

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-, endokrinologischen 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, Knochenmarks-transplantation etc., um Folgekomplikationen bereits im Vorfeld zu vermeiden (z. B. Expositionsprophylaxe, Immun-stimulation, Immunglobulinsubstitution, antimikrobielle Chemotherapie).

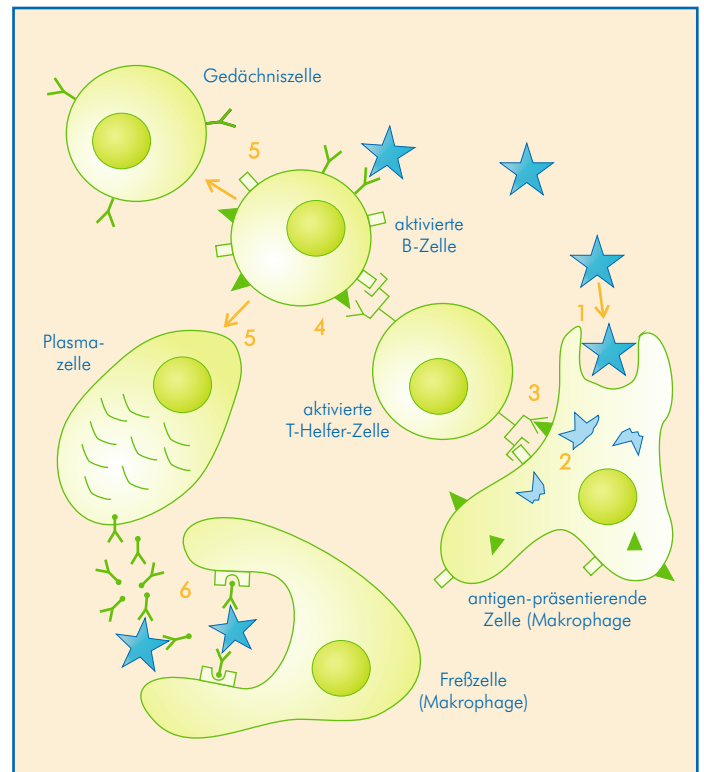


Abb.1

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 Autoimmunerkrankheiten (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 | Autoimmunerkrankheiten 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, lfn-gamma)

Zirkulierende Immunkomplexe

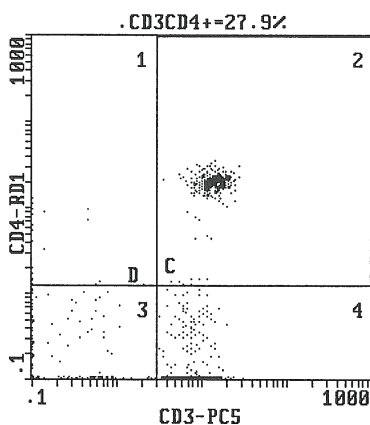
Zellulär

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 Graft-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; CI-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