

# TH1/TH2-Dysbalance

-

## Klinische Bedeutung, diagnostische und therapeutische Möglichkeiten

13. Januar 2016

**Dr. med. Volker von Baehr**  
**Institut für Medizinische Diagnostik Berlin**  
[www.imd-berlin.de](http://www.imd-berlin.de)



# Das Immunsystem ist keine „Angriffsmaschine“

## Das Immunsystem muss:

pathogene Erreger  
(Bakterien, Viren, Pilze,  
Parasiten)  
und (krebsartig) entartete  
und gealterte körpereigene Zellen effektiv  
**erkennen und eliminieren**

intakte körpereigene Zellen,  
kommensale Erreger (z.B.  
Herpesviren, Candida,  
Normalflora) und apathogene  
Antigene (z.B. Allergene)  
ebenfalls  
**erkennen aber tolerieren**

# Ein perfektes Immunsystem beherrscht:

## Angriff

d.h. die Fähigkeit pathogene Erreger oder Tumorzellen effektiv und schnell zu eliminieren.

Symptome eines aktiven Immunsystems werden dabei in Kauf genommen, z.B. Fieber, Entzündung, Schmerz, Fatigue usw.

und

## Toleranz

d.h. die Fähigkeit körpereigene Zellen, kommensale Erreger oder belanglose Allergene nicht anzugreifen.

**Wenn die Toleranz versagt, entstehen chronisch entzündliche Erkrankungen.**



**Bei allen chronisch entzündlichen Erkrankungen treten Symptome und Gewebszerstörung in Folge einer nicht regulierten Aktivierung des Immunsystems auf.**

## **Allergien**

z.B. Typ I-Allergie, Typ-IV-Allergie, „Urtikaria“, „Nahrungsmittelintoleranzen“

## **Autoimmunerkrankungen**

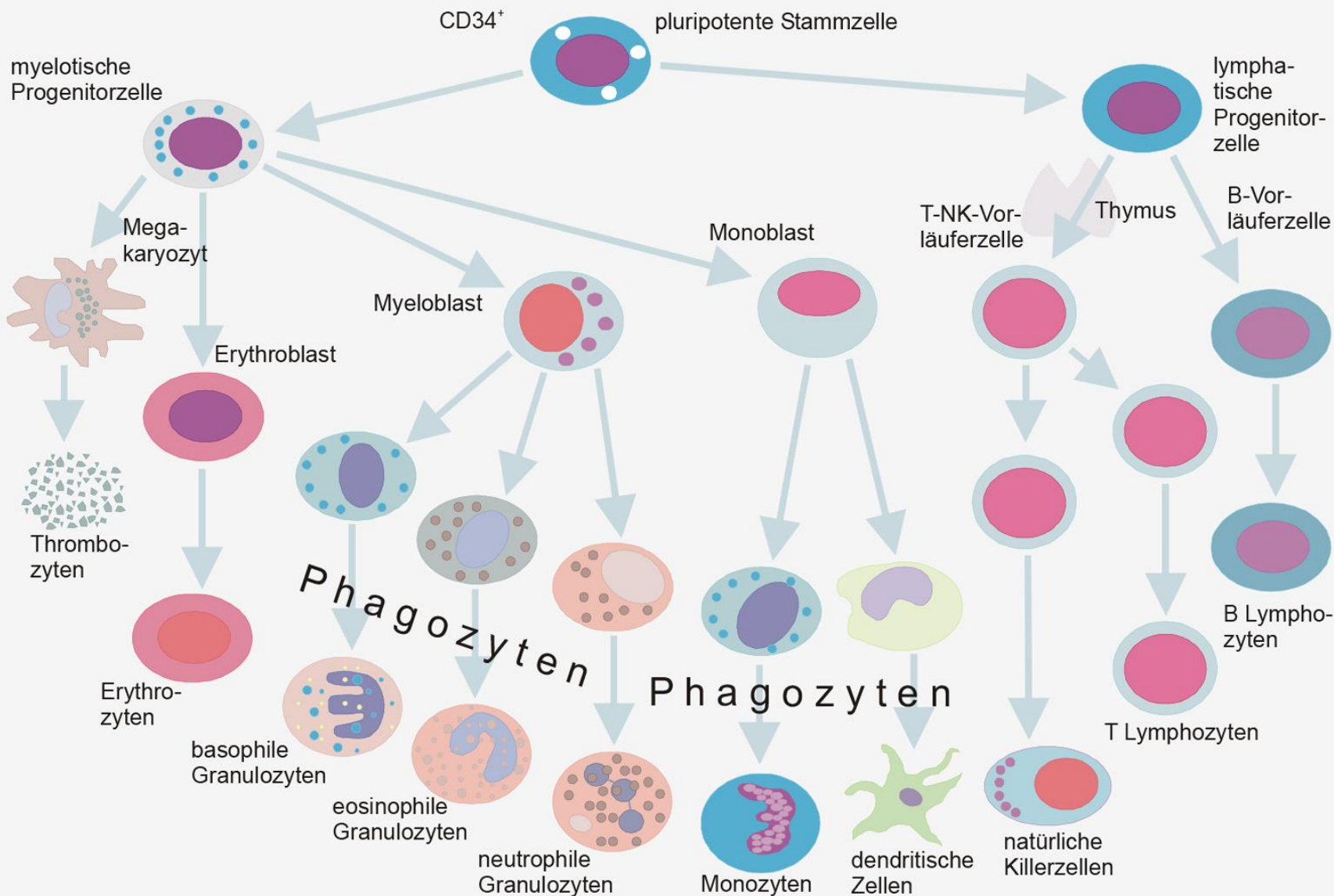
Organspezifische und systemische Erkrankungen, z.B. Hashimoto-Thyreoditis  
Kollagenosen, Rheumatoidarthritis, Colitis ulcerosa, Multiple Sklerose u.a.

## **Infektbedingte chronische Entzündungen**

z.B. Parodontitis, Reaktive Arthritiden, Morbus Crohn, Chronische Borreliose,  
Chronische CMV- und EBV-Infektionen, Candidiasis

# Regulative Mechanismen des Immunsystems

- proentzündliche ↔ antientzündliche Zytokine
- Zellinteraktionen (+/- ko-stimulierende Zellmoleküle)
- vegetatives Nervensystem (Sympatikus ↔ Parasympathikus)
- Hormone (z.B. Adrenalin ↔ Östrogen)
- Zytotoxische T-Zellen ↔ Regulatorische T-Zellen
- **TH1-Zellen ↔ TH2-Zellen → Zytokinmilieu**
- M1-Makrophagen ↔ M2-Makrophagen → Zytokinmilieu
- TH1-Zellen ↔ TH17-Zellen    ????



**Thrombopoese**  
**Erythropoese**

**Myelopoese**

**Lymphopoese**



## Unspezifisches Immunsystem

(angeboren)

### Zelluläres Immunsystem

Monozyten → Gewebemakrophagen

Granulozyten

- Neutrophile (PMN)
- Eosinophile
- Basophile

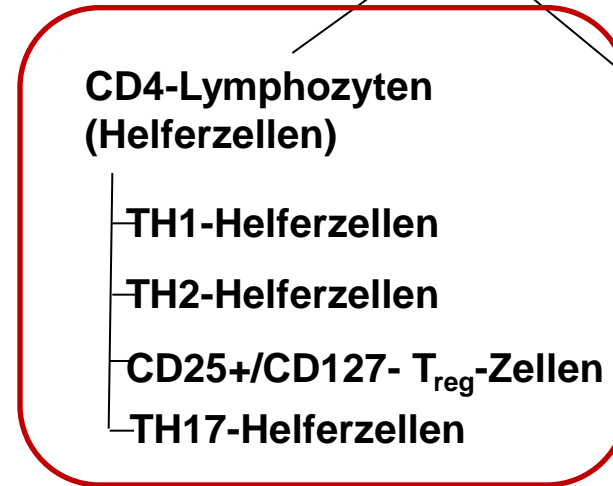
Mastzellen

Natürliche Killerzellen

## Spezifisches Immunsystem

(erworben, lernfähig)

### T-Lymphozyten



CD8-Lymphozyten

CD8+CD28+ zytoxische T-Zellen (CTL)

CD8+CD28- suppressorische T-Zellen

### Humorales Immunsystem

Defensine

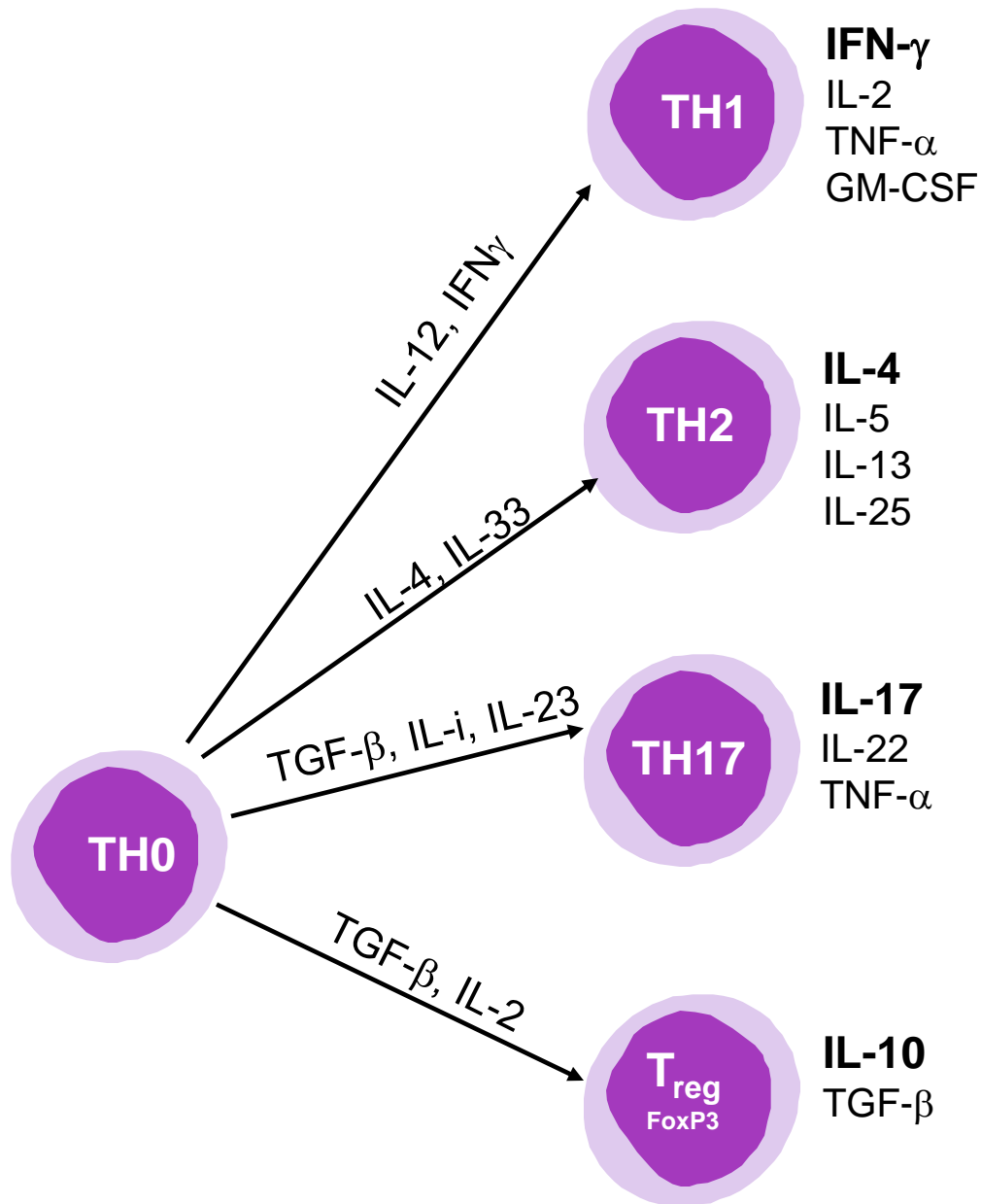
Opsonine

Komplementsystem

### B-Lymphozyten

Antikörper





Immunität gegen intrazelluläre Viren und Bakterien, Tumorabwehr

**Typ IV-Allergie, zelluläre Autoimmunität, chronische Infektionen**

Antikörper-vermittelte Immunität (gegen extrazelluläre Viren und Bakterien,

**Allergie vom Soforttyp (IgE), humorale Autoimmunität**

Immunität gegen persistierende intrazelluläre Erreger,

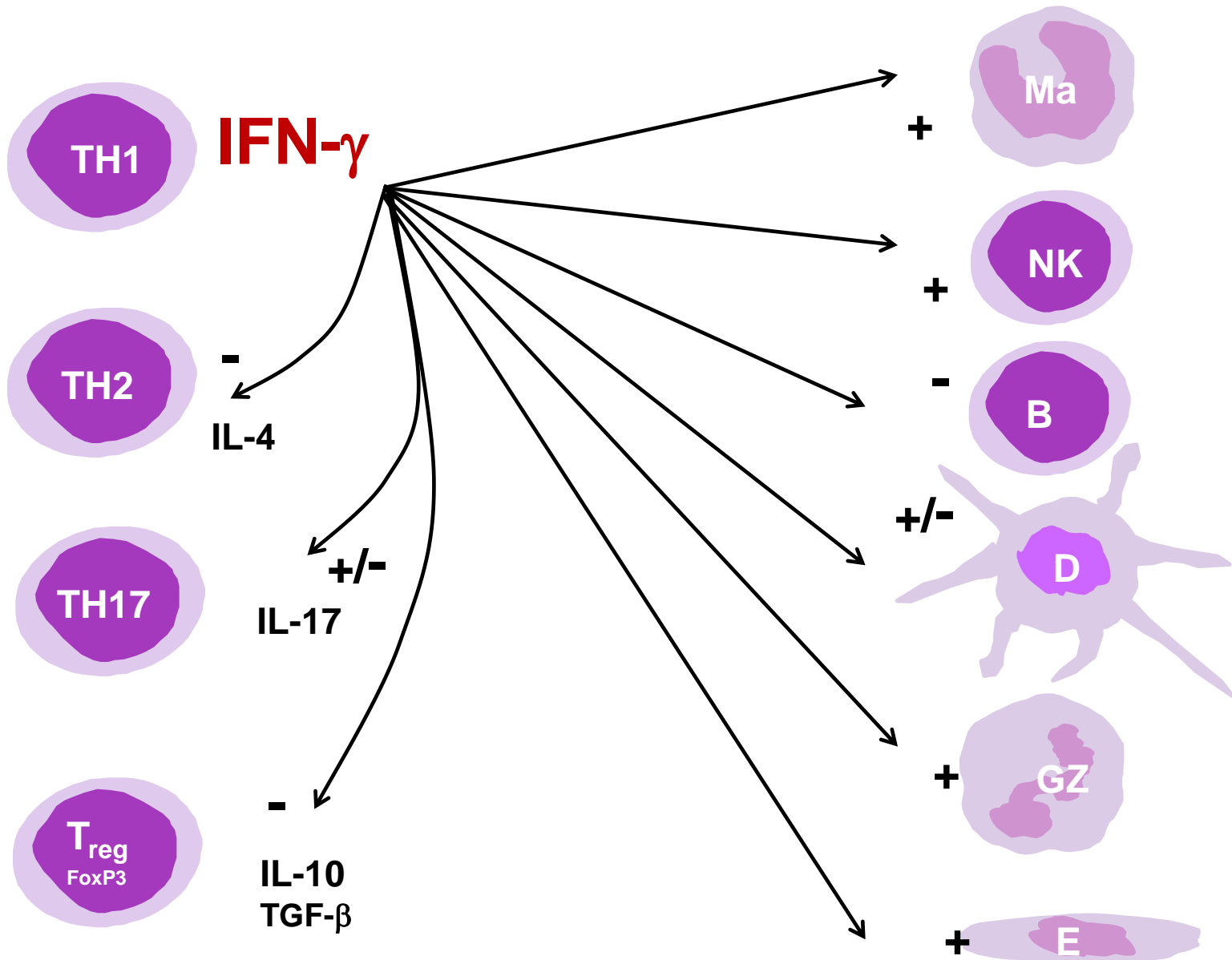
**Zelluläre Autoimmunität**

Immuntoleranz

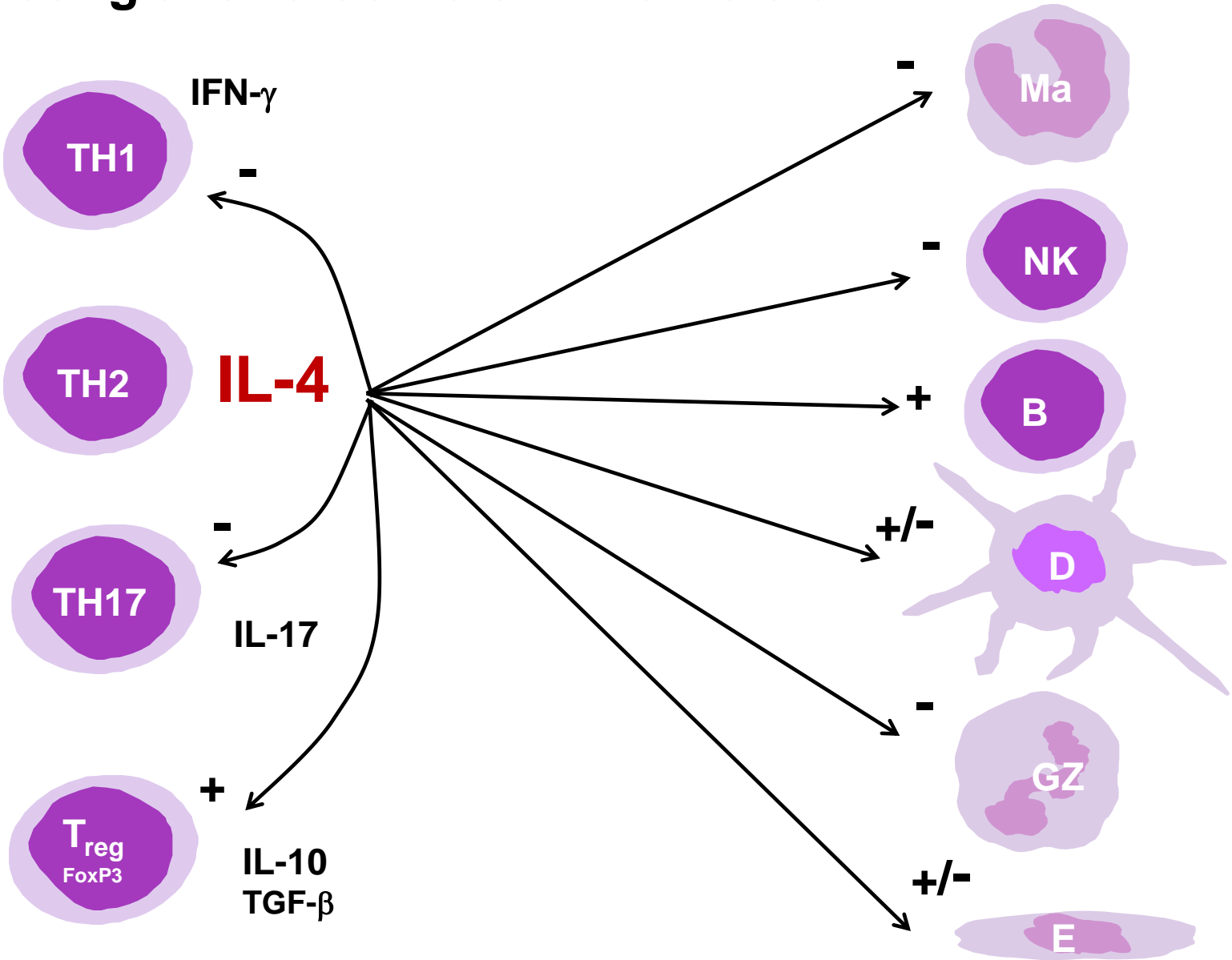
**Immunsuppression, Tumorprogredienz, chronische Infektionen**



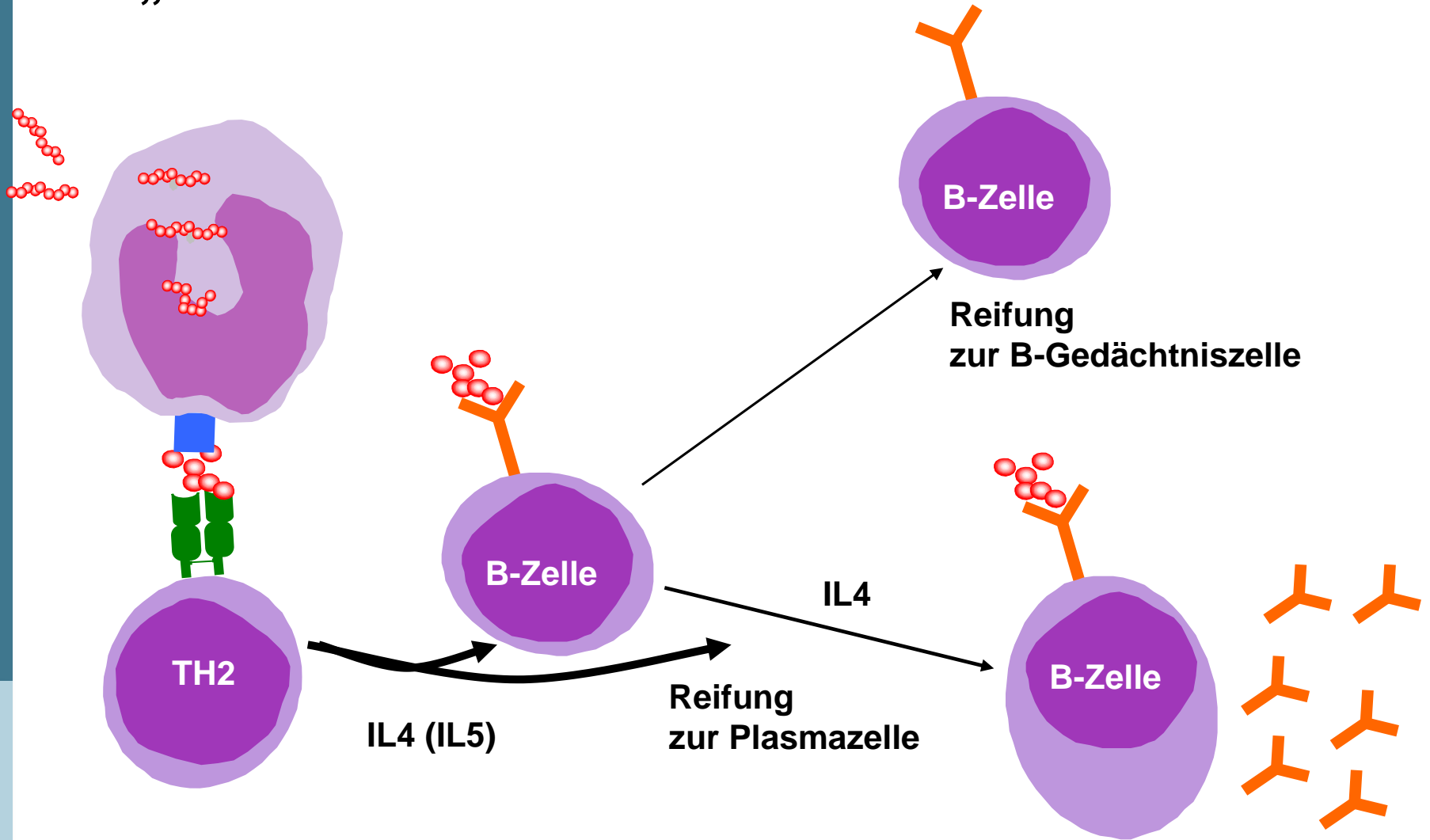
# IFN- $\gamma$ aktiviert proentzündliche Zellen und hemmt Antikörperbildung und Immuntoleranz



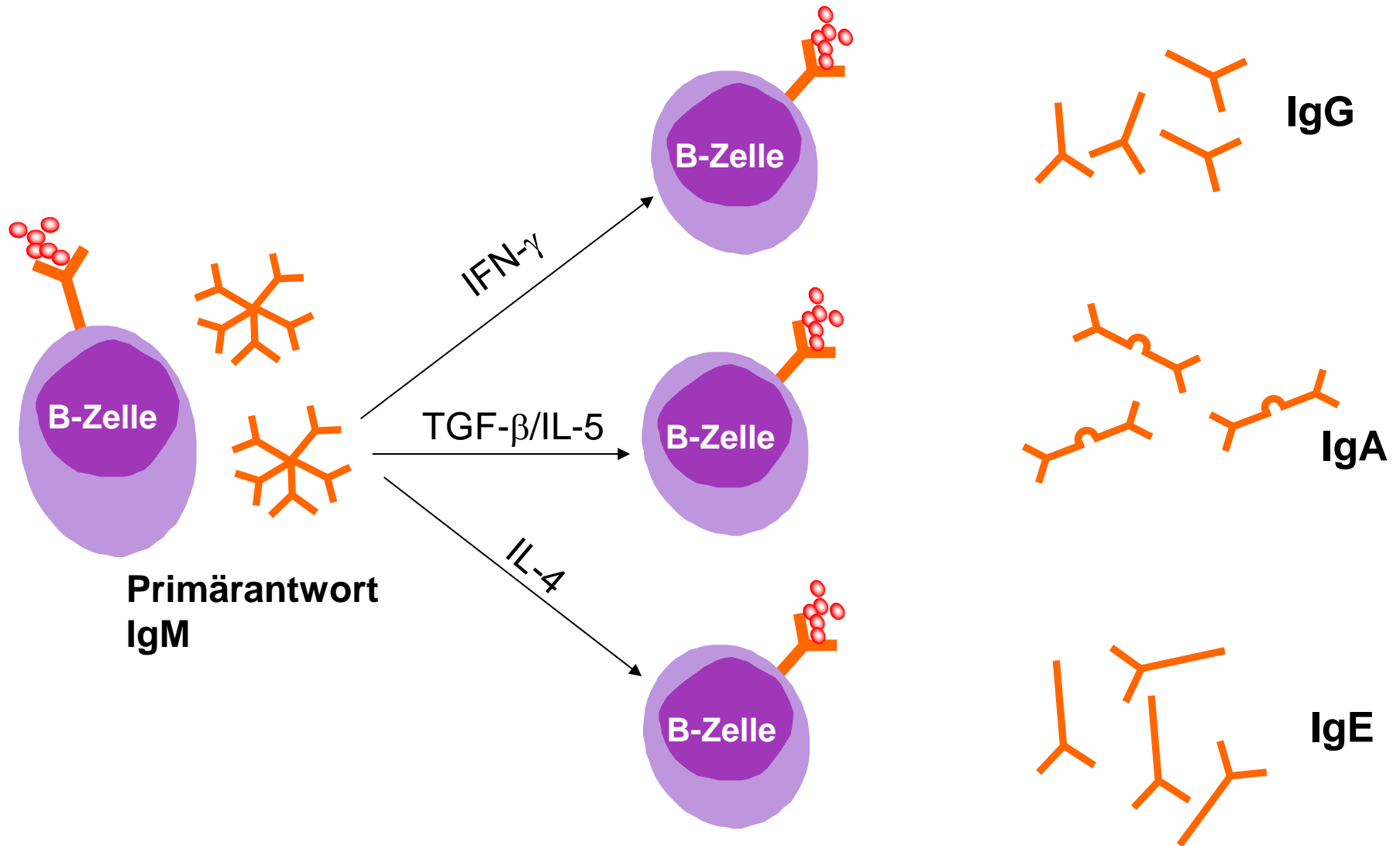
# IL-4 wirkt antientzündlich, verstärkt die Antikörperbildung und fördert die Immuntoleranz



# B-Lymphozyten produzieren Antikörper, benötigen dafür die „Hilfe“ der T-Helferzellen

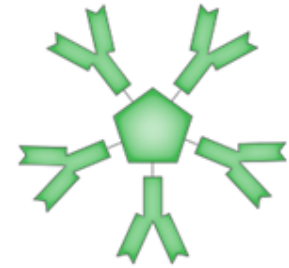


# Die T-Helferzellzytokine modulieren auch den Switch der Antikörperklasse



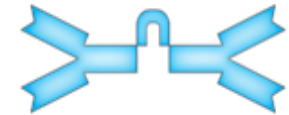
## Immunglobulin M (IgM)

- initial gebildet (Erstkontakt)
- starke Opsonierungswirkung durch Pentamerstruktur
- aktiviert klassischen Komplementweg



## Immunglobulin A (IgA)

- als homodimerisiertes sekretorisches IgA auf allen Schleimhäuten (Atemwege, Augen, Magen-Darm-Trakt, Urogenitaltrakt, spezielle Drüsen)
- verhindert Bakterienadherenz an Schleimhäuten
- reguliert Darmpermeabilität



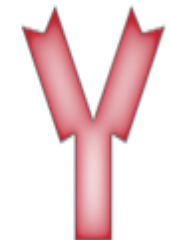
## Immunglobulin G (IgG)

- wird verzögert gebildet (3 Wochen nach IgM) durch TH1-Hilfe
- Träger der humoralen Immunität
- neutralisierende und opsonierende Funktion
- aktiviert als Dimer klassischen Komplementweg
- vermittelt ADCC und Phagozytose über Fc-Rezeptoren auf NK-Zellen und Phagozyten

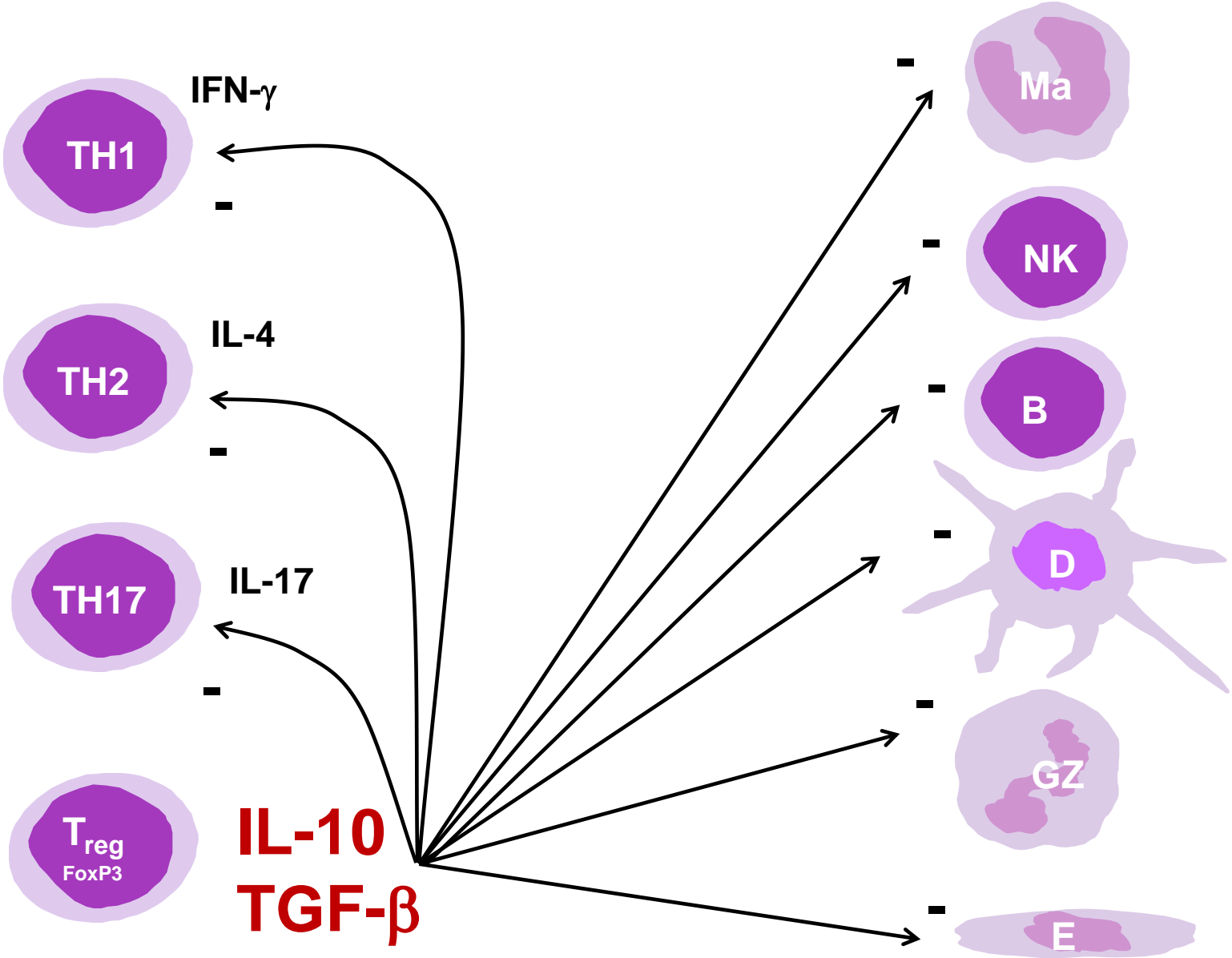


## Immunglobulin E (IgE)

- Switch zu IgE erfolgt, wenn IL4-Milieu herrscht
- hohe Affinität zu Mastzellen und Basophilen
- Kreuzvernetzung durch Allergene führt zur Degranulation dieser Zellen und Histaminfreisetzung (Typ I-Allergie)



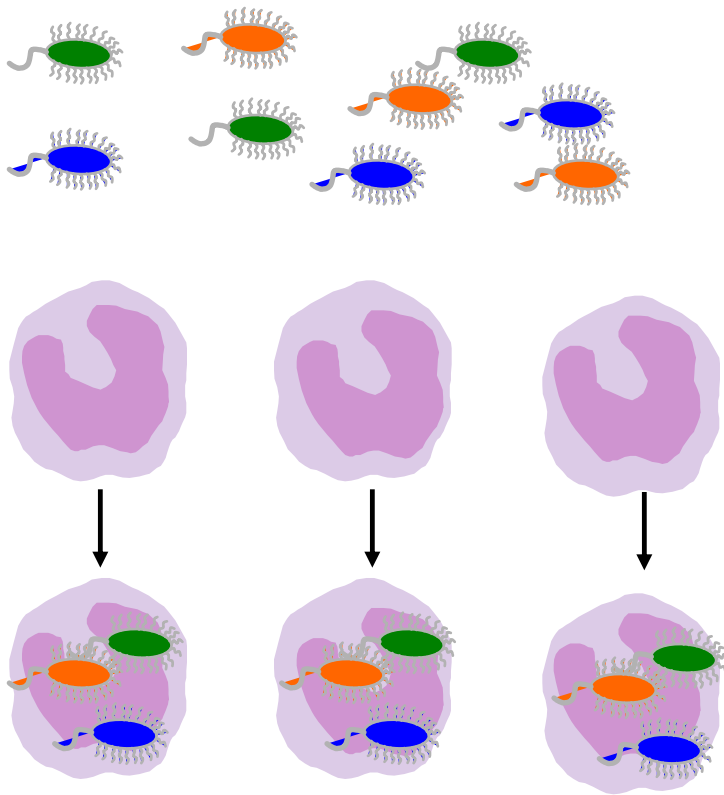
# IL-10 und TGF- $\beta$ wirken hemmend auf alle Immunreaktionen



**T-Lymphozyten sind antigen-spezifisch !**



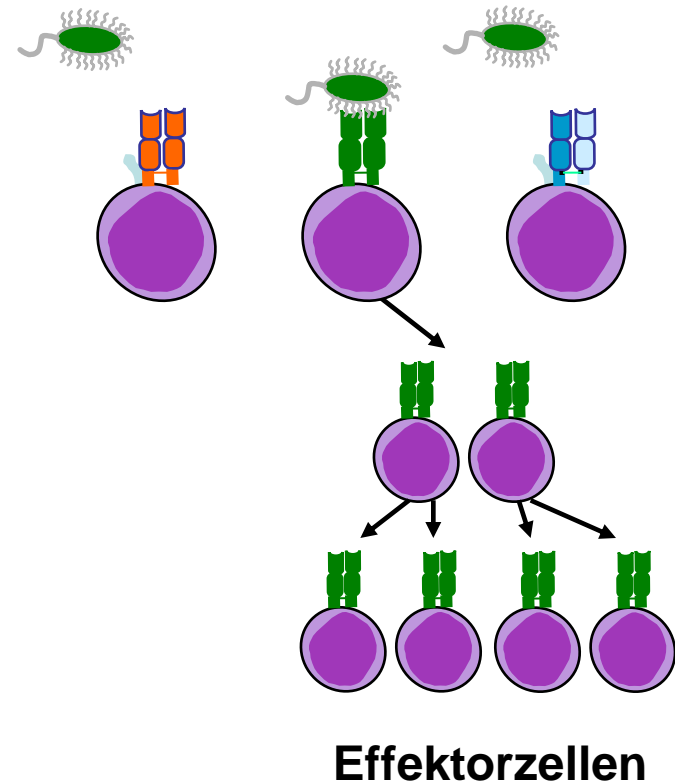
## Unspezifisches Immunsystem



### Unselektive Phagozytose

*„Jeder Makrophage kann jedes Antigen attackieren“*

## Spezifisches Immunsystem



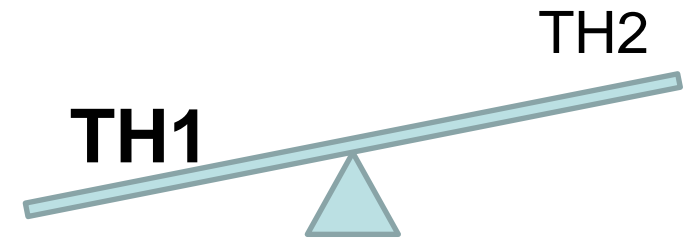
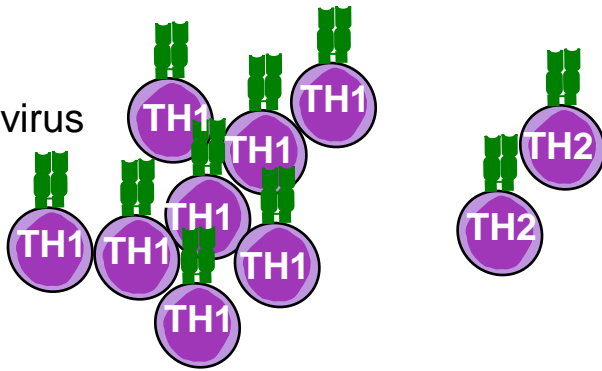
### Selektive Aktivierung

*„Jedes Antigen hat seine eigenen T-Lymphozyten“*

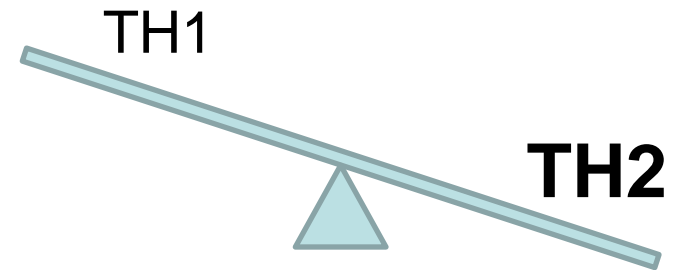
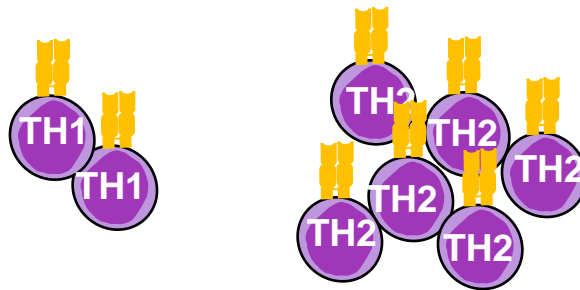


# Jedes Antigen hat seine eigene TH1/TH2-Balance

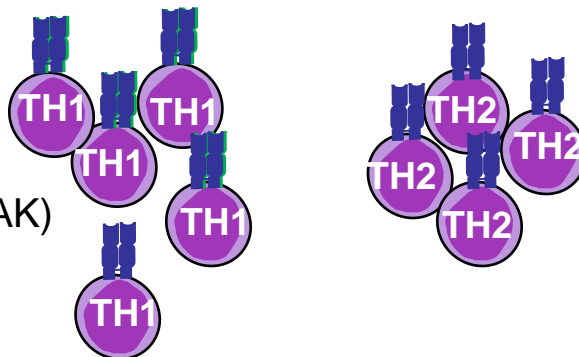
T-Zellen  
gegen  
Cytomegalievirus



T-Zellen  
gegen  
Birkenpollen

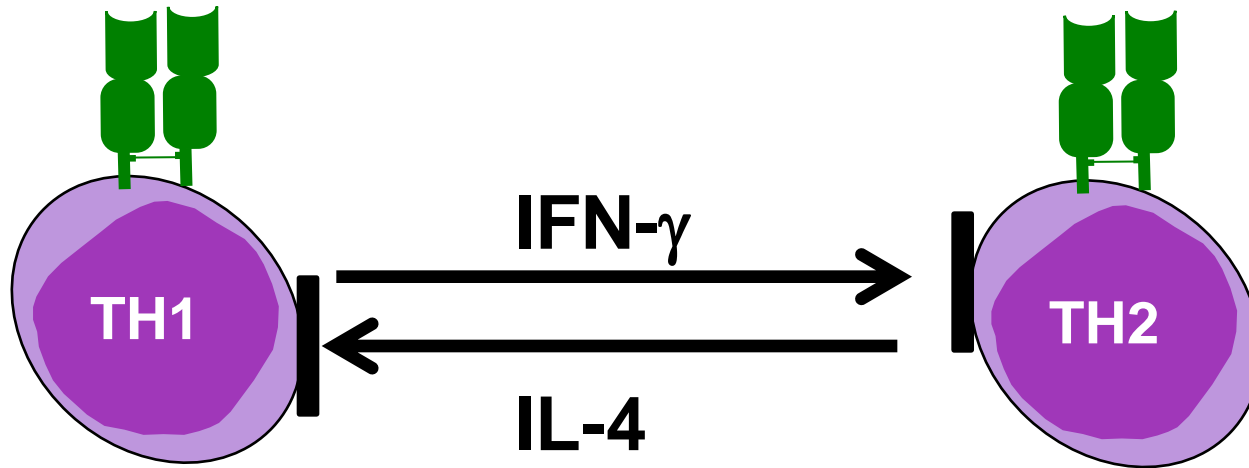


T-Zellen  
gegen  
Schilddrüsen-  
Proteine (z.B. MAK)



# TH1

# TH2

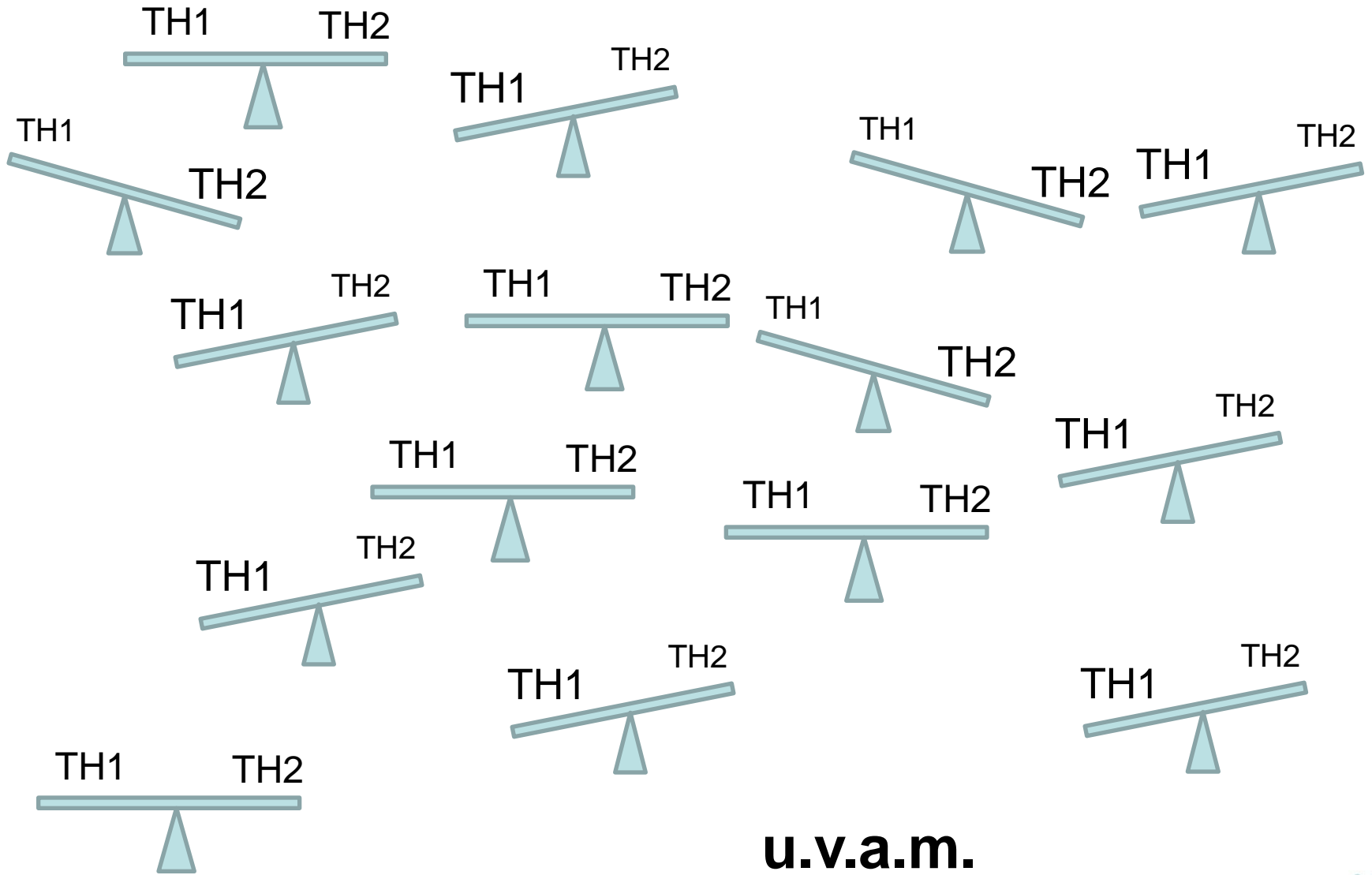


Förderung der  
Zellulären Immunität

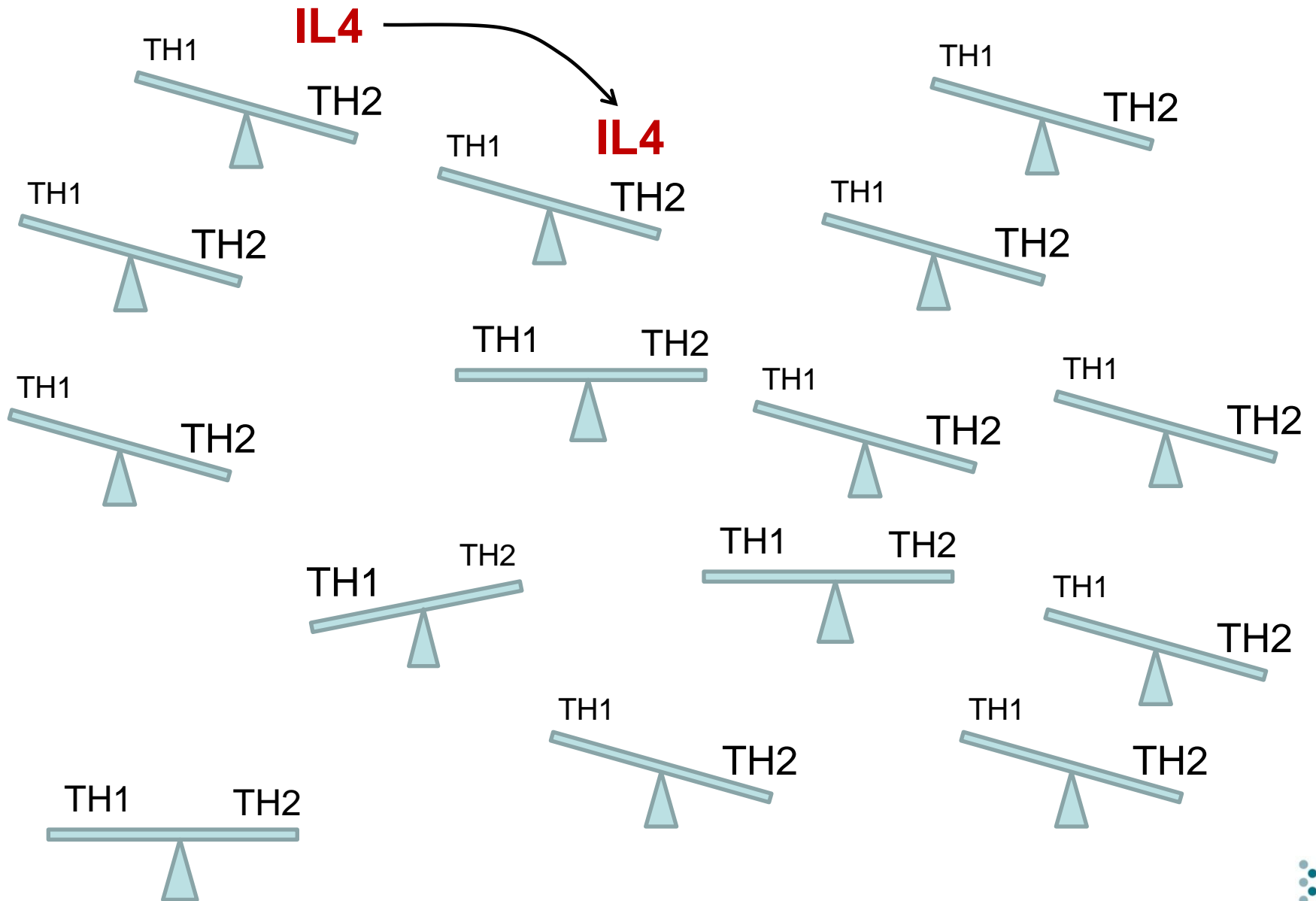
Förderung der  
humoralen Immunität



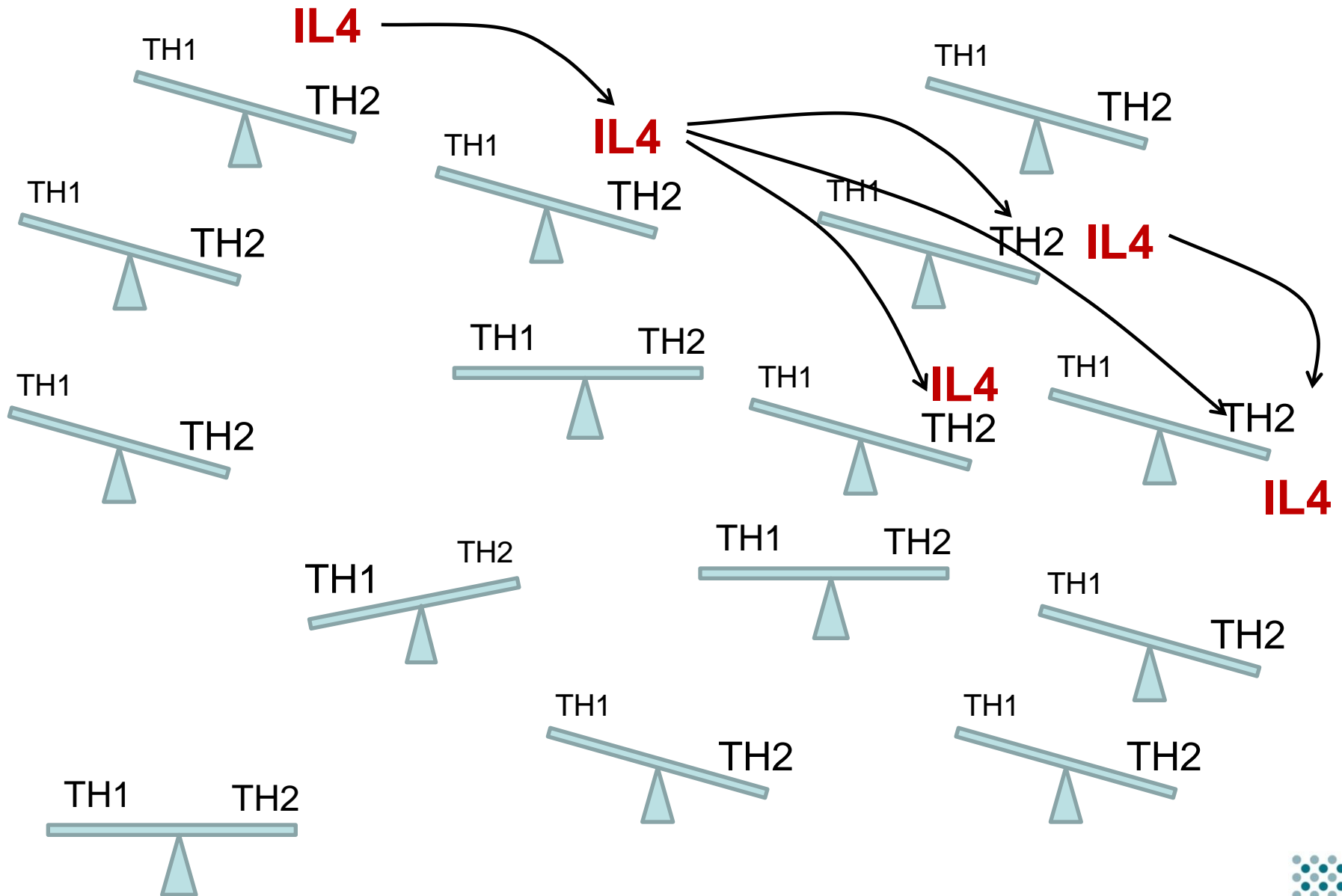
# Das ist die Realität



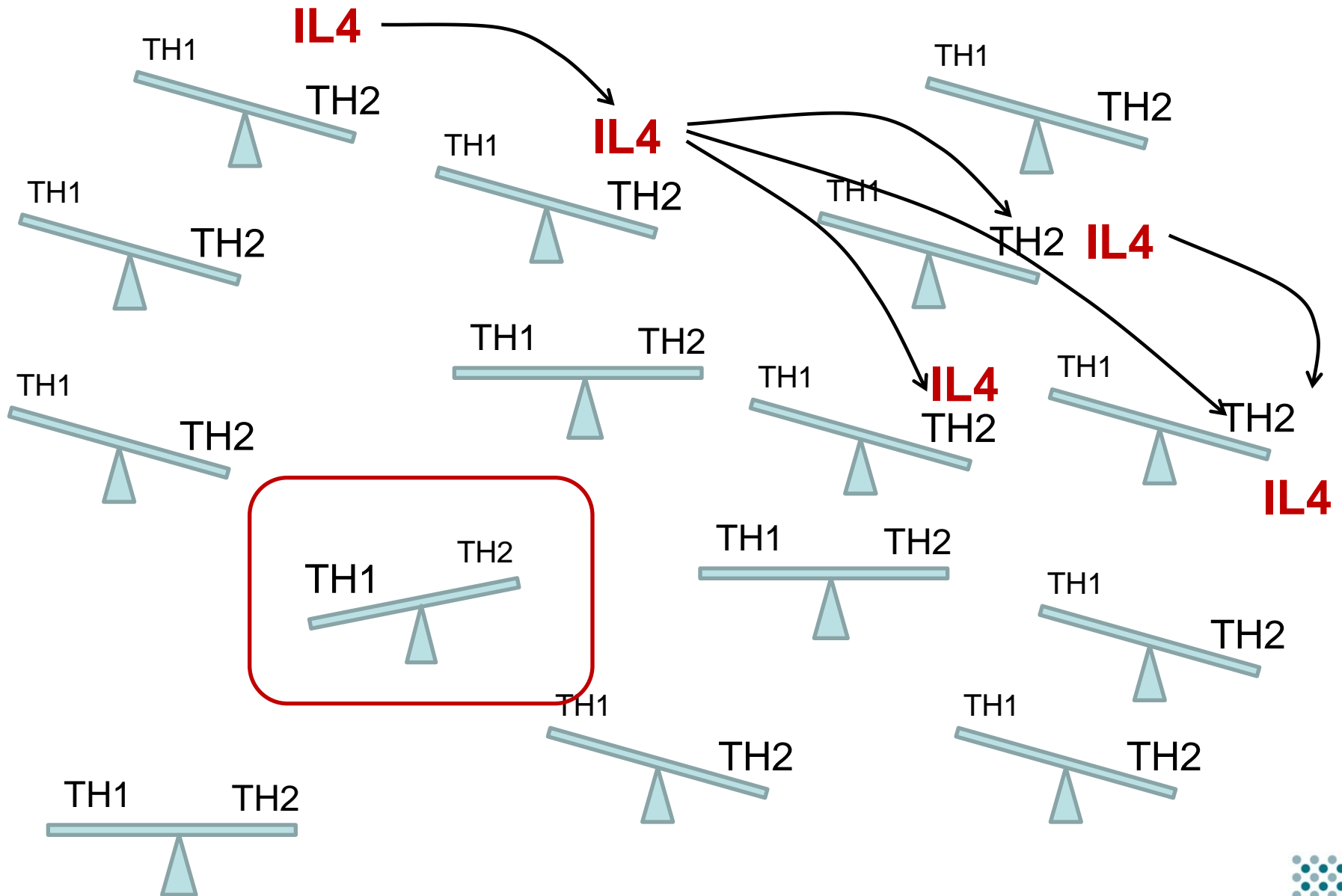
# So funktioniert die „TH2-Starre“



# So funktioniert die „TH2-Starre“

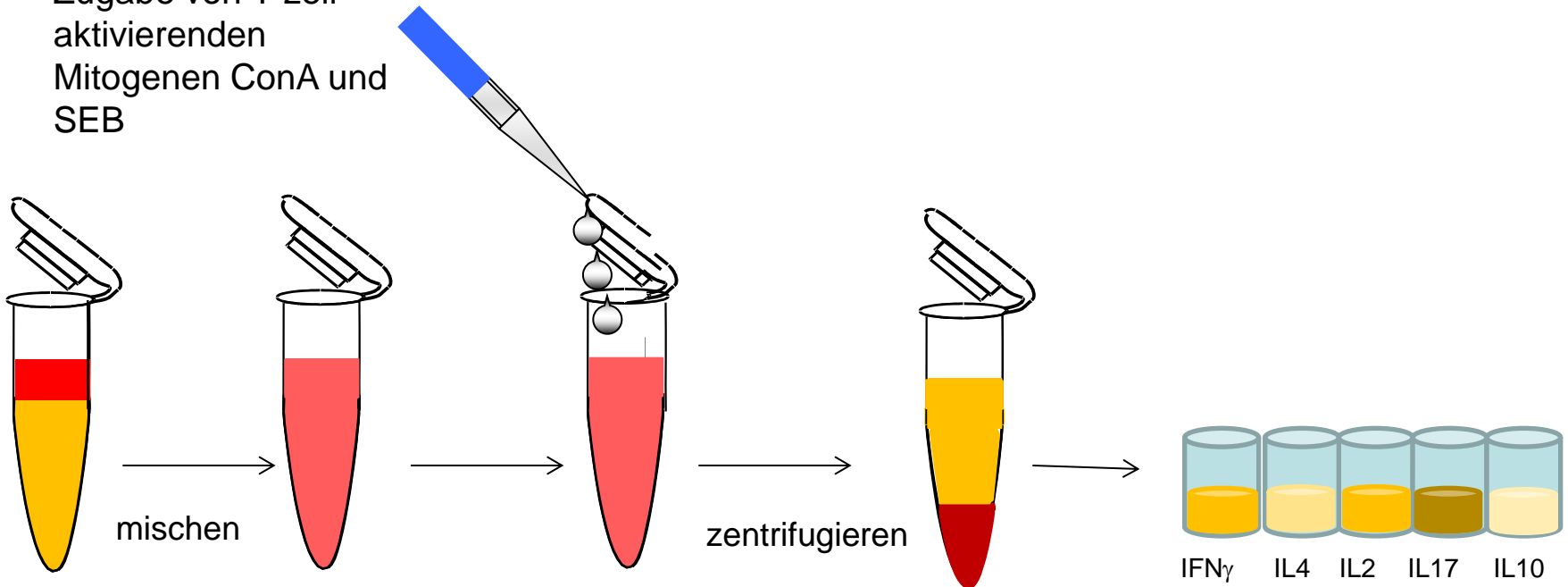


Aber auch bei TH2-Starre kann es auf einzelne Antigene ein TH-1-Übergewicht geben .



# Wie wird die TH1/TH2-Balance bestimmt ?

Zugabe von T-zell-  
aktivierenden  
Mitogenen ConA und  
SEB



100  $\mu$ l Patientenblut  
+ 900  $\mu$ l Zellkulturmedium

Messung der Zytokine  
Im Überstand mittels  
ELISA

**Mitogene sind im Labor verwendete Stimulanzen, die zu einer antigen-unabhängigen Aktivierung von T-Lymphozyten führen.**

**ConA = Concanavalin A**

**SEB = Staphylococcus aureus Enterotoxin B**



# Ausgeglichene TH1/TH2-Balance

Patient [REDACTED]		Tagebuch-Nr. [REDACTED]	Geburtsdatum/Geschlecht [REDACTED] / MA	Institut für Medizinische Diagnostik Labor Berlin-Potsdam MVZ GbR Telefon 030 770 01-322 Fax 030 770 01-332 E-Mail info@imd-berlin.de
Eingang [REDACTED]	Ausgang [REDACTED]			

Seite 1 von 1

**Material:**

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich*
<b>T-Helferzellstatus - Zytokinprofil</b>			
Angegeben sind die Zytokinkonzentrationen nach 24 Stunden Stimulation mit ConA/SEB.			
IFN-g (TH1)	833	pg/ml	374 - 1660
IL-4 (TH2)	102	pg/ml	40 - 198
TH1/TH2 Ratio	8.2		3.5 - 11
IL-2 (TH0)	769	pg/ml	384 - 960
IL-17 (TH17)	232	pg/ml	49 - 446
IL-10 (T-reg)	1312	pg/ml	760 - 1900

Normale Verteilung der T-Helferzell-Subpopulationen gemessen an der stimulierten Zytokinfreisetzung. Dieses spricht für eine Balance zwischen TH1 (IFNg) und TH2 (IL-4) sowie den anderen TH-Subpopulationen.



# TH1-Dominanz

Patient [REDACTED]	Tagebuch-Nr. [REDACTED]	Geburtsdatum/Geschlecht [REDACTED] / MA	Labor Berlin-Potsdam MVZ GbR Telefon 030 770 01-322 Fax 030 770 01-332 E-Mail info@imd-berlin.de
Eingang [REDACTED]	Ausgang [REDACTED]		

Seite 1 von 1

## Material:

### Untersuchung

Ergebnis Einheit

Referenzbereich\*

### T-Helferzellstatus - Zytokinprofil

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

IFN-g (TH1)	<b>2433</b>	pg/ml	374 - 1660
IL-4 (TH2)	52	pg/ml	40 - 198
TH1/TH2 Ratio	<b>46.8</b>		3.5 - 11
IL-2 (TH0)	<b>1165</b>	pg/ml	384 - 960
IL-17 (TH17)	432	pg/ml	49 - 446
IL-10 (T-reg)	1423	pg/ml	760 - 1900

Die stimulierte Zytokinfreisetzung der T-Lymphozyten zeigt einen expandierten TH1-Zell-Anteil (erhöhtes IFN-g).

Die TH2-Antwort (IL-4) ist unauffällig.

Die leicht erhöhte TH1/TH2 Ratio spricht für eine TH1 > TH2-Dysbalance, typisch für eine TH1-dominante T-zelluläre Immunaktivierung (Virusinfektion? intrazelluläre Erreger, andere Ursachen von Immunaktivierungen). Das erhöhte IL-2 unterstützt den Befund einer Immunaktivierung.

# TH2-Dominanz

Patient [REDACTED]	Tagebuch-Nr. [REDACTED]	Geburtsdatum/Geschlecht [REDACTED] / MA	Institut für Medizinische Diagnostik Labor Berlin-Potsdam MVZ GbR Telefon 030 770 01-322 Fax 030 770 01-332 E-Mail info@imd-berlin.de
Eingang [REDACTED]	Ausgang [REDACTED]		

Seite 1 von 1

## Material:

### Untersuchung

Ergebnis Einheit

Referenzbereich\*

### T-Helferzellstatus - Zytokinprofil

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

IFN-g (TH1)	412	pg/ml	374 - 1660
IL-4 (TH2)	<b>533</b>	pg/ml	40 - 198
TH1/TH2 Ratio	<b>0.78</b>		3.5 - 11
IL-2 (TH0)	754	pg/ml	384 - 960
IL-17 (TH17)	325	pg/ml	49 - 446
IL-10 (T-reg)	<b>2111</b>	pg/ml	760 - 1900

Die stimulierte Zytokinfreisetzung der T-Lymphozyten zeigt einen expandierten TH2-Zell-Anteil (erhöhtes IL-4).

Die TH1-Antwort (IFN $\gamma$ ) ist (niedrig)-normal.

Dieses spricht für eine TH2 > TH1-Dysbalance, typisch für eine atopische Immundeprivation (DD: Parasitose, chronisch entzündliche Erkrankung). Das leicht erhöhte IL-10 ist durch die deutliche TH2-Dominanz erklärbar.



Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich*
--------------	----------	---------	------------------

### T-Helferzellstatus - Zytokinprofil

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

IFN-g (TH1)	412	pg/ml	374 - 1660
IL-4 (TH2)	<b>533</b>	pg/ml	40 - 198
TH1/TH2 Ratio	<b>0.78</b>		3.5 - 11
IL-2 (TH0)	754	pg/ml	384 - 960
IL-17 (TH17)	325	pg/ml	49 - 446
IL-10 (T-reg)	<b>2111</b>	pg/ml	760 - 1900

Die stimulierte Zytokinfreisetzung der T-Lymphozyten zeigt  
einen expandierten TH2-Zell-Anteil (erhöhtes IL-4).

Die TH1-Antwort (IFNg) ist (niedrig)-normal.

Dieses spricht für eine TH2 > TH1-Dysbalance. typisch für

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich*
--------------	----------	---------	------------------

### TH1/TH2 - Balance

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

IFN-g (TH1)	412	pg/ml	374 - 1660
IL-4 (TH2)	<b>533</b>	pg/ml	40 - 198
TH1/TH2 Ratio	<b>0.78</b>		3.5 - 11

Die stimulierte Zytokinfreisetzung der T-Lymphozyten zeigt  
eine TH2 > TH1-Dysbalance.



## T-Helferzellstatus - Zytokinprofil

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

- IFN-g (TH1)
- IL-4 (TH2)
- TH1/TH2 Ratio
- IL-2 (TH0)
- IL-17 (TH17)
- IL-10 (T-reg)

Die stimulierte Zytokinfreisetzung einen expandierten TH2-Zell-Anteil. Die TH1-Antwort (IFN $\gamma$ ) ist (niedrig). Dieses spricht für eine TH2 > TH1-Dysbalance.

## TH1/TH2 - Balance

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

- IFN-g (TH1)
- IL-4 (TH2)
- TH1/TH2 Ratio

Die stimulierte Zytokinfreisetzung eine TH2 > TH1-Dysbalance.

Krankenkasse bzw. Kostenträger

Name, Vorname und Anschrift des Versicherten

geb. am

Diagnose / Verdacht

Die Rechnungslage erfolgt an o.g. Patienten

Achtung: anderer Rechnungsempfänger

Weitere Anforderungen

Geschlecht

Blutentnahmedatum

Entnahmetzeit

Bitte kreuzen Sie die Felder deutlich an!

Stempel / Unterschrift des Oberwaisers

**IMD**  
Labor Berlin-Potsdam

Institut für Medizinische Diagnostik  
Berlin-Potsdam MVZ gBR  
Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Sieglinde)  
Tel. +49 30 77001-220, Fax -234  
akkreditiert durch DAkkS nach DIN EN ISO 15189

DAkkS  
Deutsches Institut für  
Zertifizierung

**Spezielle Immundiagnostik  
Selbstzahler (IGeL)**

0069005500

Für privatversicherte Patienten verwenden Sie bitte den gesonderten Anforderungsschein

Profildiagnostik	Klin	€	Immunmodulation	Vitalstoffe	Nahrungsmittelunverträglichkeiten
Chronische Entzündungen TNF- $\alpha$ , F-10, Histamin	S, H	87,43	TNF- $\alpha$ -Hormeltest Zugig, einmalig 20,40 € für die Basisabgabe	Mineralstoffe kleines Profil Ca, Cu, Mg, Mn, Mo, Se, Zn, Cd, Ni	Laktosintoleranz genetisch Fruktosintoleranz genetisch
Multisystemerkrankungen TNF- $\alpha$ , F-10, Histamin, AFP, MDA-LDL, Nitrotyrosin	S, H, E	155,10	IL-4-Hormeltest Zugig, einmalig 20,40 € für die Basisabgabe	Mineralstoffe großes Profil Ca, Cu, K, Mg, Mn, Mo, P, Se, Zn, Cd, Hg, Ni, Pb	LTT TOP 25 Nahrungsmittel LTT 75 Nahrungsmittel
Immunchromatose TGF- $\beta$ Release, T $\alpha$ g-Zellen, TGF- $\beta$	S, H, E	139,88	IFN- $\gamma$ /IL-10 Modulation Zugig, einmalig 20,40 € für die Basisabgabe	Vit. B1, B2, B6 - intrazellulär Vit. B1, B2, B6 - bioaktiv	LTT-Nahrungsmittelgruppe bitte Gruppe angeben:
Infektionslogik großes Profil: IgA, IgG, IgM, MEL, IgG-Subklassen, AFSO, CH50, Granulocyte (Phag.+Burst)	S, H, E	180,41	NK-Zell-Modulatortest Zugig, einmalig 37,88 € für die Basisabgabe Mögl. Präparate bitte im Labor eintragen. Zu testende Präparate (für 41-44) bitte hier eintragen.	Vitamin B12 Folsäure Methylmalonsäure Homocystein	1. _____ 89,75 2. _____ 155,10

**Immunbalance (Vollblutstimulation)** €

21 T-Helferstatus  
IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-2, IL-17, IL-10 **24h** H 102,00

22 TH1/TH2-Balance  
IFN- $\gamma$ , IL-4 **24h** H 64,11

Quantitative Immung	Immunfunktionsteste	Immunbalance (Vollblutstimulation)	Immunstimulation	Entzündungsprädisposition	Oxidativer / Nitrosativer Stress	Candida-Immundefekt
Großes Blutbild Basisprofil T, NK-, B-Zellen, CD4+ Ratio, aktives T-Zellen	IFN- $\gamma$ Freisetzung NK-Zell-Funktion Granulocytenfunktion (Phag.+Burst)	T-Helferstatus IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-2, IL-17, IL-10 TH1/TH2-Balance IFN- $\gamma$ , IL-4	LTT-Immunistimulation	IL-1 IL-6 IL-8 IL-10 IFN- $\gamma$ IFN-10 (TH1-Aktivität) akt.-2-Fluoropptor TGF- $\beta$ Histamin AGE Lp-PLA $_2$ (Endothel) BDNF RANTES	ATP-intrazellulär MDA-modifiziertes LDL Glutathion intrazellulär Nitrotyrosin Laktat / Pyruvat 8-OHdG	LTT-Candida Zonulin (Dampfermobilität) MEL - Serumspiegel Dectin-1 (mukokutane Candidose) IL-4-Gen

Materialie: S = Serum, Sr = Serum zentrifugiert (vom Vollblut gewonnen), H = Hepath (10 ml), E = EDTA (3 ml), NaF = Natrium-Fluorid, L = Liquor, P = Punktat.

# TH1-Dominanz

Typisch für:

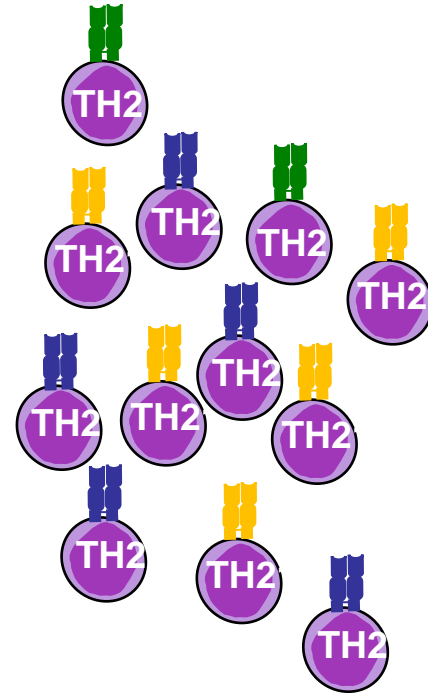
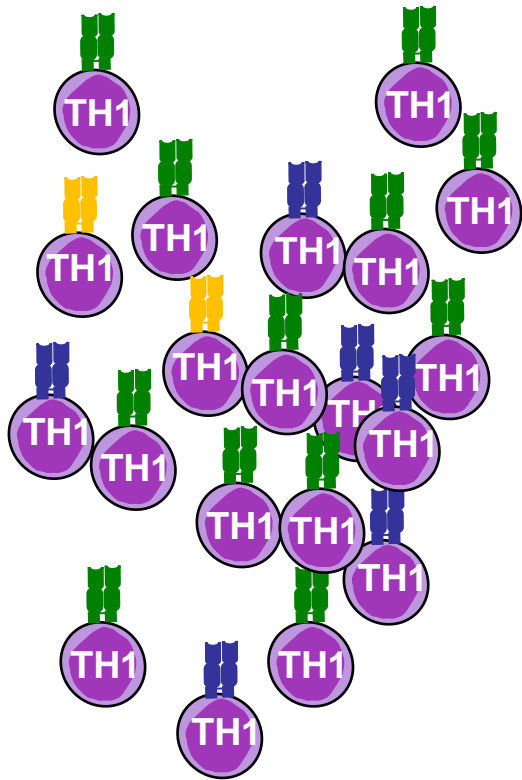
- Infektionen mit intrazellulären Erregern
- zellulär bedingte Autoimmunerkrankungen
- Tumor-Immunabwehr
- als Folge TH1-Immunistimulation

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
<b>TH1/TH2 - Balance</b>			
Angegeben sind die Zytokinkonzentrationen nach 24 Stunden Stimulation mit ConA/SEB.			
IFN-g (TH1)	<b>4311</b>	pg/ml	374 - 1660
IL-4 (TH2)	<b>211</b>	pg/ml	40 - 198
TH1/TH2 Ratio	<b>20.4</b>		3.5 - 11

Die stimulierte Zytokinfreisetzung der T-Lymphozyten zeigt eine deutlich verstärkte Sekretion von IFN-g (TH1) als auch eine leichte Erhöhung von IL-4 (TH2), verbunden mit einer erhöhten TH1/TH2 Ratio, die für eine TH1 > TH2-Dysbalance spricht.

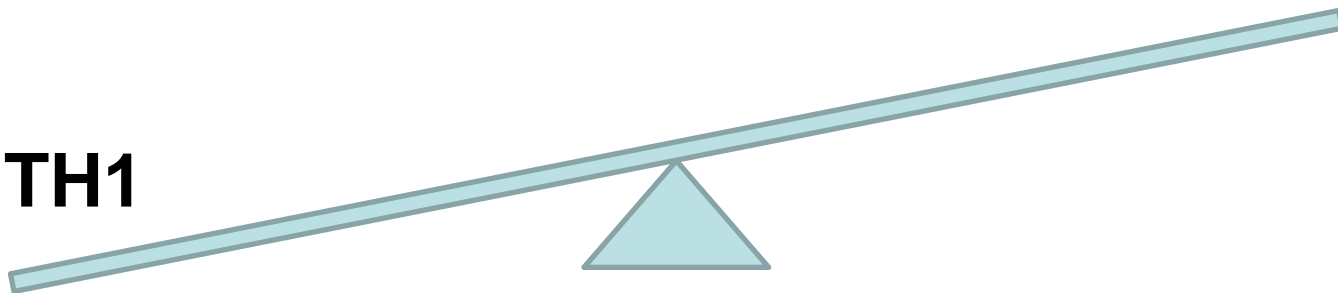
Der Befund weist somit auf eine TH1-dominante T-zelluläre Immunaktivierung hin (Virusinfektion? intrazelluläre Erreger, andere Ursachen von Immunaktivierungen).



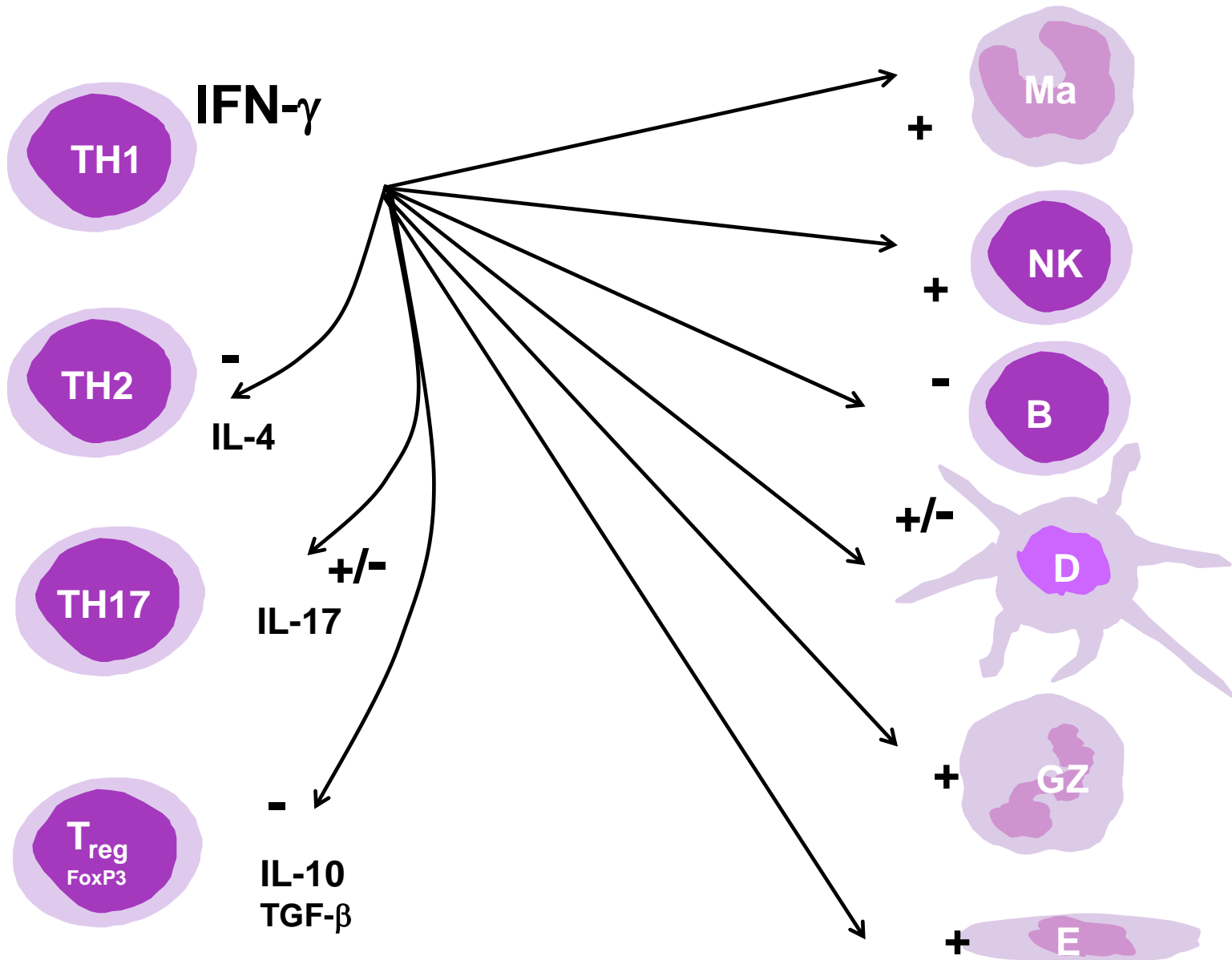


**TH1**

**TH2**



# IFN- $\gamma$ aktiviert proentzündliche Zellen und hemmt IgE-Antikörperbildung und Immuntoleranz



# 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. r. steh. Herzerkrank. kann bei 1250 µg/m<sup>2</sup>/Tag od. höher, ein selbst limitierte Exazerbation des Zustandes auftreten. Pat. Anfallsleiden u./od. beeinträchtigt. Funkt. d. Zentralnervensystems schwerer Leberinsuff. u. Pat. schwerer Niereninsuff. (Möglichk. e. Interferon-gamma-1b-Akkumulation Myelosuppress. Gleichz. Galaktose u. and. Zubereit. mit heterologen Proteinen od. immunolog. Stoffen (Impfstoffe) vermeiden. wa. R

**Nebenw.:** Neutropenie, Thrombopenie, Verwirrung, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Ausschlag, Muskelschmerz, Gelenkschmerz, system. Lupus erythematodes, Proteinurie, Fieber, Schüttelfrost, Schmerzen an der Injektionsstelle, 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 Injektionsstelle, Müdigkeit, Bild. v. Autoantikörpern, AST- u. ALT-Anstieg.



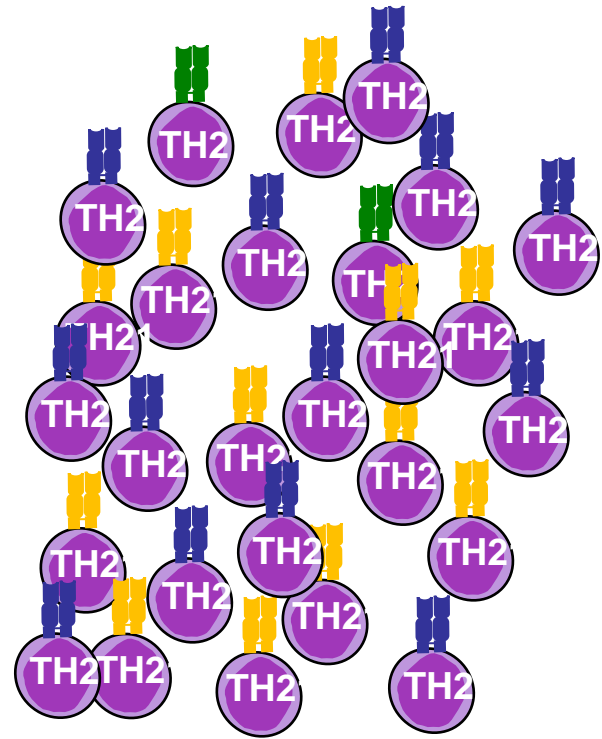
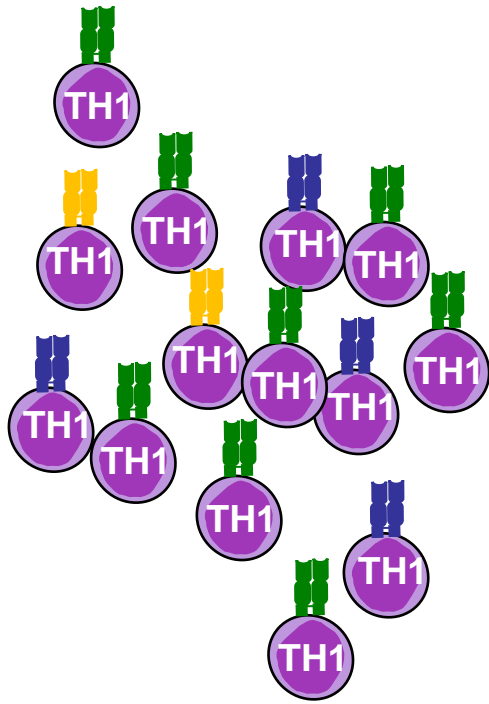
# TH2-Dominanz („TH2-Starre“)

Typisch für:

- viele chronisch entzündliche Erkrankungen in der Spätphase
- Atopie /multiple Typ I-Allergie
- Parasitosen
- Mastzellaktivierungssyndrom
- (ungewollter Effekt einer durchgeführte Immunstimulation)

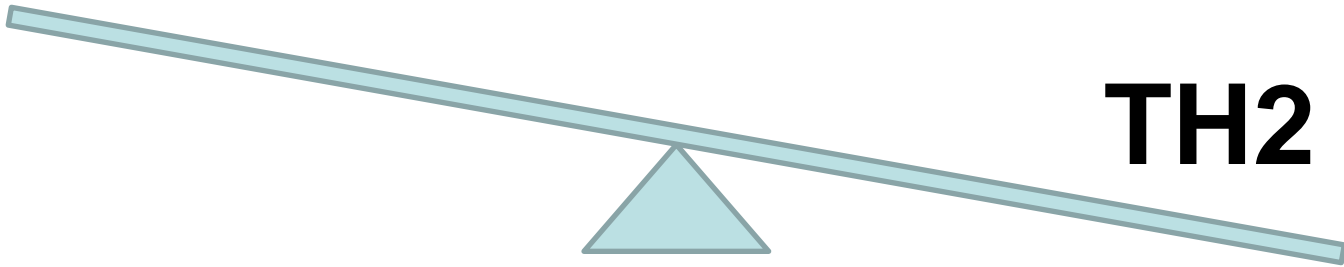
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
<b>TH1/TH2 - Balance</b>			
Angegeben sind die Zytokinkonzentrationen nach 24 Stunden Stimulation mit ConA/SEB.			
Bitte beachten Sie die geänderten Referenzbereiche (Okt.2013)!			
IFN-g (TH1)	440	pg/ml	374 - 1660
IL-4 (TH2)	<b>355</b>	pg/ml	40 - 198
TH1/TH2 Ratio	<b>1.24</b>		3.5 - 11
Die stimulierte Zytokinfreisetzung der T-Lymphozyten zeigt einen expandierten TH2-Zell-Anteil (erhöhtes IL-4).			
Die TH1-Antwort (IFNg) ist unauffällig.			
Dieses spricht für eine TH2 > TH1-Dysbalance, typisch für eine atopische Immundevidiation (DD: Parasitose, chronisch entzündliche Erkrankung).			



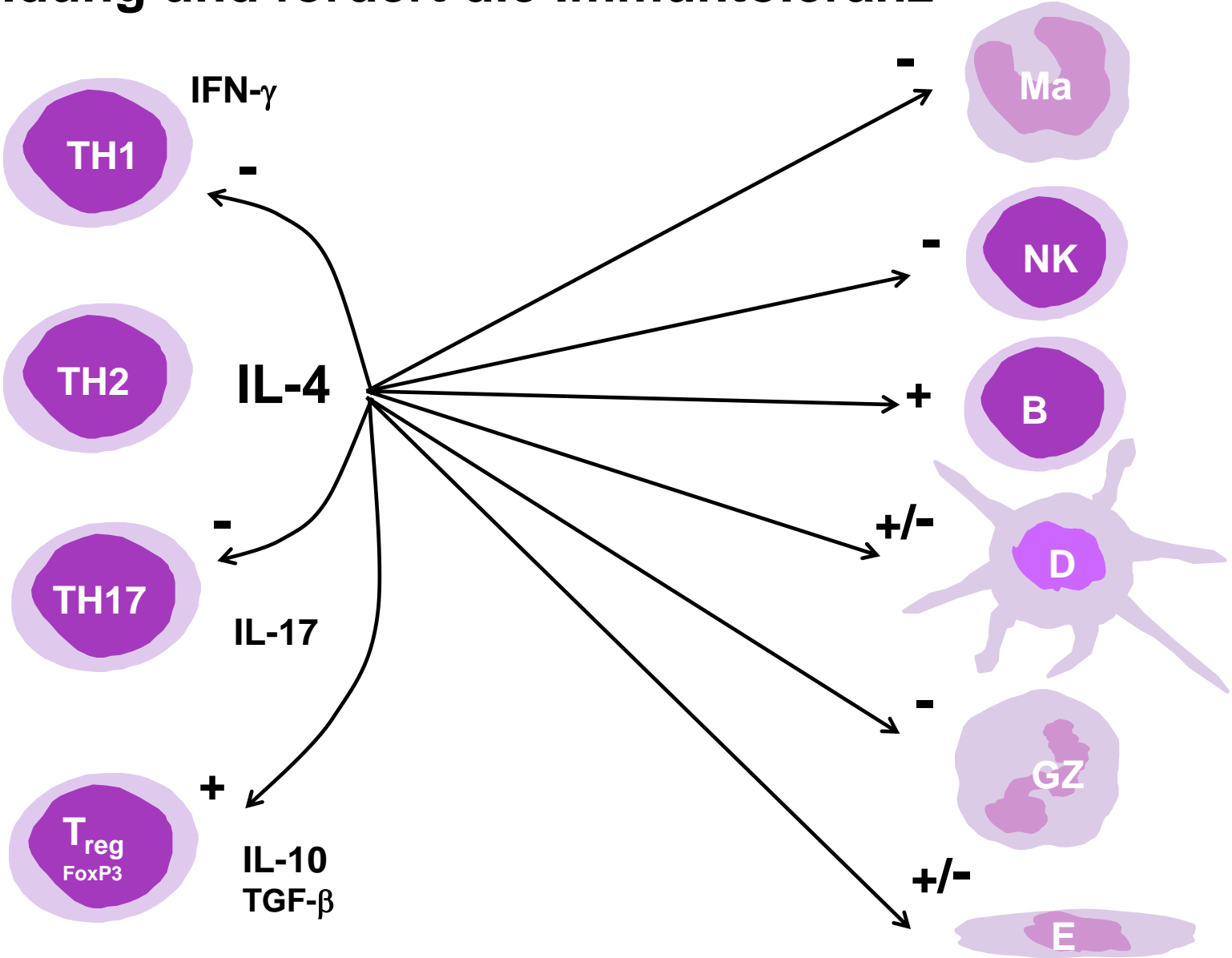


**TH1**

**TH2**



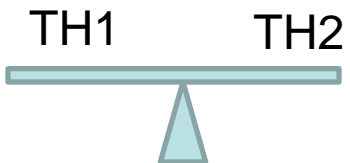
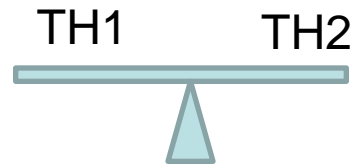
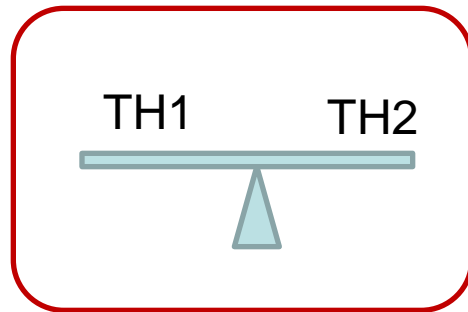
# IL-4 wirkt antientzündlich, verstärkt die Antikörperbildung und fördert die Immuntoleranz



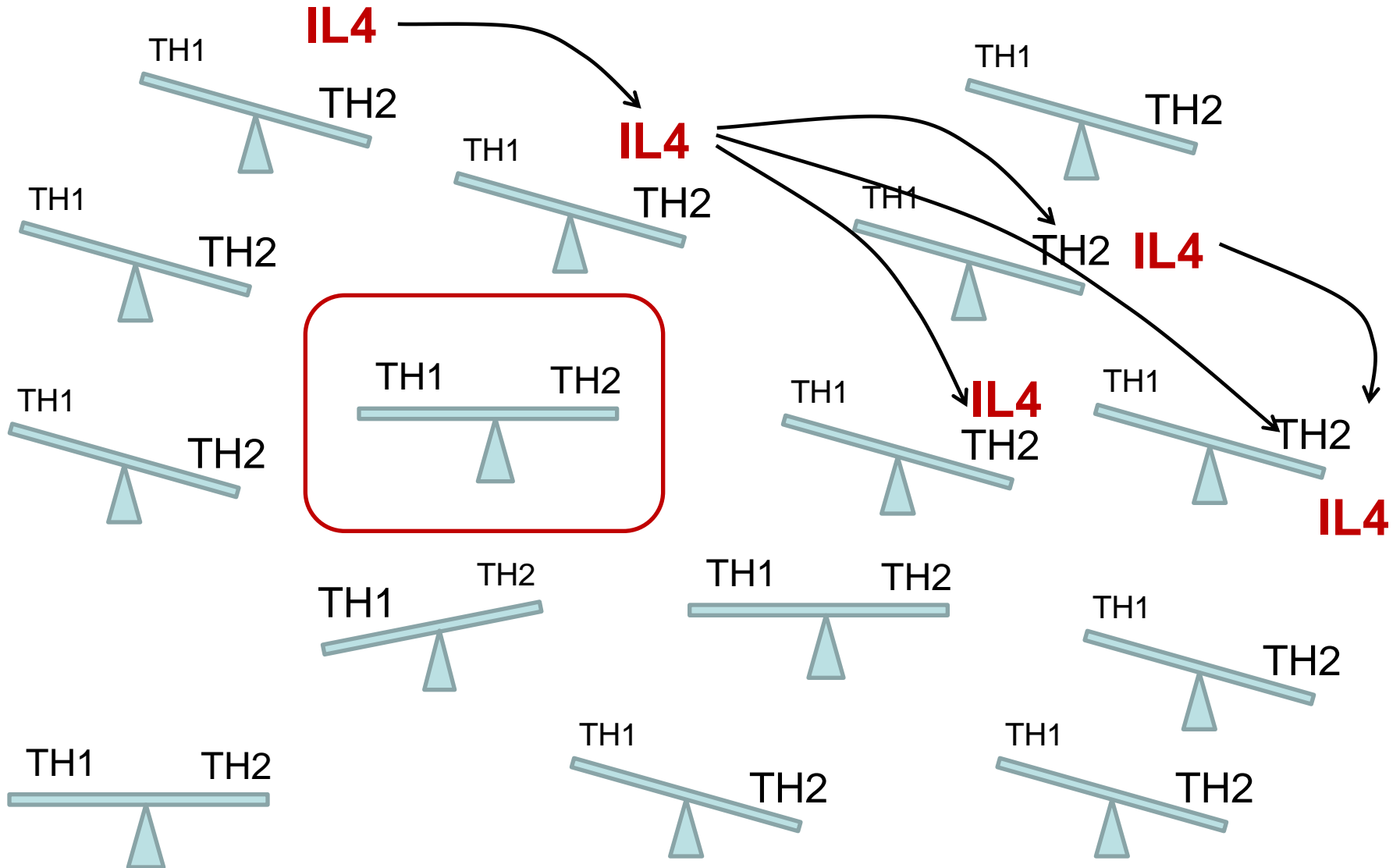
**Eine Balance zwischen TH1 und TH2 ist  
im Sinne einer intakten Immunregulation  
immer anzustreben**



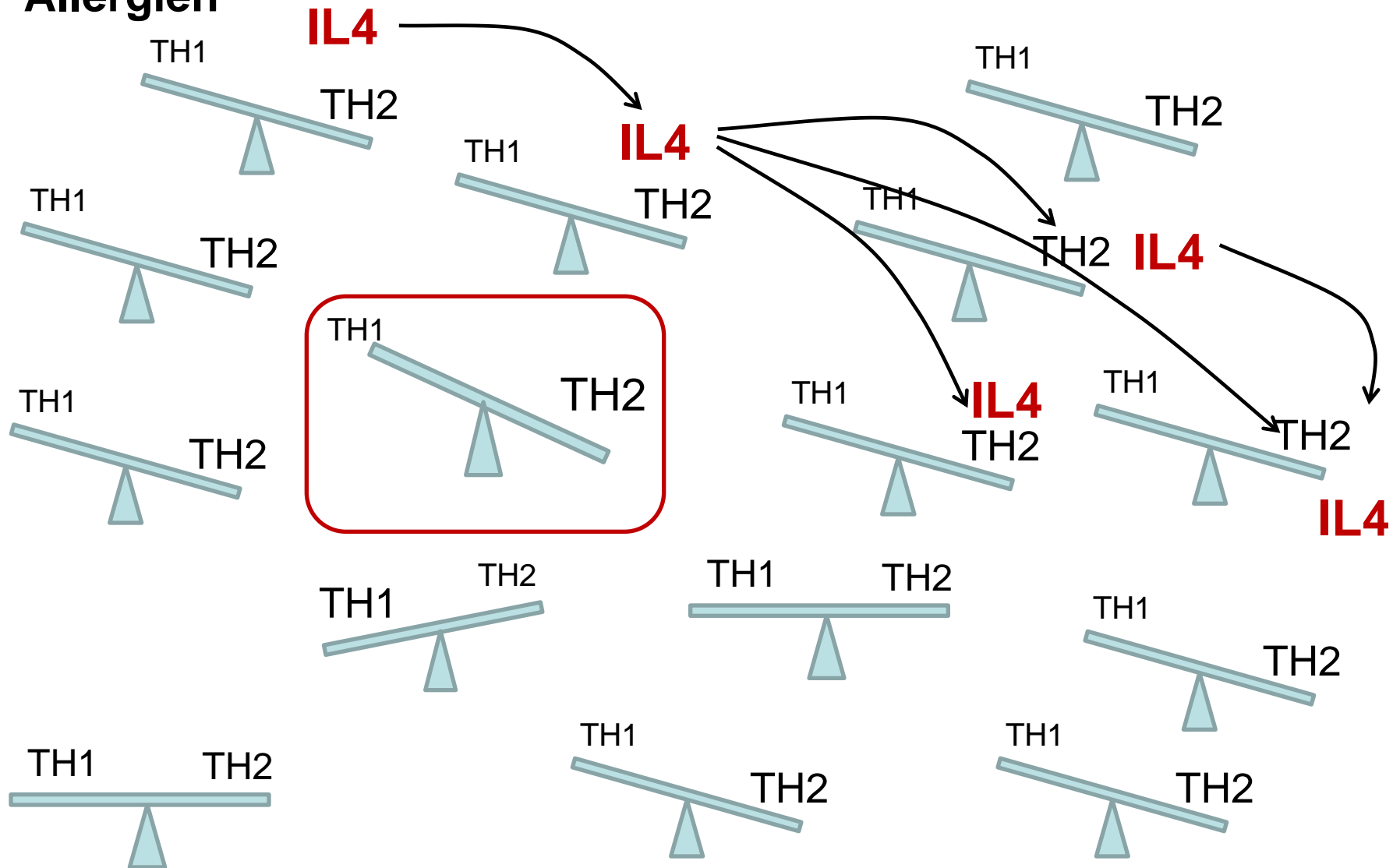
**Die TH1/TH2-Balance ist die beste Ausgangsposition für eine effiziente Immunantwort z.B. gegen Infektionserreger**



# Bei TH2-Starre werden andere TH1/TH2-Balancen mit ins TH2-Übergewicht gerissen



# Bei TH2-Dominanz kommen Reaktivierungen von Viren und (intrazellulären) Bakterien häufiger vor und es entstehen mehr Allergien



# Warum erfolgt eine therapeutische Beeinflussung der TH1/TH2-Balance ?

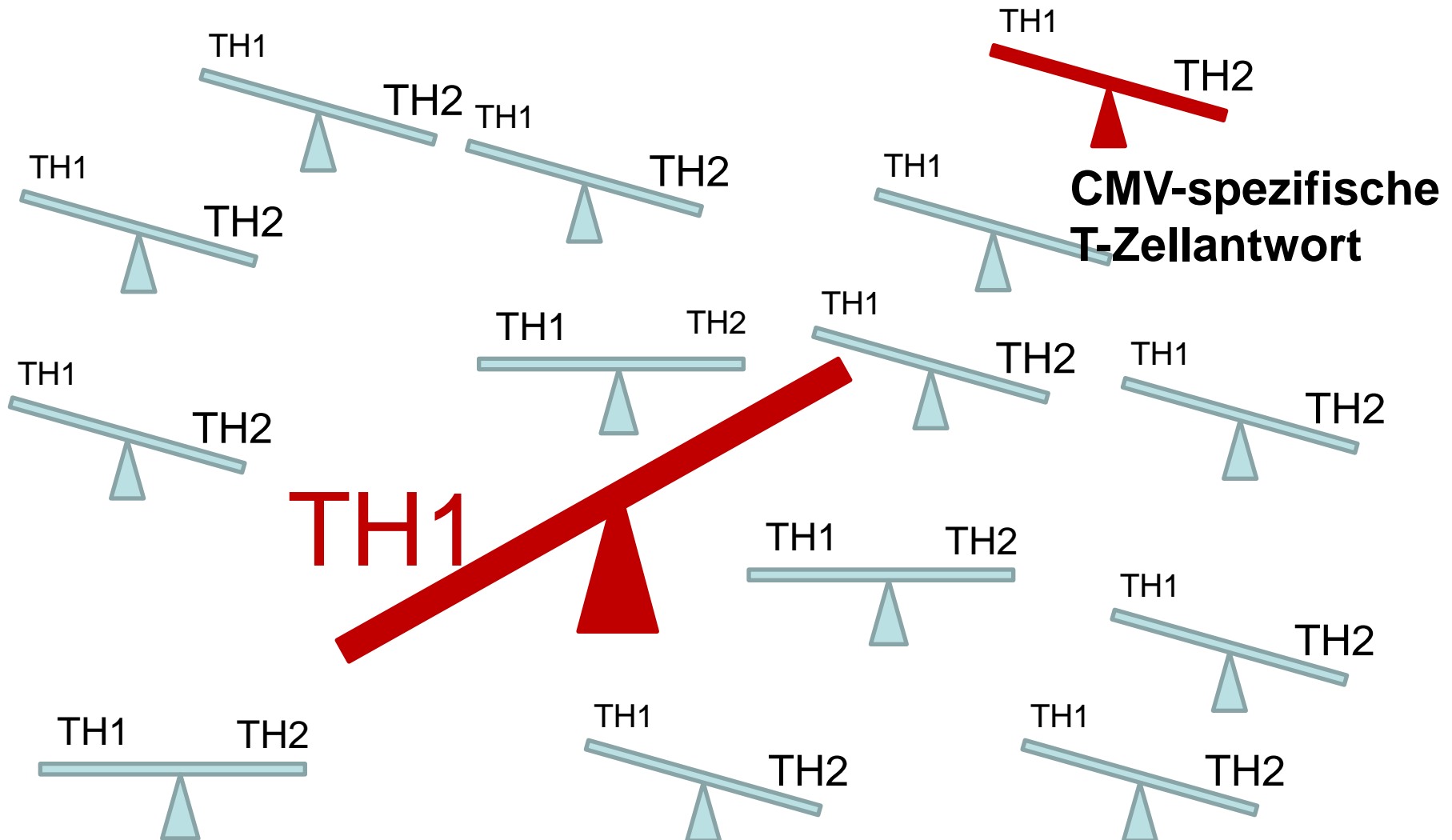
Präventiv ist bei „Immungesunden“ immer eine Balance zwischen TH1 und TH2 anzustreben !

Bei Atopikern mit TH2-Dominanz ist eine Balance zwischen TH1 und TH2 das Therapieziel.

Bei kurativ gewollter Immunstimulation (z.B. bei Tumorerkrankungen, chronischer Infektion) ist eine moderate TH1-dominanz günstig.



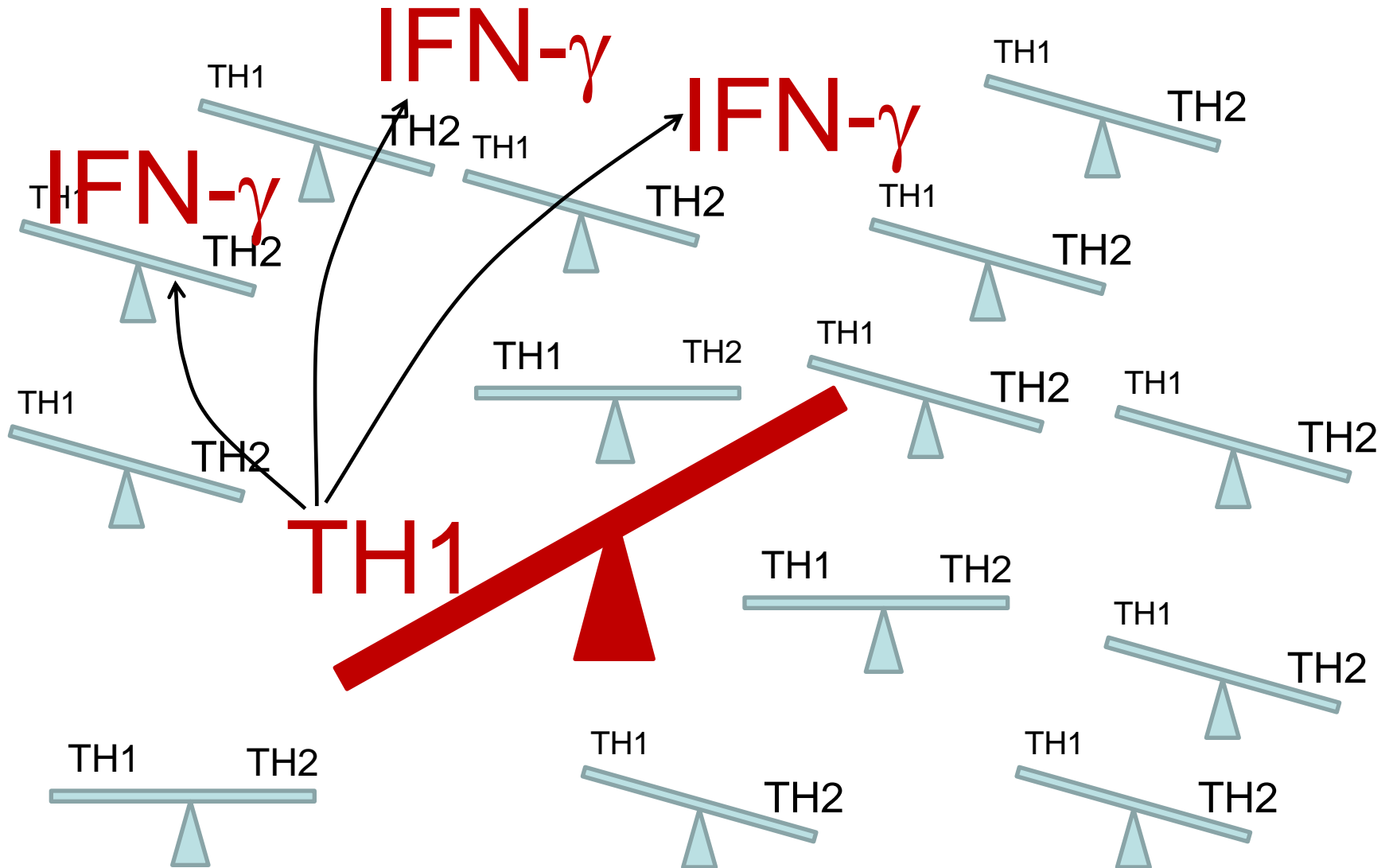
Bei der TH1-Immunistimulation nutzt man therapeutisch eine starke TH1-Spezifität aus



CMV = Cytomegalievirus



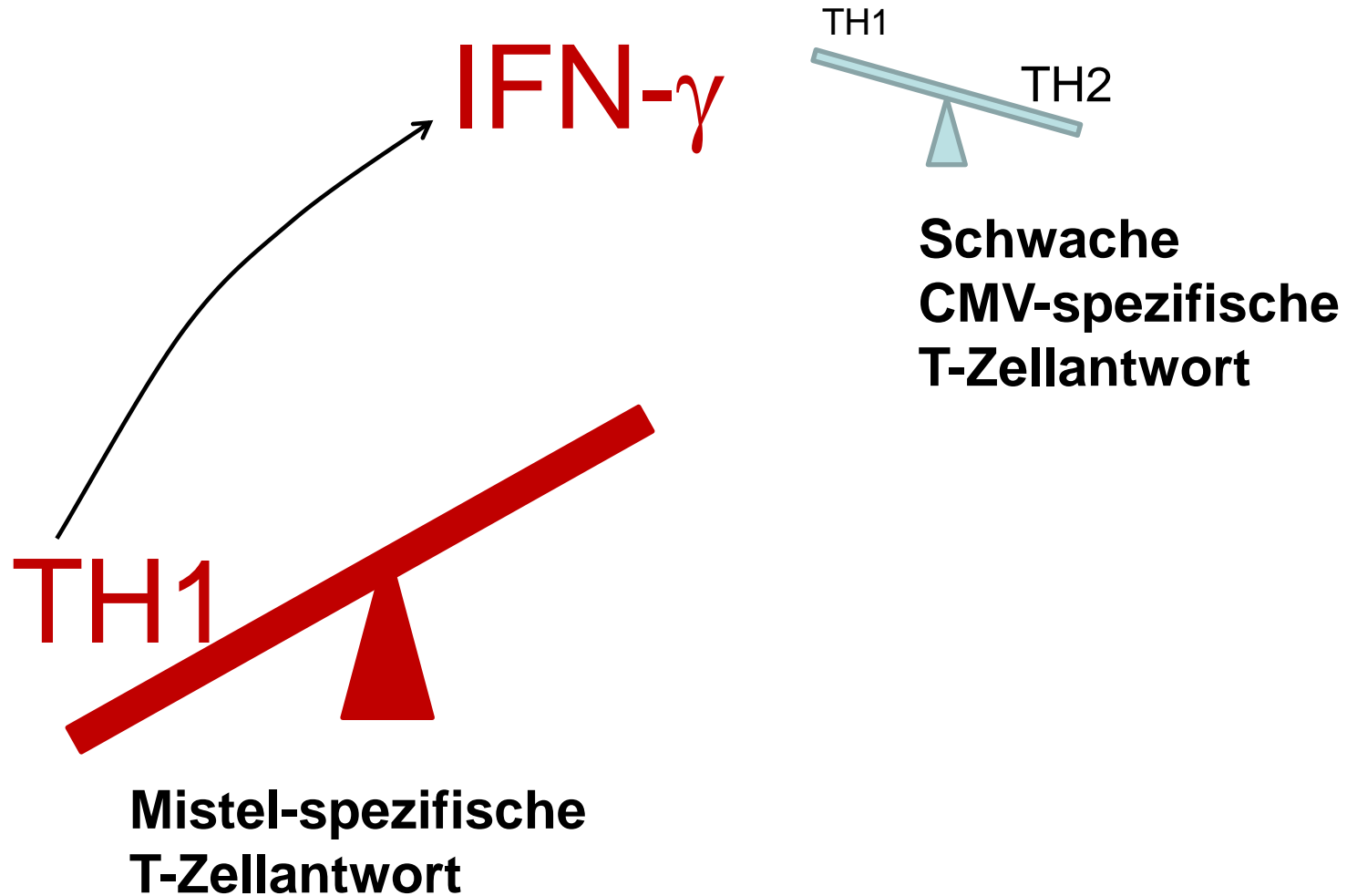
Bei der TH1-Immunistimulation nutzt man therapeutisch eine starke TH1-Spezifität aus



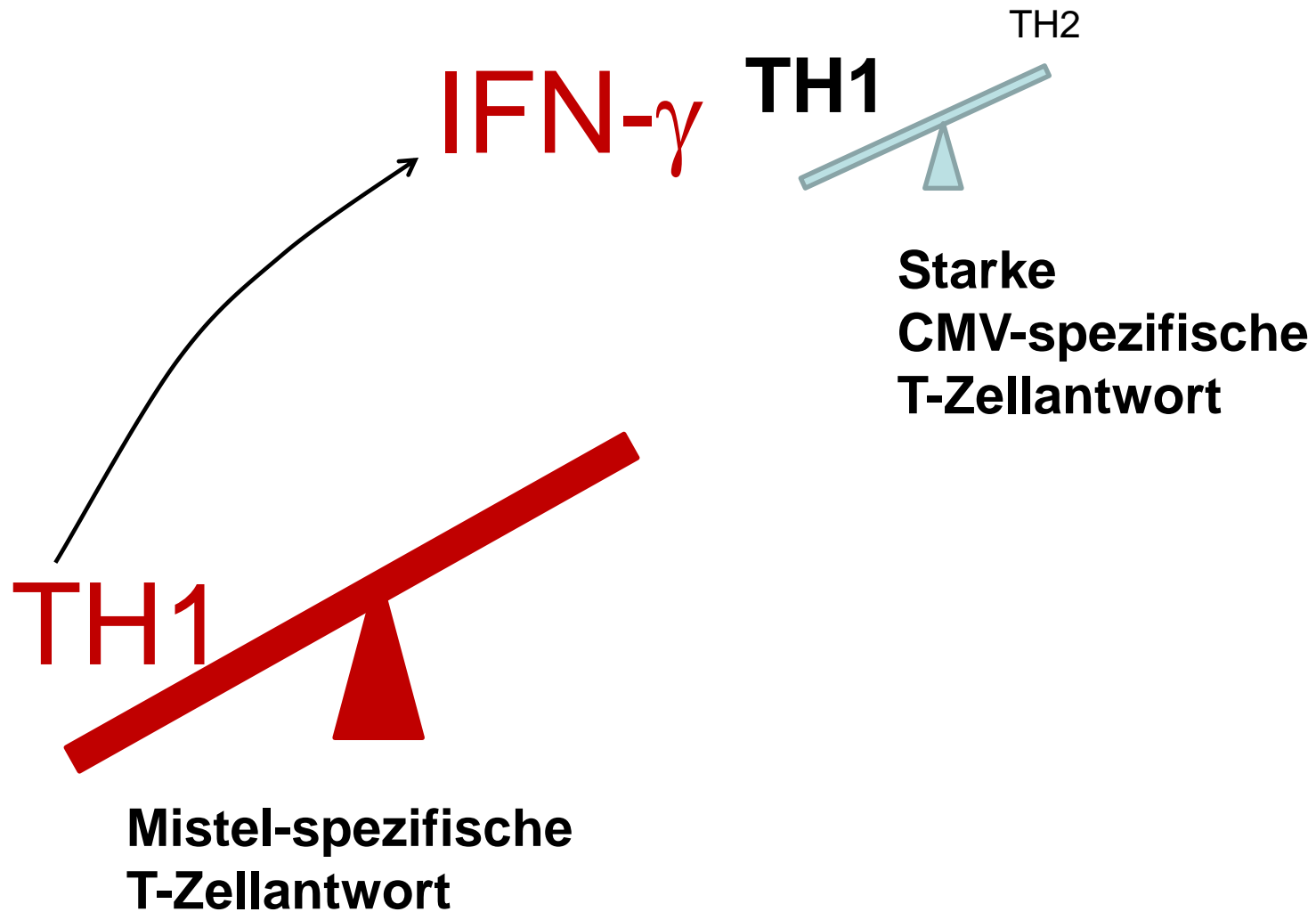
CMV = Cytomegalievirus



Bei der TH1-Immunistimulation nutzt man therapeutisch eine starke TH1-Spezifität aus

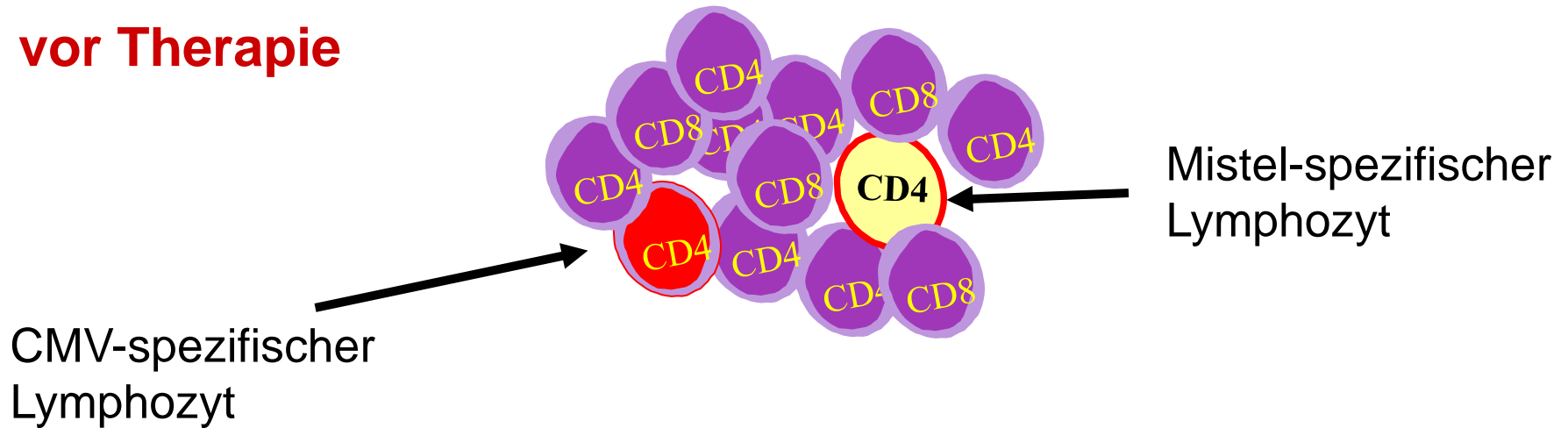


Bei der TH1-Immunistimulation nutzt man therapeutisch eine starke TH1-Spezifität aus

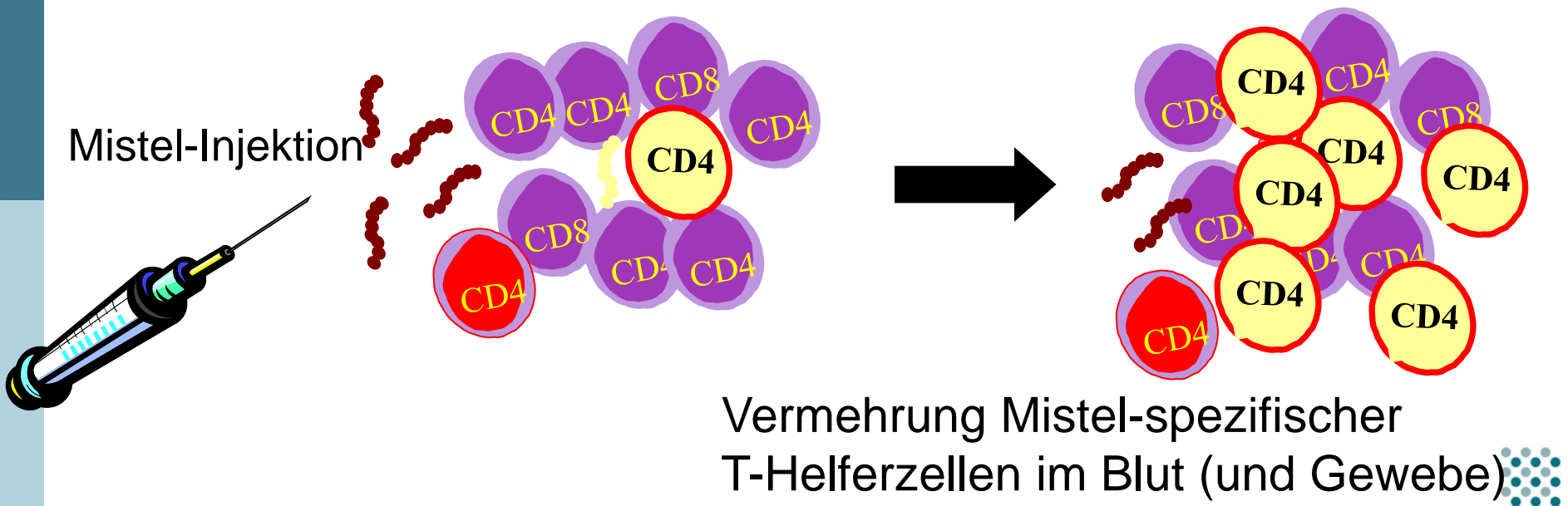


# Was bedeutet (immunogene) Immunstimulation?

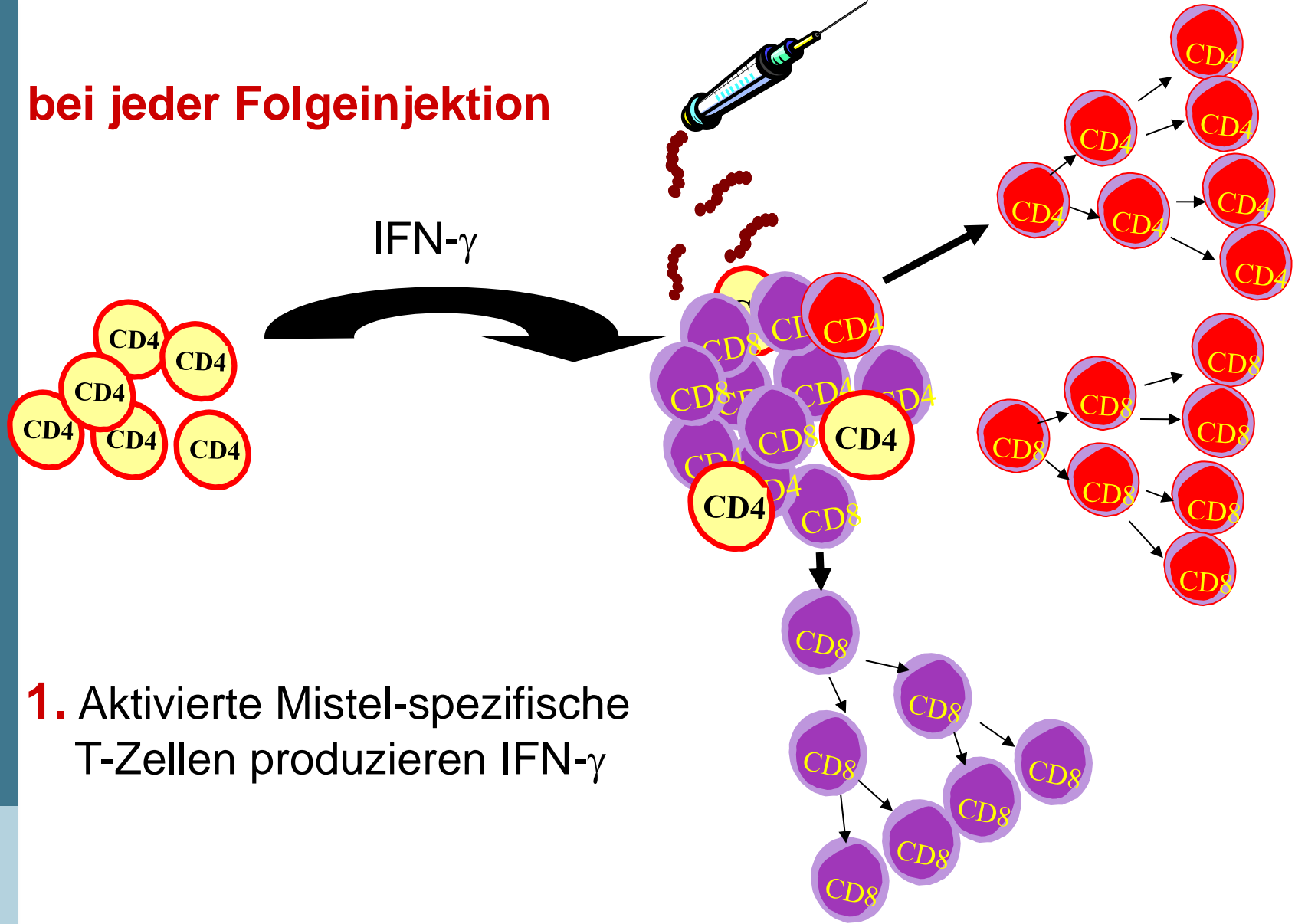
vor Therapie



Therapiestart



bei jeder Folgeinjektion



1. Aktivierte Mistel-spezifische T-Zellen produzieren IFN- $\gamma$

2. IFN- $\gamma$  aktiviert „umliegende“ CD4- und CD8-Lymphozyten (auch CMV-spezifische) sowie NK-Zellen



# TH1-Modulatoren können im IFN $\gamma$ /IL10-Modulationstest Patienten-individuell vorselektiert werden !

## 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	<b>1.0</b>	IU/ml	< 0.9
IL 10-Antigen 2	<b>320.0</b>	pg/ml	< 30.0
Colostrum			
IFN g-Antigen 3	<b>1.7</b>	IU/ml	< 0.9
IL 10-Antigen 3	<b>141.0</b>	pg/ml	< 30.0
Maitake			
IFN g-Antigen 4	<b>8.8</b>	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 (IFN $\gamma$ ) 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.



## TH1 > TH2-Induktoren

Shitake, in 60% IFN $\gamma$ , oft sehr deutlich, immer auch mit moderatem IL10, nur in 5% nur IL10  
Samento, in 70% IFN $\gamma$ , oft sehr deutlich, davon 50% mit IL10 (oft schwächer als IFN $\gamma$ )  
Bronchovaxom, in 90% IFN $\gamma$ , immer auch IL-10 aber in 60 % deutliches IFN $\gamma$ -Übergewicht  
Colostrum in 90% IFN $\gamma$ , immer auch IL-10 aber in 60% deutliches IFN $\gamma$ -Übergewicht)  
Luivac, in 85% IFN $\gamma$ , in 40% sehr stark, in 80% auch moderat IL10, in 20% nur IL10  
Thymuvocal Plus, in 70 % IFN $\gamma$ , fast immer mit schwach IL10  
Banderol, in 90% IFN $\gamma$ , in jeweils 50% nur IFN $\gamma$  oder nur IL10, oft beide positiv  
Artemisia, in 60% IFN $\gamma$ , wechselnd mal IFN $\gamma$  mal IL10, oft beide positiv  
Colibiogen, in 60% IFN $\gamma$ , immer beide positiv, in 30 % deutliche IFN $\gamma$ -Antworten  
Strovac, in 90% IFN $\gamma$ , moderat bis deutlich, in 90% davon auch deutlich IL10, in 10% nur IL-10  
Thymrevit, in 90 % IFN $\gamma$ , immer mit IL10 (in 40% deutliches IL10 Übergewicht), aber nie nur IL-10  
Utilin S, nur in 20% IFN $\gamma$ , aber wenn, dann fast immer isoliert IFN $\gamma$  und sehr deutlich  
Gynatren, in 80% IFN $\gamma$ , davon in 70 % beide positiv, in 30% nur IL10 positiv  
Helixor M in 70% IFN $\gamma$ , davon in 50% isoliert IFN $\gamma$  und in 50% beide positiv, in 20% IL-10  
Iscador M, in 50% IFN $\gamma$ , fast immer IFN $\gamma$  und IL10 gleichermaßen  
Biobran, in 35% IFN $\gamma$ , wenn positiv dann aber sehr deutlich, in 50% nur IL10  
Latensin, in 90% IL10 positiv, in 40 % auch deutlich IFN $\gamma$ , niemals nur IFN $\gamma$   
Recarcin, in 70% IFN $\gamma$ , immer zusammen mit IL10, in 40% aber deutliches IFN $\gamma$ -Übergewicht  
Eleu Kokk, in 90% IL10 positiv, in 20 % auch IFN $\gamma$   
Rhodizonsäure, in 40% IFN $\gamma$ , immer mit IL10, in 30% der positiven IFN $\gamma$  deutlich positiv  
Utilin H, in 40% IFN $\gamma$  (in 50% davon deutlich) aber immer mit IL10, in 40% nur IL10

## Keine TH1- sondern nur TH2-Induktoren

Boswellia in 50% IL-10 positiv, nie IFN $\gamma$  positiv  
Curcuma, in 30 % IL-10 positiv, nie IFN $\gamma$  g positiv  
Echinacin in 60 % IL-10 positiv, nur in 10 % auch IFN $\gamma$  positiv



# Warum ist die TH2-Starre kontraproduktiv ?

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
<b>TH1/TH2 - Balance</b>			
Angegeben sind die Zytokinkonzentrationen nach 24 Stunden Stimulation mit ConA/SEB.			
Bitte beachten Sie die geänderten Referenzbereiche (Okt.2013)!			
IFN-g (TH1)	440	pg/ml	374 - 1660
IL-4 (TH2)	<b>355</b>	pg/ml	40 - 198
TH1/TH2 Ratio	<b>1.24</b>		3.5 - 11
Die stimulierte Zytokinfreisetzung der T-Lymphozyten zeigt einen expandierten TH2-Zell-Anteil (erhöhtes IL-4).			
Die TH1-Antwort (IFN $\gamma$ ) ist unauffällig.			
Dieses spricht für eine TH2 > TH1-Dysbalance, typisch für eine atopische Immundeprivation (DD: Parasitose, chronisch entzündliche Erkrankung).			

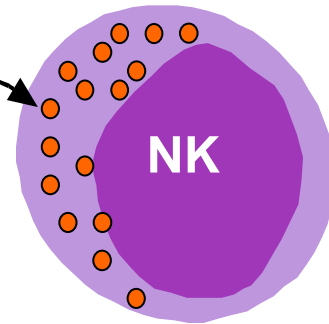
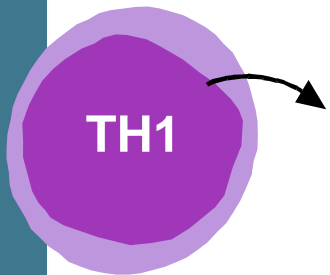
1. weil die Funktion zytotoxischer T-Zellen und NK-Zellen durch IFN- $\gamma$ -Mangel gehemmt ist
2. weil IL-4 die Ausreifung von Histamin-produzierenden Mastzellen verstärkt



# NK-Zellen werden v.a. durch TH1-Zytokine aktiviert

## Aktivatoren

IFN- $\gamma$   
IL-2  
IL-12  
IFN- $\alpha$   
IFN- $\beta$



## Von NK-Zellen sezernierte Immunaktivierende Zytokine

IFN- $\gamma$   
TNF- $\alpha$   
GM-CSF  
IL-2

## Von NK-Zellen sezernierte Effektorzellmoleküle

Perforin  
Granzyme  
FAS-Ligand  
TRAIL



# IFN- $\gamma$ steigert die Zytotoxizität von **Natürlichen Killerzellen**

## TH1/TH2 - Balance

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

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

Die stimulierte Zytokinfreisetzung der T-Lymphozyten zeigt einen verminderten TH1-Anteil (IFN $\gamma$ ) 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	<b>14.2</b>		%	> 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



# Folgebefund nach 12 Wochen immunstimulierender Therapie (hier Iscador Qu nach Vorselektion im IFN $\gamma$ /IL-10 Modulationstest)

## Untersuchung

## Ergebnis Einheit

### 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

23.7 ↑ %

Apoptose-Rate-IL2-stimuliert

55.3 %

### 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

IL-4 (TH2)

267 pg/ml

TH1/TH2 Ratio

3.1

Im Vergleich zum Vorbefund Anstieg von IFN $\gamma$  und Rückgang von IL-4. Die TH1/TH2-Balance ist aktuell im unteren Normbereich.

## Vorbefund

14.2 %

22.7 %

411 pg/ml

611 pg/ml

0.7

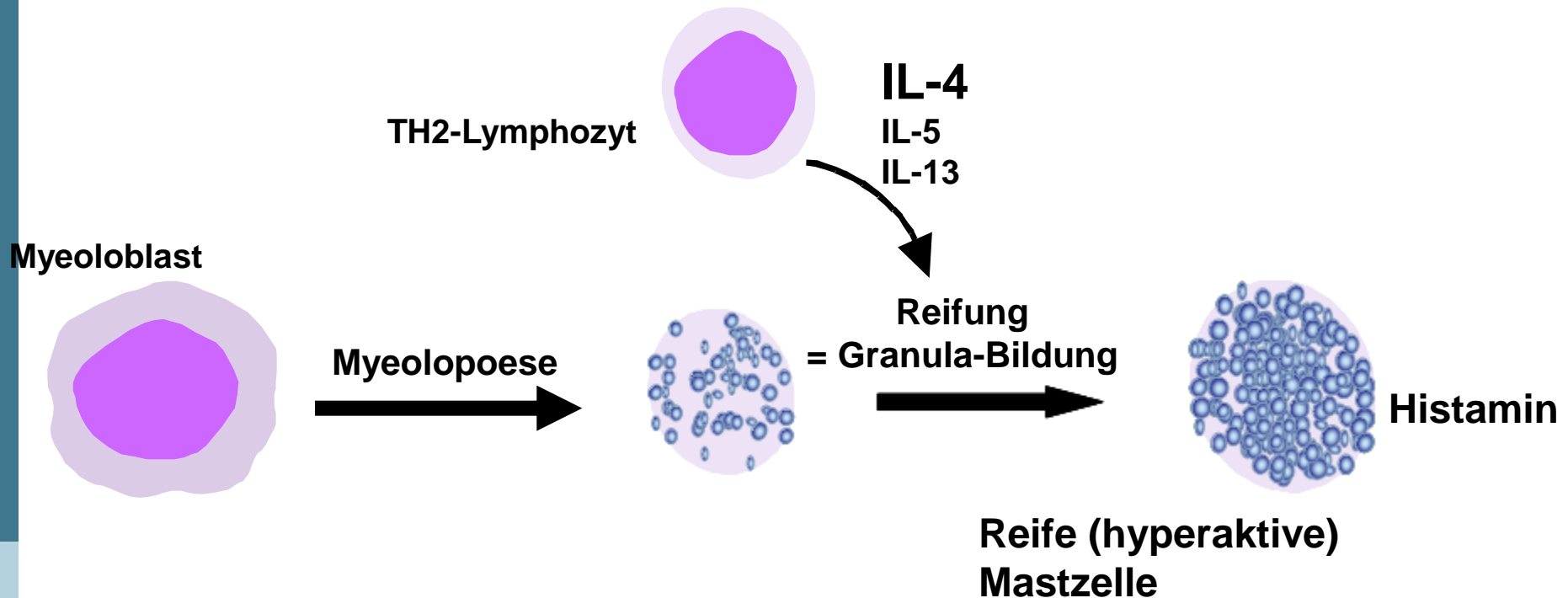
# Warum ist die TH2-Starre kontraproduktiv ?

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
<b>TH1/TH2 - Balance</b>			
Angegeben sind die Zytokinkonzentrationen nach 24 Stunden Stimulation mit ConA/SEB.			
Bitte beachten Sie die geänderten Referenzbereiche (Okt.2013)!			
IFN-g (TH1)	440	pg/ml	374 - 1660
IL-4 (TH2)	<b>355</b>	pg/ml	40 - 198
TH1/TH2 Ratio	<b>1.24</b>		3.5 - 11
Die stimulierte Zytokinfreisetzung der T-Lymphozyten zeigt einen expandierten TH2-Zell-Anteil (erhöhtes IL-4).			
Die TH1-Antwort (IFN $\gamma$ ) ist unauffällig.			
Dieses spricht für eine TH2 > TH1-Dysbalance, typisch für eine atopische Immundeprivation (DD: Parasitose, chronisch entzündliche Erkrankung).			

1. weil die Funktion zytotoxischer T-Zellen und NK-Zellen durch IFN- $\gamma$ -Mangel gehemmt ist
2. weil IL-4 die Ausreifung von Histamin-produzierenden Mastzellen verstärkt



**Das TH2-Zellzytokin IL-4 fördert die Ausreifung der Mastzellen, die Präformierung von Histamin und die Aktivierbarkeit.**



# Nicht nur Allergen-spezifisches IgE sondern viele weitere Trigger können Mastzellen aktivieren

Allergene bei Bindung an Mastzell-gebundenes IgE

Bakterien

LPS

Komplement

Anaphylatoxine

Neuropeptide

Substanz P

TNF- $\alpha$ , IL-1

Oxytocin

Leukotriene

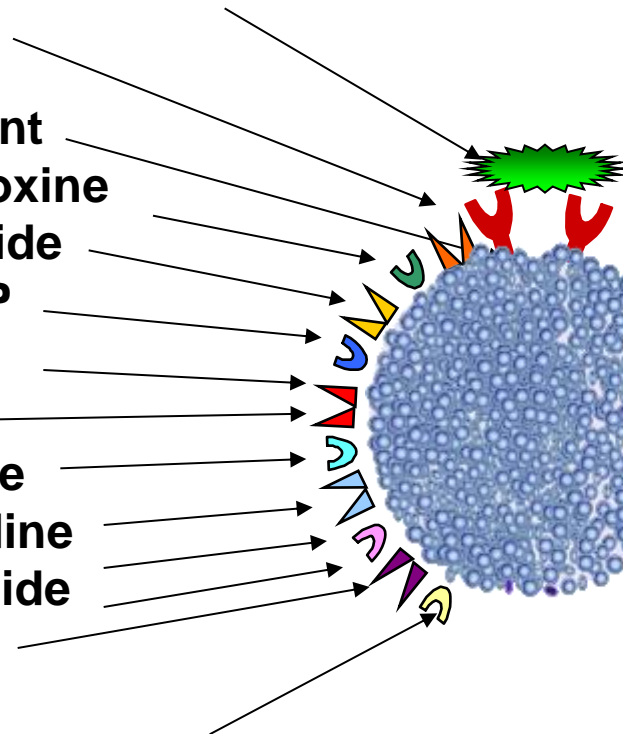
Prostaglandine

Cannabinoide

Adenosin

Histaminliberatoren

(Kontrastmittel, ASS Chemikalien, Erdbeeren, u.v.a.)



IL-1, IL-2

IL-3, IL-4

IL-5, IL-6

IL-8, IL-10

IL-13, TNF- $\alpha$

MIPs

GM-CSF

**TGF- $\beta$**

bFGF

VPF/VEGF

**Histamin**

PGD<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub>

LTC<sub>4</sub>, PAF

Serotonin

**ECP**

Heparin

Chondroitinsulfat

Chymase

Tryptase

Cathepsin G



# Diagnose Mastzellaktivierungssyndrom

## Therapie: Triggermeidung + TH1-Immunistimulation

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich*
IgE i.S. (FEIA)	23.4	kU/l	< 87.0
Kein Hinweis auf eine atopische Prädisposition			
ECP i.S. (FEIA)	<b>23.5</b>	µg/l	< 13.3
Hinweis auf verstärkte Aktivität von Eosinophilen und Mastzellen.			
Diaminoxidase-Aktivität (DAO) i.S.	<b>8.5</b>	IU/ml	14 - 33
Die erniedrigte Aktivität des Histamin-abbauenden Enzyms Diaminoxidase wird sich verstärkend auf die Mastzell-assoziierte Entzündung auswirken.			
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl. (EIA)	<b>122</b>	ng/ml	< 75
Hinweis auf Mastzell-assoziierte Entzündung			
Tryptase i.S. (FEIA)	6.1	µg/l	< 11.4
Die normale Tryptase schließt eine Mastozytose als Ursache der Mastzell-assoziierten Entzündung aus.			

### TH1/TH2 - Balance

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

IFN-γ (TH1)	<b>215</b>	pg/ml	374 - 1660
IL-4 (TH2)	<b>633</b>	pg/ml	40 - 198
TH1/TH2 Ratio	<b>0.34</b>		3.5 - 11
Die stimulierte Zytokinfreisetzung der T-Lymphozyten zeigt einen expandierten TH2-Zell-Anteil (erhöhtes IL-4) und eine deutliche TH2-Dominanz.			

# Zusammenfassung

- IFN- $\gamma$  ist Leitmarker der TH1-Lymphozyten, IL-4 für TH2-Lymphozyten
- Im Labor erfassen wir die globale TH1/TH2-Balance, nicht die der einzelnen Antigenspezifitäten
- Die TH1/TH2-Balance ist ein Marker für die Fähigkeit zur Immunregulation
- Der Idealzustand ist eine ausgeglichene TH1/TH2-Balance
- TH1-Dominanz ist typisch für persistierende Infektionen, einige Auto-Immunerkrankungen und Tumorerkrankungen (hier prognostisch günstig)
- TH2-Dominanz tritt auf bei allgemeiner Typ I-Allergieneigung), Parasitosen und häufig sekundär bei vielen chronisch entzündlichen Erkrankungen als Zeichen des „frustranen Bremsversuch des Organismus“
- Therapie:  
bei TH1-Dominanz Triggersuche + antientzündliche Massnahmen  
bei TH2-Starre eher TH1-Immunistimulation

