



Deutsche Borreliose-Gesellschaft e.v.



Home	Immunkompetenz als gelungener Spagat zwischen persistierender Entzündung und Erregertoleranz bei chronischen Infektionen
DBG	
Guidelines	Dr. med. Volker von Baehr Institut für Medizinische Diagnostik, Berlin
Conferences, Training	Nicolaistraße 22, 12247 Berlin Email: v.baehr@IMD-Berlin.de www.inflammatio.de
2013 Hamburg	
program	Bei Patienten mit chronischen Infektionen ist die Verbesserung der Immunkompetenz ein wesentlicher Bestandteil der komplexen Therapie. Bedingt durch die Infektion selbst aber häufig auch durch die notwendigen antibiotischen Therapien ist die Immunregulation nahezu immer mehr oder weniger beeinträchtigt. Immunstimulation bedeutet aber keinesfalls immer, dass anschließend das „stimulierte“ Immunsystem auch besser funktioniert. Oft wird damit nur die chronische Entzündung und damit die Entzündungssymptomatik verstärkt. Der Erfolg jeder immunstimulierenden oder immunmodulierenden Therapie hängt von der Indikationsstellung und von individuellen Verlaufsparemtern ab, die nur über eine gezielte Labordiagnostik zu ermitteln sind.
von Baehr	
Bergström	
Bornstein	
Cameron	Ist eine immunstimulierende Therapie notwendig?
Hassler	Eine Immunstimulation muss indiziert sein, das heißt, es muss vorher nachgewiesen sein, dass die Immunkompetenz tatsächlich erniedrigt sind. Die Stimulation eines funktionell intakten Immunsystems ist immer kontraindiziert. Die aktuelle Immunkompetenz kann nur über eine tiefgründige Anamnese und funktionelle Untersuchungen (LTT-Immunkompetenz, NK-Zell-Zytotoxizitätstest, Granulozytenfunktionsteste) beurteilt werden und auch nur mit diesen Tests ist der Erfolg im Verlauf kontrollierbar.
Kroun	Weiterhin muss bei der Therapieplanung berücksichtigt werden, in wie weit schon per se eine signifikante Immunaktivierung (chronische Entzündung) bei dem Patienten besteht. Dieses kann über den Nachweis von proentzündlichen Zytokinen im Serum (TNF- α , IFN- γ , IP-10) geschehen. Das CRP ist nicht geeignet, die „silent inflammation“ nachzuweisen.
Liebisch	
Linder	
Pusch	
Reiber	Verbessert sich die Immunkompetenz unter immunstimulierender Therapie ?
Schwemmlé	Essentiell für die Beurteilung des Therapieerfolges sind funktionelle Immunparameter. Zur Verfügung stehen der LTT-Immunkompetenz und der NK-Zellfunktionstest und wegen der überragenden Bedeutung der Granulozyten für die Elimination von Borrelien auch Granulozytenfunktionsteste wie Respiratory Burst und Phagozytostest.
Shroff	Allerdings können (vorausgesetzt es liegen Vorbefunde vor) auch aus den quantitativen Parametern des zellulären Immunprofils Schlüsse gezogen werden, v. a. dann, wenn die in den letzten Jahren neu eingeführten Marker berücksichtigt werden.
Straube	
General information	<u>Die regulatorischen T-Zellen sollten unter Therapie nicht ansteigen.</u> Die regulatorischen T-Zellen (Tregs) sind eine wichtige Untergruppe der CD4-Zellen (normal ca. 4-10%). Sie nehmen eine zentrale Rolle bei der Aufrechterhaltung der Immuntoleranz ein, die bei Tumorerkrankungen aber auch chronischen Infektionen wie der Borreliose eher kontraproduktiv ist. Tregs hemmen die Effektorfunktionen von zytotoxischen T-Zellen, NK-Zellen und anderen Immunzellen gegen intrazelluläre Antigene und unterstützen somit die Erregerpersistenz bei chronischen Infektionen mit intrazellulären Erregern. Tregs etablieren sich mehr und mehr als Verlaufsmarker bei immunmodulierenden Therapien. Prognostisch günstig ist, wenn sie abfallen oder zumindest nicht ansteigen. Labordiagnostisch werden Tregs zytofluorometrisch anhand der Markerkonstellation CD4+/CD25high/CD127low identifiziert.
Awards and honors	
Impressum	
 	
	<u>Nur die CD28-positiven CD8-Zellen mit zytotoxischer Effektorkapazität dürfen ansteigen.</u> Der häufig auch heute noch falsch verwendete Begriff CD8-Suppressorzellen für die gesamte CD8-Population ist überholt. Der „CD28-Status“ differenziert die CD8-Lymphozyten in Zellen mit zytotoxischen Eigenschaften und solche, die tatsächlich eine suppressorische (immunsuppressive) Funktion innehaben. Es ist verständlich, dass eine immunstimulierende Therapie zum Ziel hat, den Anteil an zytotoxischen, d.h. CD28-positiven CD8-Zellen zu erhöhen.
	<u>Die aktivierten reifen CD57+Natürlichen Killerzellen sollten zunehmen.</u> Nur ausdifferenzierte funktionell intakte NK-Zellen exprimieren den Oberflächenmarker CD57. Prognostisch günstig ist es, wenn unter immunstimulierender Therapie die Population der CD57-positiven NK-Zellen zunimmt. Die Population der ausgereiften CD57 exprimierenden NK-Zellen ist bei Patienten mit chronischer Borreliose häufig vermindert (Stricker, Immunology Letters 2001). Ein Anstieg unter immunstimulierender Therapie geht mit einer verbesserten Prognose einher.
	<u>Ist eine TH1-Polarisation erreicht worden?</u> Patienten mit chronischer Borreliose zeigen sehr häufig eine gestörte TH1/TH2-Balance mit Überwiegen der TH2-Immunantwort. Die Analyse der TH1/TH2-Balance erfolgt nicht im quantitativen Immunprofil sondern durch Messung von Interferon-gamma (IFN γ = TH1) und Interleukin-4 (IL4 = TH2) nach Mitogenstimulation der im Labor isolierten T-Lymphozyten des

Patienten. Die Messung lymphozytär herrührender Zytokine im Blut sind nicht aussagekräftig, da sie selbst bei schweren Dysbalancen in zu geringen Mengen abgegeben werden. Ziel einer immunstimulierenden Therapie bei Patienten mit chronischer Borreliose (und anderen Infektionen mit intrazellulär persistierenden Erregern) ist immer eine TH1-Polarisation (d.h. IFN- γ \uparrow , IL-4 \downarrow). IFN- γ bzw. die IFN- γ -produzierenden TH1-Zellen sind die wichtigsten Effektorzellen die zur Elimination infizierter kör-pereigener Zellen beitragen.

Welches diagnostische Vorgehen ist zu empfehlen, wenn eine immunmodulierende (immunstimulierende) Therapie vorgesehen ist?

Vor Therapie:

1. LTT-Immunkompetenz + Granulozytenfunktionstest + ggf. NK-Zellzytotoxizitätstest (zur Indikationsstellung und als Ausgangsbasis)
2. Quantitatives Immunprofil „Chronische Infektionen“
3. TH1/TH2-Profil (als Ausgangswert)

Die Wiederholung der Analysen 6-8 Wochen nach Beginn der Immunstimulation beantwortet folgende Fragen:

1. Hat sich die Funktion der T-Lymphozyten, Granulozyten und der NK-Zellen verbessert?
2. Zeigen sich Verschiebungen bei den zellulären Markern, die für eine nachhaltige Verbesserung der immunologischen Situation sprechen (v.a. Treg-Zellen, CD28+ zytotoxische T-Zellen)
3. Konnte eine TH1-Polarisation erreicht werden (IFN- γ -Anstieg und/oder IL4-Abfall?)

Im Vortrag wird erläutert, warum die Fähigkeit zur Immuntoleranz für die Immunkompetenz wichtiger ist als maximal (vor)aktivierte Immunzellen. Damit erklärt es sich von selbst, warum maximale und unkontrollierte Immunstimulation in der Mehrzahl der Fälle eher kontraproduktiv ist.