

# Borrelien Immuntoleranztest (ITT®)

Dipl. Biol. Wolfgang Mayer

## Einleitung

In einem spektakulären Selbstversuch zeigten deutsche Dermatologen in den fünfziger Jahren, dass ein seit dem Altertum bekanntes, mit Zeckenstichen assoziiertes Beschwerdebild (Rückfallfieber) eine Infektionskrankheit darstellt. Der endgültige Beweis gelang Willi Burgdorfer dann erst 1983 mit der Anzucht des nach ihm benannten Bakteriums „*Borrelia burgdorferi*“ aus dem Mitteldarm einer Zecke. Die international anerkannte Bezeichnung „LYME-BORRELIOSE“ geht auf ein gehäuftes Auftreten von Arthritis bei Kindern in der Stadt Lyme im US-Bundesstaat Connecticut zurück.

Die Borreliose ist weltweit verbreitet und stellt in Europa derzeit die häufigste durch Arthropoden übertragene Infektionskrankheit beim Menschen dar. In Deutschland treten 20 000 bis 30 000 gesicherte Borrelieninfektionen pro Jahr auf, dagegen nur ca. 300 Fälle der auch von Zecken übertragenen Viruserkrankung Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME). In Mitteleuropa liegt der durchschnittliche Anteil an seropositiven Personen in der Bevölkerung zwischen 10 und 20 %, bei zeckenexponierten Personen (Waldarbeiter, Förster, Angler, Outdoor-Aktivisten) bei bis zu 40 %. Für die Durchseuchung der Zecken mit Borrelien existieren Angaben von bis zu 40 %. Im Gegensatz zu FSME sind keine Epidemiegebiete eingrenzbar, jede Zecke kann Überträger sein.

## Symptome

Bei einer Infektion mit Borrelien kann es zu unterschiedlichsten klinischen Verläufen kommen: Im Idealfall führt die Infektion, die häufig an einer sich ausdehnenden Rötung um die Einstichstelle (Erythema migrans) erkennbar ist, zu einer starken Primärreaktion des Immunsystems mit resultierender Erregerelimination. Die Symptome dieser sogenannten Phase I ähneln denen eines grippalen Infektes (Fieber, Mattigkeit, Abgeschlagenheit). In manchen Fällen kann die Primärreaktion der Immunabwehr aber die Ausbreitung der Bakterien im Körper nicht verhindern, es kommt zur Chronifizierung der Infektion (Phase II und Phase III). Je nach Lokalisation der Borrelien im Körper entstehen organspezifische Beschwerdebilder mit Entzündungen in den betroffenen Organen, z. B. bei einer Manifestation im Nervengewebe die sogenannte Neuroborreliose oder bei Manifestation in den Gelenken die sogenannte Lyme-Arthritis. Problematisch erweist sich häufig Jahre nach dem eigentlichen Zeckenstich die Diagnose solcher chronischer Beschwerdebilder als verschleppte Borrelieninfektion.

## Diagnostik

Die klassische Diagnostik umfasst die **Bestimmung borrelienspezifischer Antikörper (IgG, IgM)** im Blut der Patienten. Damit kann in vielen Fällen eine frische Infektion bestätigt werden. Bei der Fragestellung „chronisch aktive Infektion?“ dagegen liefert die Serologie oft keine klare Antwort. In diesen fraglichen Fällen bietet die spezielle Immundiagnostik heute die Möglichkeit der **Bestimmung der borrelienspezifischen T-Zell-Antwort** als Marker einer aktiven Infektion.

## Immuntoleranztest

Der Test beruht auf einer Primärkultivierung der lymphozytären Zellen des peripheren Blutes, die mit Antigenen der Borrelienstämme *Sensu Stricto*, *Garinii* und *Afzelii* konfrontiert werden. Als Negativkontrolle dient eine Kultur ohne Zugabe von Antigenen. Nach definierter Zeit werden die von den Zellen freigesetzten Immunbotenstoffe in den Kulturen bestimmt. Anhand des Botenstoffmusters in der Kultur kann abgeleitet werden, ob und welche Art von Reaktion des Immunsystems auf Borrelien vorliegt.



### Dadurch wird eine Differenzierung möglich zwischen

- keiner Infektion
- klinisch stummer Immunisierung
- klinisch relevanter aktiver Infektion

Der Test bietet sich aufgrund dieser differenzierten Aussage gerade bei Verdacht auf chronische Verlaufsformen und unklarem/negativem serologischen Befund an.

### Testdauer

Der Test dauert wenige Tage, in der Regel erhält der Auftraggeber innerhalb von 1-2 Wochen nach Einsendung den ausführlichen Testbericht.

### Testkits

Testkits mit Blutabnahme- und Versandmaterial erhalten Sie telefonisch oder per E-Mail unter unserer Adresse.

### Beispiel Testbericht ITT-Borrelien

T-Zellfunktion				
ITT Borrelien				
ITT Kultur basal				
ITT Kultur IL-2	0,0	pg/ml	< 3	
ITT basal IFN-gamma	4,2	pg/ml	< 3	
ITT basal IL-10	0,1	pg/ml	< 3	
ITT Borrelien Lysate				
ITT Borrelien Lysate IL2	53,9	pg/ml	< 2	
ITT Borrelien Lysate IFN	9,0	pg/ml	< 200	
ITT Borrelien Lysate IL10	30,5	pg/ml	< 250	
Borrelia OSP				
OSP IL-2	92,8	pg/ml	< 1	
OSP IFN-gamma	5,1	pg/ml	< 50	
OSP IL-10	2,6	pg/ml	< 50	
ITTB PWM- Kontrolle				
Kontrolle IL-2	271,8	pg/ml	> 100	
Kontrolle IFN-gamma	302,5	pg/ml	> 200	
Kontrolle IL-10	15,5	pg/ml	> 50	

### Erläuterung

Im ITT gegenüber den Borrelienlysaten als auch gegenüber dem hochspezifischen Borrelienantigen OSP eine massiv erhöhte Interleukin-2-Sekretion verglichen mit dem basalen Wert. Dies spricht für eine Präsenz von Borrelien-spezifischen Gedächtniszellen in der peripheren Zirkulation und damit für eine akute/chronisch aktive Borrelieninfektion.

### Literatur

RKI: Bedeutung von Zytokinbestimmungen in der Umweltmedizinischen Praxis

Meredith, Miller: Immunotoxicology Testing in Vitro, aus In vitro methods in pharmaceutical research, academic press 1997.

Dean, Hincks, Luster, Gerberick, Neumann, Hastings: Safety evaluation and risk assessment using immunotoxicology methods, Int J Toxicology, 17: 277-296, 1998.

Diterich I., Harter L., Hassler D., Wendel A., Hartung T.: Modulation of cytokine release in ex vivo-stimulated blood from borreliosis patients. Infect Immun. 2001 Feb;69(2):687-94.

Jansky L., Reymanova P., Kopecky J.: Dynamics of cytokine production in human peripheral blood mononuclear cells stimulated by LPS or infected by Borrelia. Physiol Res. 2003;52(6):593-8.

Widhe M., Jarefors S., Ekerfelt C., Vrethem M., Bergstrom S., Forsberg P., Ernerudh J.: Borrelia-specific interferon-gamma and interleukin-4 secretion in cerebrospinal fluid and blood during Lyme borreliosis in humans: association with clinical outcome. J Infect Dis. 2004 May 15;189(10):1881-91. Epub 2004 Apr 26.