

# Hämatologie: Ein detaillierter Einblick in entzündliche Zustände

---

Entzündung und Infektion sind zwei verschiedene Dinge, obwohl sie sehr oft zusammen auftreten. „Entzündung“ beschreibt ausschließlich die immunvaskuläre Reaktion des Körpers, unabhängig von der Ursache. Es ist die natürliche Abwehr unseres Körpers gegen geschädigte Zellen, physikalische oder chemische Agenzien, Allergene oder pathogene Organismen und zielt darauf ab, diese schädlichen oder fremden Eindringlinge zu entfernen und sich zu erholen.

Im Allgemeinen gibt es zwei verschiedene Arten von Entzündungen: die akute und die chronische Entzündung. Eine akute Entzündung beginnt schnell, präsentiert sich mit Rötung, Schwellung, Schmerzen, Hitze und vielleicht sogar Funktionsverlust des entzündeten Bereichs und verschwindet im Allgemeinen in wenigen Tagen, wenn das Gewebe heilt. Chronische Entzündungen können Monate oder Jahre dauern, wenn die Ursache dauerhaft nicht beseitigt wird und/oder eine

geringfügige, wiederholte Exposition gegenüber einem oder mehreren Entzündungsstimulanzien auftritt. Beispielsweise können schlechte Ernährung, Stress, leichte Nahrungsmittelallergien und eine sitzende Lebensweise zu chronischen Entzündungen beitragen.

Dabei ist die Entzündung ein nicht immer hilfreicher Prozess. In einigen Fällen hat sie ein großes zerstörerisches Potenzial, das sich zeigt, wenn das Immunsystem bei Autoimmunerkrankungen wie Typ-1-Diabetes, rheumatoider Arthritis und Lupus Erythematodes fälschlicherweise auf körpereigenes Gewebe abzielt.

Der Begriff „Infektion“ wird verwendet, wenn pathogene Organismen in das Gewebe eines Wirtsorganismus eindringen, sich vermehren und das betroffene Gewebe auf diese Organismen und die von ihnen produzierten Toxine reagiert. Infektionen werden durch Mikroorganismen wie Viren, Bakterien, aber auch größere Organismen wie Parasiten und Pilze verursacht. Auch Prionen, die vollständig aus Proteinmaterial bestehen, gelten als Infektionserreger. Wirte können Infektionen mit ihrem Immunsystem bekämpfen und mit einer angeborenen Reaktion reagieren, die häufig mit Entzündung einhergeht, gefolgt von einer adaptiven Reaktion.

Entzündung ist daher kein Synonym für Infektion, auch nicht in Fällen, in denen eine Entzündung durch eine Infektion verursacht wird.

**Entzündung** ist die immunologische Reaktion des Körpers auf Gewebeschäden, die durch das Eindringen von Fremdkörpern, Mikroorganismen oder schädlichen Chemikalien verursacht werden.

**Infektion** ist die Invasion pathogener Mikroorganismen in den Körper, einschließlich ihrer Vermehrung und der Reaktion des Körpers.

## Globale Gesundheitsherausforderungen – Pandemien und Epidemien

Infektionskrankheiten werden durch pathogene Mikroorganismen verursacht, die die natürlichen Barrieren des Körpers infiltrieren und sich vermehren, um Krankheiten auszulösen, deren Schweregrad von mild bis tödlich reichen kann.

Sie können eine ernsthafte Bedrohung für die öffentliche Gesundheit darstellen, nicht zuletzt, weil Epidemien schwer vorherzusagen sind. Der Ebola-Ausbruch 2014/2015 hat ein gemeinsames Bewusstsein dafür geschaffen, dass es sich nicht mehr um ein regionales Problem handelt. Nach Angaben der

Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurden während der Dauer der Epidemie mehr als 8.000 Angehörige der Gesundheitsberufe in über 80 Ländern geschult [1], da das Virus, das diese Infektion verursacht, über Grenzen und Ozeane hinweg reisen kann. Welche enorme und globale Herausforderung eine Pandemie für die öffentliche Gesundheit darstellen kann, haben wir alle jedoch erst mit der COVID-19-Pandemie erlebt.

## Antimikrobielle Resistenz auf dem Vormarsch

Ein weiteres verwandtes Thema ist das wachsende Problem der Antibiotikaresistenzen. Antibiotika, antivirale Medikamente und andere antimikrobielle Mittel haben weltweit Millionen von Leben gerettet, aber diese Medikamente verlieren ihre Wirksamkeit aufgrund antimikrobieller Resistenzen. Antimikrobielle Resistenz bezieht sich auf die natürliche Fähigkeit von Mikroben, sich genetisch zu entwickeln, um den Medikamenten entgegenzuwirken. Einiges davon ist unvermeidlich, aber auch Überverschreibungen und unsachgemäße Verwendung antimikrobieller Mittel spielen eine große Rolle. In der EU sterben jedes Jahr etwa 25.000 Patienten an einer Infektion, die durch diese arzneimittelresistenten Bakterien verursacht wird. Zu den Folgen für Krankenhauspatienten gehören die verzögerte Verabreichung einer geeigneten Antibiotikatherapie, eine längere Aufenthaltsdauer, höhere Gesundheitskosten und schlechte Patientenergebnisse [2].

## Die Differenzierung zwischen Entzündung und Infektion ist essenziell

Es ist wichtig, Entzündung und Infektion zu unterscheiden, da es auch viele pathologische Situationen gibt, in denen Entzündungen nicht durch mikrobielle Invasion verursacht werden – zum Beispiel Trauma, Ischämie oder Autoimmunerkrankungen. Es gibt auch pathologische Situationen, in denen eine mikrobielle Invasion nicht zu einer klassischen Entzündungsreaktion führt, zum Beispiel die Parasitose oder Eosinophilie.

Eine schnelle und effiziente Unterscheidung zwischen verschiedenen Entzündungszuständen ist klinisch sehr wichtig, da der behandelnde Arzt über eine für den Patienten geeignete Therapie entscheiden muss – idealerweise ohne Verzögerung. Eine korrekte Differentialdiagnose von Infektionsverdacht durch klinische Untersuchung, biochemische Marker und mikrobiologische Blutkulturen ist sowohl kostspielig als auch zeitaufwendig. Hat das Labor jedoch eine schnelle Erstindikation, können unnötige Folgeuntersuchungen wie das mikroskopische Blutbild oder Durchflusszytometrische-Analysen vermieden oder gezielter gesteuert werden. Dies bedeutet, dass der Arzt die Behandlung schneller beginnen oder, wenn die Behandlung bereits angefangen hat, anpassen oder abbrechen kann.

## Wie die Blutzellanalyse dazu beitragen kann

Das Immunsystem ist ein Mechanismus, der unseren Körper vor Schadstoffen, fremden Mikroorganismen und sogar Krebs schützt. Leukozyten (WBC) als Teil des Immunsystems helfen, Infektionen zu bekämpfen und den Körper gegen andere Fremdstoffe zu verteidigen. Verschiedene Arten von Leukozyten sind an der Erkennung von Eindringlingen, der Abtötung schädlicher Bakterien und der Synthese von Antikörpern beteiligt, um den Körper vor zukünftiger Exposition gegenüber diesen Bakterien und Viren zu schützen.

Die beiden Grundtypen der Immunität sind die angeborene und die adaptive – letztere auch als erworbene Immunität bezeichnet. Einige unserer weißen Blutkörperchen spielen eine Rolle bei der angeborenen Immunität, andere bei der adaptiven, während einige an beiden beteiligt sind. Die angeborene Immunantwort wird hauptsächlich an der Infektionsstelle aktiviert, während die adaptive Immunantwort in den peripheren lymphatischen Organen aktiviert wird. Die beiden Arten von Reaktionen arbeiten eng zusammen, um eindringende Krankheitserreger zu eliminieren.

Sowohl die angeborene als auch die adaptive Immunantwort umfassen humorale und zellvermittelte Immunitätskomponenten. Humorale Immunität wird durch Makromoleküle vermittelt, die in extrazellulären Flüssigkeiten wie sezernierten Antikörpern, Komplementproteinen und bestimmten antimikrobiellen Peptiden vorkommen. Der Name „humoral“ leitet sich von der Idee ab, dass die beteiligten Substanzen in den Körperflüssigkeiten gefunden werden. Die zellvermittelte Immunität folgt Hauptmechanismen, durch die Zellen helfen, den Körper gegen Infektionen zu verteidigen, indem sie:

- die Mikroben direkt abtöten
- Zellen abtöten, die Mikroben beherbergen
- den Zugang der Mikroben in und aus dem Körper verhindern
- größere Parasiten wie Würmer im Darm vertreiben

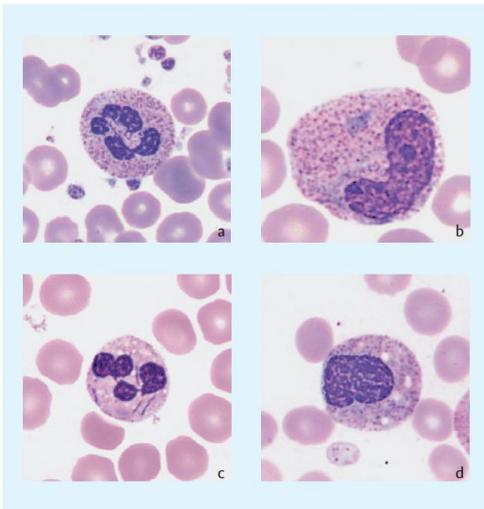
Das adaptive Immunsystem kann sich an frühere Erfahrungen erinnern. Aus diesem Grund entwickeln wir nach unserer ersten Exposition gegenüber dem Erreger häufig eine lebenslange Immunität gegen viele gängige Infektionskrankheiten.

Die Entzündung wird durch phagozytäre WBC wie Neutrophile, Monozyten und Makrophagen initiiert und kontrolliert. Aber auch natürliche Killerzellen als angeborene lymphatische Zellen sind beteiligt. Neutrophile wandern während einer Entzündungsreaktion aus den Blutgefäßen ins Gewebe und greifen Mikroorganismen wie Bakterien und Pilze direkt an. Basophile initiieren eine Entzündungsreaktion auf Umweltantigene, während Eosinophile den Körper gegen Parasiten und/oder Allergene verteidigen. Natürliche Killerzellen verwenden stark zersetzende Chemikalien, um infizierte Zellen bei Kontakt abzutöten. Makrophagen fangen und fressen Eindringlinge im Gewebe. Sobald ein Makrophage einen fremden Eindringling phagozytiert, präsentiert er den T-Lymphozyten typische Merkmale Teile des Erregers, produziert Entzündungsmediatoren und initiiert das Fortschreiten zur adaptiven Immunantwort.

## Neutrophilen-Aktivierung

Bei gesunden Erwachsenen machen Neutrophile mehr als die Hälfte der zirkulierenden weißen Blutkörperchen aus [3]. Zusammen mit Monozyten und Makrophagen sind sie allgemein als „professionelle“ phagozytäre Zellen des angeborenen Immunsystems bekannt. Neutrophile verwenden jedoch mindestens zwei verschiedene Strategien, um Krankheitserreger zu bekämpfen: Phagozytose und Sekretion. Einmal aktiviert, sezernieren sie eine Vielzahl von proinflammatorischen Zytokinen und antibakteriellen Substanzen (Lysozyme). Neutrophile wirken auch als Antigen-präsentationsfähige Zellen, die in der Lage sind, die adaptive Immunantwort zu aktivieren [4].

Veränderungen der neutrophilen Morphologie (Größe, Form und Zusammensetzung), Mechanik (Verformbarkeit) und Motilität (Chemotaxis und Migration) wurden während der Infektion beobachtet [5]. Aktivierte Neutrophile können morphologisch von ruhenden Neutrophilen durch verschiedene Merkmale unterschieden werden (Abb. 1a – d). „Toxische Granulation“ ist der Begriff, der verwendet wird, um eine Zunahme der Färbedichte und Anzahl der Granula zu beschreiben, die regelmäßig bei bakteriellen Infektionen und oft bei anderen Entzündungsursachen auftritt. Das Vorhandensein von zytoplasmatischen Vakuolen deutet auf eine erhöhte phagozytäre Aktivität der Neutrophilen als Reaktion auf eine bakterielle Infektion hin. In Gegenwart einer massiven Anzahl von Bakterien oder Pilzen können Mikroorganismen in Vakuolen oder frei im Zytoplasma der Neutrophilen gesehen werden. Viele Döhle-Körperchen enthaltene Neutrophile im Blutkreislauf sind ebenfalls ein Zeichen der Aktivierung nach entzündlicher Stimulation.



**Abbildung 1:** Verschiedene Beispiele für Neutrophile a) toxische Granulation b) Döhle-Körper c) intrazelluläre gramnegative Stäbchen d) Vakuolisierung

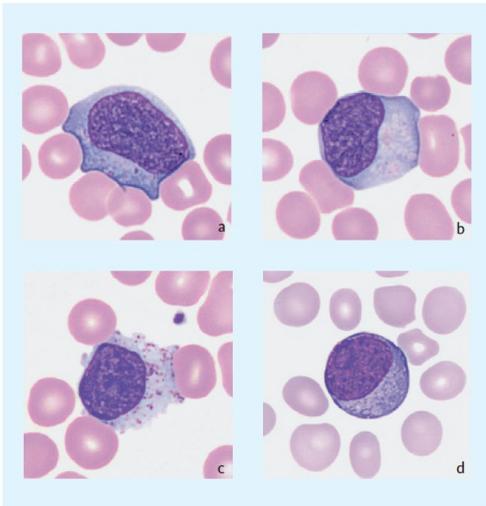
Neben der Phagozytose töten neutrophile Bakterien auch extrazellulär ab, indem sie neutrophile extrazelluläre Traps (NETs) bilden [6], bei denen es sich um Netzwerke extrazellulärer Fasern handelt, die hauptsächlich aus DNA bestehen. NETs sorgen für eine hohe lokale Konzentration antimikrobieller Komponenten und binden, entwaffnen und töten Mikroben extrazellulär, unabhängig von der phagozytären Aufnahme.

## Lymphozyten-Aktivierung

Die primären Zellen, die die adaptive Immunantwort steuern, sind die Lymphozyten, insbesondere T- und B-Zellen. Reife T-Zellen werden durch die Erkennung von verarbeiteten Fremdanitigenen auf antigenpräsentierenden Zellen aktiviert und beginnen sich schnell zu teilen, so dass erste Gedächtnis-T-Zellen und anschließend Effektor-T-Zellen erzeugt werden. In der humoralen Reaktion werden B-Zellen aktiviert, um Antikörper abzusondern, die spezifisch an das fremde Antigen binden, das ihre Produktion stimuliert hat. In bestimmten Fällen können in der frühen Phase der Infektion auch unspezifische (T-zellunabhängige) Antikörper von B-Zellen sezerniert werden.

T- und B-Zellen werden morphologisch erst dann voneinander unterscheidbar, wenn sie durch Antigene aktiviert wurden [7]. Sowohl bei bakteriellen als auch bei viralen Infektionen können transformierte Lymphozyten im peripheren Blutaussstrich beobachtet werden. Normalerweise zeigen diese Zellen heterogene morphologische Merkmale, darunter eine Zunahme der Größe, einen runden Kern, oft mit einem großen Nukleolus, und ein reichlich vorhandenes, tief basophiles Zytoplasma (Abb. 2 a – c). In ihrer ausgereiftesten Form, die als „Plasmazelle“ bezeichnet wird, sind Effektor-B-Zellen mit einem ausgedehnten rauen endoplasmatischen Retikulum gefüllt (Abb. 2d). Im Gegensatz dazu enthalten Effektor-T-Zellen sehr wenig endoplasmatisches Retikulum und sezernieren keine Antikörper. Aus morphologischer Sicht ist es manchmal schwierig, reaktive Lymphozyten von neoplastischen zu unterscheiden.

In bestimmten Fällen können auch **in der frühen Phase** der Infektion **unspezifische, T-zellunabhängige, Antikörper von B-Zellen** sezerniert werden. Die Aktivierung dieser Zellen kann an Sysmex Hämatologiesystemen erfasst werden.

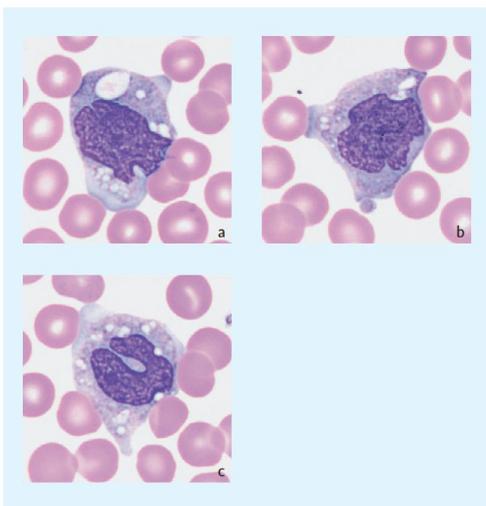


**Abbildung 2:** Beispiele für aktivierte Lymphozyten bei infektiöser Mononukleose

## Monozyten-Aktivierung

Monozyten und Makrophagen sind die Hauptakteure im angeborenen Immunsystem. Ihre Heterogenität in Größe, Morphologie, phagozytärer Funktion und Zelladhäsion wurde beschrieben und daraufhin wurden drei verschiedene Monozytenuntergruppen – klassische, intermediäre und nichtklassische Monozyten – anhand von Unterschieden in der Expression der Oberflächenmarker CD14 und CD16 definiert [8]. Klassische Monozyten sind die Zellen, die Hämatologen seit einem Jahrhundert aufgrund ihrer Struktur als Monozyten beschreiben, während die etwas kleineren nicht-klassischen Monozyten, die nur 10 % aller Monozyten ausmachen, erst seit 20 Jahren beschrieben werden. Zwischen diesen Zellen scheint im Verlauf einer Infektion oder bei einer Behandlung mit dem Makrophagen-Koloniestimulationsfaktor (MCSF) eine Entwicklungsrelation (von klassisch über intermediär bis nicht-klassisch) zu bestehen, so dass zunächst eine Zunahme der intermediären und dann eine Zunahme der nicht-klassischen Monozyten erfolgt [8].

Veränderungen in der Verteilung von Monozyten-Untergruppen sind mit klinischen Ergebnissen verbunden, z. B. von kardiovaskulären Krankheiten. Bei Aktivierung (siehe Abb. 3) können Monozyten Krankheitserreger durch Phagozytose eliminieren, reaktive Sauerstoffspezies (ROS) freisetzen, proinflammatorische Zytokine produzieren und die T-Zell-Immunantwort modulieren.



**Abbildung 3:** Aktivierte Monozyten bei infektiöser Mononukleose

# Quantifizierung und Charakterisierung von reaktiven/aktivierten Zellen an Sysmex Hämatologiesystemen

Die XN-Analysesysteme, die die Fluoreszenz-Durchflusszytometrie als Messprinzip für die Leukozytendifferenzierung verwenden, ermöglichen die Bestimmung der Aktivität von neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten, weil sich die gemessenen Signale dieser Zellen signifikant von denen ruhender Zellen unterscheiden. Der Einsatz der Fluoreszenz-Durchflusszytometrie ermöglicht die Messung der Zellfunktionalität – im Rahmen einer routinemäßigen Blutbild-Untersuchung.

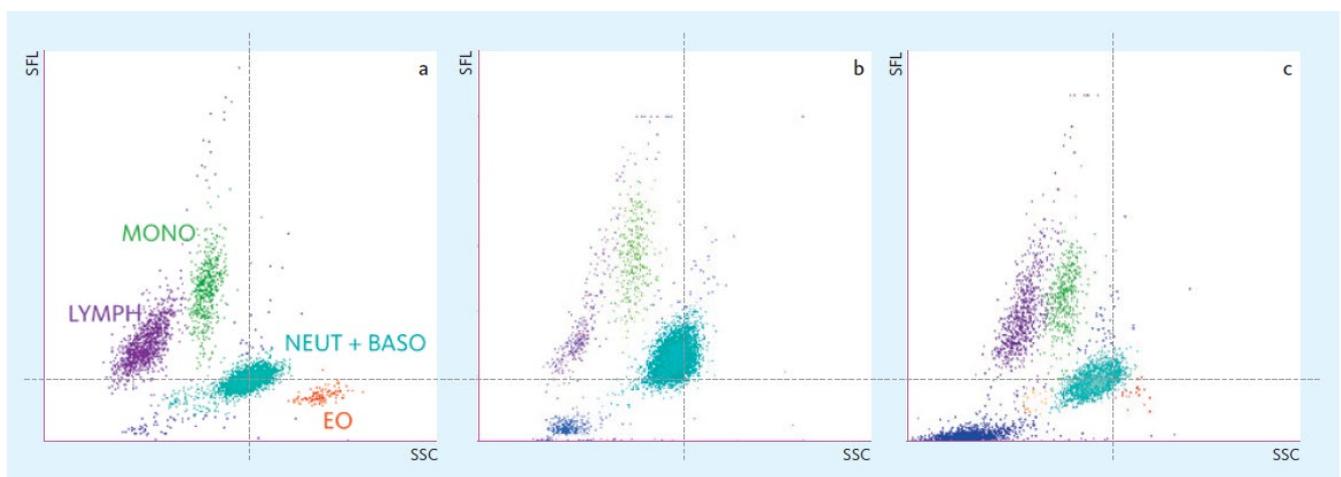
## 1. Beurteilung der Neutrophilen-Aktivierung

Für jeden Leukozyten, der den Laserstrahl passiert, werden die Signale Vorwärtsstreulicht (FSC), Seitenstreulicht (SSC) und Fluoreszenzintensität (SFL) aufgezeichnet und grafisch in einem Scattergramm dargestellt. Die Positionierung der neutrophilen Population im WDF-Scattergramm (generiert im Rahmen einer XN-DIFF-Analyse) erlaubt eine Beurteilung der Aktivierung der Neutrophilen (Abb. 4 a – c).

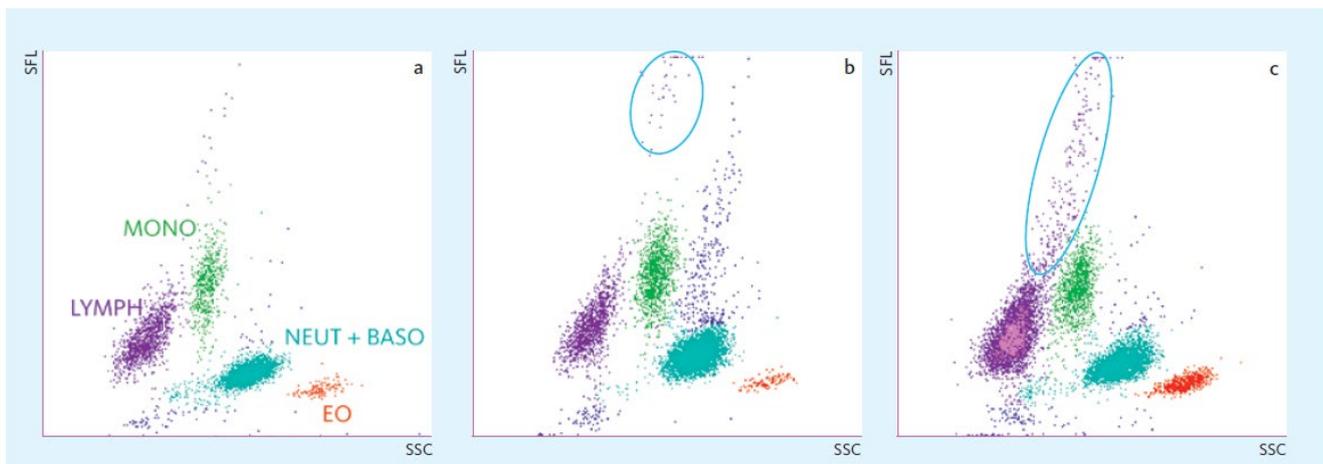
Bei einer XN-DIFF-Analyse ermöglicht eine einzigartige Kombination von Reagenzien (Lyse und Fluoreszenzmarkierung) zusammen mit der Inkubationszeit die Trennung der verschiedenen Populationen weißer Blutkörperchen. Zunächst perforiert das Lysereagenz die Zellmembranen, wobei das Ausmaß der Membranschädigung von der Lipidzusammensetzung abhängt, die wiederum vom Zelltyp, Reifegrad und dem Aktivierungsstatus der Zelle abhängig ist. Aktivierte Zellen haben nicht nur eine andere Membranlipidzusammensetzung, sondern zeigen auch eine größere Aktivität im Zytoplasma, da sie z. B. Zytokine aktiv produzieren. Folglich ist die Intensität des Fluoreszenzsignals aktivierter Zellen größer als die von ruhenden Zellen. Der Parameter NEUT-RI spiegelt die neutrophile Reaktivitätsintensität wider, ausgedrückt in der Einheit FI (Fluoreszenzintensität).

Das seitliche 90 Grad Streulicht des WBC-DIFF-Kanals liefert Informationen über die Zelldichte oder -komplexität, die die Granularität der Zellen darstellt. Nimmt die Komplexität von Neutrophilen bei einer Veränderung der Funktionalität, z. B. durch toxische Granulation oder Vakuolisierung zu, wird daher auch die Position des Neutrophilenclusters im Scattergramm beeinflusst. Der Parameter NEUT-GI, ausgedrückt in der Einheit SI (Scatter Intensity), ändert sich entsprechend.

Die Parameter NEUT-RI (NEUT-SFL) und NEUT-GI (NEUT-SSC) spiegeln keine spezifische Zellzahl wider, sondern die Intensität der Fluoreszenz- bzw. Seitwärtsstreulichtsignale, die an der Mittelpunktposition der NEUT-Population gemessen werden. Die folgenden Absätze erklären, was das bedeutet.



**Abbildung 4:** Das WDF-Scattergramm zeichnet die intrazelluläre Struktur (SSC) auf der x-Achse und den Färbegrad von RNA/DNA (SFL) auf der y-Achse auf. Jeder Punkt stellt eine analysierte Zelle dar. a) gesunde Person b) Patient mit Sepsis c) Patient mit Tuberkulose. Die gepunkteten Linien wurden zur Veranschaulichung hinzugefügt.



**Abbildung 5:** WDF-Scattergramme, die die Position reaktiver Lymphozytencluster zeigen (blaue Kreise). a) gesunde Person b) Lage von AS-LYMP als unabhängige Population an der Spitze des Scattergramms c) RE-LYMP mit erhöhtem Fluoreszenzsignal

## 2. Zählung aktivierter Lymphozyten

Die XN-Serie unterstützt auch den Nachweis von reaktiven Lymphozyten, da ihre Aktivierung mit einer erhöhten Zellaktivität im Zytoplasma einhergeht. Reaktive Lymphozyten werden durch ein erhöhtes Fluoreszenzsignal im Vergleich zu nicht aktivierten Lymphozyten nachgewiesen (Abb. 5 a – c). Aktivierte B-Lymphozyten werden durch den Parameter AS-LYMP (Antikörper-synthetisierende Lymphozyten) quantifiziert, während alle aktivierten Lymphozyten (einschließlich Antikörper-synthetisierender Lymphozyten) durch den Parameter RE-LYMP (reaktive Lymphozyten) quantifiziert werden.

## 3. Beurteilung der Monozyten-Aktivierung

Neben ihrer phagozytierenden Funktion zeigen Monozyten ähnlich wie Neutrophile eine größere Aktivität im Zytoplasma, wenn sie aktiv Zytokine produzieren. Folglich ist die Intensität des Fluoreszenzsignals aktivierter Monozyten höher als die von ruhenden Zellen, ebenso zeigen sie eine zunehmend höhere intrazelluläre Struktur. Drei neue Serviceparameter können dabei gemessen werden: RE-MONO#, RE-MONO% and RE-MONO%M. Sie können für Forschungszwecke an LIS oder *Extended* IPU übertragen werden und sind ein Bestandteil in der Kalkulation des COVID-19 Prognostic Scores [18].

## Erweiterte Entzündungsparameter

Die Analysatoren Sysmex XN-Serie sind in der Lage, die Anzahl der reaktiven reifen Lymphozyten (RE-LYMP und AS-LYMP) quantitativ zu bestimmen und den Aktivierungsstatus von Neutrophilen (NEUT-GI und NEUT-RI) zu erfassen. Die neuen diagnostischen Parameter sind als „Extended Inflammation Parameters“ (EIP) ab XN IPU Software Version 21.12 verfügbar.

Um EIP korrekt interpretieren zu können ist es wichtig, eine eventuell vorhandene Malignität (z. B. Leukämie) auszuschließen. Erweiterte Entzündungsparameter sollten ausschließlich für reaktive Proben verwendet werden, weil aktivierte Lymphozyten und Neutrophile nur dann sicher quantifiziert werden, wenn sie wirklich reaktiv und nicht bösartig sind.

Eine automatisierte Möglichkeit die Malignität einer Probe mit hoher Wahrscheinlichkeit auszuschließen, ist die Analyse der

Für eine korrekte **Nutzung der erweiterten Entzündungsparameter** ist es wichtig, eventuell vorhandene **Malignität auszuschließen**. Aktivierte Lymphozyten können nur dann sicher quantifiziert werden, wenn sie wirklich reaktiv und nicht bösartig sind!

Probe am XN-20 (integrierter WPC-Kanal). Steht diese Möglichkeit nicht zur Verfügung, muss die Malignität durch alternative Möglichkeiten (Anamnese, mikroskopische Beurteilung) ausgeschlossen werden, bevor erweiterte Entzündungsparameter für diagnostische Zwecke genutzt werden.

## Klinische Interpretation

Die neuen Parameter unterstützen die Unterscheidung zwischen Entzündung und Infektion, verschiedenen pathogenen Infektionsursachen und den verschiedenen Arten der Immunantwort: frühe angeborene, zelluläre oder humorale Immunantwort [9, 11 – 14].

Parameter	Zellpopulation	Beschreibung	Interpretation	Referenzintervall <sup>1</sup>
RE-LYMP	Anzahl reaktive Lymphozyten	RE-LYMP#	erhöht in der angeborenen und adaptiven Immunantwort	0 – 0,5 x 10 <sup>9</sup> / l
		RE-LYMP% <sup>II</sup>		0 – 5 %
AS-LYMP <sup>I</sup>	Antikörper-bildende Lymphozyten	AS-LYMP#	erhöht in der angeborenen und adaptiven Immunantwort	0 cells / l
		AS-LYMP% <sup>II</sup>		0 %
NEUT-GI	Zytoplasmatische Granularität der Neutrophilen	Neutrophilen-Granulationsintensität	erhöht in der frühen angeborenen Immunantwort	142,8 – 159,3 SI [9]
NEUT-RI	Reaktivität der Neutrophilen (metabolische Aktivität)	Neutrophilen-Reaktivitätsintensität	erhöht in der angeborenen und adaptiven Immunantwort	39,8 – 51,0 FI [9]

<sup>1</sup> Referenzbereiche sollten immer auf Eignung in einer bestimmten Patientenpopulation, nach der von der International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine empfohlenen Methode untersucht werden [10].

I) Wenn Antikörper-synthetisierende Lymphozyten (AS-LYMP) vorhanden sind, sind diese auch im Wert der reaktiven Lymphozyten (RE-LYMP) enthalten.

II) Als Prozentsatz aller WBC.

## Erkennung einer Infektion kritisch kranker Patienten auf der Intensivstation

Eine besondere Bedeutung hat die Erkennung einer Infektion für Patienten der Intensivmedizin. Da die Interpretation von Einzelparametern für den behandelnden Arzt ohne genaue Kenntnisse herausfordernd sein kann, wurde auf der Basis der erweiterten Entzündungsparameter ein Score entwickelt, der die Interpretation zur Diskriminierung von infektiösen und nicht-infektiösen Geschehen im Vergleich zur Einzelinterpretation der Entzündungsparameter erweitern kann.

### Intensive Care Infection Score\* (ICIS, \*RUO)

Der Intensive Care Infection Score (ICIS) ist ein Score mit einem quantitativen Ergebnis zwischen 0 und 20. Er unterstützt die Erkennung einer schweren Infektion kritisch kranker Patienten auf der Intensivstation. Der Score berechnet sich aus der Anzahl reifer und unreifer neutrophiler Granulozyten, erweiterten Entzündungsparametern und dem Delta-Hämoglobin-Äquivalent (Delta-He). Letzteres kann als indirekter Hepcidinmarker besonders sensitiv auf eine bakterielle Infektion reagieren. Um die Vertrauenswürdigkeit des jeweiligen ICIS\* Messwertes zu überprüfen, werden im Hintergrund weitere Parameter und Hinweise für die Validierung des Ergebnisses genutzt.

### Vorteile des Scores <sup>[15-17]</sup>

Ein großer Vorteil des Scores ist, dass er **ohne zusätzliche Messungen** direkt aus dem Blutbild verfügbar ist. Die Kombination der Parameter minimiert die interindividuelle Variation und ist vereinfacht zu interpretieren.

In Validierungsstudien wurde gezeigt, dass der Score **sensitiv auf die erste Immunantwort** einer bakteriellen Infektion reagiert und bereits eine Stunde nach Beginn einer Infektion ein Ergebnis liefern kann. Er ist **innerhalb**

**von Minuten verfügbar** und hat gemäß den Studien eine **vergleichbare Aussagekraft wie CRP und PCT** – bzw. ist diesen sogar überlegen. Hierbei ist ein erhöhter Wert bei kritisch Kranken mit der Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen Infektion korreliert [15-17], während ein niedriger Score mit einer geringen Wahrscheinlichkeit einer Infektion assoziiert wird. Zu beachten gilt, dass die individuelle Verlaufswert-Beurteilung vorrangig der Bewertung mit einem fixen Cut-Off-Wert stehen sollte, da Patienten unterschiedliche medizinische Hintergründe haben.

#### **\*Research use only**

Der Hersteller hat für ICIS zum jetzigen Zeitpunkt keinen Zweck der In-vitro-Diagnostik festgelegt. Daher ist eine interne Validierung des Scores in den Einrichtungen erforderlich, bevor Informationen verwendet werden, um eine Diagnose zu stellen oder über eine therapeutische Behandlung zu entscheiden.

## ICIS im Überblick

Voraussetzung für die (RUO-) Nutzung des ICIS ist ein Sysmex Analysesystem der Sysmex XN-Serie mit RET, sowie die lizenzgeschützte *Extended* IPU Anwendung.

### **Ergebnisse aus Validationsstudien** [15 – 17]

- Signifikant höhere AUC als CRP und PCT, insbesondere während der ersten 48 Stunden nach ersten Symptomen
- Anzeigen bakterieller Infektionen bereits nach einer Stunde
- Vorhersage bakterieller Infektionen mit einer Sensitivität von 82,9 % und Spezifität von 75 %
- Monitoring von Schweregrad der bakteriellen Infektion und Therapieansprechen möglich

### **Vorteile**

- Potential zur Unterscheidung von Infektionen und systemischen Entzündungsreaktionen bei Intensivpatienten
- Vereinfachte Interpretation
- In wenigen Minuten aus dem Blutbild verfügbar (DIFF&RET Profil)
- Standardisierte Blutbildmessung
- Kostengünstig und ohne zusätzliche Blutabnahme

## Literatur

- [1] <http://www.who.int/csr/disease/ebola/en/> (access date: 01/2018)
- [2] <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/antibioticsbe-responsible-infographic-2016.pdf> (access date: 01/2018)
- [3] Pekelharing JM et al. (2010): Haematology reference intervals for established and novel parameters in healthy adults. *Sysmex Journal International*. 20(1): Free online after registration. <http://scientific.sysmex.co.jp/en/>
- [4] Wright HL et al. (2010): Neutrophil function in inflammation and inflammatory diseases. *Rheumatology*. 49 : 1618 – 31.
- [5] Zonneveld R et al. (2016): Analyzing Neutrophil Morphology, Mechanics and Motility in Sepsis: Options and Challenges for Novel Bedside Technologies. *Crit Care Med*. 44 : 218 – 28.
- [6] Brinkmann V et al. (2004): Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 303 : 1532 – 35.
- [7] Alberts B, Johnson A, Lewis J et al. (2002): Lymphocytes and the Cellular Basis of Adaptive Immunity. In: *Molecular Biology of the Cell*; 4th edition. New York: Garland Science. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26921/>
- [8] Ziegler-Heitbrock L et al. (2010): Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood*. 116 : e74 – e80.
- [9] Cornet E et al. (2015): Contribution of the new XN-1000 parameters NEUT-RI and NEUT-WY for managing patients with immature granulocytes. *Int J Lab Hematol*. 37(5) : e123 – 6.
- [10] Solberg HE et al. (2004): The IFCC recommendation on the estimation of reference intervals. The RefVal program. *Clin Chem Lab Med*. 42 : 710 – 14.
- [11] Van der Ven A et al.: Manuscript in preparation.
- [12] Park SH et al. (2015): Sepsis affects most routine and cell population data (CPD) obtained using the Sysmex XN-2000 blood cell analyzer: neutrophil-related CPD NE-SFL and NE-WY provide useful information for detecting sepsis. *Int J Lab Hematol*. 37(2) : 190 – 8.
- [13] Luo Y et al. (2013): Utility of neut-X, neut-Y and neut-Z parameters for rapidly assessing sepsis in tumor patients. *Clin Chim Acta*. 422 : 5 – 9.
- [14] Henriot I et al. (2016): New parameters on the hematology analyzer XN-10 (Sysmex™) allow to distinguish childhood bacterial and viral infections. *Int J Lab Hematol*. 39(1) : 14 – 20.
- [15] Nierhaus A. et al. (2012): Use of a Weighted, Automated Analysis of the Differential Blood Count to Differentiate Sepsis from Non-Infectious Systemic Inflammation: The Intensive Care Infection Score (ICIS). *Inflamm. Allergy Drug Targets* 11(2):109-15
- [16] Weimann K. et al. (2015): Intensive Care Infection Score--A new approach to distinguish between infectious and noninfectious processes in intensive care and medicosurgical patients. *J. Int. Med. Res*. 43(3):435-51
- [17] Van der Geest P.J. et al. (2016): The intensive care infection score - a novel marker for the prediction of infection and its severity. *Crit. Care* 20(1):180
- [18] Linssen J et al. (2020): A novel haemocytometric COVID-19 prognostic score developed and validated in an observational multicentre European hospital-based study. *Elife* 2020 Nov 26;9:e63195.

## Kontakt

- **Sysmex Deutschland GmbH** · Bornbarch 1, 22848 Norderstedt · Telefon +49 40 534102-0 · Fax +49 40 5232302 · [xtra@sysmex.de](mailto:xtra@sysmex.de) · [www.sysmex.de/xtra](http://www.sysmex.de/xtra)
- **Sysmex Suisse AG** · Tödistrasse 50, 8810 Horgen · Telefon +41 44 718 38 38 · [xtra@sysmex.ch](mailto:xtra@sysmex.ch) · [www.sysmex.ch/xtra](http://www.sysmex.ch/xtra)
- **Sysmex Austria GmbH** · Lienfeldergasse 31-33, 1160 Wien · Telefon + 43 1 486 16 31 · Fax + 43 1 486 16 31 25 · [xtra@sysmex.at](mailto:xtra@sysmex.at) · [www.sysmex.at/xtra](http://www.sysmex.at/xtra)