



16. April 2014

Grundkurs Immunologie - Teil 2

**Interaktionen zwischen Zellen, Zytokinen,
Neuropeptiden und Hormonen**

Dr. Volker von Baehr

Institut für Medizinische Diagnostik Berlin - Potsdam MVZ GbR, Berlin

Unspezifisches Immunsystem
(angeboren)



Zelluläres Immunsystem

Monozyten → Gewebemakrophagen

Granulozyten

- Neutrophile (PMN)
- Eosinophile
- Basophile

Mastzellen

Natürliche Killerzellen

Humorales Immunsystem

Defensine, Opsonine

Komplementsystem

Proteasen

Zytokine

Spezifisches Immunsystem
(erworben)



Lymphozyten

- T-Lymphozyten

- B-Lymphozyten

Antikörper

Interaktionen im Immunsystem

1. Interaktion über Zell zu Zellkontakte

- Antigenpräsentation
- Aktivierung zytotoxischer CD8+ Zellen

2. Zytokinvermittelte Interaktionen

- Akute und Chronische Entzündung
- Chemotaxis
- Funktion der T-Lymphozyten (TH1/TH2/TH17 und T_{reg}-Zellen)
 - IFN- γ als TH1-Leitzytokin der zellulären Immunabwehr
 - TH17-Zellen als Modulator der Immunität
 - Regulatorische (T_{reg})-Zellen) als Bremser der Immunantwort

3. Interaktionen zwischen Immunsystem, Nervensystem und endokrinem System

Interaktionen im Immunsystem

1. Interaktion über Zell zu Zellkontakte

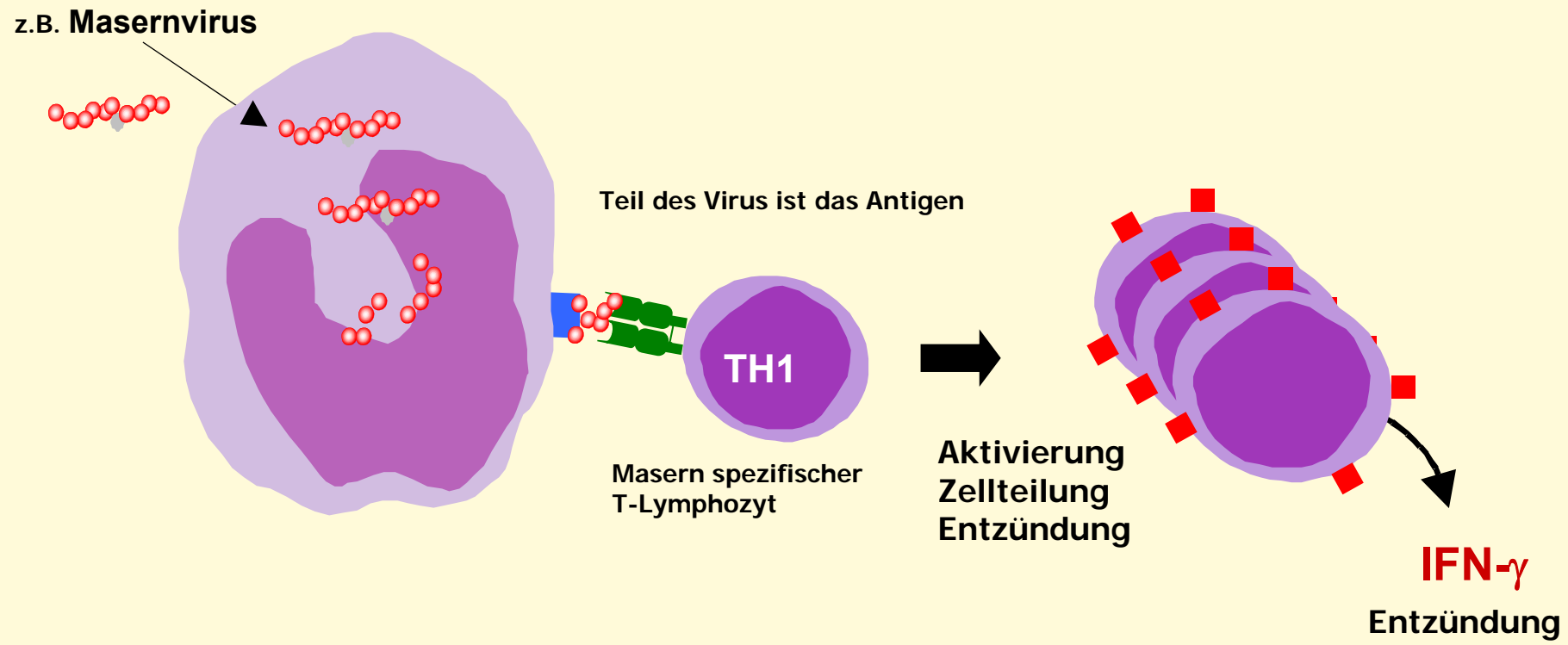
- Antigenpräsentation
- Aktivierung zytotoxischer CD8+ Zellen

2. Zytokinvermittelte Interaktionen

- Akute und Chronische Entzündung
- Chemotaxis
- Funktion der T-Lymphozyten (TH1/TH2/TH17 und T_{reg}-Zellen)
 - IFN- γ als TH1-Leitzytokin der zellulären Immunabwehr
 - TH17-Zellen als Modulator der Immunität
 - Regulatorische (T_{reg})-Zellen) als Bremser der Immunantwort

3. Interaktionen zwischen Immunsystem, Nervensystem und endokrinem System

Durch Präsentation der Antigenbruchstücke an T-Lymphozyten wird das spezifischen Immunsystem in die Immunabwehr einbezogen

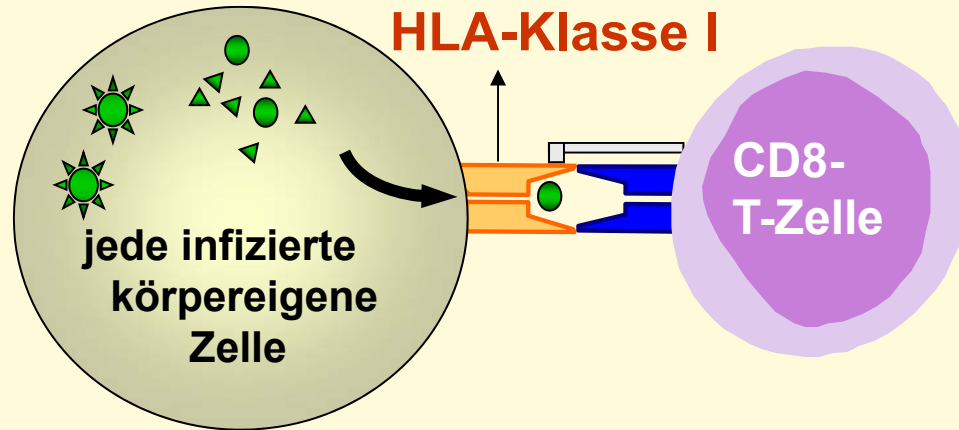


Voraussetzung ist, dass das Antigen auf den T-Zellrezeptor passt (Schlüssel-Schloss-Prinzip).

IFN-γ = Interferon gamma

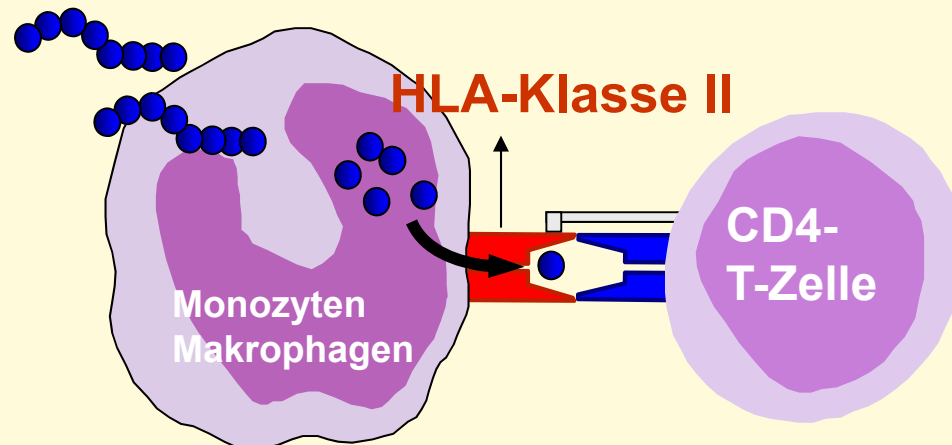
Die Präsentation von Antigenen erfolgt über HLA-Moleküle

intrazelluläre Erreger / Autoantigene



Abtötung der infizierten/
veränderten Zelle

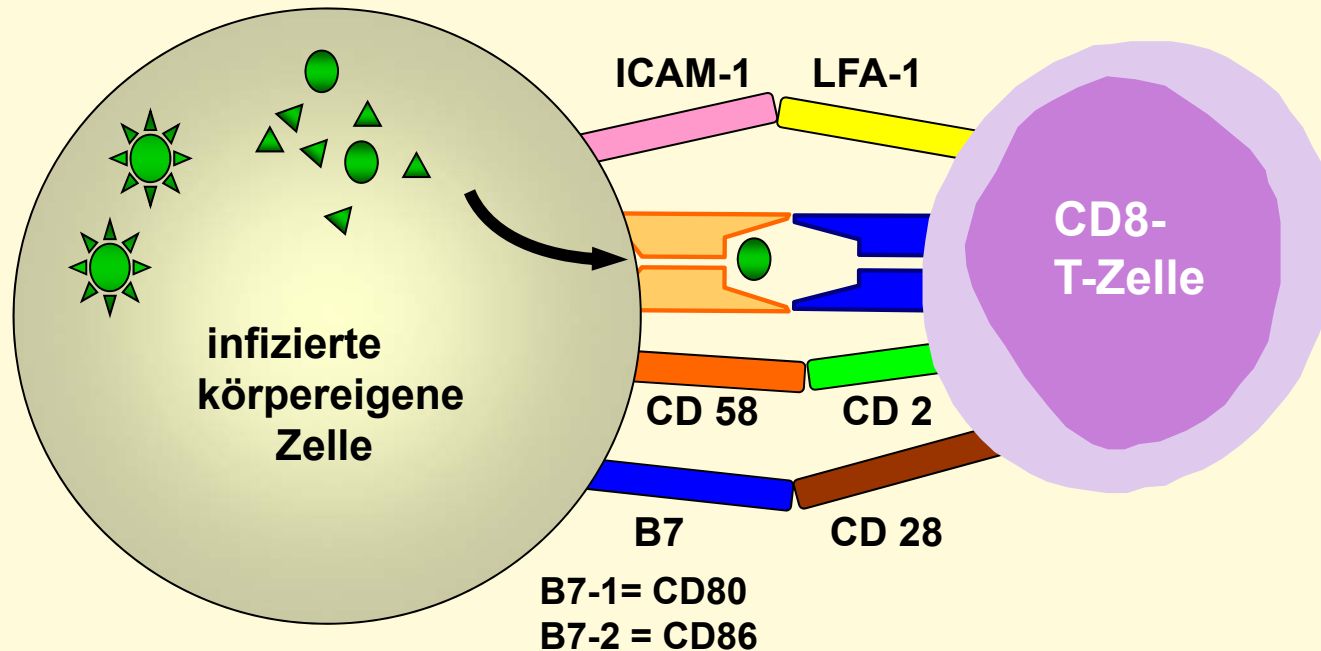
extrazellulärer Erreger



Zytokinsekretion

Aktivierung der „Freßzellen“
Anregung der Antikörper-
bildung

Antigen-präsentierende Zellen zeigen den T-Lymphozyten Antigene über das MHC-II-System (HLA).

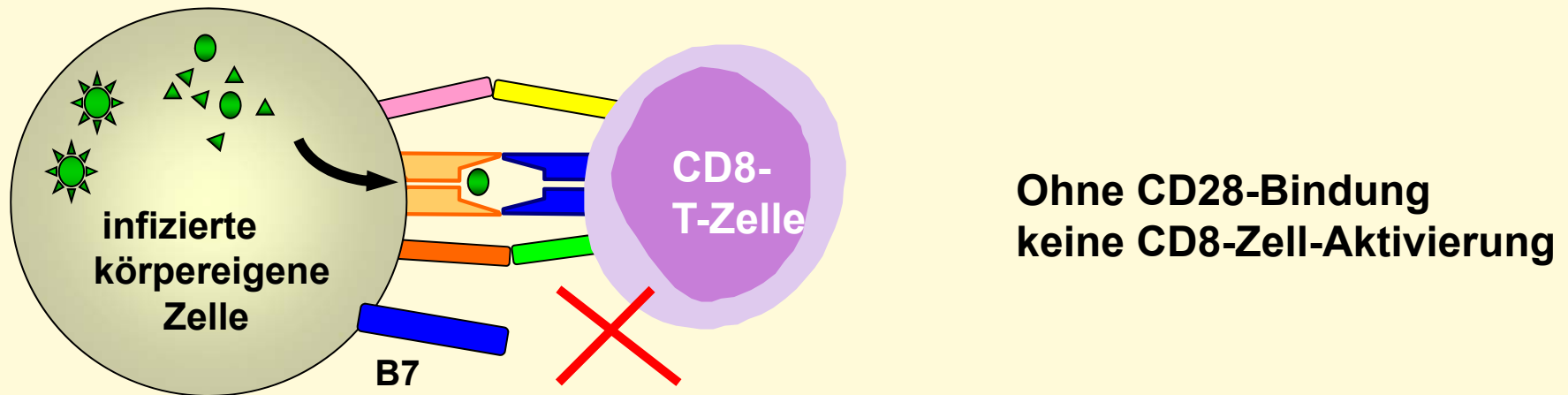
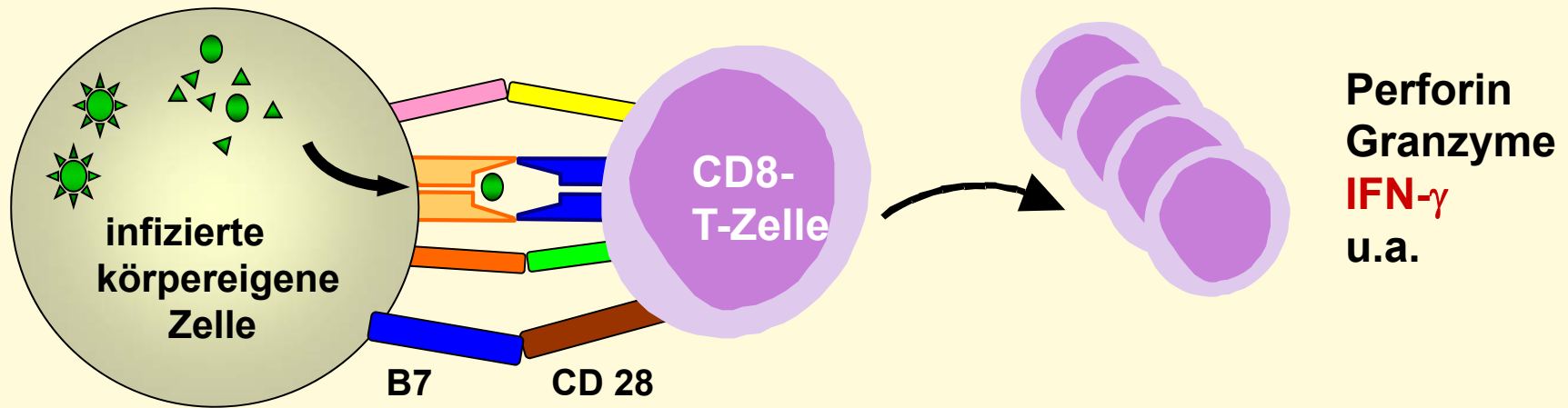


Die T-Zellaktivierung erfolgt nach dem doppelten Schlüssel-Schloss-Prinzip bei:

1. Erkennung des Antigens über den T-Zellrezeptor **UND**
2. Kontakt Ko-stimulierender Adhäsionsmoleküle

Die Expression der ko-stimulierenden Adhäsionsmoleküle erhöht sich auf den Immunzellen während der Zellaktivierung.

CD28-negative CD8-Lymphozyten sind nicht zytotoxisch aktiv (früher als Suppressorzellen bezeichnet)



CD28 ist der verlässlichste Marker zur Differenzierung zwischen zytotoxischen T-Zellen und T-Suppressorzellen

Durchflusszytometrische Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen aus EDTA-Blut

		Normwerte		Normwerte
Leukozyten	5755 / μ l	4000 - 10000		
Lymphozyten	2532 / μ l	1100 - 4000	44 %	20 - 40
Monozyten	576 / μ l	140 - 800	10 %	2 - 14
Granulozyten	2647 / μ l	2400 - 7400	46 %	42 - 75
T-Zellen	1466 / μ l	900 - 2200	58 %	62 - 78
CD45RA+ naive T-Zellen	273 / μ l	200 - 700	19 %	23 - 56
CD45RA- memory T-Zellen	1191 / μ l	350 - 850	81 %	44 - 77
CD4-Helfer	762 / μ l	590 - 1460	30 %	32 - 54
CD45RA+ naive			20 %	18 - 52
CD31+			88 %	> 46
CD8-Lymph.	704 / μ l	320 - 930	28 %	23 - 40
CD8+/CD28+ (zytotox.)	298 / μ l	130 - 450	42 %	57 - 94
CD8+/CD28- (regulativ)	400 / μ l	20 - 300	57 %	6 - 43
CD4/CD8-Ratio	1,08	1 - 3		
B-Zellen	205 / μ l	80 - 600	8 %	7 - 19
NK-Zellen	871 / μ l	200 - 780	34 %	10 - 32
CD3/HLADR	210 / μ l	<230	8 %	< 11



Interaktionen im Immunsystem

1. Interaktion über Zell zu Zellkontakte

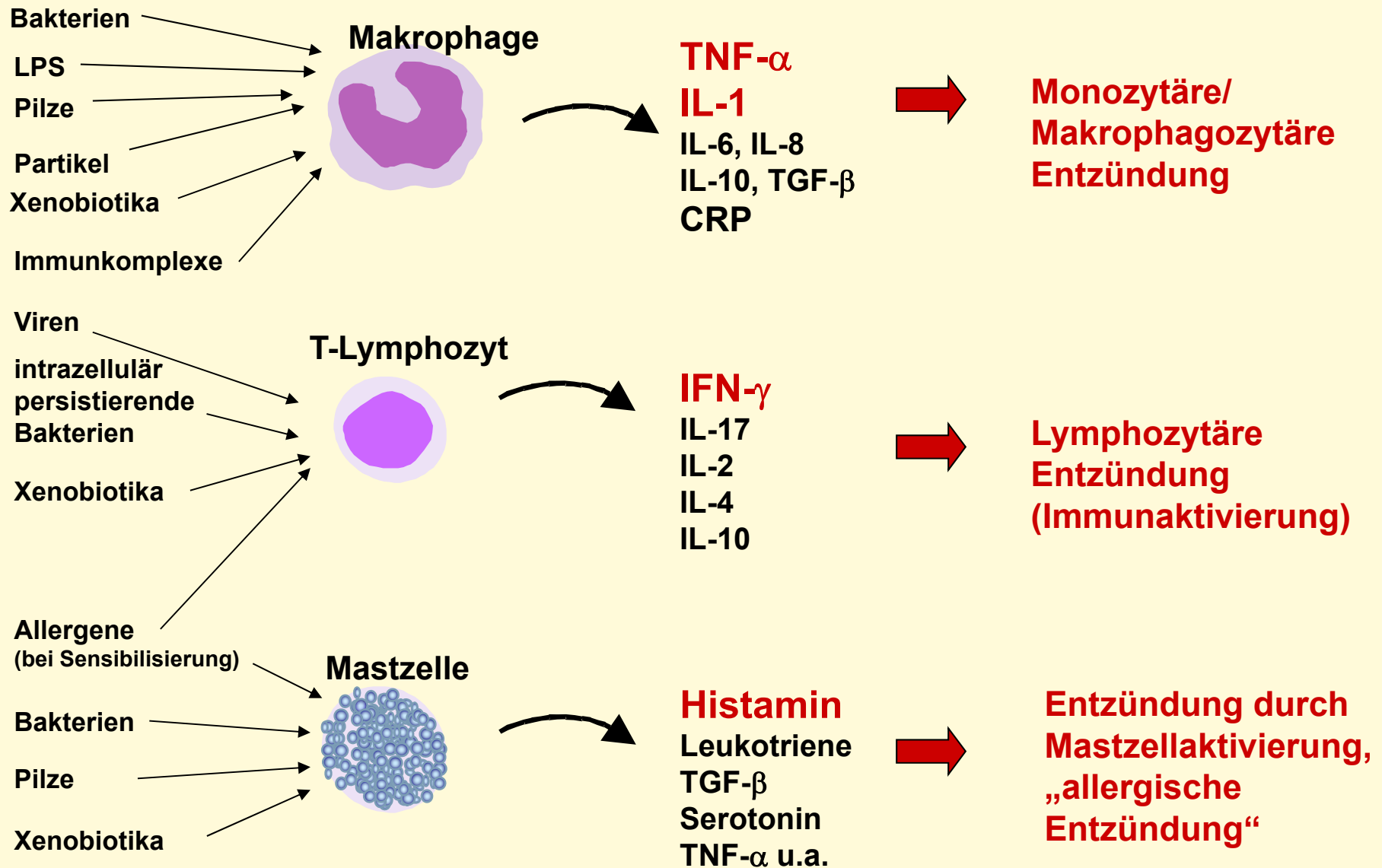
- Antigenpräsentation
- Aktivierung zytotoxischer CD8+ Zellen

2. Zytokinvermittelte Interaktionen

- Akute und Chronische Entzündung
- Chemotaxis
- Funktion der T-Lymphozyten (TH1/TH2/TH17 und T_{reg}-Zellen)
 - IFN- γ als TH1-Leitzytokin der zellulären Immunabwehr
 - TH17-Zellen als Modulator der Immunität
 - Regulatorische (T_{reg})-Zellen) als Bremser der Immunantwort

3. Interaktionen zwischen Immunsystem, Nervensystem und endokrinem System

Wir haben drei „Entzündungssysteme“

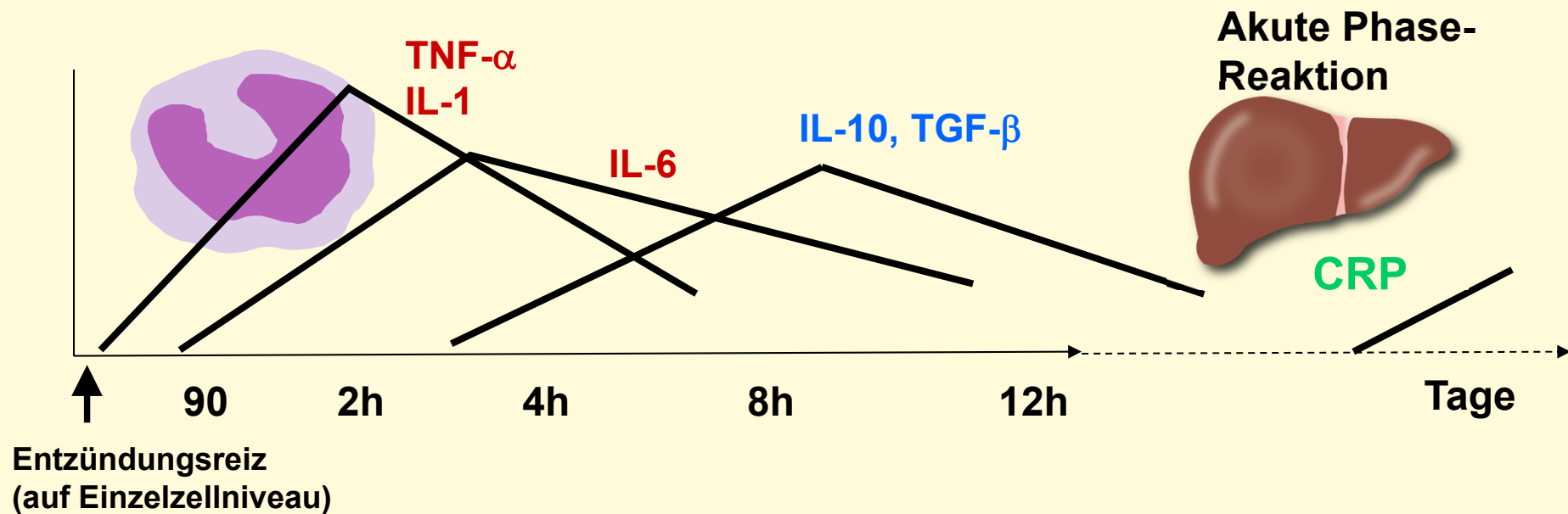


- **Es sind die selben Entzündungssysteme und –mechanismen die für die (sinnvolle) akute und auch die chronische Entzündung verantwortlich sind.**
- **Was aber bei der akuten Entzündung biologisch sinnvoll ist, ist beim chronischen Entzündungsverlauf für die Pathologie und die Krankheitssymptome verantwortlich.**

„Die Evolution konnte unser Immunsystem in so kurzer Zeit auf chronische Entzündungen nicht vorbereiten „

Das CRP ist zum Nachweis der chronischen Entzündung nicht ausreichend sensitiv !

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



Die Labordiagnostik der chronischen Entzündung unterscheidet sich von der bei akuter Entzündung

Akute Entzündung

CRP und andere von der Leber synthetisierte Akute-Phase-Proteine

Leukozytose

Chronische Entzündung

TNF- α

→ Entzündung?

IP-10

→ TH1-Immunaktivierung?

Histamin

→ Mastzellaktivierung?

MDA-LDL

→ Oxidativer Stress?

Nitrotyrosin

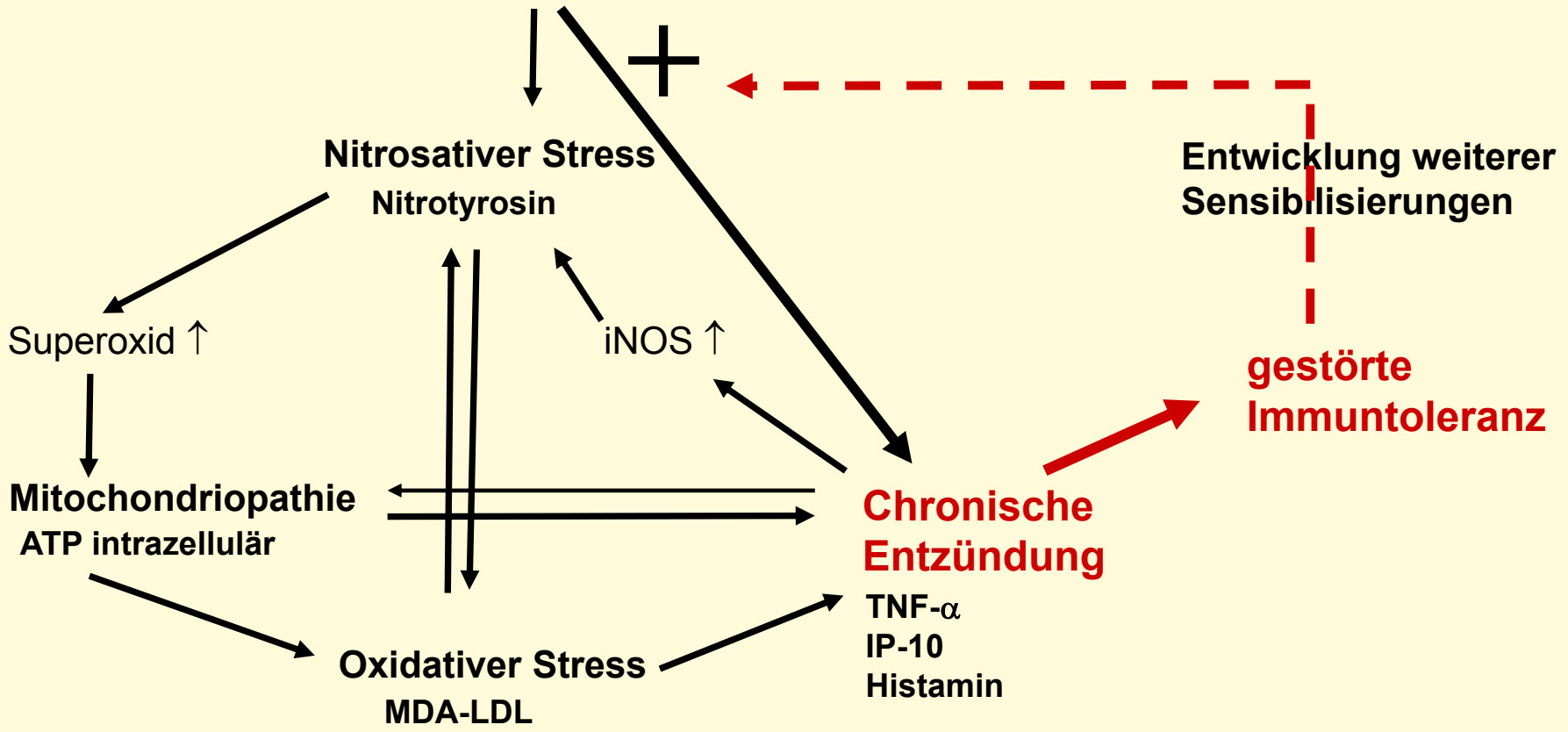
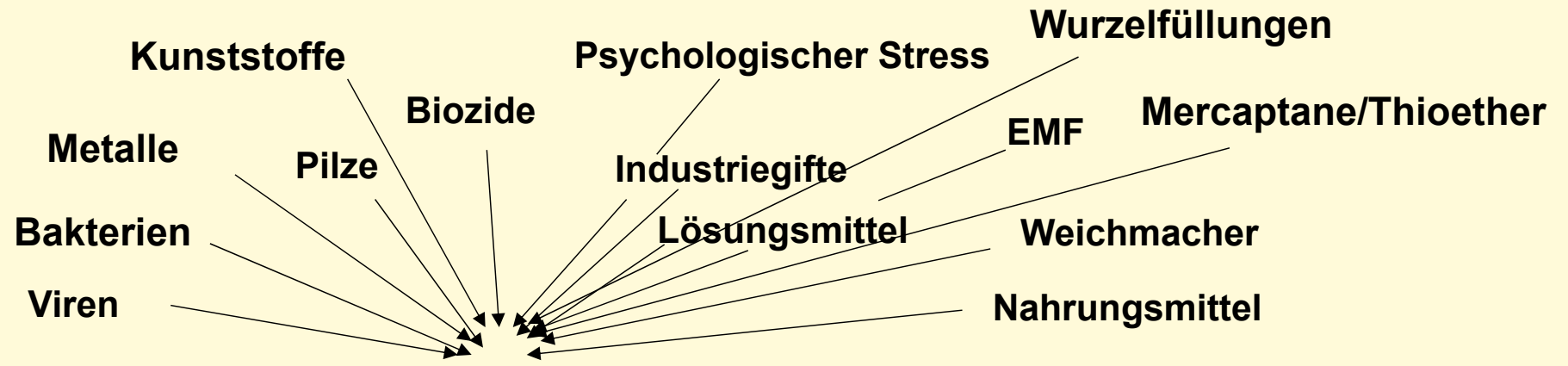
→ Nitrosativer Stress?

ATP (in Leukozyten)

→ Mitochondrienfunktion?

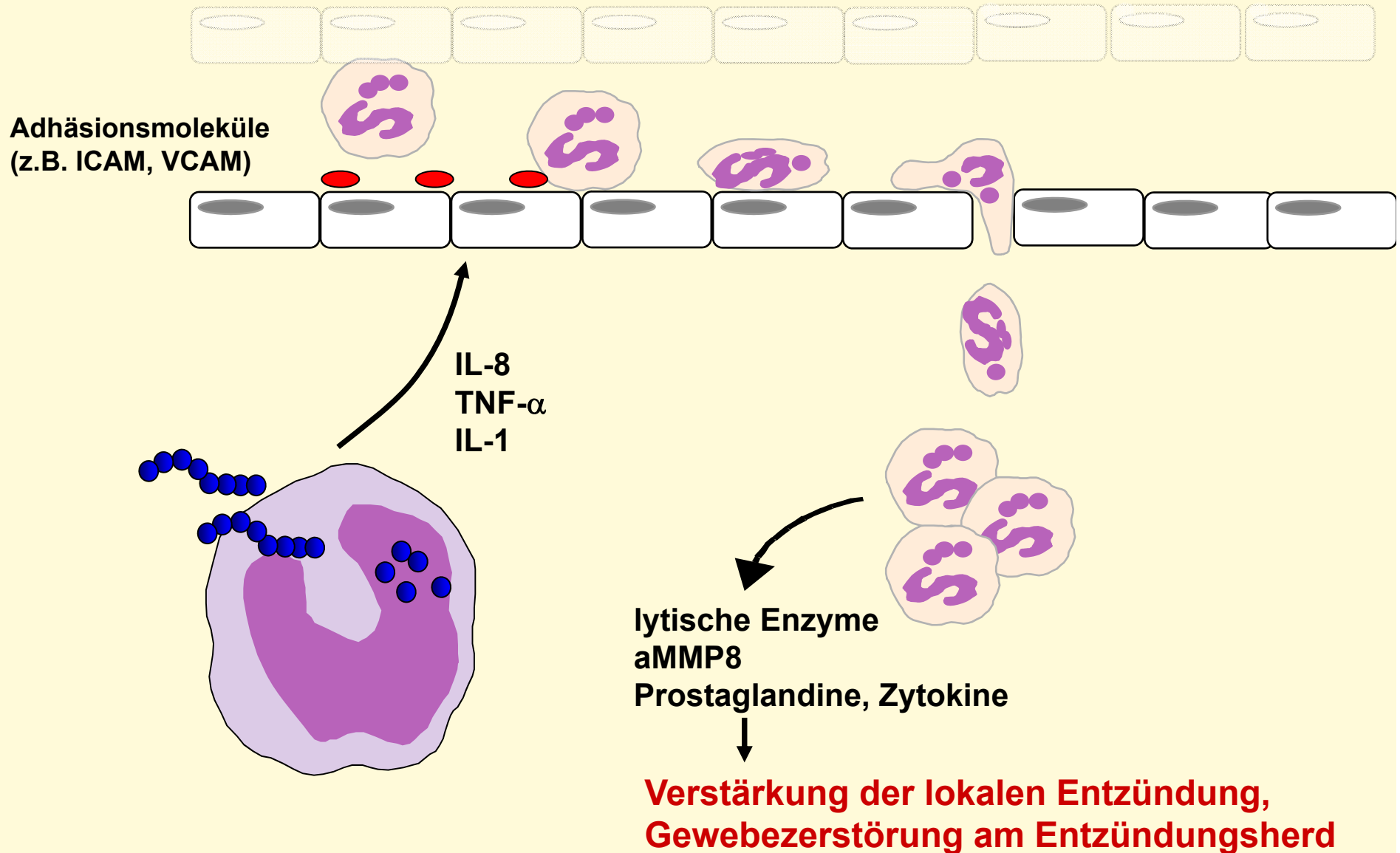
Silent inflammation ist Entzündung, Mitochondriopathie und Oxidativer/nitrosativer Stress sind

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
TNF-alpha i.S.	12.5	pg/ml	< 8.1
IP-10 i.Serum	2133	pg/ml	< 1072
<p>Auf Grund des deutlich erhöhten IP-10 bei lediglich moderat angestiegenem TNF-a ist hier vorrangig von einer TH1-dominanten Immunaktivierung auszugehen. Die leichte myelomonozytäre Entzündung (TNF-a) ist wahrscheinlich sekundär bedingt.</p>			
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl.	33.1	ng/ml	< 75
<p>Kein Hinweis auf eine Mastzell-assoziierte Entzündung</p>			
MDA-LDL i.S.	72.6	U/l	< 40
<p>Erhöhtes MDA-modifiziertes LDL als Hinweis auf eine signifikante Lipidperoxidation als Folge eines oxidativen Stress.</p>			
Nitrotyrosin i.EDTA-Plasma	234	nmol/l	< 630
<p>Kein Hinweis auf einen nitrosativen Stress</p>			
ATP intrazellulär ^{oo}	0.77	µM	> 2.0
<p>Deutlich vermindertes intrazelluläres ATP als Hinweis auf eine signifikant gestörte Mitochondrienfunktion.</p>			



Auch Chemotaxis erfolgt durch Zytokine

= Anlockung weiterer Entzündungszellen an den Ort der „Bedrohung“



Interaktionen im Immunsystem

1. Interaktion über Zell zu Zellkontakte

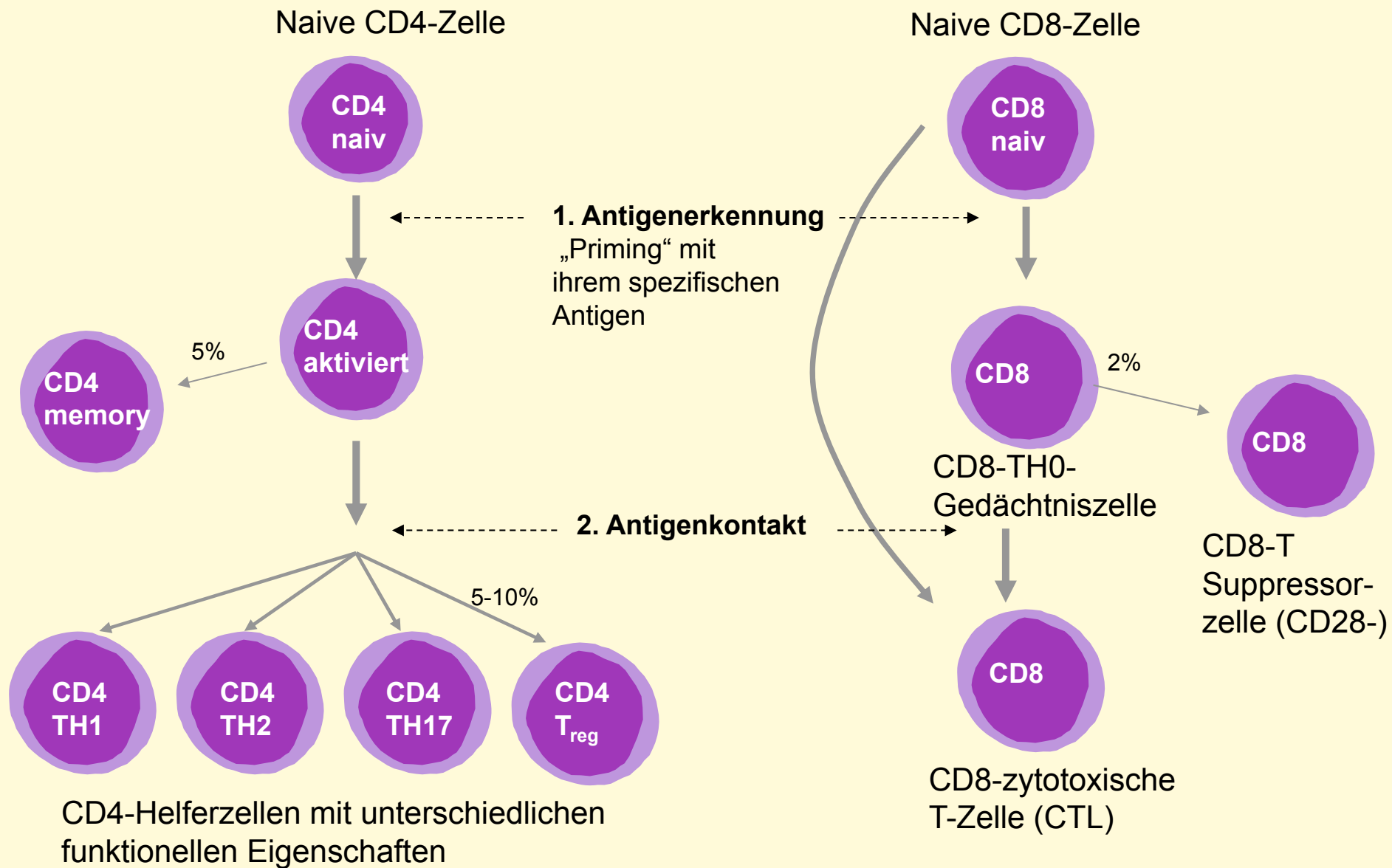
- Antigenpräsentation
- Aktivierung zytotoxischer CD8+ Zellen

2. Zytokinvermittelte Interaktionen

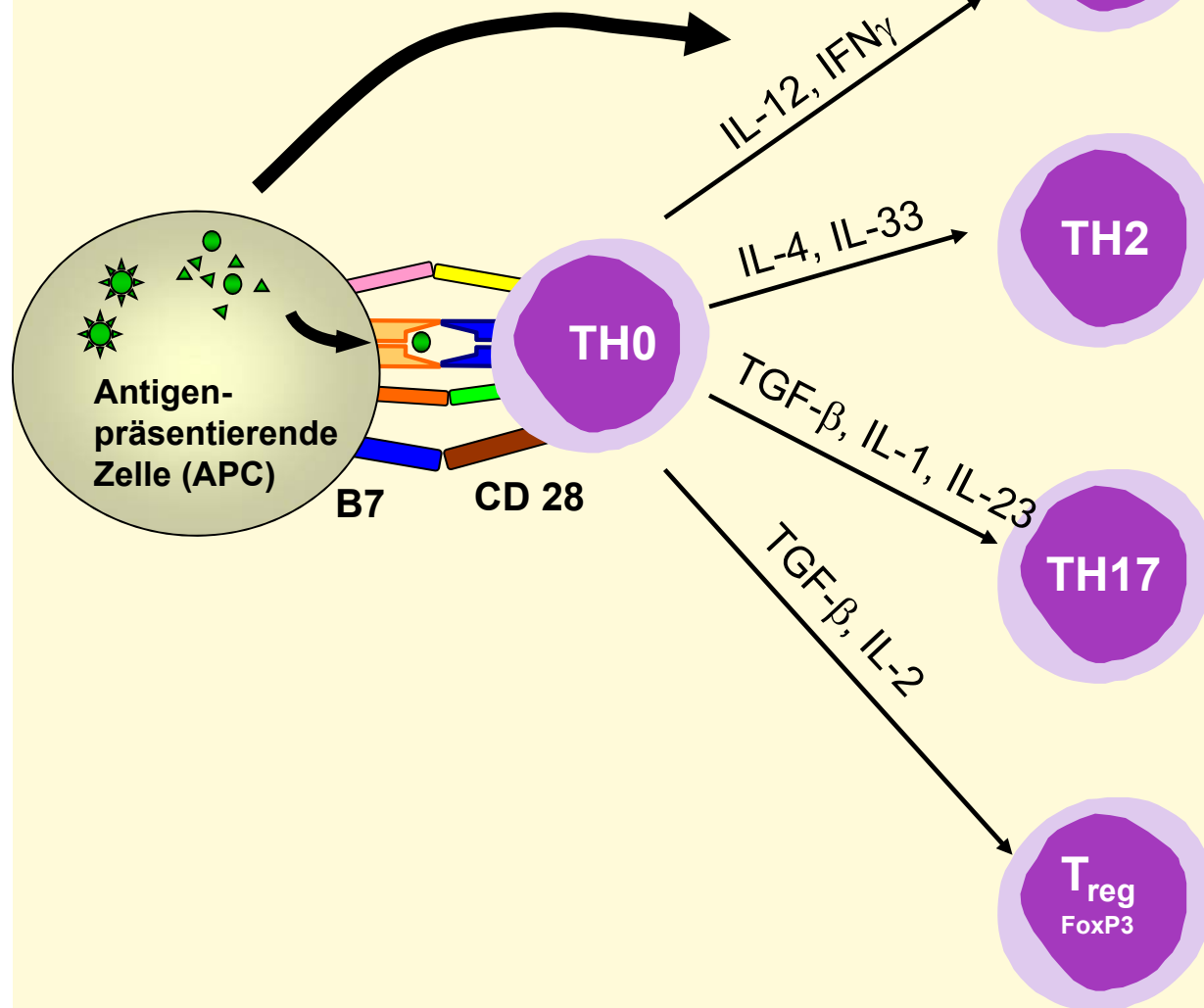
- Akute und Chronische Entzündung
- Chemotaxis
- Funktion der T-Lymphozyten (TH1/TH2/TH17 und T_{reg}-Zellen)
 - IFN- γ als TH1-Leitzytokin der zellulären Immunabwehr
 - TH17-Zellen als Modulator der Immunität
 - Regulatorische (T_{reg})-Zellen) als Bremser der Immunantwort

3. Interaktionen zwischen Immunsystem, Nervensystem und endokrinem System

Die Lymphozytenreifung erfordert zweifachen Kontakt zum spezifischen Antigen



Schaffung eines Zytokinmilieus



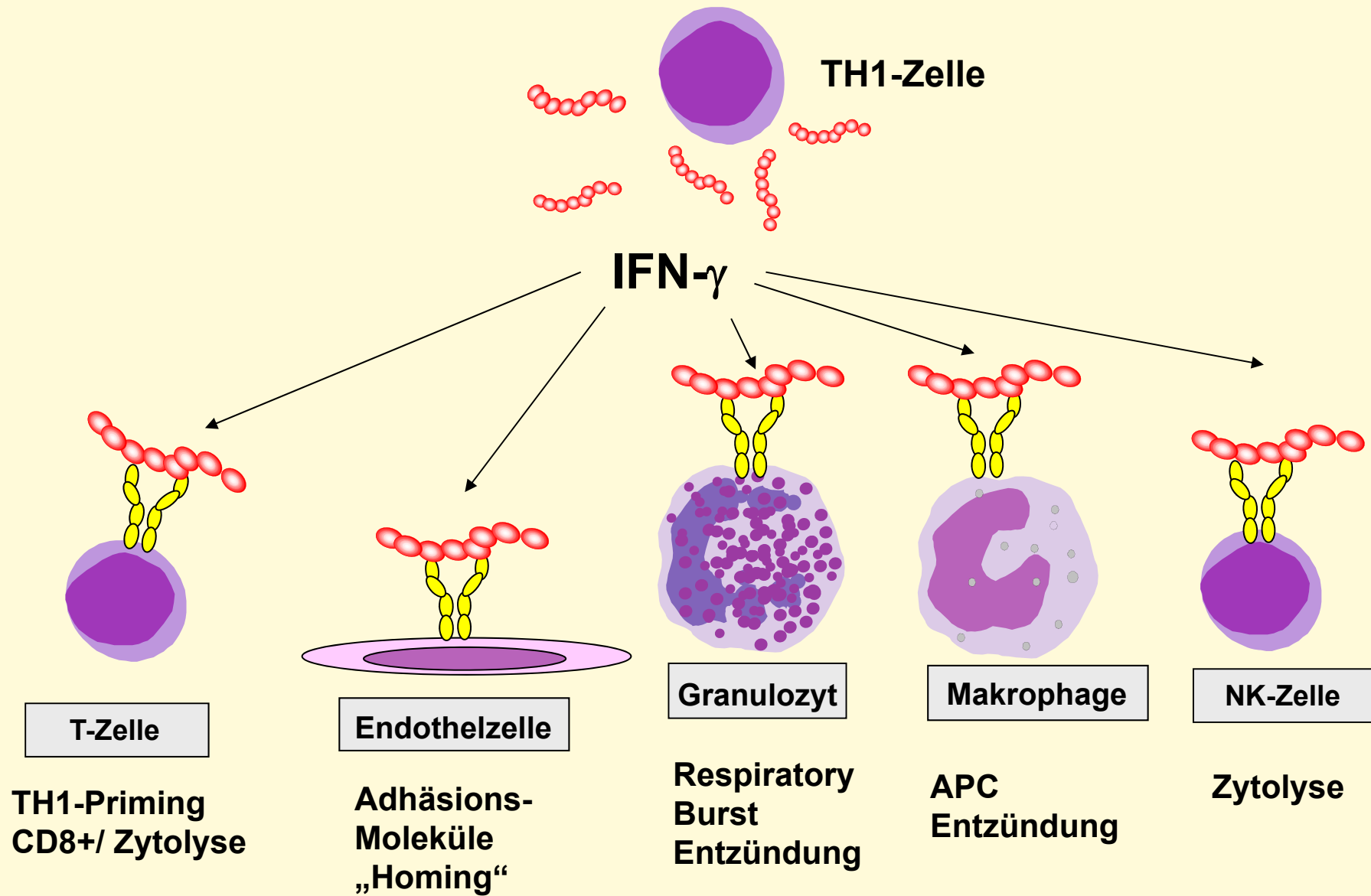
Inflammation, Autoimmunität,
Immunität gegen intrazelluläre
Erreger, Typ IV-Allergie
IFN γ , IL2, TNF- α , GM-CSF

Allergie vom Soforttyp,
Antikörper-vermittelte
Immunität (gegen
extrazelluläre Erreger
IL-4, IL-5, IL-13, IL-25

Inflammation, Autoimmunität,
Immunität gegen intrazelluläre
Erreger, Typ IV-Allergie
IL-17, IL-22, TNF- α

Immuntoleranz
Immunsuppression
IL-10, TGF- β

IFN- γ wirkt pleiotrop (d.h. auf verschiedene Zellen) über spezifische Rezeptoren



IFN- γ aktiviert fast alle anderen Immunzellen

- aktiviert **Makrophagen** u.a. zur Steigerung der MHC-II-Expression
⇒ Verbesserung der Antigenpräsentation
- aktiviert **TH1-Lymphozyten** und hemmt TH2-Lymphozyten
⇒ Verstärkung der TH1-Dominanz
- fördert die Produktion von bakteriziden Substanzen wie Stickstoffmonoxid und reaktiven Sauerstoffverbindungen in **Granulozyten und Makrophagen**
⇒ Verbesserung des Respiratory Burst

ABER: IFN- γ verstärkt darüber auch den oxidativen Stress

„Oxidativer Stress“ ist essentiell für die Abtötung intrazellulärer Erreger in Granulozyten und Makrophagen
(v.a. Mykobakterien, Chlamydien, Mykoplasmen, Borrelien etc.)

Kunststoffe
Metalle
Bakterien
Viren
Pilze
Biozide
Psychologischer Stress
Industriegifte
Lösungsmittel
Nahrungsmittel
Wurzelfüllungen
EMF
Mercaptane/Thioether
Weichmacher

Nitrosativer Stress
Nitrotyrosin

Superoxid ↑

Mitochondriopathie
ATP intrazellulär

iNOS ↑

Oxidativer Stress
MDA-LDL ↑

Chronische Entzündung
TNF-α
IP-10
Histamin

Entwicklung weiterer Sensibilisierungen

gestörte Immuntoleranz

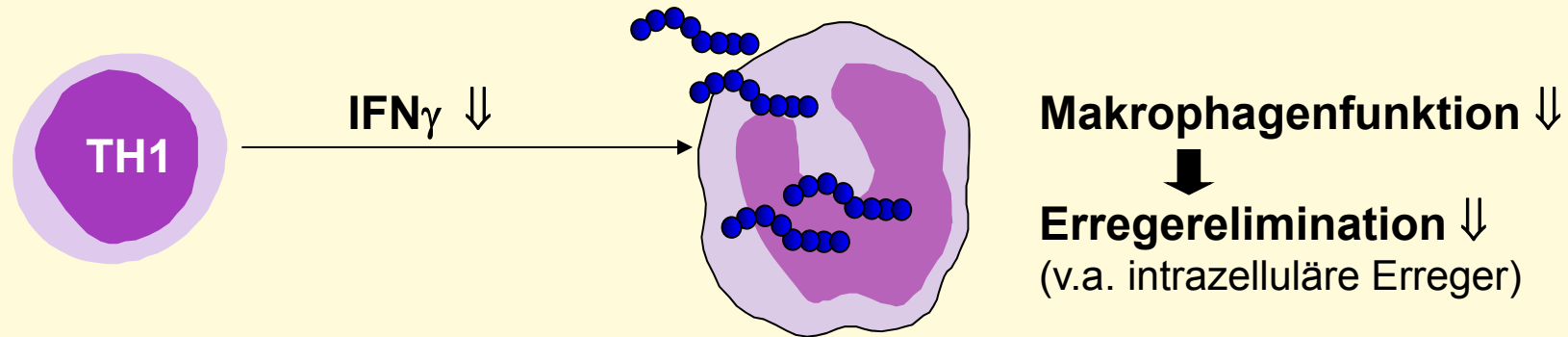
+

Immunaktivierung fördert den Oxidativen Stress, sofern antioxidative Mechanismen „überfordert“ sind.

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
TNF-alpha i.S.	12.5	pg/ml	< 8.1
IP-10 i.Serum	2133	pg/ml	< 1072
<p>Auf Grund des deutlich erhöhten IP-10 bei lediglich moderat angestiegenem TNF-a ist hier vorrangig von einer TH1-dominanten Immunaktivierung auszugehen. Die leichte myelomonozytäre Entzündung (TNF-a) ist wahrscheinlich sekundär bedingt.</p>			
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl.	33.1	ng/ml	< 75
<p>Kein Hinweis auf eine Mastzell-assoziierte Entzündung</p>			
MDA-LDL i.S.	72.6	U/l	< 40
<p>Erhöhtes MDA-modifiziertes LDL als Hinweis auf eine signifikante Lipidperoxidation als Folge eines oxidativen Stress.</p>			
Nitrotyrosin i.EDTA-Plasma	234	nmol/l	< 630
<p>Kein Hinweis auf einen nitrosativen Stress</p>			
ATP intrazellulär ^{oo}	0.77	µM	> 2.0
<p>Deutlich vermindertes intrazelluläres ATP als Hinweis auf eine signifikant gestörte Mitochondrienfunktion.</p>			

IP-10: Interferon-gamma-induziertes Protein 10 (Biomarker für das IFN-γ)

Eine verminderte Funktion von TH1-Lymphozyten hat eine reduzierte Bildung freier Radikale in Phagozyten zur Folge



Oxidativer Burst Granulozyten

Freisetzung von reaktiven Sauerstoffmetaboliten nach Stimulation. (Heparin-Blut)

Burst-positive Zellen	91.4	%	> 90
Burst-Aktivität	156	mean	400 - 1000

Eine verminderte Burst-Aktivität der Granulozyten ist zumeist sekundär bedingt. Sie belegt eine reduzierte Bildung freier Sauerstoffradikale, was unter antioxidativer Therapie, als Folge chronischer Immunaktivierungen oder z.B. auch bei konsumierenden Erkrankungen oder Diabetes mellitus vorkommen kann.

d.h. eine antioxidative Therapie kann immunsuppressive Wirkung auf Granulozyten haben !

IFN- γ steigert in Synergismus mit IL-2 und TNF- α die Zytotoxizität von **CD28+/CD8+ zytotoxischen T-Zellen und NK-Zellen**

TH1/TH2 - Balance

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

IFN- γ (TH1)	411		pg/ml	450 - 2000
IL-4 (TH2)	611		pg/ml	50 - 250
TH1/TH2 Ratio	0.7			2.2 - 12

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

Dieses spricht für eine TH2 > TH1-Dysbalance.

NK-Zell-Zytotoxizitätstest

Im Test wird die Rate an K562-Tumorzellen analysiert, die durch die aus Heparinblut des Patienten isolierten Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) abgetötet werden.

Die Tumorzell-Apoptoserate kennzeichnet die aktuelle NK-Zellfunktion des Patienten. Der Wert für die Apoptoserate-IL2-stimuliert gibt die zusätzliche Stimulierbarkeit der NK-Zellen an.

Tumorzell-Apoptose-Rate	14.2		%	> 21
Apoptose-Rate-IL2-stimuliert	22.7		%	

Interpretation

Die NK-Zellfunktion ist vermindert. Die NK-Zellfunktion lässt sich durch Stimulation mit Interleukin-2 zumindest moderat steigern. Dieses zeigt an, dass durch eine therapeutische Immunstimulation eine zumindest partielle Rekonstitution der NK-Zellfunktion (in vitro) möglich ist. Wir empfehlen eine Kontrolle frühestens 4 Wochen nach Therapiebeginn.

Folgebefund nach 12 Wochen immunstimulierender Therapie (hier Iscador Qu nach Vorselektion im LTT-Immunistimulation)

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Vorbefund
NK-Zell-Zytotoxizitätstest			
<p>Im Test wird die Rate an K562-Tumorzellen analysiert, die durch die aus Heparinblut des Patienten isolierten Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) abgetötet werden. Die Tumorzell-Apoptoserate kennzeichnet die aktuelle NK-Zellfunktion des Patienten. Der Wert für die Apoptoserate-IL2-stimuliert gibt die zusätzliche Stimulierbarkeit der NK-Zellen an.</p>			
Tumorzell-Apoptose-Rate	23.7	%	14.2
Apoptose-Rate-IL2-stimuliert	55.3	%	22.7
Interpretation			
Im Vergleich zum Vorbefund hat sich die NK-Zellfunktion verbessert !			
TH1/TH2 - Balance			
Angegeben sind die Zytokinkonzentrationen nach 24 Stunden Stimulation mit ConA/SEB.			
IFN-g (TH1)	832	pg/ml	411
IL-4 (TH2)	267	pg/ml	611
TH1/TH2 Ratio	3.1		0.7
Im Vergleich zum Vorbefund Anstieg von IFNg und Rückgang von IL-4. Die TH1/TH2-Balance ist aktuell im unteren Normbereich.			

IFN- γ wirkt immunmodulierend auch auf die IgG-Synthese

TH1-Milieu \Rightarrow IFN- γ \Rightarrow IgG1/IgG3 \uparrow

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
IGG-Subklassen i.S. (Neph.)			
Immunglobulin G 1	812.5	mg/dl	280 - 800
Immunglobulin G 2	134.7	mg/dl	120 - 570
Immunglobulin G 3	128.6	mg/dl	24 - 125
Immunglobulin G 4	7.8	mg/dl	5.0 - 130.0

TH2-Milieu \Rightarrow IL-10 + IL-4 \Rightarrow IgG2/IgG4 \uparrow

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
IGG-Subklassen i.S. (Neph.)			
Immunglobulin G 1	322.6	mg/dl	280 - 800
Immunglobulin G 2	739.3	mg/dl	120 - 570
Immunglobulin G 3	33.6	mg/dl	24 - 125
Immunglobulin G 4	174.6	mg/dl	5.0 - 130.0

Kein Hinweis auf einen IgG-Subklassenmangel. Bakterielle Antigene, wie Hämophilus influenzae und Pneumokokken können für eine Erhöhung der IgG2-Klasse verantwortlich sein. Anstieg von IgG2 auch bei Patienten mit allergischer Diathese. Der parallele Anstieg von IgG2 und IgG4 deutet auf eine TH2 > TH1-Dysbalance hin.

Interferon-gamma vermittelt viele Symptome bei Multisystemerkrankungen werden

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.: Überempfindlich verwandten Interferonen.

Anw.-beschränk.: Bei Pat. m. besteh. Herzerkrank. kann bei 1 250 µg/m²/Tag od. höher, ein selbst limitierte Exazerbation len Zustandes auftreten. Pat. Anfallsleiden u./od. beeinträcht. Funkt. d. Zentralnervensystems schwerer Leberinsuff. u. Pat. rer Niereninsuff. (Möglichk. e ron-gamma-1b-Akkumulation Myelosuppress. Gleichz. Gal u. and. Zubereit. mit heterolc proteinen od. immunolog. St. Impfstoffe) vermeiden. wa. R

Nebenw.: Neutropenie, Thrombopenie, 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.

Interaktionen im Immunsystem

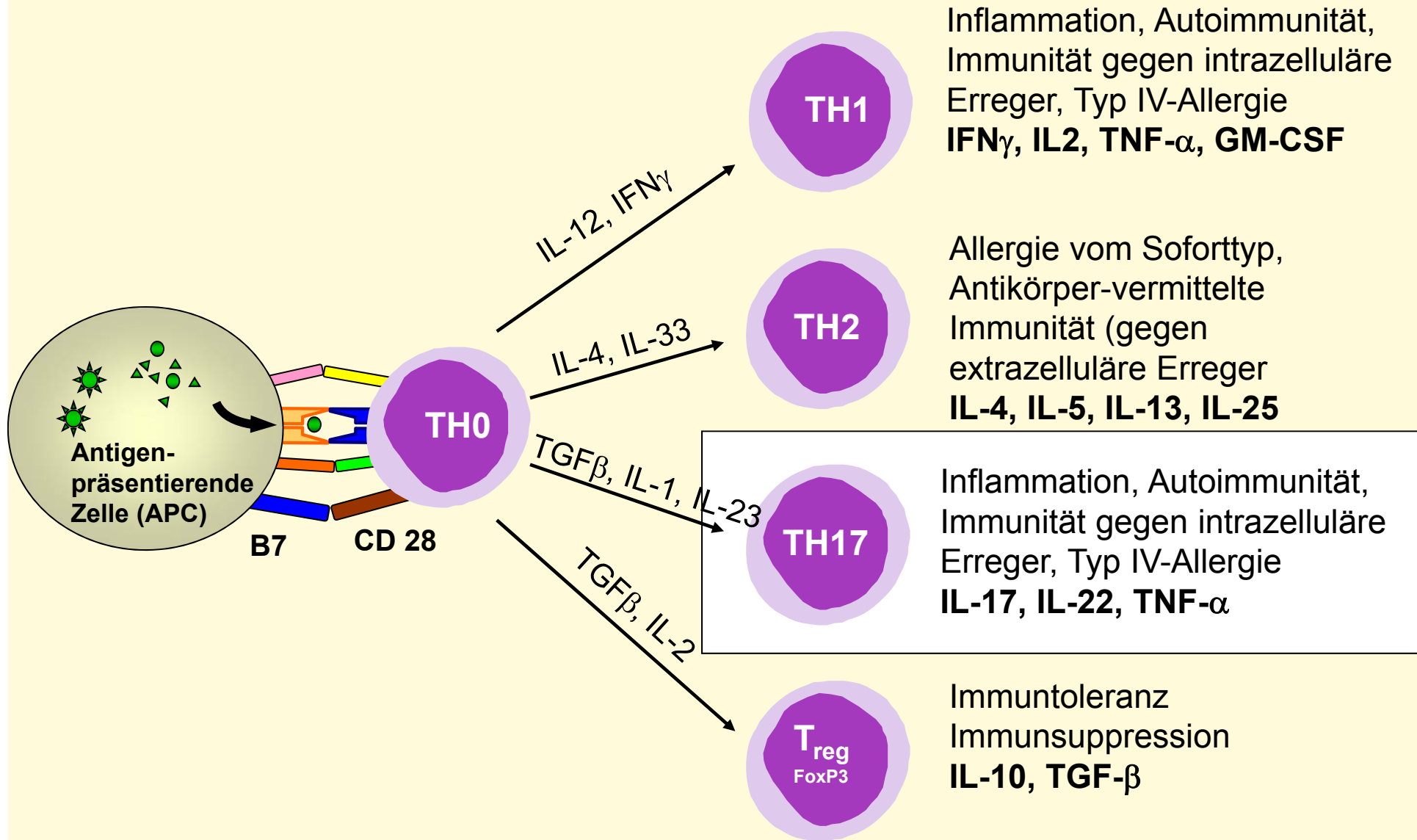
1. Interaktion über Zell zu Zellkontakte

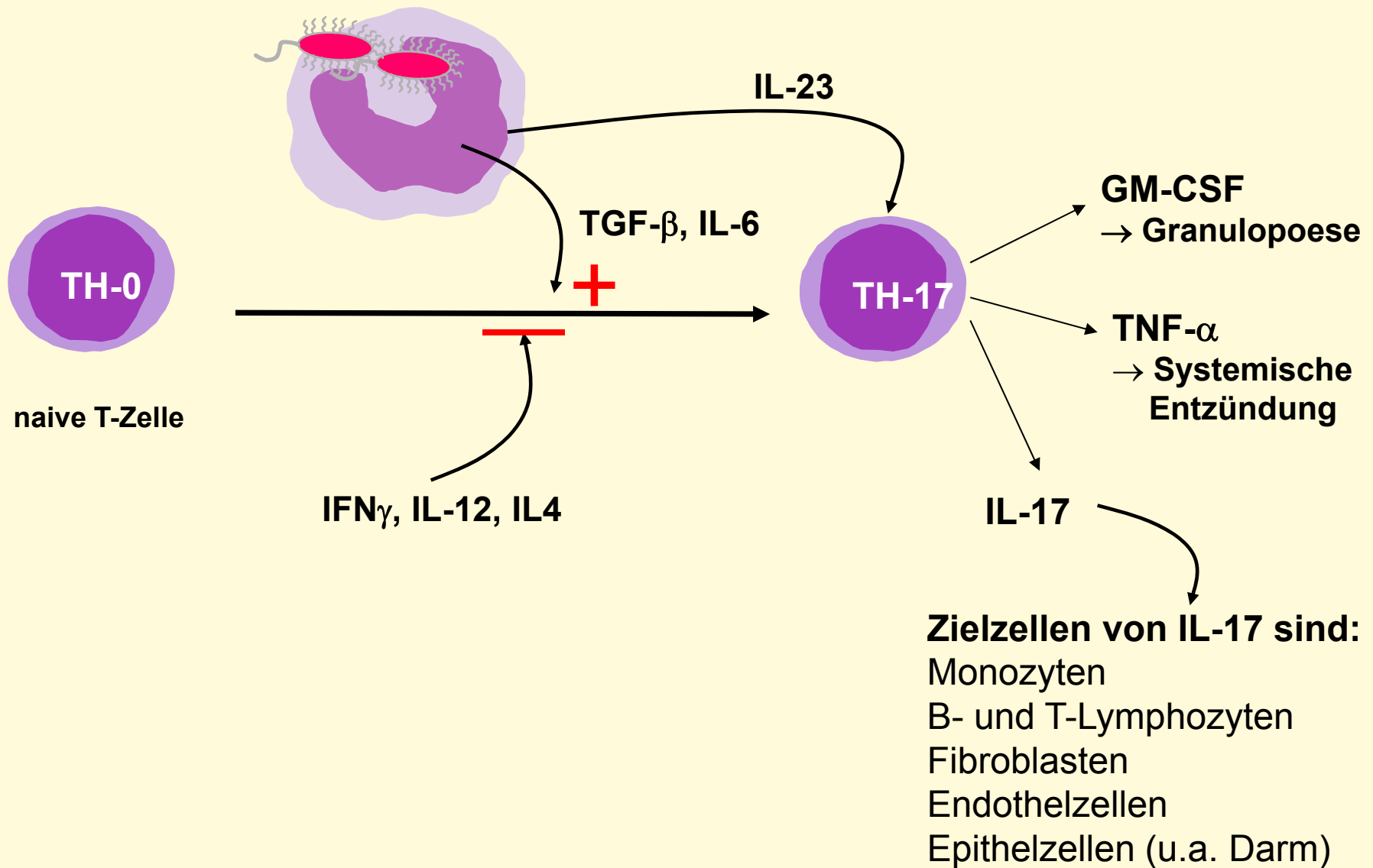
- Antigenpräsentation
- Aktivierung zytotoxischer CD8+ Zellen

2. Zytokinvermittelte Interaktionen

- Akute und Chronische Entzündung
- Chemotaxis
- Funktion der T-Lymphozyten (TH1/TH2/TH17 und T_{reg}-Zellen)
 - IFN- γ als TH1-Leitzytokin der zellulären Immunabwehr
 - **TH17-Zellen als Modulator der Immunität**
 - Regulatorische (T_{reg})-Zellen) als Bremser der Immunantwort

3. Interaktionen zwischen Immunsystem, Nervensystem und endokrinem System





IL-17 / TH17-Helferzellen sind dominierend bei Autoimmunerkrankungen

Bei **ankylosierender Spondylarthritis** sind hohe IL-17-Serumspiegel messbar.

Wendling D . 2007. Joint Bone Spine 74; 304-5

Bei **seronegativer Spondylarthritis** sind sowohl mehr TH17-Zellen wie TH1-Zellen im peripheren Blut vorhanden.

Jandus C. 2008, Arthritis Rheum 58: 2307-17

CD4-Zellen von Patienten mit **Mb. Wegener** weisen in vitro einen höheren Anteil an TH17-Zellen auf.

Abdulahad WH, 2008, Arthritis Rheum.;58:2196-20

Bei Patienten mit **Lyme Arthritis** ist die Zahl der IL-17-produzierenden Synovialzellen nach in vitro-Stimulation mit Borrelienantigenen erhöht.


Infante-Duarte C. 2000, J Immunol 165: 6107-15

Patienten mit **SLE** zeigen erhöhte IL-17-Spiegel im Blut und vermehrt TH17-Zellen.

Die ConA/SEB-induzierte ex vivo Produktion von IL-17 ist erhöht.

Wong C . 2008, Clin Immunol 127: 385-93

Als bekannter Verstärker entzündlicher Autoimmunerkrankungen ist ein erhöhtes IL-17 als Aktivitätsmarker anzusehen.

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
T-Helferzellstatus - Zytokinprofil			
Angegeben sind die Zytokinkonzentrationen nach 24 Stunden Stimulation mit ConA/SEB.			
IFN-g (TH1)	2111	pg/ml	450 - 2000
IL-4 (TH2)	176	pg/ml	50 - 250
IL-2 (TH0)	926	pg/ml	400 - 1000
IL-17 (TH17)	 3233	pg/ml	60 - 550
IL-10 (T-reg)	1353	pg/ml	800 - 2000

Die stimulierte Zytokinfreisetzung der T-Lymphozyten zeigt ein deutlich erhöhtes IL-17 sowie ein grenzwertig erhöhtes IFN-g. Bei Vorliegen einer entzündlichen Autoimmunerkrankung kann dieser Befund als Indiz einer aktiven Krankheitsphase angesehen werden.

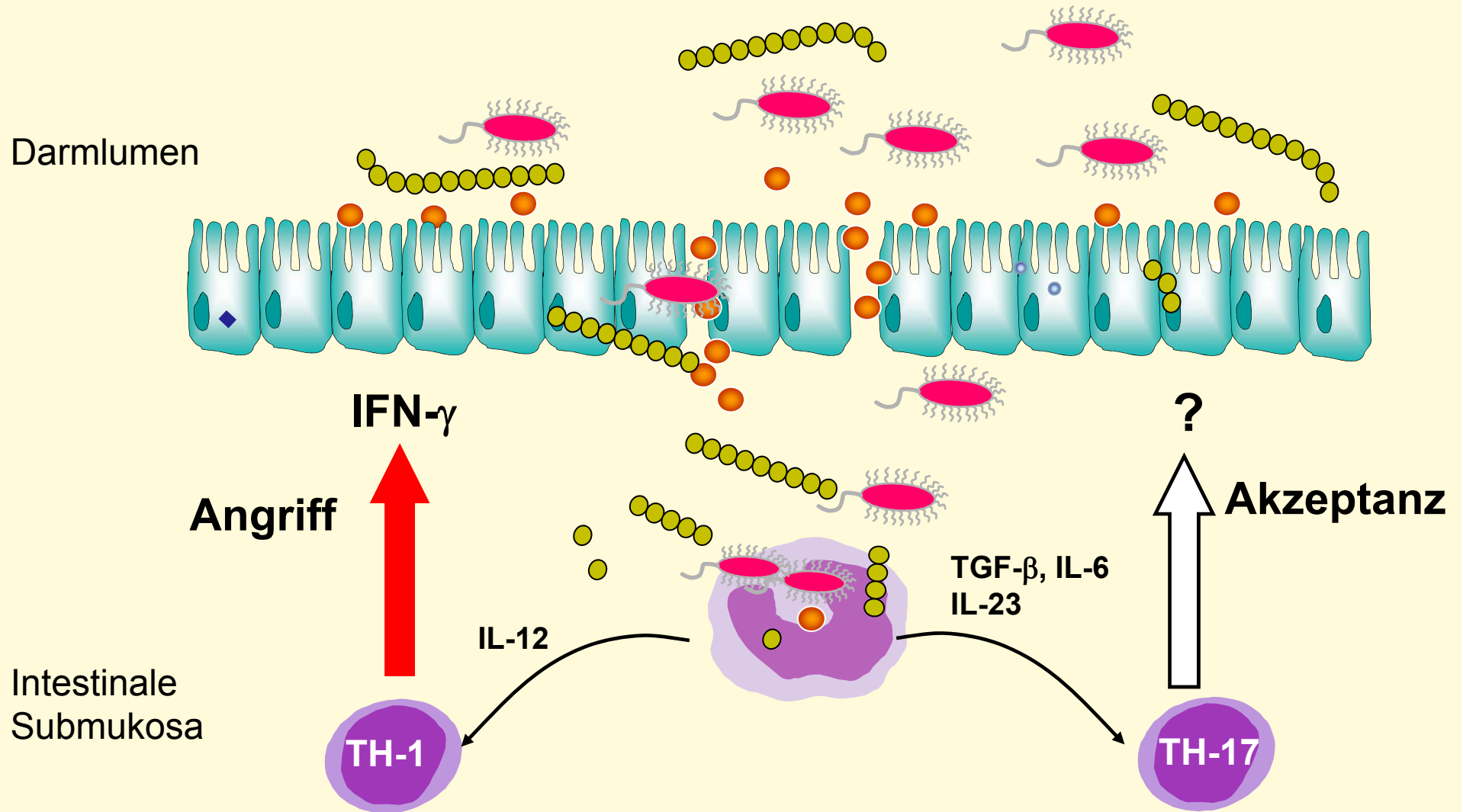
Achtung: IL-17 ist nicht im Blut messbar sondern wird nach in-vitro-Stimulation von isolierten Lymphozyten des Patienten bestimmt.

IL-17 hat zwei Gesichter



- 1. IL-17 ist Auslöser und Verstärker entzündlicher Autoimmunerkrankungen**
- 2. IL-17 ist Bremse von Entzündungsreaktionen im Darm auf bakterielle Antigene, Candida und Nahrungsmittelantigene (?)**

TH17-Zellen steuern die „Wohngemeinschaft“ von Fremdantigenen im Darm und dämpfen überschießende Immunreaktionen



Interaktionen im Immunsystem

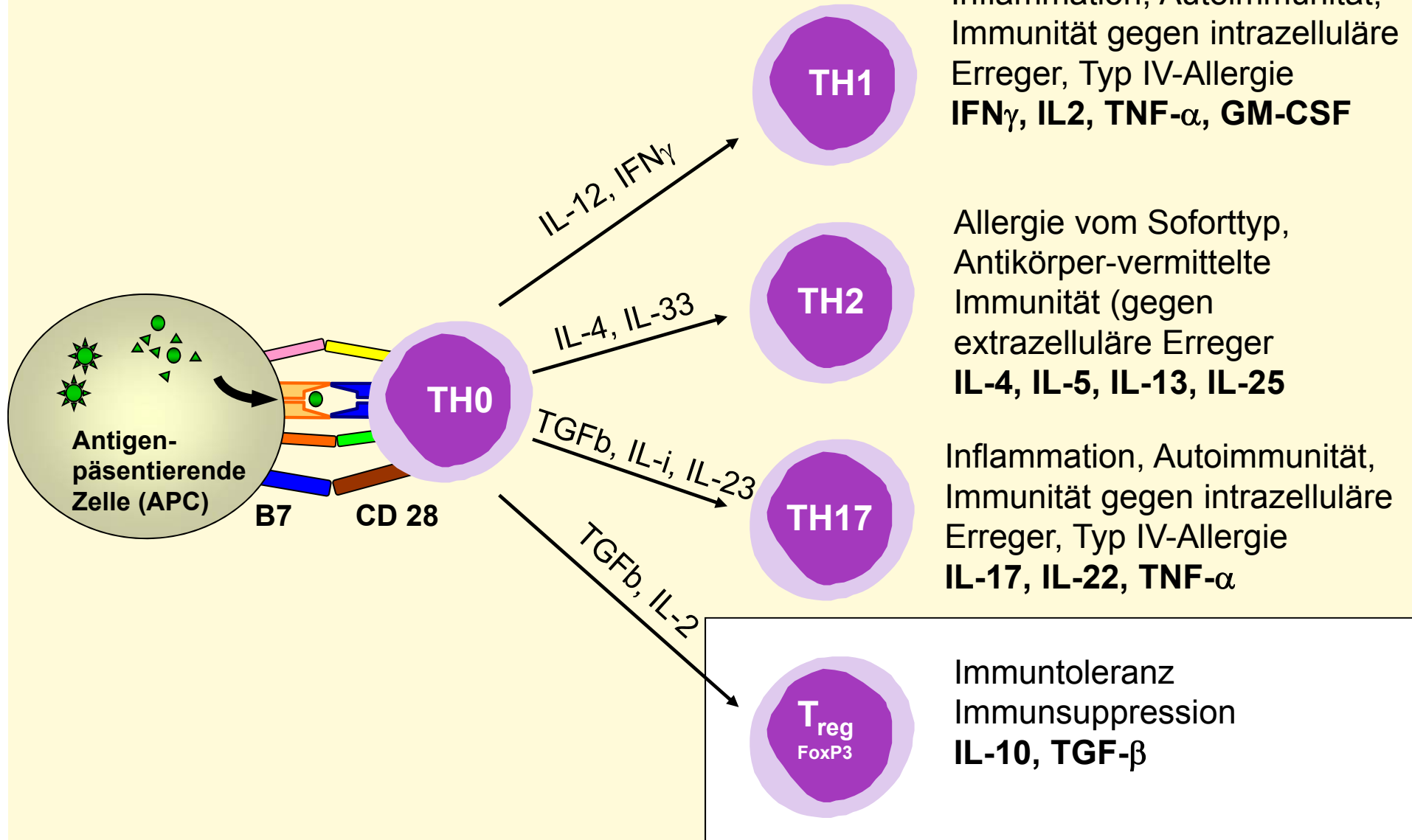
1. Interaktion über Zell zu Zellkontakte

- Antigenpräsentation
- Aktivierung zytotoxischer CD8+ Zellen

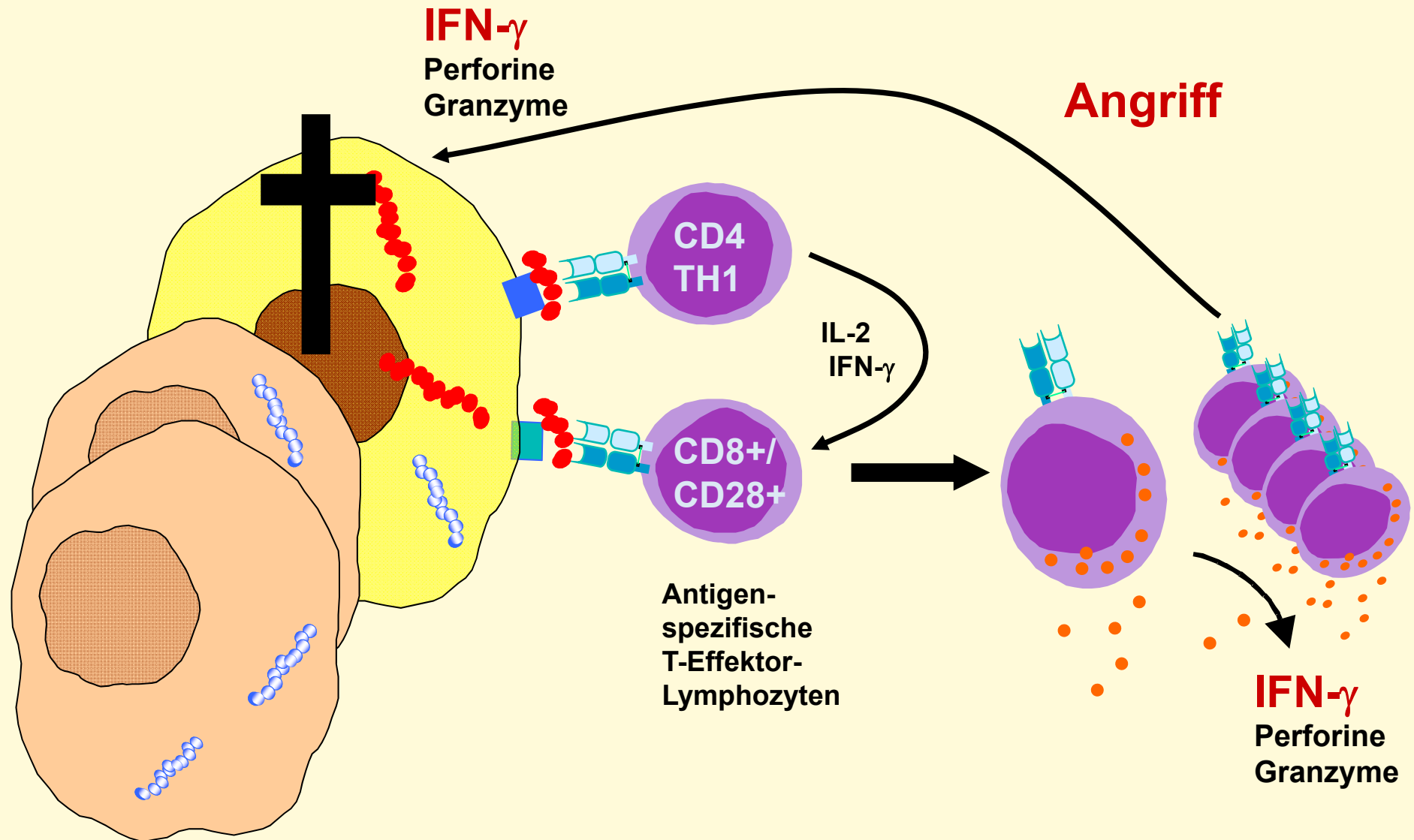
2. Zytokinvermittelte Interaktionen

- Akute und Chronische Entzündung
- Chemotaxis
- Funktion der T-Lymphozyten (TH1/TH2/TH17 und T_{reg}-Zellen)
 - IFN- γ als TH1-Leitzytokin der zellulären Immunabwehr
 - TH17-Zellen als Modulator der Immunität
 - **Regulatorische (T_{reg})-Zellen) als Bremser der Immunantwort**

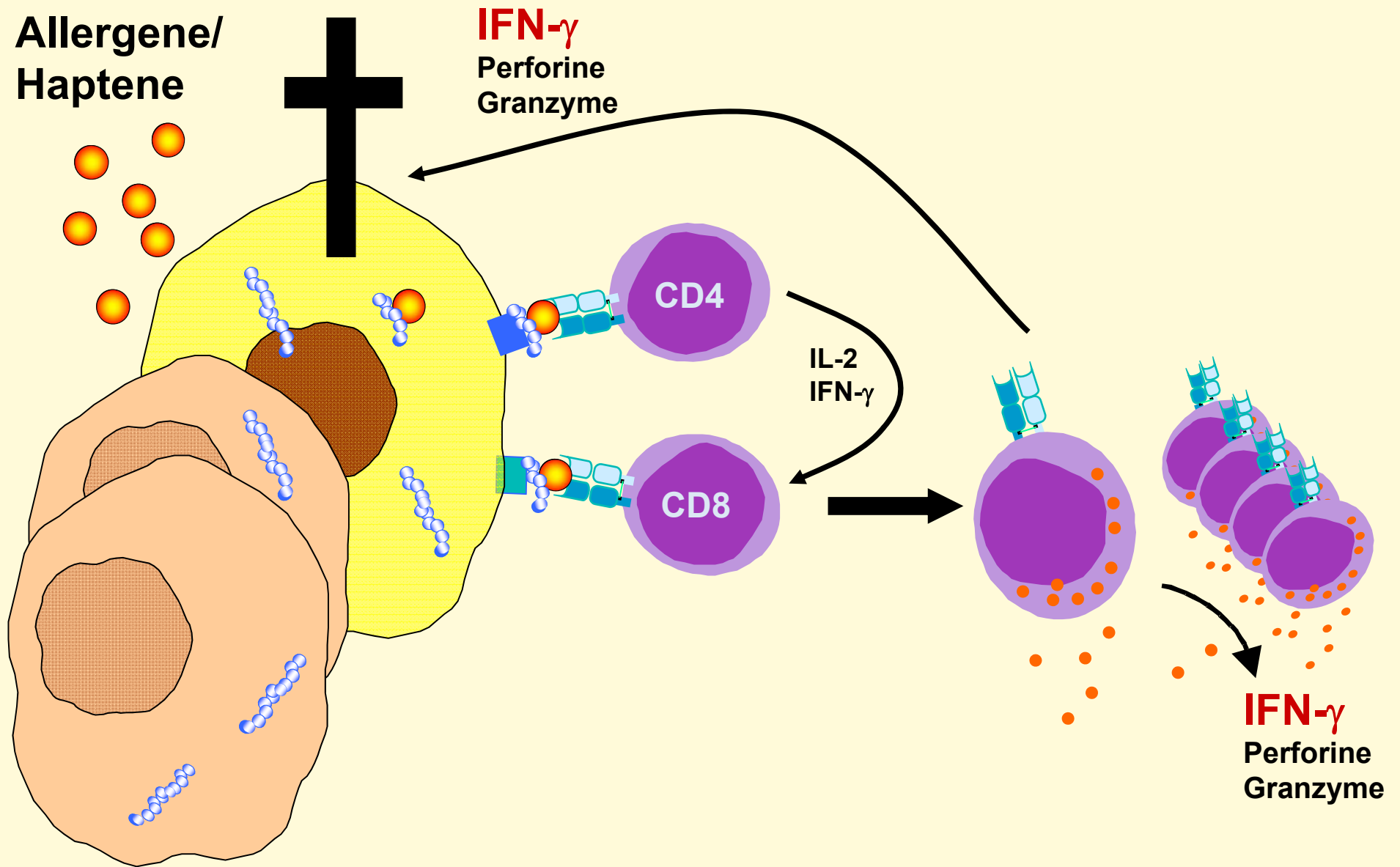
3. Interaktionen zwischen Immunsystem, Nervensystem und endokrinem System



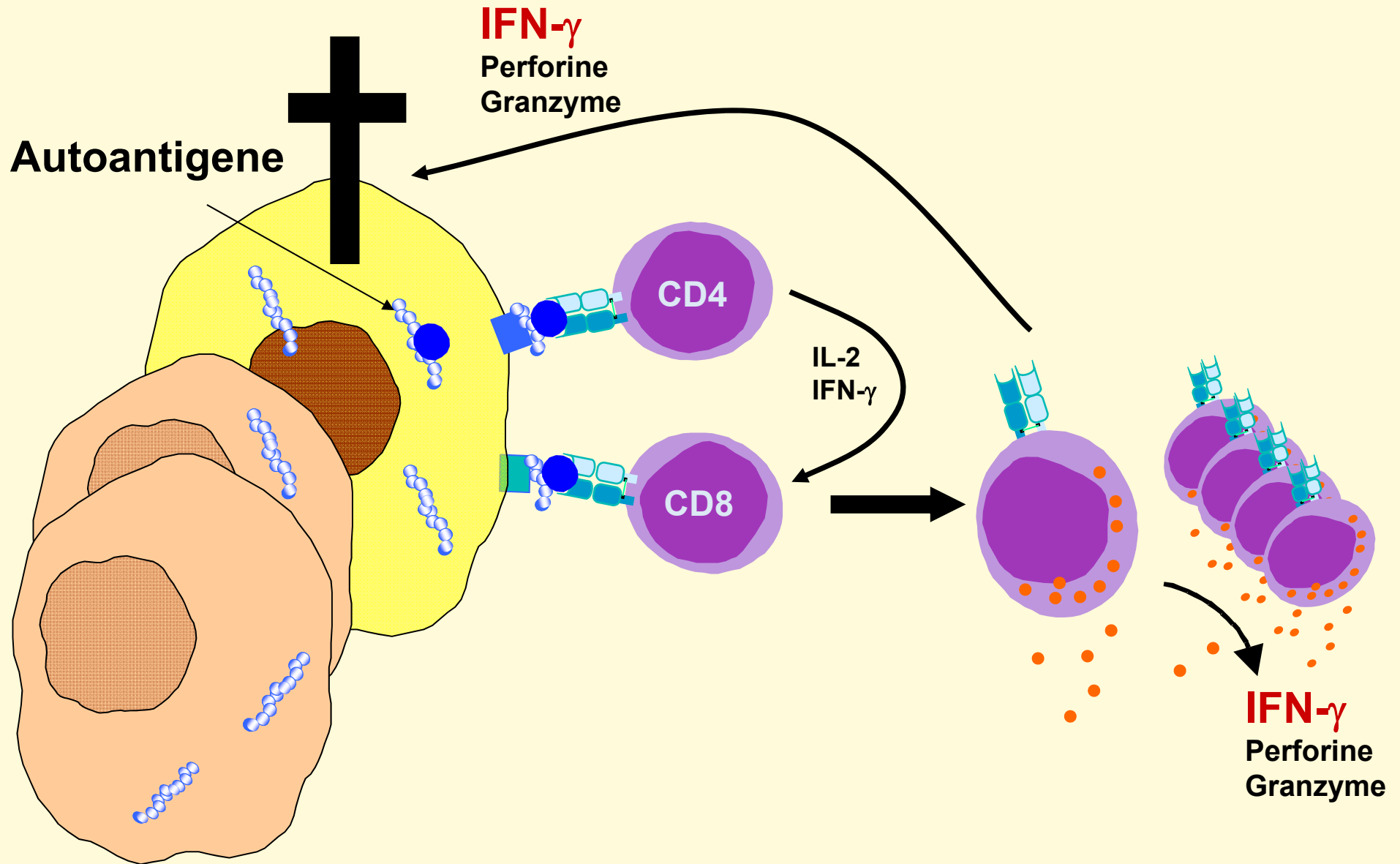
Effektor-T-Lymphozyten eliminieren infizierte körpereigene Zellen und vermitteln über Interferon-gamma die systemischen Entzündungssymptome



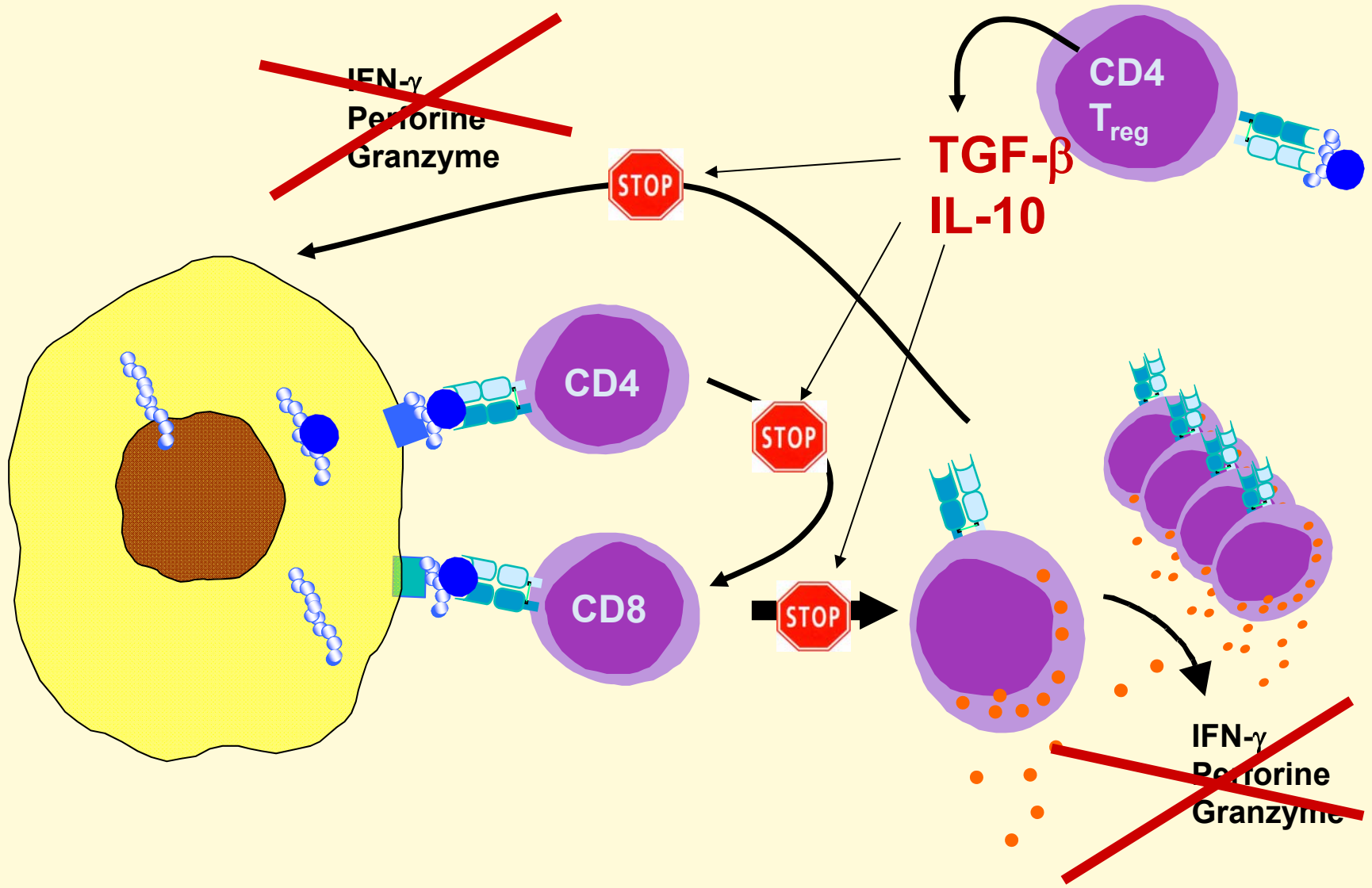
Der selbe Mechanismus „greift“ bei der Typ IV-Allergie



... und bei zellulär bedingten Autoimmunerkrankungen im Falle einer gestörten Immuntoleranz



T_{reg}-Zellen hemmen parakrin andere T-Lymphozyten über Ausschüttung von TGF- β und IL-10



Interaktionen im Immunsystem

1. Interaktion über Zell zu Zellkontakte

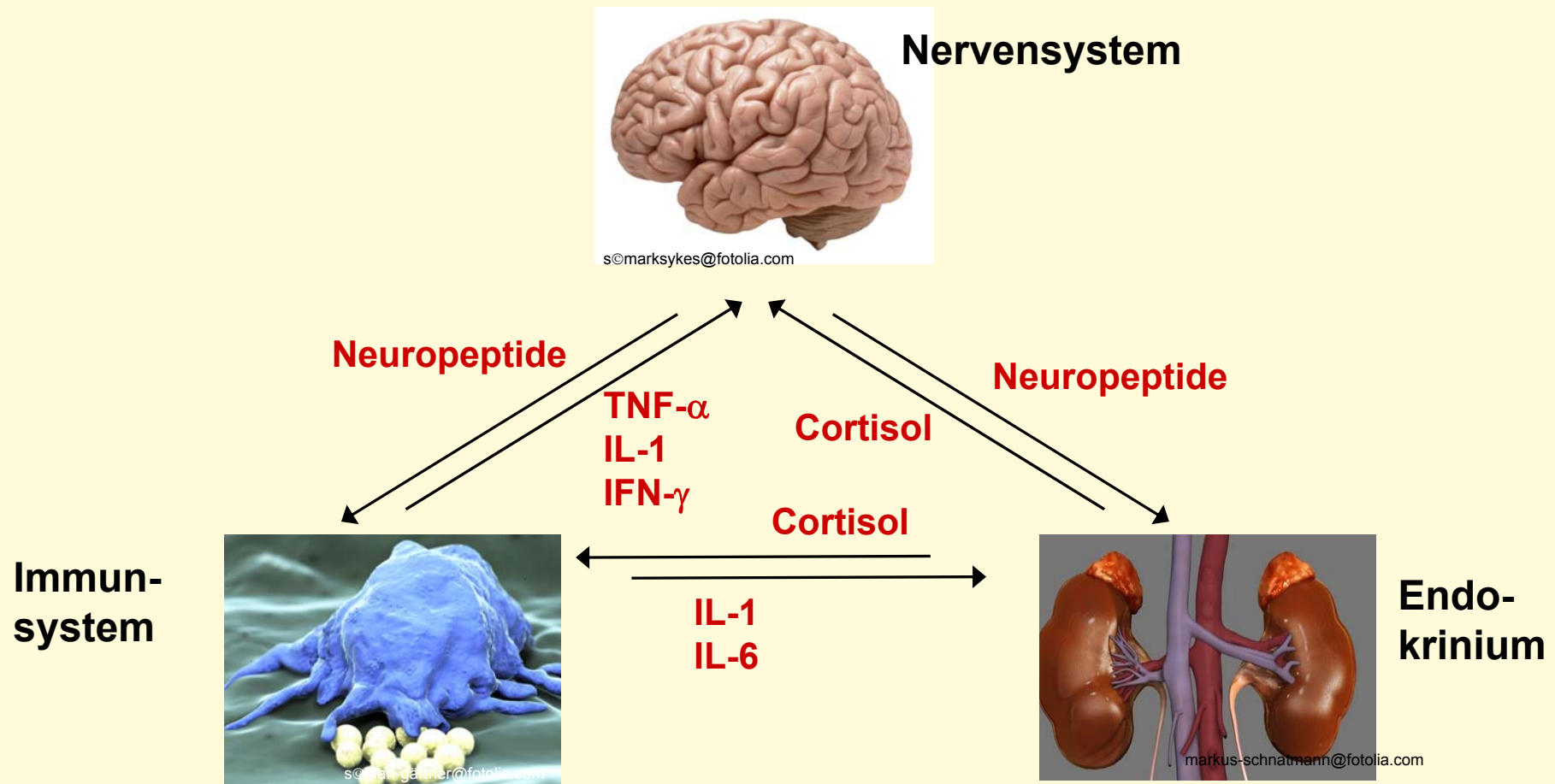
- Antigenpräsentation
- Aktivierung zytotoxischer CD8+ Zellen

2. Zytokinvermittelte Interaktionen

- Akute und Chronische Entzündung
- Chemotaxis
- Funktion der T-Lymphozyten (TH1/TH2/TH17 und T_{reg}-Zellen)
 - IFN- γ als TH1-Leitzytokin der zellulären Immunabwehr
 - TH17-Zellen als Modulator der Immunität
 - Regulatorische (T_{reg})-Zellen) als Bremser der Immunantwort

3. Interaktionen zwischen Immunsystem, Nervensystem und endokrinem System

Das Immunsystem steht in permanenter Kommunikation zum Hormon- und zum Nervensystem



Das bedeutet, dass bei akuter aber auch chronischer Entzündung alle 3 „Supersysteme“ beteiligt sind.

Neurotransmitter

Acetylcholin
Noradrenalin
Adrenalin
Dopamin
Serotonin
Dimethyltryptamin
Histamin
Neuropeptid Y
Endorphine
Enkephaline
Substanz P
Somatostatin
Insulin
Glucagon

Aminosäuren
Inhibitorische Aminosäuretransmitter
 γ -Aminobuttersäure = GABA
 Glycin
 β -Alanin
 Taurin
Exzitatorische Aminosäuretransmitter
 Glutaminsäure
 Asparaginsäure
 Cystein
 Homocystein

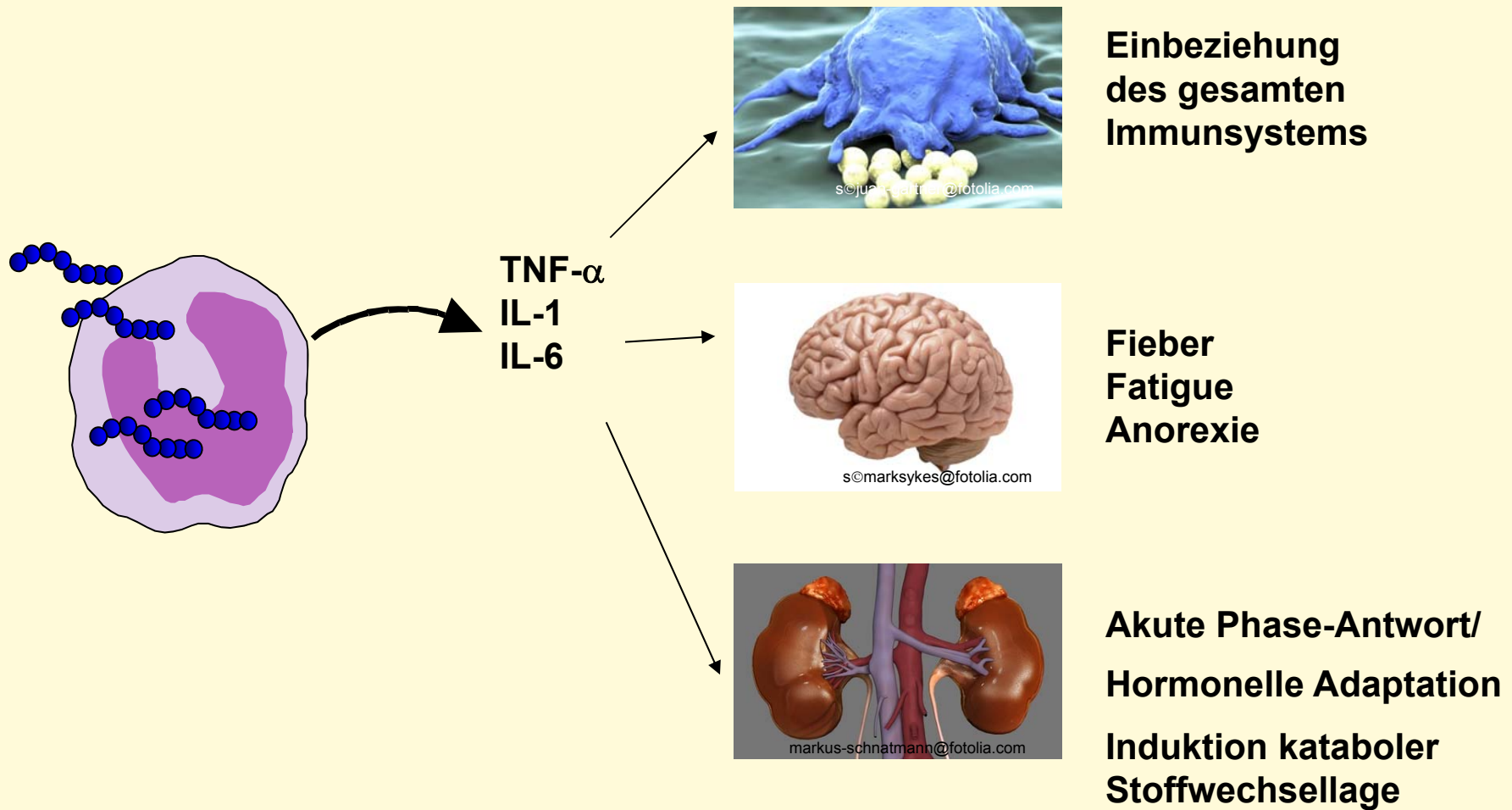
Zytokine

TNF- α
IP-10
Interferon- α
Interferon- β
Interferon- γ
Interleukin-1
Interleukin-2
Interleukin-3
Interleukin-4
Interleukin-5
Interleukin-6
Interleukin-7
Interleukin-8
Interleukin-9
Interleukin-10
Interleukin-11
Interleukin-12
Interleukin-13
Interleukin-16
Interleukin-17
Interleukin-18
Interleukin-22
Interleukin-23
Interleukin-31
M-CSF
G-CSG
GM-CSF
TGF- β
IL1-ra
sTNF-Rez. I / II

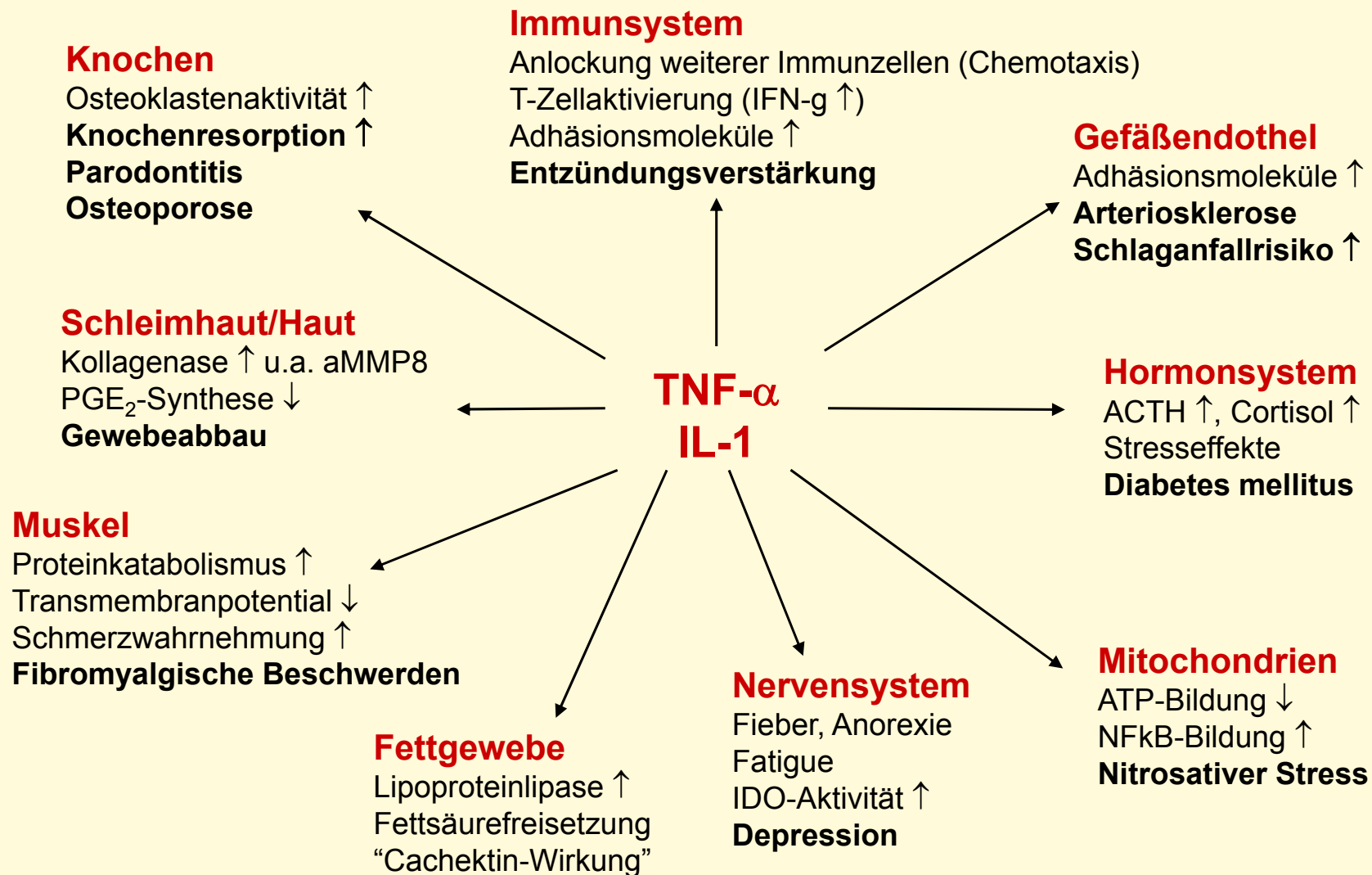
Hormone

FSH / LH
TSH
ACTH
GH
Prolaktin
MSH
Vasopressin / Oxytocin
Kalzitinin
Parathormon
Atrial-Natriuretisches Peptid (ANP)
Insulin
Glucagon
Somatostatin
Pankreatisches Polypeptid
Cholezystokinin (CCK)
Sekretin
Gastrin / Ghrelin
Vasoaktives intestinales Peptid (VIP)
Gastroinbitorisches Peptid (GIP)
Insulin-like growth factor (IGF)
Inhibin und Aktivin
Katecholamine
Adrenalin /Noradrenalin/ Dopamin
Thyroxin (T4) / Triiodthyronin (T3)
Mineralocorticoide (Aldosteron)
Glucocorticoide (Cortisol)
Estrogene (Estradiol)
Gestagene (Progesteron)
Androgene (Testosteron)

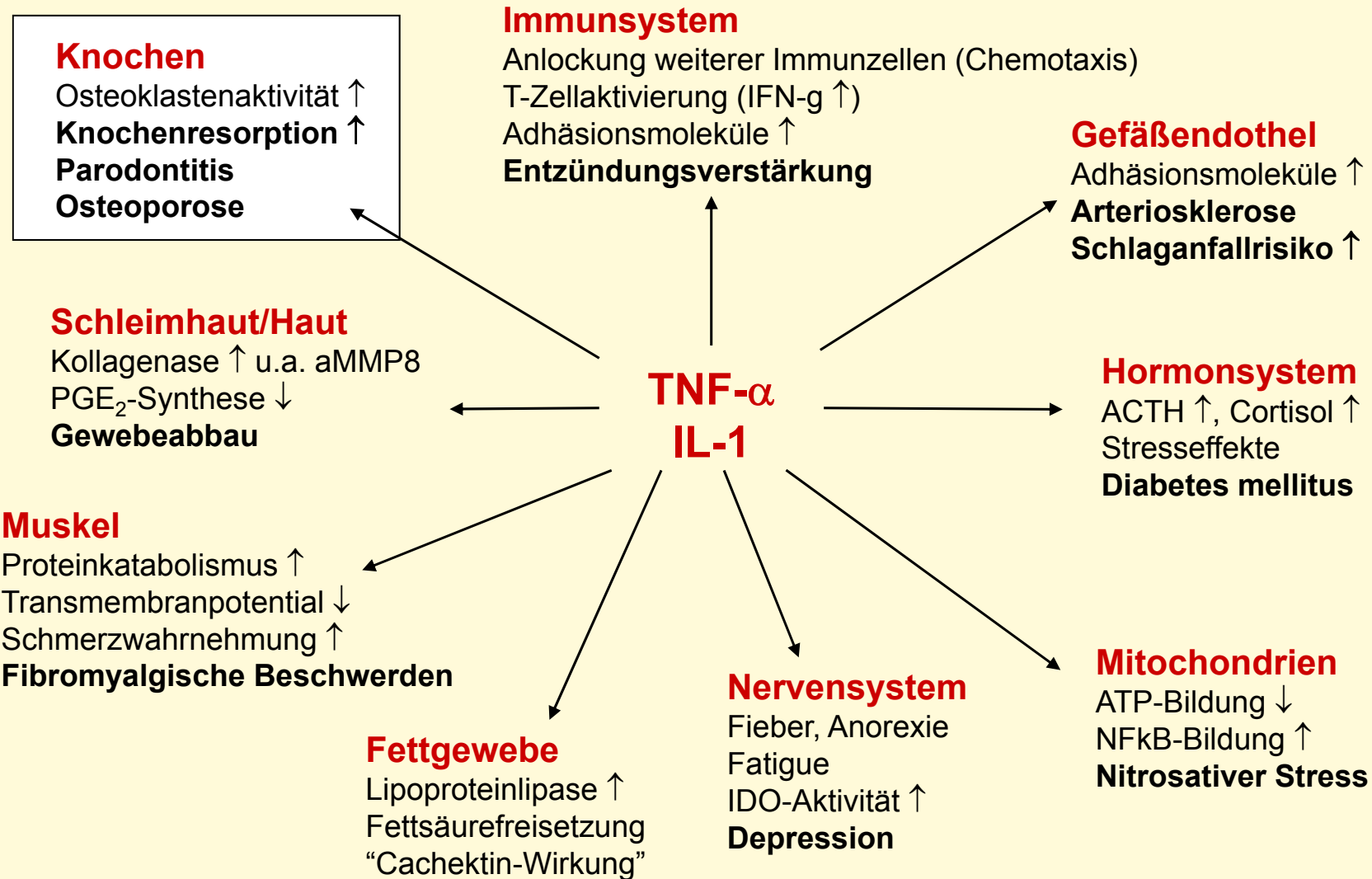
Makrophagen „alarmieren“ bei Bedrohung den gesamten Organismus



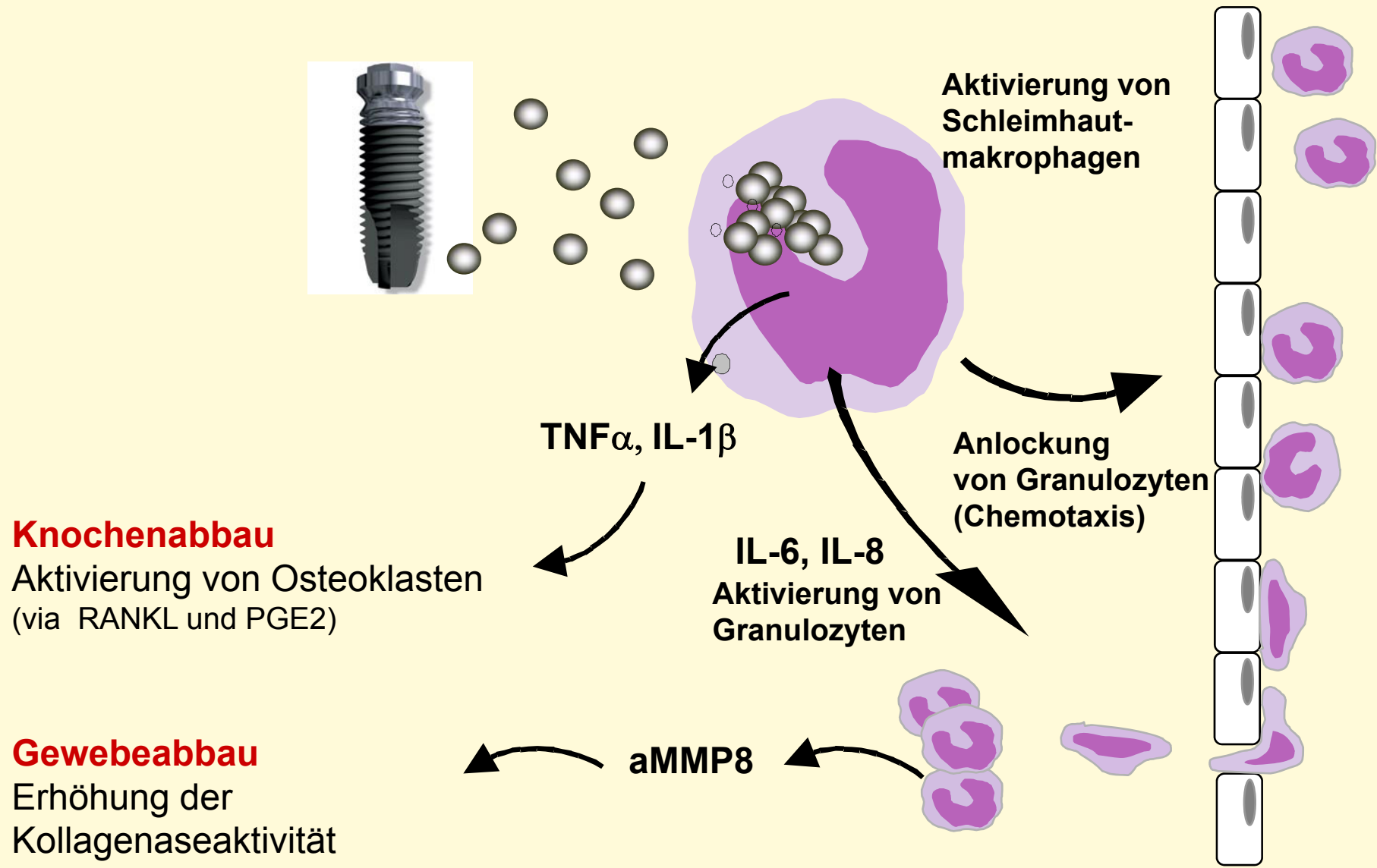
Makrophagen schlagen „Alarm“ im gesamten Organismus



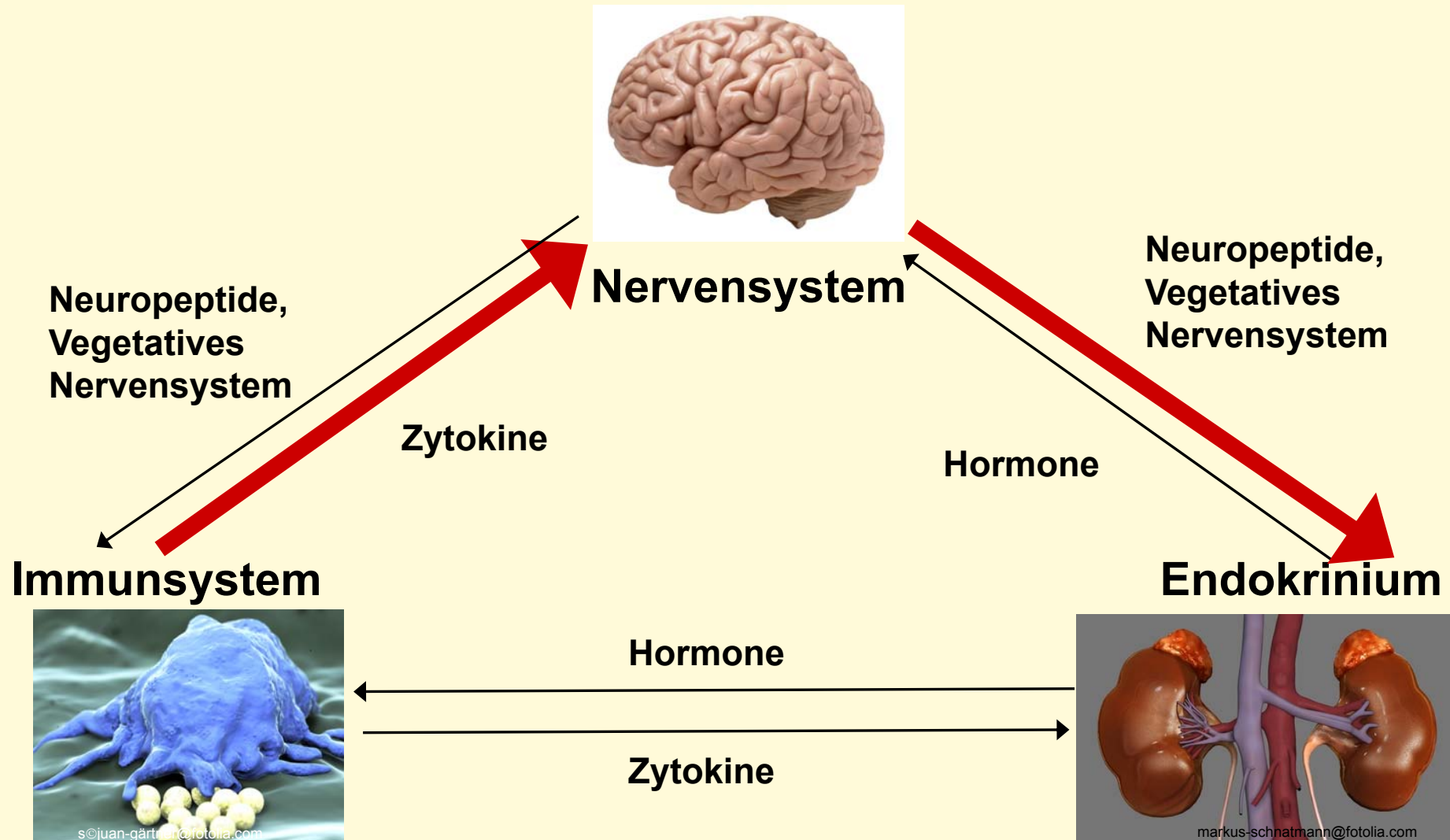
Makrophagen schlagen „Alarm“ im gesamten Organismus



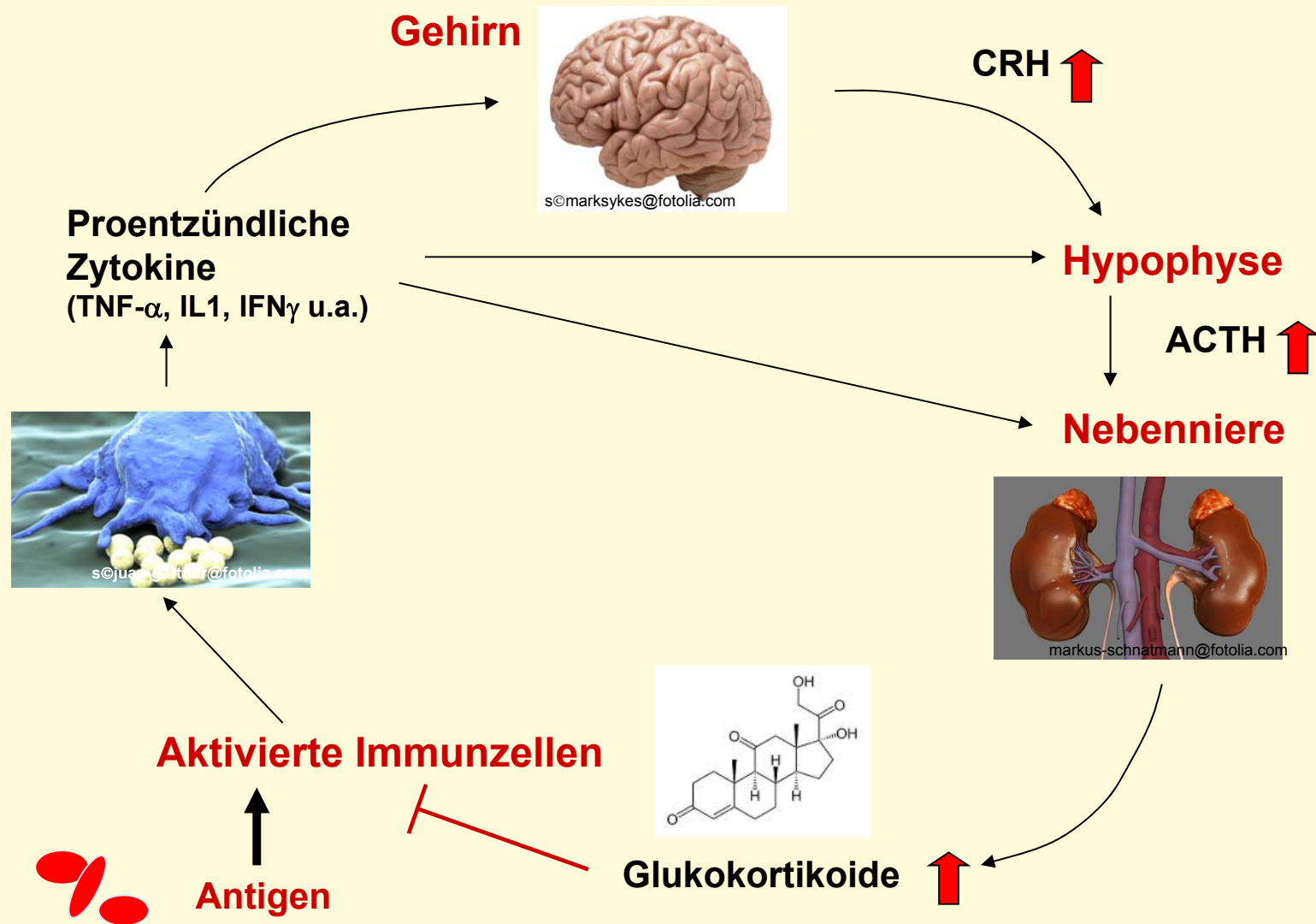
Die Periimplantitis an Titanimplantaten ist Folge der unspezifischen Entzündungsreaktion auf Titanpartikel



Das Immunsystem aktiviert die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse



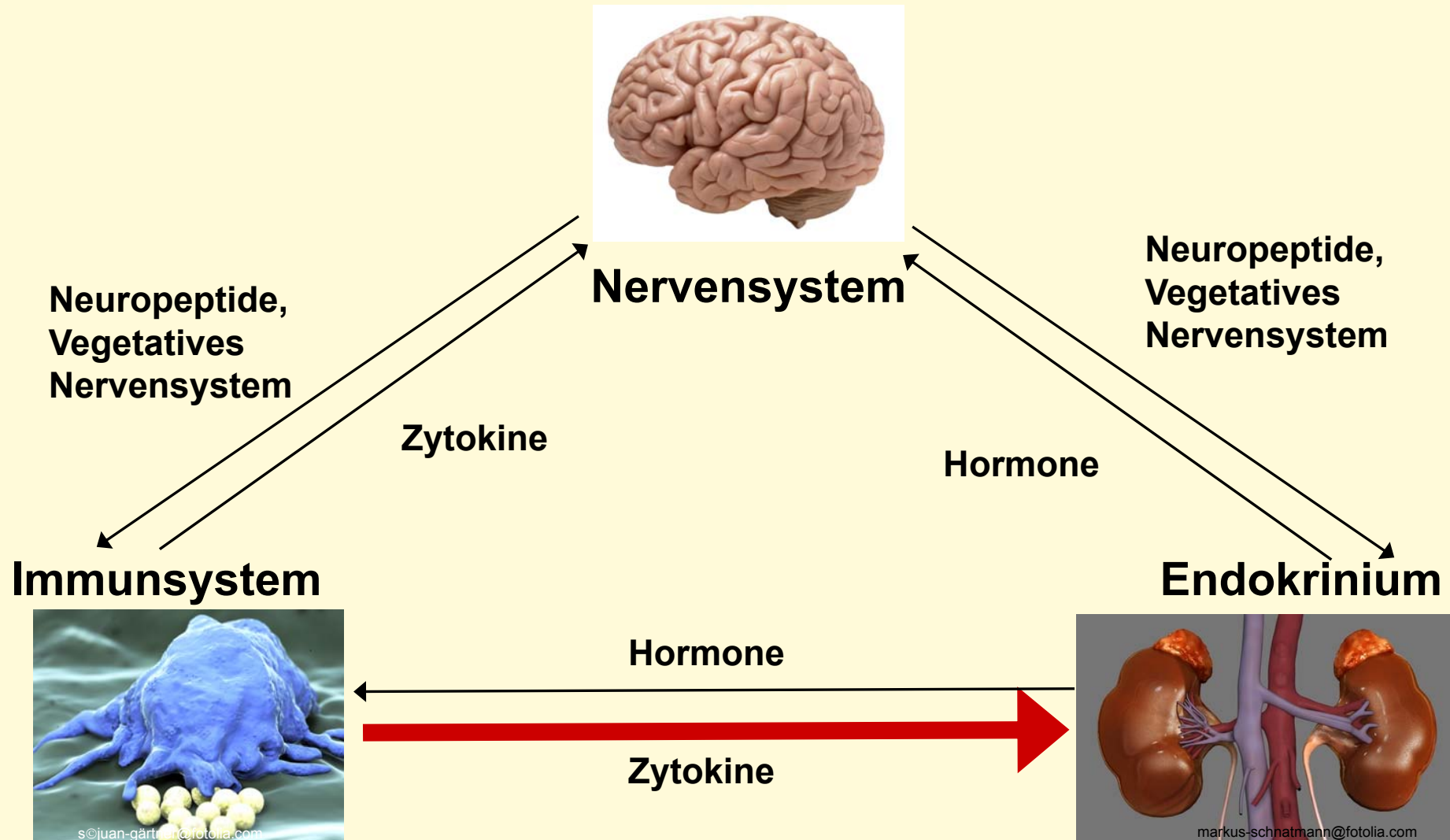
Der bei chronischer Entzündung typische Kortisolanstieg dient der Immunregulation und der Kontrolle der Entzündung



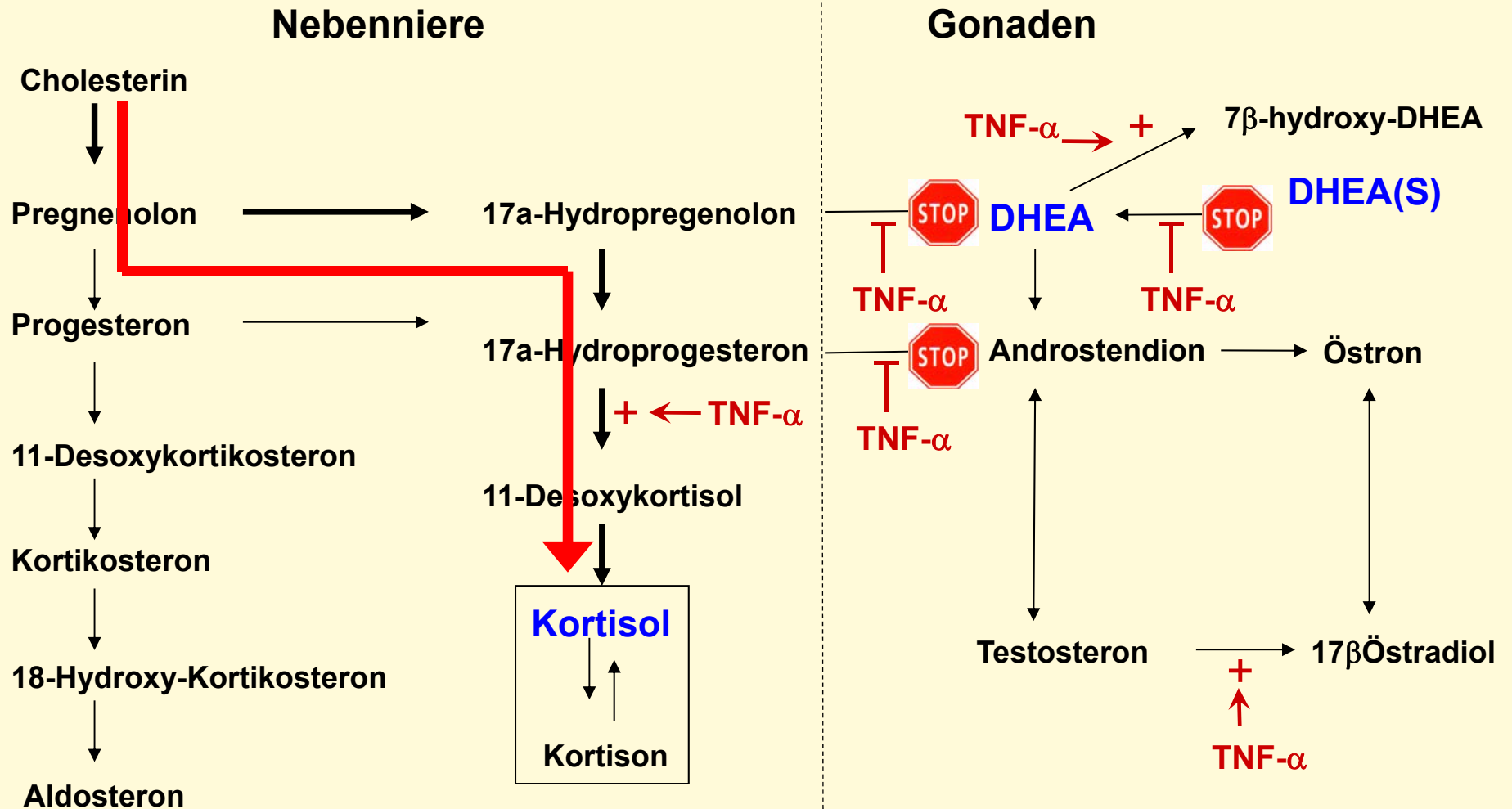
Bei chronischer Entzündung steigt das Cortisol an

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
CRP hoch sensitiv i.S. (CLIA)	3.6	mg/l	< 3.0
TNF-alpha i.S. Hinweis auf systemische Entzündung	62.1	pg/ml	< 8.1
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	

Das Immunsystem beeinflusst über die Zytokine die Hormonsynthese auch unmittelbar.



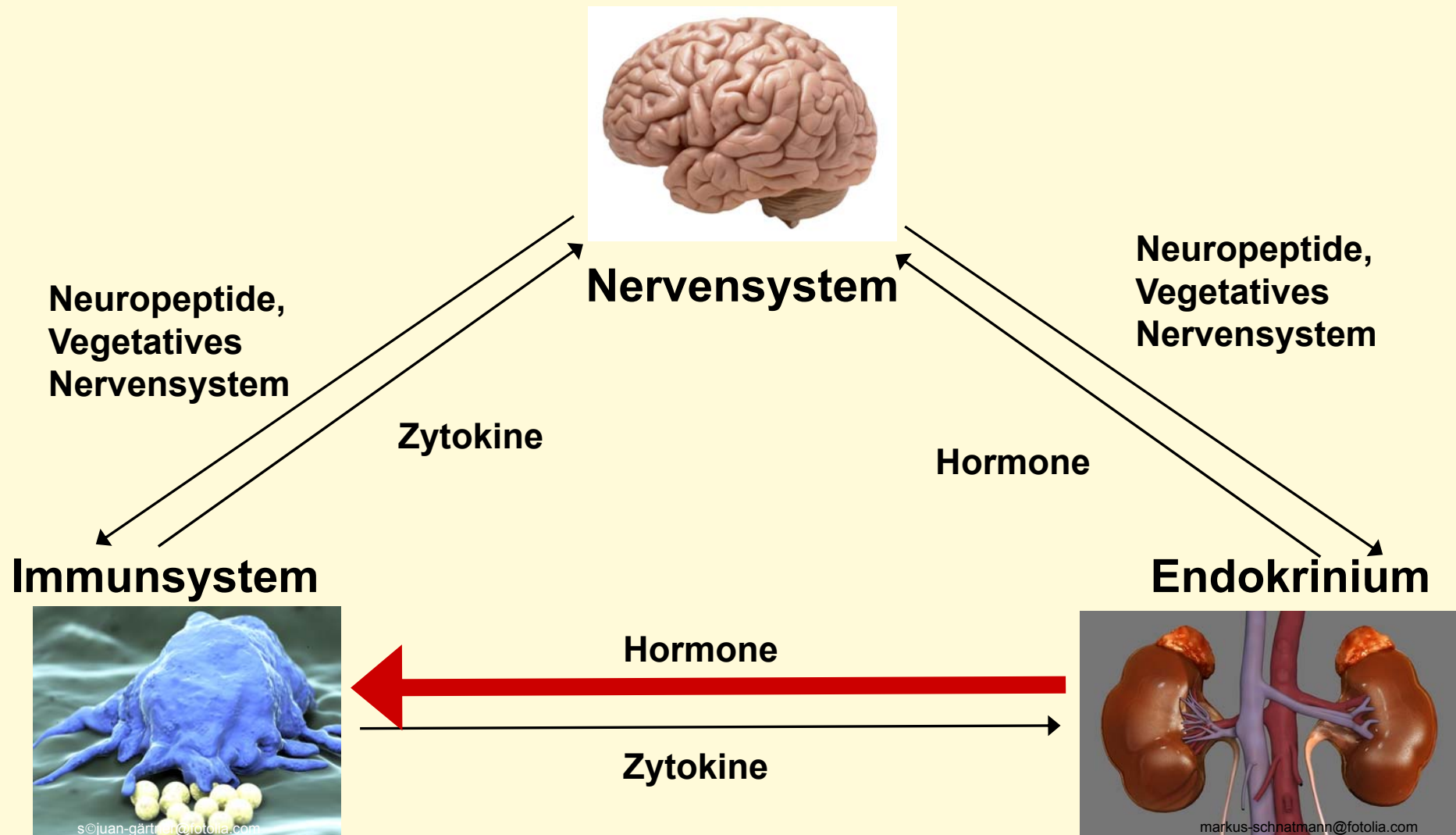
TNF- α fördert die Cortisolsynthese in der Nebenniere und hemmt die Synthese der Sexualhormone



Bei chronischer Entzündung zeigt sich oft ein erhöhtes Cortisol und ein vermindertes DHEAS im Blut






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

Aber auch viele Hormone zeigen auch Effekte auf die Immunzellen

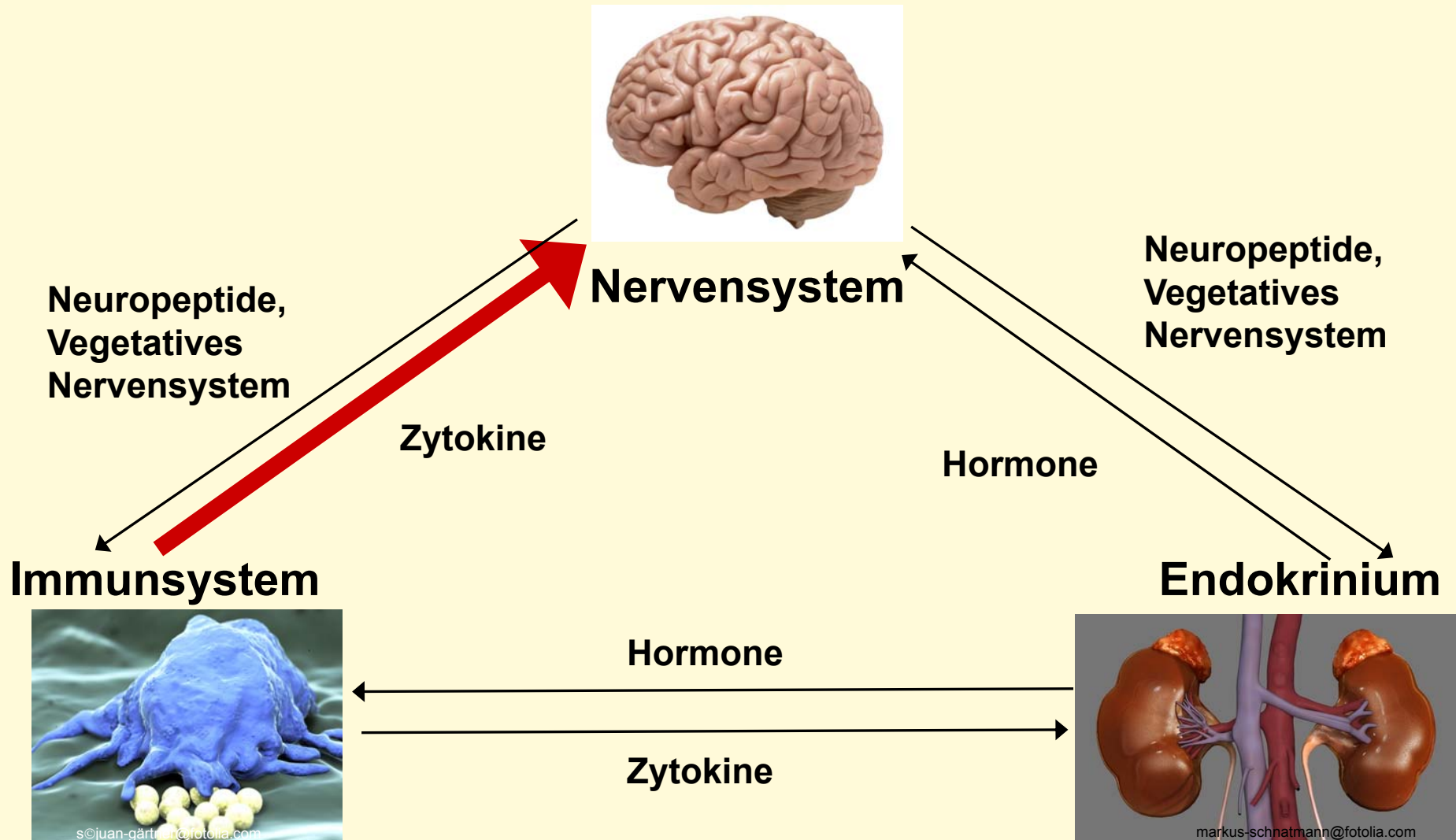


... denn alle Immunzellen tragen auch Hormonrezeptoren

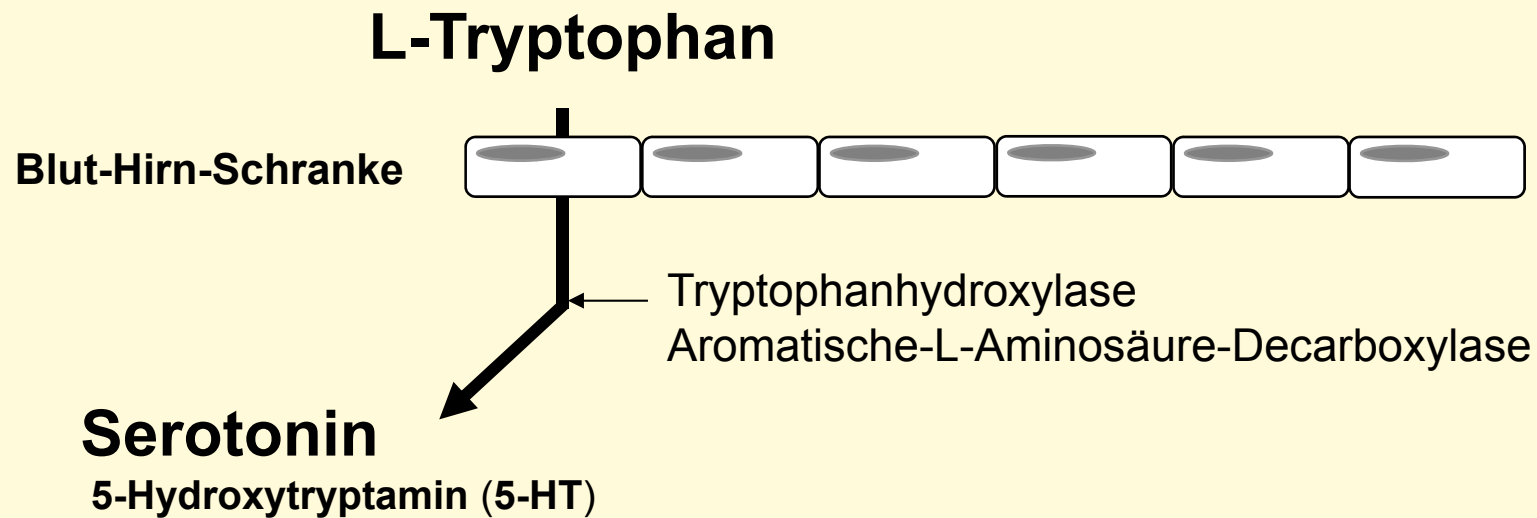
(modifiziert nach Straub R.H. Pathophysiologie komplexer chronischer Erkrankungen Band 1)

	Hypothalamus		Hypophyse							Drüsen	
	GHRH	CRH	GH	ACTH	TSH	TRH	Somato- statin	Prolaktin	Cortisol	Östrogene	Testo- steron
 Monozyten/ Makrophagen	?	●	●	●	●	?	●	●	●	●	●
 T-Zellen	●	●	●	●	?	●	●	●	●	●	●
 B-Zellen	●	●	●	●	●	●	●	●	●	keine	●
 NK-Zellen	●	?	?	?	?	?	?	●	●	?	?
 Granulozyten	?	?	?	?	?	?	?	?	●	?	?

Zytokine vermitteln direkt Effekte im ZNS

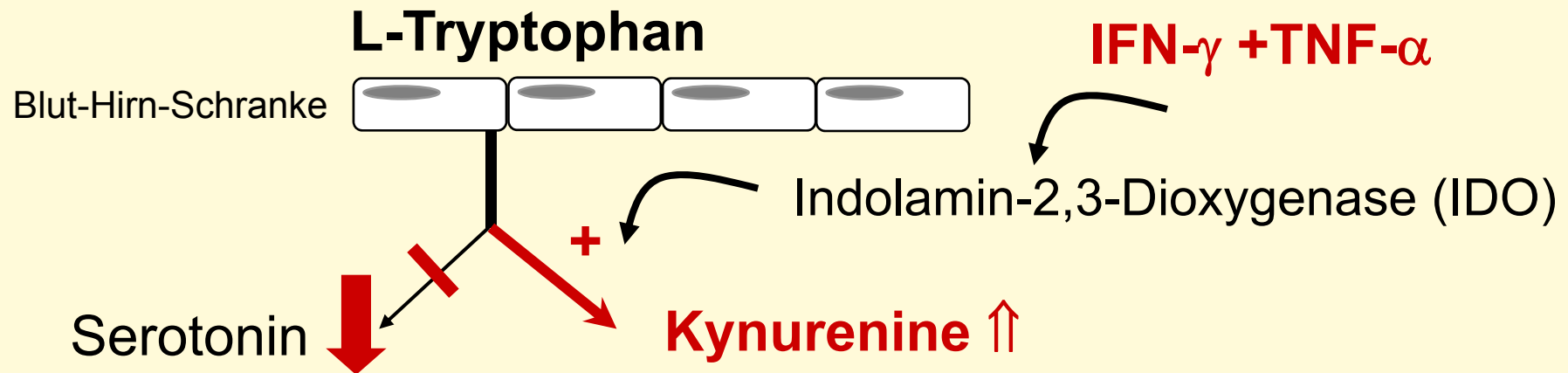


Serotonin - das „Glückshormon“ im ZNS



- Stimmung
- Schlaf
- Appetit
- Sexualverhalten
- Temperaturregulation
- Schmerzwahrnehmung

IFN- γ und TNF- α induzieren die Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) und hemmen so die Serotoninsynthese im ZNS



- Stimmung
- Schlaf
- Appetit
- Sexualverhalten
- Temperaturregulation
- Schmerzwahrnehmung

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

**depressive
Symptomatik**

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

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

Zusammenfassung

Das Immunsystem schafft den „Spagat“ zwischen Angriff und Erhaltung von Toleranz nur durch das perfekte Zusammenspiel der Immunzellen.

Daran sind beteiligt:

Proentzündliche Zytokine (TNF- α , IL-1, IFN- γ)

Antientzündliche Zytokine (IL-10, TGF- β)

Hormone

Neurotransmitter

T-Lymphozyten mit unterschiedlicher Helferzellfunktion
(TH1, TH2, TH17, T_{reg})

An- und Abwesenheit kostimulierende Moleküle auf Immunzellen
(z.B. CD28, LFA1)

**Vorsicht bei der IMMUNSTIMULATION, weil man selten weiß,
welche Immunzellen und welche Mechanismen stimuliert werden.**