

Der zelluläre Immunstatus - Indikationen und Interpretation

Das zelluläre Immunprofil gibt Auskunft über die numerischen Verhältnisse und den Aktivierungszustand der Immunzellen im Blut. Der zelluläre Immunstatus ist indiziert, falls die klinische Symptomatik eines Patienten primäre oder sekundäre Störungen im zellulären Immunsystem vermuten lässt.

Die Grundstruktur des üblicherweise verwendeten zellulären Immunstatus erinnert noch sehr an dessen originäres Anwendungsgebiet, das Monitoring von HIV-infizierten Patienten. Ende der 80er Jahre wurde die Zelltypisierung anhand von CD-Oberflächenmarkern (Zytofluorometrie, FACS) für diese Fragestellung entwickelt. Für die Anwendungsfelder der sekundären Immundefekte oder chronische Infektionen ist das Standardprofil wenig aussagefähig und wurde von vielen Ärzten wieder verlassen. Durch Etablierung neuer Immunmarker hat der quantitative zelluläre Immunstatus inzwischen für zahlreiche weitere Erkrankungen Bedeutung erlangt. Dazu zählen primäre und sekundäre Immundefizienzen einschließlich solcher, die im Rahmen von Tumorerkrankungen, chronischen Infektionen oder Autoimmunerkrankungen auftreten.

Für eine adäquate Immunabwehr sind eine Mindestmenge an Granulozyten und Monozyten (unspezifische Abwehr) sowie an T-Lymphozyten (CD4-, CD8-), B-Zellen und NK-Zellen notwendig. Die Bewertung der Zellzahlen sollte immer unter Berücksichtigung klinischer Gesichtspunkte (z.B. durchgeführte therapeutische Maßnahmen) und nach dem Verlauf erfolgen, da geringfügige Normabweichungen häufig auch beim Gesunden auftreten. Während die Quantifizierung der CD4-, CD8-, B- und NK-Zellen, die Bestimmung der aktivierten T-Zellen sowie die Verschiebungen der T-Zellsubpopulationen (v. a. CD4/CD8-Ratio; Naive/Memory-T-Zellen)

von allgemeinem Interesse sind, stehen heute krankheits-spezifische und somit indikationsbezogene Marker zur Verfügung, was sich in dem Angebot verschiedener Profile widerspiegelt.

Aussagen zur Funktionalität der Zellen sind jedoch nur bedingt möglich. Der zelluläre Immunstatus ersetzt nicht die Funktionsteste (LTT-Immunfunktion, NK-Zell-Zytotoxizitätstest). Einen ersten Hinweis auf die Reaktionsfähigkeit der T-Zellen stellen allerdings der zelluläre Aktivierungsgrad (Anzahl HLA-DR+ oder CD25+ T-Zellen), die Zahl der regulatorischen T-Zellen sowie das Verhältnis der naiven/Memory, regulatorischen und terminalen Memory CD8-T-Zellen 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.

Interpretation des zellulären Immunstatus

Der zelluläre Immunstatus gibt Auskunft über relative und absolute Zahlen allgemein von Leukozyten (Mono-, Granulo- und Lymphozyten) und detaillierter von Lymphozyten-subpopulationen im Blut. Interpretiert werden gewöhnlich die Absolutzahlen (Zellen/ μ l) bzw. das Verhältnis zueinander (Ratio), mit Ausnahme der Aktivitätsbeurteilung (z. B. HLA-DR+/CD3+) und der Treg-Zellen, wo der prozentuale Anteil betrachtet wird. Nachfolgend sind die wichtigsten, im zellulären Immunstatus erfassten Zellpopulationen und die häufigsten Ursachen für Abweichungen aufgeführt.

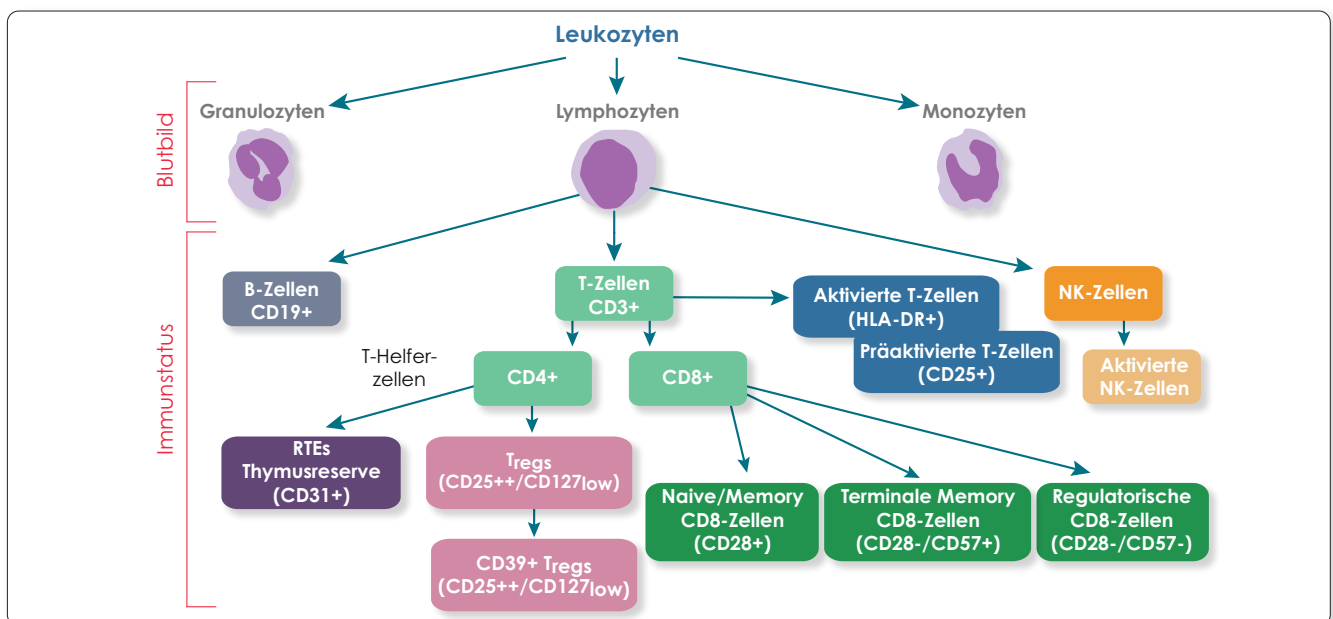


Abb. 1 Übersicht der diagnostisch relevanten Leukozytenpopulationen im peripheren Blut

Haben Sie Fragen? Unser Service Team beantwortet sie gerne unter +49 (0)30 770 01-220.

Anstieg	Abfall
T-Lymphozyten [CD3+] - reaktiv bei Aktivierung des Immunsystems v. a. in der Frühphase systemischer Virusinfektion (gesteigerte Rezirkulation) - bei akutem Schub einer Autoimmunkrankheit - in der Frühphase bei Transplantatabstoßung - bei T-Zell-Lymphomen	- system. Virusinfektion (späte/chron. Phase) - zelluläre Immundefizienz - HIV-Infektion, maligne Tumore - immunsuppressive Therapie - nach Chemo- und Strahlentherapie - im Alter (konstitutionell)
T-Helferzellen [CD3+/CD4+] - frühes Zeichen bei immunologischer Aktivierung (Virusinfektion, Autoimmunkrankheit) - Sezary-Syndrom und andere T-Zell-Lymphome - häufig, aber nicht obligat, bei Sarkoidose, multipler Sklerose, Leberzirrhose, juvenilem Diabetes mellitus, Hyper-IgE-Syndrom, SLE, Rheumatoider Arthritis, Sjögren-Syndrom	- 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+] - akute syst. Virusinfektionen (Effektorzellen) - chron. aktive Virusinfekte (HBV, HCV, CMV, EBV) - HIV-Infektion - Frühphase - multiples Myelom, Mb Behcet, CD8+ CLL - Blutabnahme-assoziiierter Stress	- HIV-Infektion-Finalphase, - Leukämie, Tumor - längere therapeutische Immunsuppression und Tumor-Chemo/Strahlentherapie - im höheren Alter und konstitutionell - konstitutionell bei ca. 5 % der Bevölkerung
Verhältnis Naive/Memory CD8-Zellen (CD8+ / CD28+), Terminale Memory CD8-Zellen (CD28- / CD57+) und Regulatorische CD8-Zellen (CD28- / CD57-)	CD8+/CD28+ T-Zellen verlassen als naive T-Zellen den Thymus und zirkulieren durch die Peripherie. Durch Antigenkontakt und damit einhergehender Aktivierung differenzieren diese Zellen zu Gedächtnis- (Memory-) Zellen. CD8+/CD28+ Zellen umfassen also naive zytotoxische T-Zellen und frühe Memory-Zellen. Eine Vermehrung dieser Zellen ist am ehesten reaktiv, also bedingt durch (Virus-) Infektionen. Eine Verminderung kann die Folge einer Immunsuppression durch Medikamente oder andere Grunderkrankungen sein. Bei wiederholtem Antigenkontakt verlieren die CD8+ Zellen die Expression von CD28. Diese CD28-negativen CD8-Zellen umfassen verschiedene Subpopulationen von funktionell unterschiedlichen Memory-Zellen. Dazu gehören die terminal differenzierten Memory-Zellen (CD28-/CD57+) sowie die regulatorischen CD8-Zellen (CD28-/CD57-). Die CD28-/CD57+ CD8-Zellen entstehen im Rahmen chronischer Immunreaktionen, z. B. bei persistierenden Virusinfektionen (CMV, EBV) und bei der Tumorabwehr. Eine Erhöhung kann auf eine chronische T-Zell-Aktivierung hinweisen. In verschiedenen Studien wurde eine erhöhte Anzahl von CD28-/CD57+ CD8-Zellen mit einer Immunseneszenz in Zusammenhang gebracht. Immunseneszenz bezeichnet hier eine verminderte Reaktionsfähigkeit gegenüber neuen Erregern.
CD4+/CD8+ Ratio - Frühphase systemischer Virusinfektionen - bei akutem Schub einer Autoimmunkrankheit - T-Zell-Lymphome (CD4+) - fakultativ bei Krankheiten, die mit Gewebeeinfiltration zytotoxischer T-Zellen einhergehen: MS, Enzephalitis, Kardiomyopathien, Leberzirrhose, portale Fibrose, primär biliäre Zirrhose	- Spätphase systemischer Virusinfektionen - HIV-Infektionen - chronisch-persist. Infektionen (Viren, intrazelluläre Bakterien, Parasiten) - idiopathische (non-HIV) CD4+ Lymphozytopenie - im Alter
B-Lymphozyten [CD19+] - EBV-Infektion (Frühphase) - B-Zell-Lymphome (monoklonal) - B-Lymphozytose polyklonal (unklare Genese)	- Immundefekte - Therapie mit B-Zell-depletierenden Antikörpern (z. B. Rituximab) - häufig konstitutionell, ohne Antikörper-Mangel ist das ohne Relevanz
Natürliche Killerzellen [CD3-/CD16+/CD56+] - akute systemische Virusinfektionen - HIV-Infektion - NK-Zell-Lymphome (sehr selten)	- Malignome - längere therap. 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+]	Bei gesteigerter Lymphozytopoese (reaktiv), seltener bei lymphoproliferativen Erkrankungen.
Regulatorische CD4-Zellen (T_{reg}) [CD3+/CD4+/CD25++/CD127low]	Bei Tumorpatienten und im Verlauf von immunstimulierenden Therapien ungünstig aufgrund der immunsuppressorischen Eigenschaften im Rahmen von Autoimmunerkrankungen ungünstig, da autoreaktive Zellen nicht eliminiert werden
CD39+ T_{reg}-Zellen	CD39-positive T_{reg}-Zellen können proinflammatorisches Adenosintriphosphat (ATP) in immunsuppressives Adenosin umwandeln. CD39+ T_{reg}-Zellen haben über diesen Mechanismus verstärkte regulatorische/immunsuppressive Eigenschaften. Insofern ist v. a. bei Tumor-Immunstimulation ein Anstieg dieser Zellfraktion als ungünstig zu bewerten.
CD31+ T-Zellen (Thymusreserve) [CD3+/CD4+/CD45RA+/CD31+]	Hohe Werte sind als günstig anzusehen (gute Thymusrestfunktion, intakte Neuproduktion naiver T-Lymphozyten), evtl. Anstieg unter Therapie mit Thymusfaktoren weist auf eine verminderte Thymusreserve hin, d. h. weniger naive T-Zellen werden in die Peripherie abgegeben, mögliche Ursache persistierender Lymphozytopenien (dient zur Differenzierung, ob es sich um einen erhöhten „Verbrauch“ durch chronische Infektion oder einen verminderten „Nachschub“ handelt), nach Thymektomie

Aktivierte T-Zellen [CD3+]

CD25+ Anstieg nach 1,5-2 Tagen, Abfall nach 4-6 Tagen

HLA-DR+ Anstieg nach 2-4 Tagen, anhaltend erhöht

CD25+ T-Lymphozyten sind präaktivierte T-Zellen. CD25 ist die alpha-Kette des Interleukin-2-Rezeptors. Seine Expression auf T-Lymphozyten zeigt an, dass diese T-Zellen das IL-2-Signal erwarten, um zu proliferieren. HLA-DR+ T-Zellen sind postmitotische Effektorzellen mit eingeschränkter Lebensdauer (wichtigster Aktivierungsmarker auf Blutzellen).

Anstiege sind Zeichen für Aktivierung des zellulären Immunsystems z. B. bei:

- 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

		Normwerte		Normwerte
Leukozyten	5700 / μ l	4000 - 10000		
Lymphozyten	2505 / μ l	1100 - 4000	44 %	20 - 40
Monozyten	570 / μ l	140 - 800	10 %	2 - 14
Granulozyten	2622 / μ l	2400 - 7400	46 %	42 - 75
Immunkompetenz				
T-Zellen	1455 / μ l	920 - 2580	58 %	61 - 84
B-Zellen	201 / μ l	74 - 324	8 %	7 - 21
NK-Zellen	853 / μ l	210 - 740	34 %	10 - 30
CD4+ T-Helferzellen	477 / μ l	550 - 1460	19 %	32 - 60
CD8+ T-Zellen	978 / μ l	280 - 930	39 %	23 - 40
Naive T-Zellen (CD45RA+)	276 / μ l	300 - 1200	19 %	30 - 63
Thymusreserve (CD31+)			81 %	> 49
Immunaktivierung				
CD4/CD8-Ratio	0,49	1 - 3		
präaktivierte T-Zellen (CD25+)	100 / μ l	< 78	4 %	< 6
aktivierte T-Zellen (HLA-DR+)	351 / μ l	< 345	14 %	< 17
Memory T-Zellen (CD45RO+)	1178 / μ l	300 - 1300	81 %	37 - 70
Naive/Memory CD8 (CD28+)	421 / μ l	238 - 448	43 %	49 - 73
terminale Memory CD8 (CD28-/CD57+)	98 / μ l	4 - 458	10 %	2 - 71
aktivierte NK-Zellen	23 / μ l	< 40	2,7 %	< 17
CD4+/CD8+ T-Zellen			0,7 %	< 5
Immuntoleranz				
Treg (CD4+/CD25+/CD127low)	22 / μ l	35 - 120	4,7 %	4 - 10
Anteil CD39+ Treg			64 %	< 54
Regulatorische CD8 (CD28-/CD57-)	460 / μ l	2 - 357	47 %	2 - 41
CD8/CD28-Ratio	0,75 / μ l	1 - 2,8		

Immunkompetenz: intakt – lediglich leicht verminderte CD4-Zellen

Thymusreserve: liegt im altersbezogenen Referenzbereich

Immunaktivierung: moderate Hinweise – leicht erhöhte CD8- und NK-Zellen sowie erhöhter Anteil an memory

T-Zellen (Hinweis auf chronische Immunaktivierung)

Immuntoleranz: tendenziell gesteigert – erhöhte regulatorische CD8-Zellen (Hinweis auf chronische Immunaktivierung)

Anteil CD39+ Tregs (CD4+/CD25+/CD127low), was Hinweis für

Abb. 2 Musterbefund

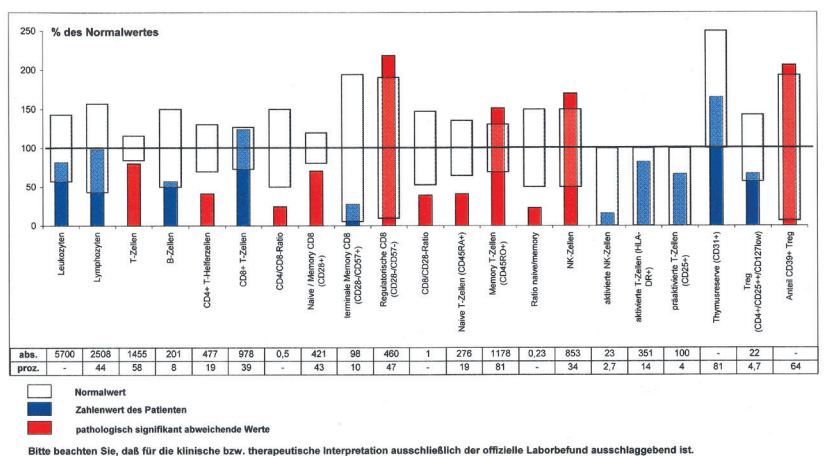


Abb. 3 Grafische Darstellung der Lymphozytensubpopulationen

Da eine routinemäßig durchgeführte Analyse aller Marker zu kostenaufwendig und sogar verwirrend wäre, empfiehlt sich die indikationsbezogene Analyse in ausgewählten Profilen.

Untersuchungsprofile der Lymphozytentypisierung

Basisprofil	T-Zellen (CD4 und CD8 sowie CD4/CD8-Ratio), B-Zellen, NK-Zellen, naive/memory, regulatorische und terminale memory CD8-Zellen, aktivierte T-Zellen
Profil Immunkompetenz	Basisprofil + präaktivierte T-Zellen (CD25+), aktivierte NK-Zellen, CD31-Thymusreserve, naive/memory T-Zellen, T _{reg} -Zellen
Profil Immunkompetenz Tumor	Profil Immunkompetenz + CD39+ T _{reg} -Zellen
Profil Chronische Entzündung	Basisprofil + CD31-Thymusreserve, naive/memory T-Zellen, T _{reg} -Zellen
Lymphom-Screening /-Typisierung	Suche nach lymphoproliferativen Erkrankungen (Lymphome) der T-, B- und NK-Zell-Reihe (polyklonale vs. monoklonale Vermehrung) anhand der WHO-Klassifikation 2016.

Indikationen für eine Lymphozytentypisierung

- Nachweis und Verlaufsbeobachtung von sekundären Immundefekten bei und nach Infektionen sowie bei Tumorerkrankungen
- bei auffälliger Lymphozytose (zum Nachweis oder Ausschluss einer immunproliferativen Erkrankung) oder bei persistierender Lymphozytopenie
- Statuserhebung sowie Verlaufskontrollen bei Tumorerkrankungen vor und während der Therapie
- Verlaufsbeobachtung von Autoimmunerkrankungen
- Diagnostik und Therapiemonitoring von persistierenden (HIV, HBV, HCV) und atypisch verlaufenden latenten Virusinfektionen (v.a. CMV, EBV, HHV-6) sowie chronifizierten bakteriellen Infektionen (z. B. Borrelien, Chlamydien)
- gehäufte oder prolongierte Infekte, chronisch rezidivierende Lokalinfectionen (Verdacht auf verminderte Infektoresistenz)
- Wundheilungsstörungen

Methodik

Die Immunphänotypisierung des Blutes beruht auf der selektiven Erkennung von Zelloberflächenantigenen durch Fluoreszenzfarbstoffmarkierte, monoklonale Antikörper mittels Zytofluorometrie (FACS). Zur Quantifizierung der Lymphozyten-Subpopulationen dienen Antikörper gegen zelluläre Antigene, die linienspezifisch und relativ konstant exprimiert werden (z.B. CD3 für T-Zellen, CD19 für B-Zellen, CD25/CD127 für Treg-Zellen usw.). Andere, variabel exprimierte Antigene geben uns Auskunft über den Aktivierungszustand der Zellen (z. B. HLA-DR oder CD25 auf aktivierten Effektor-T-Lymphozyten).

Wichtig!

Der zelluläre Immunstatus gibt keine Auskunft über die Funktionsfähigkeit der Zellpopulationen, da auch normale Zellzahlen einen funktionellen Immundefekt nicht ausschließen. Bei der Fragestellung nach einem „Immundefekt“ sollten auch die Funktionsteste (z. B. LTT-Immunfunktion, NK-Funktionstest) in Erwägung gezogen werden.

Laboranforderung und Abrechnung

Die Laboranforderung erfolgt unter Benennung des gewünschten Profils (siehe Tabelle) entweder auf dem Anforderungsschein „Spezielle Immundiagnostik“ oder bei GKV-Versicherten auf dem GKV-Laboranforderungsschein. Bitte vermerken Sie dort das gewünschte Profil, z. B. Zellulärer Immunstatus Profil „Immunkompetenz“. Die Kosten für den zellulären Immunstatus werden von der GKV sowie von Privatkassen übernommen.

Material

2 ml EDTA-Blut

Ein Probeneingang im Labor innerhalb von 24 Stunden (24h) muss gewährleistet sein. Das Blut sollte bei Raumtemperatur gelagert und transportiert werden. Innerhalb der Berliner Stadtgrenzen bieten wir Ihnen unseren Fahrdienst an (+49 (0)30 77001-250), für überregionale Abholungen kontaktieren Sie bitte den kostenfreien Kurierservice unter +49 (0)30 77001-450.

Hinweis

Zu den Markern CD31-Thymusreserve und regulatorische CD4 T-Zellen (Treg) verweisen wir auch auf unsere ausführlichen Diagnostikinformationen (Nr. 233 bzw. 239). Das Immunmonitoring bei Tumorpatienten ist in der Diagnostikinformation 251 beschrieben.

Literatur

- Kilpatrick RD et al. Homeostasis of the naive CD4+ T cell compartment during aging. J Immunol. 2008;180:1499-507.
- Odendahl M et al. Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus. J Immunol. 2000; 165:5970-9.
- Gallimore AM et al. Positive and negative influences of regulatory T cells on tumour immunity. Oncogene. 2008;27:5886