

Der quantitative zelluläre Immunstatus – Indikationen und Interpretation

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

Die Grundstruktur des üblicherweise verwendeten quantitativen 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 sekundärer Immundefekte oder chronische Infektionen waren Standardprofile wenig aussagefähig. 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 krankheitsspezi-

fische 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 quantitative zelluläre Immunstatus ersetzt weiterhin nicht die Funktionsteste (LTT-Immunkontrolle, NK-Zell-Zytotoxizitätstest, Granulozytenfunktion). Einen ersten Hinweis auf die Reaktionsfähigkeit der T-Zellen stellen allerdings der zelluläre Aktivierungsgrad (Anzahl HLA-DR+ oder CD25+ T-Zellen), die Zahlen von antigen-unerfahrenen Zellen (CD8+ Naive-Zellen) und antigen-erfahrene Zellen (CD8+ Zentrale Memory-, Effektor Memory- und Terminale Effektor-Zellen) dar. Die Analyse dieser Zellpopulationen 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 quantitativen zellulären Immunstatus

Der quantitative zelluläre Immunstatus gibt Auskunft über die Leukozytenzahl sowie über relative und absolute Zahlen der Lymphozyten und derer Subpopulation im Blut. Interpretiert werden gewöhnlich die Absolutzahlen (Zellen/ μ l) bzw. das Verhältnis zueinander (Ratio), mit Ausnahme der Aktivitätsbeurteilung (z.B. HLA-DR+ & CD25+) sowie der Treg-Zellen und der CD31+ Thymusreserve. und der Treg-Zellen, wo hauptsächlich der prozentuale Anteil betrachtet wird. Nachfolgend sind die wichtigsten, im quantitativen zellulären Immunstatus erfassten Zellpopulationen und die häufigsten Ursachen für Abweichungen aufgeführt.

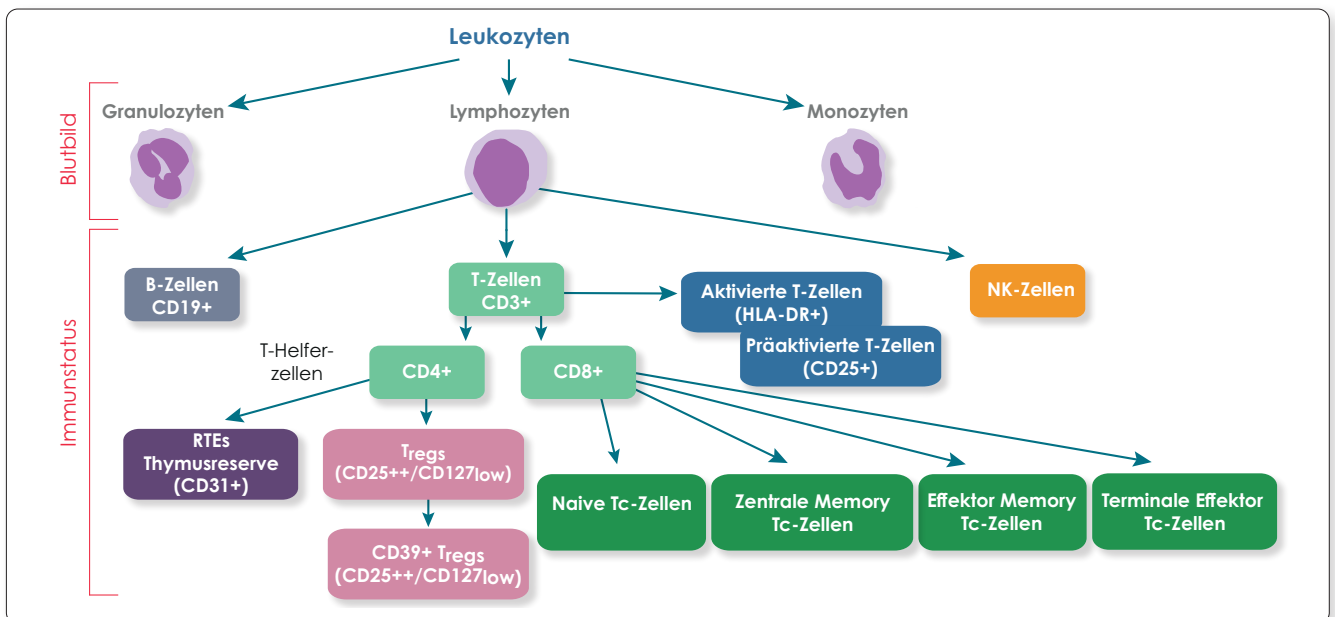


Abb. 1 Übersicht der diagnostisch relevanten Leukozytenpopulationen im peripheren Blut

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

	Anstieg	Abfall
T-Lymphozyten [CD3+]	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<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, Autoimmunkrankheit) Sezary-Syndrom und andere T-Zell-Lymphome häufig, aber nicht obligat, bei Sarkoidose, multipler Sklerose, Leberzirrhose, juveniler 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 fluoride 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-assoziiierter Stress 	<ul style="list-style-type: none"> HIV-Infektion-Finalphase, Leukämie, Tumore längere therapeutische Immunsuppression und Tumor-Chemo/Strahlentherapie im höheren Alter und konstitutionell konstitutionell bei ca. 5 % der Bevölkerung
CD8-Subpopulationen	<p>Nach der Aktivierung der naiven CD8+ Tc-Zellen differenzieren sich die Zellen weiter in verschiedene Memory- (Gedächtnis-) Zellen. Man unterscheidet zentrale Memory-Tc-Zellen und Effektor-Memory-Zellen. Da die Voraussetzung für die Differenzierung dieser Zellpopulationen ein vorheriger Kontakt zu ihrem spezifischen Antigen ist, bestehen sie folgerichtig nur aus Zellen, die gegen Antigene gerichtet sind, mit denen sich der Patient bereits in der Vergangenheit auseinandergesetzt hat. Dies, und die Tatsache, dass diese Zellen auch ein zelluläres Gedächtnis für ihre Effektorfunktion (also beispielsweise Produktion bestimmter Zytokine, Fähigkeit zur Apoptoseinduktion usw.) besitzen, ist Voraussetzung für die schnellere und zielgerichtete Immunabwehr bei einer Gedächtnis-Antwort. Die zentralen Memory Tc-Zellen stellen hierbei das Reservoir von Gedächtniszellen dar, dass über das Blut, die Lymphe und die lymphatischen Organe durch den ganzen Körper zirkuliert, noch ohne eine direkte Effektorfunktion zu besitzen. Aus diesen Zellen entwickeln sich die Effektor-Memory-Zellen, die im Gegensatz zu den zentralen Memory Tc-Zellen nicht nur eine Gedächtnis-, sondern auch eine Effektorfunktion innehaben. Terminale Effektor Tc-Zellen sind final ausdifferenzierte Zellen, deren Aufgabe vorwiegend darin besteht, direkt infizierte oder auch gealterte und entartete Zellen „anzugreifen“ und zu beseitigen.</p>	
Naive Tc-Zellen Zentrale Memory Tc-Zellen Effektor Memory Tc-Zellen	<ul style="list-style-type: none"> meistens reaktiv bedingt akute (Virus-)Infektionen oder anderweitig aktives Immungeschehen 	<ul style="list-style-type: none"> Immunsuppressive Therapie sekundäre Tumorimmundefizienz angeborene Immundefekte (selten)
Terminale Effektor Tc-Zellen	<ul style="list-style-type: none"> Chronische Infektionen z.B. CMV, EBV Tumorerkrankungen 	
CD4+/CD8+ Ratio	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<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
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 ist das 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 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-Immunistimulation 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



Ärztlicher Befundbericht

		Normwerte		Normwerte
Leukozyten	6900 / μ l	4000 - 10000		
Lymphozyten	1918 / μ l	1100 - 4500	28 %	20 - 44
Immunkompetenz				
T-Zellen	1559 / μ l	920 - 2580	81 %	61 - 84
B-Zellen	192 / μ l	92 - 359	10 %	7 - 21
NK-Zellen	161 / μ l	60 - 554	8 %	4 - 26
CD4+ T-Helferzellen	739 / μ l	550 - 1460	38 %	32 - 60
CD8+ T-Zellen	687 / μ l	280 - 930	36 %	23 - 40
Thymusreserve (CD31+)			82 %	> 54
Immunaktivierung				
CD4/CD8 Ratio	1,1	1 - 3		
präaktivierte T-Zellen (CD25+)	44 / μ l	<78	2 %	< 6
aktivierte T-Zellen (HLA-DR)	361 / μ l	<345	19 %	< 17
CD4+/CD8+ T-Zellen			1,1 %	< 5
CD8 Zell-Subpopulationen				
CD8+/CD28+ T-Zellen	196 / μ l	238 - 448	28 %	49 - 73
Naive Tc-Zellen	69 / μ l	16 - 1000		
Zentrale Memory Tc-Zellen	20 / μ l	40 - 640		
Effektor Memory Tc-Zellen	140 / μ l	5 - 120		
Terminale Effektor Tc-Zellen	345 / μ l	25 - 280		
CD8+/CD28- T-Zellen	491 / μ l	100 - 370	72 %	26 - 51
Immuntoleranz				
Treg-Zellen (CD4+/CD25++/CD127low)	64 / μ l	35 - 120	8,6 %	4 - 10
Anteil CD39+ Treg			11 %	< 54
CD8/CD28 Ratio	0,4	1 - 2,8		

Immunkompetenz: intakt - normale Zahlen an B- und NK-Zellen
 Thymusreserve: liegt im altersbezogenen Referenzbereich
 Immunaktivierung: leichte Hinweise - erhöhte aktivierte (HLA-DR) T-Zellen
 CD8 Zell-Subpopulationen: Verschiebung hin zu den Antigen-effektiven (CD8+/CD28-) T-Zellen
 Immuntoleranz: unauffällig - Anteil regulatorischer (CD4+/CD25++/CD127low) Treg-Zellen

Abb. 2 Musterbefund: Profil Immunkompetenz

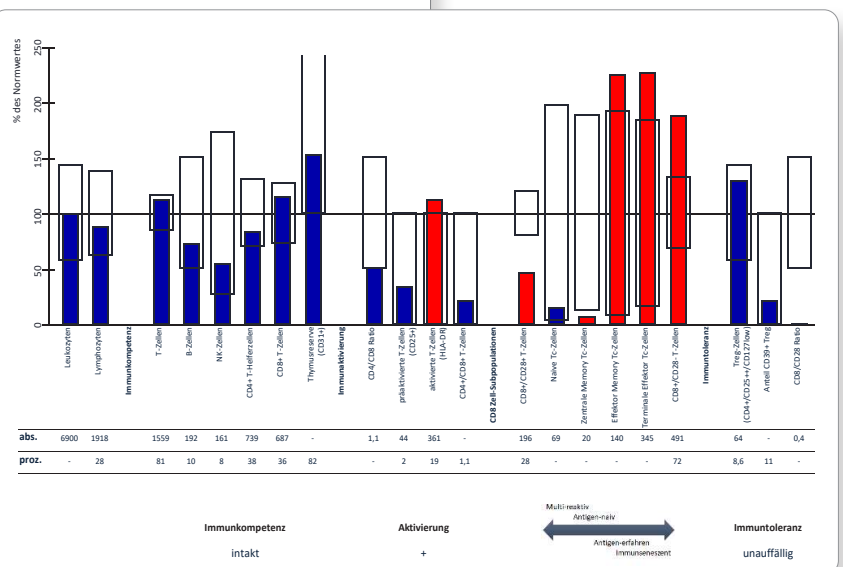


Abb. 3 Grafische Darstellung der Lymphozytensubpopulationen

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

Quantitative Immunprofile zur Lymphozytendifferenzierung	
Basisprofil	T-, NK-, B-Zellen, CD4+, CD8+, Ratio, Naive und Memory T-Zellen, aktivierte T-Zellen
Profil Immunkompetenz	T-, NK-, B-Zellen, CD4+, CD8+, Ratio, CD8-Subpopulationen (Naive, Memory, Effektor), präaktivierte & aktivierte T-Zellen, CD31-Thymusreserve, T _{reg} -Zellen (inkl. CD39+)
Lymphom-Screening /-Typisierung	Suche nach lymphoproliferativen Erkrankungen (Lymphome) der T-, B- und NK-Zell-Reihe (polyklonale vs. monoklonale Vermehrung) anhand der WHO-Klassifikation 2016 (nähere Informationen in der Diagnostikinformation Nr. 165).
Profil Immundefekt	T-, B-, NK-Zellen, CD4+, CD8+, Ratio, CD4 und CD8-Subpopulationen (Naive, Memory, Effektor), CD31-Thymusreserve, aktivierte T-Zellen, B-Zellsubpopulationen (Transitional, Naive, Memory und Plasmazellen inkl. IgD, IgM, IgG1-4 und IgA1-2 sowie CD21 ^{low} -Anteil)

Indikationen für eine Lymphozytendifferenzierung

- 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
- Stuserhebung 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 Lokalinfektionen (Verdacht auf verminderte Infektesistenz)
- 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, CD16/56 für NK-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 quantitative zelluläre Immunstatus gibt keine Auskunft über die Funktionsfähigkeit der Zellpopulationen, da auch normale Zellzahlen einen funktionellen Immundefekt nicht ausschließen. Bei der Fragestellung nach einem „funktionellen Immundefekt“ sollten auch die Funktionsteste (z.B. LTT-Immunkompetenz, NK-Funktionstest, Granulozytenfunktion) 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 z.B. „Profil Immunkompetenz“.

Die Kosten für den quantitativen 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