

## Effektorzelltypisierung auf Umweltallergene

Eine umfangreiche wissenschaftliche Literatur weist auf die Beteiligung von Zytokinen bei Umweltexpositionen und -krankheiten sowie Allergien hin. Entsprechende Krankheitsbilder sind das Fibromyalgiesyndrom, das chronische Erschöpfungssyndrom (CFS), multiple chemical sensitivity-Syndrom (MCS) sowie auch Allergien, Silikose, Asbestose und verschiedene neuro-degenerative Prozesse. Allerdings sind Zytokinmuster auf Grund ihrer Kinetik äußerst variabel, so dass die Bestimmung im Blut nur in Ausnahmefällen diagnostisch verwertbar ist. Bei begründeten Fragestellungen kann dagegen die „in vitro Allergeninduzierte Zytokinsekretion“ einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der Pathogenese eines umweltmedizinischen Krankheitsbildes liefern.

### Was sind Zytokine?

Zytokine sind Proteine, die von Immunzellen und anderen kernhaltigen Körperzellen sezerniert werden. Sie lösen über Rezeptorwirkungen entweder in der gleichen Zelle (autokrin), benachbarten Zellen (parakrin) oder systemisch in entfernten Zielzellen spezifische Signale aus. Sie sind zentrale Regulatoren der Immunantwort, stehen am Anfang jeder Entzündungsreaktion und sind Auslöser entzündungsassoziierter Symptome wie Fieber, Schwellung und Schmerz. Zu den mehr als 50 bekannten Zytokinen zählen die Interleukine (IL-1 bis IL-32), die Interferone (IFN- $\alpha$ , - $\beta$  und - $\gamma$ ) sowie verschiedene Wachstumshormone (weitere Informationen finden Sie auf unserer Homepage [www.imd-berlin.de](http://www.imd-berlin.de) unter Diagnostikinformationen/Zytokindiagnostik).

Klinisch relevant ist vor allem die Einteilung in pro- und antiinflammatorische Zytokine, die mit T-Helferzellen vom Typ TH1- und TH2-assoziert sind. Zu den TH1-Zytokinen gehören Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) sowie IL-2, TNF- $\alpha$  und - $\beta$  und IL 12. Durch diese, in der Hauptsache proentzündlichen Mediatoren werden zytotoxische Abwehrreaktionen initiiert. TH2-Zellen induzieren dagegen über die Produktion von IL-4, IL-5, IL-10 und IL-13 humorale Reaktionen (Antikörpersynthese einschließlich IgE) und können der zytotoxischen Reaktion im Sinne einer „Toleranzinduktion“ entgegen wirken.

### Aufklärung von Pathomechanismen

Die Untersuchung der Bildung von Zytokinen durch Zellen der Immunabwehr ist im Rahmen von Umwelt-assoziierten Prozessen von aktuellem Interesse. Die Untersuchung, ob bestimmte Umweltallergene und Substanzen im individuellen Fall eher Monozyten-/Makrophagen-Zytokine, TH1- oder TH2-Zytokine induzieren, kann mögliche Reaktionsmuster gegenüber diesen Substanzen vorhersagen oder deuten. Diesbezügliche Untersuchungen liegen auf den Gebieten der Arzneimittelallergien, aber auch der Kontaktallergien vor (Sachs 2002, Jakobson 2002, Lindemann 2003). Am Beispiel der Nickelsensibilisierung wurde in mehreren Arbeiten

gezeigt, dass eine Prädominanz der IFN- $\gamma$ -Synthese (TH1-Dominanz) im Vergleich zum IL 10 mit einer proentzündlichen klinisch manifesten Immunreaktion einhergeht und dass bei Überwiegen des IL-10 (TH2-Dominanz) häufig eine tolerogene Reaktion (ohne zytotoxische Immunreaktivität) zu beobachten ist.

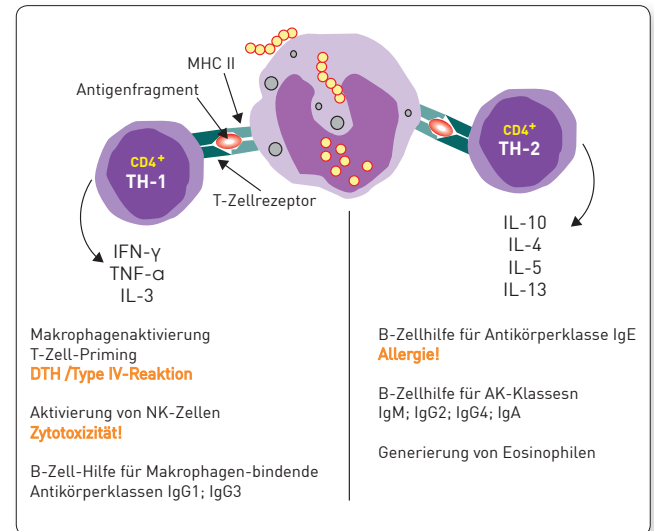


Abb. 1

### In vitro-induzierte Zytokinsekretion

Eine geeignete Methode zur Charakterisierung der Effektormechanismen ist die in-vitro-Stimulation von Immunzellen mit dem „vermuteten“ Allergen/Hapten. Dazu werden in spezialisierten Labors Immunzellen aus dem Blut des Patienten isoliert und unter definierten Bedingungen für einige Stunden bis mehrere Tage mit den zu untersuchenden Schadstoffen stimuliert. Anschließend werden die gebildeten Zytokine mittels hochsensitiver Messverfahren (ELISA, ELISpot) quantifiziert. Ein positives Ergebnis gibt einen Hinweis auf eine immunologische Reaktivität. Zusätzlich können aus dem gemessenen Muster an TH1/TH2-Zytokinen unter Berücksichtigung der klinischen Situation Hinweise auf die bestehende Effektorzellantwort gegeben werden.

### Indikation für die Untersuchung

Die Methode beantwortet bei gegebener Indikation folgende Fragen:

- Liegt bei dem Patienten auf das spezifische Agens (Allergen, Hapten) eine Zytokinantwort als Hinweis auf eine immunologische Sensibilisierung vor?
- Ist diese Zytokinreaktion einer TH1- (zytotoxischen, IFN- $\gamma$ ) oder TH2- (humoralen, IL-10) Immunantwort zuzuordnen?

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

Die wichtigste Indikation in der umweltmedizinischen Praxis basiert darauf, dass aus den Ergebnissen auf die Prioritäten einer notwendigen Expositionsvermeidung geschlossen werden kann. Da diese Analyse auf Grund zwingend notwendiger Kontrollen und Verdünnungsreihen sowie der kostenintensiven Zytokinanalytik sehr aufwendig und die Interpretation nur unter Berücksichtigung der klinischen Fragestellung und anderer Labordaten möglich ist, bleibt das Verfahren gezielten diagnostischen Fragestellungen vorenthalten.

IMD Labor Berlin		Ärztlicher Befundbericht	
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
<b>Antigeninduziertes TH1-TH2-Zytokinprofil</b>			
IFN- $\gamma$ (Präparat 1)	<b>2,8</b>	IU/ml	< 0,3
IL-10 (Präparat 1) (1) Nickel	<b>126,8</b>	pg/ml	< 5,0
IFN- $\gamma$ (Präparat 2)	<b>347,7</b>	IU/ml	< 0,3
IL-10 (Präparat 2) (2) Gold	<b>12,6</b>	pg/ml	< 5,0
Der Befund zeigt eine deutliche TH1-Zytokininduktion durch Gold bei nahezu fehlender IL10-Freisetzung. Somit muss im Unterschied zur Nickelsensibilisierung hier von einer proenzündlichen Sensibilisierung auf Gold ausgegangen werden.			

**Abb. 2** Musterbefund: Allergen-induziertes Zytokinmuster eines 38-jährigen Patienten mit LTT- und Epikutantest bestätigter Typ IV-Sensibilisierung auf Nickel und Gold.

## Material

5 ml Heparinblut je zu testendem Allergen/Hapten

Ein Probeneingang im Labor innerhalb von 24 Stunden (24h) muss gewährleistet sein. Das Blut sollte bei Raumtemperatur gelagert und transportiert werden. Innerhalb der Berliner Stadtgrenzen bieten wir Ihnen unseren Fahrdienst an (+49 (0)30 7701-250), für überregionale Abholungen kontaktieren Sie bitte den kostenfreien Kurierservice unter +49 (0)30 77001-450. Das Blutentnahmematerial wird vom Labor kostenfrei zur Verfügung gestellt.

## Abrechnung

Die Untersuchung „Invitro-induzierte Zytokinsekretion“ gehört nicht zum Leistungsspektrum der gesetzlichen Krankenkassen (GKV). Die Kosten betragen je Allergen 46,92 € (+ einmalig 26,81 € für die Zelltrennung).

## Literatur

- Romagnani S. TH1 and TH2 in human diseases 1996; Clin. Immunol Immunopathol. 80; 225-235
- Bedeutung von Zytokinbestimmungen in der umweltmedizinischen Praxis. Mitteilung der Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“. Bundesgesundheitsblatt 2004; 47: 73-79.
- Lindemann M et al. ELISpot: a new tool for the detection of nickel sensitization. Clin. Exp. Allergy 2003; 33: 992-8
- Sachs B, Erdmann S, Malte Baron J, Neis M, al Masaoudi T, Merk HF. Determination of interleukin-5 secretion from drug-specific activated ex vivo peripheral blood mononuclear cells as a test system for the in vitro detection of drug sensitization. Clin Exp Allergy. 2002; 32:736-44.
- Jakobson E, Masjedi K, Ahlborg N, Lundeberg L, Karlberg AT, Scheynius A. Cytokine production in nickel-sensitized individuals analysed with enzyme-linked immunospot assay: possible implication for diagnosis. Br J Dermatol. 2002 ; 147:442-9.