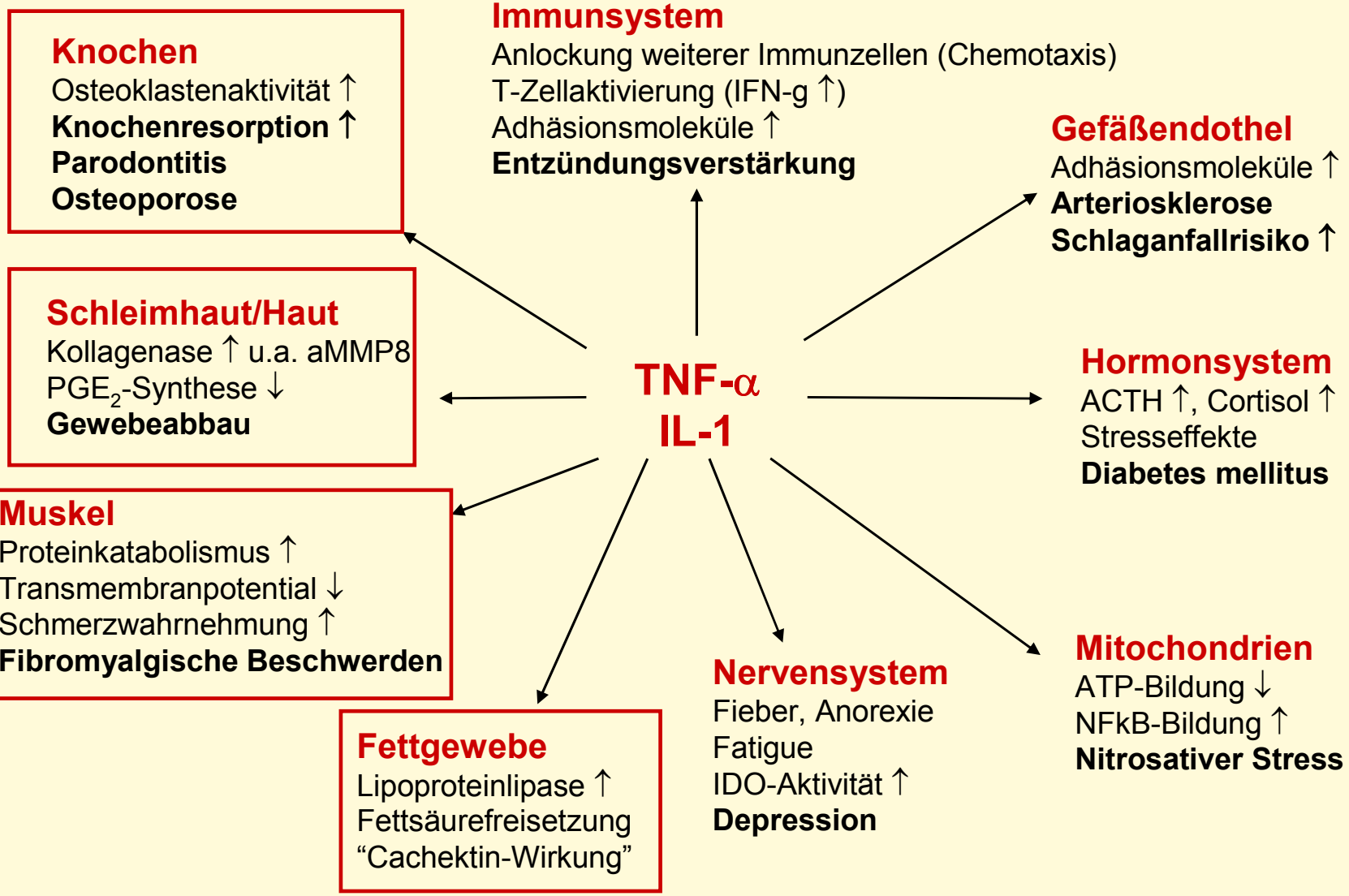
- aktiven Transport
- zirkumventrikuläre Organe
- erhöhte Durchlässigkeit

→ **binden Rezeptoren, u.a. im Hypothalamus**

→ Depressions-Fatigue-Symptomatik

Schiepers et al., Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry, 2005

Alarm für den gesamten Organismus heißt auch katabole Stoffwechsellage



Aber auch IFN-γ selbst induziert systemische „Nebenwirkungen“

1.B.1.1.1.3. Andere Interferone

51 024 (Boehringer Ingelheim)
Imukin® Injektionslösung
Rp FS

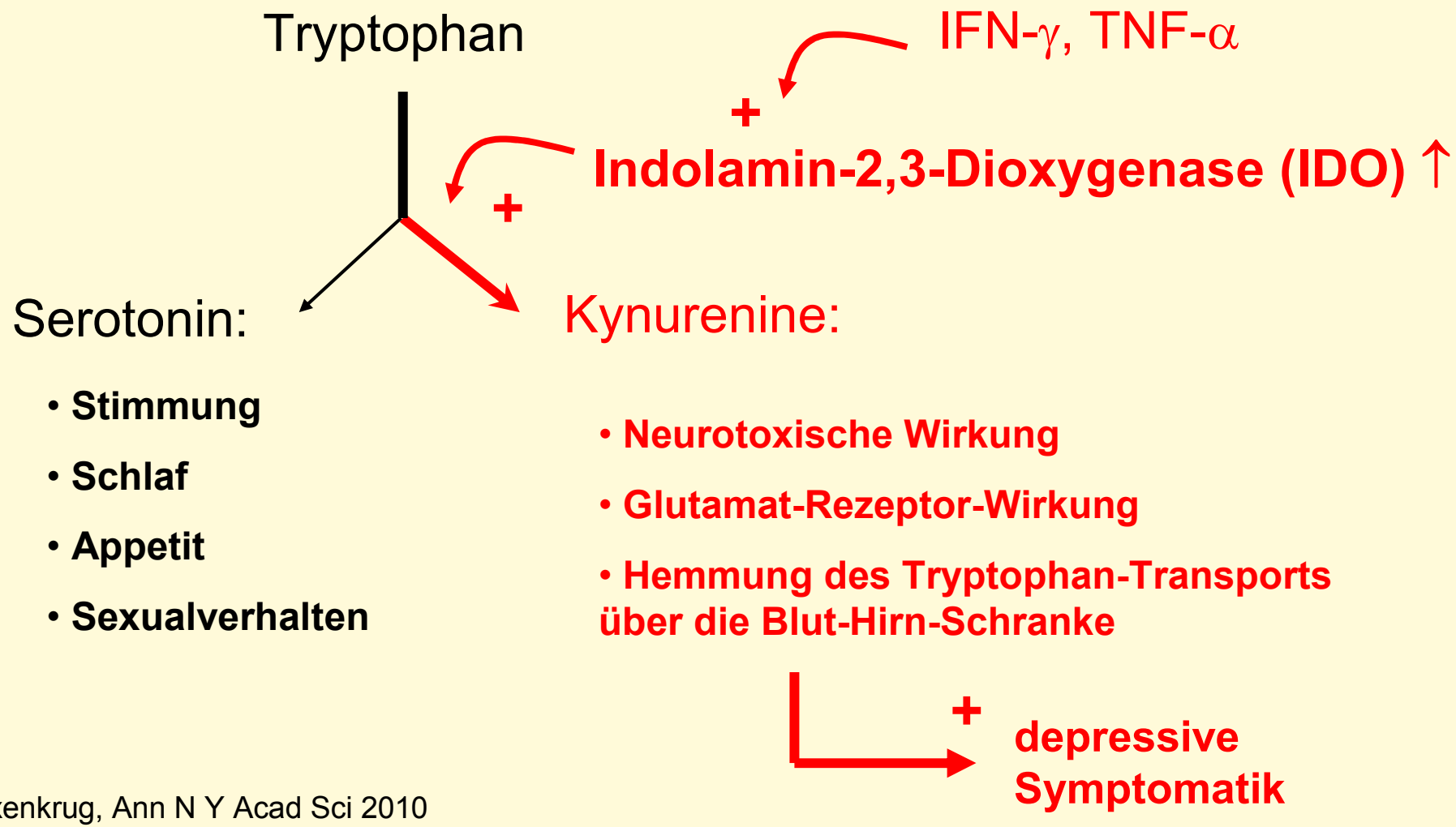
Zus.: 1 Inj.-Fl. enth.: Interferon gamma-1b 100 µg (= 2 Mio. I.E.).
5 Injektionsfl. (N2) 857,67

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. 250 µg/m²/Tag od. höher, eine akute, selbst limitierte Exazerbation d. kardialen Zustandes auftreten. Pat. mit bek. Anfallsleiden u./od. beeinträchtigter Funkt. d. Zentralnervensystems. Pat. mit schwerer Leberinsuff. u. Pat. mit schwerer Niereninsuff. (Möglichk. einer Interferon-gamma-1b-Akkumulation). Pat. mit Myelosuppress. Gleichz. Gabe v. Imukin u. and. Zubereit. mit heterologen Serumproteinen od. immunolog. Subst. (z. B. Impfstoffe) vermeiden, wg. Risikos einer unerwartet verstärkten Immunreakt.

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.

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.

IFN-γ aktiviert wie auch TNF-α die IDO-Aktivität



Oxenkrug, Ann N Y Acad Sci 2010

Bei erhöhter IDO-Aktivität sollte Tryptophan nicht substituiert werden !

Ärztlicher Befundbericht

Patient	Tagebuch-Nr.	Geburtsdatum	Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaistrasse 22, 12247 Berlin (Steglitz) Tel. 77001-220
Eingang 21.07.11 Ausgang 27.07.11			

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
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
TNF-alpha i.S.	15.8	pg/ml	< 8.1
IP-10 i.S.	1347	pg/ml	< 1072

d.h. während einer immunstimulierenden Therapie sollte Tryptophan nur bei normaler IDO-Aktivität substituiert werden !

Entzündung steht im Zentrum des biochemischen „Teufelskreises“ beim oxidativen/nitrosativen Stress

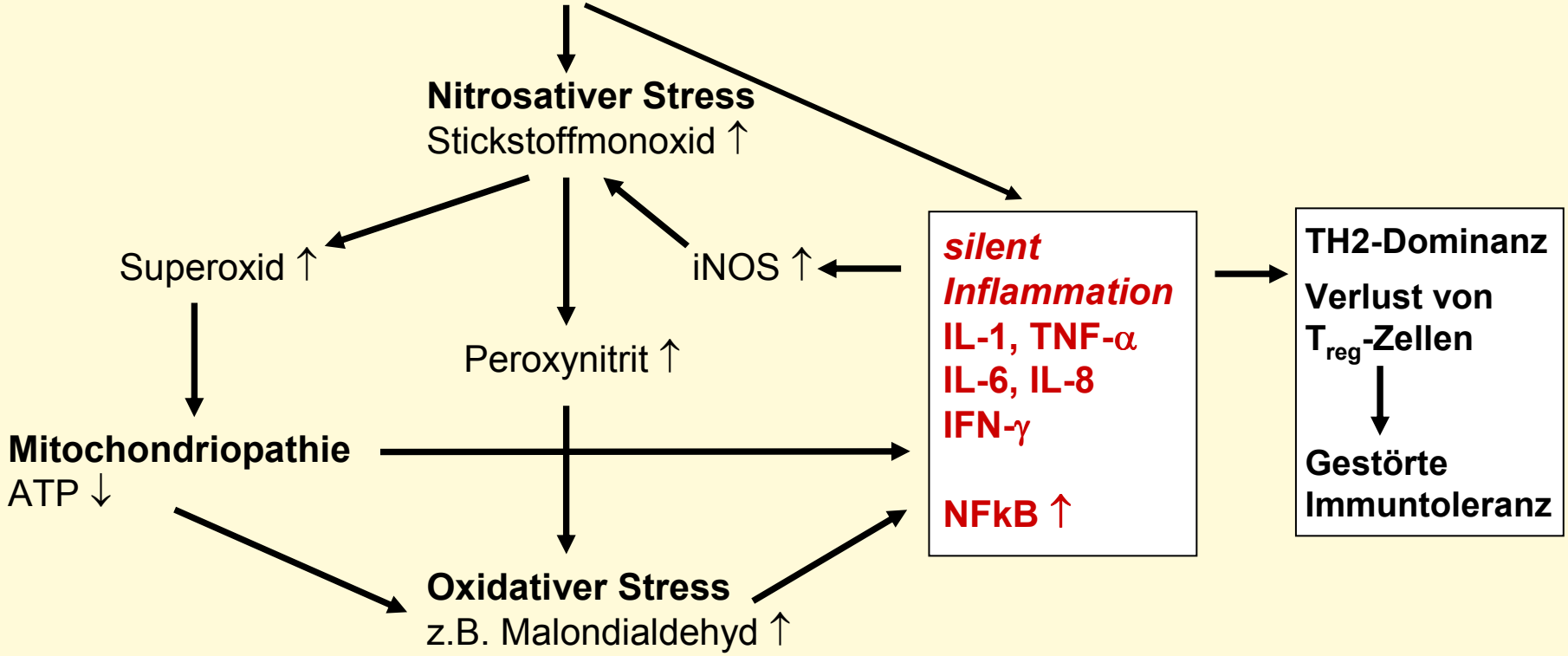


Abb.2 modifiziert nach Pall, Dr. (PhD) Martin L.: Explaining 'Unexplained Illnesses': Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, Posttraumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others, ISBN 078902389X

Pathologische Laborwerte als „normale“ Folge einer immunstimulierenden Behandlung

inflammatio Akademie
ONLINEFORTBILDUNG

Entzündung

Mitochondriopathie

Oxidativer Stress

Nitrosativer Stress

leaky gut

TNF-alpha i.S.		**22.6**	pg/ml	< 8.1
Der Befund spricht für eine systemische Entzündung				
ATP intrazellulär°°	(CLIA)	**0.77**	µM	> 2.0
Verringertes 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.				
Citrullin i.U.		**23.4**	mg/d	< 10
Hinweis auf erhöhte NO-Produktion im Organismus				
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")				

Zusammenfassung

inflammatio Akademie
ONLINEFORTBILDUNG

Eine immunstimulierende Therapie ist immer ein Kompromiss

Ziel ist die Aktivierung der TH1-Effektorzellen, zytotoxischer CD8-Lymphozyten und NK-Zellen durch Einwirkung endogen induzierter Entzündungsfaktoren

Die Gefahren sind:

1. Stimulation suppressorischer Zellen und damit einhergehende Verschlechterung der Immunfunktion

2. Nebenwirkungen der Entzündungsfaktoren im Organismus
   - Depression (direkt oder via IDO-Aktivierung und Tryptophanmangel)
   - katabole Stoffwechselphänomene
   - Mitochondriopathie
   - Oxidativer und Nitrosativer Stress
   - TH2-Dominanz (Autoantikörper, Typ I-Allergie)

D.h. 1. obligate Kontrolle der Immunfunktion im Verlauf
2. auf systemische Nebenwirkungen achten

inflammatio Akademie
ONLINEFORTBILDUNG

Wir freuen uns auf die nächste Fortbildung

Schimmelpilzallergien
-
Pathogenese, systemische Auswirkungen und Diagnostik

4. April 2012, 15.00 Uhr

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