

Immunstatus

Das Immunsystem sorgt für die Integrität des Selbst nach innen und nach außen. Es bekämpft Bedrohungen des Individuums, die durch externe Agentien wie Fremdkörper oder infektiöse Krankheitserreger hervorgerufen werden, wendet sich aber auch gegen schädliche Prozesse aus dem Organismus selbst, etwa im Zusammenhang mit Krebs, anderweitig alterierten oder infizierten Körperzellen. Für diese unterschiedlichen Aufgaben steht dem Immunsystem eine ganze Batterie aufeinander abgestimmter Abwehrkomponenten zur Verfügung, die sich grob in die drei Anteile Abwehrzellen, Immunglobuline und Plasmaproteine unterteilen lassen, wobei an vielen Stellen antigen-spezifische und -unspezifische Bestandteile zusammenwirken.

Klinisches Bild

Störungen des Immunsystems können sowohl als angeborene, sogenannte primäre Immundefekte auftreten, als auch sekundär im Zuge von Krankheitsprozessen, die das Immunsystem mit beeinträchtigen. Unter den angeborenen Immundefekten ist nur der IgA-Mangel mit einer geschätzten Inzidenz von 1:400 häufig. Die übrigen heute bekannten, über 100 Formen von primärem Immundefekt errechnen zusammengefasst nur eine Inzidenz von etwa 1:10.000.

Demgegenüber treten sekundäre Immundefizienzen weitaus häufiger auf. Sie können beispielsweise Folge von Leber-, Nieren-, endokrinen und Stoffwechselkrankheiten sein, treten auch bei Eiweißverlusten infolge z. B. von Entzündung und Verbrennung auf, werden durch konsumptive Prozesse bei Krebsleiden, Leukämie, Lymphomen und anderen chronischen Erkrankungen verursacht, oder sind assoziiert mit infektiösen oder weiteren, granulomatösen und anderen entzündlichen Veränderungen.

Immundefekte präsentieren sich gehäuft mit dem klinischen Bild rezidivierender Infektionen des Respirationstraktes, der Schleimhäute und innerer Organe, Infektionen mit opportunistischen Erregern, aber auch mit Gedeihstörungen im Säuglings- bzw. Kindesalter. Eine Besonderheit stellt das hereditäre angioneurotische Syndrom durch einen funktionellen Defekt der C1-Esterase mit überschießender Komplementaktivierung dar. Bei primären Defekten ergibt sich oft eine positive Familienanamnese. Das gefundene Erregerspektrum bei Infektionen (Viren, Bakterien, Pilze, Parasiten) kann Hinweise darauf geben, ob eher Defekte des zellulären oder serologischen Systems zu erwarten sind, jedoch sind fließende Übergänge und auch kombinierte Defekte möglich. Von besonderer Bedeutung ist die Überwachung sekundärer Immundefekte, z. B. bei HIV-Infektion, Immunsuppression, Knochenmarkstransplantation etc., um Folgekomplikationen bereits im Vorfeld zu vermeiden (z. B. Expositionsprophylaxe, Immunstimulation, Immunglobulinsubstitution, antimikrobielle Chemotherapie).

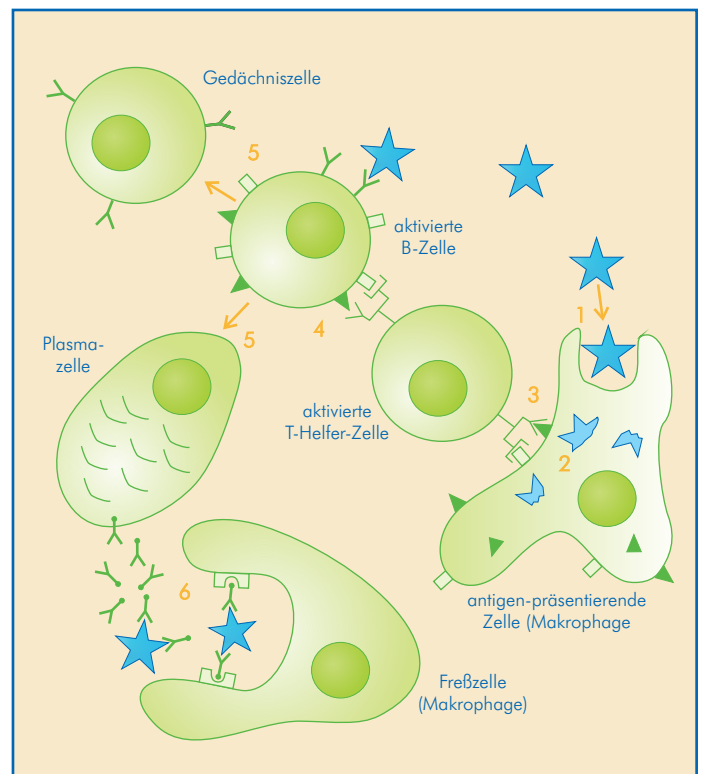


Abb.1

Die Abbildung zeigt die enge Zusammenarbeit von Makrophagen und Lymphozyten bei der Infektabwehr. Makrophagen nehmen den Erreger auf (1) und zerlegen ihn in einzelne Antigene (2), die den T4-Helfer-Zellen präsentiert werden (3). Die T4-Zellen wählen passende B-Zellen aus (4), die sich in Plasmazellen umwandeln (5) und passende Antikörper gegen den Erreger produzieren. Die Antikörper erleichtern die effektive Phagozytose und Zerstörung der Erreger durch die Makrophagen (6).

Tab. 1 Erkrankungen, die eine Verminderung oder Vermehrung von Lymphozytensubpopulationen bewirken

Population	Vermehrt	Vermindert
T 4- Zellen	bakterielle Infektionen Autoimmunkrankheiten (s. unter T-Zellen vermehrt) IgA- Nephropatie mucocutanes Lymphknoten-Syndrom	virale Infektionen HIV (kritische Grenze 250/ μ l) Masern, CMV, HSV, VZV iatrogene Immunsuppression maligne Tumore
T 8- Zellen	virale Infektionen EBV(aktivierte T-Zellen vermehrt) CMV , HSV, VZV u.a. HIV (zuerst T8-Zellen vermehrt aktivierte T-Zellen vermehrt, dann T4-Zellen vermindert) bakterielle Infektionen Mycoplasmen, Staphylokokken u.a. iatrogene Immunsuppression (T4- Zellen vermindert, T8- Zellen vermehrt) fortgeschrittene maligne Tumoren Myxödem posteriore Uveitis ausgeprägte sportliche Aktivität	Autoimmunkrankheiten system. Lupus erythematodes Sharp-Syndrom Sjögren-Syndrom früher Diabetes mellitus Typ I Rheumatische Erkrankungen Multiple Sklerose Sarkoidose chronisch aktive Hepatitis Atopie Pilzinfektionen systemische Candidose Histoplasmose zytostatische Therapie
T4 und T8- Zellen	bakterielle und virale Infektionen inaktive Autoimmunerkrankungen T- Zell- Leukämien (z.B. T- ALL)	angeborene und erworbene Defekte HIV (im Spätstadium) Masern Myastenie, M. Behcet Diabetes mellitus Typ II Corticosteroid-Therapie
aktivierte T- Zellen	virale Infektionen EBV,CMV u.a. HIV (bis zu 90% aktiviert) Abstoßungskrise nach Organtransplantation Immunstimulation Immunglobulinmangel Non- Responder bei Impfungen	angeborene und erworbene Defekte iatrogene Immunsuppression
B - Zellen	Antwort auf Infektionen B- Zell- Leukämien (z.B. CLL)	angeborene Defekte HIV (im Spätstadium) zytostatische Therapie
NK- Tellen (Natürliche Killer- Zellen)	früher Diabetes mellitus Typ I intensive körperliche Belastung, ausgeprägte sportliche Aktivität	erhöhte Anfälligkeit für Malignome und Virusinfekte system. Lupus erythematodes Erholungsphase nach Sport

Laboruntersuchungen

Das Spektrum der heute verfügbaren Laboruntersuchungen erlaubt zuverlässig die Erkennung und Einordnung von Immundefekten. Bei der Untersuchung von Kindern muss auf die altersabhängige Entwicklung des Immunsystems mit entsprechenden Referenzwerten geachtet werden. Im ersten Lebensjahr sind noch mütterliche Leihantikörper nachweisbar (Nestschutz).

Serologisch

Immunglobuline IgG, IgA, IgM

IgG- und IgA-Subklassen

Sekretorisches IgA im Speichel

Impfantikörper (v.a. Tetanus, Diphtherie, Polio, Masern, Mumps, HiB, Pneumo-kokken)

Immundefixation, freie kappa-/lambda-Leichtketten (bei V.a. Myelom/Lymphom)

Plasmaproteine

Eiweiß-Elektrophorese mit Gesamteiweiß und Fraktionen

Lysozym

Komplementsystem:

Globaltests CH100 (klassischer Weg) und

AP50 (alternativer Weg)

Einzelfaktoren: C3, C4

C1-Esteraseinhibitor

Interleukine/Zytokine (v.a. sIL-2-Rezeptor, IL-6, IL-8, IL-10; Tnf-alpha, Ifn-gamma)

Zirkulierende Immunkomplexe

Zellulär

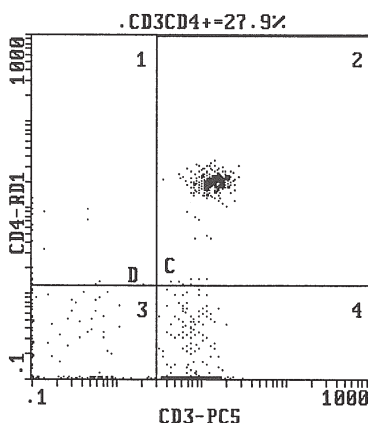
Differentialblutbild

Lymphozytendifferenzierung

(B, T, NK-Zellen, zell. Aktivierung)

CD57-Zellstatus (aktivierte NK-Zellen)

Abb. 3 Durchflußzytometrische Bestimmung des zellulären Immunstatus



Warnzeichen für einen angeborenen Immundefekt

1. Positive Familienanamnese für angeborene Immundefekte
2. Acht oder mehr eitrige Otitiden pro Jahr
3. Zwei oder mehr schwere Sinusitiden pro Jahr
4. Zwei oder mehr Pneumonien innerhalb eines Jahres
5. Antibiotische Therapie über zwei oder mehr Monate ohne Effekt
6. Impfkomplicationen bei Lebendimpfungen (insbes. BCG und Polio nach Sabin)
7. Gedeihstörung im Säuglingsalter, mit und ohne chronischen Durchfällen
8. Rezidivierende tiefe Haut- und Organabszesse
9. Zwei oder mehr viszerale Infektionen (Meningitis, Osteomyelitis, septische Arthritis, Empyem, Sepsis)
10. Persistierende Candida-Infektionen an Haut oder Schleimhaut jenseits des 1. Lebensjahres
11. Chronische Graff-vs-Host Reaktion (z.B. unklare Erytheme bei kleinen Säuglingen)
12. (Rezidivierende) systemische Infektionen mit atypischen Mykobakterien

Abb. 2 Leitsymptome für die Diagnose von angeborenen Immundefekten nach Wahn

Therapiemöglichkeiten bei Immundefekten

- Immunstimulation, Impfungen
- Frühzeitige Antibiotikabehandlung
- Regelmäßige Substitution von Immunglobulinen
- Knochenmarktransplantation bei schweren klinischen Verlaufsformen
- Komplementdefekte: Keine Substitution von Einzelfaktoren möglich; C1-Inhibitor-Substitution bei hereditärem Angiodem

Abb. 4 Therapiemöglichkeiten bei Immundefekten

Eigenschaften der IgG-Subklassen

Subklasse	Anteil im Serum*	Konz. CRM470	Induktion	Funktion
IgG1	56%	5,03 g/l	Virale und bakterielle Proteinantigene, Impfantigene (z.B. T.Tox)	Komplement-aktivierung
IgG2	33%	3,42 g/l	Polysaccharid-, Lipopolysaccharid- und Impfantigene (z.B. PCP)	Schwache Komplement-aktivierung
IgG3	7%	0,58 g/l	Virale und bakterielle Proteinantigene	Komplement-aktivierung
IgG4	4%	0,35 g/l	Allergene	Blockade IgE

*gesunde Erwachsene, berechnet nach Schauer et al.: *Clin. Chemistry* 49 (11) 1924-1929 (2003)

Eigenschaften der IgA-Subklassen**

Subklasse	Anteil im Serum*	Anteil in Sekreten*	Induktion/Besonderes	Funktion
IgA1	75-93%	52-70%	Bakterielle Proteinantigene; empfindlich gegen Proteasen bekapselter Bakterien	Immunität der Schleimhaut; Aktivierung des klassischen Komplementwegs
IgA2	7-25%	30-48%	Bakterielle Polysaccharid-, Lipo-polysaccharidantigene; resistent gegen viele bakterielle Proteasen	Immunität der Schleimhaut; Aktivierung des alternativen Komplementwegs

*A.R.Bradwell. IgG and IgA-Subclasses in Disease, First Edition (1995)

** Normalwerte: Schauer et al.; *Clin. Chim. Acta* 328, 129 - 133 (2003)

IgG-Subklassen-Referenzbereiche			
		2,5. – 97,5.	
1/2 – 1 Jahr	Anzahl n	Mittelwert	Perzentile [g/L]
IgG1	36	2,9	1,4 – 6,2
IgG2		0,58	0,41 – 1,30
IgG3		0,41	0,11 – 0,85
IgG4		0,002	0 – 0,008
1 – 1 1/2 Jahre			
IgG1	16	3,5	1,7 – 6,5
IgG2		0,62	0,4 – 1,40
IgG3		0,42	0,12 – 0,87
IgG4		0,03	0 – 0,255
1 1/2 – 2 Jahre			
IgG1	15	4,0	2,2 – 7,2
IgG2		0,8	0,5 – 1,80
IgG3		0,44	0,14 – 0,91
IgG4		0,068	0 – 0,408
2 – 3 Jahre			
IgG1	27	4,5	2,4 – 7,8
IgG2		0,95	0,55 – 2,00
IgG3		0,46	0,15 – 0,93
IgG4		0,138	0,006 – 0,689
3 – 4 Jahre			
IgG1	28	4,8	2,7 – 8,1
IgG2		1,15	0,65 – 2,20
IgG3		0,48	0,16 – 0,96
IgG4		0,201	0,012 – 0,938
4 – 6 Jahre			
IgG1	49	5,0	3,0 – 8,4
IgG2		1,3	0,7 – 2,55
IgG3		0,5	0,17 – 0,97
IgG4		0,257	0,017 – 1,157
6 – 9 Jahre			
IgG1	55	5,7	3,5 – 9,1
IgG2		1,7	0,85 – 3,30
IgG3		0,54	0,20 – 1,04
IgG4		0,368	0,030 – 1,577
9 – 12 Jahre			
IgG1	56	6,0	3,7 – 9,3
IgG2		2,1	1,0 – 4,00
IgG3		0,58	0,22 – 1,09
IgG4		0,469	0,043 – 1,900
12 – 18 Jahre			
IgG1	30	5,8	3,7 – 9,1
IgG2		2,6	1,1 – 4,85
IgG3		0,63	0,24 – 1,16
IgG4		0,491	0,052 – 1,961
Erwachsene			
IgG1	68	5,0	2,8 – 8,0
IgG2		3,0	1,15 – 5,70
IgG3		0,64	0,24 – 1,25
IgG4		0,349	0,052 – 1,250

Schauer et al. : Clin. Chemistry 49 (11) 1924 – 1929 (2003). Die Kalibrierung der verwendeten Tests orientiert sich an dem internationalen Referenzmaterial CRM470.

IgA-Subklassen-Referenzbereiche			
		2,5. – 97,5.	
1/2 – 1 Jahr	Anzahl n	Mittelwert	Perzentile [mg/L]
IgA1	21	410	10 – 1150
IgA2		50	0 – 190
IgA		310	30 – 1010
1 – 2 Jahre			
IgA1	29	440	30 – 1200
IgA2		50	0 – 230
IgA		370	60 – 1120
2 – 3 Jahre			
IgA1	22	510	70 – 1320
IgA2		60	10 – 230
IgA		480	110 – 1340
3 – 4 Jahre			
IgA1	43	580	110 – 1430
IgA2		60	10 – 250
IgA		580	160 – 1550
4 – 8 Jahre			
IgA1	54	760	230 – 1750
IgA2		80	20 – 330
IgA		890	310 – 2140
8 – 12 Jahre			
IgA1	51	940	330 – 2040
IgA2		110	20 – 370
IgA		1170	430 – 2680
12 – 18 Jahre			
IgA1	15	1240	470 – 2490
IgA2		160	40 – 500
IgA		1640	650 – 3560
Erwachsene			
IgA1	36	1460	600 – 2940
IgA2		210	60 – 610
IgA		1940	780 – 4110

Schauer et al. : Clinica Chimica Acta. 328 129 – 133 (2003).

Weiterführende Informationen

R. Schubert et. al.: Primäre humorale Immundefekte Diagnostik und Therapie.
Kinder- und Jugendarzt 37:358 365 (2006)

V. Wahn, R. Seger: Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Abwehrschwäche.
in: Pädiatrische Allergologie und Immunologie, Urban und Fischer (München),
S. 367-376 (1999)

H.-D. Volk et al.: Zytokine und Zytokinrezeptoren.
in: Labor und Diagnose, TH Books Verlagsgesellschaft (Frankfurt),
S. 1039 1050 (2005)

U. Schauer et al.: IgG subclass concentrations in certified reference material 470 and reference values for children and adults determined with the binding site reagents.
Clin Chem 49: 1924 1929 (2003)

U. Schauer et al.: Establishment of age-dependent reference values for IgA subclasses.
Clin Chim Acta 328: 129 133 (2003)
L. Thomas: Immundefekte.
in: Labor und Diagnose, TH Books Verlagsgesellschaft (Frankfurt),
S. 1065 1085 (2005)

www.immundefekt.de
Internet-Webseite des Immundefekt-Zentrums der Charité in Berlin