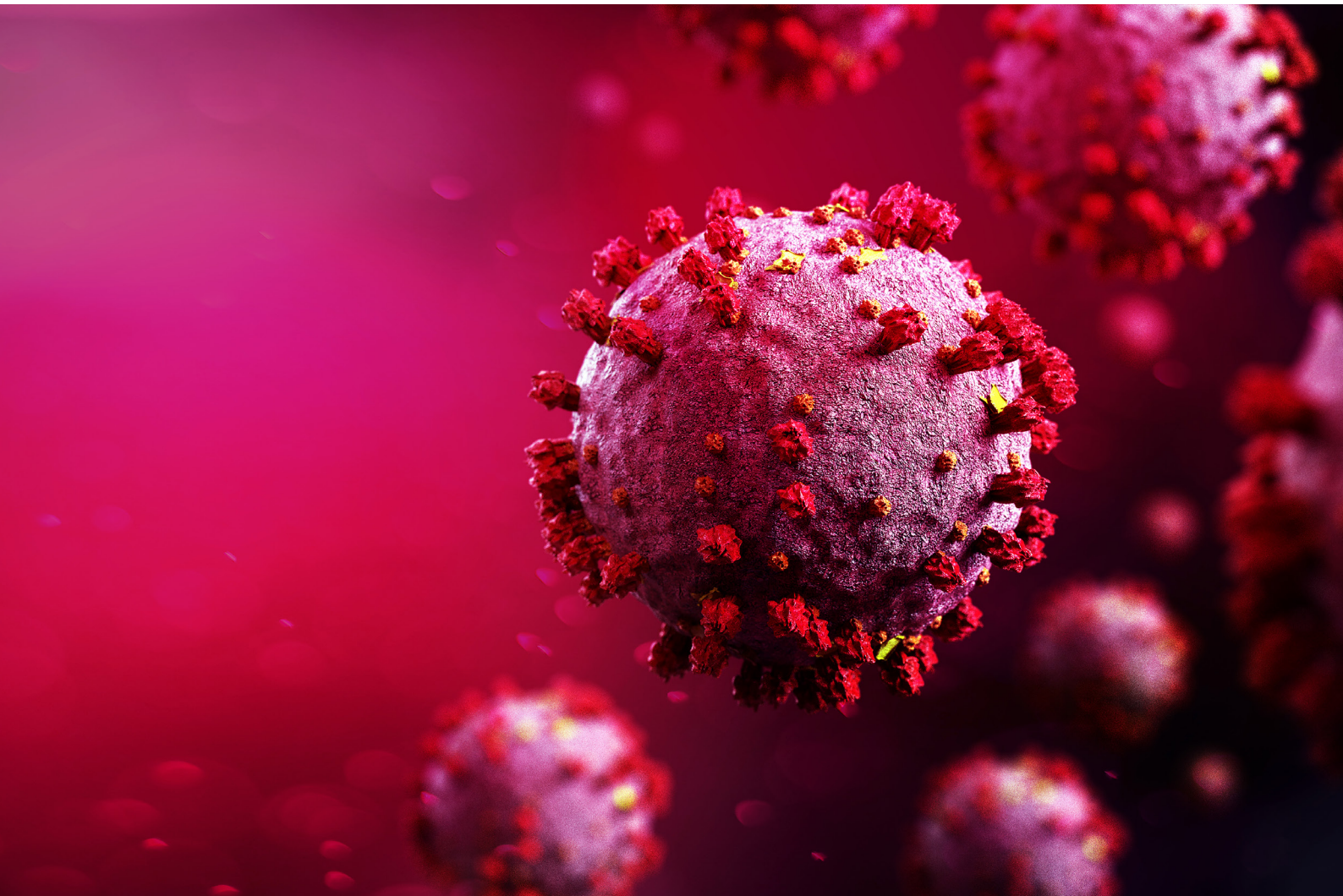


SARS-CoV-2 / COVID-19 Teil 3

SARS-CoV-2-Diagnostik: kritischer Rückblick
und Update für die Grippesaison




Prof. Dr. med. Burkhard Schütz und Michelle Passarge, M.Sc.

SARS-CoV-2 / COVID-19 Teil 3

SARS-CoV-2-Diagnostik: kritischer Rückblick
und Update für die Grippesaison





Die im Herbst beginnende Grippesaison stellt dieses Jahr eine besondere Herausforderung dar:

- SARS-CoV-2-Viren zuverlässig **nachzuweisen**,
- SARS-CoV-2-Viren von anderen häufig vorkommenden respiratorischen Erregern sicher zu **unterscheiden** und
- Immunitäten gegen SARS-CoV-2 durch Testung auf **humoraler** und/oder **zellulärer Ebene** aufzudecken.

Die Tests mit denen wir diese Herausforderung bewältigen können, werden im Folgenden beschrieben.



Auch wenn im Sommer die täglichen Infektionszahlen deutlich sanken und Ende Juni die Häufigkeiten positiver Erregernachweise in der PCR nur noch bei 0,6 % lagen, wird uns das Corona-Virus noch lange Zeit begleiten. Daran ändern auch die sich mehrenden Studien nichts, die dem Virus eine deutlich geringere Letalität zusprechen, als zuerst angenommen [1 – 5].

Ein Großteil der Infektionen verläuft asymptomatisch oder geht mit milden Symptomen einher. Trotzdem bleibt **SARS-CoV-2** für ältere Menschen und Risikogruppen gefährlich. Vor allem sie gilt es zu schützen. Um dies zu erreichen, wird trotz niedriger Infektionszahlen noch immer im großen Umfang getestet. Millionen Menschen werden abgestrichen, um Virusträger ausfindig zu machen, die Risikogruppen infizieren können.

Im Herbst beginnt die Grippesaison aufs Neue und damit die Zeit der respiratorischen Erreger, wie u. a. Influenza- und Corona-Viren. Millionen Menschen werden grippale Symptome zeigen, viele von Ihnen werden sich auf SARS-CoV-2 untersuchen lassen aus Angst an **COVID-19** zu erkranken. Die Testungen werden also weitergehen, in größerem Umfang als je zuvor.

Doch worauf gilt es zu achten, was haben wir aus den letzten Monaten gelernt? Nach Teil 2, der sich mit der Prävention durch integrative Therapieansätze befasste, wollen wir uns im 3. Teil unserer SARS-CoV-2-/ COVID-19-Reihe wieder der Diagnostik zuwenden.

Was muss eine gute **SARS-CoV-2-Diagnostik** heute leisten? Das versuchen wir im Folgenden aufzuzeigen.

SARS-CoV-2-Direktnachweis über PCR-Verfahren

Die PCR-Technologie spielt in der **frühen Phase** der Virusinfektion eine wichtige Rolle, in der sich die Viren stark vermehren. Sie dient dem Erreger-Direktnachweis [11]. Die Inkubationszeit einer SARS-CoV-2-Infektion beträgt 2 - 14, meist jedoch 5 - 7 Tage. PCR-positiv werden Infizierte etwa 2 Tage vor Symptombeginn. Eine PCR-Testung von symptomfreien Patienten ist daher allenfalls bei Kontakt mit einem bekannt positiven Indexpatienten sinnvoll.



K345 SARS-CoV-2-qPCR *Basis*

Nasen-/ Rachenabstrich

Erreger-Direktnachweis (Nachweis einer frühen Infektionen)

Test-Besonderheiten:

- SARS-CoV-2-Spezifität durch Erfassung von 3 Zielgenen: E-Gen, RdRP-Gen, S-Gen
- Erreger-Quantifizierung durch Angabe von CT-Werten

Präanalytik

Ob vorhandene SARS-CoV-2-Viren nachgewiesen werden können, hängt maßgeblich von einer korrekten Probennahme ab. Nur ein richtig durchgeführter **tiefer Rachenabstrich** ermöglicht einen Erreger-Nachweis. Über ein Abstreichen des Gaumens gelingt dieser bei geringer Erregerlast oft nicht. Aber auch bei korrekter Probennahme lassen sich nicht immer Viren finden. Während es bei Rachenabstrichen, abhängig von der Viruslast, oft in weniger als 50 % der Fälle gelingt, liegt die Nachweisquote bei **Nasentrachenabstrichen** mit 63 % deutlich höher [12]. Gelingt ein Nachweis trotz Fieber, trockenem Husten oder Fatigue nicht, schließt das eine SARS-CoV-2-Infektion daher nicht aus. Eine PCR-Untersuchung von tief expektoriertem **Sputum** kann in solchen Fällen sinnvoll sein, da die Nachweisraten hier höher sind [12].

Spezifität

In den letzten Monaten kam es immer wieder zu Berichten, die Zweifel an der Spezifität der SARS-CoV-2-PCR aufkommen ließen [13]. Es wurden Personen positiv auf das Virus getestet, ohne dass Symptome vorlagen. Durch örtliche Gesundheitsämter angeregte Nachtestungen ergaben einen negativen Befund. Wie kam diese Diskrepanz zustande? Viele Labore setzen zum Nachweis von SARS-CoV-2 PCR-Verfahren ein, die nur das E-Gen des Virus erkennen. Diese Tests sind kostengünstig und zeichnen sich durch eine hohe Sensitivität aus. Da das **E-Gen**, welches lediglich die Virushülle codiert, aber nicht spezifisch für SARS-CoV-2 ist, sondern auch andere Coronaviren (Sarbecoviren) erkennt [14], wurden früher E-Gen-positive Proben mit einer 2. PCR untersucht, um sicherzustellen, dass es sich wirklich um SARS-CoV-2 handelt. Gesucht wurde in der Bestätigungs-PCR nach spezifischen Genen, wie dem **RdRP-Gen**, dem **S-Gen** oder dem **ORF1-Gen**. Als auf Empfehlung der WHO für endemische Gebiete die Bestätigungstests eingestellt wurden, erfolgte ab April 2020 in vielen kleineren Laboren ein PCR-Nachweis von SARS-CoV-2 nur noch über das E-Gen.

CT-Werte und Viruslast

Bei PCR-Tests ist es nicht nur wichtig zu wissen, ob SARS-CoV-2 nachgewiesen werden konnte oder nicht, es ist auch wichtig zu erfahren, wie viele Viren gefunden wurden. Aufschluss darüber gibt der sogenannte **CT-Wert**, die Zahl an Amplifikationszyklen, die erforderlich ist, um das Virus nachweisbar zu machen. Bei Patienten mit einer sehr hohen Viruslast finden sich CT-Werte unter 20. Mittlere CT-Werte von 25 lassen auf das Vorhandensein von etwa 100.000 Viren/ml schließen. Bei CT-Werten von 30 sind es gerade einmal 100. Liegen die **CT-Werte über 33 oder 34** sind es weniger als 20 Viren/ml. Eine Anzucht der Erreger gelingt in diesen Fällen kaum noch. Aufgrund der geringen Viruslast, sind die Patienten daher nicht mehr infektiös [15 – 17]. Um die Sensitivität des SARS-CoV-2-Nachweises zu erhöhen und auch geringste Virusmengen bei beginnenden Infektionen erfassen zu können, wurde jedoch empfohlen die Zahl der Amplifikationszyklen auf 40 zu erhöhen. Damit wird die Detektionsgrenze des Verfahrens erreicht, wobei die erhöhte Sensitivität zu Lasten der Spezifität geht, d. h. **falsch positive Ergebnisse** werden häufiger.

Fraglich positive SARS-CoV-2-PCR-Tests mit CT-Werten über 35 sind nicht selten und sollten **immer kontrolliert** werden. Sie können auf eine Probennahme in einer frühen Inkubationsphase oder Rekonvaleszenz hinweisen oder Ausdruck einer schlechten Probenqualität sein. Tests mit einer integrierten Abstrichkontrolle ermöglichen Rückschlüsse auf die Probenqualität und sind immer zu bevorzugen.

Was heißt das für Biovis:

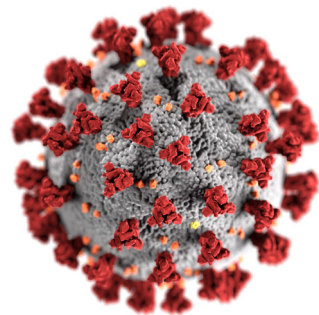
Biovis setzt ein PCR-Verfahren ein, das eine **Abstrichkontrolle** beinhaltet und Rückschlüsse auf die Probenqualität zulässt. Testet die Kontrolle negativ reicht das entnommene Material für einen zuverlässigen Virusnachweis nicht aus. Eine Neueinsendung wird empfohlen, um **falsch negative Ergebnisse** zu verhindern.

Das von Biovis eingesetzte Testverfahren weist neben dem E-Gen zwei SARS-CoV-2-spezifische Gene nach, das **RdRP** und das **S-Gen**. Es kann also sicher unterschieden werden, ob es sich wirklich um SARS-CoV-2 oder um andere Coronaviren handelt.

Biovis gibt nicht nur Ergebnisse als „positiv“ oder „negativ“ an. Im Befund werden **CT-Werte** aufgeführt, die Rückschlüsse auf die **Viruslast** zulassen. Das ist wichtig, denn mehrere Studien weisen darauf hin, dass Patienten mit CT-Werten über 33 oder 34 nicht mehr ansteckend sind [15 – 17]. Dies berücksichtigt auch das RKI bei seinen Entlassungsrichtlinien (Stand Juli 2020) [18].

Résumé: Das PCR-Verfahren ist ein sehr sensibles und wertvolles Instrument zum Nachweis von SARS-CoV-2, allerdings nur dann, wenn die oben genannten Kriterien tatsächlich Berücksichtigung finden.

Im Herbst beginnt die Grippesaison aufs Neue und damit die Zeit der respiratorischen Erreger, wie u. a. Influenza- und Corona-Viren (s. Abb. 1). Millionen Menschen werden grippale Symptome zeigen, viele von Ihnen werden sich auf SARS-CoV-2 untersuchen



lassen aus **Angst** an COVID-19 zu erkranken. Alleine um die Angst nicht weiter zu schüren, erscheint es sinnvoll bei auftretenden Symptomen im Abstrich nicht nur nach SARS-CoV-2, sondern gleichzeitig nach anderen häufigen „Grippeviren“ zu suchen. In eher seltenen Fällen wird die Ursache SARS-CoV-2 sein.

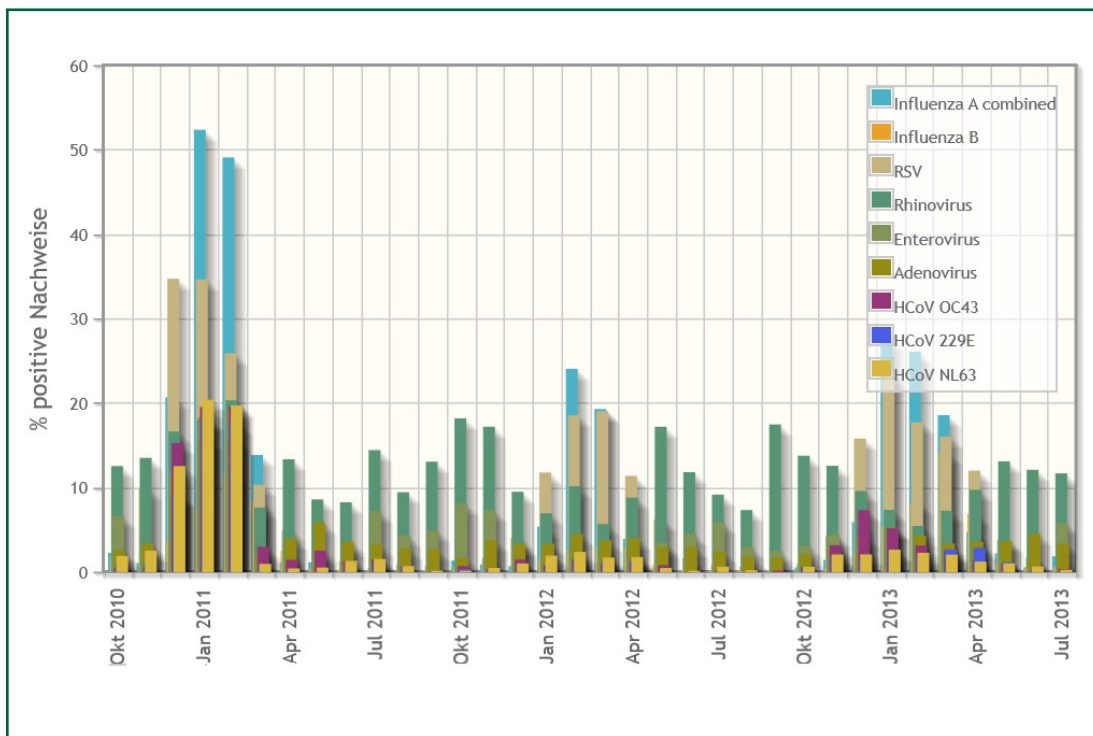


Abb. 1

Häufigkeit verschiedener respiratorischer Viren im saisonalen Verlauf
(Quelle: <https://clinical-virology.net>)

Biovis bietet mit dem neuen **SARS-CoV-2 PCR Plus**-Profil einen Multiplex-PCR-Test an, der neben dem neuen Coronavirus mit **Influenza A** und **B** sowie **RSV A** und **B** weitere besonders häufige Erreger von Atemwegsinfektionen nachweist. Da die Viren ähnliche Symptome hervorrufen, bietet der Test eine schnelle und zuverlässige Möglichkeit zur Ursachenklärung.



K345K SARS-CoV-2-qPCR Plus NEU

Nasen-/ Rachenabstrich

Erreger-Direktnachweis: SARS-CoV-2, Influenza A und B, RSV A und B

Fragestellung: Beruhen Symptome auf SARS-CoV-2 oder sind sie auf andere „Grippeviren“ zurückzuführen, wie Influenza oder RSV?

SARS-CoV-2-Spezifität durch Erfassung mehrerer Zielgene: E-Gen, RdRP-Gen, S-Gen. Erreger-Quantifizierung durch Angabe von CT-Werten.

Natürlich beinhaltet auch das SARS-CoV-2-PCR-Plus-Profil alle oben genannten, wichtigen Kriterien. Die Multiplex-PCR enthält eine **Abstrichkontrolle**, sie ermöglicht durch Kombination **mehrerer Zielgene** einen spezifischen Nachweis von SARS-CoV-2 und bietet eine Erregerquantifizierung über **CT-Werte**.

Über die PCR-Technologie werden in der **frühen Phase** der Virusinfektion Erreger nachgewiesen. Doch nicht immer gelingt das [19]. Ein unsachgemäß durchgeführter Abstrich kann ebenso Ursache für falsch negative Testergebnisse sein, wie eine Probennahme in einer frühen Inkubationsphase oder in der Rekonvaleszenz. Auch nicht jeder Patient wurde bei vorhandener Symptomatik abgestrichen. Will man trotz fehlendem oder negativem PCR-Test wissen, ob eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht wurde, kann das durch den Nachweis von Antikörpern im Blut erfolgen.

Antikörperbestimmungen machen Sinn, wenn bereits eine Immunreaktion auf den Erreger erfolgt ist. Empfehlenswert ist es immer **IgM-** und **IgG-Antikörper** gegen SARS-CoV-2 zu testen [20].



K341 SARS-CoV-2-Antikörpernachweis Serum

- IgM-Antikörper (3 - 7 Tage nach Symptombeginn, **meldepflichtig**)
- IgG-Antikörper (14 - 21 Tage nach Symptombeginn, mögl. Immunität)

IgM-Antikörper stellen die erste humorale Immunantwort des Körpers dar. Sie sind primär während des frühen Krankheitsverlaufs vorhanden und meist 3 – 6 Tage nach Symptombeginn nachweisbar (Median: 5 Tage). **IgG-Antikörper** hingegen dienen als Langzeitnachweis einer Infektion mit SARS-CoV-2. Sie weisen also auf eine überbestandene Infektion hin. **IgG-Antikörper** finden sich in der Regel ab dem 10. – 18. Tag (Median: 14 Tage) nach Einsetzen der Symptome [21].

Sinnvoll ist es immer IgM- und IgG-Antikörper gegen SARS-CoV-2 zu untersuchen, auch bei länger zurückliegenden Beschwerden, weil IgM-Antikörper nicht selten **6 – 8 Wochen persistieren** und eine Serokonversion zu IgG auch verzögert auftreten kann.

Auch **IgA-Antikörper** können auf eine akute Infektion mit SARS-CoV-2 hinweisen. Der Median des IgA-AK-Nachweises liegt durchschnittlich bei ca. 5 – 7 Tagen nach Symptombeginn. Aufgrund häufig unklarer Befundkonstellationen mit zahlreichen IgA-positiven Befunden, bei einer oft nur schwachen oder ganz ausbleibenden Serokonversion, wird der IgA-Antikörpernachweis gegen SARS-CoV-2 von Biovis nicht mehr angeboten. Möglicherweise wird das Coronavirus auf Schleimhäuten durch das mukosale Immunsystem (IgA, sIgA) neutralisiert, so dass keine oder nur geringe Symptome auftreten und keine weiteren Antikörper gebildet werden. Das ist möglich und muss Gegenstand weiterer Forschungen sein. Für einen Einsatz in der Laborroutine sollten die Forschungsergebnisse aber abgewartet werden.

Siehe auch: **Indirekten Nachweis** einer vorangegangenen COVID-19-Erkrankung durch **SARS-CoV-2-Fluoreszenz-ELISpot** (S. 13).

Immunitätsnachweise durch IgG-Antikörper

In den letzten Monaten wurden immer wieder IgG-Antikörpertests angefordert, um zu klären, ob eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht wurde und v. a. ob eine **humorale Immunität** gegenüber dem Virus besteht.

Humorale Immunität NEU

K341G SARS-CoV-2-IgG-Antikörperrnachweis

Serum, Kapillarblut, DBS

Zunächst ging man davon aus, dass ein IgG-Antikörperrnachweis gegen SARS-CoV-2 mit einer anhaltenden Immunität einhergeht [22]. Diese Vermutung wird infrage gestellt durch aktuelle Studien, die zeigen, dass Antikörperspiegel von Patienten mit asymptomatischen oder milden Verläufen innerhalb weniger Wochen abnehmen, in 40 % der Fälle sogar nicht mehr nachweisbar sind [23]. Bei symptomatischen Patienten ist die Abnahme deutlich geringer und Antikörperspiegel bleiben bei einem Großteil nachweisbar [23].

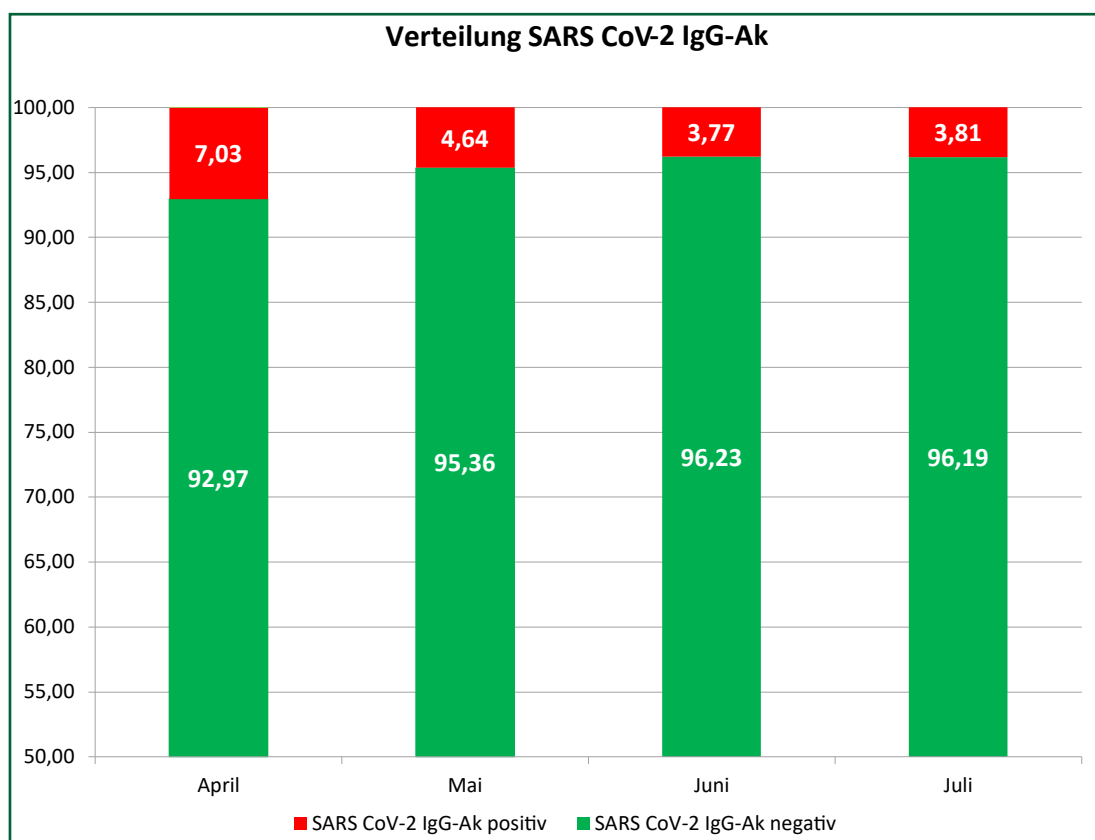


Abb. 2
SARS-CoV-2-IgG-Antikörperrnachweise im Zeitraum April bis Juli 2020.
(Quelle: Eigene Daten, basierend auf den Probenergebnissen unseres Klientels, wobei in einigen Regionen Deutschlands die Häufigkeiten deutlich höher liegen.)

Ein ähnliches Bild zeigen eigene Untersuchungen. Der prozentuale Anteil positiver IgG-Antikörperrnachweise gegen SARS-CoV-2 ist im Vergleich zum April gesunken (s. Abb. 2) und auch Verlaufsuntersuchungen vormals positiv getesteter Patienten zeigen abnehmende Antikörperspiegel, vor allem bei Patienten mit leichten Krankheitsverläufen. Das hat Auswirkungen auf die Immunität!

Spezifität der verwendeten Antikörperteste

Lange wurde vor IgG-Antikörperuntersuchungen gewarnt, weil verfügbare Testsysteme keine ausreichende Spezifität aufwiesen. Erst mit Einführung des „Roche-Testes“ schien dieses Problem gelöst. Mit großem Aufgebot wurde der Test der Öffentlichkeit vorgestellt und das Einleiten von AK-Testungen in großem Maßstab angekündigt. Der Testhersteller beliefert vor allem Großlabore, die mit automatisierten Analysenstraßen Proben abarbeiten. Für kleinere Labore sind diese Systeme nicht verfügbar.

Doch ist der „Roche-Test“ wirklich besser als andere verfügbare Systeme? Nein, das zeigt zumindest eine Studie, die in Frankfurt durchgeführt wurde und mehrere gängige Testsysteme miteinander verglich. Alle getesteten Verfahren zeigten ähnliche Werte für Sensitivität und Spezifität [24], einige Tests, darunter auch das bei Biovis eingesetzte Verfahren, bestachen durch eine sehr hohe Spezifität.

Warum ist die Spezifität der Teste so wichtig?

Liegt die **Spezifität** eines verwendeten IgG-Tests bei 98 % werden in einem negativen Kollektiv aus Gesunden 2 % der getesteten Patienten falsch positiv reagieren. Der Anteil ist höher bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen, Autoantikörpern und EBV-Infektion. Ärzte und Therapeuten möchten wissen, ob ihre Patienten über eine **humorale Immunität** verfügen. Sie interessiert also der positive Vorhersagewert der Ergebnisse, d. h. wie viele der **positiven Ergebnisse** wirklich positiv sind.

Testet man COVID-19-Erkrankte, die PCR-positiv sind, nach 4 Wochen auf Antikörper, werden (fast) alle Patienten echt positiv sein. Testet man nur Patienten, die keinen Kontakt zu SARS-CoV-2 hatten, sind alle positiven Ergebnisse falsch positiv. Bei einer Vortest-Wahrscheinlichkeit in Deutschland von ca. 3 % sind 3 von 5 IgG-Ergebnissen echt und 2 falsch positiv. Die Aussagekraft des Ergebnisses hängt also davon ab, welche Patienten getestet werden. Gerade bei Flächenuntersuchungen, bei denen Patienten nach durchgemachten grippalen Infekten und meist fehlenden PCR-Tests wissen wollen, ob eine COVID-19-Infektion durchgemacht wurde und ob sie über eine humorale Immunität verfügen, muss ein Test über eine hohe Spezifität verfügen.

Der bei Biovis eingesetzte IgG-Antikörpertest verfügt laut Hersteller über eine **Spezifität von 99,6 %**. In einer vergleichenden Studie mehrerer SARS-CoV-2-Assays wurden **100 % der getesteten Seren richtig positiv** erkannt [24]. Auch in puncto Sensitivität war unser Test, der das N-Protein auf SARS-CoV-2-Viren nachweist, den meisten anderen Verfahren leicht überlegen.

Einige Labore bieten teure **Bestätigungsteste** an, um bei positiven IgG-AK-Nachweisen sicherzustellen, dass es sich nicht um falsch positive Befunde handelt. Die Sinnhaftigkeit dieses Vorgehens muss anhand der oben beschriebenen Spezifitäten jedoch in Frage gestellt werden, zumal in einem direkten Vergleich die Bestätigungstests keine besseren Spezifitätswerte erreichten, als das von uns eingesetzte Verfahren [24].

Folge:

Möchte man wissen, ob eine Immunität gegen SARS-CoV-2 vorliegt, genügt es nicht IgG-Antikörpernachweise anzufordern. Selbst bei einem positiven Befund mit einem Test, der über eine hohe Spezifität verfügt, können Antikörperspiegel innerhalb weniger Wochen abnehmen, vor allem bei Patienten mit asymptomatischen oder leichten Krankheitsverläufen [25, 26].

Antikörperspiegel müssen daher kontrolliert werden!

Aber auch bei einem negativen Antikörpernachweis kann eine Immunität gegen SARS-CoV-2 vorliegen. Sie beruht dann nicht auf einer **humoralen**, sondern auf einer **zellulären Immunität** durch das Vorhandensein von SARS-CoV-2-spezifischer T-Zellklone, die über einen neuen **SARS-CoV-2-Fluoreszenz-ELISpot** nachgewiesen werden können.

Die Bedeutung der zellulären Immunität in der Abwehr von SARS-CoV-2-Viren



K346 SARS-CoV-2-Fluoreszenz-ELISpot NEU

EXP 3 CPDA / 3 ACDB

Hinweis auf eine zelluläre Immunität (T-Zellen) gegen SARS-CoV-2 u/o Coronaviridae durch Freisetzung von IFN- γ und IL-2 durch erregerspezifisch aktivierte T-Effektor- oder Gedächtniszellen.

Die Abwehr von Viren erfolgt nicht nur über Antikörper. Auch das zelluläre Immunsystem hat einen wesentlichen Anteil daran [27]. Unser Immunsystem besteht aus einer angeborenen (unspezifischen) und einer erworbenen (spezifischen) Immunität. Die erworbene Immunantwort ist imstande virale Antigene zu erkennen und gezielte zelluläre und humorale Abwehrmechanismen einzuleiten.

T-Lymphozyten stellen das zentrale Element der erworbenen Immunität dar. Sie sind Ausgangspunkt der zellulären und humoralen Immunantwort. T-Helferzellen (CD4⁺ T-Zellen) bilden sich aus naiven T-Zellen, nachdem diese mit viralen Antigenen in Kontakt gekommen sind. Einmal aktiviert, teilen sich die T-Helferzellen und sezernieren Zytokine, die die Immunantwort regulieren. Es entstehen erregerspezifische T-Zellklone, die selektiv virale Antigene erkennen und als Effektor- oder Gedächtnis-T-Zellen im Blut zu finden sind [28]. Effektor-T-Zellen (T-Killerzellen) zerstören virusbefallene Wirtszellen. Die aktivierten T-Helferzellen können aber auch Plasmazellen anregen und darüber die Antikörper-Produktion anstoßen [29] (s. Abb. 3).

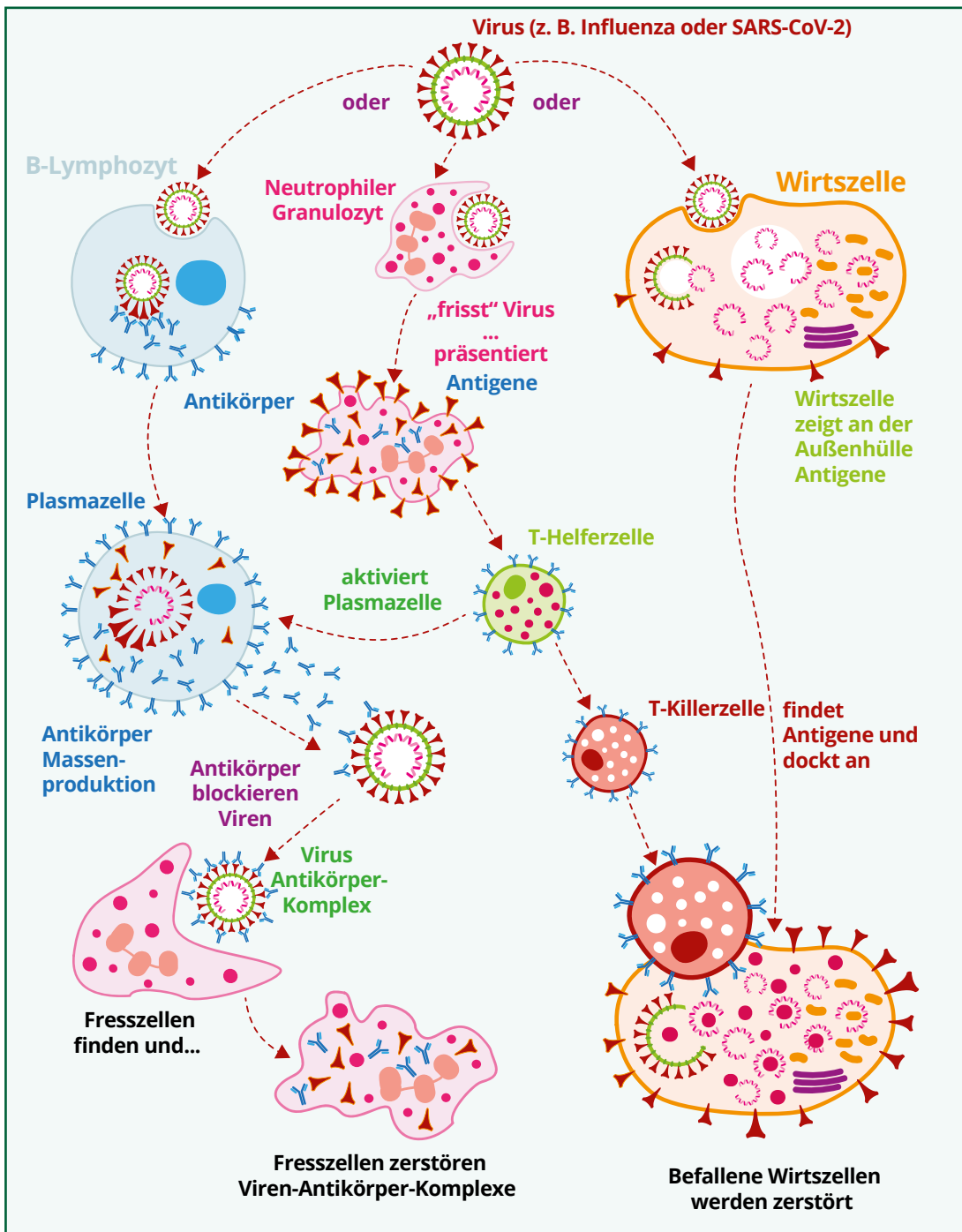


Abb. 3

Immunabwehr gegenüber Viren
(Quelle: Eigene Abbildung)

Befällt das Virus den Menschen ein zweites Mal werden vorhandene Gedächtniszellen aktiviert, die die Fähigkeit besitzen maßgeschneiderte Immunreaktionen anzustoßen, die zu einer schnellen Vernichtung des Virus führen.

Erregerspezifische T-Zellen und insbesondere ihre T-Gedächtnisfraktion sind im Blut nur in geringen Zellzahlen zu finden. Daher bedarf es sehr empfindlicher Analyseverfahren, die in der Lage sind, sie sicher nachzuweisen. Der ELISpot-Test (Enzyme-Linked Immuno Spot) stellt ein solches Verfahren dar [30].

SARS-CoV-2-Fluoreszenz-ELISpot

Der SARS-CoV-2-Fluoreszenz-ELISpot misst spezifische Zytokine, die von aktivierten Zellen nach Stimulation mit Virusantigenen freigesetzt werden. Dadurch kann die Häufigkeit von spezifischen, zytokinreisetzenden T-Zellen ebenso bestimmt werden, wie die Intensität der Zytokinsekretion [31]. Die ELISpot-Methode ist hochempfindlich, sie kann eine zytokinreisetzende T-Zelle aus 100.000 Zellen detektieren [30].

Herkömmliche ELISpot-Assays erlauben lediglich die Analyse eines Zytokins (z. B. IFN- γ), wohingegen der von Biovis neu angebotene **SARS-CoV-2-Fluoreszenz-ELISpot** einen gleichzeitigen Nachweis von zwei Zytokinen pro Zelle (IFN- γ und IL-2) ermöglicht. Dabei bleiben die gewohnt hohe Spezifität und Sensitivität dieses Verfahrens erhalten.

IFN- γ ist ein proinflammatorisches Zytokin, das hauptsächlich von **aktivierten T-Zellen und NK-Zellen** gebildet wird. Die Sezernierung von IFN- γ durch Effektorzellen (z. B. zytotoxischen T-Zellen), ist charakteristisch für Th1-Reaktionen [30]. IL-2 (T-Zell-Wachstumsfaktor) reguliert die Aktivitäten der T-Lymphozyten. Es fördert die Aktivierung und Expansion von T-Zellen und die Differenzierung von CD8⁺ T-Zellen zu **Gedächtniszellen** [32].

Im SARS-CoV-2-Fluoreszenz-ELISpot lässt der alleinige Nachweis von IFN- γ produzierenden Effektorzellen auf eine Immunreaktion im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion schließen [33]. Der Nachweis von IL-2 oder die gleichzeitige Detektion von IFN- γ und IL-2 sprechen für das Vorhandensein von Gedächtniszellen, als Hinweise auf eine **zurückliegende SARS-CoV-2-Infektion** und eine vermutlich vorhandene **zelluläre Immunität** (s. Abb. 4 auf S. 16).



Indikationen: Wann ist es sinnvoll einen SARS-CoV-2-Fluoreszenz-ELISpot durchzuführen?

1. Zum **indirekten Nachweis** einer vorangegangenen COVID-19-Erkrankung

Traten im Vorfeld respiratorische Atemwegsinfektionen mit Fieber und trockenem Husten auf, die aber nicht durch eine positive SARS-CoV-2-PCR bestätigt werden konnten, schließt das eine COVID-19-Erkrankung nicht aus. Auch IgM- oder IgG-Antikörper gegen SARS-CoV-2 sind nicht immer nachweisbar [22], auch dann nicht, wenn eine PCR-bestätigte SARS-CoV-2-Infektion vorlag [34, 35]. Vor allem bei asymptomatischen Patienten oder Patienten mit leichten Symptomen finden sich oft keine oder nur geringe AK-Spiegel, die, wenn vorhanden, häufig bereits in der frühen Rekonvaleszenzphase wieder abnehmen [23, 25]. Aktuelle immunologische Forschungen deuten darauf hin, dass serologische AK-Tests, die IgM- und IgG-AK im Blut messen, nur einen Teil der vorangegangenen Infektionen erfassen, weil viele Menschen das Corona-Virus bereits durch ihr **zelluläres Immunsystem** zerstören, bevor AK gebildet werden [34, 35]. Über den ELISpot-Nachweis von SARS-CoV-2-spezifischen T-Effektor- oder Gedächtniszellen lassen sich vorangegangene COVID-19-Infektionen effektiv nachweisen [37]. Aktuelle Studien zufolge gelingt das bei **75 %** [35], bzw. **100 %** [38] von rekonvaleszenten COVID-19-Patienten, also deutlich häufiger, als mit Antikörpernachweisen.

2. Zum Nachweis einer **zellulären Immunität**

Lassen sich SARS-CoV-2-spezifische T-Zellklone nachweisen, ist das nicht nur ein Beweis für einen vorangegangenen Viruskontakt, der Befund kann auch für eine vorhandene zelluläre Immunität sprechen. Dies ist vor allem dann der Fall, wenn sich über den Nachweis von IL-2 oder einem kombinierten Nachweis von IL-2 und INF- γ Hinweise auf Gedächtniszellen zeigen, die bei einem erneuten SARS-CoV-2-Kontakt die Fähigkeit besitzen, maßgeschneiderte Immunreaktionen anzustoßen, die zu einer schnellen Vernichtung des Virus führen [37, 39, 40]. Ersten Studien zufolge bleiben SARS-CoV-2-spezifische T-Zellantworten im ELISpot lange nachweisbar [33, 35]. Das zeigen auch Erfahrungen mit eng verwandten SARS-CoV-1 und MERS-Viren. Relativ kurzlebige Antikörperantworten, aber eine lang anhaltende T-Zell-Immunität [40, 41], die dazu führt, dass bei SARS-Patienten von 2003 auch im Jahr 2020 noch SARS-spezifische T-Gedächtniszellen gefunden wurden [55].

3. Als Hinweis auf eine mögliche **Basisimmunität**

In den letzten Monaten wurde immer wieder darüber diskutiert, warum so viele Menschen nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 keine oder nur milde Symptome zeigen [6, 7]. Immer wieder wurde in diesem Zusammenhang das Vorliegen einer Basisimmunität als Ursache dafür ins Spiel gebracht [36, 38, 42]. Sollte das zelluläre Immunsystem nach vorherigen Infektionen mit anderen humanpathogenen Coronaviren imstande sein auch SARS-CoV-2 wirksamer zu bekämpfen?

Neben SARS-CoV-2 gibt es sechs humanpathogene Coronaviren (HCoV) [43]. Vor allem die vier weltweit endemischen „Erkältungscoronaviren“ (HCoV-NL63, -229E, -OC43 und -HKU1) sind in der menschlichen Bevölkerung weit verbreitet und auch bei uns häufige Ursache von leichteren respiratorischen Infektionen [44]. Mehr als 90 % der menschlichen Bevölkerung ist seropositiv für mindestens drei dieser HCoVs [45]. Je nach Patientenkollektiv sind sie für bis zu 20 % der akuten ambulant erworbenen respiratorischen Erkrankungen verantwortlich, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen [46 – 48]. Zwei Coronaviren sind selten, aber für schwere virale Pneumonien verantwortlich: das MERS- und SARS-CoV. Während SARS-CoV seit 2004 nicht mehr im Menschen gefunden wurde, zirkuliert MERS-CoV seit 2012 hauptsächlich auf der Arabischen Halbinsel [49, 50].

Um die Frage nach einer Basisimmunität durch das zelluläre Immunsystem nach vorangegangenem Kontakt mit weltweit endemischen Coronaviren zu klären, werden im Immunfluoreszenz-ELISpot nicht nur SARS-CoV-2-spezifische Antigene zur Stimulation der Lymphozyten eingesetzt. In einem getrennten Ansatz werden Antigene verwendet, die auch eine Erfassung der anderen humanpathogenen Coronaviren ermöglichen. Uns interessieren dabei v. a. die weltweit vorkommenden Coronaviren HCoV-NL63, -229E, -OC43 und -HKU1, die wie SARS-CoV-2, teilweise zur Gattung der Betacoronaviren, zum Teil aber auch zur Gattung der Alphacoronaviren gehören.

Finden sich im ELISpot Hinweise auf PAN-Corona-spezifische T-Zellantworten und erkranken diese Patienten nicht oder allenfalls mit milden Symptomen nach einer SARS-CoV-2-Infektion, dann scheint eine zelluläre Basisimmunität sehr wahrscheinlich [44, 51]. Erste Untersuchungsreihen jedenfalls bestätigen diese Hypothese. Für eine zelluläre Basisimmunität spricht auch die Beobachtung, dass Patienten mit reagierendem PAN-Corona-Peptid-Ansatz oft keine SARS-CoV-2-Antikörper zeigen [38]. Virusinfizierte Zellen werden dabei durch T-Effektorzellen eliminiert, bevor es über eine Anregung von **Plasmazellen zur Antikörperbildung kommt**.

Eine zelluläre Basisimmunität durch **kreuzreagierende T-Lymphozyten**, ausgelöst durch vorangegangene Infektionen mit weltweit endemischen Coronaviren, scheint die wahrscheinlichste Erklärung für die Tatsache zu sein, dass 80 - 90 % der Menschen nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 nicht oder nur leicht erkranken.

Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass bei einem erheblichen Anteil von bisher nicht exponierten Menschen aus unterschiedlichsten Regionen bereits T-Zellen vorhanden sind, die spezifisch auf SARS-CoV-2 reagieren [38, 42, 52 – 54]. Das deutet auf bereits existierende kreuzreaktive T-Gedächtniszellen hin.

Dafür spricht auch eine Studie, die am 29. Juli in der wissenschaftlichen Fachzeitschrift „Nature“ publiziert wurde [53]. Gesucht wurde im Blut von COVID-19-Patienten und gesunden Blutspendern nach SARS-CoV-2 reaktiven T-Zellen. Es ist nicht verwunderlich, dass sich diese bei 83 % der COVID-19-Patienten nachweisen ließen. Sie fanden sich aber auch bei 35 % der Gesunden, die nie einen Kontakt zu SARS-CoV-2 hatten. Ähnliche Studien finden bei 20 % [52] oder gar 50 % [38] der nicht-exponierten Blutspendern spezifische T-Zellreaktionen gegen SARS-CoV-2. Alle diese Studien **belegen** das **Vorhandensein von kreuzreaktiven T-Zellen**, die wahrscheinlich bei früheren Begegnungen mit endemischen Coronaviren gebildet wurden.

Noch beeindruckender sind die Ergebnisse einer weiteren Studie, die sich ebenfalls mit der Fragestellung kreuzreagierender T-Zellen auseinandersetzt [51]. Hier wurden menschliche Spender-Blutproben verwendet, die zwischen 2015 und 2018 gewonnen wurden, zu einer Zeit also, als es SARS-CoV-2 noch nicht gab. Man findet in diesen Proben eine Reihe bereits existierender CD4+ T-Gedächtniszellen mit einer vergleichbaren Affinität zu SARS-CoV-2 und zu den Erkältungscoronaviren HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63 oder HCoV-HKU1. Wiederum ein **Hinweis für eine vorhandene zelluläre Basisimmunität**.

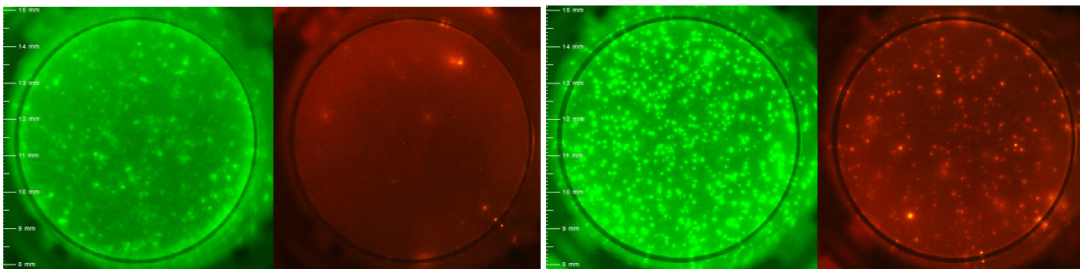


Abb. 4

SARS-CoV-2-Fluoreszenz-ELISpot Grünfluoreszenz: IFN- γ Ausschüttung. Rotfluoreszenz: IL2-Ausschüttung.
(Quelle: Eigene Abbildung)

Linke Abb.

Starke IFN- γ -Antwort bei ausbleibendem IL2-Signal.
Nachweis von T-Effektorzellen gegen SARS-CoV-2.

Rechte Abb.

Starke IFN- γ & IL-2-Antwort als Hinweis auf eine SARS-CoV-2-Infektion mit bereits vorhandenen Gedächtniszellen.

Auch wenn mit der bevorstehenden Grippezeit die SARS-CoV-2-Problematik wieder alle Medien beherrschen wird und die Testzahlen auf neue Höchststände ansteigen werden, haben wir mit den vorgestellten Testverfahren ein ausgewogenes Instrumentarium um sicher analysieren und Angst nehmen zu können. Gerade die neuen Erkenntnisse über eine zelluläre Abwehr gegen SARS-CoV-2 und eine vermutlich bestehende Basisimmunität durch kreuzreagierende T-Zellen lassen für die Zukunft hoffen. Nachweisverfahren hierfür stehen Ihnen schon jetzt bei Biovis zur Verfügung!

Ganz abgesehen von einer soliden Diagnostik wissen Sie, dass gerade unsere integrative Medizin zahlreiche Möglichkeiten für eine gute und wissenschaftlich fundierte Prävention bietet. Lesen Sie hierzu **Teil 2** unserer **SARS-CoV-2-/ COVID-19-Reihe**.

Literaturverzeichnis:

- [1] F. Balabdaoui and D. Mohr, "Age-stratified model of the COVID-19 epidemic to analyze the impact of relaxing lock-down measures: nowcasting and forecasting for Switzerland," Cold Spring Harbor Laboratory Press, May 2020. doi: 10.1101/2020.05.08.20095059.
- [2] M. Stedman, M. Davies, M. Lunt, A. Verma, S. G. Anderson, and A. H. Heald, "A phased approach to unlocking during the COVID-19 pandemic—Lessons from trend analysis," *Int. J. Clin. Pract.*, vol. 74, no. 8, Aug. 2020, doi: 10.1111/ijcp.13528.
- [3] H. Salje et al., "Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France," *Science*, vol. 369, no. 6500, pp. 208–211, Jul. 2020, doi: 10.1126/science.abc3517.
- [4] G. Meyerowitz-Katz and L. Merone, "A systematic review and meta-analysis of published research data on COVID-19 infection-fatality rates," *medRxiv*, p. 2020.05.03.20089854, Jul. 2020, doi: 10.1101/2020.05.03.20089854.
- [5] C. C. Chow, J. C. Chang, R. C. Gerkin, and S. Vattikuti, "Global prediction of unreported SARS-CoV2 infection from observed COVID-19 cases," *medRxiv Prepr. Serv. Heal. Sci.*, p. 2020.04.29.20083485, May 2020, doi: 10.1101/2020.04.29.20083485.
- [6] H. Streeck et al., "Infection fatality rate of SARS-CoV-2 infection in a German community with a super-spreading event," *medRxiv*, p. 2020.05.04.20090076, Jun. 2020, doi: 10.1101/2020.05.04.20090076.
- [7] J. Ioannidis, "The infection fatality rate of COVID-19 inferred from seroprevalence data," *medRxiv*, p. 2020.05.13.20101253, Jul. 2020, doi: 10.1101/2020.05.13.20101253.
- [8] E. Bendavid et al., "COVID-19 Antibody Seroprevalence in Santa Clara County, California," *medRxiv*, p. 2020.04.14.20062463, Apr. 2020, doi: 10.1101/2020.04.14.20062463.
- [9] W. E. Wei, Z. Li, C. J. Chiew, S. E. Yong, M. P. Toh, and V. J. Lee, "Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 — Singapore, January 23–March 16, 2020," *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 69, no. 14, pp. 411–415, Apr. 2020, doi: 10.15585/mmwr.mm6914e1.
- [10] X. He et al., "Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19," *Nat. Med.*, vol. 26, no. 5, pp. 672–675, May 2020, doi: 10.1038/s41591-020-0869-5.
- [11] V. M. Corman et al., "Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR," *Eurosurveillance*, vol. 25, no. 3, p. 2000045, Jan. 2020, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.
- [12] W. Wang et al., "Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens," *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 323, no. 18, pp. 1843–1844, May 2020, doi: 10.1001/jama.2020.3786.
- [13] A. N. Cohen and B. Kessel, "False positives in reverse transcription PCR testing for SARS-CoV-2," *medRxiv*, May 2020, doi: 10.1101/2020.04.26.20080911.
- [14] V. Corman et al., "Diagnostic detection of 2019-nCoV by real-time RT-PCR," 2020.
- [15] B. La Scola et al., "Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards," *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 39, no. 6, pp. 1059–1061, Jun. 2020, doi: 10.1007/s10096-020-03913-9.
- [16] R. Wölfel et al., "Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019," *Nature*, vol. 581, no. 7809, pp. 465–469, May 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.
- [17] M. R. Tom and M. J. Mina, "To Interpret the SARS-CoV-2 Test, Consider the Cycle Threshold Value," *Clin. Infect. Dis.*, May 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa619.
- [18] Robert Koch Institut, "RKI - Coronavirus SARS-CoV-2 - COVID-19: Entlassungskriterien aus der Isolierung," 2020. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Entlassmanagement.html (accessed Aug. 10, 2020).
- [19] S. Woloshin, N. Patel, and A. S. Kesselheim, "False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection — Challenges and Implications," *N. Engl. J. Med.*, Jun. 2020, doi: 10.1056/nejmp2015897.

- [20] Centers for Disease Control and Prevention, "Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing | CDC," 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html> (accessed Aug. 11, 2020).
- [21] Q. X. Long et al., "Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19," *Nat. Med.*, vol. 26, no. 6, pp. 845–848, Jun. 2020, doi: 10.1038/s41591-020-0897-1.
- [22] A. Krüttgen, C. G. Cornelissen, M. Dreher, M. Hornef, M. Imöhl, and M. Kleines, "Comparison of four new commercial serologic assays for determination of SARS-CoV-2 IgG," *J. Clin. Virol.*, vol. 128, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.jcv.2020.104394.
- [23] Q. X. Long et al., "Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections," *Nat. Med.*, vol. 26, no. 8, pp. 1200–1204, Jun. 2020, doi: 10.1038/s41591-020-0965-6.
- [24] N. Kohmer, S. Westhaus, C. Rühl, S. Ciesek, and H. F. Rabenau, "Brief clinical evaluation of six high-throughput SARS-CoV-2 IgG antibody assays," *J. Clin. Virol.*, vol. 129, p. 104480, Aug. 2020, doi: 10.1016/j.jcv.2020.104480.
- [25] F. Wu et al., "Neutralizing Antibody Responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 Recovered Patient Cohort and Their Implications," *SSRN Electron. J.*, p. 2020.03.30.20047365, Apr. 2020, doi: 10.1101/2020.03.30.20047365.
- [26] J. Seow et al., "Longitudinal evaluation and decline of antibody responses in SARS-CoV-2 infection," *medRxiv*, p. 2020.07.09.20148429, Jul. 2020, doi: 10.1101/2020.07.09.20148429.
- [27] S. R. Huber, J. van Beek, J. de Jonge, W. Luytjes, and D. van Baarle, "T cell responses to viral infections - opportunities for peptide vaccination," *Frontiers in Immunology*, vol. 5, no. APR, Frontiers Research Foundation, 2014, doi: 10.3389/fimmu.2014.00171.
- [28] S. L. Swain, K. K. McKinstry, and T. M. Strutt, "Expanding roles for CD4 + T cells in immunity to viruses," *Nature Reviews Immunology*, vol. 12, no. 2, Nature Publishing Group, pp. 136–148, Feb. 2012, doi: 10.1038/nri3152.
- [29] J. Charles A Janeway, P. Travers, M. Walport, and M. J. Shlomchik, "T Cell-Mediated Immunity," in *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease.*, 5th ed., Garland Science, 2001.
- [30] H. Zhang, "INF-gamma Release ELISpot Assay," *Bio-Protocol*, vol. 2, no. 6, 2012, doi: 10.21769/bioprotoc.120.
- [31] C. Möbs and T. Schmidt, "Research Techniques Made Simple: Monitoring of T-Cell Subsets using the ELISpot Assay," *J. Invest. Dermatol.*, vol. 136, no. 6, pp. e55–e59, Jun. 2016, doi: 10.1016/j.jid.2016.04.009.
- [32] M. F. Bachmann and A. Oxenius, "Interleukin 2: From immunostimulation to immunoregulation and back again," *EMBO Rep.*, vol. 8, no. 12, pp. 1142–1148, Dec. 2007, doi: 10.1038/sj.embor.7401099.
- [33] S. Thijsen et al., "Elevated nucleoprotein-induced interferon- γ release in COVID-19 patients detected in a SARS-CoV-2 enzyme-linked immunosorbent spot assay," *J. Infect.*, vol. 0, no. 0, 2020, doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.015.
- [34] T. Sekine et al., "Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19," *bioRxiv*, p. 2020.06.29.174888, Jun. 2020, doi: 10.1101/2020.06.29.174888.
- [35] F. Gallais et al., "Intrafamilial Exposure to SARS-CoV-2 Induces Cellular Immune Response without Seroconversion," *medRxiv*, p. 2020.06.21.20132449, Jun. 2020, doi: 10.1101/2020.06.21.20132449.
- [36] D. M. Altmann and R. J. Boyton, "SARS-CoV-2 T cell immunity: Specificity, function, durability, and role in protection," *Sci. Immunol.*, vol. 5, no. 49, p. 6160, Jul. 2020, doi: 10.1126/sciimmunol.abd6160.
- [37] R. A. Seder, P. A. Darrah, and M. Roederer, "T-cell quality in memory and protection: Implications for vaccine design," *Nature Reviews Immunology*, vol. 8, no. 4, *Nat Rev Immunol*, pp. 247–258, Apr. 2008, doi: 10.1038/nri2274.
- [38] A. Grifoni et al., "Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals," *Cell*, vol. 181, no. 7, pp. 1489–1501.e15, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015.
- [39] J. Zhao et al., "Airway Memory CD4+ T Cells Mediate Protective Immunity against Emerging Respiratory Coronaviruses," *Immunity*, vol. 44, no. 6, pp. 1379–1391, Jun. 2016, doi: 10.1016/j.immuni.2016.05.006.
- [40] R. Channappanavar, C. Fett, J. Zhao, D. K. Meyerholz, and S. Perlman, "Virus-Specific Memory CD8 T Cells Provide Substantial Protection from Lethal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection," *J. Virol.*, vol. 88, no. 19, pp. 11034–11044, Oct. 2014, doi: 10.1128/jvi.01505-14.

- [41] J. Zhao et al., "Recovery from the Middle East respiratory syndrome is associated with antibody and T cell responses," *Sci. Immunol.*, vol. 2, no. 14, p. 5393, Aug. 2017, doi: 10.1126/sciimmunol.aan5393.
- [42] A. Nelde et al., "SARS-CoV-2 T-cell epitopes define heterologous and COVID-19-induced T-cell recognition," *Res. Sq.*, Jun. 2020, doi: 10.21203/rs.3.rs-35331/v1.
- [43] V. M. Corman, J. Lienau, and M. Witzentrath, "Coronaviruses as the cause of respiratory infections," *Internist*, vol. 60, no. 11, pp. 1136–1145, Nov. 2019, doi: 10.1007/s00108-019-00671-5.
- [44] A. Sette and S. Crotty, "Pre-existing immunity to SARS-CoV-2: the knowns and unknowns," *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 20, no. 8, pp. 457–458, Aug. 2020, doi: 10.1038/s41577-020-0389-z.
- [45] G. J. Gorse, G. B. Patel, J. N. Vitale, and T. Z. O'Connor, "Prevalence of antibodies to four human coronaviruses is lower in nasal secretions than in serum," *Clin. Vaccine Immunol.*, vol. 17, no. 12, pp. 1875–1880, Dec. 2010, doi: 10.1128/CVI.00278-10.
- [46] N. Friedman, H. Alter, M. Hindiyeh, E. Mendelson, Y. Shemer Avni, and M. Mandelboim, "Human Coronavirus Infections in Israel: Epidemiology, Clinical Symptoms and Summer Seasonality of HCoV-HKU1," *Viruses*, vol. 10, no. 10, p. 515, Sep. 2018, doi: 10.3390/v10100515.
- [47] I. M. Mackay et al., "Co-circulation of Four Human Coronaviruses (HCoVs) in Queensland Children with Acute Respiratory Tract Illnesses in 2004," *Viruses*, vol. 4, no. 4, pp. 637–653, Apr. 2012, doi: 10.3390/v4040637.
- [48] L. J. R. van Elden et al., "Frequent Detection of Human Coronaviruses in Clinical Specimens from Patients with Respiratory Tract Infection by Use of a Novel Real-Time Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction," *J. Infect. Dis.*, vol. 189, no. 4, pp. 652–657, Feb. 2004, doi: 10.1086/381207.
- [49] I. M. Mackay and K. E. Arden, "MERS coronavirus: Diagnostics, epidemiology and transmission," *Virology*, vol. 12, no. 1, pp. 1–21, Dec. 2015, doi: 10.1186/s12985-015-0439-5.
- [50] A. Mailles et al., "First cases of middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-COV) infections in France, investigations and implications for the prevention of human-to-human transmission, France, May 2013," *Eurosurveillance*, vol. 18, no. 24, p. 20502, Jun. 2013, doi: 10.2807/ese.18.24.20502-en.
- [51] J. Mateus et al., "Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans," *Science* (80-.), p. eabd3871, Aug. 2020, doi: 10.1126/science.abd3871.
- [52] D. Weiskopf et al., "Phenotype of SARS-CoV-2-specific T-cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome 2316," *medRxiv*, p. 2020.04.11.20062349, May 2020, doi: 10.1101/2020.04.11.20062349.
- [53] J. Braun et al., "SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19," *Nature*, pp. 1–8, Jul. 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2598-9.
- [54] N. Le Bert et al., "SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls," doi: 10.1038/s41586-020-2550-z.
- [55] Le Bert, N., Tan, A.T., Kunasegaran, K. et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2550-z>

Haben Sie noch Fragen?

Rufen Sie uns an, wir sind gerne für Sie da!

biovis' Diagnostik MVZ GmbH

Justus-Staudt-Straße 2

65555 Limburg

Tel.: +49 6431 21248 0

info@biovis.de

Bildnachweise:

© Fabian - stock.adobe.com

© peterschreiber.media – stock.adobe.com

© PerigTemplate – stock.adobe.com

© rcfotostock - stock.adobe.com

© semion - stock.adobe.com

© biovis' Diagnostik MVZ GmbH

biovis'

Diagnostik MVZ GmbH

Justus-Staudt-Straße 2

65555 Limburg

Tel.: +49 6431 21248 0

Fax: +49 6431 21248 66

info@biovis.de

www.biovis.de