

## Zytokinanalytik – Was ist sinnvoll?

Zytokine sind Peptidwirkstoffe, welche von aktivierten Immunzellen (Monozyten, Lymphozyten, Granulozyten, Eosinophile), aber auch von Endothelien, Epithelzellen, Fibroblasten u. a. produziert werden. Sie wirken über spezifische Zytokinrezeptoren als Signalstoffe zwischen Zellen und vermitteln in den Zielzellen vielfache Effekte.

Zytokine spielen eine wichtige Rolle bei der interzellulären Kommunikation im Neuro-Endokrino-Immunologischen Netzwerk.

### In der Zytokindiagnostik unterscheidet man

- 1. Zytokinbestimmung im Plasma oder Serum**  
Analysen: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ , IP-10, TGF- $\beta$
- 2. Zytokinanalysen nach in vitro Stimulation von Patientenzellen (Vollblut-Stimulationsteste)**  
Analysen: T-Helferzytokinprofile (TH1/TH2/TH17 bzw. TH1/TH2), Monozytenzytokinsynthese
- 3. Effektorzelltypisierung auf Allergene und T-Zell-modulierende Immunpräparate**  
Analysen: *In vitro* Antigen-induzierte Zytokinsynthese (Effektorzelltypisierung)
- 4. Analyse der Zytokinhemmung durch Immunpräparate**  
Analysen: TNF- $\alpha$ -Hemmtest, IL-4-Hemmtest

### 1. Zytokin-/Chemokinbestimmung im Plasma oder Serum

Die Zytokinmessung im Serum wird für die **Differentialdiagnostik von inflammatorischen Prozessen** verwendet (z. B. bakterielle vs. virale/intrazelluläre Infektion) sowie zur **Aktivitätsbestimmung und Verlaufskontrolle** entzündlicher Erkrankungen (silent inflammation).

Alle genannten Zytokine werden heute in immunologisch orientierten Laborzentren mit hochsensitiven automatisierten Testverfahren nachgewiesen.

#### Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin-1 (IL-1)

Beide Zytokine gelten als proentzündliche Schlüsselzytokine. Sie werden sehr früh nach Aktivierung von aktivierten Monozyten und Makrophagen sezerniert, TNF- $\alpha$  in geringer Menge auch von TH1-Helferzellen. Beide Zytokine haben sich überlagernde vielfältige Wirkungen, u.a. Aktivierung von Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten zu zytotoxischer Aktivität, Induktion von Muskel-, Knochen- und Fettgewebsabbau, Anorexie, Fieber, Gerinnungsverstärkung und Endothelaktivierung.

#### Indikationen für die Bestimmung von TNF- $\alpha$ und IL-1

- sensitivster Marker für alle chronischen Inflammationszustände (silent inflammation)
- Verlaufskontrolle/Therapiekontrolle bei chronischen Infektionen und Autoimmunerkrankungen
- Differentialdiagnose bei Depression, Mitochondriopathie und/oder unklarer Gewichtsabnahme (v. a. TNF- $\alpha$  vermittelt die entzündungsbedingte Kachexie)

**Interleukin-6 (IL-6)** ist ebenfalls ein proentzündliches Zytokin. Es wird nach Makrophagenaktivierung ca. 4-6 h zeitversetzt zu TNF- $\alpha$  und IL-1 freigesetzt. IL-6 wird auch von Endothelzellen und Fibroblasten sezerniert (daher Rückschluss auf Gewebedestruktion und Nekrose möglich). IL-6 wirkt auf B-Zellen (Reifung), Monozyten/ T-Zellen (Aktivierung) und Hepatozyten (Induktion von Akute-Phase-Proteinen wie CRP u. a.).

#### Indikationen für die Bestimmung von IL-6

- sensitiver Aktivitätsparameter, "Akute Phase Parameter" bei chronisch-persistierenden Infekten (CMV, EBV, HHV6, Borrelien, Mykoplasmen, Chlamydien), v. a. wenn CRP unauffällig ist
- frühester diagnostischer Parameter bei Infektionsverdacht unter Tumor-Strahlen/Chemotherapie, vor allem bei Granulozytopenie
- guter Verlaufsparemeter zur Aktivitätskontrolle bei autoimmunen Systemerkrankungen (Rheumathoidarthritis, Kollagenosen), Pilzinfektionen und entzündlichen Darmerkrankungen sowie CFS

Der **Lösliche IL-2-Rezeptor** (sIL2-R; CD25) ist eigentlich kein Zytokin, sondern ein Zytokinrezeptor. Vor allem T-Lymphozyten exprimieren nach Aktivierung auf der Oberfläche diesen Rezeptor für den T-Zell-Proliferationsfaktor Interleukin-2. Dieser wird nach etwa 24h von der Oberfläche abgespalten und in das Serum abgegeben. Der sIL2-R-Serumspiegel korreliert zur T-Zell-vermittelten Immunaktivierung (alle T-Zellen, nicht nur TH1!).

#### Indikationen für die Bestimmung des sIL-2-Rezeptors

- Nachweis einer primär lymphozytär vermittelten Immunaktivierung (Virus, Pilze, Autoimmunprozesse)
- bester Verlaufsparemeter bei Sarkoidose
- Verdacht auf lymphoproliferative Erkrankungen (meist massive Anstiege bei T- aber auch B-Zell-Lymphomen)

**Wichtig: Der sIL2-Rezeptor ist nicht geeignet, den Effekt immunstimulierender Therapien zu kontrollieren, weil eine Aktivierung des Immunsystems nicht mit einer Verbesserung der T-Zellfunktion gleichzusetzen ist.**



**Interleukin-10 (IL-10)** ist ein antientzündliches Zytokin. Es hemmt die Makrophagen und somit überschießende Entzündungsreaktionen. Gebildet wird es vor allem von Makrophagen, TH2-Zellen sowie regulatorischen T-Zellen (Treg).

#### Indikationen für die Bestimmung des IL-10

- Gemeinsam mit TNF- $\alpha$  zum Nachweis und zur Verlaufskontrolle bei chronischen Entzündungen (pro-/antientzündliche Balance)

**Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ )** wird von TH1-Zellen und NK-Zellen gebildet. Wichtigste Effekte sind die Aktivierung und

**Haben Sie Fragen? Unser Service Team beantwortet sie gerne unter +49 (0)30 770 01-220.**

Differenzierung zytotoxischer Zellen sowie die Verstärkung der Antigenpräsentation und der zytotoxischen Aktivität.

#### Indikationen für die Bestimmung von IFN- $\gamma$

- Monitoring T-Zell-vermittelter Immunaktivierungen (Virus, Autoimmunopathien, Infektion mit intrazellulär persistierenden Erregern, systemische Typ IV-Allergien) – siehe auch IP-10.
- Differentialdiagnose bei Depression

**IP-10 = IFN- $\gamma$  induziertes Protein-10.** IP-10 ist ein Chemokin (CXCL10). Es wird ausschließlich von Monozyten und Makrophagen sowie in geringerem Maße von Endothelzellen als Antwort auf das Einwirken von Interferonen produziert. Es ist somit ein idealer Marker, um die biologische Aktivität des IFN- $\gamma$  und somit die TH1-lymphozytäre Immunaktivierung zu bestimmen, da es im Vergleich zu IFN- $\gamma$  in deutlich höheren Spiegeln im Blut nachweisbar ist.

#### Indikationen für die Bestimmung von IP-10

- wie IFN- $\gamma$  zum Monitoring T-Zell-vermittelter Immunaktivierungen (Virus, Autoimmunopathien, Infektion mit intrazellulär persistierenden Erregern, systemische Typ IV-Allergien) sowie zum Monitoring immunmodulierender Therapien

**Transforming growth factor (TGF- $\beta$ )** ist ein vornehmlich antientzündlich wirkendes Zytokin, Wachstums- und Differenzierungsfaktor sowie Regulator von endokrinen Funktionen. TGF- $\beta$  wird in erster Linie von Monozyten und Makrophagen und als Effektorzytokin von regulatorischen T-zellen (Treg) sezerniert.

#### Indikationen für die Bestimmung von TGF- $\beta$

- Immunologisches Staging bei Tumorerkrankungen (v. a. unter Therapie)
- gemeinsam mit proentzündlichen Zytokinen zur Charakterisierung von chronischen Immunaktivierungen

Die Messung anderer Zytokine, insbesondere der T-lymphozytären Zytokine wie IL-2, IL-4 oder IL-5 ist im Serum auf Grund der geringen Wirkkonzentrationen und Plasmahalbwertszeiten nicht von klinischer Relevanz. Zur Untersuchung der TH1/TH2-Balance müssen Vollblutstimulationsteste herangezogen werden.

## 2. Zytokinanalysen nach in vitro Stimulation von Patientenzellen (Vollblut-Stimulationsteste)

Bei diesen Untersuchungen wird das Patientenblut für 24h mit spezifischen Stimulantien (ConA/SEB für Lymphozyten oder Lipopolysaccharid (LPS) für Monozyten) stimuliert. Anschließend werden im Überstand die sezernierten Zytokine gemessen.

#### Indikation

- TH1/TH2-Zytokinprofil zur Untersuchung und Verlaufskontrolle der TH1/TH2-Balance
- das erweiterte TH1/TH2/TH17-Profil dient v. a. der Munddefektdiagnostik der T-Lymphozyten (z. B. IL-17-Defekt bei Candidainfektion) und der Beurteilung funktioneller Immundeformationen der Lymphozyten (TH1/TH2-Balance + Immunstimulation/-suppression).

## 3. Effektorzelltypisierung auf Allergene und Immunpräparate

Die in vitro-induzierte Zytokinsekretion ist die Methode zur Charakterisierung der Effektormechanismen auf spezifi-

sche Allergene (daher Effektorzelltypisierung) oder auch immunstimulierende Präparate (Nachweis des patientenindividuellen Ansprechens). Gemessen wird das Muster der Freisetzung von IFN- $\gamma$  (TH1) und IL-10 (TH2) nach Stimulation der Patientenzellen mit dem jeweils zur Frage stehenden Allergen bzw. Antigen.

#### Indikationen

##### 1. Fragestellung

###### Allergie Typ IV (Effektorzelltypisierung):

Vor allem bei im LTT nachgewiesener Sensibilisierung, z. B. auf Kontaktallergene kann über das Zytokinprofil Antwort darauf gegeben werden, ob es sich um eine latente (balancierte) oder eine (aktive) TH1-zytotoxische Sensibilisierung handelt.

##### 2. Fragestellung

###### Wirksamkeit von Immunpräparaten (IFN- $\gamma$ / IL-10-Modulation)

Es können zur Wahl stehende Immunpräparate auf ihre Patientenindividuelle Zytokin-induzierende Wirksamkeit untersucht werden, wenn im TH1/TH2-Zytokinprofil eine Abweichung (meist TH1 $\downarrow$ , TH2 $\uparrow$ ) nachgewiesen wurde.

## 4. Analyse der Zytokinmodulation durch Immunpräparate

Bei diesen Untersuchungen wird die Modulation der Zytokinantwort durch Immunpräparate in stimuliertem Patientenblut analysiert. Beim TNF- $\alpha$ -Hemmtest wird LPS und beim IL-4-Hemmtest ConA/SEB als (Ko)Stimulator eingesetzt.

#### Indikationen

**TNF- $\alpha$ -Hemmtest** – Auswahl der individuell geeigneten antientzündlichen Präparate. TNF- $\alpha$  dient dabei als Marker der Makrophagenaktivierung.

**IL-4-Hemmtest** - Auswahl der individuell geeigneten TH1/TH2-modulierenden Präparate. Da die TH2-Dominanz (mit IL-4-Überschuß) die klassische Konstellation bei entzündlichen Erkrankungen ist, wird IL-4 als Markerzytokin verwendet.

Zu den einzelnen Indikationen und Verfahren der Zytokinanalytik stehen Ihnen weitergehende Diagnostikinformationen zur Verfügung.

#### Material

**Zytokin-Chemokinbestimmung:** 1 ml Serum

**Alle weiteren Untersuchungen jeweils:** 1 ml Heparinblut

#### Abrechnung

Eine Abrechnung für die Zytokin-/Chemokinbestimmung ist bei gegebener Indikation im kassen- und privatärztlichen Bereich gegeben.

Die Abrechnung für alle weiteren Analysen ist nur im privatärztlichen Bereich (GOÄ) gegeben. Die Preise für Selbstzahler (IGeL) entnehmen Sie bitte unserem aktuellen Anforderungsschein.

#### Sie wollen sich einen Vortrag dazu ansehen?

Zu diesem Thema steht Ihnen in unserem Videoarchiv ein Übersichtsvortrag zur Verfügung. Der Zugang ist ohne Anmeldung und kostenfrei möglich.

**inflammatioTHEK** [www.inflammatio.de](http://www.inflammatio.de)