



**5. Oktober 2011**

**Wie interpretiert man den quantitativen Immunstatus**

**Dr. med. Volker von Baehr**

# Zelluläre Elemente des Immunsystems

## Unspezifisches Immunsystem

(angeboren, nicht lernfähig)

### Monozyten

→ Gewebemakrophagen

### Granulozyten

- Neutrophile (PMN)
- Eosinophile
- Basophile

### Mastzellen

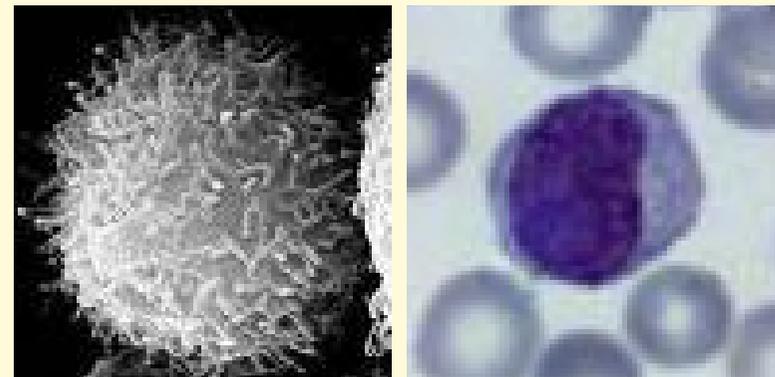
## Natürliche Killerzellen

## Spezifisches Immunsystem

(erworben, lernfähig)

- T-Lymphozyten

- B-Lymphozyten



**Betroffene Antigene**

**Extrazelluläre Antigene**

Bakterien  
 Würmer  
 Pilze

**Intrazelluläre Antigene oder veränderte Zellen**

Viren/Protozoen  
 intrazellulär persist. Bakterien,  
 Tumor- und Autoantigene

**Verantwortliche Immunmechanismen**

Antikörper  
 Komplementsystem  
 MBL

Makrophagen,  
 Granulozyten

T-Lymphozyten  
 CD4-Helferzellen  
 CD8-Lymphozyten

NK-Zellen  
 Zytokine (IFN $\gamma$ , TNF- $\alpha$ )

**Humoraler Immundefekt**

**Lymphozytärer Immundefekt**

# Labordiagnostik bei humoralem Immundefekt

Leukozyten	9.5	1000/ $\mu$ l	4.4 - 11.3
Differentialblutbild (automat.)			
Neutrophile Granulozyten	72.1	%	40.0 - 75.0
Lymphozyten	23.7	%	20.0 - 45.0
Monozyten	4.1	%	2.0 - 13.0
Eosinophile Granulozyten	0.1	%	0 - 4.0
Basophile Granulozyten	0.0	%	0 - 1.0
IgG i.S. (Turb.)	<b>1620</b>	mg/dl	730 - 1410
IgM i.S. (Turb.)	102	mg/dl	68 - 175
IgA i.S. (Turb.)	<b>&lt;50</b>	mg/dl	74 - 260

Nachweis eines selektiven IgA-Mangels mit möglicherweise kompensatorischer leichter Erhöhung der IgG-Subklasse

Mannose-bindendes Lektin (MBL) i.S.	722	ng/ml	> 450
-------------------------------------	-----	-------	-------

## IGG-Subklassen i.S.° (Neph.)

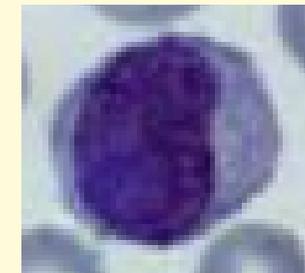
Immunglobulin G 1	701	mg/dl	280 - 800
Immunglobulin G 2	<b>33.3</b>	mg/dl	120 - 570
Immunglobulin G 3	55.1	mg/dl	24 - 125
Immunglobulin G 4	8.8	mg/dl	5.0 - 130.0

Der Befund spricht für einen IgG2-Subklassenmangel. Beim IgG2-Mangel stehen Infektionen der oberen und tiefen Atemwege im Vordergrund (v.a. durch Erreger mit Polysacchidhülle wie Haemophilus influenzae und Pneumokokken). Der IgG2-Mangel ist nicht selten mit einem IgA-Mangel kombiniert.

## Durchflusszytometrische Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen aus EDTA-Bli

		Normwerte		Normwerte
Leukozyten	5860 / $\mu$ l	4000 - 10000		
<b>Lymphozyten</b>	1172 / $\mu$ l	1100 - 4000	20 %	20 - 40
Monozyten	469 / $\mu$ l	140 - 800	8 %	2 - 14
Granulozyten	4219 / $\mu$ l	2400 - 7400	72 %	42 - 75
<b>T-Zellen</b>	774 / $\mu$ l	900 - 2200	66 %	62 - 78
CD45RA+ naive T-Zellen	209 / $\mu$ l	200 - 700	27 %	23 - 56
CD45RA- memory T-Zellen	565 / $\mu$ l	350 - 850	73 %	44 - 77
CD4-Helfer	441 / $\mu$ l	590 - 1460	38 %	32 - 54
CD45RA+ naive			24 %	15 - 50
CD31+			55 %	> 43
CD25++/CD127 low Treg	27 / $\mu$ l	20 - 80	6,2 %	3 - 9
CD39+ Treg			73 %	
CD8-Lymph.	278 / $\mu$ l	320 - 930	24 %	23 - 40
CD8+/CD28+ (zytotox.)	120 / $\mu$ l	130 - 450	43 %	57 - 94
CD8+/CD28- (regulativ)	153 / $\mu$ l	20 - 300	55 %	6 - 43
CD4/CD8-Ratio	1,58	1 - 3		
CD4+/CD8+T-Zellen	3 / $\mu$ l	<100	0,2 %	< 5
<b>B-Zellen</b>	59 / $\mu$ l	80 - 600	5 %	7 - 19
<b>NK-Zellen</b>	316 / $\mu$ l	200 - 780	27 %	10 - 32
Aktivierte NK-Zellen	4 / $\mu$ l	<40	1,4 %	< 17
CD3/HLADR	73 / $\mu$ l	<230	6 %	< 11
CD3/CD25	108 / $\mu$ l	<230	9 %	< 18

T-, + B-, +NK =  
ca. 100%



## Zytofluorometrie = Differenzierung der Lymphozytensubpopulationen an Hand ausgewählter (Marker)-Oberflächenproteine



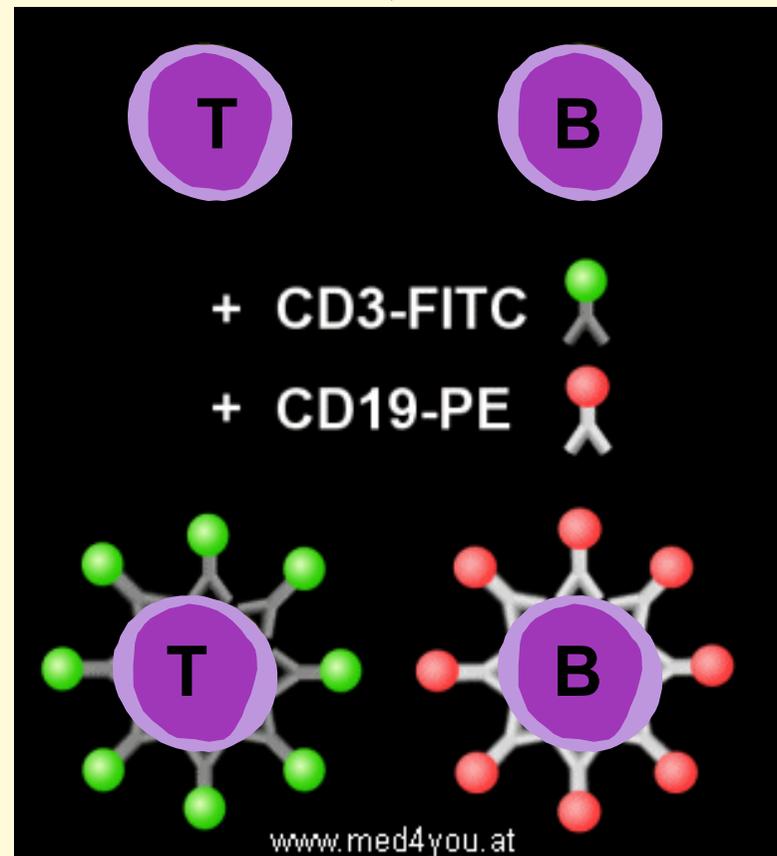
**Durchflusszytometer "FACS = fluorescence activated cell sorting"**

# Darstellung der Fluoreszenzmessung am Beispiel: Bestimmung der T- und der B-Lymphozyten



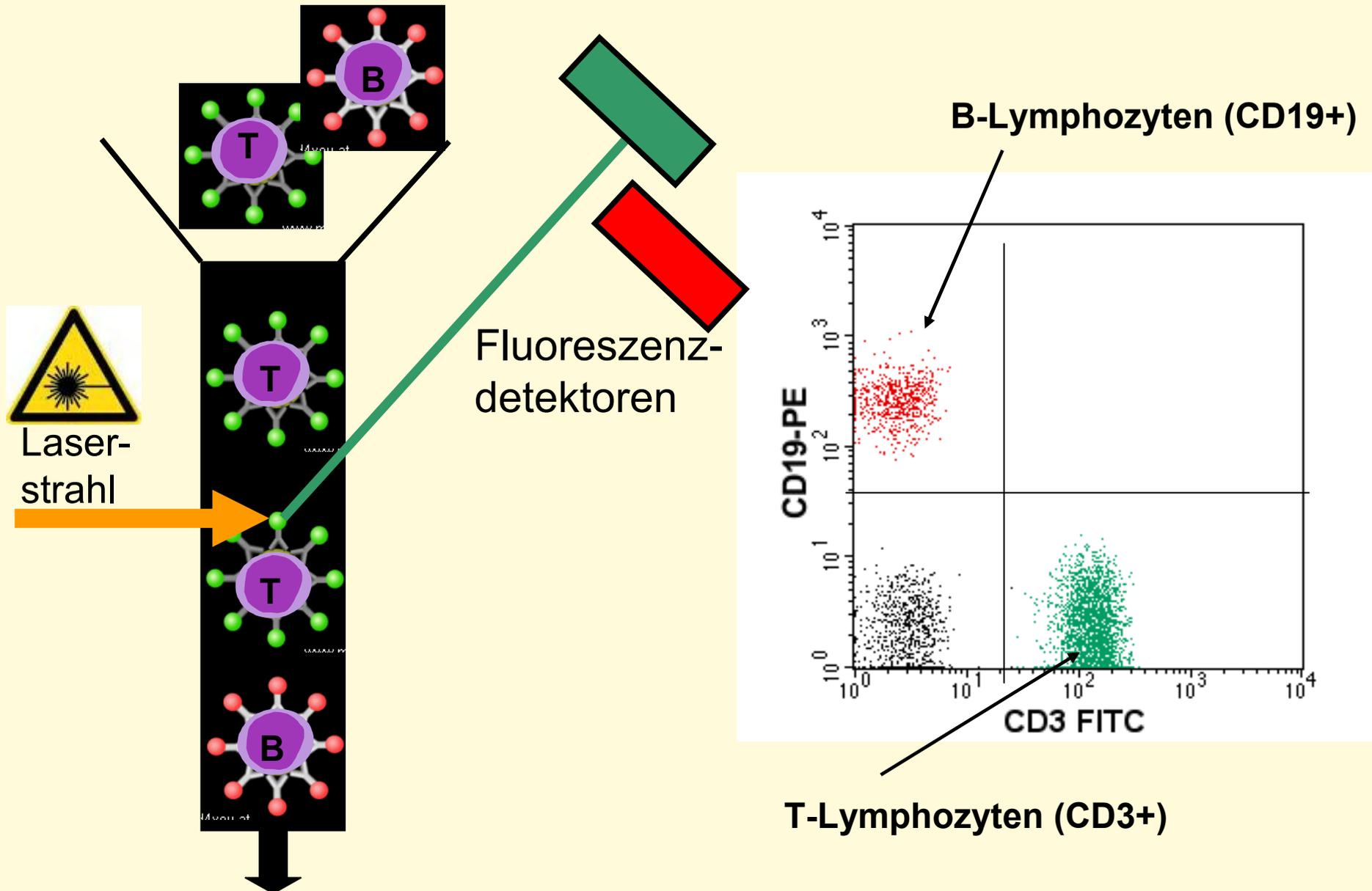
Fluoreszenzgefärbte  
Monoklonale  
Antikörper gegen  
diskriminierende  
Oberflächenproteine

CD3 = T-Zellrezeptor  
CD19 = B-Zellantigen



Inkubation  
für 30 Minuten

# Bei der Zytometrie wird jede einzelne Zelle auf ihre „Färbung“ untersucht



## Verwendete Oberflächenantikörper

<b>CD3</b>	alle T-Lymphozyten
<b>CD4</b>	T-Helferlymphozyten
<b>CD45RO</b>	memory CD4-Helferlymphozyt
<b>CD45RA</b>	naiver CD4-Helferlymphozyt
<b>CD31</b>	naiver CD4-Helferlymphozyt kurz nach Thymuspassage
<b>CD25/CD127</b>	regulatorische CD4-Helferzelle (Bremszelle)
<b>CD39</b>	funktionell aktive regulatorische CD4-Helferzelle
<b>CD8</b>	CD8+ Lymphozyten
<b>CD28</b>	Differenzierung T-zytotox. vs. T-suppress.
<b>CD16/CD56 (CD3-)</b>	Natürliche Killerzelle
<b>CD25</b>	= IL2-Rezeptor, Natürliche Killerzelle aktiviert
<b>HLA-DR</b>	Aktivierungsmolekül (postmitotisches)

# Nur CD4 und CD8 ist nur bei HIV ausreichend !

## Durchflusszytometrische Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen aus EDTA-B

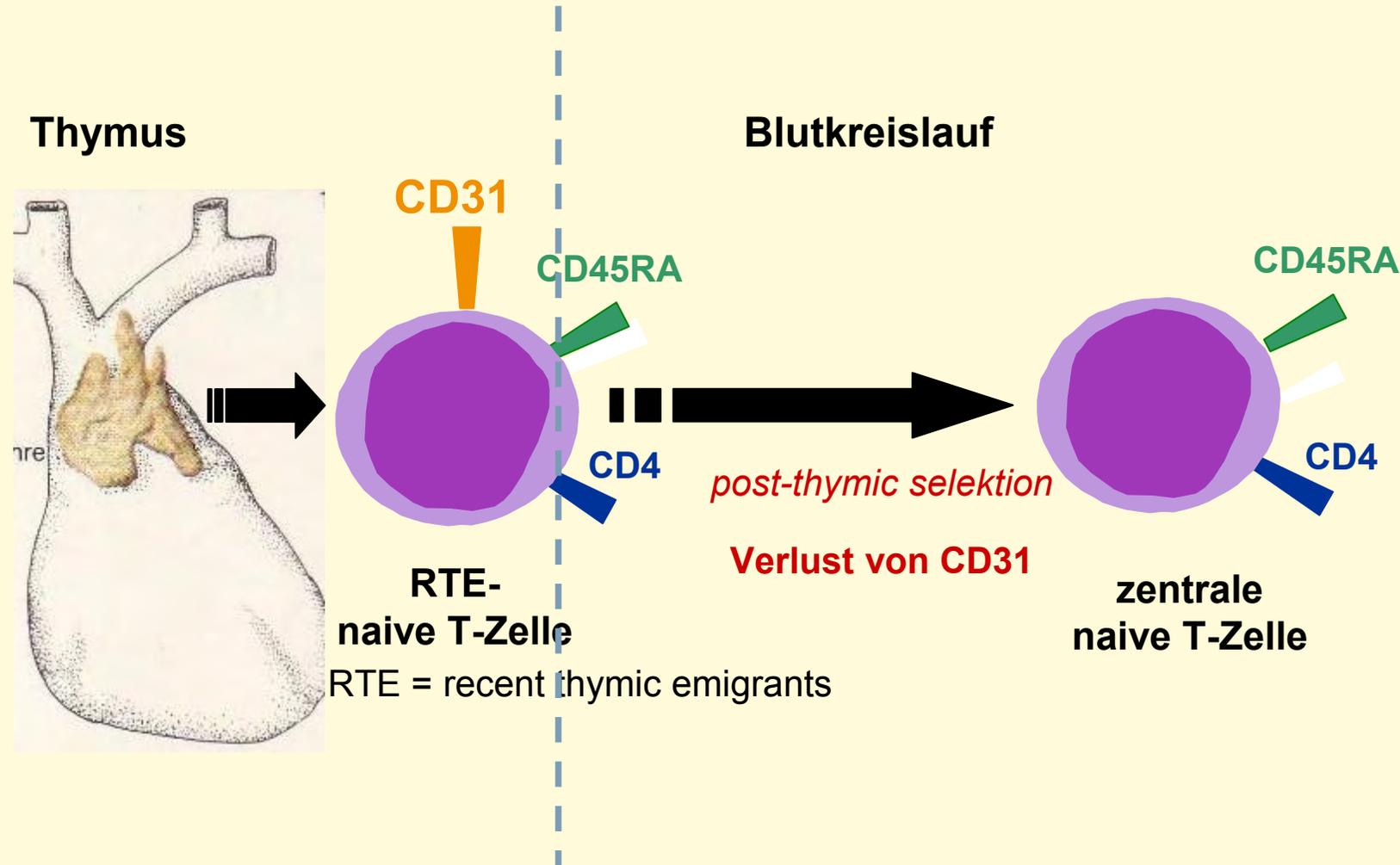
		Normwerte		Normwerte
<b>Leukozyten</b>	7111 / $\mu$ l	4000 - 10000		
<b>Lymphozyten</b>	1280 / $\mu$ l	1100 - 4000	<b>18</b> %	20 - 40
<b>Monozyten</b>	498 / $\mu$ l	140 - 800	7 %	2 - 14
<b>Granulozyten</b>	5333 / $\mu$ l	2400 - 7400	75 %	42 - 75
<b>T-Zellen</b>	<b>806</b> / $\mu$ l	920 - 2580	63 %	61 - 84
<b>CD45RA+ naive T-Zellen</b>	363 / $\mu$ l	300 - 1200	45 %	30 - 63
<b>CD45RA- memory T-Zellen</b>	444 / $\mu$ l	300 - 1300	55 %	37 - 70
<b>CD4-Helfer</b>	<b>363</b> / $\mu$ l	550 - 1460	<b>28</b> %	32 - 60
<b>CD45RA+ naive</b>			28 %	24 - 62
<b>CD31+</b>			<b>31</b> %	> 54
<b>CD25++/CD127 low Tre</b>	57 / $\mu$ l	35 - 120	<b>15,7</b> %	4 - 10
<b>CD39+ Treg</b>			88 %	
<b>CD8-Lymph.</b>	444 / $\mu$ l	280 - 930	35 %	23 - 40
<b>CD8+/CD28+ (zytotox.)</b>	231 / $\mu$ l	130 - 450	<b>52</b> %	57 - 94
<b>CD8+/CD28- (regulativ)</b>	213 / $\mu$ l	20 - 300	<b>48</b> %	6 - 43
<b>CD4/CD8-Ratio</b>	<b>0,82</b>	1 - 3		
<b>B-Zellen</b>	128 / $\mu$ l	120 - 630	10 %	7 - 21
<b>NK-Zellen</b>	346 / $\mu$ l	210 - 740	27 %	10 - 30
<b>Aktivierte NK-Zellen</b>	12 / $\mu$ l	<40	3,5 %	< 17
<b>CD3/HLADR</b>	115 / $\mu$ l	<230	9 %	< 11
<b>CD3/CD25</b>	166 / $\mu$ l	<230	13 %	< 18

Thymusreserve ↓

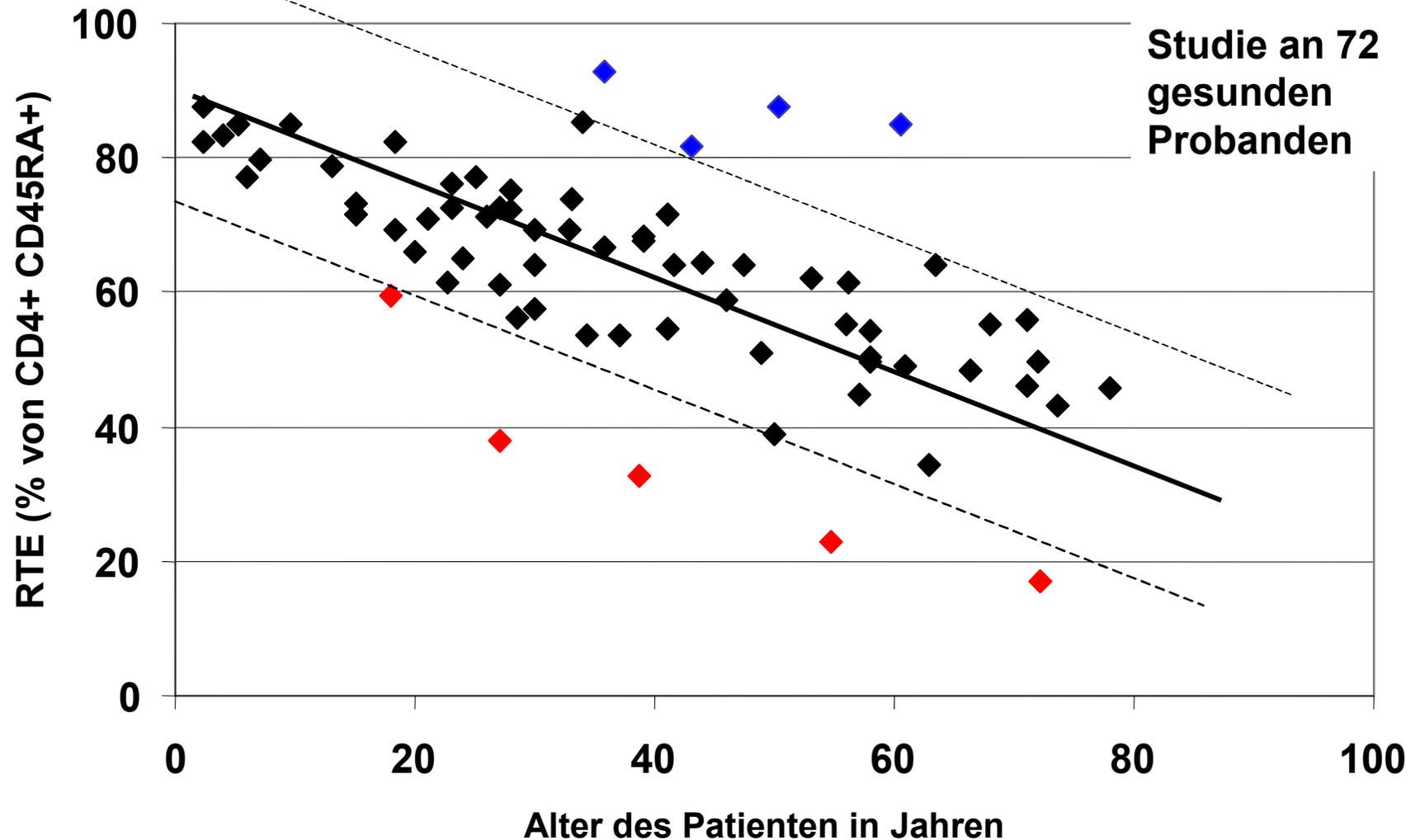
T<sub>reg</sub>-Zellen ↑

## CD31 - Marker für Thymusreserve

...denn nur naive CD4-T-Zellen, die frisch den Thymus verlassen haben, tragen CD31 auf ihrer Zelloberfläche



## Die Thymusreserve nimmt im Laufe des Lebens mehr oder weniger schnell ab



# Deutlich verminderte CD31-Thymusreserve als Ursache einer persistierenden Lymphozytopenie

## Durchflusszytometrische Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen aus EDTA-B

		Normwerte		Normwerte	
<b>Leukozyten</b>	7111 / $\mu$ l	4000 - 10000			
<b>Lymphozyten</b>	1280 / $\mu$ l	1100 - 4000	<b>18</b> %	20 - 40	
<b>Monozyten</b>	498 / $\mu$ l	140 - 800	7 %	2 - 14	
<b>Granulozyten</b>	5333 / $\mu$ l	2400 - 7400	75 %	42 - 75	
<b>T-Zellen</b>	<b>806</b> / $\mu$ l	920 - 2580	63 %	61 - 84	
<b>CD45RA+ naive T-Zellen</b>	363 / $\mu$ l	300 - 1200	45 %	30 - 63	
<b>CD45RA- memory T-Zellen</b>	444 / $\mu$ l	300 - 1300	55 %	37 - 70	
<b>CD4-Helfer</b>	<b>363</b> / $\mu$ l	550 - 1460	<b>28</b> %	32 - 60	v.a. CD4-Zellen sind betroffen!)
<b>CD45RA+ naive</b>			28 %	24 - 62	
<b>CD31+</b>			<b>31</b> %	> 54	
<b>CD25++/CD127 low Tre</b>	57 / $\mu$ l	35 - 120	<b>15,7</b> %	4 - 10	
<b>CD39+ Treg</b>			88 %		
<b>CD8-Lymph.</b>	444 / $\mu$ l	280 - 930	35 %	23 - 40	
<b>CD8+/CD28+ (zytotox.)</b>	231 / $\mu$ l	130 - 450	<b>52</b> %	57 - 94	
<b>CD8+/CD28- (regulativ)</b>	213 / $\mu$ l	20 - 300	<b>48</b> %	6 - 43	
<b>CD4/CD8-Ratio</b>	<b>0,82</b>	1 - 3			Konstitutionell erniedrigte Ratio
<b>B-Zellen</b>	128 / $\mu$ l	120 - 630	10 %	7 - 21	
<b>NK-Zellen</b>	346 / $\mu$ l	210 - 740	27 %	10 - 30	
<b>Aktivierte NK-Zellen</b>	12 / $\mu$ l	<40	3,5 %	< 17	
<b>CD3/HLADR</b>	115 / $\mu$ l	<230	9 %	< 11	Keine Immunaktivierung
<b>CD3/CD25</b>	166 / $\mu$ l	<230	13 %	< 18	

# Indikationen für die Bestimmung der CD31+ Thymusreserve

## ⇒ **Prolongierte Lymphozytopenie**

Ist ein verminderter Thymus-Output die Ursache für verminderte T-Zellzahlen ?

## ⇒ **Verlaufsmarker für Immunrekonstitution**

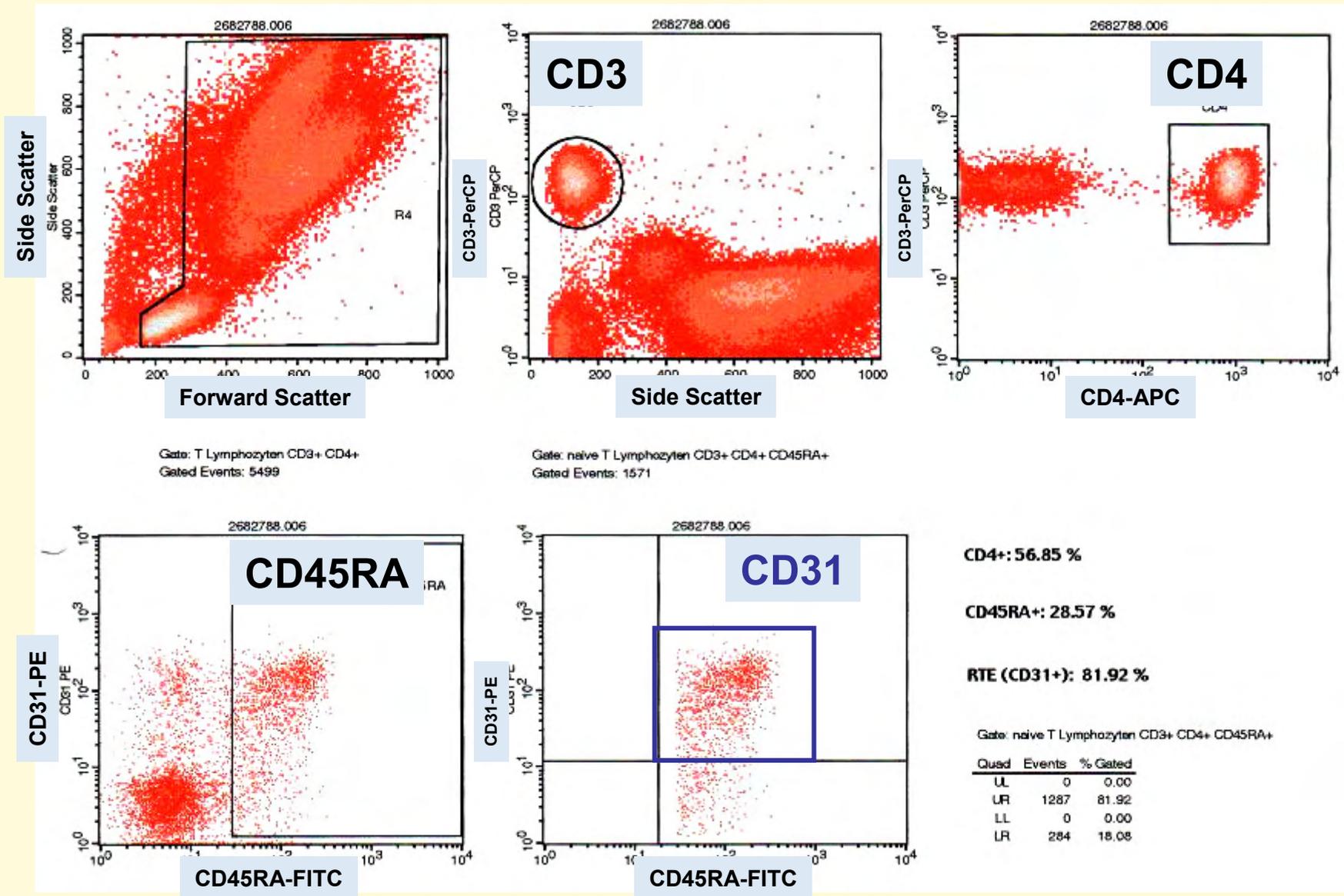
z.B. bei Patienten unter chemotherapeutischer Behandlung

## ⇒ **Prognostischer Marker vor Chemo-/Strahlentherapie**

Thymusreserve ! Wie schnell werden sich die Lymphozyten erholen?  
Bei niedriger Thymusreserve frühzeitige immunrestaurative Unterstützung notwendig!

## ⇒ Identifikation von potentiellen Low- oder Non-Respondern bei Impfungen ?

# Die Erstellung eines Immunprofils ist eine Multiparameteranalyse



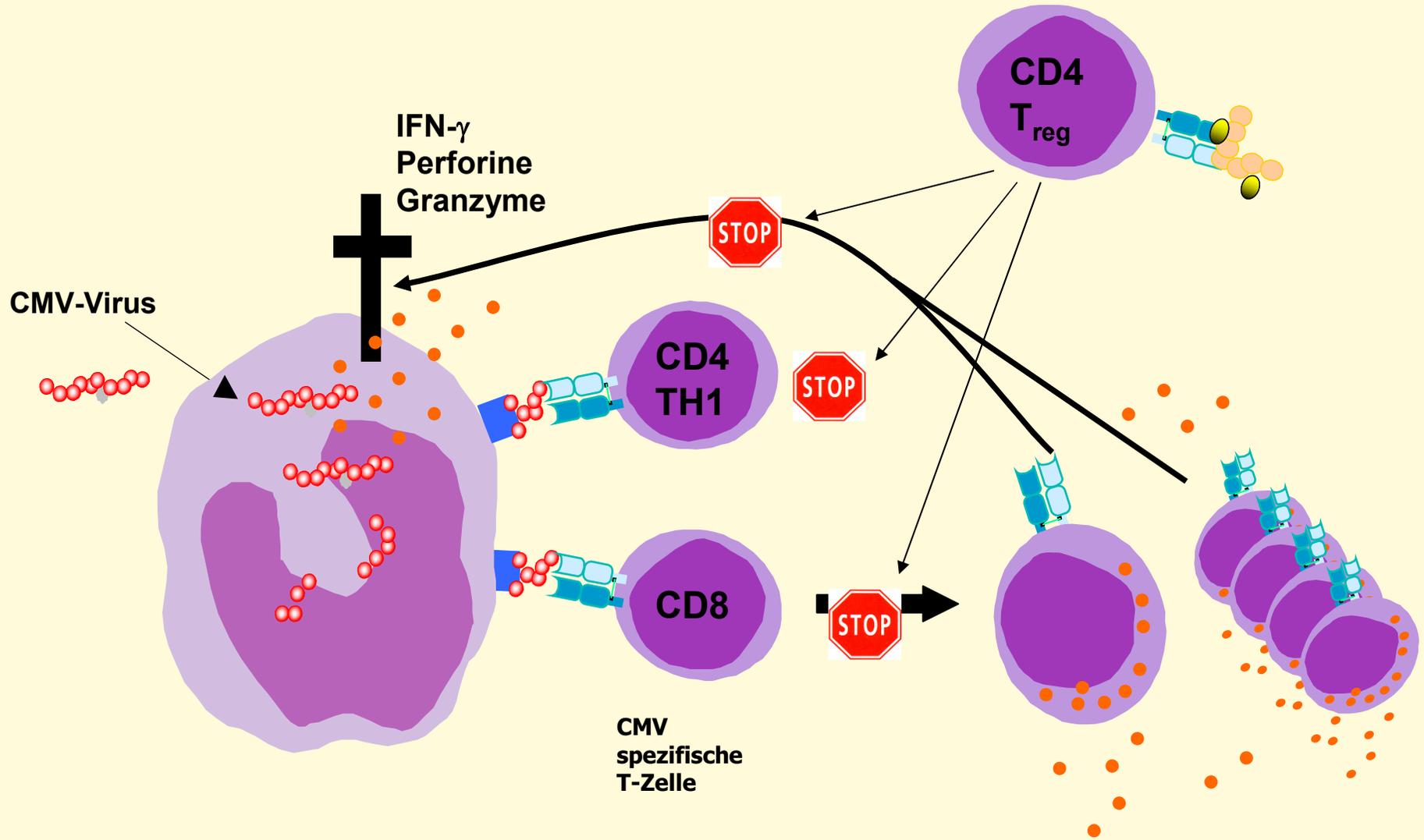
# Erhöhte T<sub>reg</sub>-Zellen als Hinweis auf eine verstärkte Hemmung der TH1-Immunantwort

## Durchflusszytometrische Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen aus EDTA-B

		Normwerte		Normwerte
Leukozyten	7111 / $\mu$ l	4000 - 10000		
Lymphozyten	1280 / $\mu$ l	1100 - 4000	18 %	20 - 40
Monozyten	498 / $\mu$ l	140 - 800	7 %	2 - 14
Granulozyten	5333 / $\mu$ l	2400 - 7400	75 %	42 - 75
T-Zellen	<b>806</b> / $\mu$ l	920 - 2580	63 %	61 - 84
CD45RA+ naive T-Zellen	363 / $\mu$ l	300 - 1200	45 %	30 - 63
CD45RA- memory T-Zellen	444 / $\mu$ l	300 - 1300	55 %	37 - 70
CD4-Helfer	<b>363</b> / $\mu$ l	550 - 1460	<b>28</b> %	32 - 60
CD45RA+ naive			28 %	24 - 62
CD31+			<b>31</b> %	> 54
CD25++/CD127 low Tre	57 / $\mu$ l	35 - 120	<b>15,7</b> %	4 - 10
CD39+ Treg			88 %	
CD8-Lymph.	444 / $\mu$ l	280 - 930	35 %	23 - 40
CD8+/CD28+ (zytotox.)	231 / $\mu$ l	130 - 450	<b>52</b> %	57 - 94
CD8+/CD28- (regulativ)	213 / $\mu$ l	20 - 300	<b>48</b> %	6 - 43
CD4/CD8-Ratio	<b>0,82</b>	1 - 3		
B-Zellen	128 / $\mu$ l	120 - 630	10 %	7 - 21
NK-Zellen	346 / $\mu$ l	210 - 740	27 %	10 - 30
Aktivierte NK-Zellen	12 / $\mu$ l	<40	3,5 %	< 17
CD3/HLADR	115 / $\mu$ l	<230	9 %	< 11
CD3/CD25	166 / $\mu$ l	<230	13 %	< 18

vor allem bei Tumorpatienten mit ungünstiger Prognose assoziiert!

# CD25<sup>++</sup>/CD127<sup>low</sup> T<sub>reg</sub>-Zellen sind die entscheidenden Bremszellen der T-Zellantwort



# Indikationen für die Bestimmung des quantitativen zellulären Immunprofils

## **Statuserhebung bei Tumorpatienten** vor immunstimulierender Therapie

- ausreichend stimulierbare Zellen vorhanden?
- schon bestehende Immunaktivierung?
- Treg-Zellen und Verhältnis CD28+/CD28- CD8-Lymphozyten im Verlauf

## **Bei entzündlichen Multisystemerkrankungen**

- Nachweis der T-Zellaktivierung (sensitiv v.a. Tnaiv/Tmemory-Verhältnis)
- Ursachendiagnostik (Virus?, Autoimmunität?, Tumor?)
- Beurteilung sekundärer Störungen im zellulären Immunsystem

## **Bei persistierender Erniedrigung/ Erhöhung der Lymphozytenzahl**

- ↑ Ausschluss eines Lymphoms (B > T > NK)
- ↓ Ursache? CD31–Thymusreserve gestört?; T-Zellaktivierung: Verbrauch?

## **Immundefektdiagnostik** (rezidivierende Virusinfektionen)

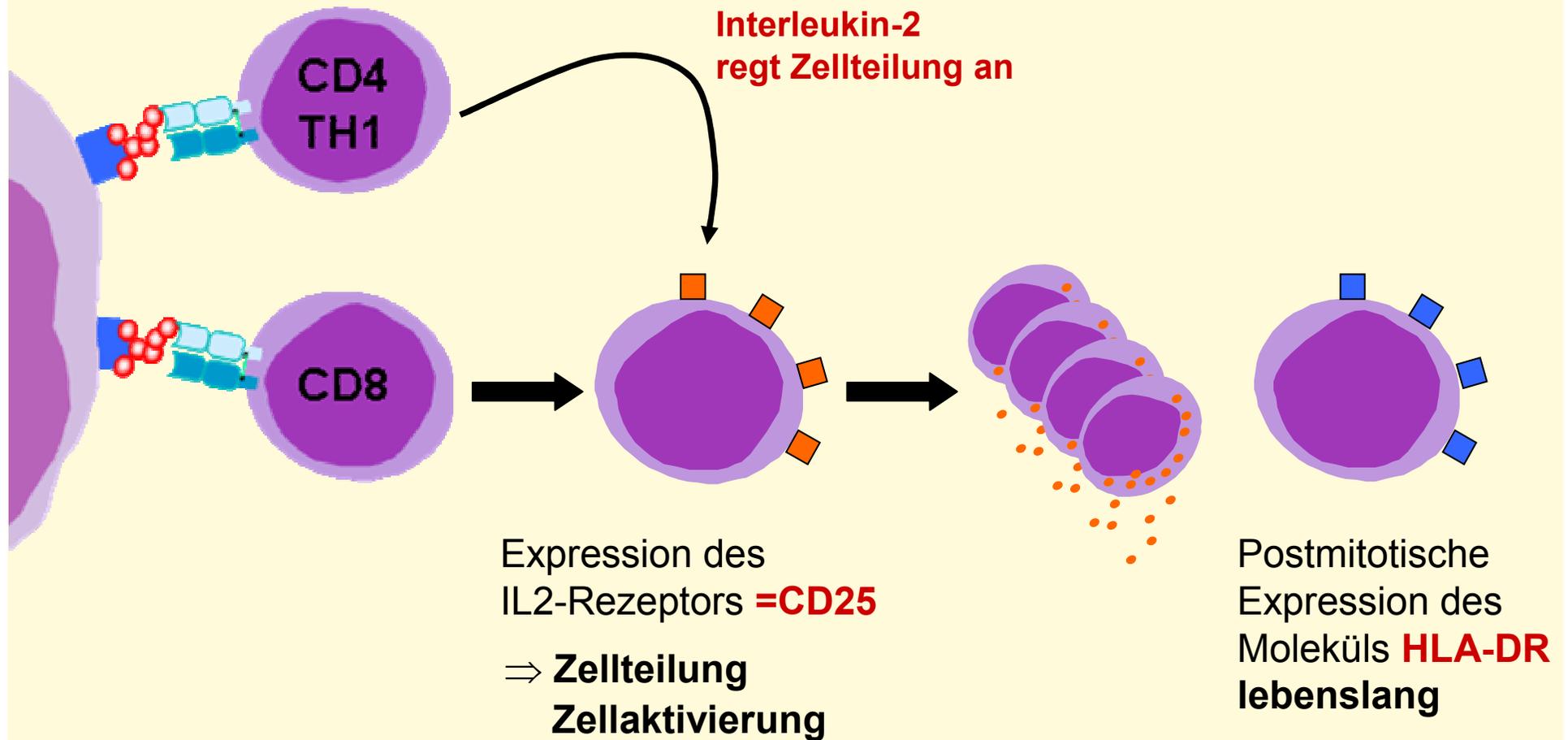
# Akute Virusinfektion (z.B. CMV oder EBV)

(DD: Autoimmunerkrankung, Infektion mit intrazellulären Bakterien)

## Durchflusszytometrische Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen aus EDTA-B

		Normwerte		Normwerte	
Leukozyten	5755 / $\mu$ l	4000 - 10000			
Lymphozyten	2532 / $\mu$ l	1100 - 4000	<b>44</b> %	20 - 40	
Monozyten	576 / $\mu$ l	140 - 800	10 %	2 - 14	
Granulozyten	2647 / $\mu$ l	2400 - 7400	46 %	42 - 75	
T-Zellen	1595 / $\mu$ l	920 - 2580	63 %	61 - 84	
CD45RA+ naive T-Zellen	718 / $\mu$ l	300 - 1200	45 %	30 - 63	normal, d.h.
CD45RA- memory T-Zellen	877 / $\mu$ l	300 - 1300	55 %	37 - 70	nicht chronisch
CD4-Helfer	<b>463</b> / $\mu$ l	550 - 1460	<b>18</b> %	32 - 60	CD4 Verbrauch
CD45RA+ naive			38 %	24 - 62	(weil CD31 normal)
CD31+			74 %	> 54	
CD25++/CD127 low Tre	<b>22</b> / $\mu$ l	35 - 120	4,7 %	4 - 10	
CD8-Lymph.	<b>1133</b> / $\mu$ l	280 - 930	<b>45</b> %	23 - 40	Anstieg der
CD8+/CD28+ (zytotox.)	<b>759</b> / $\mu$ l	130 - 450	67 %	57 - 94	zytotox. T-Zellen
CD8+/CD28- (regulativ)	<b>374</b> / $\mu$ l	20 - 300	33 %	6 - 43	
CD4/CD8-Ratio	<b>0,41</b>	1 - 3			
B-Zellen	203 / $\mu$ l	120 - 630	8 %	7 - 21	
NK-Zellen	734 / $\mu$ l	210 - 740	29 %	10 - 30	
Aktivierte NK-Zellen	<b>92</b> / $\mu$ l	<40	12,5 %	< 17	Deutliche
CD3/HLADR	<b>557</b> / $\mu$ l	<230	<b>22</b> %	< 11	Immunaktivierung
CD3/CD25	<b>481</b> / $\mu$ l	<230	<b>19</b> %	< 18	

# HLADR und CD25 – Aktivierungsmarker mit unterschiedlicher Aussage



# Chronische Infektion (z.B. CMV, EBV, Borreliose .....)

## Durchflusszytometrische Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen aus EDTA-B

		Normwerte		Normwerte	
<b>Leukozyten</b>	6345 / $\mu$ l	4000 - 10000			
<b>Lymphozyten</b>	2348 / $\mu$ l	1100 - 4000	37 %	20 - 40	
<b>Monozyten</b>	444 / $\mu$ l	140 - 800	7 %	2 - 14	
<b>Granulozyten</b>	3553 / $\mu$ l	2400 - 7400	56 %	42 - 75	
<b>T-Zellen</b>	1479 / $\mu$ l	920 - 2580	63 %	61 - 84	
<b>CD45RA+ naive T-Zellen</b>	370 / $\mu$ l	300 - 1200	<b>25 %</b>	30 - 63	chronische Immunaktivierung
<b>CD45RA- memory T-Zellen</b>	1109 / $\mu$ l	300 - 1300	<b>75 %</b>	37 - 70	
<b>CD4-Helfer</b>	666 / $\mu$ l	550 - 1460	<b>28 %</b>	32 - 60	CD4 wenig verbraucht
<b>CD45RA+ naive</b>			28 %	24 - 62	
<b>CD31+</b>			66 %	> 54	
<b>CD25++/CD127 low Tre</b>	42 / $\mu$ l	35 - 120	6,3 %	4 - 10	
<b>CD8-Lymph.</b>	813 / $\mu$ l	280 - 930	35 %	23 - 40	Hohe Suppressor-CD8
<b>CD8+/CD28+ (zytotox.)</b>	423 / $\mu$ l	130 - 450	<b>52 %</b>	57 - 94	
<b>CD8+/CD28- (regulativ)</b>	<b>390</b> / $\mu$ l	20 - 300	<b>48 %</b>	6 - 43	Ratio weniger erniedrigt
<b>CD4/CD8-Ratio</b>	<b>0,82</b>	1 - 3			
<b>B-Zellen</b>	235 / $\mu$ l	120 - 630	10 %	7 - 21	
<b>NK-Zellen</b>	634 / $\mu$ l	210 - 740	27 %	10 - 30	
<b>Aktivierte NK-Zellen</b>	22 / $\mu$ l	<40	3,5 %	< 17	schwache Immunaktivierung (mehr Präaktivierte)
<b>CD3/HLADR</b>	<b>282</b> / $\mu$ l	<230	<b>12 %</b>	< 11	
<b>CD3/CD25</b>	<b>657</b> / $\mu$ l	<230	<b>28 %</b>	< 18	

# ABER: Die Zytofluorometrie macht keine Aussage über die funktionellen T-Helfer-Subpopulationen (Ausnahme: T<sub>reg</sub>-Zellen)

## CD4-Lymphozyten (Helferzellen)

TH1-Helferzellen

TH2-Helferzellen

CD25+/CD127  
T<sub>reg</sub>-Zellen

TH17-Helferzellen

### „Angriffszellen“

sezernieren nach Aktivierung **IFN- $\gamma$**   
Aufgabe: Aktivierung zytotoxischer T-Zellen,  
Elimination infizierter und veränderter Körperzellen

### „Immunmodulierende Zellen“

sezernieren nach Aktivierung **IL-4 und IL-5**  
Aufgabe: Stärkung der Antikörper-produktion, auch IgE,  
Trigger der Soforttypallergie

### „Toleranzinduzierende Zellen“ „Bremszellen“

sezernieren nach Aktivierung **IL-10**  
Aufgabe: Verhinderung und Bremsung von  
Immunreaktionen, Toleranzerhaltung

### „Kontrollzellen“

sezernieren nach Aktivierung **IL-17**  
Übernehmen bei Erregern die Aufgabe der dauerhaften  
Kontrolle wenn diese nicht aus dem Körper entfernt  
werden können (z.B. Herpesviren, Candida)

# Die funktionellen Subgruppen der CD4-Helferzellen können nur an Hand ihrer Zytokinmuster differenziert werden

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
<b>TH1/TH2/TH17 - Zytokinprofil</b>			
Angegeben sind die Zytokinkonzentrationen nach 24 Stunden Stimulation mit ConA/SEB.			
IFN-g	<b>266</b>	pg/ml	450 - 2000
IL-4	<b>834</b>	pg/ml	50 - 250
IL-2	655	pg/ml	400 - 1000
IL-17	544	pg/ml	60 - 550
IL-10	945	pg/ml	800 - 2000

Die stimulierte Zytokinfreisetzung der T-Lymphozyten zeigt eine verminderte Aktivität der TH1-Lymphozyten (IFN $\gamma$ ) bei verstärktem TH2-Immunsystem (IL-4). Dieses spricht für eine TH2 > TH1-Dysbalance.

Die TH17-Antwort ist unauffällig ebenso wie die Zytokine IL-2 (globale Immunkompetenz) und IL-10 (Marker für regulatorische T-Lymphozyten).

IFN $\gamma$  = TH1 ↓  
IL-4 = TH2 ↑



**hier TH2 > TH1-Dysbalance**

## **ABER: Die Zytofluorometrie macht keine Aussage über die Funktionalität der Immunzellen**

Das heißt: Quantitative Analysen ersetzen nicht die immunologischen Funktionstests

T-Lymphozyten:       ⇒ LTT-Immunkfunktion

NK-Zellen               ⇒ NK-Zell-Zytotoxizitätstest

Granulozyten       ⇒ Phagozytostest  
                          ⇒ Respiratory Burst Test  
                          (Freisetzung von °O-Radikalen)

B-Lymphozyten       ⇒ IgG, IgA, IgM im Serum ausreichend

**A.K. 11.2.48  
Mamma Ca**

**Ausgangsbefund**

		Normwerte		Normwerte
Leukozyten	5860 / $\mu$ l	4000 - 10000		
Lymphozyten	1172 / $\mu$ l	1100 - 4000	20 %	20 - 40
Monozyten	469 / $\mu$ l	140 - 800	8 %	2 - 14
Granulozyten	4219 / $\mu$ l	2400 - 7400	72 %	42 - 75
T-Zellen	774 / $\mu$ l	900 - 2200	66 %	62 - 78
CD45RA+ naive T-Zellen	209 / $\mu$ l	200 - 700	27 %	23 - 56
CD45RA- memory T-Zellen	565 / $\mu$ l	350 - 850	73 %	44 - 77
CD4-Helfer	441 / $\mu$ l	590 - 1460	38 %	32 - 54
CD45RA+ naive			24 %	15 - 50
CD31+			55 %	> 43
CD25++/CD127 low Treg	27 / $\mu$ l	20 - 80	6,2 %	3 - 9
CD39+ Treg			73 %	
CD8-Lymph.	278 / $\mu$ l	320 - 930	24 %	23 - 40
CD8+/CD28+ (zytotox.)	120 / $\mu$ l	130 - 450	43 %	57 - 94
CD8+/CD28- (regulativ)	153 / $\mu$ l	20 - 300	55 %	6 - 43
CD4/CD8-Ratio	1,58	1 - 3		
CD4+/CD8+T-Zellen	3 / $\mu$ l	<100	0,2 %	< 5
B-Zellen	59 / $\mu$ l	80 - 600	5 %	7 - 19
NK-Zellen	316 / $\mu$ l	200 - 780	27 %	10 - 32
Aktivierte NK-Zellen	4 / $\mu$ l	<40	1,4 %	< 17
CD3/HLADR	73 / $\mu$ l	<230	6 %	< 11
CD3/CD25	108 / $\mu$ l	<230	9 %	< 18

**Folgebefund  
nach 8 Wochen Therapie  
mit Iscador Qu**

		Normwerte		Normwerte
Leukozyten	6262 / $\mu$ l	4000 - 10000		
Lymphozyten	1209 / $\mu$ l	1100 - 4000	19 %	20 - 40
Monozyten	382 / $\mu$ l	140 - 800	6 %	2 - 14
Granulozyten	4671 / $\mu$ l	2400 - 7400	75 %	42 - 75
T-Zellen	823 / $\mu$ l	900 - 2200	68 %	62 - 78
CD45RA+ naive T-Zellen	255 / $\mu$ l	200 - 700	31 %	23 - 56
CD45RA- memory T-Zellen	568 / $\mu$ l	350 - 850	69 %	44 - 77
CD4-Helfer	469 / $\mu$ l	590 - 1460	39 %	32 - 54
CD45RA+ naive			27 %	15 - 50
CD31+			56 %	> 43
CD25++/CD127 low Treg	25 / $\mu$ l	20 - 80	5,4 %	3 - 9
CD39+ Treg			57 %	
CD8-Lymph.	272 / $\mu$ l	320 - 930	22 %	23 - 40
CD8+/CD28+ (zytotox.)	172 / $\mu$ l	130 - 450	63 %	57 - 94
CD8+/CD28- (regulativ)	99 / $\mu$ l	20 - 300	37 %	6 - 43
CD4/CD8-Ratio	1,73	1 - 3		
CD4+/CD8+T-Zellen	6 / $\mu$ l	<100	0,5 %	< 5
B-Zellen	85 / $\mu$ l	80 - 600	7 %	7 - 19
NK-Zellen	290 / $\mu$ l	200 - 780	24 %	10 - 32
Aktivierte NK-Zellen	27 / $\mu$ l	<40	9,4 %	< 17
CD3/HLADR	109 / $\mu$ l	<230	9 %	< 11
CD3/CD25	156 / $\mu$ l	<230	13 %	< 18

## A.K. 11.2.48

## Ausgangsbefund

### NK-Zell-Zytotoxizitätstest i.Hep.-B.

Im Test wird die Lysekapazität der Natürlichen Killerzellen (NK) untersucht. Die NK-Zell-Lyserate kennzeichnet die aktuelle NK-Zellfunktion des Patienten. Der IL-2-stimulierte Lysewert gibt die zusätzliche Stimulierbarkeit der NK-Zellaktivität an.

NK-Zell-Lyserate	<b>15.8</b>	% Lyse	> 21
NK-Zell-Lyserate IL2-stimuliert	22.9	% Lyse	

### Interpretation

Reduzierte Funktion der Natürlichen Killerzellen!

### TH1/TH2/TH17 - Zytokinprofil

IL-4	125	pg/ml	50 - 250
IFN-g	<b>366</b>	pg/ml	450 - 2000

Trotz normaler TH2-Antwort (IL-4) ist die TH1-Bffektorzellantwort (IFNg) deutlich reduziert. Es liegt eine prognostisch ungünstige TH2 > TH1-Dysbalance vor.

## Folgebefund

### NK-Zell-Zytotoxizitätstest i.Hep.-B.

Im Test wird die Lysekapazität der Natürlichen Killerzellen (NK) untersucht. Die NK-Zell-Lyserate kennzeichnet die aktuelle NK-Zellfunktion des Patienten. Der IL-2-stimulierte Lysewert gibt die zusätzliche Stimulierbarkeit der NK-Zellaktivität an.

NK-Zell-Lyserate	43.7	% Lyse	
NK-Zell-Lyserate IL2-stimuliert	71.8	% Lyse	

### Interpretation

Im Vergleich zum Vorbefund deutlich verbesserte Funktion der Natürlichen Killerzellen.

### TH1/TH2/TH17 - Zytokinprofil

IL-4	122	pg/ml	
IFN-g	1866	pg/ml	

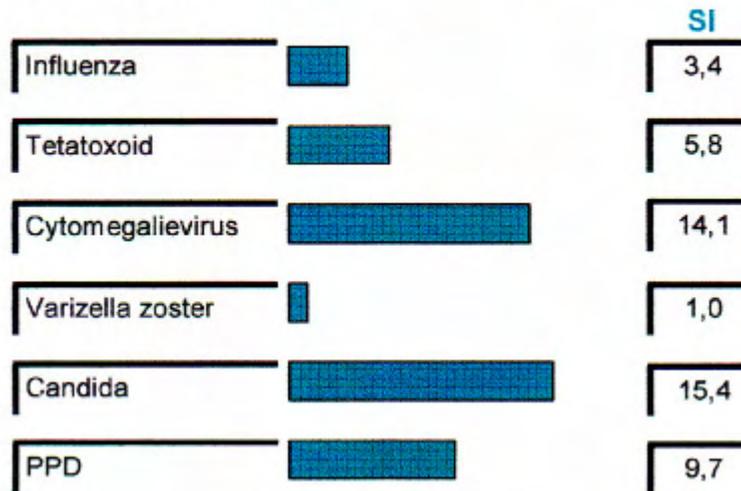
Im Vergleich zum Vorbefund signifikante Zunahme der TH1-Immunantwort (IFNg-Antieg) als Hinweis auf die erreichte TH1-Polarisation.

## A.K. 11.2.48

## Ausgangsbefund

Untersuchung / Material : **Lymphozytentransformationstest**

### Zelluläre Immunfunktion



Mittlerer Funktionsindex: **8,2**

Aus dem Mittelwert der 6 antigenstimulierten Indizes errechnet sich der mittlere Funktionsindex (siehe Feld darunter), der besser als die Einzelparameter zur Beurteilung und Verlaufskontrolle der Immunfunktion geeignet ist.

Normalwerte :	>15	gute Immunfunktion
	10-15	befriedigende Immunfunktion
	<10	reduzierte Immunfunktion
	<7	deutlich reduzierte Immunfunktion

### Befund:

Nachweis einer verminderten zellulären Immunfunktion, gekennzeichnet durch den Mittleren Funktionsindex von 8,2 (untererster Norm-Grenzwert ist > 10, ein guter Wert beträgt mindestens 15).

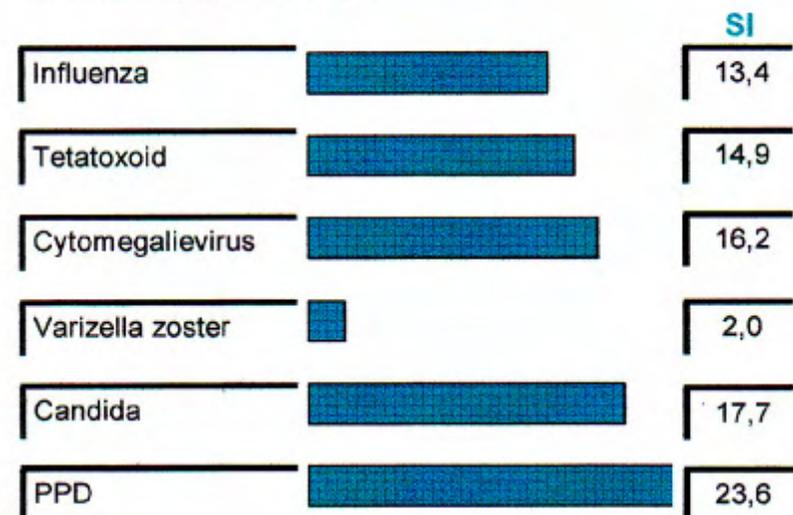
Aus der Sicht dieses Befundes wäre bei der gegebenen kurativen Indikation eine immunstimulierende Therapie indiziert. Unabhängig davon, wie die Immunstimulation erfolgt, kann der Therapieerfolg ca. 6-8 Wochen nach Therapiebeginn mit dem LTT kontrolliert werden.

Im positiven Fall sollte der Mittlere Funktionsindex deutlich ansteigen.

## Folgebefund

Untersuchung / Material : **Lymphozytentransformationstest**

### Zelluläre Immunfunktion



Mittlerer Funktionsindex: **14,6**

Aus dem Mittelwert der 6 antigenstimulierten Indizes errechnet sich der mittlere Funktionsindex (siehe Feld darunter), der besser als die Einzelparameter zur Beurteilung und Verlaufskontrolle der Immunfunktion geeignet ist.

Leerwert (Negativkontrolle)	1291	( Normalwert < 4000 cpm)
Mitogenkontrolle (PWM)	32000	( Normalwert >20000 cpm)

# Ist das Basisprofil noch nötig?

## Ärztlicher Befundbericht

Patient	Geburtsdatum	Tagesnummer	Versicherung <b>Kasse</b>	Kennziffer OI/II/III <b>32015</b>
Eingang: <b>13.09.2011</b>	Ausgang: <b>14.09.2011</b>			

### Durchflusszytometrische Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen aus EDTA-Blut (2)

		Normwerte		Normwerte
<b>Leukozyten</b>	5820 / $\mu$ l	4000 - 10000		
<b>Lymphozyten</b>	1560 / $\mu$ l	1100 - 4000	27 %	20 - 40
<b>Monozyten</b>	698 / $\mu$ l	140 - 800	12 %	2 - 14
<b>Granulozyten</b>	3562 / $\mu$ l	2400 - 7400	61 %	42 - 75
<b>T-Zellen</b>	1135 / $\mu$ l	920 - 2580	73 %	61 - 84
<b>CD4-Helfer</b>	579 / $\mu$ l	550 - 1460	37 %	32 - 60
<b>CD8-Lymph.</b>	420 / $\mu$ l	280 - 930	27 %	23 - 40
<b>CD8+/CD28+ (zytotox.)</b>	270 / $\mu$ l	130 - 450	64 %	57 - 94
<b>CD8+/CD28- (regulativ)</b>	150 / $\mu$ l	20 - 300	36 %	6 - 43
<b>CD4/CD8-Ratio</b>	1,38	1 - 3		
<b>CD4+/CD8+T-Zellen</b>	44 / $\mu$ l	<100	2,8 %	< 5
<b>B-Zellen</b>	198 / $\mu$ l	120 - 630	13 %	7 - 21
<b>NK-Zellen</b>	<b>174</b> / $\mu$ l	210 - 740	11 %	10 - 30
<b>Aktivierte T-Zellen</b>				
<b>CD3/HLADR</b>	163 / $\mu$ l	<230	10 %	< 11

Normale Zahlen an Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten einschließlich der T-Zell-Subpopulationen sowie der B-Zellen. Dieser Befund spricht gegen das Vorliegen eines (zumindest quantitativen) Immundefektes. Die NK-Zellen sind leicht vermindert. Eine Immunaktivierung liegt nicht vor. Das Verhältnis zwischen CD28-positiven (zytotoxischen) T-Zellen und CD28-negativen (regulativen) CD8-Lymphozyten ist unauffällig.

# Zusammenfassung

- Das quantitative zelluläre Immunprofil ist kein IMMUNSTATUS
- Die quantitative Analyse ist keine Funktionsanalyse
- CD31-Thymusreserve, Treg-Zellen (bei Tumor inkl. CD39-Anteil), CD28-Status, CD25+ präaktivierte T-Zellen und NK-Aktivierung sollten heute essentieller Bestandteil sein.
- Die Interpretation ist abhängig von der klinischen Situation  
*„während einer Infektion sind Normwerte nicht gut!“*
- Bei Tumorpatienten dürfen die T<sub>reg</sub>-Zellen unter einer immunstimulierenden Therapie nicht ansteigen!
- Immundefektdiagnostik immer im infektfreien Zeitraum !



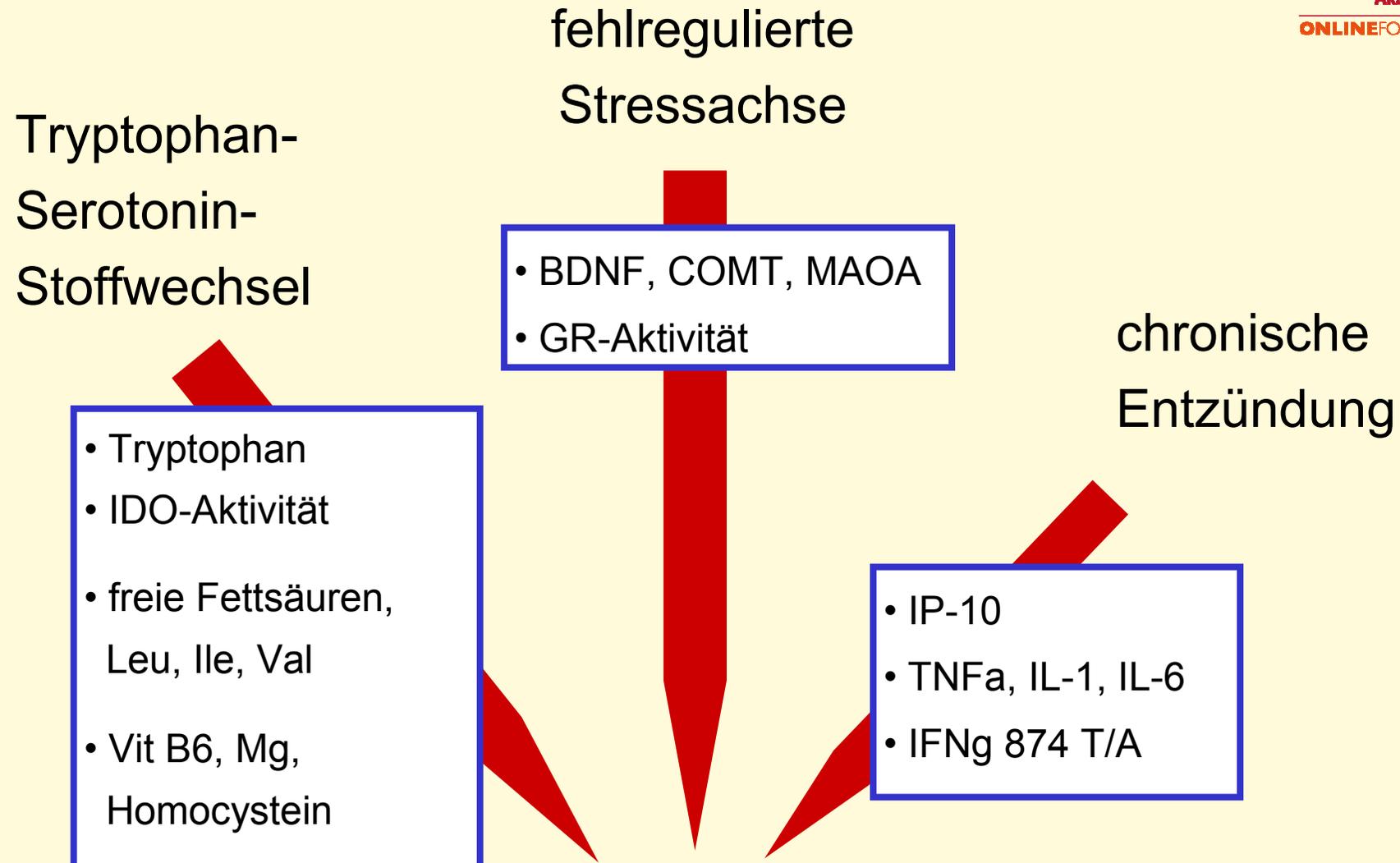
**Nächste online-Fortbildung am**

**26. Oktober 2011, 15.00 Uhr**

**Depression und Fatigue – welche Rolle spielen  
chronische Entzündungen, Tryptophan und Serotonin?**

**Dr. Katrin Huesker**

**Institut für Medizinische Diagnostik MVZ GbR, Berlin**



## Depressions-Fatigue-Symptomatik