

Zelluläre Immundiagnostik: Immunstatus

Inhalt, Indikationen und Interpretation

Die Basis

des zellulären Immunstatus umfasst die Typisierung der Lymphozyten mittels der Durchflusszytometrie mit Hilfe von CD-Oberflächenmarkern, die dafür entwickelt wurden. Er gibt Auskunft über die **numerischen Verhältnisse** und den **Aktivierungszustand** der Immunzellen im Blut und ist indiziert, falls die klinische Symptomatik primäre oder sekundäre Störungen der zellulären Immunität vermuten lässt.

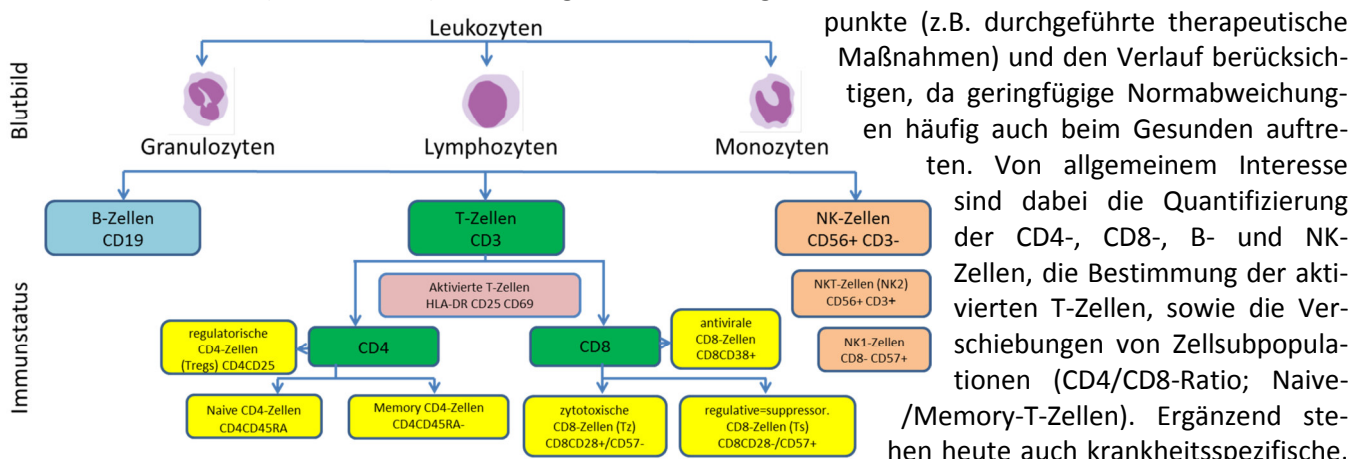
Indikationen

Ursprünglich für den sogen. „follow-up“ von HIV-Patienten entwickelt, hat der quantitative zelluläre Immunstatus durch Einführung neuer Immunmarker inzwischen für zahlreiche weitere Erkrankungen Bedeutung erlangt:

- Wiederholte bzw. bestehende opportunistische Infektionen durch Bakterien und Viren
- Autoimmunerkrankungen
- Allergien
- Unklare Lymphozytosen oder – penien
- Immunkompetenz-Abschätzung bei chronischen Entzündungen, Tumoren
- Einschätzung der Immunlage in Begleitung zu zytostatischer, immunsuppressiver oder immunmodulatorischer Behandlung
- Verlaufskontrollen (z.B. HIV-Monitoring)

Bewertung

Für eine funktionierende Immunabwehr ist das Zusammenwirken von Granulozyten und Monozyten in der unspezifischen Abwehr, sowie T-Lymphozyten (CD3+CD4+, CD3+CD8+), B-Zellen (CD19+) und NK-Zellen (CD56+CD16+) notwendig. Die Bewertung der Zellzahlen sollte immer klinische Gesichtspunkte (z.B. durchgeführte therapeutische Maßnahmen) und den Verlauf berücksichtigen, da geringfügige Normabweichungen häufig auch beim Gesunden auftreten.



Von allgemeinem Interesse sind dabei die Quantifizierung der CD4-, CD8-, B- und NK-Zellen, die Bestimmung der aktivierten T-Zellen, sowie die Verschiebungen von Zellsubpopulationen (CD4/CD8-Ratio; Naive-/Memory-T-Zellen). Ergänzend stehen heute auch krankheitsspezifische,

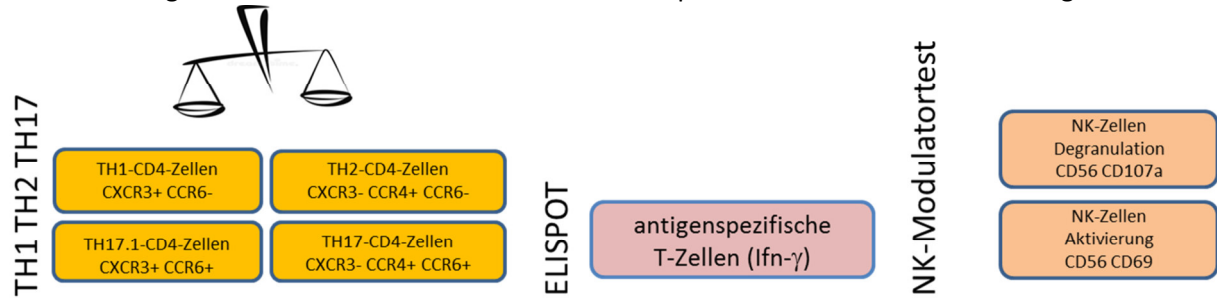
indikationsbezogene Marker zur Verfügung, was sich im Angebot optimierter Profile widerspiegelt.

Aktivierungsmarker

Das zelluläre Immunprofil ergibt ein statisches Abbild der Immunsituation. Einen ersten Hinweis auf die Reaktionsfähigkeit der T-Zellen stellen der zelluläre Aktivierungsgrad (Anzahl HLA-DR+ oder CD25+ T-Zellen), die Zahl der regulatorischen T-Zellen sowie das Verhältnis CD28-positiver und negativer CD8-Lymphozyten dar. Vor allem die Analyse aktivierter T-Zellen dient dazu, das Ausmass der T-zellulären Aktivierung im Rahmen von Immunprozessen z.B. bei Virusinfektionen, Autoimmunerkrankungen, Sarkoidose, Transplantatrejektionen und einigen Malignomen zu bestimmen. Dabei muss berücksichtigt werden, dass aktivierte Zellen nur zum Teil erfasst werden, da sie die Blutbahn verlassen, um an den "Ort des Geschehens" zu gelangen.

Funktion (s. auch gesonderte Arztinformationen ELISPOT, NK-Zell-Teste):

Eine Ergänzung stellen Tests dar, in denen Chemokinrezeptoren markiert werden (Immunbalance Th1/Th2/Th17), oder Tests in denen nach Inkubation mit Antigenen oder Effektoren die Reaktionsfähigkeit der Zellen durch veränderte Expression von Oberflächenantigenen oder



Zytokinproduktion quantifiziert wird, sogen. Funktionsteste (ELISPOT/LTT-Immunkompetenz, NK-Zell-Zytotoxizitäts- bzw. -Modulatorstest).

Quantitative Immunprofile:

Nr	Bezeichnung	Inhalte
3290	T-Zelldifferenzierung (z.B. HIV-followUp)	CD3-T-, CD4- und CD8-T-Zellen, CD4/CD8-Quotient
3292	Immunstatus basis	CD3-T-, CD4- und CD8-T-Zellen, CD4/CD8-Quotient, CD19-B-, CD56/16-NK-, HLA-DR-aktivierte T-Zellen.
3521	Immunstatus gross	3292+ präaktivierte T-Zellen (CD3+CD25), T _{reg} CD4CD25, CD38CD8- T-Zellen, CD28-cytotox./regulative CD8-T-Zellen+ Quotient,
3291 ggf: 0378	B-Zell-Lymphomtypisierung (NHL)	3292+ CD19-Typisierung: kappa-lambda, CD5, CD10, CD43, CD23, CD20, CD79b, CD25, CD38, =BCLL, FL, MZL 0378: CD103, CD22, CD123, CD200, CD11c. =HZL, HZLv, SLvL, SMZL, MZL
3292 + 8718	T-Zell-Lymphomtypisierung (NHL)	3292+ CD7-Typisierung: CD5, CD3, CD2, CD4, CD8, CD56, CD57 = Sezary, LGL-NHL, T-PLL, T-NHL
4990	Immunstatus „Mikroimmuntherapie“	3292+ CD57CD8 T-Zellen T8z/T8s, NK1, NK2, NK3, CD19CD5 B-Zellen , präaktivierte T-Zellen (CD3+CD25), T _{reg} CD4CD25.
8092	Immunkompetenz chronische Erkrankungen Naive/Memory-T-Zellen	3292+ Memory/Naive T-Zellen CD45RA+/-, CD57-/+CD8 T-Zellen, CD3-CD57+ Zellen.
32912	Immunkompetenz Entzündung Naive/Memory-T-Zellen	3292+ Memory/Naive T-Zellen CD45RA+/-, CD38CD8 T-Zellen,
3521 + 35211	Immunkompetenz Tumor Naive/Memory-T-Zellen	3521+ Memory/Naive T-Zellen CD45RA+/- mit Feindifferenzierung (CCR7): T4 Memory/Naive Zellen (CD3+CD4+, CD45RA+/-, CCR7+/-) (naiv, effector-memory, central-memory, terminal differenciated)
9765	TH1-TH2- Balance (Immundefekte, chronische Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Tumorabwehr)	3290+ CD4-Subpopulationen: TH1 (CD183/CXCR3+; CD196/CCR6-) TH2 (CD183/CXCR3-; CD194/CCR4+; CD196/CCR6-) Quotient TH1/TH2 TH17 (CD183/CXCR3-; CD194/CCR4+; CD196/CCR6+) TH17-1 (CD183/CXCR3+; CD196/CCR6+)

Analyse:

Material 3ml EDTA, Blutbild mit Differenzierung ist grundsätzlich enthalten.
Bei mehreren Nummern in der ersten Spalte ist es für einen schlüssigen Befund notwendig, beide Profile anzufordern.

Befundung:

Detaillierte Beurteilung wird hinzugefügt, ausser bei der T-Zelldifferenzierung

Interpretation:	Anstieg	Abfall
T-Lymphozyten CD3+	<ul style="list-style-type: none"> reaktiv bei Aktivierung des Immunsystems u.a. in der Frühphase systemischer Virusinfektion bei akutem Schub einer Autoimmunerkrankheit in der Frühphase bei Transplantatrejektion bei T-Zell-Lymphomen 	<ul style="list-style-type: none"> system. Virusinfektion (späte/chron. Phase) zelluläre Immundefizienz HIV-Infektion, maligne Tumore immunsuppressive Therapie nach Chemo- und Strahlentherapie im Alter (konstitutionell)
T-Helferzellen CD3+/CD4+	<ul style="list-style-type: none"> frühes Zeichen bei immunologischer Aktivierung (Virusinfektion, Autoimmunerkrankheit) Sezary-Syndrom und andere T-Zellymphome häufig, aber nicht zwingend, bei Sarkoidose, MS, Leberzirrhose, juv. Diabetes mellitus, Hyper-IgE-Syndrom, SLE, Rheumatoider Arthritis, Sjögren-Syndrom 	<ul style="list-style-type: none"> Spätphase systemischer Virusinfektionen chron.-pers. Virusinfekte (HBV, CMV, EBV) HIV-Infektion, Leukämie, Tumor floride Tuberkulose längere therapeutische Immunsuppression und Tumor-Chemo/Strahlentherapie im höheren Alter und konstitutionell
CD8-Lymphozyten CD3+/CD8+	<ul style="list-style-type: none"> akute syst. Virusinfektionen (Effektorzellen) chron. aktive Virusinfekte (HBV, HCV, CMV, EBV) HIV-Infektion - Frühphase multiples Myelom, Mb Behcet, CD8+ CLL Blutabnahme-assoziiertes Stress 	<ul style="list-style-type: none"> HIV-Infektion Spätphase Leukämie, Tumore längere therapeutische Immunsuppression und Tumor-Chemo/Strahlentherapie im höheren Alter und konstitutionell konstitutionell bei ca. 5% der Bevölkerung
CD4+/CD8+ Verhältnis	<ul style="list-style-type: none"> Frühphase systemischer Virusinfektionen bei akutem Schub einer Autoimmunerkrankheit T-Zell-Lymphome (CD4+) fakultativ bei Krankheiten, die mit Gewebeeinfiltration zytotoxischer T-Zellen einhergehen: MS, Enzephalitis, Kardiomyopathien, Leberzirrhose, portale Fibrose, primär biliäre Zirrhose 	<ul style="list-style-type: none"> Spätphase systemischer Virusinfektionen HIV-Infektionen chronisch-persist. Infektionen (Viren, intrazelluläre Bakterien, Parasiten) idiopathische (non-HIV) CD4+ Lymphozytopenie im Alter
CD25+ Anstieg nach 1,5-2, Abfall nach 4-6 Tagen HLA-DR+ Anstieg nach 2-4 Tagen, anhaltend erhöht	<ul style="list-style-type: none"> Virusinfektion, Infektionen mit intrazellulären Erregern und Parasiten aktive Phasen einer Autoimmunerkrankung ("akuter Schub") Malignome (oft auch Therapieziel bei immunstimulierenden Therapien) T-Zell-Lymphome ("Lymphomzellen sind fast immer aktiviert") Organrejektion bei transplantierten Patienten 	
„CD28-Status“ fast gleich CD57 Verhältnis zytotoxischer (Tz) CD8-Zellen [CD3+/CD8+/CD28+] bzw. [CD3+/CD8+/CD57-] zu regulatorischen (Ts) CD8-Zellen [CD3+/CD8+/CD28-] bzw. [CD3+/CD8+/CD57+]	<ul style="list-style-type: none"> Die CD8-Lymphozyten wurden früher fälschlicherweise als Suppressorzellen bezeichnet. Mehr als 50 % sind zytotoxische T-Lymphozyten (CD28+/CD8+) und eher der geringere Teil hat regulatorische Suppressorfunktion (CD28-/CD8+). Bei immun. Aktivierung steigt der Anteil an zytotoxischen CD8-Zellen an. Bei Tumorpatienten ist ein relativer Anstieg zytotoxischer Zellen im Vergleich zu regulatorischen CD8-Zellen von Vorteil. Bei Gesunden sollten beide Zellpopulationen im Normbereich sein. Historisch gesehen ist der Marker CD57 mit dem Marker CD28 fast gleich zu setzen, aber invers. (CD28- = CD57+ = regulatorisch, suppressorisch= Ts) Aussage: Immuntoleranz höher wenn Quotient niedriger; d.h. regulatorische > zytotoxische Zellen im Umkehrschluss: Immunstimulierung steigt mit steigendem Quotienten zytotoxische > regulatorische Zellen 	
B-Lymphozyten [CD19+]	<ul style="list-style-type: none"> EBV-Infektion (Frühphase) B-Zell-Lymphome (monoklonal) B-Lymphozytose polyklonal (unklare Genese) 	<ul style="list-style-type: none"> Immundefekte Therapie mit B-Zell-depletierenden Antikörpern (z.B. Rituximab) häufig konstitutionell, ohne Antikörper-Mangel ohne Relevanz
Natürliche Killerzellen [CD3-/CD16+/CD56+]	<ul style="list-style-type: none"> akute systemische Virusinfektionen HIV-Infektion NK-Zell-Lymphome (sehr selten) 	<ul style="list-style-type: none"> Malignome längere therapeutischer Immunsuppression und Tumor-Chemo-/Strahlentherapie chronisch- persistierende Virusinfekte primäre/sekundäre Immundefekte häufig konstitutionell v.a. im höheren Alter zirkadiane Rhythmik, Abfall abends/nachts
Unreife Lymphozyten [CD3+/CD8+/CD4+]	<ul style="list-style-type: none"> Bei gesteigerter Lymphozytopoese (reaktiv), seltener bei lymphoproliferativen Erkrankungen. 	
Regulatorische CD4-Zellen (Treg) [CD3+/CD4+/CD25++/CD127-]	<ul style="list-style-type: none"> Bei Tumorpatienten und im Verlauf von immunstimulierenden Therapien ungünstig, aufgrund der immunsuppressorischen Eigenschaften 	<ul style="list-style-type: none"> im Rahmen von Autoimmunerkrankungen ungünstig, da autoreaktive Zellen nicht eliminiert werden.
Verhältnis Naive T-Zellen [CD3+/CD45RA+] zu Memory T-Zellen[CD3+/CD45RA-]	<ul style="list-style-type: none"> Mit zunehmendem Alter nimmt der Anteil an Memory-Zellen (Gedächtniszellen) konstitutionell zu. Erhöhte Werte deuten auf chronische Auseinandersetzungen des Immunsystems mit Antigenen hin (chronische Infektionen, persistierende Autoimmunprozesse). Immunkompetenz ergibt sich aus gesteigerter Bildung ungeprägter (Naiver) T-Zellen 	
TH1-Dominanz ist typisch für:	TH2-Dominanz („TH2-Starre“) ist typisch für:	
-Infektionen mit intrazellulären Erregern	- Atopie /multiple Typ I-Allergien, Urtikaria	
-zellulär bedingte Autoimmunerkrankungen	- Parasitosen	
-Tumor-Immunabwehr	- Chronische Infektionen in der späteren Phase (CMV, Borrelien...)	
-in Folge erfolgreicher TH1-Immunstimulation	- viele chronisch entzündliche Erkrankungen in der Spätphase	
	- Mastzellaktivierungssyndrom	
	- als ungewollter Effekt einer durchgeführten Immunstimulation	
TH1-Zellen aktivieren durch Ausschüttung von INF-γ und IL-2 die zelluläre Immunantwort	TH2-Antwort: Zytokine, die die humorale Immunantwort modulieren können z.B. IL-4, IL-5, IL-10	
TH17 und TH17-1		
-Chronische entzündliche Erkrankungen	-angebl.Beteiligung an der Entstehung von Autoimmunerkrankungen	
-Einleitung der Abwehr von Bakterien durch Granulozyten	-produzieren IL17	