

Monika Christine Rau
Dr.med.

Untersuchungen zur Differenzierung rheumatisch-entzündlicher Systemerkrankungen anhand des Zytokinexpressionsmusters

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Hanns-Martin Lorenz

Die zeitnahe zuverlässige Differentialdiagnose bei Patienten mit einem akuten Entzündungszustand stellt häufig eine große Herausforderung im klinischen Alltag dar. Dabei ist vor allem die Unterscheidung zwischen einem septischen Entzündungszustand und einem hochakuten rheumatischen Entzündungszustand wie bei der akuten Form des M.Still des Erwachsenen (AOSD) bisher oft schwierig. Derzeit stehen keine Biomarker zur Verfügung, mit deren Hilfe eine schnelle Differenzierung möglich wäre. Der M.Still ist eine seltene entzündlich-rheumatische Systemerkrankung, die sich in der akuten Phase mit intermittierendem Fieber, Arthralgien/Arthritiden und einem krankheitstypischen Exanthem manifestiert und eine rasche immunosuppressive Therapie benötigt. Eine Entzündungskonstellation mit Pleura- und Perikardergüssen und pathologischen Organzuständen (Nieren-versagen, Schocklunge, Schockleber, Herzbeteiligung) können aber auch im Rahmen einer Sepsis auftreten und sind nicht immer sicher von einem M.Still abzugrenzen.

Die Krankheitsaktivität des AOSD lässt sich klinisch anhand eines modifizierten Aktivitätsscore nach Pouchot bestimmen. In unseren Untersuchungen zeigt der modifizierte Pouchot-Aktivitätsscore bei Patienten mit einer bekannten Grund-erkrankung eine statistisch signifikante Differenzierung der Patienten mit aAOSD und cAOSD sowie der Patienten mit aAOSD und Sepsis.

In unserer Arbeit wurde eine Analyse des Zytokinmusters für eine Bestätigung der Diagnose untersucht. Bei 6 Patienten mit aAOSD, 6 Patienten mit cAOSD, 8 Patienten mit einer Sepsis und 7 Probanden als Kontrollgruppe wurden 13 Zytokine mittels der Multiplexzytokinanalyse unter Einsatz der Durchflusszytometrie im Serum gemessen: IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-18, IFN- α , IFN- γ , TNF- α und TNF- β . Alle Patienten zeigten einen klinisch akuten Entzündungszustand und wiesen signifikant erhöhte CRP-Werte auf.

Die Ergebnisse zeigten jeweils ein typisches Zytokinmuster für Patienten mit aAOSD und für Patienten mit einer Sepsis. Bei den aAOSD-Patienten wurden signifikante Konzentrationserhöhungen für IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-18, IFN- γ und TNF- α gemessen, die sowohl für das akute Entzündungsgeschehen stehen als auch durch ein gestörtes Th1/Th2-Zellen-Gleichgewicht der Krankheitspathogenese erklärt werden können.

Die Patienten mit einer Sepsis zeigten erhöhte Konzentrationen an IL-6, IL-18, IL-10 und TNF- α , die das akute Entzündungsgeschehen deutlich machen. Diese Konzentrationserhöhungen waren signifikant gegenüber den Patienten mit cAOSD und der Kontrollgruppe, aber nicht gegenüber den Patienten mit aAOSD. Nur die erhöhte IL-8-Konzentration bei den Patienten mit einer Sepsis zeigte auch eine statistische Signifikanz gegenüber den Patienten mit aAOSD. Aus diesem Grund können erhöhte Konzentrationen von IL-8 (> 200 pg/ml) zur Differenzierung von Patienten mit einer Sepsis verwendet werden.

Weiterhin konnte mit Hilfe der gemessenen Zytokinkonzentrationen jeweils ein Zytokinmuster für Patienten mit einem M.Still (AOSD-Score = $IL-18/(IL-6 \times IL-8)$; $p < 0,02$) und für Patienten mit einer Sepsis (Sepsis-Score = $IL-8/Leukozyten$; $p < 0,02$) ermittelt werden, die eine statistisch signifikante Differenzierung der Patienten mit einer Sepsis und der Patienten mit aAOSD ermöglichen.

Der Zusammenhang zwischen erhöhten Zytokinkonzentrationen und klinischen Parametern zeigte in unseren Untersuchungen eine gute Korrelation zwischen CRP und IL-6, IL-8 und IL-10 in allen untersuchten Serumproben. Bei Patienten mit einem M.Still (AOSD) konnte eine gute Korrelation zwischen den typischerweise erhöhten Ferritinserumkonzentrationen und IL-6, IL-10 und IL-18 nachgewiesen werden.

Patienten mit einem behandelten und nicht aktivem M. Still (cAOSD) zeigten keine erhöhten Zytokine, so dass keine Unterschiede gegenüber der Kontrollgruppe nachgewiesen werden konnten. In Zukunft könnten möglicherweise die Bestimmung von HMGB1, S100-A8/9 und S100-A12 bei einer Differenzierung von entzündlichen Zuständen hilfreich sein.