

Interleukine, Zytokine, Wertigkeit und Nachweis im Liquor cerebrospinalis

Interleukins, Cytokines, Assessment and Analysis in Cerebrospinal Fluid

H. Meyer-Rienecker

Abteilung Neurologie, Nervenklinik, Universität Rostock

Zusammenfassung:

Ausgehend von früheren Analysen zur Ermittlung lymphokinartiger Aktivitäten im Liquor cerebrospinalis und anderen Körperflüssigkeiten und der Wirkung der Interleukine auf neurogliale Strukturen wird eine Übersicht zu den für die Glia, speziell Astrozyten, bedeutsamen Zytokinen und einigen ihrer Interaktionen gegeben. Im besonderen erfolgt die Darstellung der Ergebnisse des direkten (in vivo) Nachweises lymphokinartiger Aktivitäten (bzw. der Interleukine) nach gelchromatographischer Fraktionierung des Liquors bei Multipler Sklerose und anderen entzündlichen Erkrankungen, wobei sich einige Aktivitätsmuster ergeben. Die Wertigkeit der Bestimmung zytokinartiger Aktivitäten im Liquor und einige der pluripotenten Effekte der Interleukine u. a. auf neuronale Strukturen werden erörtert.

Schlüsselwörter:

Zytokine – Interleukine – Lymphokine – Liquor cerebrospinalis – Multiple Sklerose – entzündliche Erkrankungen des ZNS

Summary:

Basing on former analyses for ascertainment of lymphokine-like activities in cerebrospinal fluid (CSF) and other body fluids and the effect of interleukins on neuroglial structures, a survey is given on cytokines and some of their interactions, important for glia, esp. astrocytes. In particular, the results of direct (in vivo) determination – by means of fractionation using gelchromatography – of lymphokine activities (resp. interleukins) in CSF of multiple sclerosis and other inflammatory diseases are presented, revealing some distribution patterns of activity. The validity of the determination of cytokine activities in CSF and some of pluripotential effects of the interleukins, a. o. on neuronal structures, are specified.

Keywords:

Cytokines – Interleukins – Lymphokines – Cerebrospinal Fluid – Multiple Sclerosis – Inflammatory Diseases of CNS

Einleitung

Auf die Vielgestaltigkeit der Thematik weist eine Anzahl von Monographien bzw. Publikations-Serien, ebenfalls die Tatsache, daß am 2. internationalen Workshop über die Zytokine (Ende 1989 in Hilton Head/South Carolina) etwa 526 Beiträge (1) vorgestellt wurden. Insofern können hier nur einige der wesentlichen Aspekte zu den Zytokinen, Interleukinen und Lymphokinen im Hinblick auf neuroimmunologische Fragestellungen erörtert werden.

Entwicklungsphasen

Es gibt mehrere Phasen bei der Analyse der Wirkung und der Bezeichnung lymphokinartiger Aktivitäten (und allgemein der Zytokine). In der ersten erfolgte die Benennung gemäß den angewandten Bestimmungsverfahren. In dieser Phase gelang unserer Gruppe (2, 3), analog der Verwendung von lymphokinhaltigen Überständen antigen-(z. B. MBP)stimulierter Lymphozyten (Abb. 1), unter Einsatz der Gelchromatographie (sowie damals üblicher Indikator-Verfahren und -substanzen) der direkte Nachweis lymphokinartiger Aktivitäten (CCLK bzw. MSF) im Liquor cerebrospinalis (s. Abb. 1).

Zum etwa gleichen Zeitpunkt konnten einige andere Arbeitsgruppen (s. bei 4) – gleichfalls in vivo – lymphokine Aktivitäten

in verschiedenen Körperflüssigkeiten ermitteln. Im einzelnen handelte es sich um den Makrophagen- und Leukozyten-Migrationsinhibitions-Faktor, den Lymphozytentransformations-Faktor, das Lymphotoxin und chemotaktische Faktoren in Lymphe, Serum, Peritoneal-, Perikard- und vor allem Gelenkflüssigkeit.

Nomenklatur der Interleukine

Seit den ersten Nachweisen in Körperflüssigkeiten wurde eine weitere Anzahl von lymphokinen bzw. zytokinischen Faktoren entdeckt, die in der zweiten Phase zumeist entsprechend ihren Wirkungen bezeichnet wurden. Danach erfolgten mit zunehmender Charakterisierung die Bemühungen um eine einheitliche Nomenklatur.

Die Zusammenstellung in der Tabelle 1 gibt – bezüglich der Thematik – eine Übersicht zu einigen wesentlichen, in ihren Mediatoraktivitäten und Charakteristika weitgehend aufgeklärten Zytokinen (5, 6). Die Darstellung der vielfältigen Wirkungen als Differenzierungs- und Proliferationssignale, nicht nur für die T- und B-Lymphozyten, sondern auch hinsichtlich der Synthese verschiedener weiterer Faktoren, besonders jedoch zum im Mittelpunkt der Abläufe stehenden IL-1 und -2, würde umfangreiche Ausführungen erfordern. Hinzu kommt eine vielschichtige netzwerkartige Verflechtung mit Interaktionen der verschiedenen Interleukine, die einer gesonderten Erörterung bedürfen.

Die Verschiedenheit der Zytokine entspricht der Unterschiedlichkeit der Zytokin-Rezeptoren. Die derzeitige Gliederung bzw. Einteilung erfolgt gemäß den jüngst aufgeklärten Rezeptor-Familien (1) in zwei bzw. drei Klassen (wozu nähere Einzelheiten spezielle biochemische Darlegungen notwendig machen). Anzuführen ist

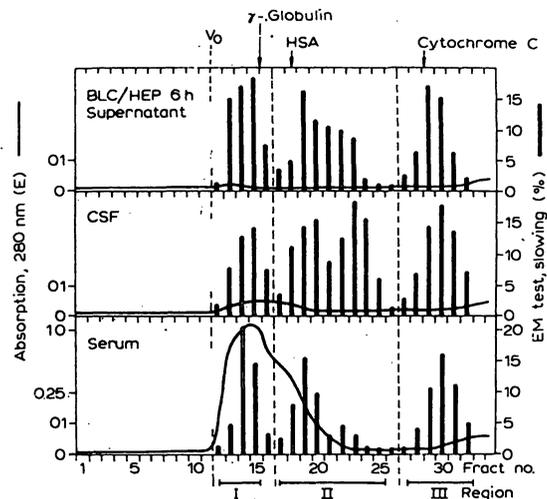


Abb. 1: Verteilungsmuster lymphokinartiger Aktivitäten als – ladungsverändernde – CCLK (charge changing lymphokines) durch Nachweis des MSF (macrophage slowing factor, Verlangsamung in %) im EM (Elektrophorese-Mobilitäts)-Test (s. bei 2) nach Gelfiltration (Sephadex G 75, Standardbedingungen) von Überständen (Supernatant) mit Antigen (HEP, humanes encephalitogenes Protein) stimulierten peripheren Lymphozyten (BLC), von Liquor cerebrospinalis (CSF) und Serum eines Patienten mit Multipler Sklerose (Molekulargewichtsbereich der Regionen I = > 100 000, II = 40 000 bis 60 000, III = > 13 000 kDa).

des weiteren der jetzt eindeutige Nachweis von Zytokin-Inhibitoren, deren Bedeutungswert im einzelnen nicht voll geklärt ist.

Zytokine und Gliazellen

Im Mittelpunkt des Interesses für die Neuroimmunologie stehen einmal (1.) die Effekte zytokiner Faktoren auf neurogliale Strukturen (und die verschiedenen Neuropeptide), zum anderen (2.) die Bildung von Zytokinen durch Zellen des Nervensystems, insbesondere Gliazellen, wie auch in der Tabelle 1 angeführt. Letzteres weist auf einen weiteren, in den letzten Jahren zunehmend aufgeklärten Aspekt, die Bedeutung der Glia, vor allem der Astrozyten, als akzessorische Immunzellen.

Im Rahmen von Infekten (viraler oder bakterieller Art), jedoch auch durch andere Einwirkungen freigesetzte Zytokine, insbesondere durch das γ -IFN, findet die Expression von MHC-, speziell Ia-Antigenen, statt (7). Dies führt zur Aktivierung von Astrozyten (Ia^+ Astrozyten), die als Phagozyten mit Antigen-Präsentation wirken. Die Folge ist, unter Beteiligung weiterer Interleukine, eine Stimulierung von $CD4^+$ -(Helfer/Inducer) T-Lymphozyten, auch die Freisetzung weiterer zytokiner Faktoren, ferner eine Störung der Blut-Hirn-Schranke, des Ionen- und Neurotransmitter-Milieus, das Auftreten von Infiltratzellen und eine Proliferation der Mikroglia.

Einige weiterreichende Aspekte ergaben die Arbeiten der Gruppen von Fontana, Giulian, Merrill und anderen (8-15), die verschiedene – bislang nur zum Teil ausreichend charakterisierte – Faktoren ermittelten, die von T-Lymphozyten oder Astrozyten gebildet werden und eine Wirkung auf Gliazellen, die Astrozyten und Oligodendrozyten haben (Tab. 2). Es sind überwiegend Stimulations- und Wachstumsfaktoren, denen eine Bedeutung bei der Stimulierung und Aktivierung der Astrozyten (sowie indirekt oder direkt der Neurone) zukommt.

Darüber hinaus ergaben neuere Untersuchungen (12, 13) die Bildung verschiedener Interleukine, des IL-1, -3, -6, IFN, TNF und GM-CSF (Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor) durch Astrozyten. Die Abbildung 2 zeigt einige der Zusammenhänge und Abläufe. Bezüglich der Gesamtheit der Interaktionen zwischen dem Immunsystem, den Makrophagen und T-Lymphozyten und der Makroglia sei auf eine entsprechende Übersicht von Merrill (8) hingewiesen, wobei im Mittelpunkt der – teils kaskadenartigen – Abläufe das IL-1 und -2 sowie γ -IFN stehen.

Interleukine im Liquor

Im Zusammenhang mit den Darlegungen zur Bedeutung der Zytokine als Mediatoren bei neuroimmunologischen Prozessen ist vom klinischen Gesichtspunkt die Ermittlung lymphokiner bzw. zytokiner Aktivitäten im Liquor cerebrospinalis von besonderem Interesse. Der Nachweis ist in erheblichem Maße abhängig von den zur Verfügung stehenden Bestimmungsverfahren, die durch

die zunehmend verbesserten Möglichkeiten der ELISA-Techniken zukünftig eine erhebliche Vereinfachung erfahren.

Es liegen bislang nur relativ vereinzelt Untersuchungsergebnisse unter Anwendung verschiedener Verfahren (16-25) zu einigen Interleukinen vor (Tab. 3), wobei die klinische Relevanz unterschiedlich zu bewerten ist. Einzelheiten zur Bedeutung der Bestimmung des IL-2-Rezeptors an T-Lymphozyten ($CD4^+$) des Liquors (20, 26-28) mittels der Zytofluorographie sollen hier in Anbetracht des nachfolgenden Beitrages von H. Kölmel nicht erörtert werden.

Die von unserer Gruppe (2-4, 29) gemäß dem Konzept der nach den einzelnen Molekulargewichtsbereichen (mit Ultrogel AcA54)

Tab. 1: Übersicht zur Interleukin-Nomenklatur und einige wesentliche Wirkungen der Zytokine (bezogen vorwiegend auf neurogliale Strukturen)

Bezeichnung früher	Hauptwirkung	Produziert. Zellen	Spezies-spezif.	kDa	
IL-1 α β	Immunmodulator. Astroglie, NFG	Kernhaltige Z. u. Astrozyten	-	17 (12-19)	
IL-2	T-Lymphozyten Oligodendrozyten	T-Lymphozyten KMZellen	\pm	15	
IL-3	Hämopoese Mikroglia	T-Lymphozyten Astrozyten	?	14-28	
IL-4	T-, B-Lymphozyten	T-Lymphozyten	+	20	
IL-5	B-Lymphozyten	T-Lymphozyten	-	13	
IL-6	Pleiotrop; neuro-endokr.	multipel	-	26	
IL-7	LP-1	Lymphopoetin	?		
IL-8	NCF ET-1-3	Vasokonstriktion, Depolarisation (>CSF)	Endothelz., Hirn, RM	\pm	
IFN γ	IFN γ α/β	Ia-Expression Astrozyten	T-Lymphozyten	+	20-25
TNF α β	Cachetin LT	Zytotoxisch, u. a. Oligodendrozyten	Makrophagen Astrozyten	\pm	17

Tab. 2: Zytokine bzw. Wachstumsfaktoren mit spezieller Wirkung auf Gliazellen bzw. Neurone (8, 11, 12, 15)

Zytokine Faktoren	Wirkung auf	Bildung	kDa
GSF (glial stimulating factor)	Astrozyten-Precursor	T-Lymphozyten	10-30
GMF (glial maturation factor)	Astroblasten, Gliazellen, Fibroblasten, IL-1-Produktion	Astrozyten	40-50
GGPF (glial growth promoting factor)	Oligodendrozyten (+ IL-2)	T-Lymphozyten	18-30
AGF (astrocyte growth factor)	Astrozyten	T-Lymphozyten	
ADGF (astrocyte-derived growth factor)	Oligodendrozyten	Astrozyten	
AST-CF (astrocyte cytotoxic \approx TNF)	Oligodendrozyten	Astrozyten	(17)
Neuroleukin	B-Lymphozyten, Neurone	T-Lymphozyten	56
NGF (nerve growth factor; BDNF)	Neurone (peripher)	Gliazellen	13

Tab. 3: Interleukin-Nachweis im Liquor

	Nachweisverfahren	Ergebnis
IL-1	Thymozytenproliferations-Assay ^{1/2/3}	\pm
IL-2	ELISA ³ ; [rIL-2 durch BHS] ⁴	+
IL-6	Zell-Linien (B9, 7TD1) ^{3/4/5/6}	+
IL-8	RIA ⁷	+
IFN γ	Zellkulturen, EIA; IRMA ⁸	+
TNF α β	Zytotoxizitäts-Assay; ELISA ³	-

¹Cocconi, ²Symons, ³Gallo, ⁴Seris, ⁵Houssiau, ⁶Leppert, ⁷Hirata, ⁸Abbott et al.

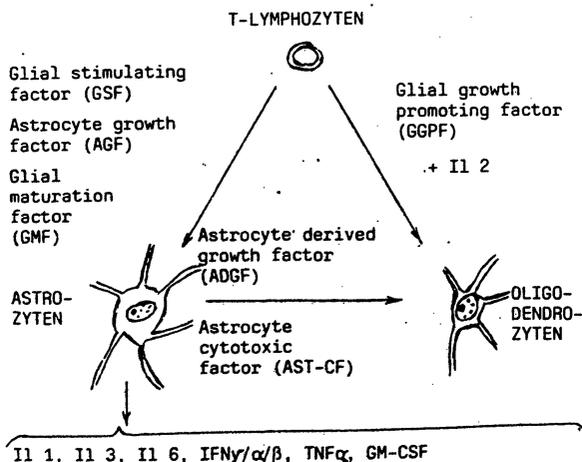


Abb. 2: Darstellung einiger Interaktionen zwischen T-Lymphozyten und Gliazellen mit Angabe der durch Astrozyten gebildeten Interleukine bzw. Zytokine.

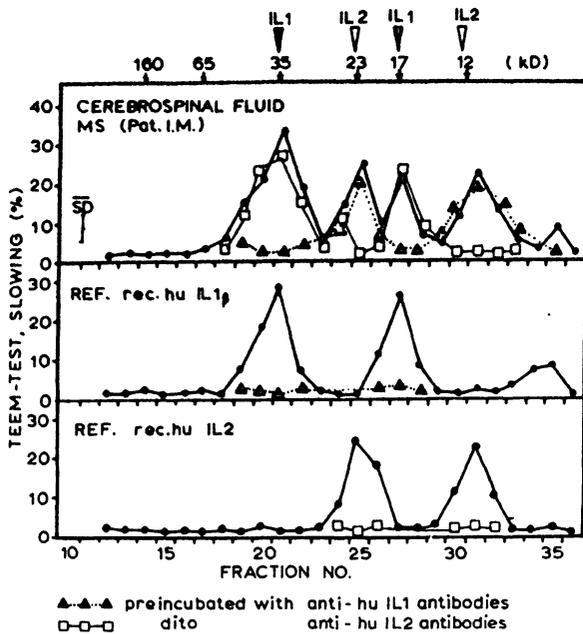


Abb. 3: Fraktionierung von Liquor cerebrospinalis eines Patienten mit Multipler Sklerose (MS) im Vergleich zu Referenz-IL-1 und -2 (REF, rekombinant, Dinarello/Boston, Koch-Light/UK) an Ultrogel AcA54 (Standardbedingungen) sowie Neutralisation der CCLK-Aktivitäten im TEEM (Tanned Erythrocyte Electrophoretic Mobility)-Test (Verlangsamung in %) nach Vorinkubation (preincubated) mit Anti-hu-IL-1 und -2-Antikörpern (Einzelheiten s. bei 29).

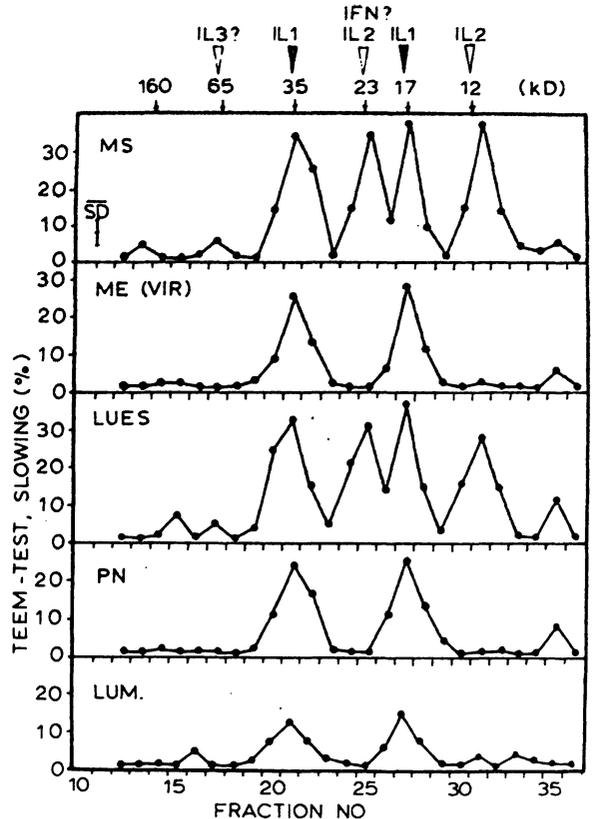


Abb. 4: Verteilungsmuster der CCLK-Aktivitäten im TEEM-Test (s. Abb. 3, als Verlangsamung in %) nach Gelchromatographie (Ultrogel AcA54, wie Abb. 3), des Liquor cerebrospinalis von Patienten mit Multipler Sklerose (MS), virusbedingter Meningoencephalitis (ME VIR), Lues cerebrospinalis (LUES), akuter Polyneuritis (PN) und Lumbalgie (LUM.).

aufgetrennten Aktivitäten im Liquor wurden charakterisiert mit Referenz-IL-1 und -2 bzw. Neutralisation unter Verwendung monospezifischer Antikörper (Abb. 3). Die Fraktionierung des Liquors verschiedener Krankheitsbilder ergab einige Aktivitätsmuster: ausgeprägt bei der Multipler Sklerose und anderen chronischen Entzündungen, wie Lues cerebrospinalis (Abb. 4). Im Vordergrund bei den akuten Entzündungen (virale Meningoencephalitis, Polyneuritis) standen IL-1-artige Aktivitäten, während bei der MS – neben anderen, noch nicht identifizierten, Faktoren – sowohl IL-2- als auch IL-1-artige Aktivitäten nachweisbar waren. Gleichfalls im Serum (und dem Urin) waren mit dem Verfahren lymphokine Muster zu ermitteln.

Die Bestimmung der Gesamtaktivitäten im Liquor cerebrospinalis erwies sich als weniger aufschlußreich (Abb. 5). Der reziproke Titer (aufgrund der logarithmischen Verdünnung) zeigte bei 36 von 45 Krankheitsfällen erhöhte, davon bei 16 stark erhöhte Werte. Es fanden sich keine deutlichen Unterschiede zwischen der MS und zentralen bzw. peripheren Entzündungen (Other Inflamm. D.). Als eindeutig niedriger erwiesen sich jedoch die Titer bei den anderen neurologischen Erkrankungen (O.N.D.).

Zusammenfassende Schlußfolgerungen

Als Schlußfolgerungen sind anzuführen: Die mit den o. a. Verfahren ermittelte Gesamtaktivität lymphokinartiger Faktoren im Liquor cerebrospinalis erscheint wenig aussagefähig und ist nicht krankheitscharakteristisch. Es ergeben sich keine Unterschiede zwischen der MS und anderen entzündlichen Erkrankungen, jedoch zur Gruppe der sonstigen neurologischen Krankheiten. Die gelchromatographisch im Liquor ermittelten Aktivitäten zeigten ein vielfältiges, offenbar von den Krankheitsentitäten abhängiges Muster (wozu im einzelnen noch weitere Analysen, vor allem unter Anwendung neuerer Verfahren, wie Proliferations-Assay und ELISA, erforderlich sind). Als wesentliche Faktoren bei der MS und anderen chronischen Entzündungen konnte im vorliegenden das IL-2, aber auch IL-1 nachgewiesen werden.

Zusammenfassend und abschließend stellt sich die Wertigkeit der Bestimmung zytokiner Aktivitäten in vivo im Liquor cerebrospinalis wie folgt dar:

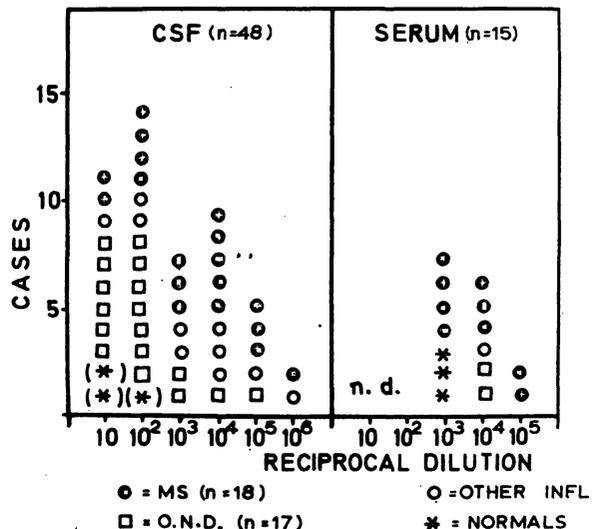


Abb. 5: Gesamtaktivitäten der CCLK (s. Abb. 1 bzw. 3) als reziproke Titer (DILUTION) im Liquor cerebrospinalis (CSF) und Serum (Hemmung in %) bei Patienten (CASES, Anzahl der Fälle) mit Multipler Sklerose (MS), sonstigen zentralen oder peripheren Entzündungen (OTHER INFL.), anderen neurologischen Krankheiten (O.N.D.) sowie einigen Normalfällen (NORMALS).

- Lympho- bzw. zytokine Faktoren werden durch Infiltrat- und/oder Gliazellen gebildet.

- Als charakteristisch für eine zellvermittelte Immunität treten derartige Mediatoren überwiegend bei langandauernder parenchymatöser Prozeßaktivität vom Hirnparenchym in den Liquorraum über.

- Es finden sich im Liquor unterschiedliche Aktivitätsmuster und - außer dem IL-1 und -2 - Faktoren, deren Identifizierung und Charakterisierung abhängig ist von weiter differenzierenden Bestimmungsverfahren.

- Der Nachweis lymphokiner bzw. zytokiner Faktoren im Liquor ist nicht krankheitsspezifisch, ergibt allenfalls einen Hinweis bzw. Marker für die Erkrankungsaktivität; es könnte jedoch die Ermittlung bestimmter Aktivitätsmuster eine zukünftig weiterreichende Wertigkeit erlangen.

Im Rahmen der Erkenntnisse der Neuroimmunoendokrinologie und -modulation (30, 31) sind auf einige weitere, insbesondere neuronale Effekte zytokiner Faktoren hinzuweisen. Die pluripotenten Wirkungen betreffen vorwiegend das IL-1 und -2 sowie IFN α , β und/oder γ und erstrecken sich auf die Erregung von Neuronen, Verhaltens- und Affektstörungen, Fieber und REM-Schlaf sowie Analgesie, Katalapsie und Muskelproteolyse induzierende Wirkung, eine Erhöhung des CRF, ACTH und Cortisol sowie Endorphin. Der zunehmende Bedeutungswert der Aufklärung der Zytokine und ihrer Wirkungen wird durch derartige, von mehreren Arbeitsgruppen erhaltene, Ergebnisse unterstrichen.

Danksagung

Herrn Dr. sc. med. H. Werner, Institut für klinische Immunologie, Universität Rostock, gilt mein Dank für die Durchführung der gelochromatographischen Fraktionierung und Aktivitätsbestimmungen.

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. H. Meyer-Rienecker
Abt. Neurologie, Nervenklinik
Universität Rostock
Gehlsheimer Straße 20
O-2540 Rostock 40

Schrifttum:

1. DURUM, S. K., MEALY, K.: Hilton Head revisited - cytokine explosion of the 80s takes shape for the 90s. *Immunol. Today* 11, 103-106 (1990).
2. JENSSEN, H. L., MEYER-RIENECKER, H. J., WERNER, H.: Nachweis eines Faktors mit elektrophoretischer Zellmobilitätshemmung im Liquor cerebrospinalis bei Multipler Sklerose. *J. Neurol.* 214, 45-59 (1976).
3. MEYER-RIENECKER, H. J., JENSSEN, H. L., WERNER, H.: Aspects of cellular immunity in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 42, 173-186 (1979).
4. MEYER-RIENECKER, H. J., LEHMITS, R., JENSSEN, H. L.: Lymphokineline factors in cerebrospinal fluid: Occurrence of LIF and MSF in multiple sclerosis and chronic meningoenzephalitis. *Allerg. Immunol.* 29, 31-40 (1983).
5. BALKWILL, F. R., BURKE, F.: The cytokine network. *Immunol. Today* 10, 299-307 (1989).
6. OPPENHEIM, J. J., DINARELLO, C. A., KLUGER, M., POWANDA, M. (Eds.): The molecular and cellular aspects of cytokines. - and - Pathophysiological and therapeutic roles of cytokines. A. R. Liss, New York (1990).
7. FIERZ, W., ENDLER, B., RESKE, K., WEKERLE, H., FONTANA, A.: Astrocytes as antigen-presenting cells. I. Induction of Ia antigen expression on astrocytes by T cell via immune interferon and its effect on antigen presentation. *J. Immunol.* 134, 3785-3793 (1985).
8. MERRILL, J. E.: Macrogliia: neural cells responsive to lymphokines and growth factors. *Immunol. Today* 8, 146-150 (1987).
9. CHUNG, I. Y., BENVENISTE, E. N.: Tumor necrosis factor- α production by astrocytes: induction by lipopolysaccharide, IFN- γ and IL-1 β . *J. Immunol.* 144, 2999-3007 (1990).
10. FREI, K., MALIPIERO, U. V., LEIST, T. P., ZINKERNAGEL, R. M., SCHWAB, M. E., FONTANA, A.: On the cellular source and function of interleukin 6 produced in the central nervous system in viral diseases. *Eur. J. Immunol.* 19, 689-694 (1989).
11. GULLIAN, D., YOUNG, D. G., WOODWARD, J., BROWN, D. C., LACHMAN, L. B.: Interleukin-1 is an astroglial growth factor in the developing brain. *J. Neurosci.* 8, 709-714 (1988).
12. ROBBINS, D. S., SHIRAZI, Y., DRYSDALE, B.-E., LIEBERMAN, A., SHIN, H. S., SHIN, M. L.: Production of cytotoxic factor for oligodendrocytes by stimulated astrocytes. *J. Immunol.* 139, 2593-2597 (1987).
13. TWEARDY, D. J., MOTT, P. L., GLAZER, E. W.: Monokine modulation of human astroglial cell production of granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. I. Effects of IL-1 α and IL-1 β . *J. Immunol.* 144, 2233-2241 (1990).
14. HOFMAN, F. M., HINTON, D. R., JOHNSON, K., MERRILL, J. E.: Tumor necrosis factor identified in multiple sclerosis brain. *J. Exp. Med.* 170, 607-612 (1989).
15. HOHN, A., LEIBROCK, J., BAILEY, K., BARDE, Y.-A.: Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family. *Nature* 344, 339-341 (1990).
16. ABBOTT, R. J., BOLDESON, I., GRUER, P. J. K., PEATFIELD, R. C.: Immunoreactive IFN- γ in CSF in neurological disorders. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 50, 882-885 (1987).
17. COCEANI, F., LEES, J., DINARELLO, C. A.: Occurrence of interleukin-1 in cerebrospinal fluid of the conscious cat. *Brain Res.* 446, 245-250 (1988).
18. GALLO, P., PICCINNO, M., PAGNI, S., TAVOLATO, B.: Interleukin-2 levels in serum and cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Ann. Neurol.* 24, 795-797 (1988).
19. GALLO, P., FREI, K., RORDORF, C., LAZDINS, J., TAVOLATO, B., FONTANA, A.: Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection of the central nervous system: An evaluation of cytokines in cerebrospinal fluid. *J. Neuroimmunol.* 23, 109-116 (1989).
20. GALLO, P., PICCINNO, M. G., PAGNI, S., ARGENTIERO, V., GIOMETTO, B., BOZZA, F., TAVOLATO, B.: Immune activation in multiple sclerosis: Study of IL-2, sIL-2R, and gamma-IFN levels in serum and cerebrospinal fluid. *J. Neurol. Sci.* 92, 9-15 (1989).
21. HIRATA, Y., MATSUNAGA, T., ANDO, K., FURUKAWA, T., TSUKAGOSHI, H., MARUMO, F.: Presence of endothelin-1-like immunoreactivity in human cerebrospinal fluid. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 166, 1274-1278 (1990).
22. HOUSIAU, F. A., BUKASA, K., SINDIC, C. J. M., VAN DAMME, J., VAN SNICK, J.: Elevated levels of the 26K human hybridoma growth factor (interleukin 6) in cerebrospinal fluid of patients with acute infection of the central nervous system. *Clin. exp. Immunol.* 71, 320-323 (1988).
23. LEPPERT, D., FREI, K., GALLO, P., YASARGIL, M. G., HESS, K., BAUMGARTNER, G., FONTANA, A.: Brain tumors: detection of B-cell stimulatory factor-2/interleukin-6 in the absence of oligoclonal bands of immunoglobulins. *J. Neuroimmunol.* 24, 259-264 (1989).
24. SARIS, S. C., ROSENBERG, S. A., FRIEDMAN, R. B., RUBIN, J. T., BARBA, D., OLDFIELD, E. H.: Penetration of recombinant interleukin-2 across the blood-cerebrospinal fluid barrier. *J. Neurosurg.* 69, 29-34 (1988).
25. SYMONS, J. A., BUNDICK, R. V., SUCKLING, A. J., RUMSBY, M. G.: Cerebrospinal fluid interleukin 1 like activity during chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis. *Clin. exp. Immunol.* 68, 648-654 (1987).
26. GRIFFIN, D. E., McARTHUR, J. C., CORNBLATH, D. R.: Soluble interleukin-2 receptor and soluble CD8 in serum and cerebrospinal fluid during human immunodeficiency virus-associated neurologic disease. *J. Neuroimmunol.* 28, 97-109 (1990).
27. MERRILL, J. E., MOHLSTROM, C., UITTENBOGAART, C., KERMANI-ARAB, V., ELLISON, G. W., MYERS, L. W.: Response to and production of interleukin 2 by peripheral blood and cerebrospinal fluid lymphocytes of patients with multiple sclerosis. *J. Immunol.* 133, 1931-1937 (1984).
28. TOURNIER-LASSERVE, E., LYONCAEN, O., ROULLET, E., BACH, M. A.: IL-2 receptor and HLA class II antigens on cerebrospinal fluid cells of patients with multiple sclerosis and other neurological diseases. *Clin. exp. Immunol.* 67, 581-586 (1987).
29. WERNER, H.: Investigation of interleukins (IL 1, IL 2) using particle electrophoresis. In: *Electrophoresis '86*. Ed.: M. J. DUNN. VHC Verl. Ges., Weinheim, 61-64 (1986).
30. BLALOCK, J. E., BOST, K. L. (Eds.): *Neuroimmunoendocrinology*. Karger, Basel (u. a.), (Progress in Allergy. 43) (1988).
31. GOETZL, E. J., SPECTOR, N. H. (Eds.): *Neuroimmune networks: Physiology and diseases*. A. R. Liss, New York (1989).