

## LTT auf Infektionserreger

Mit dem Lymphozytentransformationstest (LTT) werden antigenspezifische T - Lymphozyten im Blut nachgewiesen. Die Spezifität des LTT muss durch die Auswahl von geeigneten und Chargen - abhängig geprüften Testantigenen gesichert sein. Für infektiologische Fragestellungen finden dafür aufgereinigte Lysate, isolierte spezifische Bestandteile von Infektionserregern und rekombinant hergestellte Erregerantigene Verwendung.

### LTT auf Herpesviren

Besonders wichtig ist der erregerspezifische LTT bei obligat latenten Infektionen (z. B. CMV, EBV oder anderen Herpesviren), da die Antikörpernachweise nach erfolgter Primärinfektion in der Regel lebenslang positiv sind – oft unabhängig von der Aktivität der Viren. Serologisch kann meist nur im frühen Infektionsstadium zwischen einer latenten und einer aktiven Infektion unterschieden werden. Im Unterschied zu den fakultativ persistierenden Infektionen (siehe unten) ist der LTT bei den Herpesviren nach erfolgter Primärinfektion meist lebenslang positiv. Hier gibt die Stärke der Reaktion Auskunft darüber, ob sich das Immunsystem häufig oder aktuell verstärkt mit dem Erreger auseinandersetzt. Daher ist ein hoher Stimulationsindex im LTT ein Hinweis auf eine endogene Reaktivierung oder eine persistierend aktive Infektion.

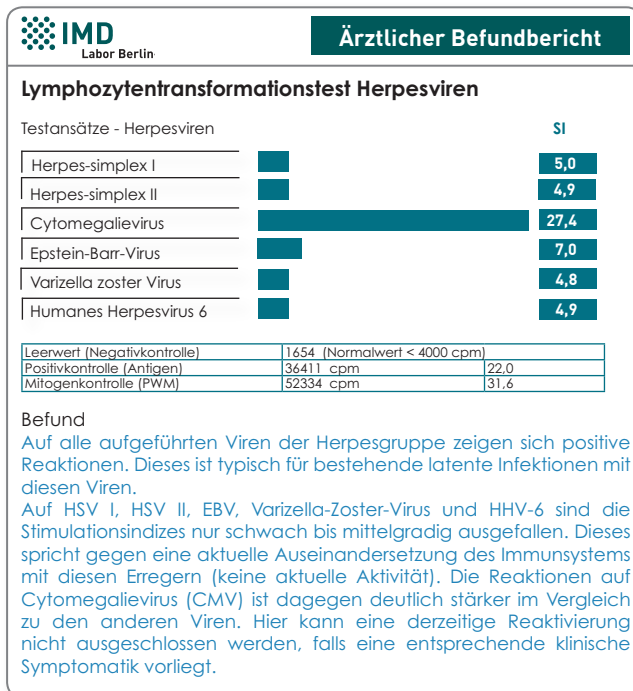


Abb. 1 Musterbefund LTT-Herpesviren

### LTT auf fakultativ persistierende Bakterien

Eine weitere wichtige Indikation für den erregerspezifischen LTT sind fakultativ persistierende Infektionen mit z. B. Chlamydien (trachomatis und pneumoniae), Yersinien, Borrelia

burgdorferi, Helicobacter oder Lamblien. Bei den genannten Erregern sind die Symptome der Erkrankung meist unspezifisch. Der Labornachweis einer Infektion erfolgt mit der Bestimmung erregerspezifischer IgG-, IgM- und zum Teil auch IgA-Antikörper im Blut (serologische Diagnostik). Der direkte Erregernachweis mittels mikrobiologischer Kulturverfahren oder DNA-Nachweis (z. B. Borrelien-PCR) ist selten hilfreich, da sich die genannten Erreger kaum im Blut aufhalten. Hier ist allenfalls ein positives Ergebnis wertvoll. Negative Resultate hingegen können eine aktive Infektion nicht ausschließen. Die serologische Diagnostik ist ebenfalls mit Problemen behaftet. Spezifische Antikörper treten erst 2 bis 6 Wochen oder noch später nach einer Infektion auf.

Abhängig von der Erregerspezies und vom Infektionsstadium ist in 5-15 % der Fälle mit seronegativen Verläufen zu rechnen (v. a. bei der Borreliose und Yersiniose). Zudem ist ein positiver serologischer Befund nicht beweisend für ein aktuell mit einem entsprechenden Erreger assoziierten Krankheitsbild, sondern häufig Folge einer (manchmal unbemerkten) früheren Infektion. Die erregerspezifischen Antikörper persistieren auch nach ausgeheilter Infektion, z. B. nach einer adäquaten antibiotischen Behandlung, über Jahre.

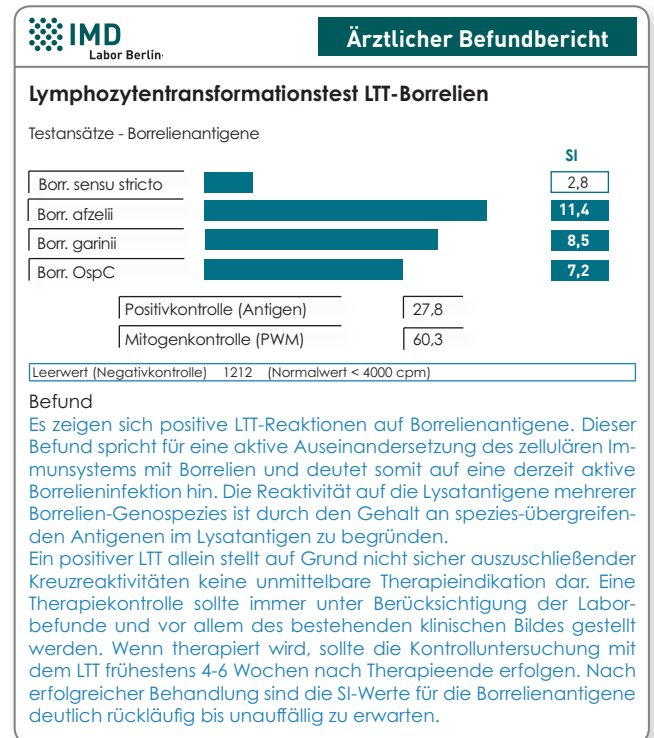


Abb. 2 Musterbefund LTT-Borrelien

Mit serologischen Methoden kann eine stattgefundene Infektion mit fakultativ persistierenden Bakterien relativ sicher nachgewiesen werden. Es kann aber nicht sicher auf den aktuellen Aktivitätsgrad der persistierenden Infektions-erkrankung geschlossen werden.

Haben Sie Fragen? Unser Service Team beantwortet sie gerne unter +49 (0)30 770 01-220.

Es hat sich erwiesen, dass die Lücken der serologischen Diagnostik zum großen Teil durch zelluläre Verfahren wie den LTT geschlossen werden können.

Der LTT ist nur dann positiv, wenn eine erhöhte Anzahl von erregerspezifischen Effektor-T-Lymphozyten im Blut vorhanden ist. Dieses wiederum ist nur dann der Fall, wenn eine aktive Auseinandersetzung des Immunsystems mit dem Erreger stattfindet. Es ist bekannt, dass die Anzahl erregerspezifischer T-Zellen im Blut nach antibiotischer Therapie deutlich zurückgeht, was an einem rückläufigen LTT-Ergebnis zumeist sehr gut erkennbar ist.

Nach umfangreichen Arbeiten zur Standardisierung und Validierung können derzeit zusätzlich zur Serologie folgende erregerspezifischen LTT-Untersuchungen angeboten werden:

#### Für obligat latente Infektionen

- LTT- Herpesvirus 1** (HSV 1, Herpes labialis)
- LTT- Herpesvirus 2** (HSV 2, Herpes genitalis)
- LTT- EBV** (Epstein-Barr Virus)
- LTT- CMV** (Cytomegalievirus)
- LTT- VZV** (Varizella zoster Virus)
- LTT- Herpesvirus 6** (HSV 6)

Auf diese Viren kann einzeln getestet werden oder im Profil (LTT-Herpesviren). Letzteres hat den Vorteil, dass die T-Zellreaktivität vergleichend betrachtet werden kann, was den Vorteil hat, dass Auffälligkeiten bei einzelnen Viren besser erkannt werden.

#### Für fakultativ persistierende Infektionen

- LTT- Borrelien**
- LTT- Chlamydia trachomatis**
- LTT- Chlamydia pneumoniae**
- LTT- Yersinien**
- LTT- Giardia lamblia (Lamblien)**
- LTT- Helicobacter pylori**
- LTT- Streptokokken**
- LTT- Staphylokokken**

#### LTT-Candida albicans

Eine Sonderstellung nimmt der LTT-Candida albicans ein. Ähnlich wie bei Herpesviren ist hier durch die physiologische Auseinandersetzung des Immunsystems mit intestinalen Candida-Antigenen eine (moderat) positive LTT-Antwort normal.

Der LTT auf Candida albicans wird einerseits durchgeführt bei Verdacht auf einen Defekt der Candida-Immabwehr (dann negatives LTT-Ergebnis), oder bei Verdacht auf eine chronisch aktive Auseinandersetzung mit Candida, die in der Regel auf einer gesteigerten Darmpermeabilität (leaky gut) beruht. In diesem Fall zeigt der LTT ein deutlich erhöhtes LTT-Resultat.

#### Literatur

1. Dattwyler RJ et al, Seronegative Lyme disease. Dissociation of specific T- and B-lymphocyte responses to Borrelia burgdorferi. N Engl J Med 1988; 319:1441-6
2. Zoschke DC et al, Lymphoproliferative responses to Borrelia burgdorferi in Lyme disease. Ann Intern Med 1991; 17:151-8
3. Dressler F et al, The T-cell proliferative assay in the diagnosis of Lyme disease. Ann Intern Med 1991; 115:533-9
4. Krause et al, T cell proliferation induced by Borrelia burgdorferi in patients with Lyme borreliosis. Autologous serum required for optimum stimulation. Arthritis Rheum 1991; 34:393-402
5. Schempp et al, Comparison of Borrelia burgdorferi ultrasonicate and whole B. burgdorferi cells as a stimulus for T-cell proliferation and GM-CSF secretion in vitro. Zentralbl Bakteriol 1993; 279:417-25
6. Buechner SA et al, Lymphoproliferative responses to Borrelia burgdorferi in patients with erythema migrans, acrodermatitis chronica atrophicans, lymphadenosis benigna cutis, and morphea. Arch Dermatol 1995; 131:673-7
7. Breier F et al, Lymphoproliferative responses to Borrelia burgdorferi in circumscribed scleroderma. Brit J Dermatol 1996; 134:285-91
8. Huppertz HI et al, Lymphoproliferative responses to Borrelia burgdorferi in the diagnosis of Lyme arthritis in children and adolescents. Eur J Pediatr 1996; 155:297-302
9. Rutkowski S et al, Lymphocyte proliferation assay in response to Borrelia burgdorferi in patients with Lyme arthritis: analysis of lymphocyte subsets. Rheumatol Int 1997; 17:151-8
10. Valentine-Thon E et al, A novel lymphocyte transformation test (LTT-MELISA®) for Lyme borreliosis. Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 57:27-34
11. von Baehr V. et al. The lymphocyte transformation test for borrelia detects active lyme borreliosis and verifies effective antibiotic treatment. Open Neurol J. 2012; 6: 104-12.
12. Gupta R, Srivastava P, Vardhan H, Salhan S, Mittal A. Host immune responses to chlamydial inclusion membrane proteins B and C in Chlamydia trachomatis infected women with or without fertility disorders. Reprod Biol Endocrinol. 2009 28:38.
13. Vats V, Agrawal T, Salhan S, Mittal A. Primary and secondary immune responses of mucosal and peripheral lymphocytes during Chlamydia trachomatis infection. FEMS Immunol Med Microbiol. 2007;49:280-7.

Die meisten klinischen Studien liegen zur Anwendung des LTT auf Borrelienantigene vor. Auf Grund der ähnlichen Immunpathogenese können die Ergebnisse allerdings auf andere fakultativ persistierende Bakterien übertragen werden, da bei allen Bakterien die Anzahl erregerspezifischer T-Effektorzellen im Blut zur Aktivität der Infektion korreliert.