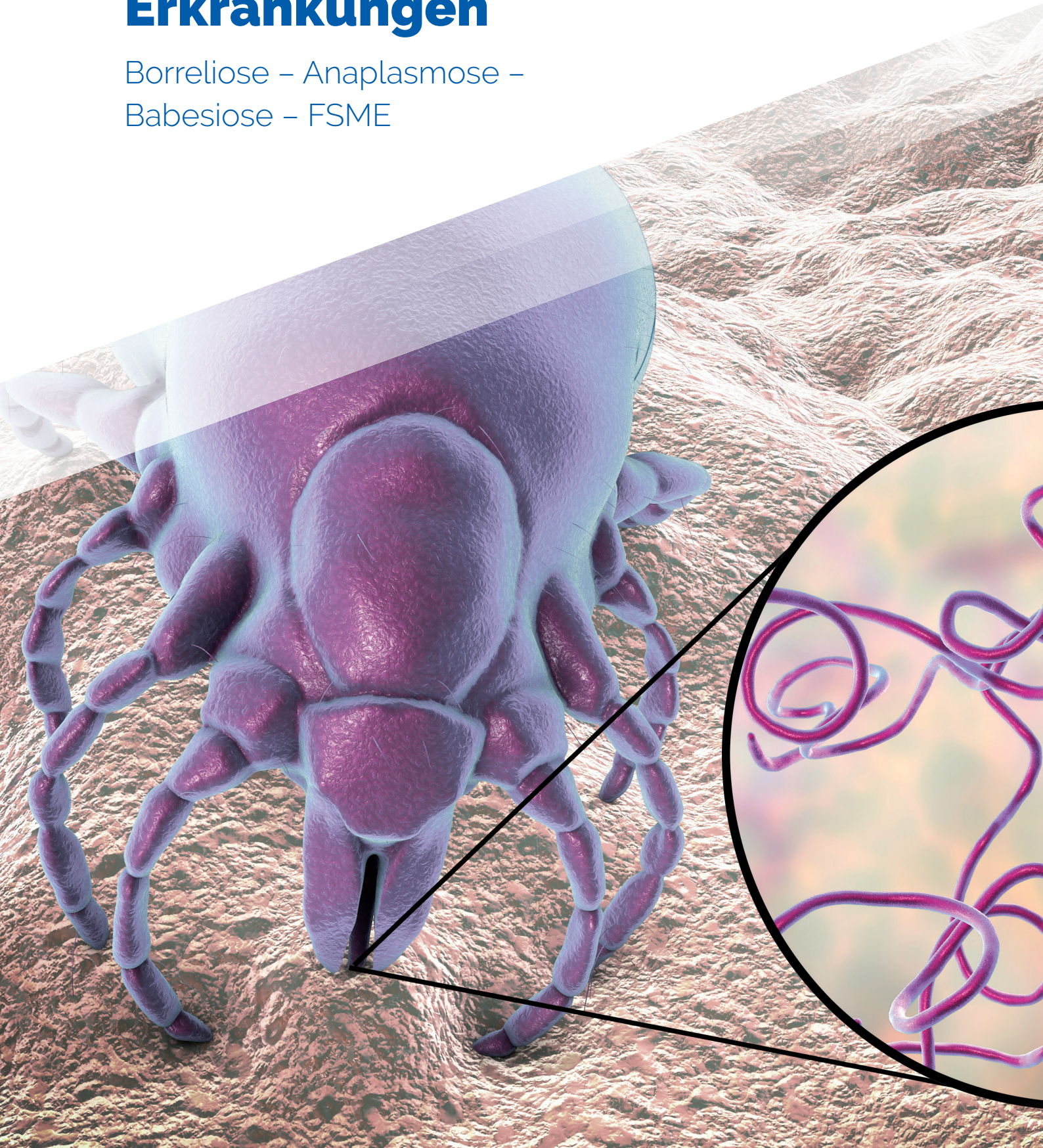


Fachinformation 0097

Zeckenübertragbare Erkrankungen

Borreliose – Anaplasmosose –
Babesiose – FSME





Inhalte

Zeckenübertragbare Erkrankungen	4
Borreliose	5
Diagnostik der Lyme-Borreliose	8
Therapie der Lyme-Borreliose	14
Koinfektionen mit anderen Erregern	16
FSME	19
Labordiagnostik Zeckenübertragbarer Erkrankungen	20
Literatur	21

Zeckenübertragbare Erkrankungen

Borreliose – Anaplasmose – Babesiose – FSME

Koinfektionen

Neben der Borreliose und der FSME sind aktuell auch andere durch Zecken übertragbare Erkrankungen wie die Humane Granulozytäre Anaplasmose (HGA) und die Humane Babesiose vermehrt ins Zentrum des Interesses gerückt. Es handelt sich hierbei um so genannte „emerging infectious diseases“ („neu aufgetretene“ Infektionskrankheiten), die aufgrund ihrer unspezifischen Symptomatik sowie in der Vergangenheit unzureichender Nachweisverfahren bisher nur selten diagnostiziert wurden.

Da Zecken nicht nur mit Borrelien, sondern auch mit anderen Krankheitserregern wie Anaplasmen und Babesien infiziert sein können, treten Mischinfektionen vermutlich häufiger auf als bisher angenommen.

Differentialdiagnostisch lassen sich Borreliose, Anaplasmose und Babesiose allerdings nur sehr schwer voneinander abgrenzen. In einer Studie mit Probanden aus dem Rhein-Main-Gebiet wiesen 11,5% der Borreliose-Patienten auch Antikör-



Abb. 2: *Ixodes ricinus* nach der Blutmahlzeit



Abb. 1: Zecken halten sich gerne in hohem Gras, in Büschen und im Unterholz auf.

Die Anaplasmose wird in Europa durch *Anaplasma phagocytophilum* hervorgerufen, ein gramnegatives Bakterium, das obligat intrazellulär in Granulozyten lebt. Babesiosen werden beim Menschen überwiegend durch *Babesia divergens* und *Babesia microti* verursacht. Bei diesen Erregern handelt es sich um parasitische Protozoen (Einzeller), die wie die Erreger der Malaria intrazellulär in Erythrozyten leben und diese durch Vermehrungsprozesse zerstören.

per gegen Babesien auf. Bei Versagen einer Borrelien-spezifischen Therapie sollte daher unbedingt an die Möglichkeit einer Koinfektion mit Babesien oder Anaplasmen gedacht werden. Anaplasmosen und Babesiosen könnten auch eine Erklärung für die zahlreichen Fälle seronegativer Lyme-Borreliosen sein. Mehrere wissenschaftliche Untersuchungen aus den USA haben zudem gezeigt, dass der Verlauf einer Lyme-Borreliose schwerer bzw. das Risiko einer chronischen Borreliose höher ist, wenn eine zusätzliche Infektion mit Anaplasmen oder Babesien besteht.

Dies bedeutet, dass bei der Behandlung einer Borreliose auch getestet werden sollte, ob Koinfektionen vorliegen, die den Therapieverlauf negativ beeinflussen könnten.



Borreliose

Infektion

Mit über 60.000 Neuerkrankungen pro Jahr ist die Lyme-Borreliose die häufigste durch Zecken übertragene Erkrankung in Deutschland. Diese Multiorganerkrankung, die durch eine Infektion mit dem Bakterium *Borrelia spec.* über einen Zeckenstich hervorgerufen wird, kann sich unter dermatologischen, neurologischen und internistischen Krankheitsbildern manifestieren und zu chronischen Beschwerden führen.

Die Borrelien (benannt nach ihrem Entdecker Amédée Borrel) sind eine Gattung großer, beweglicher, schraubenförmiger gramnegativer Bakterien, die zur Familie der Spirochaeten (Schraubenbakterien) gehören. Unter dem Namen *Borrelia burgdorferi sensu lato* werden drei humanpathogene Spezies zusammengefasst: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii* und *B. garinii*. Während in Europa überwiegend die Spezies *B. afzelii* und *B. garinii*, deren Infektionen häufig mit Hautmanifestationen assoziiert sind, auftreten, ist *B. burgdorferi sensu stricto* vorwiegend in den USA vertreten.

Unter dem Namen *Borrelia burgdorferi sensu lato* sind folgende humanpathogene Spezies zusammengefasst:

- *Borrelia burgdorferi sensu stricto*
- *Borrelia afzelii*
- *Borrelia garinii*



Das hauptsächliche Reservoir für Borrelien stellen kleine Nagetiere dar. In Europa ist der weitverbreitete Gemeine Holzbock (*Ixodes ricinus*) der Hauptüberträger von Borrelien. Die Borrelien leben im Darm der Zecke und werden von dort aus nach einer Saugdauer von ca. 8 Stunden nach dem Stich auf den Menschen übertragen. Die Durchseuchungsrate der Zecken mit Borrelien beträgt inzwischen bis zu 35%.

Die Lyme-Borreliose wurde 1976 erstmals beschrieben. In der Kleinstadt Lyme, Connecticut, USA, zeigten damals zahlreiche Kinder nach einem Zeckenstich charakteristische Hautentzündungen sowie rheumatische Beschwerden. 1982 gelang es Willy Burgdorfer, den nach ihm benannten Erreger *Borrelia burgdorferi* aus dem Zeckendarm zu isolieren und im Serum betroffener Patienten Antikörper gegen diese Bakterien nachzuweisen.



Abb. 3: *Borrelia burgdorferi*

Klinik

Die Borreliose kann einen sehr variablen Krankheitsverlauf zeigen und sich in zahlreichen Organen manifestieren. Auch die Inkubationszeit erstreckt sich von wenigen Tagen bis zu über 10 Jahre. Die Borreliose wird klassischerweise in 3 Stadien unterteilt; sie kann in jedem Stadium erstmals symptomatisch werden, muss aber nicht zwangsläufig alle Stadien durchlaufen.

Die klinischen Bilder der Lyme-Borreliose werden in Früh- und Spätmanifestationen unterteilt: Vom Frühsommer bis zum Herbst – entsprechend der Hauptaktivität der krankheitsübertragenden Zecken – werden vor allem Frühmanifestationen (Stadium I und II) beobachtet. Spätmanifestationen (Stadium III), die noch weit über 10 Jahre nach dem Zeckenstich auftreten können, haben keine saisonale Prävalenz.

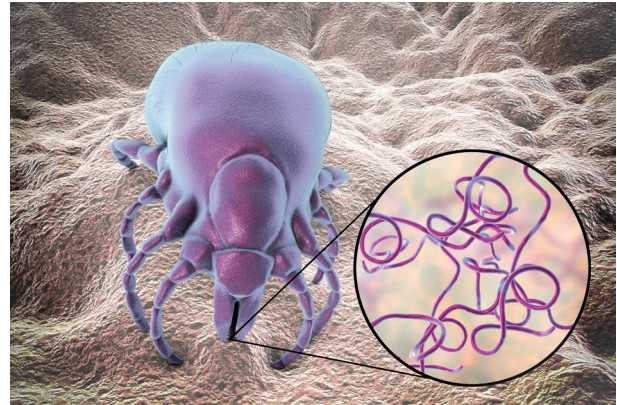


Abb. 4: Zeckenstich und Borrelien

Tab. 1: Übersicht über die klassischen 3 Stadien der Lyme-Borreliose mit entsprechenden klinischen Symptomen. Modifiziert nach ¹

Stadium	Inkubationszeit nach Zeckenstich	Klinik
I. Stadium (Frühmanifestation) lokalisierte Infektion	Tage bis Wochen	<ul style="list-style-type: none"> ■ Erythema migrans (EM) ■ unspezifische, grippeartige Symptome (Fieber, Kopfschmerzen, Myalgien etc.)
II. Stadium (Frühmanifestation) disseminierte Infektion	Wochen bis Monate	<ul style="list-style-type: none"> ■ Arthritis ■ Borrelien-Lymphozytom ■ Karditis ■ multiple Erythema migrans-Läsionen ■ Neuroborreliose (Bannwarth-Syndrom, Meningitis, Meningoenzephalitis)
III. Stadium (Spätmanifestation) persistierende Infektion	Monate bis Jahre	<ul style="list-style-type: none"> ■ Akrodermatitis chronica atrophicans (ACA) ■ Arthritis ■ chronische Neuroborreliose
seltener betroffene Organe		<ul style="list-style-type: none"> ■ Augen: Keratitis, Uveitis, Papillitis, ■ Panophthalmie ■ Herz: Myokarditis, Kardiomyopathie ■ Leber: Hepatitis ■ Muskulatur: Myositis, Enthesiopathie

Stadium I

Die ersten klinischen Symptome werden in der Regel wenige Tage bis Wochen nach dem Zeckenstich meist an der Haut sichtbar. Typisch ist hierbei das Auftreten eines Erythema migrans. Häufig zeigen die Patienten uncharakteristische Allgemeinsymptome wie Lymphknotenschwellungen, Kopf- und Gliederschmerzen sowie Fieber.

Als weiteres, selteneres Symptom in diesem Stadium der Erkrankung gilt eine rot-bläuliche Schwellung der Haut, die so genannte Lymphadenosis cutis benigna, die sich typischerweise an den Ohrfläppchen zeigt.

Das Stadium I kann spontan ausheilen oder in eine generalisierte Borreliose der Stadien II bzw. III übergehen.

Stadium II

Wochen bis Monate nach dem Zeckenstich können sich multiple Erythema migrans-Läsionen zeigen. Bei einer Gelenkbeteiligung (Lyme-Arthritis) tritt meist eine Entzündung eines oder einiger weniger Gelenke (Mono- und Oligoarthritis) auf, wobei die Kniegelenke besonders häufig betroffen sind. Eine Beteiligung des Nervensystems verläuft in Form einer Meningitis und/oder Meningoradikulitis (Bannwarth-Syndrom) oder einer peripheren Neuropathie („Neuroborreliose“). Selten besteht eine kardiale Beteiligung: Hier können Herzmuskel- und Herzbeutelentzündung (Myo-/ Perikarditis) zu Herzrhythmusstörungen führen. Auch die Augen können betroffen sein (Uveitis, Papillitis).

Stadium III

Das Stadium III der Lyme-Borreliose tritt erst Monate bis Jahre nach einer Borrelieninfektion auf. Neben der chronifizierten Gelenkbeteiligung können hier Hauterscheinungen auftreten, welche durch eine Blauverfärbung und Verdünnung der Haut an den Händen und Füßen gekennzeichnet sind (Akrodermatitis chronica atrophicans).



Abb. 5: Blut saugende Zecke



Abb. 6: Erythema migrans (EM)



Abb. 7: Akrodermatitis chronica atrophicans (ACA)

Diagnostik

der Lyme-Borreliose

Die Diagnose einer Lyme-Borreliose resultiert aus Anamnese, klinischem Befund und dem Nachweis von Antikörpern gegen Borrelien-Antigene. Der klassischen serologischen Labordiagnostik kommt hierbei eine wesentliche Bedeutung

zu. Sie kann und sollte aber durch den Einsatz molekularbiologischer Methoden und hoch spezifischer immunologischer Funktionsteste sinnvoll ergänzt und präzisiert werden.

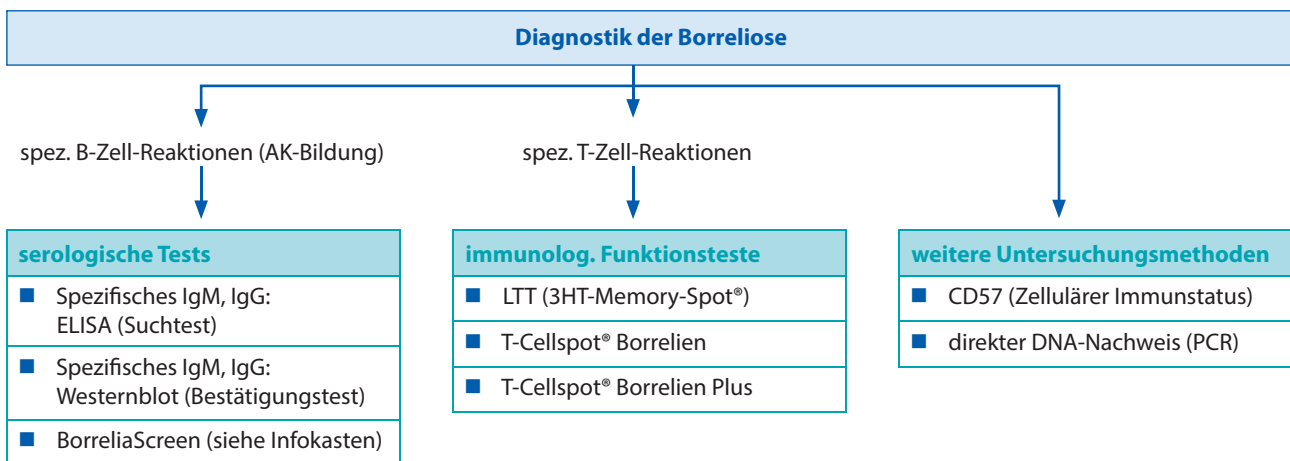


Abb. 8: Verschiedene labordiagnostische Methoden zum Nachweis einer Borreliose: Die serologischen Testverfahren (ELISA und Westernblot) beruhen auf dem Nachweis Borrelien-spezifischer Antikörper, die von B-Lymphozyten gebildet werden. Die zellulären Funktionstests wie der Lymphozytentransformationstest (LTT, 3HT-Memory-Spot), der T-Cellspot Borrelien und der T-Cellspot Borrelien Plus erfassen in vitro die Reaktivität spezifischer T-Lymphozyten nach Stimulation mit Borrelien-Antigenen und dienen dem Infektionsnachweis und der Therapiekontrolle. Weitere Untersuchungsmethoden werden zur Verlaufskontrolle einer chronischen Borreliose unter Therapie (CD57) sowie dem direkten Erregernachweis (PCR) genutzt.

Serologie

Für die serologische Bestimmung der Borrelien-spezifischen Antikörper fordern die Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), das Robert-Koch-Institut und das CDC (Atlanta, USA) eine Zweistufendiagnostik:

- Ein hochempfindlicher ELISA-Test (Suchtest) identifiziert im Patientenserum Borrelien-spezifische IgG- und IgM-Antikörper.
- Der sich anschließende Westernblot (Bestätigungstest) differenziert sicher und hochempfindlich zwischen Borrelien-spezifischen und -unspezifischen Reaktionen und bestätigt somit positive Ergebnisse aus dem ELISA-Test.

Seronegative Lyme-Borreliosen können durch eine Anaplasmosose oder Babesiose erklärbar sein, da diese mit Hilfe der üblichen diagnostischen Verfahren nicht erfasst werden!

Bei Anforderung der Analyse **BorreliaScreen** wird ein kostenpflichtiger Westernblot nur nach einem ELISA-Suchtest mit positivem Ergebnis automatisch durchgeführt.

ELISA-Test

Der ELISA-Test wird bei der Borrelien-Diagnostik als sensibler Suchtest eingesetzt, um IgM- und IgG-Antikörper, die zeitlich aufeinanderfolgend von den B-Zellen gebildet werden, nachzuweisen. Der positive Nachweis von Antikörpern im Serum (Serokonversion) ist in der Regel drei bis vier Wochen nach der Infektion möglich (siehe Abb. 9). Das bei GANZIMMUN Diagnostics verwendete Testsystem vereint die Vorteile rekombinanter Antigene und Vollantigenextrakte in einem einzigartigen Antigengemisch. Hierbei sind native Vollextrakte der Borrelienstämme *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* und *B. afzelii* mit dem rekombinanten Borrelien-Hauptantigen VlsE und einigen klassischen Hauptmarkern wie OspC kombiniert. Dies optimiert die IgG- und IgM-Serologie zu einer hochsensitiven und hochspezifischen Gesamtdiagnostik und ermöglicht einen Antikörpernachweis bereits in der frühen Phase der Infektion.

Westernblot

Im Anschluss an einen positiven ELISA-Suchtest wird die Durchführung eines spezifischen Westernblots empfohlen. Hiermit kann sicher zwischen Borrelien-spezifischen und unspezifischen Reaktionen differenziert und somit ein positives Ergebnis aus dem ELISA-Test bestätigt werden. Im Westernblot werden Antikörper gegen isolierte Einzelantigene des nativen Borrelien-Vollextraktes sowie gegen rekombi-

VlsE (Variable major protein-like sequence Expressed)

ist ein neu charakterisiertes Oberflächenprotein von *Borrelia burgdorferi*, das eine Schlüsselrolle in der Überlebensstrategie der Borrelien spielt. Nach dem Eindringen in den Wirtsorganismus verändern die Borrelien ständig das auf der Oberfläche exprimierte VlsE und unterlaufen so die Erkennung durch das Immunsystem. Dieses Genospezies-übergreifende Oberflächenprotein VlsE, welches als Frühmarker in der IgM-Serologie und besonders in der IgG-Serologie eingesetzt wird, erlaubt in über 85% der Fälle eine Diagnose der Borreliose.



nant hergestelltes VlsE nachgewiesen. Eine Studie des Max-von-Pettenkofer-Institutes (Referenzzentrum für Borrelien) zeigt, dass durch eine zusätzliche Bestimmung der Antikörper gegen VlsE die serologische Trefferquote gegenüber Westernblots mit Vollextrakt um 20% und gegenüber Westernblots mit rekombinanten Antigenen ohne VlsE um 30% gesteigert wird. Von allen untersuchten rekombinanten Antigenen besitzt VlsE die höchste Sensitivität für den Nachweis einer Borrelien-Infektion.²

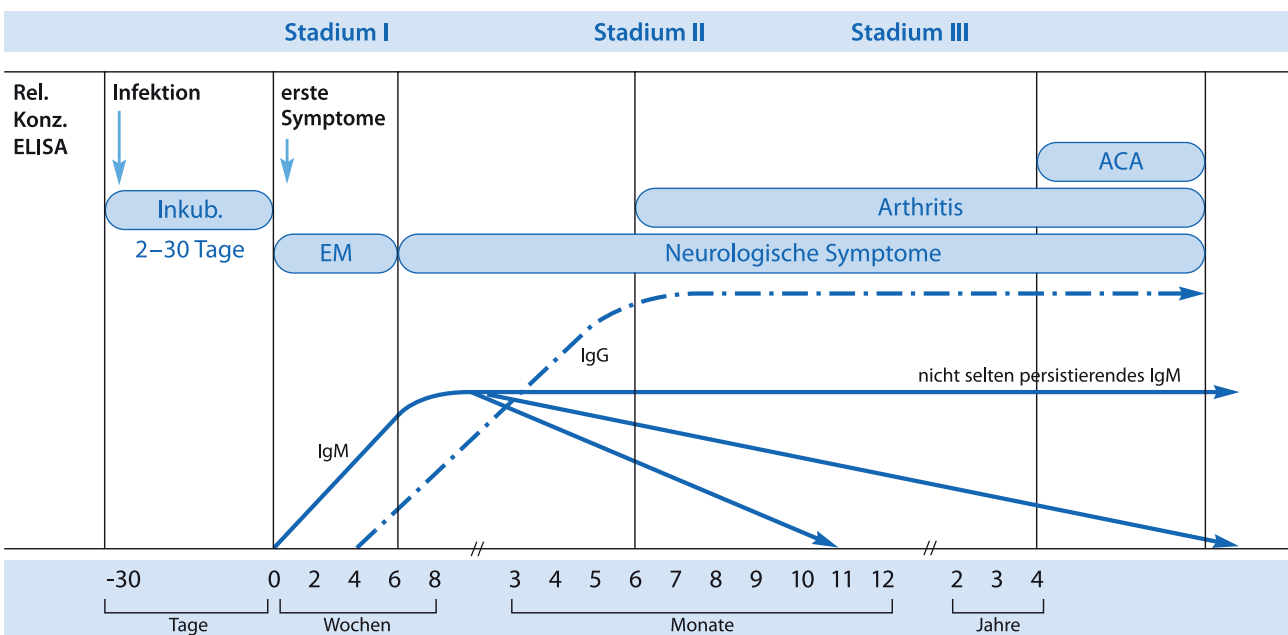


Abb. 9: Typischer serologischer Verlauf einer unbehandelten Borrelien-Infektion

Immunologische Funktionstests

3HT-Memory-Spot Borrelien

Der 3HT-Memory-Spot ist ein Lymphozytentransformationstest (LTT), mit dem die immunologische Reaktivität von T-Zellen nach Stimulation mit Borrelien-Antigenen überprüft wird. Der Nachweis solcher Borrelien-spezifischer T-Zellen kann als Indiz für eine aktive oder zurückliegende Infektion mit den Erregern gewertet werden.

Im 3HT-Memory-Spot Borrelien können sowohl Effektor-T-Zellen, die im Rahmen der Immunantwort nach einer frischen Infektion aktiv sind, als auch Gedächtnis-(Memory-) T-Zellen, die für längere Zeit nach einer abgelaufenen Infektion im Blut persistieren können, detektiert werden, da sie die Fähigkeit besitzen, sich nach Restimulation mit dem Antigen mehrfach zu teilen.

Zur Durchführung eines 3HT-Memory-Spot® Borrelien werden T-Lymphozyten aus dem Patientenblut isoliert und mit Antigenen aus Zelllysaten von verbreiteten Borrelien-Arten sowie dem rekombinanten Protein OspC konfrontiert. Haben die T-Zellen bereits Kontakt mit einem Borrelien-Antigen, so reagieren sie bei diesem provozierten Antigen-Kontakt in vitro mit einer messbaren Zellteilung und -vermehrung (Proliferation).

Da die spezifische Immunantwort der T-Zellen früher im Blut nachweisbar ist als die humorale Immunantwort, ist die antigenspezifische Proliferation der T-Zellen bereits etwa 14 Tage nach dem Zeckenstich mit dem 3HT-Memory-Spot® Borrelien in vitro induzierbar. Ein sicheres serologisches Testergebnis ist dagegen erst etwa 3-4 Wochen nach Infektion erhältlich. Bei geeigneter antibiotischer Behandlung wird der Erreger eliminiert und die Reaktivität der Lymphozyten in einem erneut durchgeführten 3HT-Memory-Spot® Borrelien nimmt sukzessive ab. Der Test ist daher zur Erfolgskontrolle einer antibiotischen Therapie geeignet. Ein persistierend positives Testergebnis im 3HT-Memory-Spot® Borrelien nach Antibiotika-Behandlung deutet hingegen auf eine Reaktivierung bzw. eine unzureichende Therapie hin. In diesem Fall ist die Borrelien-Infektion noch nicht ausgeheilt und es sollte ein neuer Therapie-Zyklus erwogen werden.

3HT-Memory-Spot® – das Labor im Detail

Die Isolierung mononukleärer Zellen aus dem Vollblut durch eine Dichtegradientenzentrifugation geht der Durchführung des 3HT-Memory-Spot® voraus.

Diese auch als periphere mononukleäre Blutzellen (PBMC) bezeichneten Zellen werden in steriles Zellkulturmedium überführt und die zu untersuchenden Antigene (Zelllysate von *B. burgdorferi*, *B. garinii* und *B. afzelii* sowie das Oberflächenprotein OspC) zugegeben. Danach werden die PBMC bei 37°C unter Standardbedingungen für mehrere Tage kultiviert.

Sind in der Kultur aufgrund einer Borrelien-Infektion antigenspezifische Effektor- oder Gedächtnis-T-Zellen vorhanden, so führt die Präsentation des Antigens in vitro zu einer klonalen Expansion der stimulierten T-Lymphozyten. Die Stärke einer im Test induzierten Proliferation – und somit auch die Reaktivität der Lymphozyten – kann anhand des Einbaus radioaktiv markierter DNA-Bausteine gemessen werden. Die Messwerte, die als „Stimulationsindex“ angegeben werden, zeigen im Vergleich zur unstimulierten Kontrolle an, wie stark sich die Lymphozyten durch das testende Antigen maximal stimulieren lassen.

Weitere Informationen zum 3HT-Memory-Spot® finden Sie in der **Fachinformation „3HT-Memory-Spot®“** (FIN0061) im Download-Center unter www.ganzimmun.de.



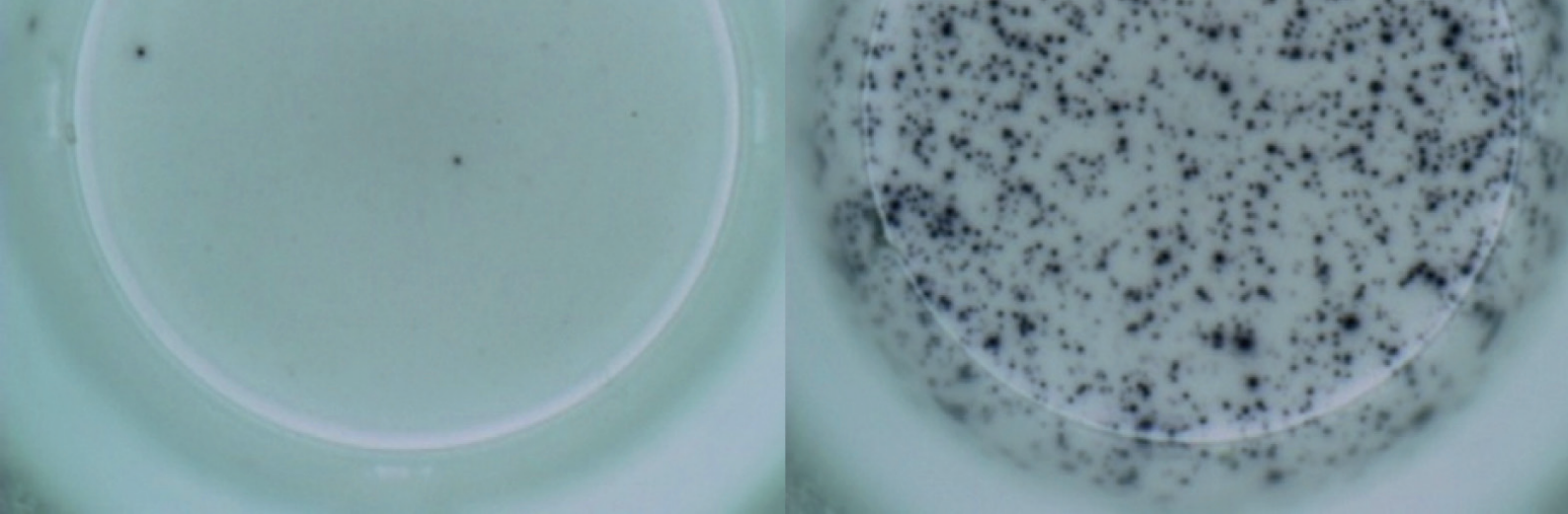


Abb. 10: Beispiel T-Cellspot® Borrelien: unstimulierte Negativkontrolle (links). Positives Ergebnis nach Kontakt mit Borrelienantigenen (rechts).

T-Cellspot® Borrelien

Die serologische Borrelien-Diagnostik weist aufgrund der verzögerten Antikörperbildung nach der Infektion Einschränkungen auf:

- Eine Differenzierung zwischen chronischer und frischer Infektion sowie eine Kontrolle nach Antibiotika-Therapie ist – wegen der monate-, z. T. jahrelangen Persistenz der Antikörper – nicht möglich.
- In der Frühphase der Erkrankung sind noch keine oder zu geringe Antikörperkonzentrationen vorhanden für einen sicheren serologischen Nachweis. Diese diagnostischen Lücken schließt der T-Cellspot® Borrelien.

Hierbei wird die Anzahl der Effektor-T-Lymphozyten gemessen, die in vivo bereits Kontakt mit Borrelien-Antigenen hatten und bei Restimulation mit einem Antigen in vitro das Zytokin Interferon- γ (IFN- γ) ausschütten. Das Testsystem ist so sensitiv, dass bereits eine einzelne borrelienreaktive T-Zelle nachweisbar ist. Diese antigenabhängige Zytokinausschüttung ist deutlich vor einer messbaren Zellproliferation im 3HT-Memory-Spot Borrelien sowie einem detektierbaren Anstieg der Antikörpertiter nachweisbar.

Durch die verbesserte Auswahl der Antigene können Borrelien-Infektionen im T-Cellspot® Borrelien nun noch sensitiver erfasst werden: Die zusätzliche Verwendung eines Vollantigens, das aus einem Zelllysate reiner *B. burgdorferi*-Kulturen gewonnen wird, steigert die Sensitivität im T-Cellspot® deutlich. Hierdurch können auch seltenere Immunreaktionen gegen noch unbekannte borrelienspezifische Fragmente erfasst werden. Somit kann der T-Cellspot® Borrelien in Ergänzung zur Serologie wichtige Zusatzinformationen bei der Beurteilung einer Borrelien-Frühinfektion liefern.

Testprinzip: T-Cellspot®

Das Testprinzip beruht auf dem Nachweis einer antigenspezifischen Zytokinsekretion, die nach Restimulation der T-Zellen noch vor einer im 3HT-Memory-Spot® messbaren Proliferation einsetzt. Nach Stimulation mit einem Antigen kann die Immunantwort spezifischer Lymphozyten Borrelien-infizierter Patienten auf Einzelzellebene quantifiziert und somit eine einzelne reaktive Zelle nachgewiesen werden.

Die Vorteile des T-Cellspot®-Verfahrens sind eindeutig:

- 20- bis 200-fach sensitiver als ein ELISA-Test
- 1 reaktive Zelle unter 100.000 Lymphozyten detektierbar.



Der T-Cellspot Borrelien ist auch zur Kontrolle des Therapieverlaufes geeignet: Nach effektiver antibiotischer Behandlung und der Elimination des Erregers wird die messbare Lymphozytenantwort in Form der Sekretion von IFN- γ durch T-Zellen ca. vier bis sechs Wochen nach Therapie in der Regel negativ. Das T-Cellspot®-Ergebnis gibt somit Aufschluss über den Erfolg einer antibiotischen Therapie und die eventuell notwendige weitere Behandlungsdauer.



T-Cellspot® Borrelien Plus

Der T-Cellspot® Borrelien Plus vereint die Testmethode des T-Cellspot® Borrelien mit der des 3HT-Memory-Spot® Borrelien. Dies führt in Kombination mit serologischen Untersuchungen zur maximalen Sicherheit in der diagnostischen Aussage, v. a. in der Frühphase der Infektion.

Indikation für T-Cellspot® Borrelien:

- Verdacht auf Frischinfektion mit unklarer Serologie
- Differenzierung zwischen chronischer und akuter Infektion
- Therapiekontrolle nach Antibiotika-Behandlung



Tab. 2: Die Kombination des T-Cellspot® Borrelien mit dem 3HT-Memory-Spot® Borrelien nutzt die Stärken beider Methoden.

Untersuchung	T-Cellspot® Borrelien	3HT-Memory-Spot® Borrelien
frühestmögliche positive Reaktion	ca. 2–3 Wochen nach Infektion	ca. 2–3 Wochen nach Infektion
Methode	Nachweis der IFN-γ -Sekretion (geht der Proliferation voraus)	Nachweis der Zellproliferation
Nachweis antigenspezifischer reaktiver Lymphozyten	ja	ja
Unterscheidung aktiver bzw. älterer Infektion	ja	nein
Testdauer	24 Stunden	6-7 Tage
Kontrolle des Therapieerfolgs	etwa 4–6 Wochen nach erfolgter Antibiose	schwächer wegen verbleibender Memory-Zellen
Nachweis borrelienspezifischer Gedächtnis-T-Lymphozyten	nein	ja

Weitere Untersuchungsmethoden

CD 57 –

Marker zur Verlaufskontrolle der chronischen Borreliose

Bei chronischen Verläufen einer Borrelien-Infektion ist eine starke Antikörperreaktion in der serologischen Stufendiagnostik fast immer nachweisbar. Ein hoher Antikörper-Titer bleibt jedoch sehr häufig auch nach spontaner Ausheilung bzw. erfolgreicher antibiotischer Therapie über einen längeren Zeitraum erhalten („Seronarbe“). Deshalb ist es allein über die

serologische Stufendiagnostik nicht möglich, zwischen einer aktiven und einer chronischen Borrelien-Infektion bzw. einer Seronarbe zu unterscheiden.

Einzelne klinische Studien geben nun Hinweise darauf, dass chronische Borrelien-Infektionen durch Veränderungen in der zellulären Immunabwehr gekennzeichnet sind.

Während Normalgesunde und Patienten mit aktiver Borrelien-Infektion unauffällige Werte von CD57+-Lymphozyten (60-360 CD57+-Lymphozyten/ μ l Blut) aufweisen, zeigen Patienten mit chronischer Borreliose oder auch anderen chronischen Infektionen verminderte Werte von unter 60 CD57+-Lymphozyten/ μ l Blut. Somit kann eine verringerte Anzahl an CD57+-Lymphozyten ein Hinweis auf eine vorliegende chronische Borrelien-Infektion sein.

Auch zur Kontrolle des Therapieverlaufes kann eine Quantifizierung der CD57+-Lymphozyten-Population eingesetzt werden, da es unter erfolgreicher Therapie zu einem Wiederanstieg der CD57+-Lymphozyten kommt.

Direktnachweis über PCR (Polymerase-Ketten-Reaktion)

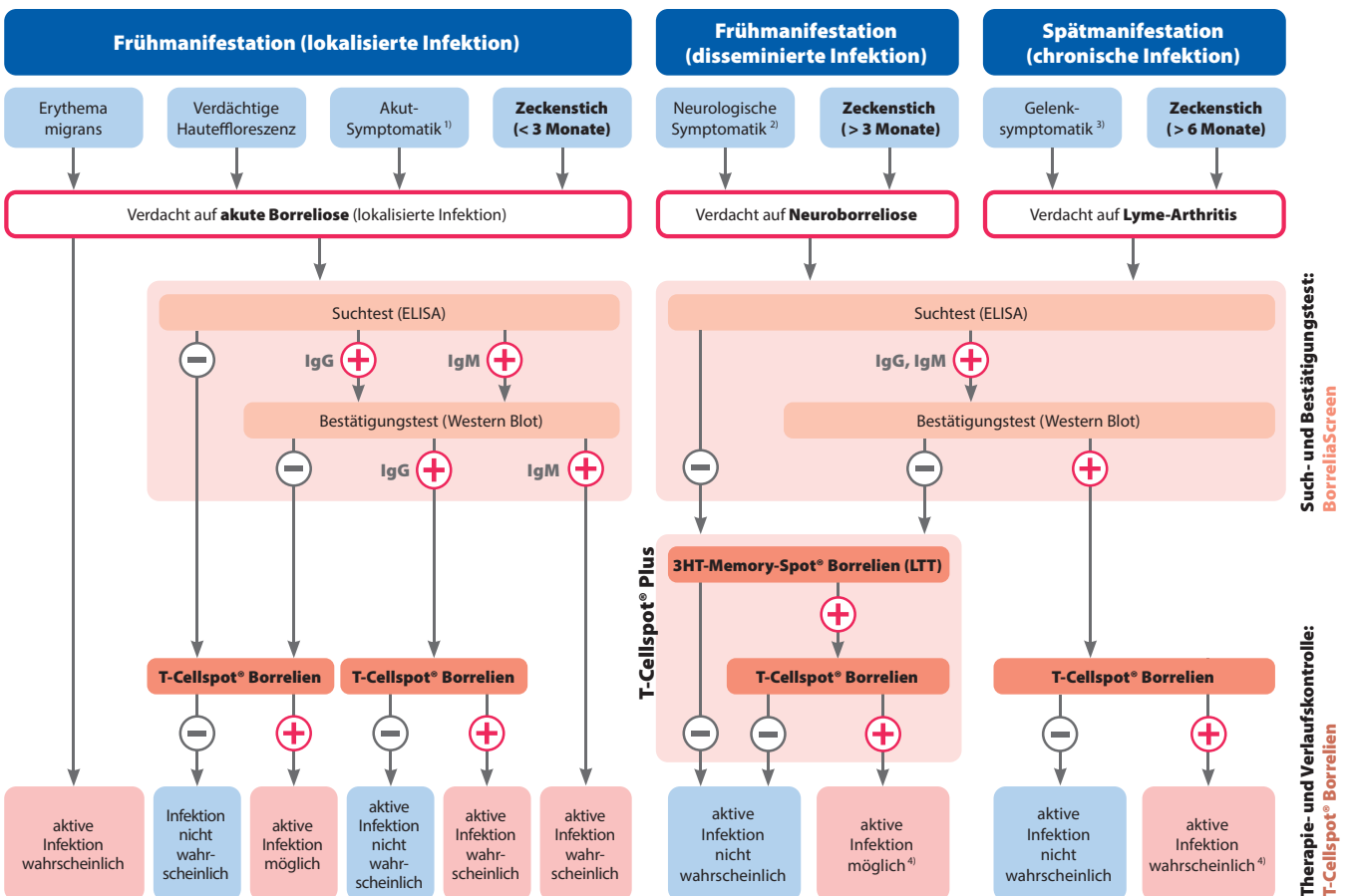
Borrelien-DNA kann mit molekulargenetischen Methoden (PCR: Polymerase-Ketten-Reaktion) sowohl in der Zecke selbst als auch in unterschiedlichen humanen Probenmaterialien nachgewiesen werden. Über den Direktnachweis kann schon die stechende Zecke daraufhin untersucht werden, ob sie Überträger von Borrelien ist.

Indikationen für den CD57-Test

- Verlaufskontrolle und Überprüfung der Therapieeffektivität bei klinisch gesicherter Borreliose mit chronischem Verlauf
- Bei unklarem serologischen Befund und Klinik kann der CD57-Test neben dem T-Cellspot® Borrelien einen Hinweis auf das Vorliegen einer chronischen Borreliose liefern.



Darüber hinaus kann der Erreger aus Liquor, Synovialflüssigkeit und Hautbiopsaten direkt nachgewiesen werden. Allerdings ist hierbei zu beachten, dass der negative Befund bei diesen Materialien das Vorliegen einer aktiven Infektion nicht ausschließt.



¹⁾ Systemische Beschwerden (grippeähnliche Symptome wie Fieber, Fatigue, Kopf- und Gliederschmerzen)

²⁾ Bannwarth-Syndrom (z. B. Nervenentzündung, Lähmungserscheinungen, Hirnhautentzündung)

³⁾ Gelenkschmerzen, Gelenkschwellung, Bewegungseinschränkung

⁴⁾ zur weiteren Bestätigung einer Neuroborreliose: Antikörperbestimmung im Liquor

Abb. 11: Diagnosepfad Erstinfektion Borrelien



Therapie

der Lyme-Borreliose

Grundsätzlich muss jede Manifestation der Lyme-Borreliose antibiotisch therapiert werden. Je früher therapiert wird, desto sicherer können Spätmanifestationen vermieden werden. Eine generelle prophylaktische Antibiotikagabe nach einem Zeckenstich wird jedoch nicht empfohlen.

Beim Auftreten der typischen klinischen Symptome wie Erythema migrans oder Neuroborreliose sollte frühzeitig mit der antibiotischen Therapie begonnen werden. Serologische Befunde sollten nicht abgewartet und die antibiotische Therapie auch bei negativem serologischen Befund fortgesetzt werden. Dosierung, Dauer, Antibiotikum und Art der Applikation richten sich aufgrund der Spannbreite der auftretenden klinischen Manifestationen nach dem klinischen Bild und dem Stadium der Erkrankung!

Kontrolle des Therapieerfolges

Generell sinken Antikörpertiter nach Antibiotikatherapie bei Frühmanifestationen rascher als bei Spätmanifestationen. Bei Spätmanifestationen können hohe Antikörpertiter sogar über Jahre hinweg persistieren. Aus diesem Grund können serologische Verlaufskontrollen nicht als zuverlässiges Kriterium für den Therapieerfolg herangezogen werden.

Hierzu ist der T-Cellspot® Borrelien hervorragend geeignet: Nach effektiver antibiotischer Behandlung wird der T-Cellspot® Borrelien ca. 4–6 Wochen nach Therapie in der Regel negativ. Das Ergebnis des T-Cellspot® Borrelien gibt somit einen Hinweis auf die Effektivität der antibiotischen Therapie und die eventuell notwendige weitere Behandlungsdauer.

Bei Kindern unter 8 Jahren sind Oralpenicilline oder Oralcephalosporine (Cefixim) oder Clarithromycin indiziert; bei Neuroborreliose hat sich die Behandlung mit Ceftriaxon i.v. etabliert. **In der Schwangerschaft** ist in allen Stadien immer Ceftriaxon i.v. anzuwenden.³

Beim Versagen einer Borrelien-spezifischen-Therapie sollte an die Möglichkeit einer Koinfektion mit Babesien oder Anaplasmen gedacht werden!





Erythema migrans					
Medikament	Amoxicillin	Doxycyclin	Penicillin V	Cefuroxim	Azithromycin
Applikationsform	oral	oral	oral	oral	oral
Dosierung pro Tag	3 x 500 mg (oder 2 x 1.000 mg)	2 x 100 mg (oder 1 x 200 mg)	3 x 1000 mg	2 x 500 mg	2 x 500 mg für 1d, danach 1 x 500 mg für 4 d
Therapiedauer	10–21 d	10–21 d	10–21 d	10–21 d	5 d

Neuroborreliose					
Medikament	Amoxicillin	Doxycyclin	Ceftriaxon	Cefotaxim	Penicillin G
Applikationsform	oral	oral	i.v.	i.v.	i.v.
Dosierung pro Tag	3 x 500–1.000 mg	2 x 100–200 mg	1 x 2.000 mg	3 x 2.000 mg	3 x 3.000 mg
Therapiedauer	14–30 d	10–30 d	14–30 d	10–30 d	10–30 d

Chronische Arthritis				
Medikament	Amoxicillin	Doxycyclin	Ceftriaxon	Cefotaxim
Applikationsform	oral	oral	i.v.	i.v.
Dosierung pro Tag	3 x 500–1.000 mg	2 x 100 mg	1 x 2.000 mg	3 x 2.000 mg
Therapiedauer	14–30 d	14–30 d	14–21 d	14–21 d

Tab. 2: Therapieempfehlung entsprechend der European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis (EUKALB). (Beipackzettel des Herstellers beachten!)

Koinfektionen

mit anderen Erregern

Anaplasmosen

Die durch Anaplasmen hervorgerufene humane granulozytäre Anaplasmosen (HGA), früher als Ehrlichiose bezeichnet, gewinnt unter der weiter fortschreitenden Ausbreitung von Zeckenübertragbaren Erkrankungen zunehmend an Bedeutung.

Anaplasmen sind gramnegative Bakterien, die zur Familie der Rickettsien gehören und obligat intrazellulär in Granulozyten leben.

Anaplasma phagocytophilum wurde 1940 als infektiöses Agens des „Zeckenfiebers“ bei Wiederkäuern entdeckt und ist in den USA, Kanada, Europa, Afrika und Asien weit verbreitet.

Insbesondere aus Nordamerika sind bereits viele Fälle von humaner Anaplasmosen bekannt geworden. In Europa wurde *A. phagocytophilum* 1996 erstmals beim Menschen nachgewiesen.

Infektion

Die Prävalenz der HGA in Europa ist unklar. In Deutschland wurden bisher nur wenige HGA-Infektionen bekannt, jedoch haben Untersuchungen von Zecken in Süddeutschland gezeigt, dass etwa 1,6–4,1 % der *Ixodes ricinus*-Zecken mit Anaplasmen infiziert sind. Da in den Niederlanden je nach Region sogar bis zu 16 % dieser Zeckenart von Anaplasmen befallen sind, ist zukünftig vermutlich mit einer weiteren Zunahme an HGA-Infektionen zu rechnen.

Aufgrund der unspezifischen Symptomatik einer HGA sowie vorliegender Seroprävalenzdaten wird angenommen, dass die Dunkelziffer nicht-diagnostizierter HGA Infektionen hoch ist: Bei seroepidemiologischen Untersuchungen in Europa wurden bei bis zu 1,5 % der Normalbevölkerung sowie bei 3,8–9,5 % in Risikopopulationen Antikörper gegen Anaplasmen festgestellt. In Deutschland liegt die Seroprävalenz zwischen 11,4–18 % in Risikokollektiven sowie zwischen 1,9–2,6 % in der Normalbevölkerung.

Aufgrund von Genanalysen wurden die früheren Arten *Ehrlichia phagocytophila*, *Ehrlichia equi* und das HGE-Agens zur neuen Art *Anaplasma phagocytophilum* zusammengefasst.



Anaplasmen und Borreliose:

Durch eine gleichzeitige Infektion mit Borrelien und Anaplasmen wird die Antikörperreaktion moduliert. Eine Koinfektion mit Anaplasmen verstärkt die Pathogenese der Lyme-Borreliose: Gemeinsam scheinen Anaplasmen und Borrelien die zelluläre Immunität zu unterdrücken, so dass sie sich weitgehend ungehemmt vermehren können. Mögliche Folge ist eine chronische oder schwere Verlaufsform der Lyme-Borreliose.

Babesien und Borreliose:

Eine Koinfektion mit Babesien und Borrelien scheint mit schwereren Verläufen der Lyme-Arthritis und einer höheren Erregerdichte assoziiert zu sein.

Klinik

Eine Infektion mit Anaplasmen äußert sich wenige Tage bis zu etwa 1 Woche nach dem Zeckstich durch grippeähnliche Symptome wie z. B. hohes Fieber, Kopf- und Muskelschmerzen.

Die Symptomatik dauert meist einige Tage an und kann selbstlimitierend sein. Bei etwa 50 % der Erkrankten ist eine Hospitalisierung erforderlich, da mit höherem Alter und bestimmten zusätzlichen (Grund-)Erkrankungen bzw. Immunsuppression vermehrt schwere oder sogar tödliche Krankheitsverläufe auftreten können.

Diagnostik

Zahlreiche mit einer HGA assoziierte Symptome können auch bei anderen Infektionen auftreten, die durch einen Zecken-

stich übertragen worden sind. Bei Fieber unklarer Ursache und hämatologischen Veränderungen wie Thrombopenie und Leukopenie sowie einer Erhöhung der Lebertransaminasen sollte jedoch die Differenzialdiagnose „HGA“ durch eine labormedizinische Abklärung erfolgen.

Therapie

Obwohl viele Anaplasmen-Infektionen folgenlos ausheilen, wird zur Therapie der HGA eine 10- bis 14-tägige Antibiose mit Doxycyclin, alternativ Rifampicin, empfohlen.

Derzeit sind drei humanpathogene Arten bekannt	
Erreger	Erkrankung
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	humane granulozytäre Anaplasmose (HGA)
<i>Ehrlichia/ Anaplasma chaffeensis</i>	humane monozytäre Ehrlichiose (HME)
<i>Ehrlichia ewingii</i>	

Tab. 3: Infektionen mit *E. chaffeensis* und *E. ewingii* sind aktuell auf die USA beschränkt.

Babesiose

Die Babesiose erlangt aufgrund steigender Inzidenz und dem Auftreten schwer verlaufender Krankheitsfälle in Amerika und Europa vermehrte Aufmerksamkeit.

Bisher spielte die Babesiose besonders in der Veterinärmedizin (bei Rindern und Hunden) eine Rolle. Aber auch humanpathogene Babesienarten werden von verschiedenen Zeckenarten auf den Menschen übertragen. Seit der ersten nachweislichen Babesien-Infektion beim Menschen im Jahre 1957 wurden in Europa etwa 30 Fälle mit humaner Babesiose beschrieben. Allerdings sind aus den USA in den vergangenen Jahren über 200 Fälle gemeldet worden.

Babesien sind intraerythrozytäre Parasiten und gehören zu den Sporozoa. In ihrem Wirt durchlaufen die Babesien einen speziellen, malariaähnlichen Vermehrungszyklus.

Infektion

Neben einer Infektion durch einen Zeckenstich sind in seltenen Fällen auch Babesien-Übertragungen durch infiziertes Blut oder eine perinatale Transmission möglich. In Europa sind die humanpathogenen Arten *B. divergens* und *B. microti*

krankheitsrelevant. Trotz der seither nur etwa 30 gemeldeten Fälle an humaner Babesiose in Europa wird von einer deutlich höheren Dunkelziffer ausgegangen – schließlich sind etwa 1% der Zecken von Babesien befallen. In einer deutschen Studie zeigen sich Seroprävalenzen für *B. microti* von 5,4% und für *B. divergens* von 3,6%. Die Seroprävalenz in der Risikogruppe von süddeutschen Waldarbeitern liegt mit 13,9% sogar noch deutlich höher.

Klinik

Babesien lösen eine Malaria-ähnliche Infektion aus, die sich durch Fieber und Anämie sowie eine Splenomegalie äußern kann.

Etwa 5 Tage bis zu 9 Wochen nach Infektion zeigen die Patienten erste Symptome. Diese reichen von einem Schwächegefühl, Fieber, Kopfschmerzen oder Arthralgien bis hin zu Bauchschmerzen und trockenem Husten. Meistens jedoch verlaufen die Infektionen subklinisch und heilen trotz manchmal protrahiertem Verlauf in der Regel komplikationslos aus.

Infektionen mit *B. divergens* betreffen vorwiegend splenektomierte Patienten, bei denen sich diese allerdings fast immer zu lebensbedrohlichen medizinischen Notfällen mit einer Mortalitätsrate von 50% entwickeln. Weitere Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der Babesieninfektion sind neben einer vorliegenden Immunsuppression auch HIV-Erkrankung, erfolgte Organtransplantation sowie ein höheres Lebensalter. Allerdings deuten Berichte aus den USA darauf hin, dass *B. microti* auch bei Individuen mit intaktem Immunsystem eine schwere humane Babesiose auslösen kann.

Diagnostik

Bei Fieber unklarer Ursache und hämatologischen Veränderungen wie Thrombopenie und/oder Anämie sollte die biochemische Abklärung einer Hämoglobinurie erfolgen. Für eine gesicherte Differenzialdiagnose muss eine labormedizinische Abklärung durchgeführt werden (siehe unten).

Therapie

Zur Therapie der humanen Babesiose wird eine 7–10-tägige Kombinationstherapie mit Chinin und Clindamycin empfohlen. Alternativ ist eine Behandlung mit Atovaquon und Azithromycin möglich. Bei hoher Parasitämie kann eine Blutaus-tauschtransfusion indiziert sein. Um einen fulminanten Verlauf zu verhindern, wird angeraten auch Babesiose-Patienten ohne Symptomatik präventiv zu behandeln.

Empfohlene Diagnostik zur Abklärung einer Anaplasrose und Babesiose

Serologischer Nachweis – IFT

Der indirekte Immunfluoreszenz-Antikörper-Nachweis (IFT) auf IgG- und IgM-Antikörper ist das übliche Testverfahren für den indirekten Erregernachweis im Patientenserum.

Diese serologische Untersuchung findet bei unklaren Verdachtsfällen einer Anaplasrose und Babesiose Anwendung und ist ab der 2. Krankheitswoche indiziert. Der serologische Nachweis ist sinnvoll bei Patienten mit niedriger oder chronischer Parasitämie sowie larviertem Verlauf.

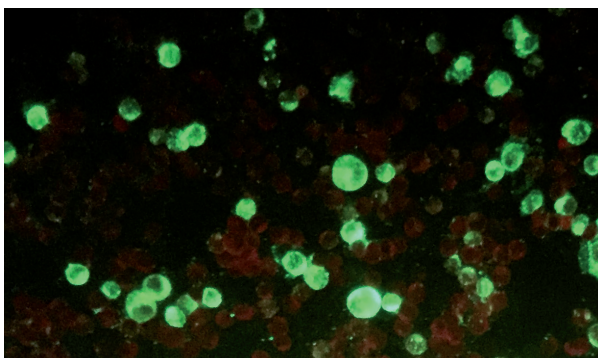


Abb. 12: Indirekter Immunfluoreszenz-Test (IFT) zum Nachweis spezifischer Antikörper gegen *Anaplasma phagocytophilum*. (mit freundlicher Genehmigung von Focus Diagnostics)

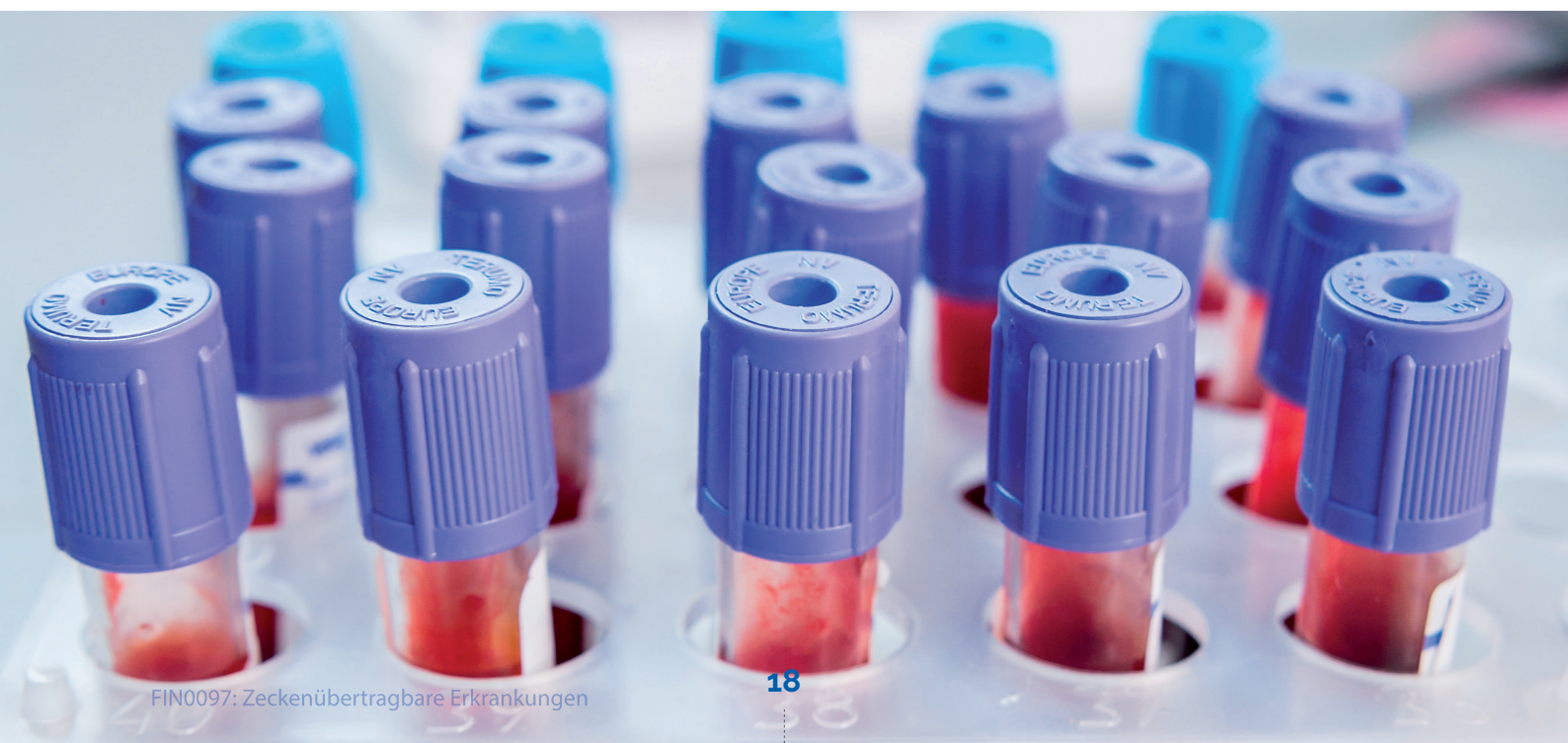
Erregernachweis im Blutausstrich

Der Blutausstrich dient dem direkten Nachweis von Anaplasmen bzw. Babesien. Hierbei ist zu beachten, dass in der Frühphase des Krankheitsverlaufes oder bei einer geringen Parasitämie – wie z.B. bei milden Verläufen sowie immunkompetenten Patienten – kein Erregernachweis möglich sein kann.

Anaplasmen leben intrazellulär in den Leukozyten und sind als Morula-ähnliche Strukturen im Giemsa-gefärbten Blutausstrich sichtbar.

Molekularbiologischer Nachweis (PCR)

In der akuten Phase einer Anaplasmen- bzw. Babesien-Infektion kommt dem molekularbiologischen Direktnachweis des Erregers eine große Bedeutung zu. Entsprechende diagnostische Tests stehen nur in Speziallaboratorien zur Verfügung. Allerdings können bereits die Zecken selbst auf die Anwesenheit von Anaplasmen oder Babesien untersucht werden, um das Risiko einer Infektion einzuschätzen. Hierfür bietet die GANZIMMUN Diagnostics die sogenannte Zecken-PCR an. Diese schließt die diagnostische Lücke, die zwischen dem Zeckenstich und dem Erregernachweis im Patienten entsteht und ermöglicht damit die frühe Einleitung einer adäquaten Therapie.



Die FSME (Frühsommer-Meningoenzephalitis) ist in Europa die neben der Borreliose zweitwichtigste durch Zecken übertragene Erkrankung des Menschen. Aufgrund der steigenden Anzahl infizierter Personen kommt der meldepflichtigen FSME-Infektion eine starke gesundheitsökonomische Bedeutung zu: Während im Zeitraum von 2001–2004 durchschnittlich 262 Erkrankungen pro Jahr gemeldet wurden, stieg die Anzahl infizierter Personen im Jahr 2018 auf 583 bzw. im Jahr 2019 auf 444 Fälle an. Die Dunkelziffer liegt vermutlich deutlich höher.

Die FSME tritt in so genannten Risikogebieten vermehrt auf. Diese besonders gefährdeten Regionen beschränken sich in Deutschland auf Teile von Baden-Württemberg, Süd- und Mittelhessen sowie Bayern. Zudem gehören der Landkreis Birkenfeld in Rheinland-Pfalz, das südöstliche Saarland, das südöstliche Thüringen, der Süden und Osten von Sachsen sowie das westliche Niedersachsen zu den betroffenen Gebieten.

Infektion und Klinik

Etwa 0,1–5% der Zecken sind mit FSME-Viren infiziert. Bei einem Zeckenstich wird das FSME-Virus aus den Speicheldrüsen der Zecken auf den Wirt (Kleinsäuger, Insektivore, Menschen) übertragen.

Die Inkubationszeit beträgt in der Regel 1–2 Wochen, selten bis zu 4 Wochen. Bei etwa 70% der Infizierten verläuft die Infektion inapparent, 10–30% der Infizierten durchlaufen eine klinische FSME mit Beteiligung des Zentralnervensystems. Betroffene zeigen grippeähnliche, unspezifische Symptome wie Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, die nach einigen Tagen wieder abklingen. In der Regel erfolgt eine spontane Ausheilung der Infektion.

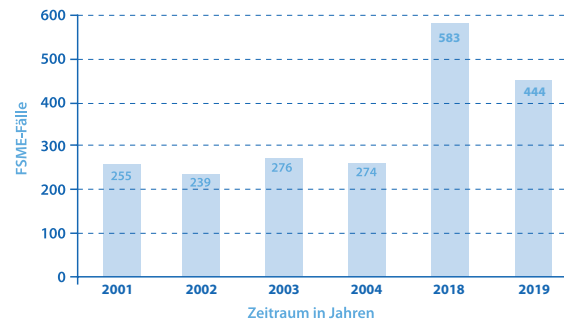


Abb. 13: Meldepflichtige FSME-Fälle 2001-2004 sowie 2018-2019⁴

Allerdings geht bei etwa 10–30% dieser Patienten mit unklarem Beschwerdebild die Infektion nach einem etwa einwöchigen symptomlosen Intervall in eine Erkrankungsphase mit ZNS-Beteiligung über. Diese ist mit schwerem Krankheitsgefühl, hohem Fieber und neurologischen Symptomen assoziiert. Hier zeigen sich die Infektionen meistens in einer aseptischen Meningitis oder Meningoenzephalitis, selten in einer Meningoenzephalomyelitis oder -radikulitis. In Mitteleuropa versterben etwa 1–2% der Patienten an dieser Enzephalitis, bei 10–30% verbleiben Restschäden wie z. B. Paresen oder Anfallsleiden. Eine überstandene Erkrankung bewirkt eine lebenslange Immunität.

Nur etwa 1–2% aller FSME-Infektionen zeigen einen schwerwiegenden Verlauf. Da jedoch keine spezifische virale Therapie existiert und die Patienten nur symptomatisch therapierbar sind, wird vom Robert-Koch-Institut eine FSME-Impfung bei Personen empfohlen, die sich in Risikogebieten dauerhaft oder vorübergehend (z. B. in den Ferien) aufhalten.

Zeckenstich-assoziierte Infektionen	Erreger	Neuerkrankungen/Jahr in Deutschland (2018)
Lyme-Borreliose	<i>B. burgdorferi sensu lato</i>	> 100.000
Frühsommermeningoenzephalitis	FSME-Virus	583

Tab. 4: Neuerkrankungen an Lyme-Borreliose⁵ und FSME⁶ in Deutschland. Diese zeigen, dass die Borrelien-Infektionen deutlich die FSME-Infektionen übersteigen.

Diagnostik

Zur Diagnose der FSME muss die klinische Symptomatik, die Anamnese einer möglichen Exposition in einem FSME Risikogebiet und die labormedizinische Diagnostik herangezogen werden.

Die spezifische Diagnose beruht in erster Linie auf dem Nachweis FSME-spezifischer IgM- und IgG-Antikörper im Serum oder Liquor. Die Antikörper sind während der ersten Krankheitsphase im Serum häufig noch negativ, steigen mit Beginn der zweiten Krankheitsphase jedoch stark an.

Auch die Zecke, die während des Stiches von der Hautoberfläche isoliert werden konnte, kann mit Hilfe molekulargenetischer Methoden daraufhin untersucht werden, ob sie die krankheitsverursachenden FSME-Viren überhaupt in sich trägt und somit als Vektor in Betracht kommt.

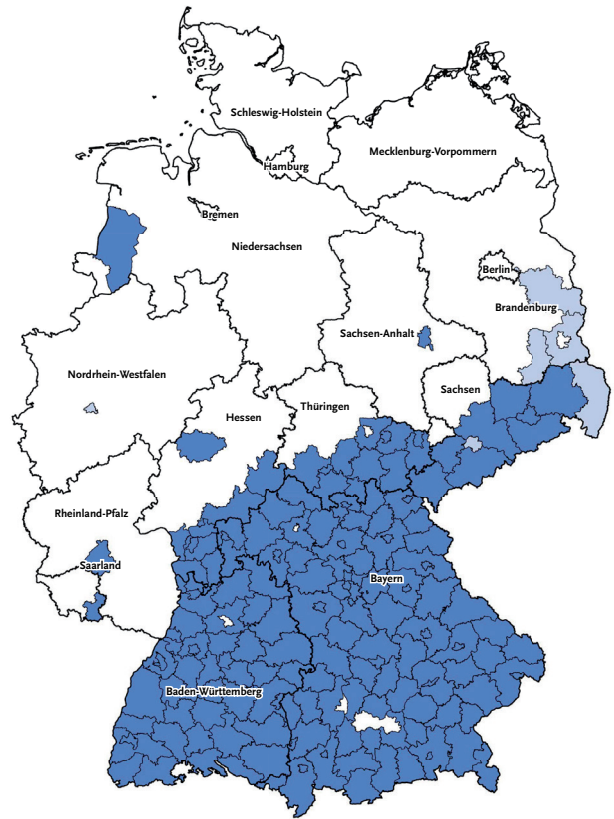




Abb. 14: FSME-Risikogebiete nach Robert-Koch-Institut (Stand: Januar 2022)⁷

Labordiagnostik

Zeckenübertragbarer Erkrankungen

Nachweise aus Patientenproben		
Untersuchung	Material	Besonderheiten
ELISA	Serum	keine
Westernblot	Serum	keine
T-Cellspot® Borrelien	3x Heparin	Express-Versand 
3HT-Memory-Spot® Borrelien	2x Heparin	Express-Versand 
T-Cellspot® Borrelien Plus	4x Heparin	Express-Versand 
PCR	Hautbiopsie, Gelenk-Punktat, Signoria-Biopsie, Liquor	keine

Nachweise aus der Zecke		
Untersuchung	Material	Besonderheiten
Borrelien	Zecke	keine
Anaplasmen	Zecke	keine
Babesien	Zecke	keine
FSME	Zecke	keine

Literatur

1 Thomas, L. (2022) *Labor und Diagnose* (4. Aufl.), Th-Books Verl.-Ges.

2 Schulte-Spechtel, U. et al. (2003) Significant improvement of the recombinant *Borrelia*-specific immunoglobulin G immunoblot test by addition of VlsE and a DbpA homologue derived from *Borrelia garinii* for diagnosis of early neuroborreliosis. *Journal of clinical microbiology* 41(3):1299–1303.

3 Stille, W. et al. (2006) *Antibiotika-Therapie: Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung* (11. Aufl.), Schattauer.

4 Robert Koch-Institut (RKI) (2019) *Epidemiologisches Bulletin des Robert Koch-Instituts Ausgabe 7/2019: FSME: Risikogebiete in Deutschland* (Stand: Januar 2019).

5 Robert Koch-Institut (RKI) (2019) *Epidemiologisches Bulletin 17/2019: RKI-Ratgeber Lyme-Borreliose*.

6 Enkelmann, J. et al. (2018) Incidence of notified Lyme borreliosis in Germany, 2013–2017. *Scientific reports* 81:14976.

7 Robert Koch-Institut (RKI) (2022) *Epidemiologisches Bulletin 9/2022: FSME-Risikogebiete in Deutschland*.

Koinfektionen

Hunfeld, K.-P. et al. (2002) Seroprevalence of *Babesia* infections in humans exposed to ticks in midwestern Germany. *Journal of clinical microbiology* 40(7):2431–2436.

Krause, P.J. et al. (2002) Disease-specific diagnosis of coinfecting tickborne zoonoses: babesiosis, human granulocytic ehrlichiosis, and Lyme disease. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 34(9):1184–1191.

Thomas, V. et al. (2001) Coinfection with *Borrelia burgdorferi* and the agent of human granulocytic ehrlichiosis alters murine immune responses, pathogen burden, and severity of Lyme arthritis. *Infection and immunity* 69(5):3359–3371.

Anaplasmose

Baumgarten, B.U. et al. (2000) Ehrlichien. *Deutsches Ärzteblatt* 97(38):A2456-A2462.

Brouqui, P. et al. (1995) Human granulocytic ehrlichiosis in Europe. *Lancet* (London, England) 346(8977):782–783.

Fingerle, V. et al. (1997) Human granulocytic ehrlichiosis in southern Germany: increased seroprevalence in high-risk groups. *Journal of clinical microbiology* 35(12):3244–3247.

Fingerle, V. et al. (1999) Epidemiological aspects of human granulocytic Ehrlichiosis in southern Germany. *Wiener klinische Wochenschrift* 11122-23:1000–1004.

Fingerle, V. et al. (1999) Coexistence of ehrlichiae of the phagocytophilia group with *Borrelia burgdorferi* in *Ixodes ricinus* from Southern Germany. *Med. Microbiol. Immunol.* 188(3):145–149.

Wielinga, P.R. et al. (2006) Longitudinal analysis of tick densities and *Borrelia*, *Anaplasma*, and *Ehrlichia* infections of *Ixodes ricinus* ticks in different habitat areas in The Netherlands. *Applied and environmental microbiology* 72(12):7594–7601.

Babesiose

Homer, M.J. et al. (2000) Babesiosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 13(3):451–469.

Borreliose

Nadelman, R.B. und Wormser, G.P. (1998) Lyme borreliosis. *The Lancet* 352(9127):557–565.

Wilske, B. et al. (2007) MiQ12 Lyme-Borreliose. In *MiQ: Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik* (Podbielski, A. et al., eds), Urban & Fischer Verlag GmbH & Co. KG.

FSME

Hellenbrand, W. und Poggensee, G. (2007) Zecken auf dem Vormarsch: Borreliose und FSME im Gepäck. *Berliner Ärzte* 5:14–21.

Plettenberg, A. et al. (2007) Borreliose und andere durch Zecken übertragene Infektionen – Ein Update. *Hamb. Arztebl.* 7-8:356–361.

Süss, J. und Schrader, C. (2004) Durch Zecken übertragene humanpathogene und bisher als apathogen geltende Mikroorganismen in Europa. Teil I: Zecken und Viren. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 47(4):392–404.

3HT-Memory-Spot®

Baehr, V. von et al. (2001) Improving the in vitro antigen specific T cell proliferation assay: the use of interferon- α to elicit antigen specific stimulation and decrease bystander proliferation. *J. Immunol. Methods* 2511-2:63–71.

Baehr, V. von et al. (2012) The lymphocyte transformation test for borrelia detects active lyme borreliosis and verifies effective antibiotic treatment. *The open neurology journal* 6:104–112.

Bauer, Y. et al. (2001) Prominent T cell response to a selectively in vivo expressed *Borrelia burgdorferi* outer surface protein (pG) in patients with Lyme disease. *Eur. J. Immunol.* 31(3):767–776.

Dressler, F. et al. (1991) The T-cell proliferative assay in the diagnosis of Lyme disease. *Annals of internal medicine* 115(7):533–539.

Krause, A. et al. (1991) T cell proliferation induced by *Borrelia burgdorferi* in patients with Lyme borreliosis. Autologous serum required for optimum stimulation. *Arthritis and rheumatism* 34(4):393–402.

CD57

Stricker, R.B. und Winger, E.E. (2001) Decreased CD57 lymphocyte subset in patients with chronic Lyme disease. *Immunol. Lett.* 761:43–48.

Ansprechpartner

Bei der GANZIMMUN Diagnostics sind Sie gut beraten!

Ihre persönlichen Ansprechpartner zu allen Fragen:



Kundenbetreuung

bei Fragen zu Service, Befund, (Express-)Versand etc.

Tel. +49 6131 7205-0

Fax +49 6131 7205-100

info@ganzimmun.de



Wissenschaftlicher Außendienst

fordern Sie Ihre persönliche Betreuung an unter

Tel. +49 6131 7205-0



GANZIMMUN-Akademie

bei Fragen rund um unsere Fachfortbildungen

Tel. +49 6131 7205-277

Fax +49 6131 7205-50277

seminar@ganzimmun.de



Buchhaltung

bei Fragen zur Abrechnung von Privatpatienten

Tel. +49 6131 7205-132

bei Fragen zur Abrechnung von Kassenleistungen

Tel. +49 6131 7205-178

buchhaltung@ganzimmun.de



Bestellung von kostenlosen Probennahme- und Versandmaterialien

Tel. +49 6131 7205-201

Fax +49 6131 7205-50208

bestellung@ganzimmun.de



GANZIMMUN Diagnostics ist ein humanmedizinisches Labor in Mainz, das seit Unternehmensgründung im Jahre 1998 stetig expandiert.

Durch eine hochmoderne technische Ausstattung in den Bereichen LC/MS, Zellkulturlabor, Next-Generation-Sequenzierung u.v.m. profitieren unsere internationalen Kunden von einem innovativen Dienstleistungsspektrum – von der klinisch-chemischen Diagnostik, Mikrobiologie, Molekularbiologie, Endokrinologie, Orthomolekularen bis hin zur spezialisierten Immundiagnostik.

Auch modernste technische Optionen der Befundübermittlung und einzigartige Service-Tools wie das selbstentwickelte Labormanagementsystem 2D-connect® und die GANZIMMUN-Akademie stehen unseren Einsendern zur Verfügung.

Impressum

Herausgeber
GANZIMMUN Diagnostics GmbH
Hans-Böckler-Str. 109
55128 Mainz

Tel. +49 6131 7205-0
Fax +49 6131 7205-100
www.ganzimmun.de
info@ganzimmun.de

Ärztlicher Leiter
Dr. med. Patrik Zickgraf

Bildnachweis
Shutterstock, Adobe Stock

Autoren
Dr. Andreas Dörrschuck
Dr. Sonja Kock
Dr. Andrea Lennerz
Sabine Hein-Marchlowitz
PD Dr. Stephan Sudowe



Unsere Webauftritte
Besuchen Sie uns

