

## Immunstatus

Das Immunsystem sichert die Integrität des Organismus in seiner Umgebung. Es richtet sich gegen infektiöse Krankheitserreger, aber auch gegen veränderte Körperstrukturen. In Frage kommen z.B. Zellentartung oder -schädigung mit angeborenen, unspezifischen oder aber erworbenen, antigenspezifischen Komponenten. Bei Hinweisen auf einen primär angeborenen (selten) oder sekundär erworbenen Immundefekt ermöglicht eine gezielte Labordiagnostik die Überprüfung grundlegender Organfunktionen. Spezielle Verfahren stehen bereit, um Abweichungen der zellulären und humoralen Immunkomponenten zu detektieren. Das Spektrum umfasst u. a. zelluläre Immunphänotypisierungen (quantitative Änderungen einzelner Zellpopulationen und ihres Aktivierungszustands), Immunglobulinkonzentrations- und Subklassenanalysen sowie globale und spezifische Einzel-Messungen der Komplementfaktoren. Die weiterführende Diagnostik und Therapie schwerer Immundefekte erfolgt dann ggf. in darauf spezialisierten Zentren an universitären Einrichtungen. Geringfügige Abweichungen von der Norm haben dagegen oftmals keinen direkten Krankheitswert.

### Klinisches Bild und Ätiologie

#### Primäre angeborene Immundefekte (PID):

- Antikörpermangelsyndrome (selektiver IgA-Mangel)
- T- und B-Zell-Defekte
- Komplementdefekte

Störungen des Immunsystems können sowohl angeboren (primäre Immundefekte PID) als auch sekundär im Rahmen diverser Erkrankungen erworben sein. Der selektive IgA-Mangel ist mit einer geschätzten Inzidenz von 1:500 der häufigste primäre Immundefekt. Den weitesten bekannten, v. a. Antikörpermangelsyndromen, T- und B-Zelldefekten oder Defekten des Komplementsystems wird insgesamt nur eine Inzidenz von etwa 1:1.000 zugeschrieben. Abb. 1 stellt eine Übersicht über Hinweise auf einen primären Immundefekt dar.

#### Ursachen für sekundär erworbene Immundefekte:

- Infektionskrankheiten
  - HIV, CMV, EBV, HSV, VZV
- Malignome und Tumore
- Autoimmunerkrankungen
- Stoffwechselerkrankungen (v. a. Diabetes mellitus)
- immunsuppressive, Chemo- oder Strahlentherapie
- Organdysfunktionen
  - v. a. Leberzirrhose, Nierenversagen, Malnutrition

Abb. 1: Warnzeichen für das Vorliegen eines primären Immundefekts [1]

<b>Kernempfehlung 5:</b> Warnzeichen sind hilfreich bei der Identifizierung von Patienten mit primärem Immundefekt. Bei V. a. primärem Immundefekt sollen alle Warnzeichen überprüft werden.		
	<b>Kinder</b>	<b>Erwachsene</b>
1.	Pathologische Infektionsauffälligkeit „ <b>ELVIS</b> “ Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität, Summe	
2.	Immundysregulation „ <b>GARFIELD</b> “ Granulome, Autoimmunität, Rezidivierende Fieber, ungewöhnliche Ekzeme, Lymphoproliferation, chronische Darmentzündung	
3.	Gedeihstörung	Gewichtsverlust, meist mit Diarrhoe
4.	Auffällige Familienanamnese (Konsanguinität, Immundefekt, pathologische Infektionsanfälligkeit, Immundysregulation, Lymphopenie)	
5.	Hypogrammoglobulinämie, anhaltende oder rezidivierende Lymphopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie	
6.	Ein genetischer Hinweis auf einen primären Immundefekt oder ein positives Neugeborenen-Screening auf primäre Immundefekte	

[1] Quelle: Leitlinie „Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts“ der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.). Stand 10/2017

Demgegenüber treten sekundäre Immundefekte weitaus häufiger auf. Zu den Ursachen gehören Leber-, Nieren-, endokrinologische und Stoffwechselerkrankungen (insb. Diabetes mellitus), aber auch maligne Prozesse, führend Leukämien und Lymphome.

Darüber hinaus können Erkrankungen infektiöser, entzündlicher oder granulomatöser Genese zu relevanten Beeinträchtigungen der Immunkomponenten führen.

### Diagnostik

Für eine adäquate und erregerspezifische Immunantwort greifen verschiedene Komponenten und Prozesse ineinander. Allgemein muss zwischen einer schnellen, angeborenen (nicht-adaptiven) und einer langsamen, erworbenen (adaptiven) Immunantwort unterschieden werden. Bei beiden können zelluläre Komponenten und humorale (lösliche) Bestandteile eine Rolle spielen. Da die Übergänge zwischen den Systemen fließend sind, müssen diagnostische Überlegungen auf Basis des präsentierten klinischen Bildes erfolgen.

**Zelluläre Immunkomponenten**

Differentialblutbilder können Veränderungen der myeloischen und lymphatischen Zellreihen zeigen. V. a. Leukopenien und -zytosen aber auch Thrombozytopenien und Anämien kommen vor. Die Darstellung der Verteilungsmuster der Leukozyten-Untergruppen, aber auch morphologische Auffälligkeiten wie Howell-Jolly-Körper oder Riesengranula sowie unreife oder abnormale Zellen können relevante Hinweise auf Synthese- oder Funktionsstörungen der Zellreihen geben.

Eine Lymphozytendifferenzierung, in der die hoch spezifisch-exprimierten Oberflä-

chenrezeptoren (Cluster of Differentiation) mittels Immunphänotypisierung durch fluoreszenzfarbstoffmarkierte monoklonale Antikörper erkannt und mit Hilfe der Durchflusszytometrie gemessen werden, erlauben Hinweise auf Krankheitsbilder und Therapieverläufe (Tab. 1).

Vermehrungen einzelner Zellpopulationen sind Zeichen für eine Aktivierung z. B. bei Infektionen mit intrazellulären Erregern, Viren und Parasiten, Malignomen oder akuten Stadien von Autoimmunerkrankungen.

T-Helferzellen [CD4+] erkennen exogene Peptidantigene mittels MHC-II-Aktivie-

rung und führen über Zytokinausschüttung zur zellvermittelten und humoralen Immunantwort mit Anregung der B-Zellen [CD19+] und Transformation in Plasmazellen mit charakteristischer Antikörperproduktion. Zytotoxische T-Zellen [CD8+] erkennen endogene Peptidantigene und von Abwehrzellen präsentiertes antigenes Material und führen diese direkt via Apoptose in den Zelltod. Natürliche Killer-Zellen (NK-Zellen) [CD3-CD16+CD56+] sind als Effektorzellen des angeborenen Immunsystems zur Lyse von Tumorzellen und virusbefallenen Körperzellen fähig.

**Tab. 1:** Zellpopulationen der Lymphozytendifferenzierung mit klinisch relevanten Veränderungen zur Beurteilung des zellulären Immunstatus

Population	Erniedrigung	Erhöhung
T 4- Zellen [CD3+/CD4+]	Infektionen <ul style="list-style-type: none"> <li>• HIV-Infektion (Frühphase)</li> <li>• andere virale Infektionen (Masern, CMV, EBV, HSV, VZV)</li> </ul> immunsuppressive, Chemo- oder Strahlentherapie	bakterielle Infektionen Autoimmunerkrankheiten <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rheumatoide Arthritis</li> <li>• Multiple Sklerose</li> <li>• Morbus Crohn</li> <li>• Sarkoidose</li> </ul>
T 8- Zellen [CD3+/CD8+]	Infektionen <ul style="list-style-type: none"> <li>• HIV-Infektion (Spätphase)</li> <li>• chronisch aktive Hepatitis</li> <li>• Mykosen, systemische Candidosen</li> <li>• Infektionen mit Histoplasma capsulatum</li> </ul> Autoimmunerkrankheiten <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes mellitus Typ I (Frühphase)</li> <li>• Rheumatoide Arthritis</li> <li>• Multiple Sklerose</li> <li>• systemischer Lupus erythematodes</li> <li>• Sharp- und Sjögren-Syndrom</li> <li>• Sarkoidose</li> </ul> immunsuppressive, Chemo- oder Strahlentherapie Atopien	Infektionen <ul style="list-style-type: none"> <li>• HIV-Infektion (Frühphase)</li> <li>• andere virale Infektionen (CMV, EBV, HSV, VZV)</li> <li>• bakterielle Infektionen (Mycoplasmen, Staphylokokken)</li> </ul> fortgeschrittene maligne Tumoren Myxödem intensive körperliche Belastung
[CD4+/CD8+] - Ratio	Infektionen <ul style="list-style-type: none"> <li>• HIV-Infektion</li> <li>• systemische Virusinfektionen (Spätphase)</li> <li>• persistierende Infektionen mit intrazellulären Bakterien oder Parasiten</li> </ul>	systemische Virusinfektionen (Frühphase) Autoimmunerkrankungen T-Zell-Lymphome
aktivierte T- Zellen [CD3+/HLA-DR+]	angeborene und erworbene Immundefekte Immunglobulinmangel	Infektionen <ul style="list-style-type: none"> <li>• HIV-Infektion (bis zu 90% aktiviert)</li> <li>• andere virale Infektionen (CMV, EBV)</li> </ul> Abstoßungskrise nach Organtransplantation Immunstimulation Non- Responder bei Impfungen
B - Zellen [CD19+]	HIV-Infektion (Spätstadium) angeborene und erworbene Immundefekte immunsuppressive, Chemo- oder Strahlentherapie	Infektionen <ul style="list-style-type: none"> <li>• EBV-Infektion (Frühphase)</li> </ul> B- Zell-Lymphome (monoklonal) B-Lymphozytose (polyklonal)
NK- Zellen [CD3-/CD16+/CD56+]	erhöhte Anfälligkeit für Malignome und Virusinfekte systemischer Lupus erythematodes primäre und sekundäre Immundefekte immunsuppressive, Chemo- oder Strahlentherapie	Infektionen <ul style="list-style-type: none"> <li>• HIV</li> <li>• akute systemische Virusinfektion (EBV)</li> </ul> Autoimmunerkrankungen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes mellitus Typ I (Frühphase)</li> </ul> Lebererkrankungen LGL-Leukämien, NK-Zell-Leukämie intensive körperliche Belastung

**Humorale Immunkomponenten**

Die Prävalenz isolierter Komplementdefekte ist eher gering. Die Diagnostik umfasst v. a. die quantitative Messung der Komplementfaktoren C3 und C4 sowie ggf. C2 bei Kindern und erst bei Auffälligkeiten eine Messung der Aktivierungswege CH50 und AP50. Da der C1-Esteraseinhibitormangel der häufigste Komplementdefekt ist, sollte bei Verdacht auf ein hereditäres oder erworbenes Angioödem die C1-Esterase-Inhibitor-Aktivität und -Konzentration sowie die Bestimmung des C1q-Komplements und der Autoantikörper gegen C1-Esterase-Inhi-

bitor erfolgen. Die Serumeiweißelektrophorese ermöglicht einen direkten Hinweis auf eine Dysproteinämie und erlaubt erste diagnostische Hinweise auf einen vermehrten Verlust, Hyperkatabolismus oder Steigerung der Antikörperproduktion bei bspw. monoklonaler Gammopathie.

Immunglobulinmangelsyndrome können sowohl primär (selektiver IgA-Mangel/ Common Variable Immunodeficiency [CVID]) als auch sekundär durch Enteropathien oder im Rahmen des nephrotischen Syndroms auftreten. Die Analyse der Subklassen erscheint sinn-

voll auch bei normaler Gesamtimmunglobulinkonzentration auf Grund der antigenspezifischen Reaktionen und der unterschiedlich prozentualen Verteilung. Die Messung der Iso-Hämagglutinin-Titer (Anti-A, Anti-B) kann bei der Diagnostik eines primären Immundefekts schon bei Kleinkindern durchgeführt werden, bei immunisierten Patienten können Antikörpertiter nach einer Impfung bestimmt werden, wobei dies nicht im Allgemeinen empfohlen wird. Tab. 2 zeigt die typischen Krankheitsbilder für die entsprechenden Veränderungen der Antikörper und ihre Subklassen.

**Tab. 2:** Antikörper- und Subklassenanalysen

Antikörper (Subklassen)	Erniedrigung	Erhöhung
<b>IgG1</b> (66%)  <b>IgG1 und IgG2</b>	Allgemeine Immundefizienz (CVID) mit IgA- oder IgM-Mangel Infektionen akute lymphatische Leukämie chronische Lungenerkrankungen mit Bronchiektasenbildung iatrogen-medikamentös  nephrotisches Syndrom, Minimal-Change-Nephritis	Infektionen • HIV-Infektion • andere bakterielle und virale Infektionen Autoimmunerkrankung • systemischer Lupus erythematoses
<b>IgG2</b> (23%)  <b>IgG2 und IgG4</b>	Infektionen Autoimmunopathie und -thrombozytopenie Impfversager  bei Kindern passager (Reifungsverzögerung) IgG2 oft gemeinsam mit einer Verminderung von IgG4 und/oder IgA1/ IgA2	allergische Alveolitis
<b>IgG3</b> (7%) <b>ggf. + IgG1</b>	rezidivierende Atemwegsinfektion mit Bronchiektasenbildung, Diarrhoen, Harnwegsinfektionen und intermittierendes Fieber oft kombiniert mit einem IgG1-Mangel	HIV-Infektion
<b>IgG4</b> (4%)	isolierter IgG4-Mangel meist ohne klinische Bedeutung meist kombiniert mit IgG2-Mangel und oder IgA-Mangel	atopische Dermatitis, Asthma bronchiale, Bronchiektasen und Mukoviszidose iatrogen bei Hyposensibilisierung Infektionen • Helminthen IgG4-related disease • autoimmuner Pankreatitis • Diabetes Typ 1 • Riedelsche Thyreoiditis • Mediastinal-/Retroperitonealfibrose
<b>IgA1/ IgA2</b> <i>Plasma</i>	häufigstes (oft symptomloses) kongenitales Antikörpermangelsyndrom Komorbiditäten v. a. Zöliakie und Diabetes Typ 1 neoplastische Erkrankungen • chronisch lymphatische Leukämie (in Kombination mit IgM-Mangel) Allergien/Nahrungsmittelunverträglichkeiten und Diarrhoen (auch Lambliasis) Infektionen	Autoimmunerkrankungen • systemischer Lupus erythematoses • rheumatoide Arthritis chronische Lebererkrankungen (v. a. Leberzirrhose) ethyl- oder medikamentös-toxischer Genese durch orale Kontrazeptiva oder Antidepressiva
<b>IgA</b> <i>sekretorisches, Speichel</i>	unabhängig vom plasmatischen IgA-Mangel Infektionen der Schleimhäute Atopien und Autoimmunerkrankungen	
<b>IgE</b>	B-Zelldefekte insb. B-Zell-Non-Hodgkin Lymphome	Allergien/Nahrungsmittelunverträglichkeiten Infektionen • Parasitosen v. a. Helminthen • AIDS Wiskott-Aldrich Syndrom T-Zell-Non-Hodgkin Lymphome
<b>IgM</b>	CVID (bspw. Anti-A, Anti-B)	destruierende Cholangitis, primäre biliäre Zirrhose (PBC)

## Laborprofile

- Basisprofil (grundlegende Organfunktionen):**
  - Großes Blutbild/ Differentialblutbild,
  - CRP,
  - Eiweiß-Elektrophorese, ggf. mit anschließender Immunfixations-Elektrophorese,
  - Elektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium),
  - Nüchtern-glucose, HbA1c
  - TSH,
  - Kreatinin und GFR,
  - GOT, GPT, Gamma-YGT,
  - Ferritin,
  - Quantitative Immunglobulinmessung (IgG, IgM, IgA, IgE)
- Erweiterte Diagnostik:**
  - HIV-AK 1 und 2, EBV-AK, CMV-AK,
  - Selen, Vitamin B1, B6, B12, D, Folsäure,
  - Subklassen IgG1-4, IgA 1 und 2
  - Komplementfaktoren C3+C4 ggf. C1-Inhibitor qualitativ und quantitativ
- Spezifische Fragestellung:**
  - Lymphozytendifferenzierung: T-Lymphozyten (CD3+), T-Helferzellen (CD4+), aktivierte T-Zellen (CD3+/HLA-DR+), zytotoxische T Zellen (CD8+), T-Zell-Ratio (CD4+/CD8+), B-Lymphozyten (CD19+) NK-Zellen (CD3-/CD16+/CD56+)
  - AP50, CH50, C2, C1q, C1-Inhibitor-Autoantikörper,
  - sekretorisches IgA im Speichel,
  - Antikörper auf Impfstoffantigene z. B. Haemophilus influenza Typ B, Tetanus, Diphtherie

## Therapieoptionen

Prinzipiell erfolgt die weiterführende Diagnostik und Therapie schwerer Immundefekte in immunologisch-spezialisierten Zentren an universitären Einrichtungen. Geringfügige Abweichungen von der Norm haben oftmals keinen direkten Krankheitswert, eine Interpretation der Werte muss immer im klinischen Gesamtbild erfolgen.

Allgemein kommen als Therapiemaßnahmen aktive Immunisierungen gegen v. a. Pneumokokken oder Haemophilus influenza, einer speziell angepassten prophylaktischen oder therapeutischen antibiotischen Therapie, Antikörpersubstitutionen mit bspw. Gammaglobulinen (IgG), aber auch eine Gamma-Interferon-Therapie zur Funktionsoptimierung defekter Leukozyten zum Tragen. Bei einem C1-Inhibitor-Esterasemangel kann eine Substitutionstherapie erfolgen. Als kurative Maßnahmen können in schweren Fällen Gentherapien oder Stammzelltransplantationen diskutiert werden.

Die Überwachung der Immunkomponenten ist von entscheidender Bedeutung bei der Therapieplanung und -überwachung von Patienten mit HIV-Infektionen oder Immunsuppressionen. Neben allgemeinen roburierenden Maßnahmen (Bewegung, Ernährung, Einhaltung bestimmter Hygieneempfehlungen) steht die Therapie der Grunderkrankung bei sekundären Immundefekten im Zentrum therapeutischer Überlegungen.

## Literatur

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.: Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts, Langfassung 10/2017, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/112-001>
- Wahn, Volker/ Dobke, Julia/ Niehues, Tim: Angeborene, primäre Immundefekte (PID), in: kinderblutkrankheiten.de, 31.01.2018, [online] <https://kinderblutkrankheiten.de/doi/e196975/>.
- Ständige Impfkommision: Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) beim Robert Koch-Institut 2024, Epid Bull 2024;4:1- 72 | DOI 10.25646/11892.4
- Fernandez, James: Untersuchung von Patienten mit Verdacht auf einen Immundefekt, in: MSD Manual, Ausgabe für medizinische Fachkreise, 01/2023, [online] <https://www.msdmanuals.com/de/profi/immunologie-allergien/immunschw%C3%A4cheerkrankungen/untersuchung-von-patienten-mit-verdacht-auf-einen-immundefekt>.
- Thomas, Lothar: Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 12.12.2024, [online] <https://www.labor-und-diagnose.de>

Stand: 02/2025

