

Neutrophile Granulozyten - Bedeutung für die Immunabwehr

Dr. Cornelia Doebis

Institut für Medizinische Diagnostik Berlin

Zelluläre Elemente des Immunsystems

Unspezifisches Immunsystem

(angeboren, nicht lernfähig)

Monozyten

→ **Gewebemakrophagen**

Granulozyten

- **Neutrophile** > 95%
- **Eosinophile** 1-3%
- **Basophile** < 1%

Mastzellen

Natürliche Killerzellen

Spezifisches Immunsystem

(erworben, lernfähig)

- **T-Lymphozyten**

- **B-Lymphozyten**

⇒ **Antikörper**

Zelluläre Elemente des Immunsystems

Unspezifisches Immunsystem

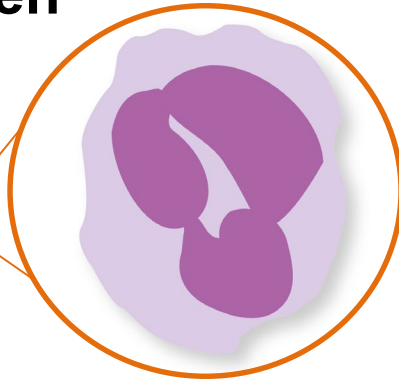
(angeboren, nicht lernfähig)

Monozyten

→ **Gewebemakrophagen**

Granulozyten

- **Neutrophile** > 95%
- **Eosinophile** 1-3%
- **Basophile** < 1%



Spezifisches Immunsystem

(erworben, lernfähig)

- **T-Lymphozyten**

- **B-Lymphozyten**

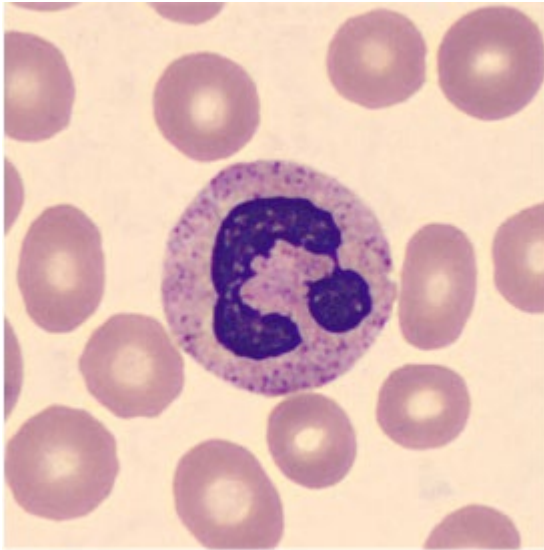
⇒ **Antikörper**

Mastzellen

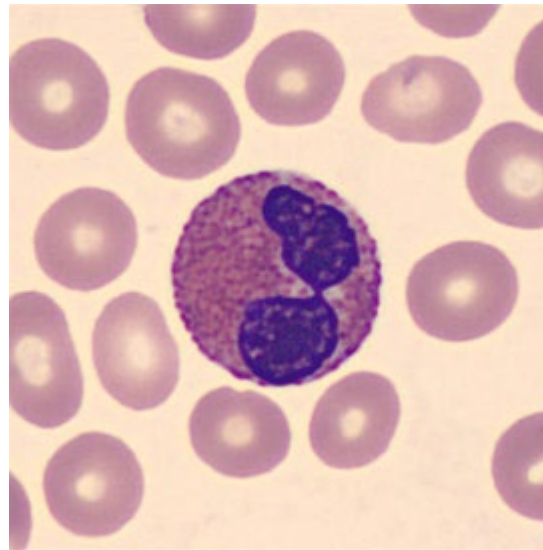
Natürliche Killerzellen

Granulozyt

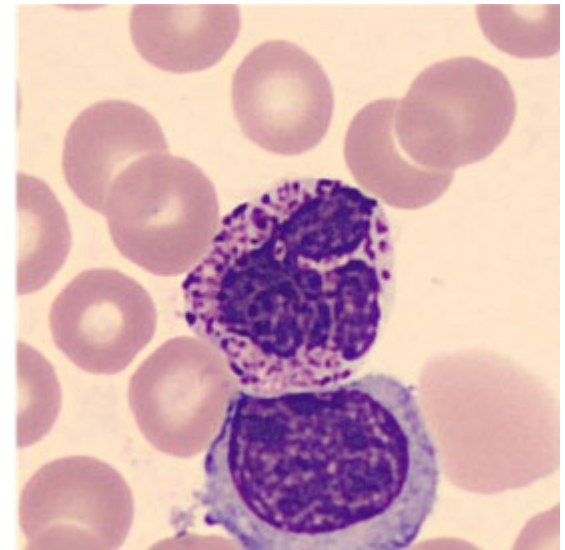
→ von lat. granulum „Körnchen“ und altgriechisch cýtos „Hülle“



Neutrophiler Granulozyt



Eosinophiler Granulozyt



Basophiler Granulozyt

Es gibt neutrophile, basophile und eosinophile Granulozyten, die je nach Färbeverhalten des Protoplasmas unterteilt werden.

Neutrophile Granulozyten

- Neuproduktion von 1×10^{11} Granulozyten pro Tag im Knochenmark
- Zirkulation im Blutkreislauf über 6 bis 8 Stunden
- anschließend Apoptose und Elimination in Leber oder Milz

Wozu braucht unser Immunsystem Neutrophile Granulozyten?

Direkte Erregerabwehr:

- ROS, Enzyme, Defensine, MPO \Rightarrow Abtötung von Mikroorganismen

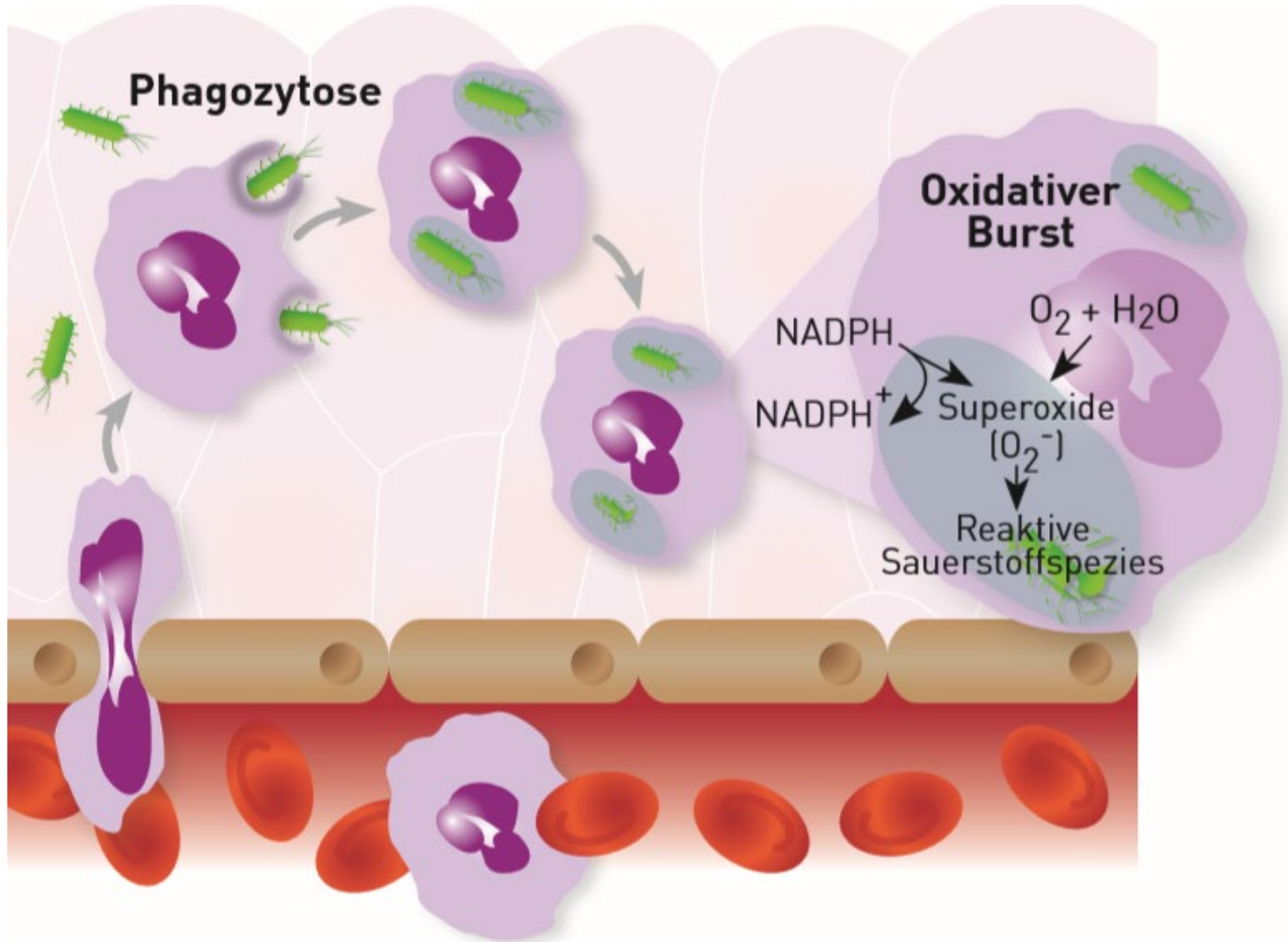
Verstärkung der Entzündung:

- Zytokine (IL-1 β , TNF- α) und Eikosanoide (LTB₄, PGE₂) sorgen für:
 - mehr Durchblutung
 - höhere Gefäßpermeabilität
 - Rekrutierung weiterer Immunzellen

Gewebeschaaden und Aufräumen:

- Enzyme und ROS zerstören auch körpereigene Strukturen
- Eiterbildung und nachfolgend Gewebeabbau und Heilungsbeginn

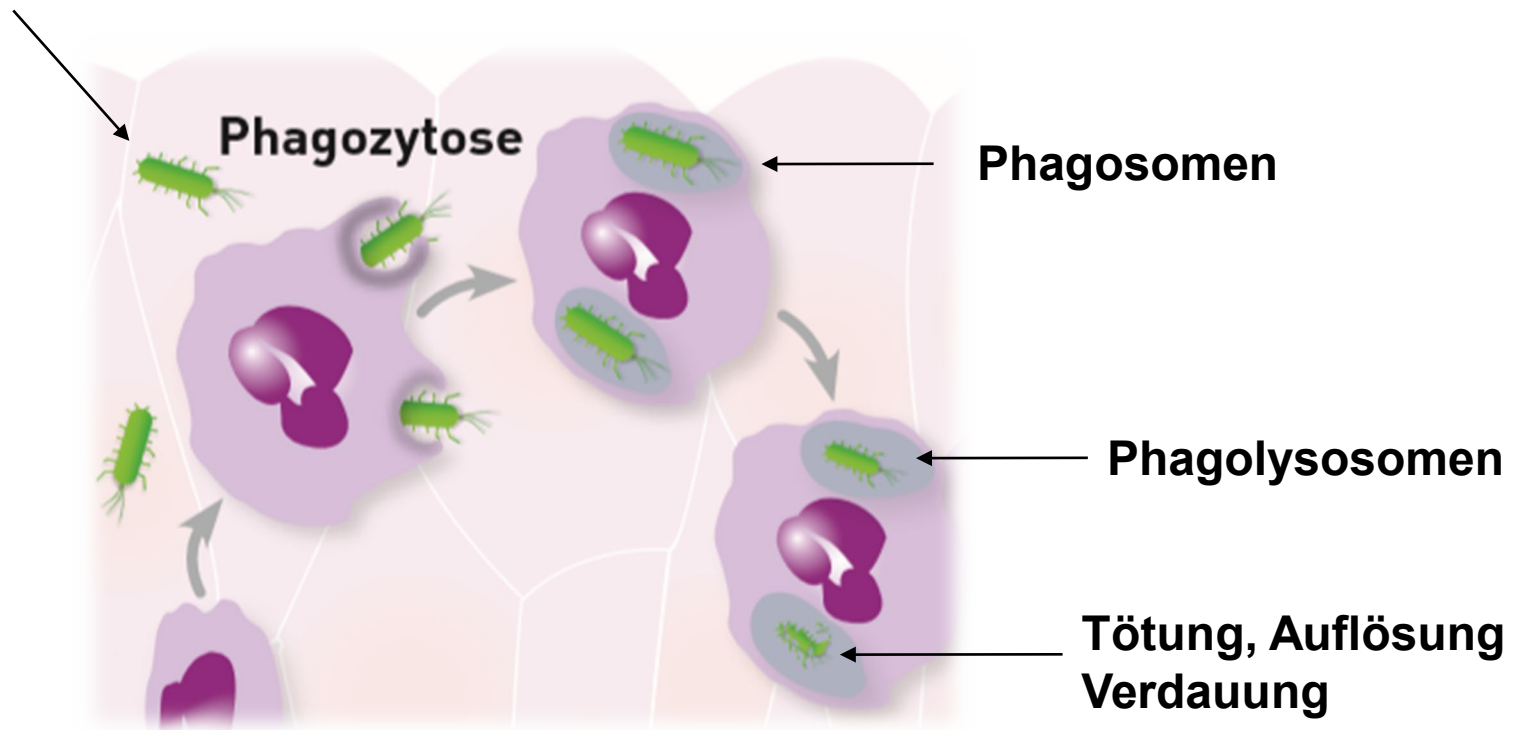
Direkte Erregerabwehr durch Neutrophile Granulozyten



Phagozytose

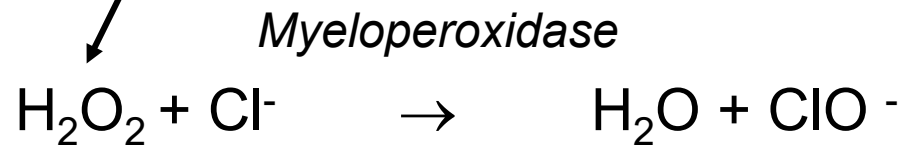
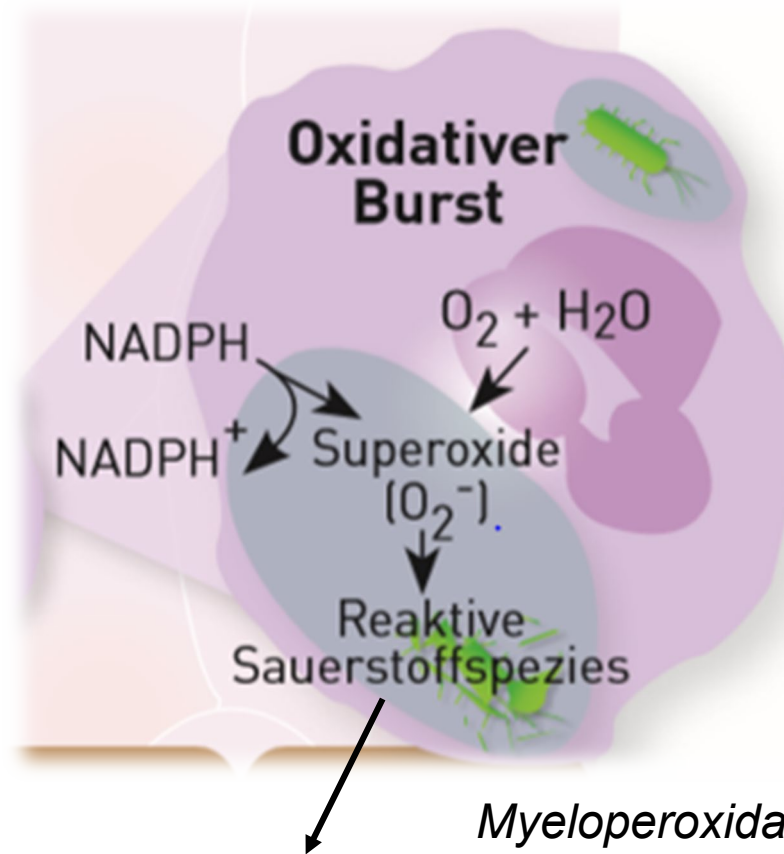
Opsonisierung durch:

- IgM und IgG
- Komplementfaktoren (z.B. C3b)
- Mannose-bindendes Lektin (MBL)



Oxidativer Burst im Inneren der Phago lysosomen

NADPH-Oxidase-Komplex



- Sauerstoffverbrauch des Granulozyten steigt um Faktor 50-100 nach der Phagozytose
- Hypochlorid wirkt antimikrobiell

Reaktive Sauerstoffspezies sind „Brennstoff“ des Circulus vitiosus bei Multisystemerkrankungen

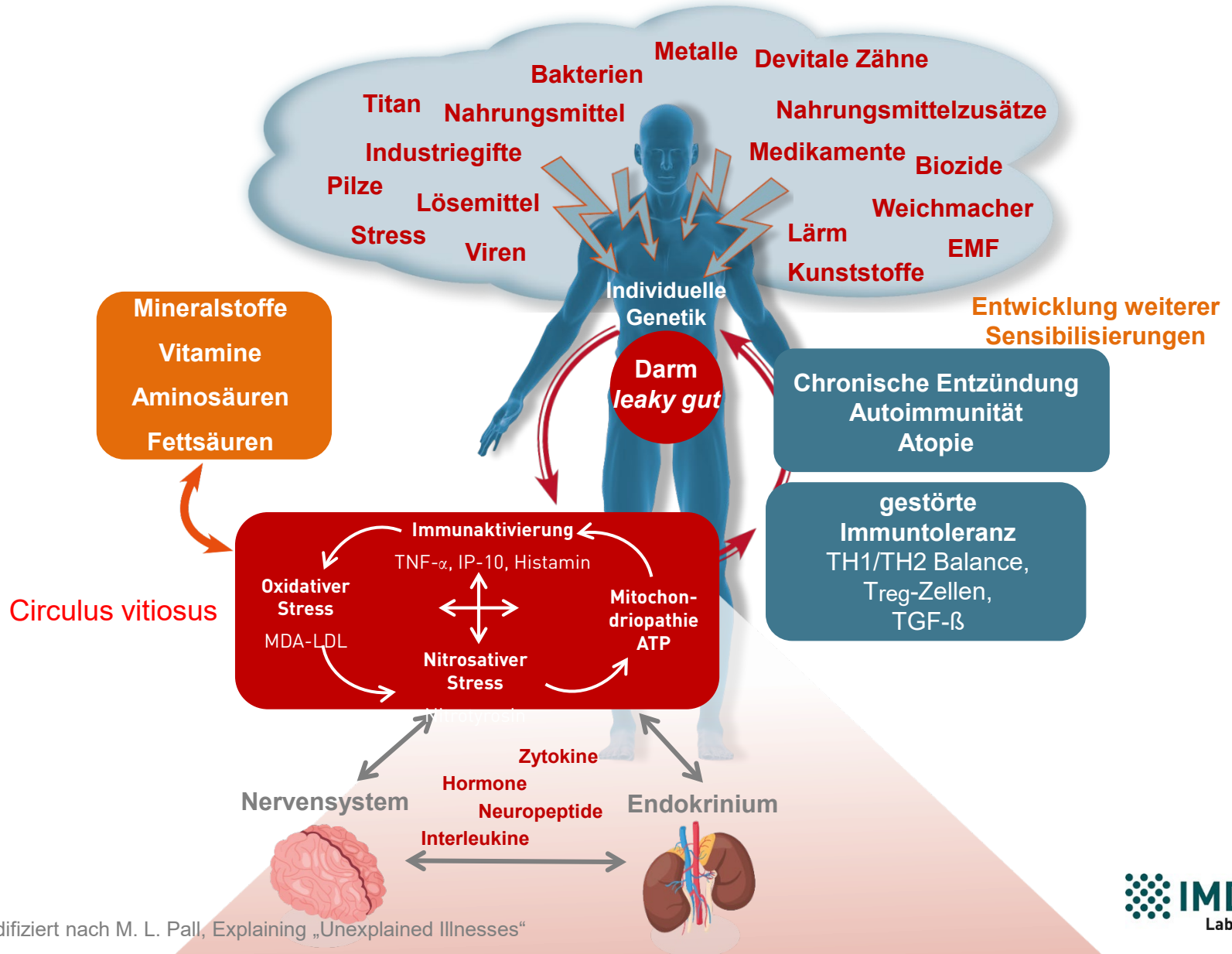
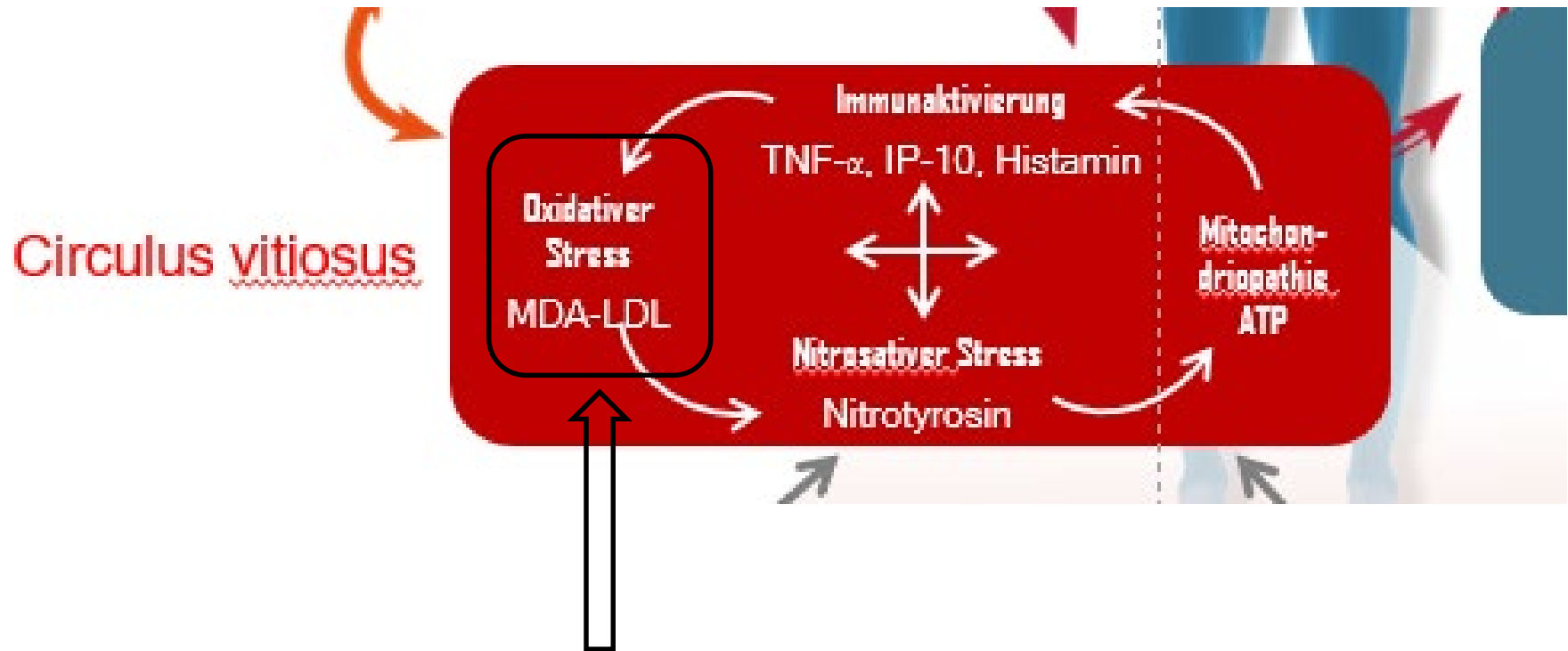


Abb.: Modifiziert nach M. L. Pall, Explaining „Unexplained Illnesses“

Reaktive Sauerstoffspezies sind „Brennstoff“ des Circulus vitiosus bei Multisystemerkrankungen



Zu starker Anstieg von Sauerstoffradikalen führt zu oxidativem Stress!

Intrazelluläre Abtötung von Pathogenen

Zwei Arten von „Waffen“ sind in zytoplasmatischen Granula gespeichert:

1. **Reaktive Sauerstoffspezies (ROS) = Oxidativer Burst**

2. **Bakterizide Proteine**

➤ **Azurophile (primäre, unspezifische) Granula**

- entsprechen den Lysosomen
- enthalten saure Hydrolasen, antimikrobielle Enzyme, Defensine, Myeloperoxidase, Cathelicidine

Fehlende Aktivität in den Granula wird durch pH-Wert geregelt (Norm: < 5)

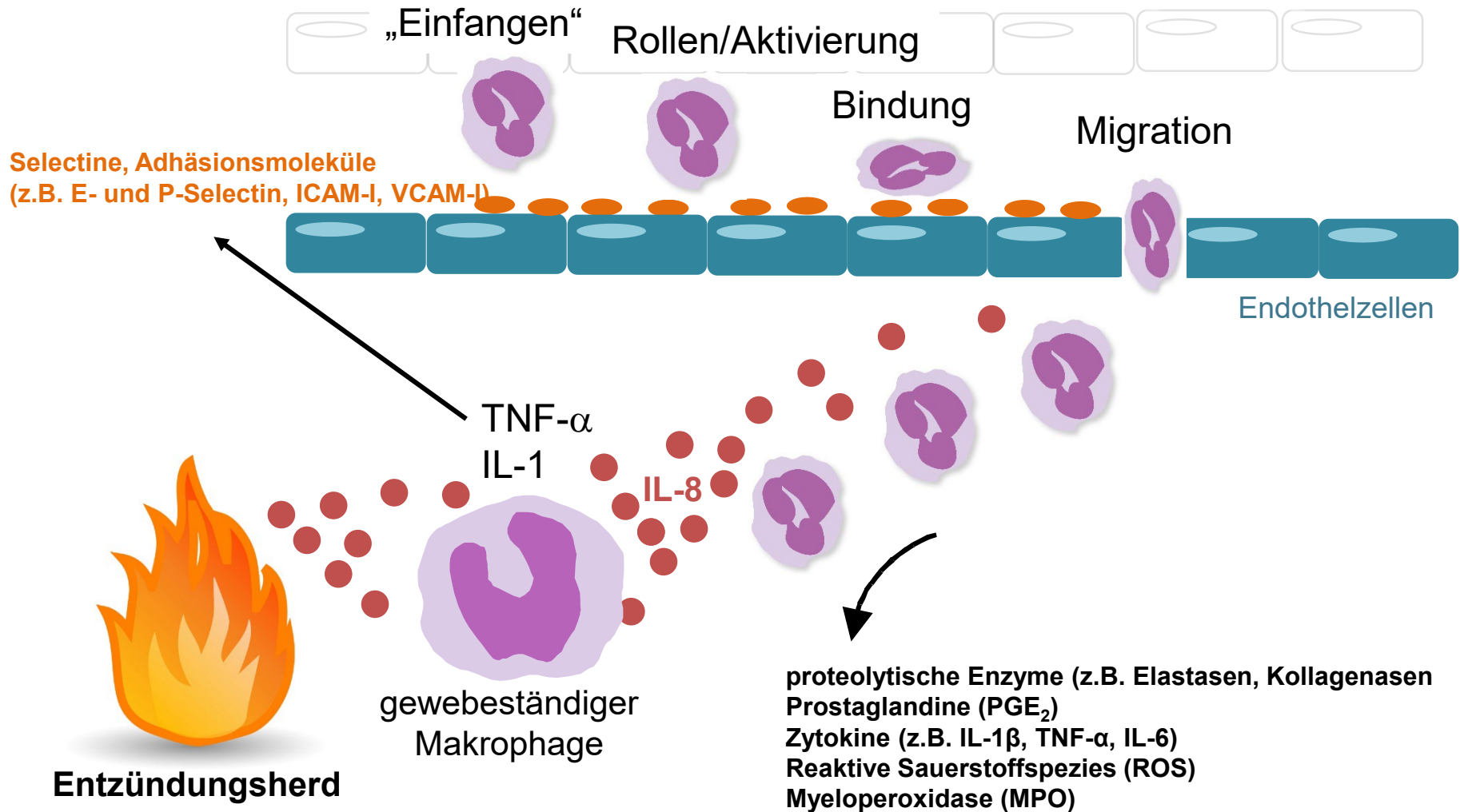
➤ **Spezifische (sekundäre) Granula**

- enthalten Laktoferrin, Lysozym, Kollagenase, Elastase, Plasminogenaktivatoren, Neuramidase, Cathepsin G, Proteine des NADPH-Oxidase-Komplexes
- lassen sich nicht mit basischen oder sauren (eosinophilen) Farbstoffen färben, daher „neutrophil“

Wie wird „fremd“ von den Granulozyten erkannt?

- **Pattern Recognition Receptors (PRR; „Mustererkennungsrezeptoren“)** erkennen **Pathogen-assoziierte molekulare Pattern/Muster (PAMP)**
 - **Scavenger-Rezeptoren** → erkennen apoptotische Zellen durch veränderte Glykosylierung auf der Zelloberfläche („eat me“-Signale)
 - **C-Typ-Lektin-Rezeptoren** (Glykorezeptoren; z.B. Mannose-Rezeptor) → erkennt Zuckerstrukturen auf der Oberfläche der Erreger (v.a. wenn durch MBL opsoniert → Bedeutung des MBL-Mangels)
 - **Toll-like-Rezeptoren (TLR)** → erkennen unterschiedlichste Bestandteile von Pathogenen (NFκB-Aktivierung)
- **Rezeptoren (CR1, CR3, CR4, C1qR)** für **Komplementspaltprodukte** wie C1q, C3, C3bi, C3dg und C4b
- **Fc-Rezeptoren** für IgG- und IgM-Antikörper

Chemotaxis = Anlockung weiterer Entzündungszellen an den Ort der tatsächlichen „Bedrohung“







⇒ **Gewebelockerung am Entzündungsherd**

Neutrophile Granulozyten stellen die zahlenmäßig größte Zellfraktion im Blut

| Untersuchung | Ergebnis | Einheit | Referenzbereich |
|-------------------------------------|----------|---------------|-----------------|
| Großes Blutbild i. EDTA-Blut | | | |
| Leukozyten | 6.8 | 1000/ μ l | 4.4 - 11.3 |
| Differentialblutbild (automat.) | | | |
| Neutrophile Granulozyten | 66.7 | % | 40.0 - 75.0 |
| Lymphozyten | 21.8 | % | 20.0 - 45.0 |
| Monozyten | 9.5 | % | 2.0 - 13.0 |
| Eosinophile Granulozyten | 1.1 | % | 0 - 4.0 |
| Basophile Granulozyten | 0.2 | % | 0 - 1.0 |
| Differentialblutbild (absolut) | | | |
| Neutrophile Granulozyten | 4.54 | 1000/ μ l | 1.80 - 7.70 |
| Lymphozyten | 1.48 | 1000/ μ l | 1.00 - 4.80 |
| Monozyten | 0.64 | 1000/ μ l | 0.00 - 0.80 |
| Eosinophile Granulozyten | 0.07 | 1000/ μ l | 0.00 - 0.45 |
| Basophile Granulozyten | 0.01 | 1000/ μ l | 0.00 - 0.11 |

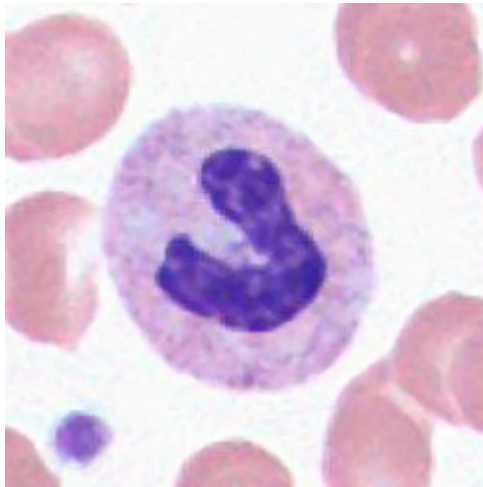
Für die Beurteilung der Immunkompetenz sind die Absolutzahlen (Zellen / μ l) entscheidend.

Eine (reaktive) Granulozytose ist ein Entzündungszeichen.

| Untersuchung | Ergebnis | Einheit | Referenzbereich |
|---|---|---------------|-----------------|
| Großes Blutbild i. EDTA-Blut | | | |
| Leukozyten | 17.8 | 1000/ μ l | 4.4 - 11.3 |
| Differentialblutbild (automat.) | | | |
| Neutrophile Granulozyten | 88.0 | % | 40.0 - 75.0 |
| Lymphozyten | 8.5 | % | 20.0 - 45.0 |
| Monozyten | 2.6 | % | 2.0 - 13.0 |
| Eosinophile Granulozyten | 0.9 | % | 0 - 4.0 |
| Basophile Granulozyten | 0.0 | % | 0 - 1.0 |
| Differentialblutbild (absolut) | | | |
| Neutrophile Granulozyten |  15.7 | 1000/ μ l | 1.80 - 7.70 |
| Lymphozyten | 1.51 | 1000/ μ l | 1.00 - 4.80 |
| Monozyten | 0.46 | 1000/ μ l | 0.00 - 0.80 |
| Eosinophile Granulozyten | 0.16 | 1000/ μ l | 0.00 - 0.45 |
| Basophile Granulozyten | 0.00 | 1000/ μ l | 0.00 - 0.11 |
| Differentialblutbild (mikroskopisch) | | | |
| Stabkernige |  14 | % | < 3 |
| Segmentkernige | 73 | % | 40 - 70 |
| Lymphozyten | 9 | % | 20 - 45 |
| Monozyten | 3 | % | 0 - 10 |
| Eosinophile Granulozyten | 1 | % | < 4 |
| Basophile Granulozyten | 0 | % | < 1 |
| TNF-alpha i.S. |  22.7 | pg/ml | < 8.1 |
| Hinweis auf systemische Entzündung | | | |
| CRP hoch sensitiv i.S. (CLIA) |  15.3 | mg/l | < 3.0 |

Bei einer „Linksverschiebung“ tauchen unreife Granulozytenvorstufen im peripheren Blut auf

„unreif“



stabkernig


„reif“



segmentkernig

⇒ Proentzündliche Zytokine wie $\text{TNF-}\alpha$ und $\text{IL-1}\beta$ wirken als „releasing factor“ im Knochenmark.

Neutropenie (Granulozytopenie) - Agranulozytose

| Untersuchung | Ergebnis | Einheit | Referenzbereich |
|-------------------------------------|---|---------------|-----------------|
| Großes Blutbild i. EDTA-Blut | | | |
| Leukozyten | 7.8 | 1000/ μ l | 4.4 - 11.3 |
| Differentialblutbild (automat.) | | | |
| Neutrophile Granulozyten | 1.1 | % | 40.0 - 75.0 |
| Lymphozyten | 89.6 | % | 20.0 - 45.0 |
| Monozyten | 5.3 | % | 2.0 - 13.0 |
| Eosinophile Granulozyten | 3.4 | % | 0 - 4.0 |
| Basophile Granulozyten | 0.6 | % | 0 - 1.0 |
| Differentialblutbild (absolut) | | | |
| Neutrophile Granulozyten | 0.09  | 1000/ μ l | 1.80 - 7.70 |
| Lymphozyten | 6.99 | 1000/ μ l | 1.00 - 4.80 |
| Monozyten | 0.41 | 1000/ μ l | 0.00 - 0.80 |
| Eosinophile Granulozyten | 0.26 | 1000/ μ l | 0.00 - 0.45 |
| Basophile Granulozyten | 0.05 | 1000/ μ l | 0.00 - 0.11 |

Granulozytopenie: < 1500 Zellen / μ l Blut

Agranulozytose: < 500 Zellen / μ l Blut

Ursache?



Neutropenie (Granulozytopenie) - Agranulozytose

Verminderte Bildung der Granulozyten

- Unverträglichkeitsreaktion auf Arzneimittel (Analgetika (*Metamizol*), Antipyretika, Neuroleptika (*Clozapin*), Thyreostatika, Sulfonamide, seltener: Chemotherapeutika sowie Chemikalien und Schadstoffe)
- Virusinfektionen (u.a. Parvoviren, CMV, Adenoviren)
- Neoplasien (z.B. bei Leukämien, Myelofibrose, T-Zell-Lymphome)

CD8+ T-Zell-Lymphom als Ursache einer Agranulozytose

Durchflusszytometrische Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen aus EDTA-Blut

| | | Normwerte | | Normwerte |
|-------------------------------|--|--------------|-------|-----------|
| Leukozyten | 10950 / μ l | 4000 - 10000 | | |
| Lymphozyten | 10074 / μ l | 1100 - 4000 | 92 % | 20 - 40 |
| Monozyten | 657 / μ l | 140 - 800 | 6 % | 2 - 14 |
| Granulozyten |  219 / μ l | 2400 - 7400 | 2 % | 42 - 75 |
| T-Zellen | 9811 / μ l | 900 - 2200 | 97 % | 62 - 78 |
| CD4-Helfer | 1240 / μ l | 590 - 1460 | 12 % | 32 - 54 |
| CD8-Lymph. |  8541 / μ l | 320 - 930 | 85 % | 23 - 40 |
| CD8+/CD28+ (zytotox.) | 243 / μ l | 130 - 450 | 3 % | 57 - 94 |
| CD8+/CD28- (regulativ) | 8295 / μ l | 20 - 300 | 97 % | 6 - 43 |
| CD4/CD8-Ratio | 0,15 | 1 - 3 | | |
| CD4+/CD8+T-Zellen | 11 / μ l | <100 | 0,1 % | < 5 |
| B-Zellen | 136 / μ l | 80 - 600 | 1 % | 7 - 19 |
| NK-Zellen | 89 / μ l | 200 - 780 | 1 % | 10 - 32 |
| Aktivierte T-Zellen | | | | |
| CD3/HLADR | 3195 / μ l | <230 | 32 % | < 11 |

Deutliche Granulozytopenie und Expansion der CD8-Lymphozyten.
Dringender Verdacht auf lymphoproliferative Erkrankung.

Neutropenie (Granulozytopenie) - Agranulozytose

Verminderte Bildung der Granulozyten

- Unverträglichkeitsreaktion auf Arzneimittel (Analgetika (*Metamizol*), Antipyretika, Neuroleptika (*Clozapin*), Thyreostatika, Sulfonamide, seltener: Chemotherapeutika sowie Chemikalien und Schadstoffe)
- Virusinfektionen (u.a. Parvoviren, CMV, Adenoviren)
- Neoplasien (z.B. bei Leukämien, Myelofibrose, T-Zell-Lymphome)

Erhöhter Verbrauch der Granulozyten

- Auswanderung ins Gewebe bei akuten (bakteriellen) Entzündungen; Bedarf übersteigt die Neubildung im Knochenmark (ggf. mit Linksverschiebung → vermehrt unreife Vorläuferzellen freigesetzt)

Neutropenie (Granulozytopenie) - Agranulozytose

Verminderte Bildung der Granulozyten

- Unverträglichkeitsreaktion auf Arzneimittel (Analgetika (*Metamizol*), Antipyretika, Neuroleptika (*Clozapin*), Thyreostatika, Sulfonamide, seltener: Chemotherapeutika sowie Chemikalien und Schadstoffe)
- Virusinfektionen (u.a. Parvoviren, CMV, Adenoviren)
- Neoplasien (z.B. bei Leukämien, Myelofibrose, T-Zell-Lymphome)

Erhöhter Verbrauch der Granulozyten

- Auswanderung ins Gewebe bei akuten (bakteriellen) Entzündungen; Bedarf übersteigt die Neubildung im Knochenmark (ggf. mit Linksverschiebung → vermehrt unreife Vorläuferzellen freigesetzt)

Verstärkter „Abbau“ der Granulozyten

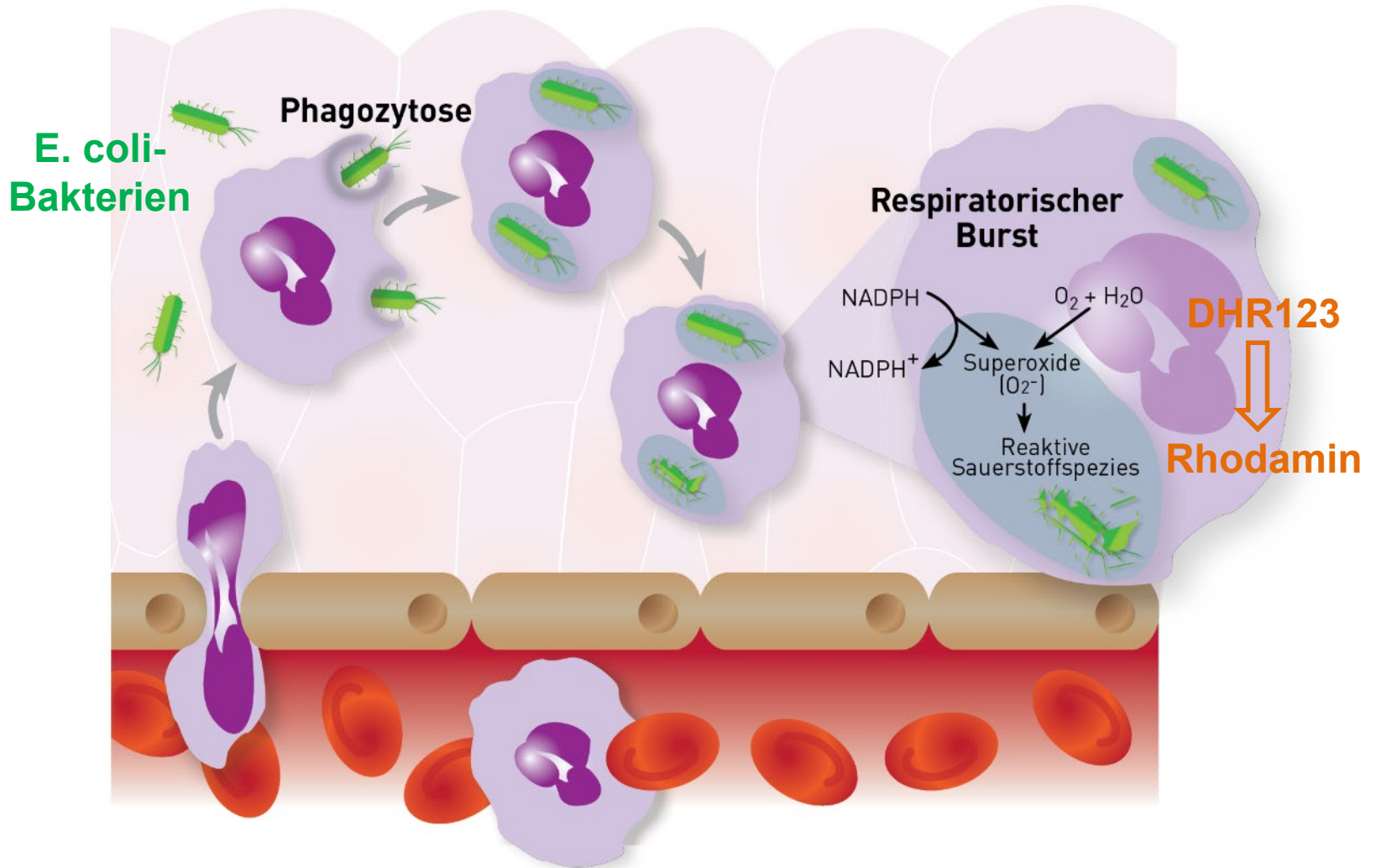
- primäre oder sekundäre autoimmune Granulozytopenie:
 - primär: AAK gg. Fc-gamma III-Rezeptor, CD11b/CD18 u.a.
 - sekundär: z.B. bei Systemischer Lupus erythematodes (SLE)

Qualitative Immunanalysen

- T-Lymphozyten: \Rightarrow LTT-Immunkfunktion
- B-Lymphozyten \Rightarrow IgG, IgA, IgM im Serum ausreichend
- NK-Zellen \Rightarrow NK-Zell-Zytotoxizitätstest
- Granulozyten \Rightarrow Granulozytenfunktion
(Phagozytose / oxidativer Burst)

Neben den quantitativen Analysen kann man mit den qualitativen Tests die Funktion der Zellen überprüfen.

Nachweis der Phagozytose-/Burst-Leistung



- Inkubation von Patientenblut mit E. coli-Bakterien und
- Analyse des Umsatzes von DHR123 zu fluoreszierendem Rhodamin

Eine intakte Phagozytose- und Oxidativer Burst-Funktion schließen einen primären und sekundären Immundefekt der Granulozyten aus.

| Untersuchung | Ergebnis | Einheit | Referenzbereich |
|--|----------|---------|-----------------|
| <u>Granulozytenfunktion</u> | . | | |
| Freisetzung von reaktiven Sauerstoffmetaboliten nach Stimulation. (Heparin-Blut) | | | |
| Burst-positive Zellen | 98.7 | % | > 90 |
| Stimulationsindex E.coli | 67 | | > 23 |
| Stimulationsindex PMA | 42 | | > 23 |
| Interpretation | . | | |
| Kein Hinweis auf einen Defekt der Phagozytose oder des oxidativen Burst. Eine septische Granulomatose (CGD) oder eine Beeinflussung der Granulozytenfunktion durch Medikamente ist damit ausgeschlossen. | | | |

Stimulation mit E. coli ⇒ Phagozytose der Bakterien + Aktivierung ROS-produzierender Enzyme
Stimulation mit PMA ⇒ Aktivierung ROS-produzierender Enzyme ohne Phagozytose

Verminderte Phagozytose-Funktion, aber intakter Burst

Untersuchung

Granulozytenfunktion

Freisetzung von reaktiven Sauerstoffmetaboliten
nach Stimulation. (Heparin-Blut)

| Ergebnis | Einheit | Referenzbereich |
|-------------|---------|-----------------|
| . | | |
| 81.3 | % | > 90 |
| 11 | | > 23 |
| 73 | | > 23 |

Interpretation

Normale 123-DHR-Fluoreszenz nach Aktivierung mit PMA. Damit ist eine Verminderung der oxidativen Burst-Kapazität der Neutrophilen Granulozyten nicht nachweisbar.

Die verringerte 123-DHR-Fluoreszenz nach Stimulation mit E. coli ist bei dieser Befundkonstellation am ehesten durch eine Störung der Phagozytose zu erklären. Dies kann verursacht werden durch:

- Verringerte Opsonierung der E.coli durch Mangel an Komplement oder Immunglobulinen
- Defekte der Neutrophilen: Leukozyten-Adhäsionsdefekte oder Störungen des Aktin

Opsonierung gestört?

Verminderte Burst-Aktivität

| Untersuchung | Ergebnis | Einheit | Referenzbereich |
|--|-------------|---------|-----------------|
| <u>Granulozytenfunktion</u> | . | | |
| Freisetzung von reaktiven Sauerstoffmetaboliten nach Stimulation. (Heparin-Blut) | | | |
| Burst-positive Zellen | 86.3 | % | > 90 |
| Stimulationsindex E.coli | 34 | | > 23 |
| Stimulationsindex PMA | 13 | | > 23 |
| Interpretation | . | | |

Leicht verminderte Burst-positive Granulozyten.

Verringerte 123-DHR-Fluoreszenz nach Aktivierung mit PMA.

Dieses Ergebnis spricht für eine Verminderung der oxidativen Burst-Kapazität der Neutrophilen Granulozyten. Diese kann hervorgerufen werden durch:

- Gabe von Antioxidantien, z.B. Acetylcystein
- Schwere Infektionen
- hohes Alter
- Medikamente (Chlortetrazyklin, Amphotericin B, Amoxycillin, Doxycyclin, Tetrazyklin, Sulfomethoxazol, Rifampicin, Fucidinsäure, Erythromycin, Clindamycin, Tobramycin)

Ursachen für eine sekundäre (latente) Störung des Oxidativen Burst

1. Akute und chronische systemische Entzündungen

- Ausschüttung unreifer Granulozyten aus dem Knochenmark
- Einwirkung von TNF- α und IL-1 auf zirkulierende Granulozyten

2. Antioxidative Therapien bei Hinweis auf oxidativen Stress

- Vitamine C, E, Coenzym Q10
- sekundäre Pflanzenstoffe: Karotinoide, Flavonoide, Polyphenole

Ein derartiger Befund kann Resultat einer antioxidativen Therapie sein!

| Untersuchung | Ergebnis | Einheit | Referenzbereich |
|--|-------------|---------|-----------------|
| <u>Granulozytenfunktion</u> | . | | |
| Freisetzung von reaktiven Sauerstoffmetaboliten nach Stimulation. (Heparin-Blut) | | | |
| Burst-positive Zellen | 86.3 | % | > 90 |
| Stimulationsindex E.coli | 34 | | > 23 |
| Stimulationsindex PMA | 13 | | > 23 |

Interpretation

Leicht verminderte Burst-positive Granulozyten.

Verringerte 123-DHR-Fluoreszenz nach Aktivierung mit PMA.

Dieses Ergebnis spricht für eine Verminderung der oxidativen Burst-Kapazität der Neutrophilen Granulozyten. Diese kann hervorgerufen werden durch:

- Gabe von Antioxidantien, z.B. Acetylcystein
- Schwere Infektionen
- hohes Alter
- Medikamente (Chlortetrazyklin, Amphotericin B, Amoxicillin, Doxycyclin, Tetrazyklin, Sulfomethoxazol, Rifampicin, Fucidinsäure, Erythromycin, Clindamycin, Tobramycin)

Vorliegen einer CGD (chronische Granulomatose)?

| Untersuchung | Ergebnis | Einheit | Referenzbereich |
|--|-------------|---------|-----------------|
| <u>Granulozytenfunktion</u> | . | | |
| Freisetzung von reaktiven Sauerstoffmetaboliten nach Stimulation. (Heparin-Blut) | | | |
| Burst-positive Zellen | 86.3 | % | > 90 |
| Stimulationsindex E.coli | 34 | | > 23 |
| Stimulationsindex PMA | 13 | | > 23 |


Interpretation

Leicht verminderte Burst-positive Granulozyten.
Verringerte 123-DHR-Fluoreszenz nach Aktivierung mit PMA.

...

Eine solche Befundkonstellation kann auch auf einen primären Immundefekt (septische Granulomatose) hindeuten. Obwohl diese Erkrankung regelhaft bereits vor dem 5.Lebensjahr diagnostiziert wird, kann es vereinzelt auch zu einer Erstmanifestation bei Erwachsenen kommen. Eine Korrelation zur Klinik wird empfohlen. Patienten mit septischer Granulomatose (CGD) leiden an schweren und wiederkehrenden Infekten mit Staphylokokken und Aspergillus, dysregulierten Entzündungen, Granulomen und Darmentzündungen. Liegt dies vor, dann wird eine kurzfristige Kontrolle des Ergebnisses und eine weiterführende genetische Diagnostik empfohlen.

Vorliegen einer CGD – Fall 1

| Untersuchung | Ergebnis | Einheit | Referenzbereich |
|--|--|---------|-----------------|
| <u>Granulozytenfunktion</u> | . | | |
| Freisetzung von reaktiven Sauerstoffmetaboliten nach Stimulation. (Heparin-Blut) | | | |
| Burst-positive Zellen |  3.6 | % | > 90 |
| Stimulationsindex E.coli (der reagierenden Granulozyten) | 79 | | > 23 |
| Stimulationsindex PMA (der reagierenden Granulozyten) | 77 | | > 23 |

Interpretation

klin. Angaben: V.a.CGD/ ungünstige Lyonisierung bei X-CGD bei Erkrankung der Tochter mit Aspergillose der Lunge, Z.n. Splenektomie im Alter von 30 J. aufgrund granulomatöser Veränderungen im Organ, kutaner Lupus, daher akt. CellCept

Granulozytenfunktion (Phagoburst, FACS):

Sauerstoffburstreaktion vermindert im Vergleich zu einer gesunden Kontrolle. Nach Stimulation mit PMA und E.coli zeigen lediglich 3,6% der Granulozyten eine normale Sauerstoffradikalproduktion und 96,4 % eine fehlende/ stark verminderte Produktion (2 Populationen). Dies spricht für einen Überträgerinnenstatus mit ungünstige Lyonisierung bei X-CGD

Vorliegen einer CGD – Fall 2

| Untersuchung | Ergebnis | Einheit | Referenzbereich |
|--|----------|---------|-----------------|
| <u>Granulozytenfunktion</u> | . | | |
| Freisetzung von reaktiven Sauerstoffmetaboliten nach Stimulation. (Heparin-Blut) | | | |
| Burst-positive Zellen | 0.5 | % | > 90 |
| Stimulationsindex E.coli | 2 | | > 23 |
| Stimulationsindex PMA | 1 | | > 23 |

Interpretation

Anamnestisch pulmonale Infektion mit Burkholderien und Candida albicans, Z.n. Abzeßen mit 12 Jahren, pos. Fam.-Anamnese (Onkel mit 4 Jahren gestorben + Abszeße bei einer Cousine bekannt) sowie Z.n. Abszessen im Alter von

Kontrollbefund bei bereits auffälligem VB, um präanalytische Ursachen auszuschließen

vergleichbar zum Vorbefund komplett fehlende Produktion von Sauerstoffradikalen in Neutrophilen und Monozyten nach Stimulation mit PMA und E.coli (eine Population). Aufgrund der anamnestischen starken Hinweise, der 2x komplett fehlenden Produktion von Sauerstoffradikalen und der hier normal reagierenden Reisekontrolle daher Hinweis auf eine Chronische Granulomatose/ CGD ohne Restaktivität erhärtet.

eingeschränkte Granulozytenfunktion unter Chemotherapie

| Untersuchung | Ergebnis | Einheit | Referenzbereich |
|--|----------|---------|-----------------|
| <u>Granulozytenfunktion</u> | . | | |
| Freisetzung von reaktiven Sauerstoffmetaboliten nach Stimulation. (Heparin-Blut) | | | |
| Burst-positive Zellen | 64.3 | % | > 90 |
| Stimulationsindex E.coli | 10 | | > 23 |
| Stimulationsindex PMA | 17 | | > 23 |

Interpretation

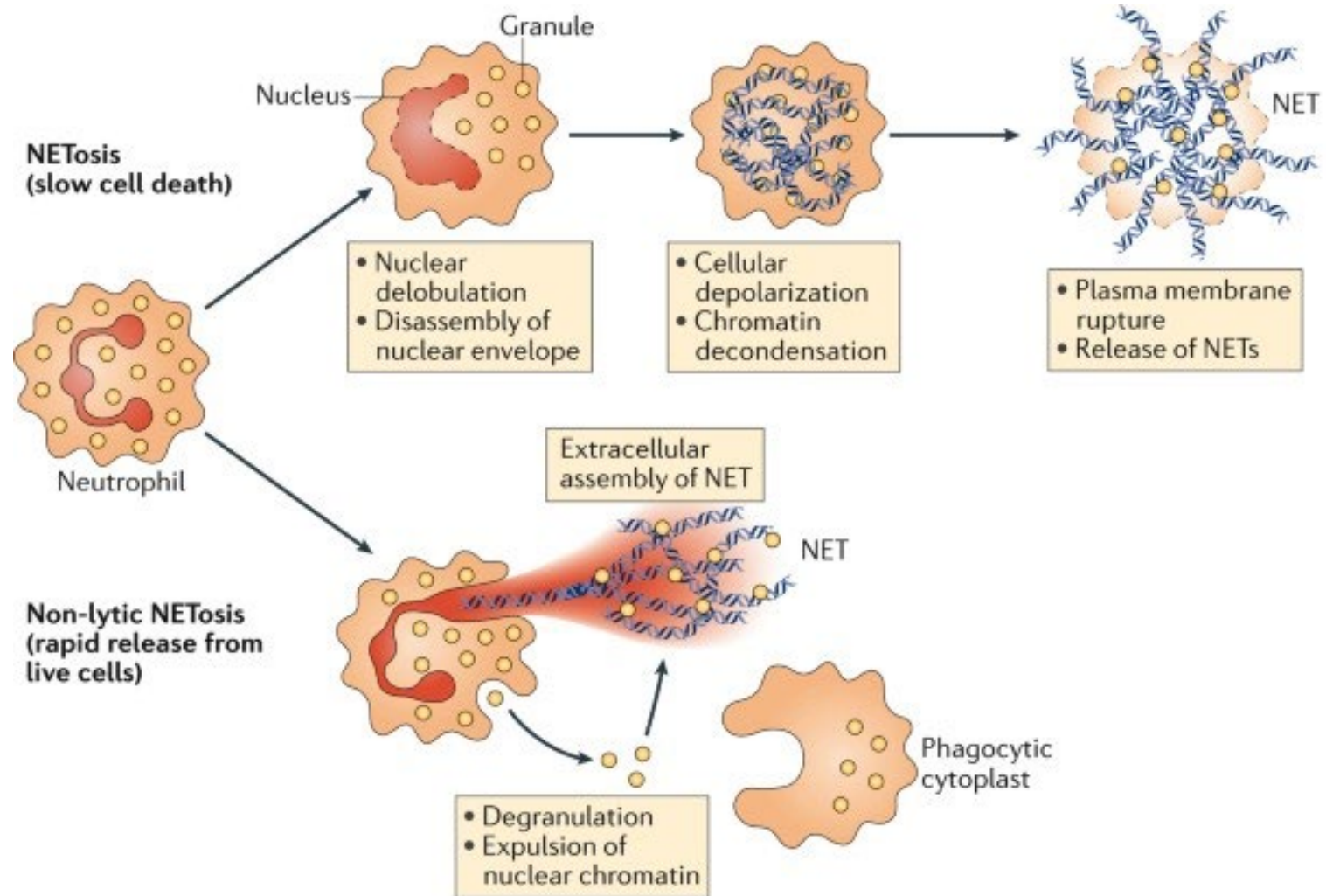
Aktuell Granulopenie und verminderte Produktion von Sauerstoffradikalen in Granulozyten. Jedoch ist die Granulozytenfunktion unter Chemotherapie nur eingeschränkt beurteilbar. Pat. aktuell unter Topotecan bei Z.n. Bronchial-CA. Bitte bei fortbestehender Klinik (Abszesse/ Infektionen ?), wenn diese nicht durch die Granulopenie ausreichend erklärbar sein sollten, Wiederholung der Granulozytenfunktionstestung 14 Tage nach Pausierung/ Beendigung der Chemotherapie.

„Neutrophile extrazelluläre Fallen“ - NET

Neutrophil extracellular traps = Neutrophile extrazelluläre Fallen (NET):

- ⇒ extrazelluläre DNA-Netze, die von Neutrophilen Granulozyten freigesetzt werden
- ⇒ NET enthalten und bündeln antimikrobielle Substanzen in hoher Konzentration
- ⇒ dadurch binden, immobilisieren und töten sie Pathogene extrazellulär
- ⇒ NET sind auch physikalische Barriere
- ⇒ „NETose“ = Prozess der Aktivierung und Freisetzung von NETs

„Neutrophile extrazelluläre Fallen“ - NET



Funktion der NETs

Einfangen und Töten von Pathogenen

- Bakterien, Pilze, Parasiten und sogar Viren bleiben im „Netz“ hängen
- Enzyme zerstören die Pathogene lokal

Begrenzung der Infektionsausbreitung

- Physikalische Barriere → verhindert systemische Ausbreitung

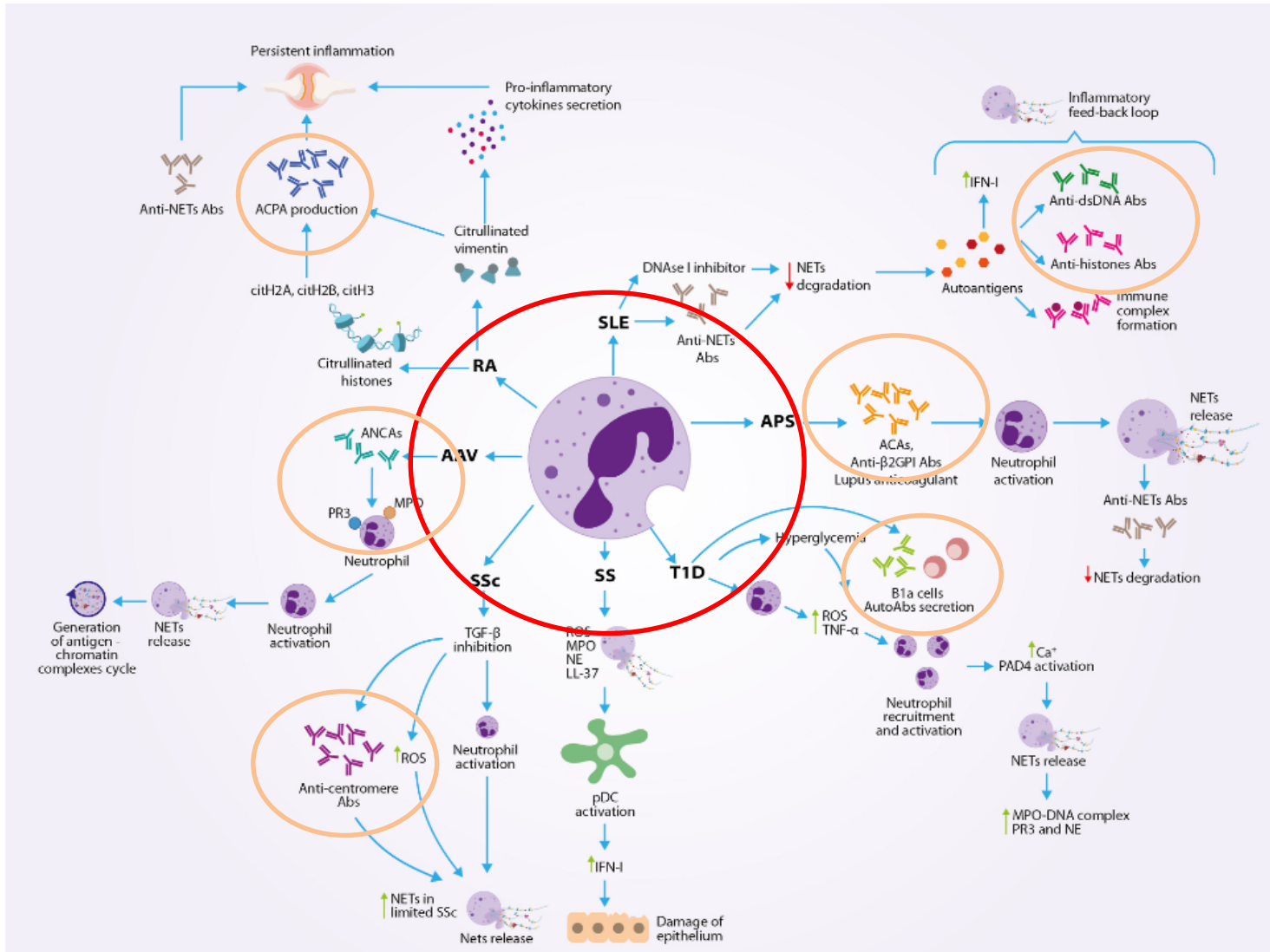
Kommunikation mit anderen Immunzellen

- NETs können Makrophagen und dendritische Zellen aktivieren

Positive und negative Rolle der NETs

| Kontext | Positiv | Negativ |
|---------------------------------------|-----------------|---|
| Akute Infektion | Pathogen-Abwehr | |
| Chronische Entzündung / Autoimmunität | | DNA und Histone wirken als DAMPs → Autoantikörperbildung |
| Gefäßsystem | | fördern Thrombosen („immuno-thrombosis“) durch Aktivierung von Gerinnungskaskade und Thrombozyten |
| COVID-19 | | massive NET-Bildung → Lungengewebsschäden, Mikrothrombosen |

Beteiligung der NET an Autoimmunität



NETs können als Autoantigene dienen

Zusammenfassung

Neutrophile Granulozyten sind wichtig für:

- Elimination von extrazellulären Erregern (Bakterien, Pilze, Hefen)
- Verstärkung der Entzündung durch Freisetzung u.a. von proentzündlichen Mediatoren
- Verhinderung von Autoimmunphänomenen (Elimination gealterter Zellen)

Neutrophile Granulozyten im Kontext von Autoimmunerkrankungen:

- NETose => NETs können als Autoantigene dienen
- Beteiligung an Pathogenese und Fortschreiten verschiedener Autoimmunerkrankungen (RA, SLE, APS, T1D, Sjögren, systemische Sklerose (SSc), ANCA-assoziierte Vaskulitis (AAV))