

Info!

Die im Vortrag gezeigten Laborbefunde dienen der Verdeutlichung der fachlichen Inhalte.

Wir weisen ausdrücklich darauf hin, dass entsprechende Laboranalysen auch von anderen Labors durchgeführt werden und dass die Indikationsstellung für Labordiagnostik ausschließlich durch den Behandler oder das Krankenhaus erfolgt.

Wie wirken immunstimulierende Präparate?

Wie kann man den Therapieerfolg messen?

Dr. med. Volker von Baehr

Institut für Medizinische Diagnostik Berlin
IMD-Berlin.de

Immunrestauration oder Immunstimulation ?

Immunrestauration

- Ziel:**
- Anzahl stimulierbarer Immunzellen erhöhen
 - TH1/TH2-Immunbalance ausgleichen
 - Systemische Entzündung limitieren
 - Zellstoffwechsel der Immunzellen verbessern

- Wege:**
- Mineralstoffe
 - Vitamine (-D, -B1, -B2, -B6, -B12, Folsäure)
 - reduziertes Glutathion
 - Thymusfaktoren (-peptide u.a.)

 - Darmintegrität (Zonulin)

Immunogene Immunstimulation

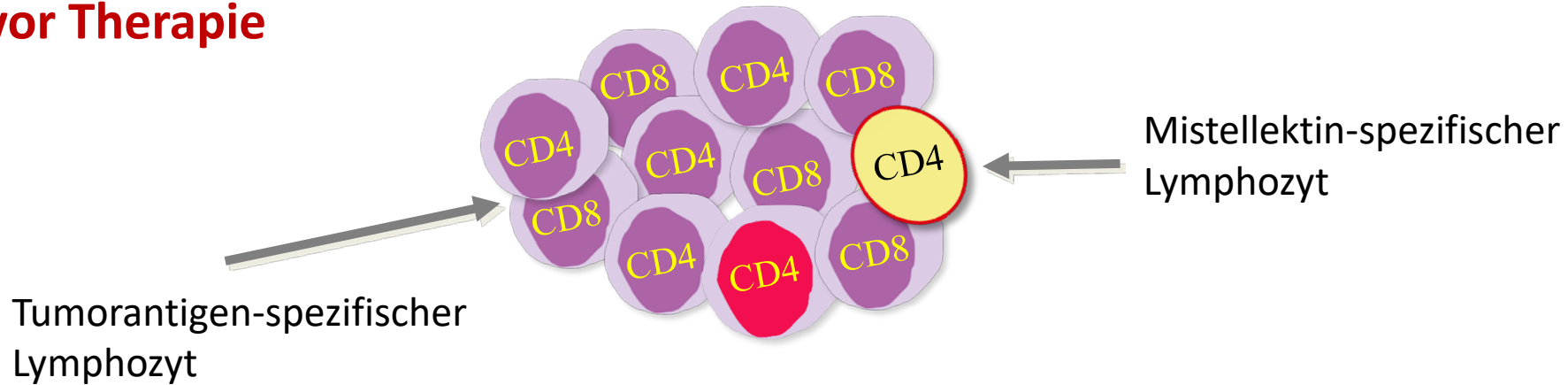
- Ziel:**
- iatrogene Aktivierung von T-Effektor-Lymphozyten und NK-Zellen
 - endogene Induktion von immunaktivierenden Zytokinen die einen Bystandereffekt auf andere Tumor- oder Erreger-spezifischen Effektor-Immunezellen bewirken

- Wege:**
- Mistellektine
 - bakterielle Lysate
 - Organopeptide
 -

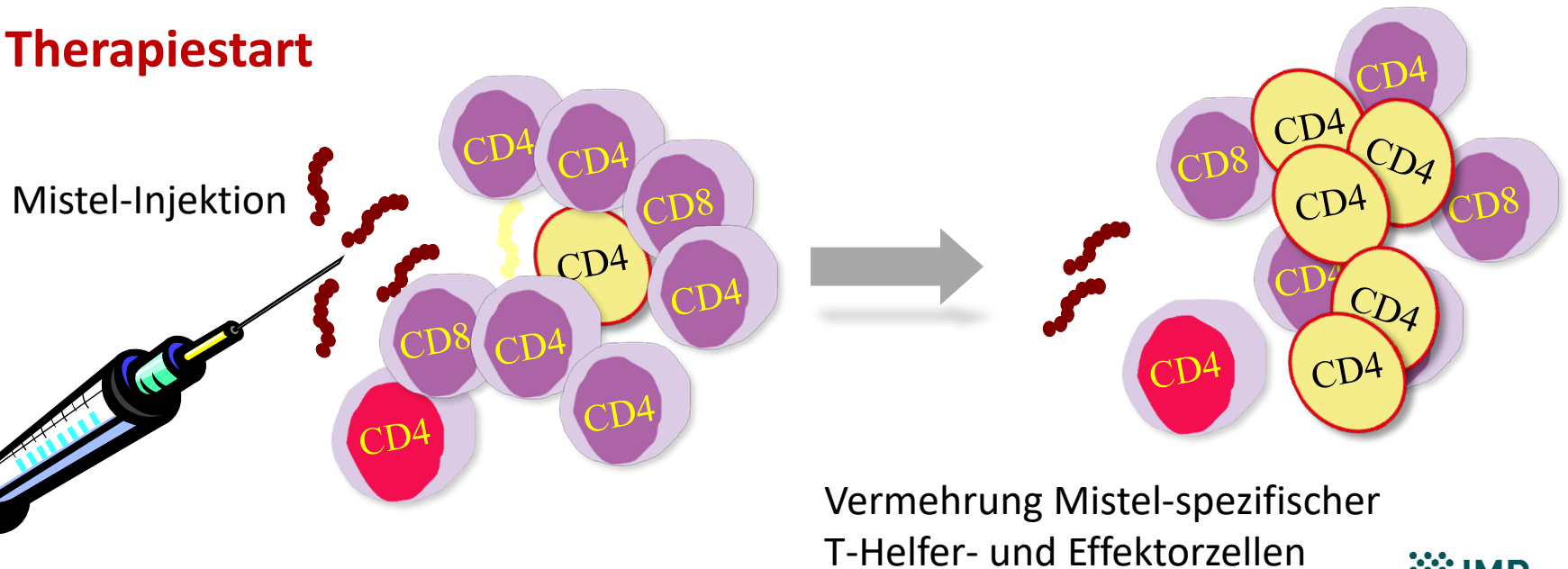
= Stimulantien mit höherem Molekulargewicht (> 4000 Da) auf welches der Organismus eine eigene T-zelluläre Sensibilisierung aufbaut.

Was bedeutet (immunogene) Immunstimulation?

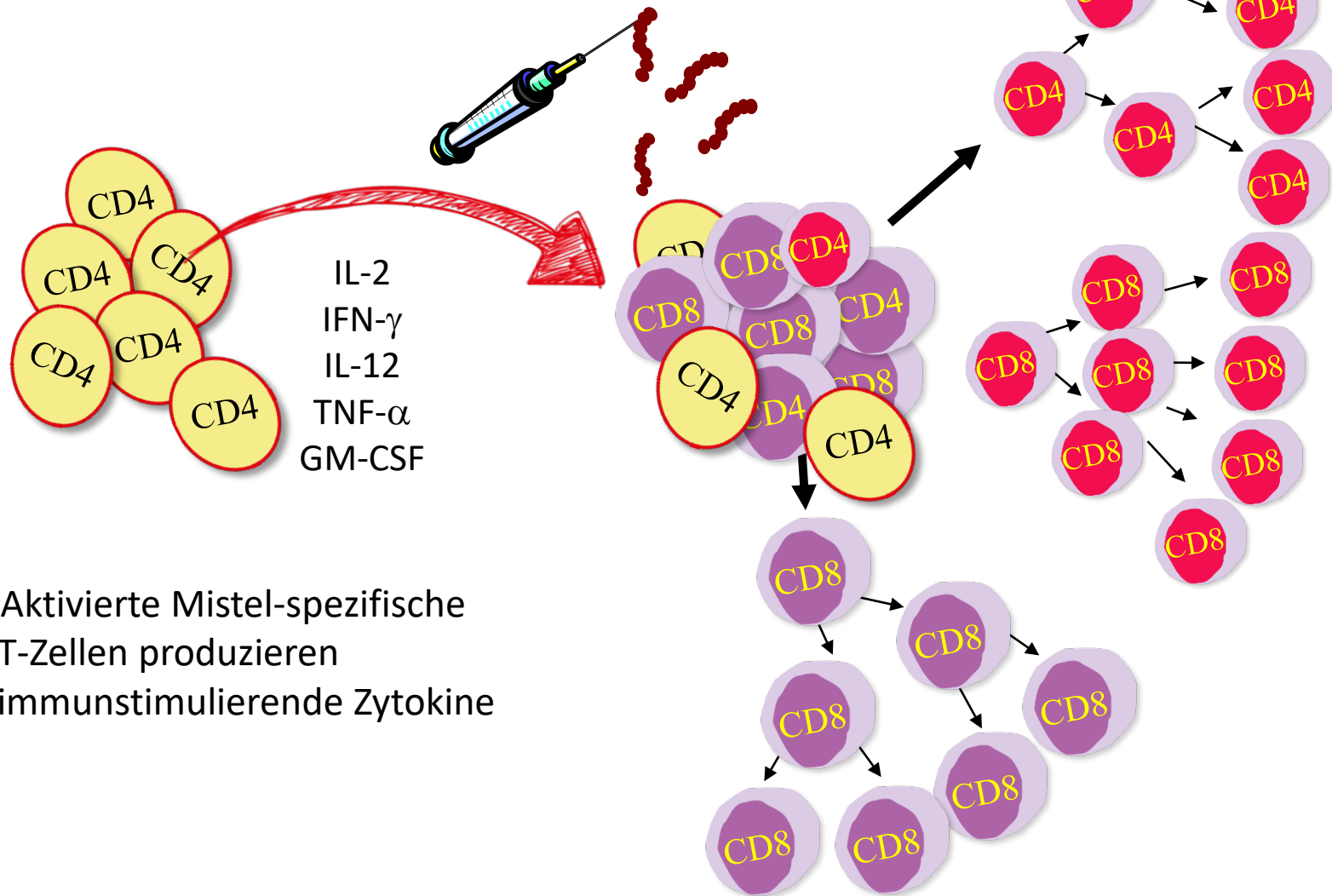
vor Therapie



Therapiestart



bei jeder Folgeinjektion



1. Aktivierte Mistel-spezifische T-Zellen produzieren immunstimulierende Zytokine

2. Die Zytokine aktivieren „umliegende“ Tumor- oder Erreger-spezifische T-Zellen sowie NK-Zellen

Was bewirken die endogen freigesetzten Zytokine ?

IFN- γ :

Aktivierung, Differenzierung und Verstärkung der zytolytischen Aktivität von CD28+/CD8-Zellen und NK-Zellen, Verstärkung der Antigenpräsentation

IL-2:

Aktivierung und Vermehrung von T-, B- und NK-Zellen, Monozyten, Granulozyten
T-Zellaktivierung und –vermehrung (klonale Expansion), Differenzierung zu zytotoxischen CD28+/CD8-Zellen, Aktivierung von NK- und B-Zellen.

IL-12:

Aktivierung und Reifung von Makrophagen, B-Zellen und Dendritischen Zellen, Induktion der TH1-Immunantwort, Stimulation von T-Zellen und NK-Zellen zur Sekretion von Interferon- γ und anderen Zytokinen.

TNF- α :

Stimulation und Chemotaxis von Monozyten und Granulozyten, Aktivierung des Gefäßendothels, Apoptose von Tumorzellen

G-CSF und GM-CSF:

Mobilisierung von Stammzellen, Stimulation der Myelopoese (zellulärer Nachschub von Monozyten und Granulozyten)

Immunologic Effector Mechanisms of a Standardized Mistletoe Extract on the Function of Human Monocytes and Lymphocytes *in vitro*, *ex vivo*, and *in vivo*

LUCIE HEINZERLING,^{1,3} VOLKER VON BAEHR,^{1,2} CHRISTA LIEBENTHAL,¹
RÜDIGER VON BAEHR,² and HANS-DIETER VOLK¹

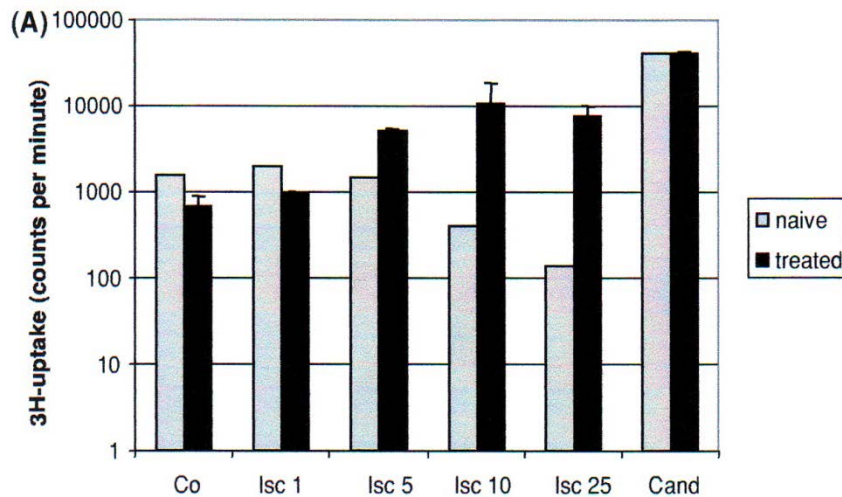


Fig. 4. Iscador stimulates proliferation in treated individuals but not in mistletoe naïve individuals. (A) Stimulation indices of MNC culture from naïve controls compared to Iscador-treated patients after stimulation with Iscador at different concentrations (1, 5, 10, 25, 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$) and candidine (Cand) as recall antigen. Means of three individuals after 5 days MNC culture \pm SD. (B) An Iscador-induced release of IFN- γ could be observed after 4 day stimulation of MNC of five therapy beginners with Iscador 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ on days 6 and 42 after start of therapy.

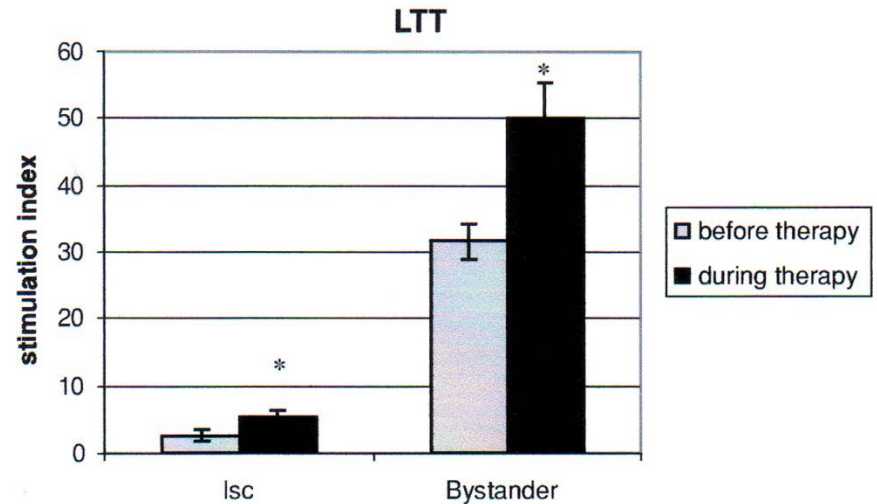


Fig. 6. Therapy with Iscador stimulates lymphocyte proliferation upon stimulation with Iscador but also with recall antigens in cancer patients. Fifteen patients were treated for 6 up to 13 weeks with at least 1 mg of Iscador. Stimulation of MNC culture (lymphocyte transformation test, LTT) was performed with Iscador (Isc, 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) and as recall antigens candidine, tetanus toxoid, and purified protein derivate. The mean stimulation index of the three recall antigens is depicted (Mean \pm SD; * $p < 0.05$).

Welche Immunzellen sollen aktiviert werden?

Spezifisches Immunsystem

CD4+ TH1-Lymphozyten

CD8+ CD28+ zytotox. Zellen

Unspezifisches Immunsystem

Monozyten

→ **Gewebemakrophagen**

Antigenpräsentierende Zellen

Neutrophile Granulozyten

Natürliche Killerzellen

Was möchte man nicht aktivieren ?

Eosinophile Granulozyten

Mastzellen

CD4+ TH2-Lymphozyten

CD4+CD25++CD127low-Treg-Zellen

CD8+CD28- suppressor. T-Zellen

B-Lymphozyten

Welche Immunzellen sollen aktiviert werden?

Spezifisches Immunsystem

CD4+ TH1-Lymphozyten

CD8+ CD28+ zytotox. Zellen

Unspezifisches Immunsystem

Monozyten

→ **Gewebemakrophagen**

Antigenpräsentierende Zellen

Neutrophile Granulozyten

Natürliche Killerzellen

Was möchte man nicht aktivieren ?

Eosinophile Granulozyten

Mastzellen

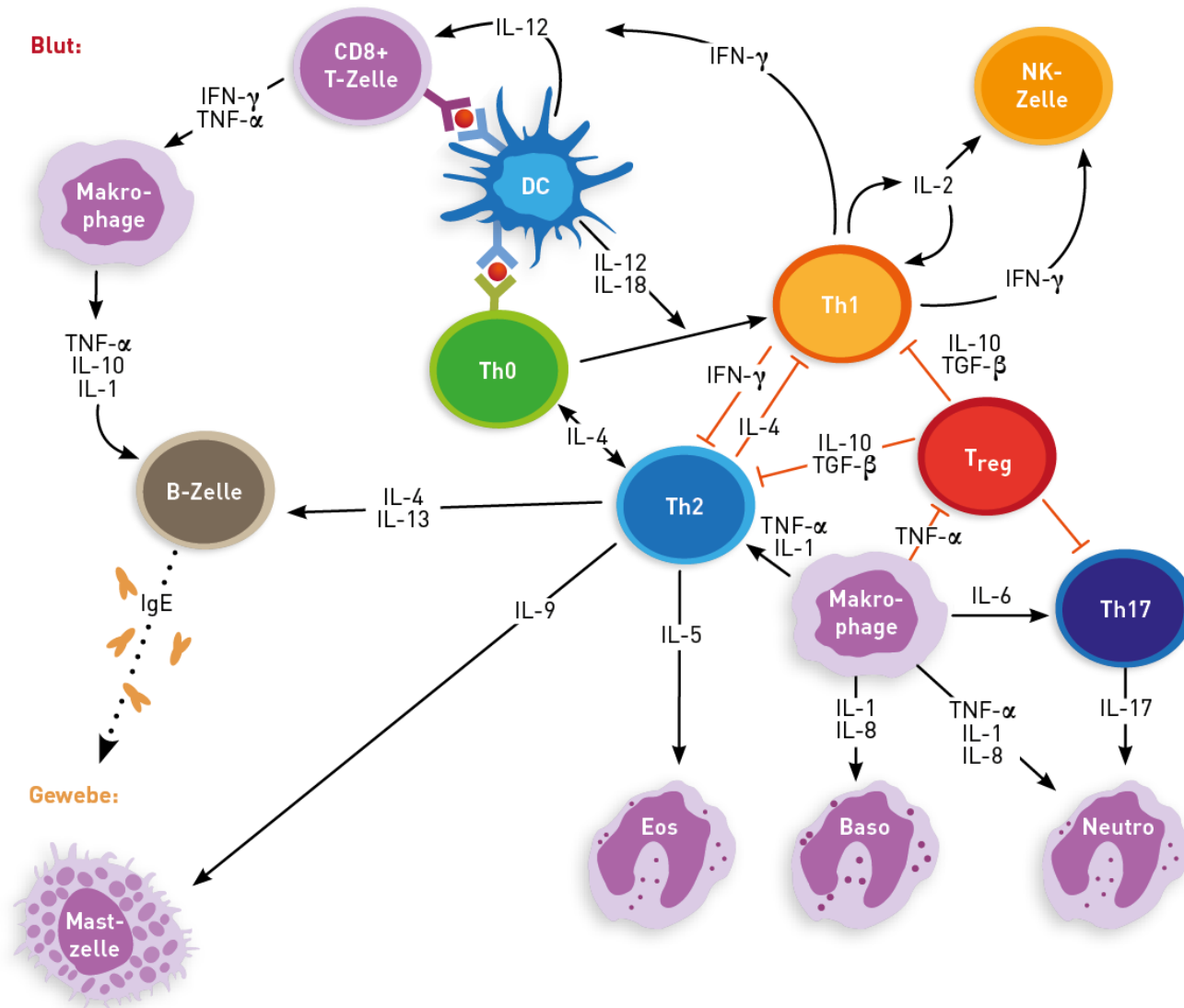
CD4+ TH2-Lymphozyten

CD4+CD25++CD127low-Treg-Zellen

CD8+CD28- suppressor. T-Zellen

B-Lymphozyten

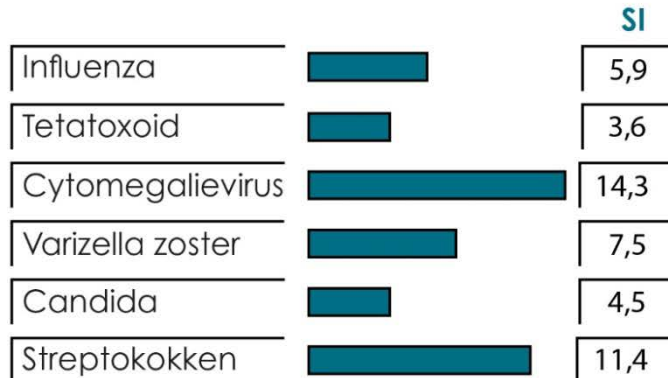
Die zentrale Zellen der Immunregulation sind CD4-Helferzellen !



Die Aktivierbarkeit der CD4-TH1-Helferzellen wird mit dem LTT auf Immunitätsantigene untersucht

Untersuchung / Material: **Lymphozytentransformationstest Immunfunktion**

Zelluläre Immunfunktion



Erläuterung der Testmethodik:

Der LTT-Test prüft die antigenspezifische Reaktivität der T-Helferlymphozyten. Dabei wird die Aktivierbarkeit (induzierter Proliferation) der Lymphozyten gemessen. Antigene Stimulantien sind Bestandteile von verbreiteten Infektionserregern oder Impfstoffen.

Da letzteres nur bei intakter Immunfunktion zu einer deutlichen Zellproliferation führen, kann an Hand des mittleren Funktionsindex auf die aktuelle Immunkompetenz geschlossen werden. Der Mittlere Funktionsindex sollte unter einer wirksamen Immunstimulation ansteigen.

Mittlerer Funktionsindex: 7,9

Aus dem Mittelwert der 6 antigenstimulierten Indizes errechnet sich der Mittlere Funktionsindex (siehe Feld darunter), der besser als die Einzelparameter zur Beurteilung und Verlaufskontrolle der Immunfunktion geeignet ist.

Normalwerte:	> 15 gute Immunfunktion	Leerwert (Negativkontrolle)	1154
	10 - 15 befriedigende Immunfunktion	Mitogenkontrolle (PWM)	75449 (Normalwert > 20000 cpm)
	<10 reduzierte Immunfunktion		
	< 7 deutlich reduzierte Immunfunktion		

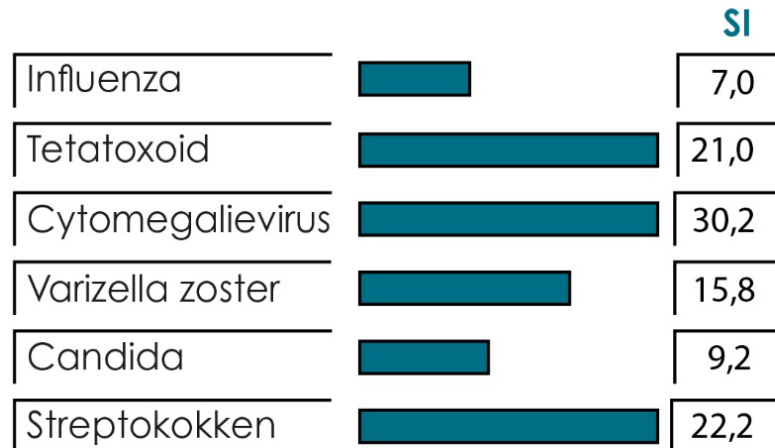
Nachweis einer reduzierten zellulären Immunfunktion, erkennbar am Mittleren Funktionsindex von nur 7,9. Aus der Sicht dieses Befundes wäre bei gleichzeitig vorhandener klinischer Indikation eine immunstimulierende Therapie indiziert. Unabhängig davon, wie die Immunstimulation erfolgt, kann der Therapieerfolg ca. 6-8 Wochen nach Therapiebeginn mit dem LTT kontrolliert werden. Im positiven Fall sollte der Mittlere Funktionsindex deutlich ansteigen. Der Zielwert sollte mindestens 15 sein.

Ohne intakte CD4-TH1-Helferzellfunktion ist keine intakte Immunkompetenz zytotoxischer CD8-Zellen und NK-Zellen zu erreichen

Befund nach erfolgreicher Immunstimulation

Untersuchung / Material: **Lymphozytentransformationstest Immunfunktion**

Zelluläre Immunfunktion



Erläuterung der Testmethodik:

Der LTT-Test prüft die antigenspezifische Reaktivität der T-Helferlymphozyten. Dabei wird die Aktivierbarkeit (induzierter Proliferation) der Lymphozyten gemessen. Antigene Stimulantien sind Bestandteile von verbreiteten Infektionserregern oder Impfstoffen.

Da letzteres nur bei intakter Immunfunktion zu einer deutlichen Zellproliferation führen, kann an Hand des mittleren Funktionsindex auf die aktuelle Immunkompetenz geschlossen werden. Der Mittlere Funktionsindex sollte unter einer wirksamen Immunstimulation ansteigen.

Mittlerer Funktionsindex: 17,6

Aus dem Mittelwert der 6 antigenstimulierten Indizes errechnet sich der Mittlere Funktionsindex (siehe Feld darunter), der besser als die Einzelparameter zur Beurteilung und Verlaufskontrolle der Immunfunktion geeignet ist.

Normalwerte:	> 15	gute Immunfunktion
	10 - 15	befriedigende Immunfunktion
	< 10	reduzierte Immunfunktion
	< 7	deutlich reduzierte Immunfunktion

Leerwert (Negativkontrolle)	1364
Mitogenkontrolle (PWM)	102066 (Normalwert > 20000 cpm)

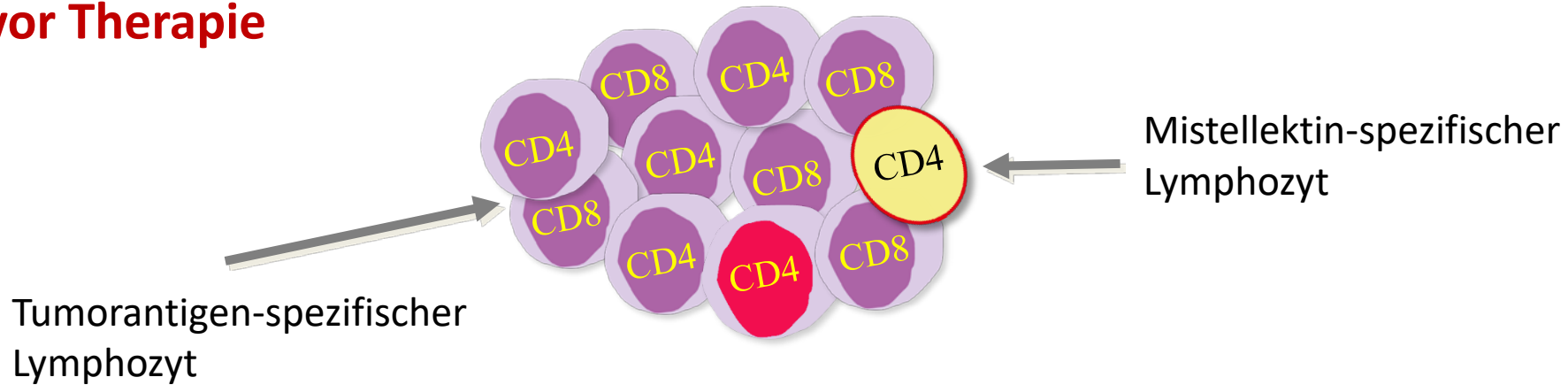
Im Vergleich zum Vorbefund hat sich die T-zelluläre Immunkompetenz verbessert, erkennbar am Anstieg des Mittleren Funktionsindex von 7,9 im Vorbefund 17,6.

Somit ergibt sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt kein Hinweis auf eine reduzierte zelluläre Immunkompetenz.

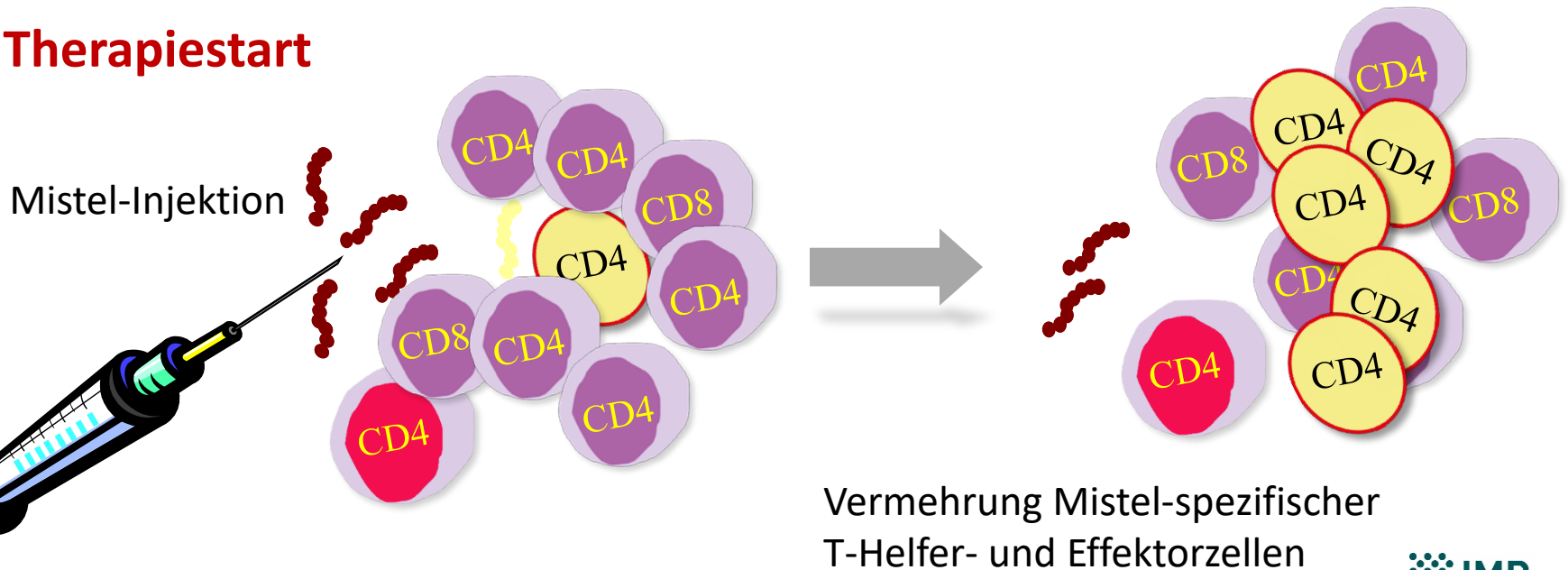
Die Untersuchung der Lymphozytenfunktion ist GKV-Kassenleistung !

Was bedeutet (immunogene) Immunstimulation?

vor Therapie



Therapiestart



Immunologic Effector Mechanisms of a Standardized Mistletoe Extract on the Function of Human Monocytes and Lymphocytes *in vitro*, *ex vivo*, and *in vivo*

LUCIE HEINZERLING,^{1,3} VOLKER VON BAEHR,^{1,2} CHRISTA LIEBENTHAL,¹
RÜDIGER VON BAEHR,² and HANS-DIETER VOLK¹

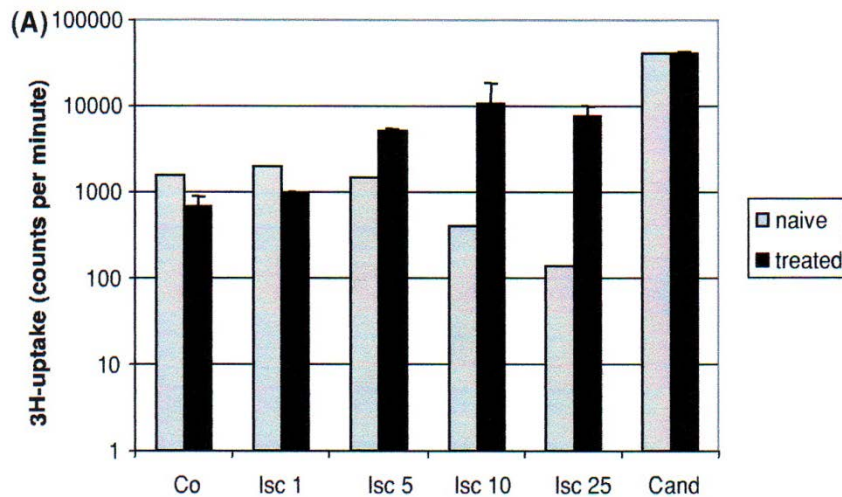


Fig. 4. Iscador stimulates proliferation in treated individuals but not in mistletoe naïve individuals. (A) Stimulation indices of MNC culture from naïve controls compared to Iscador-treated patients after stimulation with Iscador at different concentrations (1, 5, 10, 25, 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$) and candidine (Cand) as recall antigen. Means of three individuals after 5 days MNC culture \pm SD. (B) An Iscador-induced release of IFN- γ could be observed after 4 day stimulation of MNC of five therapy beginners with Iscador 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ on days 6 and 42 after start of therapy.

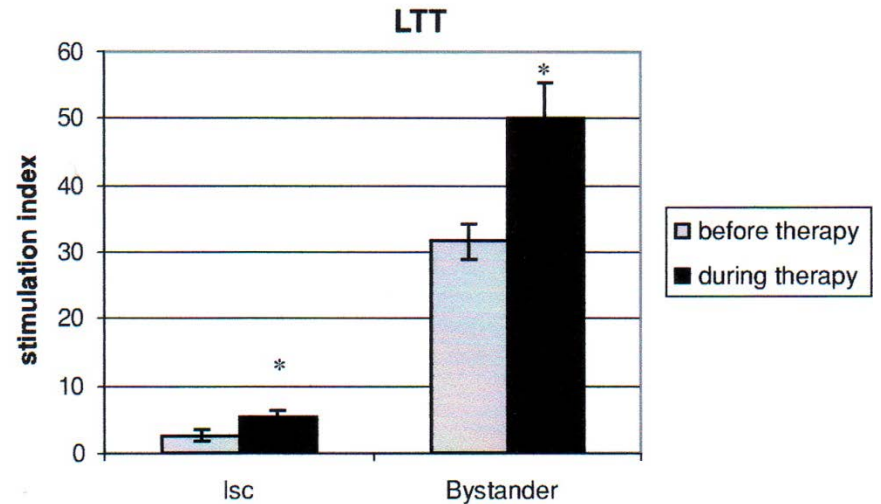
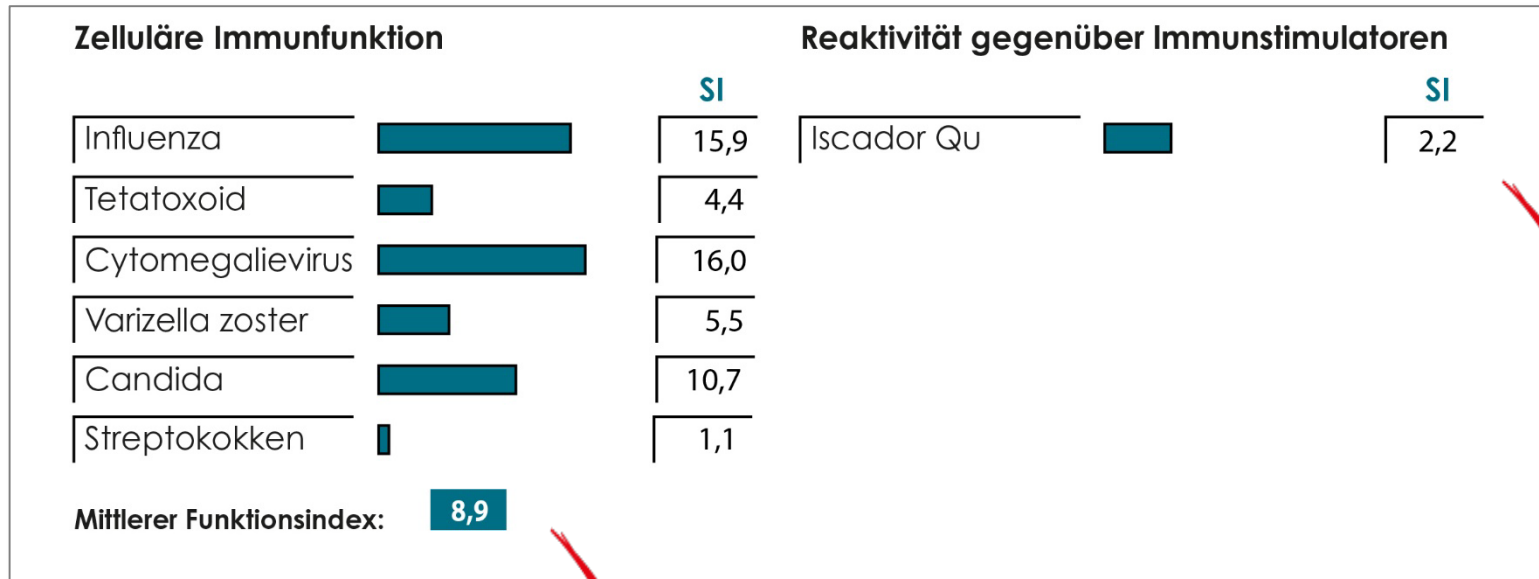
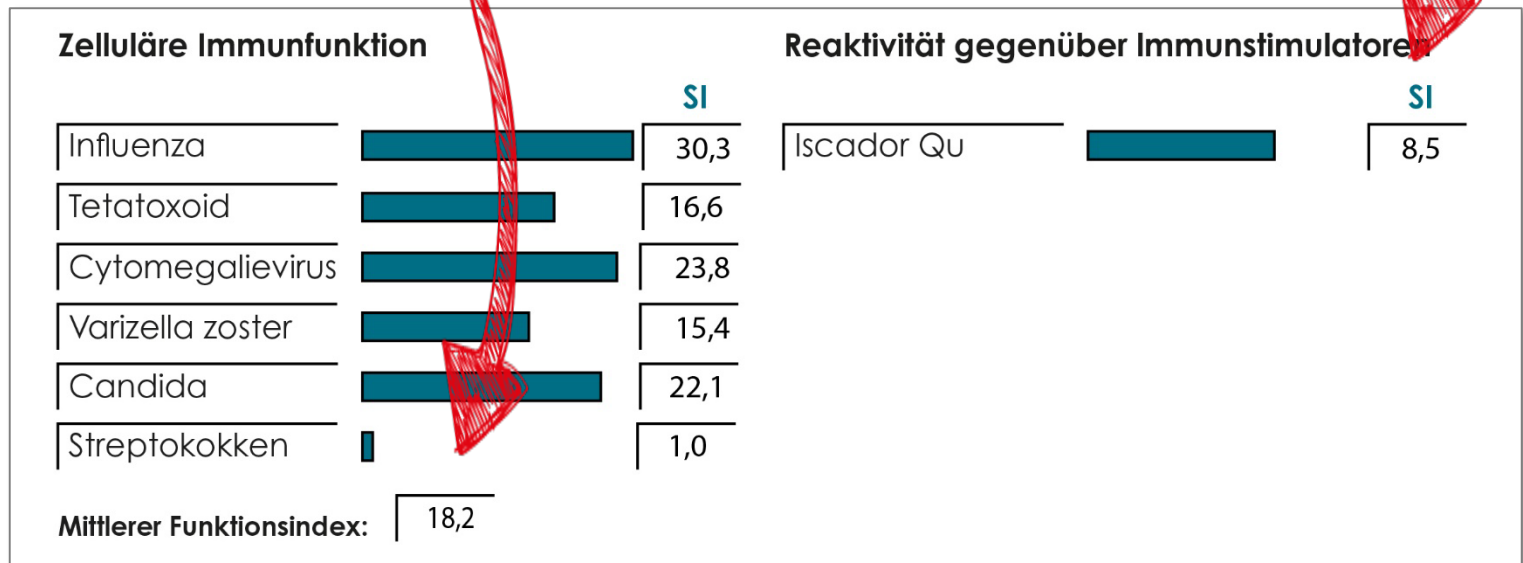


Fig. 6. Therapy with Iscador stimulates lymphocyte proliferation upon stimulation with Iscador but also with recall antigens in cancer patients. Fifteen patients were treated for 6 up to 13 weeks with at least 1 mg of Iscador. Stimulation of MNC culture (lymphocyte transformation test, LTT) was performed with Iscador (Isc, 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) and as recall antigens candidine, tetanus toxoid, and purified protein derivate. The mean stimulation index of the three recall antigens is depicted (Mean \pm SD; * $p < 0.05$).

vor Therapie



nach 6 Wochen Iscador Qu





Im Immunprofil ist allenfalls Immunaktivierung, nicht aber verbesserte Immunfunktion zu erfassen !

Vor Therapie

Durchflusszytometrische Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen aus EDTA-Blut

		Normwerte		Normwerte
Leukozyten	7166 / μ l	4000 - 10000		
Lymphozyten	1734 / μ l	1100 - 4000	24 %	20 - 40
Monozyten	989 / μ l	140 - 800	14 %	2 - 14
Granulozyten	4443 / μ l	2400 - 7400	62 %	42 - 75
T-Zellen	1010 / μ l	920 - 2580	58 %	61 - 84
CD45RA+ naive T-Zellen	506 / μ l	300 - 1300	50,1 %	30 - 63
CD45RA- memory T-Zellen	453 / μ l	300 - 1600	44,8 %	37 - 70
CD4-Helfer	491 / μ l	550 - 1460	28 %	32 - 60
CD45RA+ naive			42 %	19 - 58
CD31+			57 %	> 49
CD25++/CD127-Treg's	36 / μ l	35 - 120	7,4 %	4 - 10
CD8-Lymph.	448 / μ l	280 - 930	26 %	23 - 40
CD8+/CD28+ (zytotox.)	275 / μ l	130 - 450	61,3 %	57 - 94
CD8+/CD28- (regulativ)	143 / μ l	20 - 300	32 %	6 - 43
CD4/CD8-Ratio	1,1	1 - 3		
CD4+/CD8+T-Zellen	2 / μ l	<100	0,1 %	< 5
B-Zellen	199 / μ l	120 - 630	12 %	7 - 21
NK-Zellen	408 / μ l	210 - 740	24 %	10 - 30
Aktivierte NK-Zellen	78 / μ l	<40	19,2 %	< 17
CD3/HLADR	59 / μ l	<230	3 %	< 11
CD3/CD25	622 / μ l	<230	36 %	< 18

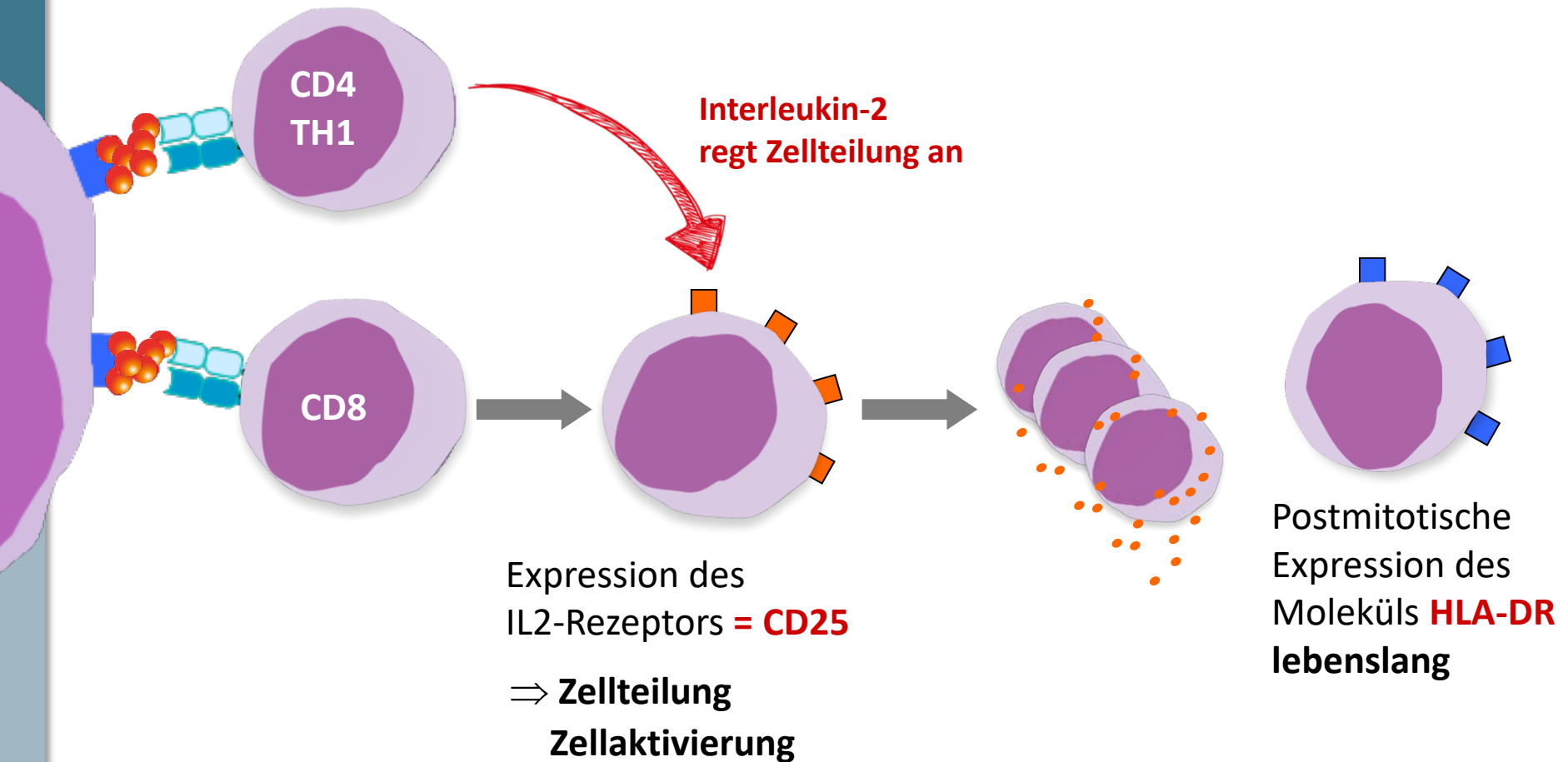
Nach Therapie

	Normwerte	
5780 / μ l	4000 - 10000	
1335 / μ l	1100 - 4000	23 %
566 / μ l	140 - 800	10 %
3878 / μ l	2400 - 7400	67 %
898 / μ l	920 - 2580	67 %
405 / μ l	300 - 1300	45,1 %
468 / μ l	300 - 1600	52,1 %
369 / μ l	550 - 1460	28 %
		39 %
		59 %
58 / μ l	35 - 120	15,8 %
360 / μ l	280 - 930	27 %
195 / μ l	130 - 450	54,1 %
152 / μ l	20 - 300	42,1 %
1,02	1 - 3	
4 / μ l	<100	0,3 %
226 / μ l	120 - 630	17 %
210 / μ l	210 - 740	16 %
13 / μ l	<40	6,3 %
164 / μ l	<230	12 % 
305 / μ l	<230	23 % 

Vor Therapie

Nach Therapie

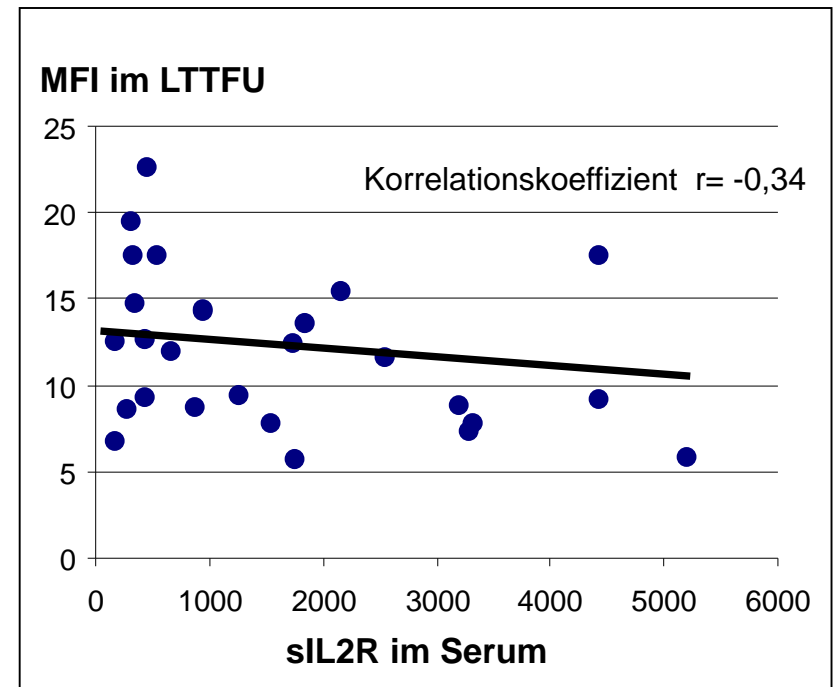
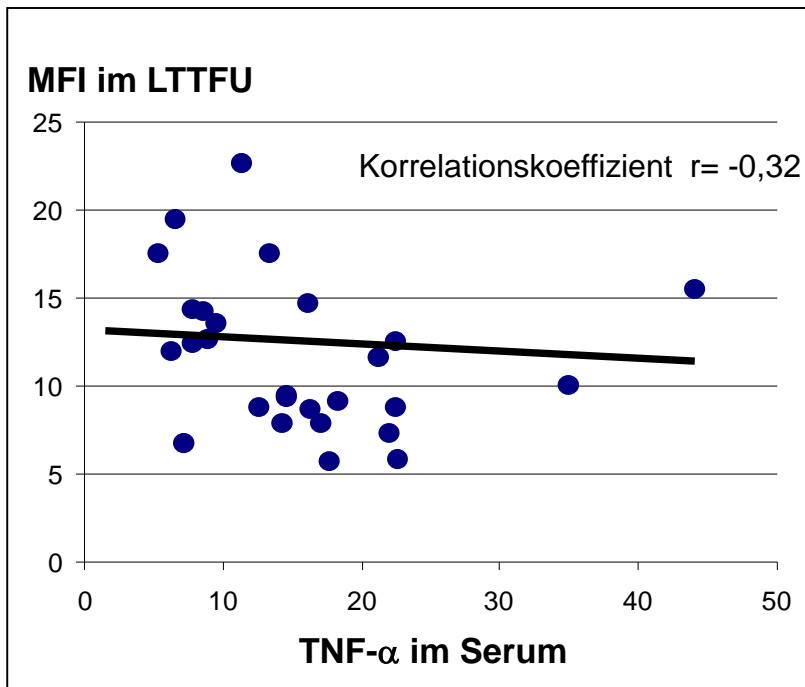
CD3/HLADR	59 / μ l	<230	3 %	< 11	164 / μ l	<230	12 %	↑
CD3/CD25	622 / μ l	<230	36 %	< 18	305 / μ l	<230	23 %	↓



Immunaktivierung bedeutet nicht automatisch, dass sich auch die Immunkompetenz verbessert hat !

Der Anstieg von TNF- α und sIL2R im Serum ist tendentiell eher mit schlechterer T-Zellfunktion assoziiert

27 Patienten (34-82 Jahre, mean 62 Jahre) mit soliden Tumoren



Typischer Befund einer Über-Immunistimulation

		Normwerte		Normwerte
Leukozyten	7400 / μ l	3900 - 10200		
Lymphozyten	1110 / μ l	1100 - 4500	15 %	20 - 44
Monozyten	518 / μ l	100 - 900	7 %	2 - 9,5
Granulozyten	5772 / μ l	2400 - 7400	78 %	42 - 75
Immunkompetenz				
T-Zellen	1010 / μ l	920 - 2580	91 %	61 - 84
B-Zellen	33 / μ l	120 - 630	3 %	7 - 21
NK-Zellen	56 / μ l	210 - 740	5 %	10 - 30
CD4+ T-Helferzellen	343 / μ l	550 - 1460	31 %	32 - 60
CD8+ T-Zellen	646 / μ l	280 - 930	58 %	23 - 40
naive T-Zellen (CD45RA+)	333 / μ l	300 - 1200	33 %	30 - 63
Thymusreserve (CD31+)			45 %	> 49
Immunaktivierung				
CD4/CD8-Ratio	0,53	1 - 3		
aktivierte T-Zellen (HLA-DR+)	400 / μ l	<230	36 %	< 11
präaktivierte T-Zellen (CD25+)	189 / μ l	<230	17 %	< 18
memory T-Zellen (CD45RA-)	677 / μ l	300 - 1300	67 %	37 - 70
CD8+/CD28+ (zytotoxisch)	194 / μ l	238 - 448	30 %	49 - 73
aktivierte NK-Zellen	1 / μ l	<40	2 %	< 17
CD4+/CD8+ T-Zellen			1,3 %	< 5
Immuntoleranz				
Treg (CD4+/CD25++/CD127low)	36 / μ l	35 - 120	10,5 %	4 - 10
Anteil CD39+ Treg			63 %	< 54
CD8+/CD28- (regulatorisch)	453 / μ l	100 - 370	70 %	26 - 51
CD8/CD28-Ratio	0,43	1 - 2,8		

Immunkompetenz: reduziert - CD4-Zellen, B- und NK-Zellen vermindert, Thymusreserve (CD31+) vermindert
 Immunaktivierung: deutliche Zeichen - erhöhte HLA-DR+ aktivierte T-Zellen (36%), inverse CD4/CD8-Ratio
 Immuntoleranz: erhöht - Treg-Zellen mit 10,5 erhöht, hoher Anteil an CD39+ Treg (63%), CD8/CD28-Ratio mit 0,43 vermindert.

Welche Immunzellen sollen aktiviert werden?

Spezifisches Immunsystem

(erworben, lernfähig)

CD4+ TH1-Lymphozyten

CD8+ CD28+ zytotox. Zellen

Unspezifisches Immunsystem

(angeboren, nicht lernfähig)

Monozyten

→ **Gewebemakrophagen**

Antigenpräsentierende Zellen

Neutrophile Granulozyten

Natürliche Killerzellen

Was möchte man nicht aktivieren ?

Eosinophile Granulozyten

Mastzellen

CD4+ TH2-Lymphozyten

CD4+CD25++CD127^{low}-T_{reg}-Zellen

CD8+CD28- suppressor. T-Zellen

B-Lymphozyten

Vor allem beim Tumorpatienten ist die intakte Funktion der Natürlichen Killerzellen wichtig.

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
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	12.7	%	> 17
Apoptose-Rate-IL2-stimuliert	31.7	%	

Interpretation

Die NK-Zellfunktion ist vermindert. Eine immunstimulierende Therapie ist aus der Sicht dieses Befundes indiziert. Durch Stimulation der NK-Zellen mit Interleukin-2 lässt sich die NK-Zellfunktion signifikant verbessern. Dieses zeigt an, dass durch eine therapeutische Immunstimulation eine Rekonstitution der NK-Zellfunktion möglich ist.

Die Zahl der NK-Zellen im Blut ist (fast) ohne Bedeutung

Immunkompetenz				
T-Zellen	1010 / μ l	920 - 2580	91 %	61 - 84
B-Zellen	33 / μ l	120 - 630	3 %	7 - 21
NK-Zellen	56 / μ l	210 - 740	5 %	10 - 30
CD4+ T-Helferzellen	343 / μ l	550 - 1460	31 %	32 - 60
CD8+ T-Zellen	646 / μ l	280 - 930	58 %	23 - 40

Weil aktivierte NK-Zellen häufig sogar die Blutbahn verlassen, kann die NK-Zellzahl im Blut sogar abfallen bei erfolgreicher Therapie

Die Funktion der Natürlichen Killerzellen kann unter der Immunstimulation aber auch abfallen !

Vor Therapie: Gute NK-Zellfunktion

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.

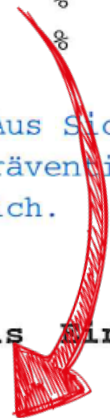
Die Tumorzell-Apoptoserate kennzeichnet die aktuelle NK-Zellfunktion des Patienten. Der Wert für die Apoptoserate-IL2-stimuliert gibt die zusätzliche Stimulierbarkeit der NK-Zellen an.

Tumorzell-Apoptose-Rate	44.1	%	> 17
Apoptose-Rate-IL2-stimuliert	63.7	%	

Interpretation

Es zeigt sich eine sehr gute NK-Zellfunktion. Aus Sicht dieses Befundes ist eine therapeutische oder präventive Immunstimulation der NK-Zellen nicht erforderlich.

**Nach 8 Wochen Therapie:
Abfall der NK-Zellfunktion !!!**

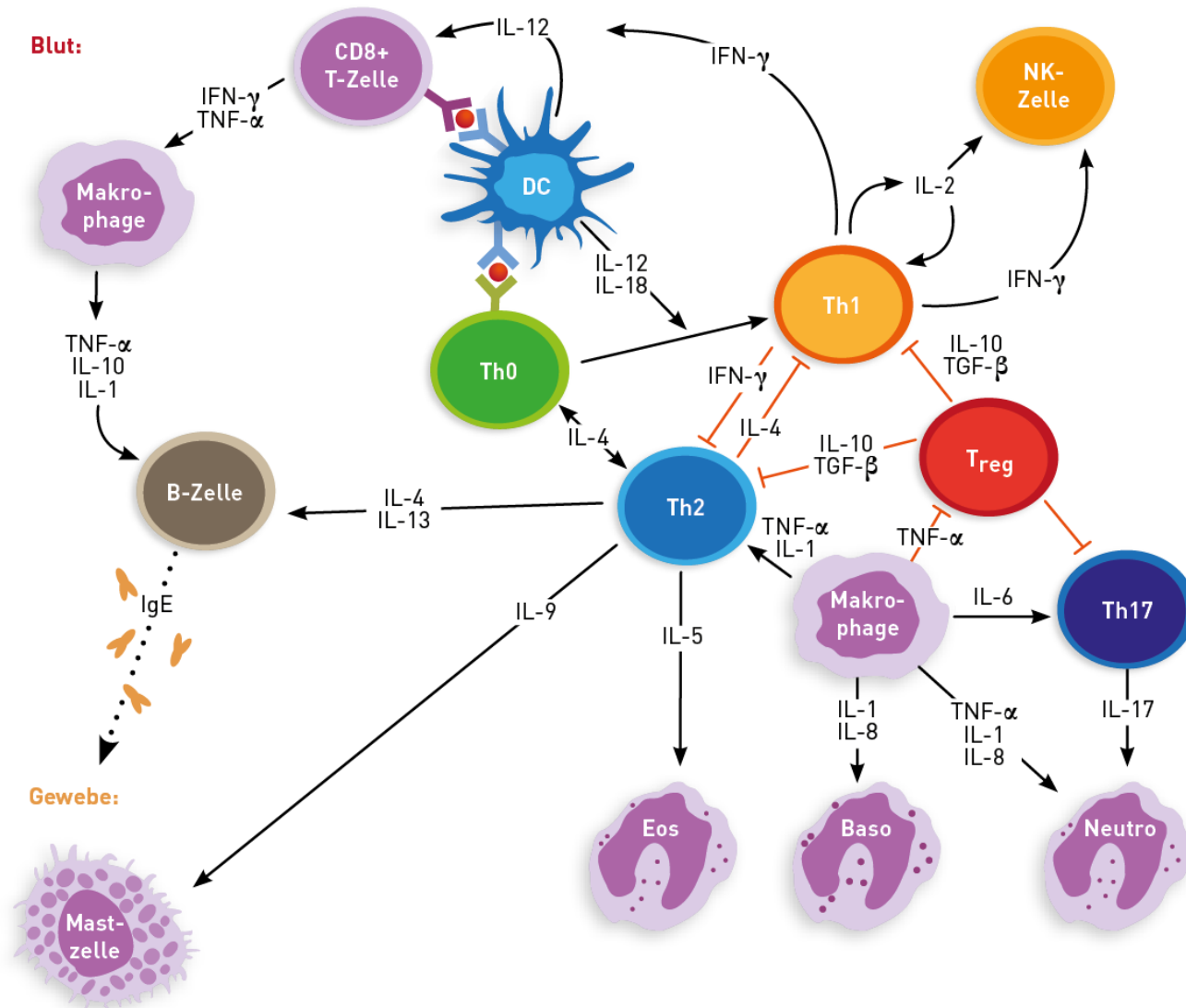


Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
NK-Zell-Zytotoxizitätstest			
Tumorzell-Apoptose-Rate	11.9	%	> 17
Apoptose-Rate-IL2-stimuliert	32.6	%	

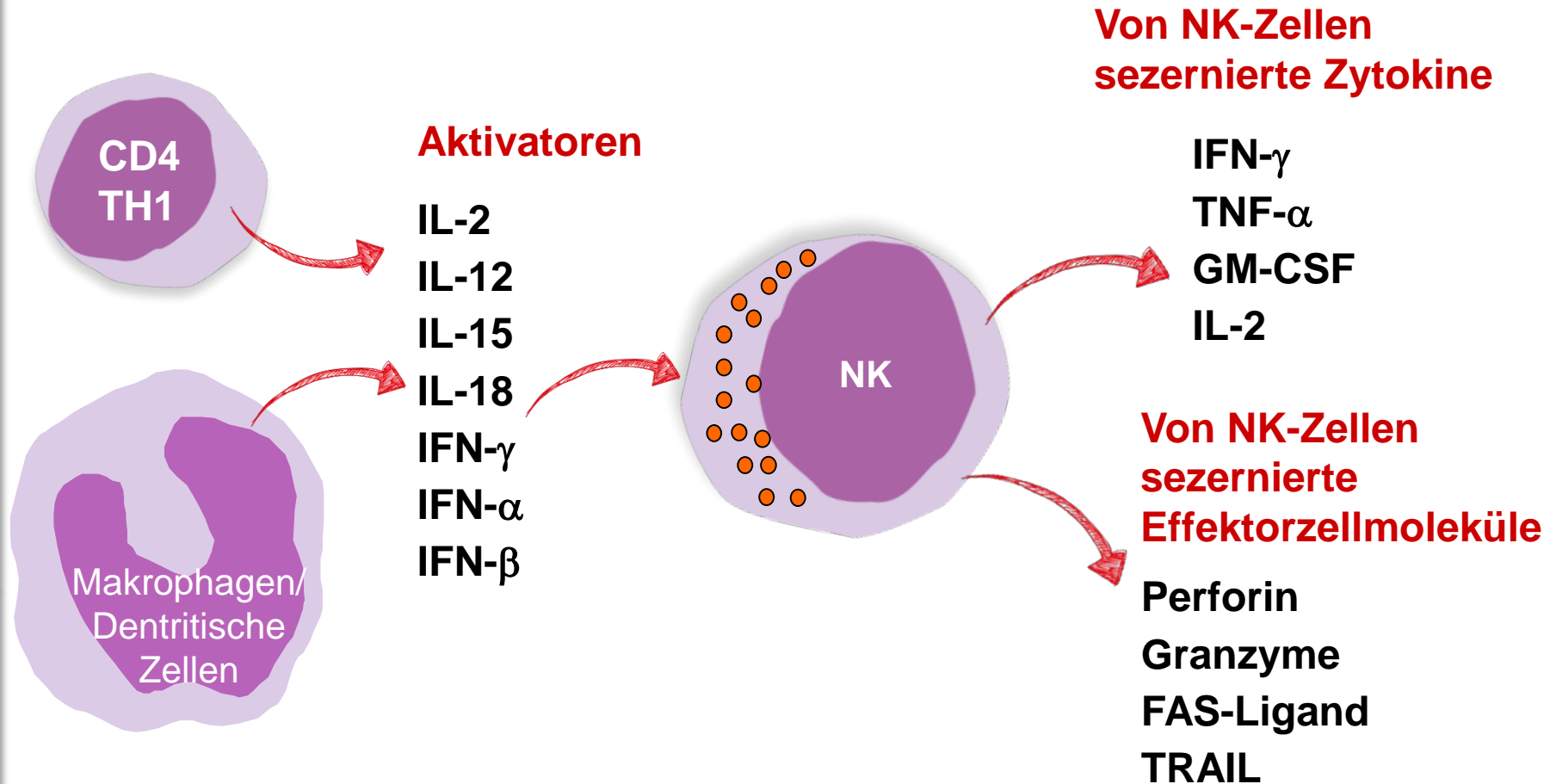
Konsequenz: Therapie , Kontrolle der TH1/TH2-Balance und Rekonstitution der CD4-Helferzellen

Änderung Therapieregime mit kurzfristigen Kontrollen der NK-Zellfunktion

Die NK-Zellen „hängen am Tropf“ der TH1-Lymphozyten



Auch für die NK-Zellen ist eine intakte Funktion der CD4+ T-Helferzellen essentiell



... und es sollte eine TH2-Dominanz in Richtung TH1 „verschoben“ werden

Untersuchung

Ergebnis Einheit

Referenzbereich

TH1/TH2 - Balance

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

IFN-g (TH1)	440	pg/ml	374 - 1660
IL-4 (TH2)	355	pg/ml	40 - 198
TH1/TH2 Ratio	1.24		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-Induktoren können in vitro vorselektiert werden !

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich*
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. Die Ergebnisse für die dargestellten Analysen sind die durch die Testantigene induzierten Zytokine abzüglich der Basalwerte.			
IFN g-Basal	< 3.2	pg/ml	
IL 10-Basal	< 3.2	pg/ml	
IFN g-Antigen 1	<0.1	pg/ml	< 0.2
IL 10-Antigen 1	<0.1	pg/ml	< 10.0
<i>Boswellia serrata</i>			
IFN g-Antigen 2	22.4	pg/ml	< 0.2
IL 10-Antigen 2	63.2	pg/ml	< 10.0
<i>Utilin</i>			
IFN g-Antigen 3	<0.1	pg/ml	< 0.2
IL 10-Antigen 3	<0.1	pg/ml	< 10.0
<i>Latensin</i>			
IFN g-Antigen 4	322	pg/ml	< 0.2
IL 10-Antigen 4	14.5	pg/ml	< 10.0
<i>Bronchovaxom</i>			
IFN g-Antigen 5	<0.1	pg/ml	< 0.2
IL 10-Antigen 5	433	pg/ml	< 10.0
<i>Shiitake</i>			

Interpretation

Bronchovaxom und Utilin zeigen eine Stimulation der TH1-Lymphozyten wobei beim Bronchovaxom die TH1-Dominanz stärker ausgeprägt ist. Shiitake zeigt nur eine Induktion des antientzündlich wirksamen IL-10. Die beiden anderen Präparate haben in vitro keinen Effekt auf die T-Lymphozyten.

Für diese Aussage stellt aber auch die Präparate-induzierte Proliferation einen guten „Nährungswert“ dar

Untersuchung / Material: **Lymphozytentransformationstest Immunstimulation**

Zelluläre Immunfunktion

	SI
Influenza	14,2
Tetatoxoid	3,9
Cytomegalievirus	23,0
Varizella zoster	4,6
Candida	10,7
Streptokokken	1,0

Mittlerer Funktionsindex: **9,6**

Reaktivität gegenüber Immunstimulationen

	SI
Thymusextrakt	2,5
Iscador M	17,0
Iscador P	3,8
Helixor A	1,0
Colostrum	20,2
Bronchovaxon	1,0

... weil an der in vitro-stimulierten Zellproliferation überwiegend CD4+ TH1-Lymphozyten beteiligt sind

Untersuchung

Ergebnis Einheit

Referenzbereich

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

12.7

%

> 17

Apoptose-Rate-IL2-stimuliert

31.7

%

Interpretation

Die NK-Zellfunktion ist vermindert. Eine immunstimulierende Therapie ist aus der Sicht dieses Befundes indiziert. Durch Stimulation der NK-Zellen mit Interleukin-2 lässt sich die NK-Zellfunktion signifikant verbessern. Dieses zeigt an, dass durch eine therapeutische Immunstimulation eine Rekonstitution der NK-Zellfunktion möglich ist.

Lässt sich mit einem Labortest seriös vorhersagen, welche Präparate die NK-Zellen eines individuellen Patienten aktivieren können?

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich*
NK-Zell-Modulatorstest			
Es wird die Aktivierbarkeit von NK-Zellen nach Inkubation mit Immunmodulatoren anhand der induzierten Expression des NK-Zell-Aktivierungsmarkers CD69 auf der Zelloberfläche bestimmt.			
Basalwert	4.1	%	Negativkontrolle
Mitogen-Aktivierung	95.8	%	Positivkontrolle
Modulator 1	15.1	%	
Biobran			
Modulator 2	4.8	%	
Procurmin			
Modulator 3	12.6	%	
Latensin			
Modulator 4	4.2	%	
Shiitake			

Biobran und Latensin zeigen einen deutlichen aktivierenden Effekt auf die Natürlichen Killerzellen der Patientin. Die anderen beiden Präparate sind ohne Effekt.

In diesem Fall zeigen Biobran und Latensin einen deutlichen NK-Zell-aktivierenden Effekt

Welche Immunzellen sollen aktiviert werden?

Spezifisches Immunsystem

(erworben, lernfähig)

CD4+ TH1-Lymphozyten

CD8+ CD28+ zytotox. Zellen

Unspezifisches Immunsystem

(angeboren, nicht lernfähig)

Monozyten

→ **Gewebemakrophagen**

Antigenpräsentierende Zellen

Neutrophile Granulozyten

Natürliche Killerzellen

Was möchte man nicht aktivieren ?

Eosinophile Granulozyten

Mastzellen

CD4+ TH2-Lymphozyten

CD4+CD25++CD127^{low}-Treg-Zellen

CD8+CD28- suppressor. T-Zellen

B-Lymphozyten

Oft vernachlässigt: Die Granulozytenfunktion

Phagozytostest Granulozyten			
E.coli-Phagozytose	85.8	% pos.	> 84
Oxidativer Burst Granulozyten			
Freisetzung von reaktiven Sauerstoffmetaboliten nach Stimulation. (Heparin-Blut)			
Burst-positive Zellen	91.4	%	> 90
Burst-Aktivität	156	mean	400 - 1000

Interpretation

Der normale prozentuale Anteil an neutrophilen Granulozyten die zur Phagozytose und zum Respiratory Burst in der Lage sind, schließt einen signifikanten Immundefekt sicher aus.

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.

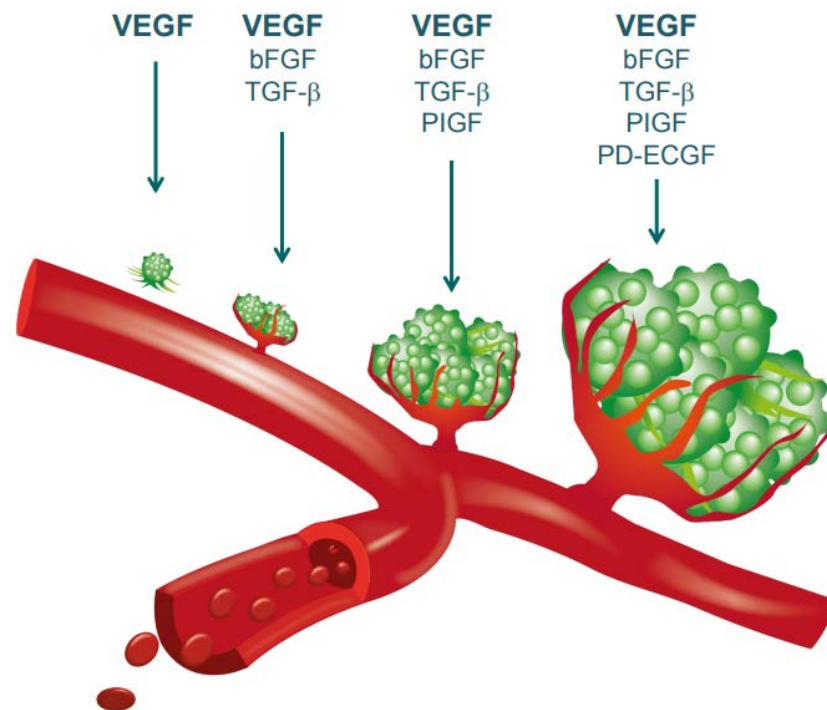
Untersuchung der Granulozytenfunktion ist GKV-Kassenleistung !

**Gibt es humorale Indikatoren
für ein Versagen
immunologisch-stimulierender
Therapiemaßnahmen ?**

**Gibt es humorale Indikatoren für ein
Versagen immunologisch-stimulierender
Therapiemassnahmen ?**

Vascular endothelial growth factor (VEGF)

- induziert im Tumor Gefäßneubildung und fördert Metastasierung
- schützt Endothelzellen vor Apoptose
- aktiviert sekundäre Wachstumsfaktoren:
 - basic fibroblast growth factor (bFGF)
 - transforming growth factor beta (TGF β)
 - placental growth factor (PIGF)
 - platelet-derived endothelial cell growth factor (PD-ECGF)



Höhere VEGF-Blutspiegel gehen mit einer schlechteren Prognose einher

**Circulating Levels of VEGF and CXCL1
Are Predictive of Metastatic
Organotropism in Patients with
Colorectal Cancer**

Anticancer Res September 2017 37 (9)
4867-4871

Höhere VEGF-Blutspiegel gehen mit einer schlechteren Prognose einher

Prognostic impact of blood and urinary angiogenic factor levels at diagnosis and during treatment in patients with osteosarcoma: a prospective study

[Marie-Dominique Tabone](#) ✉, [Laurence Brugières](#), [Sophie Piperno-Neumann](#), [Marie-Ange Selva](#), [Perrine Marec-Bérard](#), [Hélène Pacquement](#), [Cyril Lervat](#), [Nadège Corradini](#), [Jean-Claude Gentet](#), [Rémy Couderc](#), [Aurélie Chevance](#), [Céline Mahier-Ait Oukhatar](#), [Natacha Entz-Werle](#), [Jean-Yves Blay](#) and [Marie-Cecile Le Deley](#)

BMC Cancer 2017 17:419

Höhere VEGF-Blutspiegel gehen mit einer schlechteren Prognose einher

Research Article

Prognostic Significance of VEGF after Twenty-Year Follow-up in a Randomized Trial of Fenretinide in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer

Matteo Puntoni¹, Marilena Petrera², Sara Campora², Elsa Garrone³, Carlotta Defferrari², Rosalba Torrisi⁴, Harriet Johansson⁵, Silvia Bruno⁶, Antonio Curotto⁷, and Andrea DeCensi^{2,8,9}

Höhere VEGF-Blutspiegel gehen mit einer schlechteren Prognose einher

Clinical significance of preoperative serum vascular endothelial growth factor, interleukin-6, and C-reactive protein level in colorectal cancer

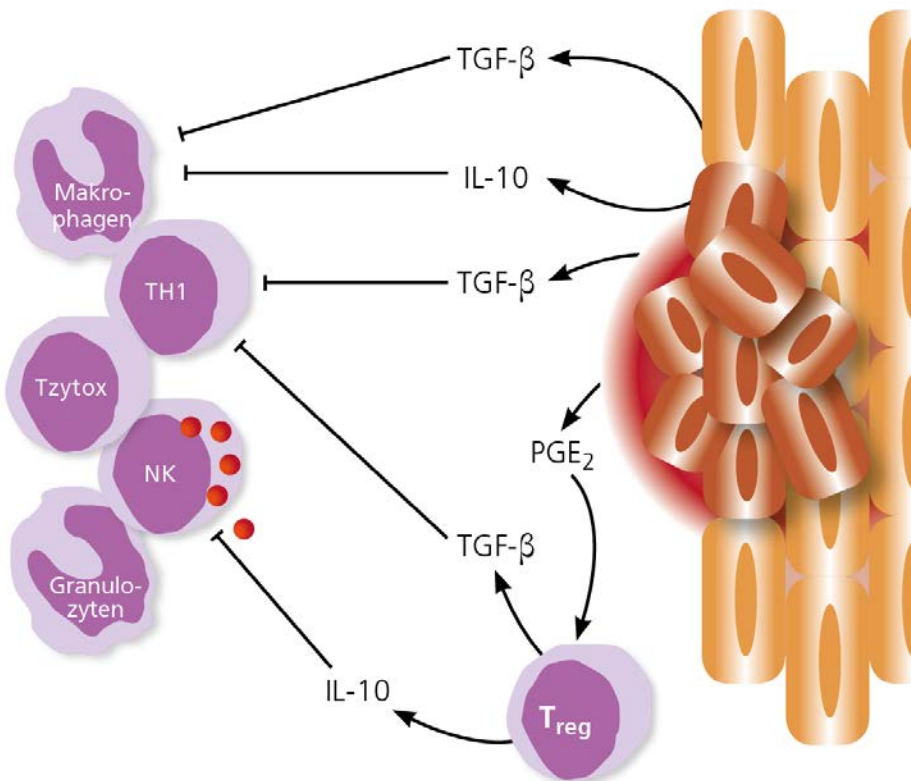
[Kyung A Kwon](#), [Sung Hyun Kim](#), [Sung Yong Oh](#), [Suee Lee](#), [Jin-Yeong Han](#), [Kyeong Hee Kim](#), [Ri Young Goh](#), [Hong Jo Choi](#), [Ki Jae Park](#), [Mee Sook Roh](#), [Hyo-Jin Kim](#), [Hyuk-Chan Kwon](#) ✉ and [Jong Hoon Lee](#) †

†Contributed equally

BMC Cancer 2010 **10**:203

Transforming Growth Factor beta (TGF- β)

- vornehmlich antientzündlich wirkendes Zytokin
- Quelle: Monozyten, Makrophagen, regulatorische T-Lymphozyten, Tumorzellen
- antientzündliche Wirkung auf Makrophagen, Hemmung von TH1-Effektorzellen
→ Verhinderung von Autoimmunität aber Förderung eines Tumorzellwachstums
- Förderung der Entwicklung von TH2-Zellen
- Förderung der Fibrosierung und der Neoangiogenese



Höhere TGF- β -Blutspiegel gehen mit einer schlechteren Prognose einher

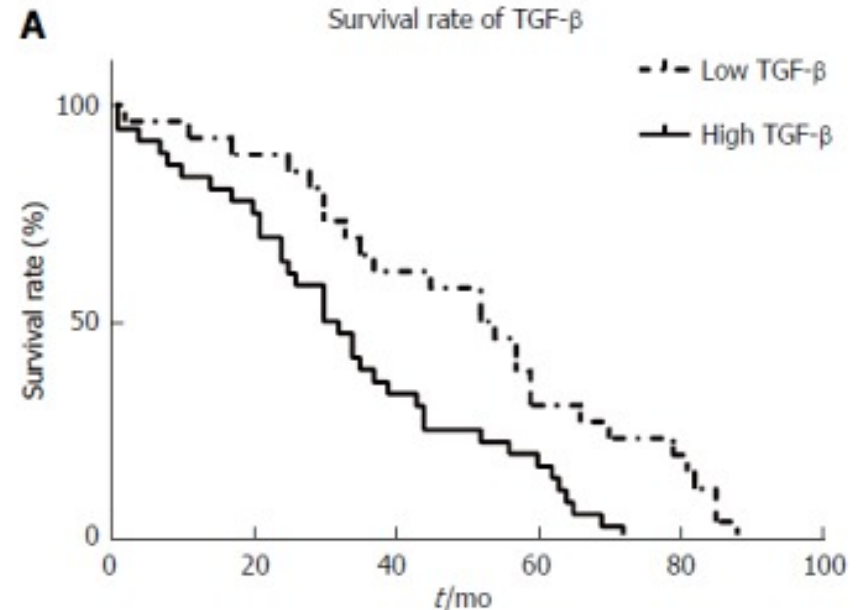
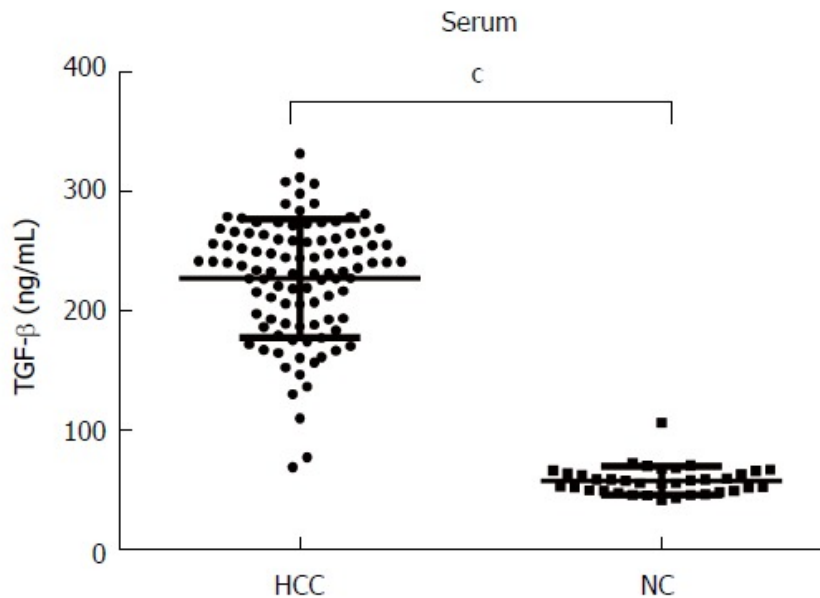
- Zu X et al. Transforming growth factor- β signaling in tumor initiation, progression and therapy in **breast cancer**: an update. Cell Tissue Res. 2011
- An Y et al. Transforming growth factor- β and peripheral regulatory cells are negatively correlated with the overall survival of **hepatocellular carcinoma**. World J Gastroenterol. 2018 ;24:2733-2740
- Pardali K, Moustakas A. Et al. Actions of TGF-beta as tumor suppressor and prometastatic factor in human **cancer**. Biochim Biophys Acta. 2007;1775:21-62
- Jakowlew SB. Transforming growth factor-beta in **cancer and metastasis**. Cancer Metastasis Rev. 2006; 25: 435-57.
- Lin Y et al. Research Group on Prevention of Gastric Cancer. Serum levels of transforming growth factor beta1 are significantly correlated with venous invasion in patients with **gastric cancer**. J Gastroenterol Hepatol. 2006;21:432-7.
- Lin Y et al. Serum transforming growth factor beta1 levels and **pancreatic cancer** risk: a nested case-control study. Cancer Causes Control. 2006;17:1077-82.
- Sheen-Chen SM et al. Serum levels of transforming growth factor beta1 in patients with **breast cancer**. Arch Surg. 2001; 136:937-40.
- Shim KS et al. Increased serum levels of transforming growth factor alpha in patients with **colorectal cancer**. Dis Colon Rectum. 1998; 41: 219-24.

Höhere TGF- β -Blutspiegel gehen mit einer schlechteren Prognose einher

An Y et al.

Transforming growth factor- β and peripheral regulatory cells are negatively correlated with the overall survival of hepatocellular carcinoma.

World J Gastroenterol. 2018 ;24:2733-2740





Unter immunstimulierender
Therapie sollten
VEGF und TGF- β
nicht ansteigen

Zusammenfassung

Immunrestauration geht vor Immunstimulation

- Vollblutmineralstoffstatus
- Glutathion intrazellulär
- B-Vitamine (bioaktiv bestimmt)

Die Immunstimulation erfolgt meist über den Bystandereffekt. Das birgt die Gefahr der Überstimulation (Richtige Indikationsstellung !)

Der Effekt einer immunstimulierenden Therapie sollte deshalb kontrolliert werden

- LTT-Immunkfunktion
- NK-Zell-Funktionstest
- Granulozyten-Funktionstest (v.a. Respiratory Burst)

Immunaktivierung heißt nicht zwingend, dass dadurch auch die Immunkfunktion verbessert wird !