

Lyme-Borreliose Moderne Labordiagnostik

Prof. Dr. med. MSc. Matthias Willmann



Inhalt

Grundlagen und Epidemiologie der Borreliose	3
Klinisches Erscheinungsbild der Lyme-Borreliose	3
Stadium I	
Stadium II4	
Stadium III	
Post-Treatment Lyme Disease Syndrome (PTLDS)	
Labordiagnostische Methoden zum Borrelien-Nachweis	5
Direkte Nachweisverfahren	
Indirekte Nachweisverfahren 5	
- Serologische Nachweisverfahren 6	
– Zelluläre Nachweisverfahren	
Spezialuntersuchungsverfahren	
- Spezialdiagnostik bei Neuroborreliose	
- CD57+ Natürliche Killerzellen 8	
Diagnostische Algorithmen zum Borrelien-Nachweis	8
Diagnose einer akuten Borreliose (lokalisierte Form) 8	
Diagnose von disseminierten und späte Manifestationen der Borreliose	
IGRA-Verlaufskontrolle bei PTLDS mit Verdacht einer Borrelien-Reaktivierung11	
Literaturverzeichnis	

Grundlagen und Epidemiologie der Borreliose

Die Lyme-Borreliose ist die häufigste durch Zecken übertragene Krankheit in Deutschland mit geschätzten 60.000 bis 200.000 Neuerkrankungen pro Jahr (1) (2). Diese häufige Infektionskrankheit ist seit einiger Zeit bekannt und gehört zur Routine im deutschen Gesundheitswesen. Dem Mediziner und Mikrobiologen Willy Burgdorfer gelang es 1982, Borrelien aus Zecken anzuzüchten (3). Wenig später wurden Borrelien als Erreger der Lyme-Krankheit nachgewiesen. Borrelien sind spiralförmige Bakterien aus der Familie der Spirochaetaceae. Zu den Erregern der humanen Lyme-Borreliose gehören in Deutschland Borrelia burgdorferi, B. garinii, B. bavariensis, B. afzelii und B. spielmanii. Borrelien werden nicht von Mensch zu Mensch, sondern ausschließlich durch Schildzecken (Ixodes-Arten) auf den Menschen übertragen (Abbildung 1). Die Übertragung erfolgt bei der Blutmahlzeit, wobei die Übertragungswahrscheinlichkeit mit der Dauer des Saugaktes zunimmt. Für eine erfolgreiche Übertragung ist eine Mindestsaugdauer von vermutlich 24 Stunden erforderlich, was auch erklärt, warum nur etwa jeder 100. bis 1000. Zeckenstich zu einer Infektion führt (4). Da Zecken erst nach dem Erwachen aus der Winterstarre auf Wirtssuche gehen, infizieren sich die meisten Patienten zwischen Ende April und Ende September. In diesem Zeitraum treten daher auch die meisten akuten Borreliose-Verdachtsfälle auf, während die späteren Krankheitsstadien dieser Saisonalität nicht folgen und über das ganze Jahr verteilt sind (5).

Abbildung 1: Schildzecke Erythema migrans

Klinisches Erscheinungsbild der Lyme-Borreliose

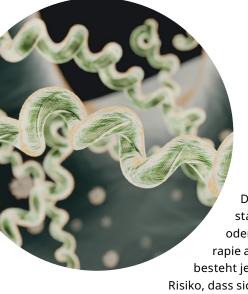
Die klinischen Symptome und der Verlauf der Lyme-Borreliose sind sehr variabel. Typischerweise wird die Erkrankung in drei Stadien eingeteilt, wobei die Stadien I und II den Frühmanifestationen entsprechen, während das Stadium III die Spätmanifestationen umfasst. Nicht jeder Patient muss alle drei Stadien durchlaufen. Vielmehr kann die Erkrankung in jedem Stadium erstmals symptomatisch werden, so dass die Inkubationszeit von wenigen Tagen bis zu mehreren Jahren betragen kann ^{(4) (1)}.

Stadium I

Einige Tage bis Wochen nach dem Zeckenstich können die ersten Symptome auftreten. Dies geschieht in der Regel an der Haut, wo das Leitsymptom des ersten Krankheitsstadiums sichtbar wird: das Erythema migrans (EM). Dabei handelt es sich um eine sich ringförmig um die Eintrittsstelle ausbreitende Hautrötung, die oft mit einer geröteten zentralen Schwellung einhergeht (Abbildung 2). Daneben treten häufig unspezifische Symptome wie Kopf- und Gliederschmerzen, Lymphknotenschwellungen und Fieber auf.



Abbildung 2: Erythema migrans



Dieses erste Krankheitsstadium kann spontan oder unter Antibiotikatherapie abheilen. Unbehandelt besteht jedoch ein erhöhtes Risiko, dass sich die Erkrankung bei

Persistenz des Erregers generalisiert und in die Stadien II oder III übergeht. Dies verdeutlicht die große Wichtigkeit einer sicheren Diagnosestellung im frühen Krankheitsstadium, wobei die damit assoziierten Fallstricke in den späteren Kapiteln abgehandelt werden (6) (7).

Stadium II

Nach einer unbemerkten Infektion oder einem asymptomatischen Stadium I können sich die Borrelien nach einigen Wochen bis Monaten über die Blutbahn im gesamten Organismus ausbreiten. Typischerweise sind Haut, Nervensystem und Gelenke betroffen.

Die Haut weist häufig multiple Erythema migrans-Läsionen auf. Die Neuroborreliose (Bannwarth-Syndrom) äußert sich primär durch brennende, oft nächtliche Schmerzen (Meningoradikulitis). Typisch sind auch periphere Neuropathien mit Hirnnervenlähmungen (v. a. N. facialis), begleitet durch Sensibilitätsstörungen. Möglich ist auch der Befall eines oder mehrerer Gelenke mit Schmerzen und Schwellungen (Lyme-Arthritis). Seltener sind Entzündungen der Augen (Uveitis) oder des Herzens (Myokarditis).

Stadium III

Spätmanifestationen der Lyme-Borreliose treten oft erst Monate bis Jahre nach der Infektion auf. Manifestationen sind sowohl die chronische Arthritis als auch die chronische Neuroborreliose (v. a. Polyneuropathien). Ein typisches Symptom des Spätstadiums ist die Acrodermatitis chronica atrophicans mit Verdünnung und blauroter Verfärbung der Haut.

Post-Treatment Lyme Disease Syndrome (PTLDS)

Von dem oben dargestellten Krankheitsbild der Lyme-Borreliose mit disseminierten und chronischen Verlaufsformen ist das Post-Treatment Lyme Disease Syndrome (PTLDS) abzugrenzen. Das PTLDS geht von der Beobachtung aus, dass sich 10–20% der Borreliosepatienten trotz adäquater Antibiotikatherapie nicht vollständig erholen (8). Die typischen Symptome beginnen ca. 6 Monate nach der Behandlung, können jahrzehntelang persistieren und ähneln dem in der Literatur sehr gut beschriebenen Krankheitsbild der ME/CFS (Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Fatigue Syndrom). Erschöpfungszustände, Schlafstörungen und Fibromyalgie stehen im Vordergrund (9).

Ob es sich beim PTLDS um eine durch Borrelien verursachte Krankheitsentität oder um ME/CFS handelt, wird wissenschaftlich kontrovers diskutiert (10). Diejenigen Wissenschaftler, die Borrelien als mögliche Ursache ansehen, vertreten im Wesentlichen zwei Hypothesen. Zum einen könnten "persister cells", die in Biofilmen überleben und durch eine Antibiotikatherapie nicht eliminiert werden, im Sinne einer spezifischen Reaktivierung für die Symptome verantwortlich sein. Auch Autoimmunprozesse, die durch die Lyme-Borreliose aktiviert werden, werden als Ursache der Symptome diskutiert. Eindeutige wissenschaftliche Daten, die diese Hypothesen stützen, gibt es nicht (11).

Die meisten Studien, die von einer Erregerpersistenz ausgehen und deshalb versuchen, das PTLDS mit Antibiotika zu behandeln, konnten keine Erfolge berichten (12) (13). Interessant ist die Wirkung auf "persister cells" und im Mausmodell, die mit Azlocillin erzielt werden konnten (14), so dass es zumindest Hinweise auf eine Erregerpersistenz bei PTLDS gibt. Die diagnostischen Möglichkeiten bei PTLDS sind auf *Seite 11* beschrieben.

Labordiagnostische Methoden zum Borrelien-Nachweis

Während die Anamnese und das klinische Bild des Patienten nach wie vor die wichtigsten Grundlagen für die Diagnose der Borreliose darstellen, bietet das zum Teil unspezifische Krankheitsbild ein breites Spektrum an möglichen Differenzialdiagnosen, so dass der Einsatz moderner Labordiagnostik eine wichtige Säule bleibt. Insbesondere die richtige Kombination geeigneter Laboruntersuchungen in den verschiedenen Krankheitsstadien vervollständigt die Diagnosestellung.

Eine Besonderheit stellt der Nachweis von Borrelien-DNA aus Schildzecken dar. Er dient in der Regel der Beruhigung des Patienten, da bei fehlendem Nachweis die Zecke nicht infiziert war und somit eine Übertragung unwahrscheinlich ist. Aus einem positiven Nachweis sollten jedoch keine therapeutischen Maßnahmen abgeleitet werden, da nicht jeder Stich einer infizierten Zecke zu einer Übertragung führt. Für bestimmte Berufsgruppen könnte der Nachweis jedoch Vorteile bei der Anerkennung der Borreliose als Berufskrankheit bringen.

Direkte Nachweisverfahren

Der direkte Nachweis eines Infektionserregers ist die bestmögliche Form der Infektionsdiagnostik. Dies gilt insbesondere für die Lyme-Borreliose, bei der indirekte Nachweismethoden (Serologie, zelluläre Immundiagnostik) häufig nicht den eindeutigen Nachweis erbringen, dass Borrelien maßgeblich an der Entstehung des Krankheitsbildes beteiligt sind.

Eine Möglichkeit des direkten Nachweises von Borrelien ist deren kulturelle Anzucht unter mikroaerophilen Bedingungen aus Liquor, Biopsien und Gelenkpunktaten. Dieses sehr aufwendige Verfahren wird jedoch nur in Speziallaboratorien durchgeführt. Aufgrund des langsamen Wachstums der Borrelien dauert die Untersuchung oft drei bis sechs Wochen und ist daher kein Routineverfahren (15) (16).

Die wesentlich schnellere molekulare Diagnostik mittels PCR-Technologie wird häufiger eingesetzt. Ein Schwachpunkt ist jedoch vor allem die geringe Sensitivität der Untersuchung. Während die Sensitivität bei Gelenkpunktaten noch bei 40 % – 96 % liegt (17) (18) (19), sinkt sie beim Nachweis im Liquor auf 10 % – 26 % (9) (17) (18). Ein negatives Testergebnis schließt daher eine aktive Borrelieninfektion keineswegs aus. Aufgrund dieser Nachteile sind direkte Nachweisverfahren für die Primärdiagnostik nicht zu bevorzugen.

Indirekte Nachweisverfahren

Aufgrund der beschriebenen Nachteile der direkten Nachweismethoden spielen indirekte serologische und zelluläre Nachweismethoden eine bedeutsamere Rolle in der Diagnostik der Lyme-Borreliose. Bei diesen Untersuchungen wird nicht direkt das Vorhandensein von Borrelien gemessen, sondern aus der Messung einer Borrelien-spezifischen Immunantwort des Patienten diagnostische Schlüsse gezogen.

Dabei werden vor allem zwei unterschiedliche Immunreaktionen des menschlichen Körpers auf das Eindringen von Borrelien ausgenutzt. Zum einen werden durch Borrelien B-Zellen aktiviert, die sich zu Plasmazellen entwickeln. Diese setzen Borrelien-spezifische Immunglobuline frei. Am wichtigsten sind die IgM- und IgG-Antikörper, die mit serologischen Methoden nachgewiesen werden können. Auch T-Zellen werden durch den Kontakt mit Borrelien aktiviert und expandieren zu T-Effektorzellen, die die Immunantwort der B-Zellen entscheidend unterstützen und koordinieren. Dabei setzen sie Botenstoffe wie Interferon-y frei. Auch dies lässt sich diagnostisch nutzen.

Serologische Nachweisverfahren

Der serologische Nachweis von IgM- und IgG-Antikörpern gegen Borrelien erfolgt in der Regel in einem zweistufigen Verfahren. Zunächst wird ein möglichst sensitiver Suchtest durchgeführt, häufig eine ELISAoder CLIA-Technologie. Werden hier IgM- oder IgG-Antikörper gegen Borrelien nachgewiesen, folgt ein Bestätigungstest. Der Grund hierfür ist, dass Borrelien-Antikörper häufig mit Antikörpern gegen andere Spirochäten kreuzreagieren, z.B. mit Treponema pallidum, dem Erreger der Syphilis. Aus diesem Grund werden für den Bestätigungstest Methoden eingesetzt, die durch die Verwendung rekombinanter Antigene sehr spezifisch sind. Am weitesten verbreitet ist der Immunoblot. Werden die im Suchtest gefundenen Antikörper hier bestätigt, gilt der Nachweis als spezifisch. Gleichwohl sollte in diesem Fällen auch ein Lues-Suchtest zum Ausschluss falsch-reaktiver Messungen durchgeführt werden (1).

Der serologische Nachweis hat eine deutliche Schwäche in der Diagnostik des Stadium I der Lyme-Borreliose. IgM-AK sind in der Regel erst 3 – 6 Wochen nach Krankheitsbeginn nachweisbar. Auch IgG-AK erreichen oft erst nach Monaten ihren Höhepunkt. Daher liegt die wissenschaftlich nachgewiesene Sensitivität serologischer Methoden in der Frühphase der Infektion nur bei 23 % – 55 % (²⁰⁾(²¹⁾(²²⁾(²³⁾(²⁴⁾ (*Tabelle 1*). Ein sicherer Nachweis der Infektion ist in diesem Infektionsstadium mit dem Antikörpernachweis allein nicht möglich. Darüber hinaus kann eine frühzeitige Antibiotikatherapie die Bildung von Borrelien-spezifischen Antikörpern vermindern, so dass diese im serologischen Test möglicherweise nicht nachweisbar sind (²⁵⁾.

Anders verhält es sich in späteren Infektionsstadien, wo die Sensitivität bei Neuroborreliose bereits 69 % – 97% (21) (24) und bei Lyme-Arthritis und Stadium III 78% – 100% beträgt (21) (26). Zu beachten ist, dass IgM-AK, die in der Regel im Frühstadium der Erkrankung zu erwarten sind, auch nach erfolgreicher Therapie oder Ausheilung der Infektion noch jahrelang persistieren können. Daher ist die diagnostische Bedeutung von IgM-Antikörpern in späteren Infektionsstadien gering (4).

Zu beachten ist, dass auch IgG-AK über längere Zeit in hoher Konzentration persistieren können. Ob man sich in einer frühen oder eher späten Phase der Immunantwort befindet, kann daher nicht an der Höhe der IgG-Konzentration abgelesen werden. Eine Orientierung bietet hier das Bandenmuster des IgG-Immunoblots. Ein Muster mit wenigen Banden von Antikörpern gegen Antigene der frühen Phase (VISE, OspC, p39 bmpA) ist gut vereinbar mit einer frühen Manifestation (Erythema migrans, akute Neuroborreliose). Das Auftreten weiterer Banden, insbesondere mit Antikörpern gegen Spätphasenantigene (p83/100, p17), spricht gegen einen kurzen Krankheitsverlauf (27).

Da es verschiedene Borrelien-Spezies gibt, sind auch Reinfektionen möglich. Serologisch kann dies jedoch nur durch einen signifikanten Anstieg der IgG-AK nachgewiesen werden. In der Praxis fehlt hier leider oft der Ausgangswert vor der möglichen Reinfektion, so dass die Diagnose einer Reinfektion eine besondere Herausforderung darstellt.

Symptome/Krankheitsstadium	Material	Methode	Sensitivität	Spezifität
Stadium II/III	Gelenkpunktat	PCR	40-96%	k.A.
Stadium II/III	Liquor	PCR	5-30%	k.A.
Stadium I	Serum	Serologie	23-55%	75-99%
Stadium II Neuroborreliose	Serum	Serologie	69-97%	98-99%
Stadium II Lyme-Arthritis	Serum	Serologie	78-100%	98-99%
Stadium I/II	Vollblut	LTT	30 %	53%
Stadium I/II	Vollblut	ELISPOT	54-69%	31-94%

Tabelle 1: Leistungsmerkmale verschiedener Laboruntersuchungen zum Nachweis von Borrelien

Zelluläre Nachweisverfahren

Im Rahmen der zellulären Nachweisverfahren isoliert man Lymphozyten aus dem Vollblut. Im Anschluss werden die Zellen mit Borrelien-Antigenen stimuliert. Um auf die Anwesenheit von Borrelien-spezifischen T-Zellen zu testen, haben sich zwei Verfahren etabliert.

Das erste Verfahren ist der Lymphozyten-Transformationstest (LTT). Hierbei werden Langzeitkulturen angelegt. Es wird die Zellteilungsrate (Proliferation) von stimulierten Testkulturen mit nicht stimulierten Kontrollkulturen des Patienten vergleichen. Das Verfahren beruht auf dem Grundsatz, dass die T-Zellen von Patienten eine deutliche Expansion erfahren und sich stark vervielfältigen, wenn eine vorangegangene oder akute Infektion mit Borrelien vorliegt.

Leider hat der LTT zwei gravierende Nachteile für die Diagnostik. Zunächst ist die diagnostische Leistungsfähigkeit unzureichend. In der bislang größten Studie diesbezüglich (VICTORY Studie) wurde nur eine Sensitivität von 30 % bei einer Spezifität von 53 % nachgewiesen (28) (Tabelle 1). Dies führt neben dem Übersehen von Infektionen auch zu einer relevanten Rate an falschpositiven Befunden. Zwar wurde durch die Einführung rekombinanter Antigene und besserer Detektionsmethoden das Verfahren weiterentwickelt, aber neben der doch geringen diagnostischen Leistungsfähigkeit kann der Test nicht zwischen Effektor-T-Zellen oder Gedächtnis-T-Zellen unterscheiden. Somit lässt sich weder das Infektionsstadium eingrenzen noch gibt der Test einen sinnvollen Hinweis darauf, ob eine aktive Infektion vorliegt oder nicht (29) (30).

Ein zweites zelluläres Nachweisverfahren kann diese Nachteile weitgehend überwinden. Es handelt sich um den Interferon-y-Freisetzungstest (IGRA). Am häufigsten wird hier die ELISPOT-Technologie eingesetzt. Auch hier werden die T-Zellen des Patienten mit Borrelien-Antigenen stimuliert. Sind Borrelien-spezifische T-Zellen im Blut des Patienten vorhanden, wird eine erhöhte Ausschüttung von Interferon-y (INF-y) nachgewiesen. Im Gegensatz zum LTT wird diese Reaktion sehr früh gemessen, oft nach 24 Stunden nach Stimulation. Die so gemessene schnelle Freisetzung von INF-y ist charakteristisch für Effektorzellen vom TH1-Typ. Diese sind im Gegensatz zu Gedächtnis-T-Zellen ein Indikator für eine aktive Infektion (29).

Unter bestimmten Voraussetzungen, die in den folgenden Kapiteln detailliert beschrieben werden, kann ein IGRA-Test daher hilfreich sein, um die Aktivität einer Infektion abzuschätzen. Der Hauptvorteil der Technologie liegt jedoch in der im Vergleich zu serologischen Methoden höheren Sensitivität im Frühstadium einer Borrelieninfektion. IGRA-Tests können bereits 10-14 Tage nach der Infektion positiv sein. Abhängig von den verwendeten Antigenen werden Sensitivitäten zwischen 54% und 69% berichtet (28) (31) (Tabelle 1). Während dies allein betrachtet schon eine Verbesserung gegenüber den serologischen Methoden darstellt, konnte gezeigt werden, dass eine Kombination von IGRA und Serologie (ELISA/Immunoblot) die Sensitivität in der Frühphase der Infektion auf 83 % erhöht (31). Auch die Spezifität der Tests – anfangs eine Schwachstelle - konnte einstweilen durch den Einsatz rekombinanter Antigene verbessert werden und wird in der Literatur mit 31-94% angegeben (28) (32). Diese Schwankungen zeigen jedoch auch, dass je nach Testverfahren und Testpopulation die Gefahr von falsch-positiven Ergebnissen weiterhin besteht, auch in der kombinierten Testung mit serologischen Untersuchungen. Ein weiteres Einsatzgebiet ist die Abklärung unklarer serologischer Befundkonstellationen in disseminierten Krankheitsstadien (II und III).

Spezialuntersuchungsverfahren

Auch wenn die Kombination aus serologischen, zellulären und bisweilen direkten Nachweisverfahren schon wertvolle Informationen über den Infektionszustand eines Patienten liefern können, sind in einigen Fälle weitere Untersuchungen notwendig, um differenzierte Therapieentscheidungen fällen zu können.

Spezialdiagnostik bei Neuroborreliose

Bei klinischem Verdacht auf eine Neuroborreliose steht die Untersuchung des Liquors als diagnostische Maßnahme im Vordergrund. Neben der klinischchemischen und proteinanalytischen Liquordiagnostik werden auch Borrelien-spezifische Antikörper im Liquor bestimmt. Dies ist sinnvoll, da bei einer frühen Neuroborreliose der Antikörpernachweis im Serum noch negativ sein kann. Standard ist die Untersuchung eines gleichzeitig entnommenen Liquor-Serum-Paares mit Bestimmung des Antikörper-spezifischen Index,

der anzeigt, ob die Antikörperproduktion lokal im ZNS stattfindet, was für eine ZNS-Infektion sprechen würde. Ein Nachteil dieser Methode ist jedoch, dass ein positiver Antikörper-spezifischer Index auch nach ausreichend behandelter oder abgeklungener Neuroborreliose noch jahrelang persistieren kann (Liquornarbe) ⁽¹⁾.

Ein weiterer diagnostischer Liquor-Marker, das CXCL13, gewinnt zunehmend an Bedeutung, insbesondere zur Einschätzung des Aktivitäts- und Therapieverlaufs der Neuroborreliose. Dieses von Makrophagen produzierte Chemokin lockt B-Lymphozyten an. Es hat gegenüber dem Antikörper-spezifischen Index zwei Vorteile. Zunächst ist es oft vor Antikörpern detektierbar und ferner sink es im Verlauf nach erfolgreicher Therapie schnell ab. Damit hilft es, die klinische Signifikanz eines positiven Antikörper-spezifischen Index besser abzuschätzen (33) (34).

CD57+ Natürliche Killerzellen

CD57 ist ein Marker für natürliche Killerzellen (NK). In einer Studie von Stricker und Winger wurde berichtet, dass bei unbehandelten Patienten mit Spätmanifestation der Lyme-Borreliose die Anzahl der CD57-NK-Zellen erniedrigt war (35). Nach einer Antibiotikatherapie stieg die Zahl der CD57-NK-Zellen wieder an. Der Marker wird daher als Hinweis auf das Vorliegen einer aktiven Infektion bei Spätmanifestationen (chronische Verlaufsformen) angesehen. Auch der Nutzen als Marker für die Therapiekontrolle wurde diskutiert. Die Studie weist jedoch viele methodische Schwächen auf (kleine Patientenzahl, keine klare Falldefinition, keine einheitliche Therapie). Zudem konnte die Beobachtung in einer zweiten Studie nicht bestätigt werden (36). Der diagnostische Nutzen ist daher begrenzt, kann aber in unklaren Fällen einer möglichen chronischen Verlaufsform einen Hinweis geben.

Diagnostische Algorithmen zum Borrelien-Nachweis

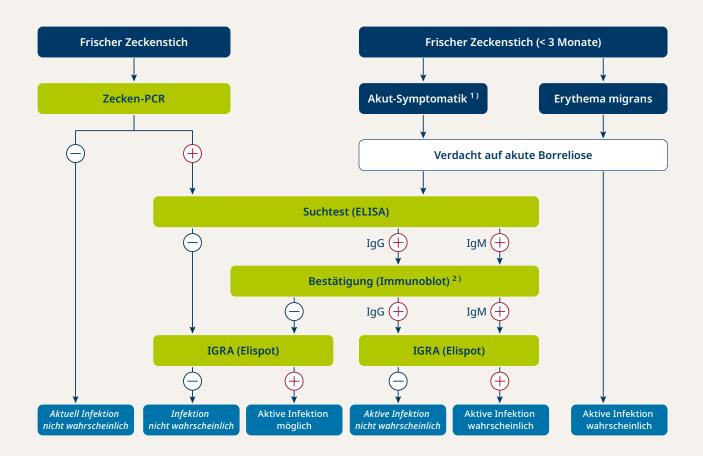
Dieses Kapitel gibt einen Überblick, wie die Vielzahl der zur Verfügung stehenden labordiagnostischen Methoden zum Nachweis von Borrelien gezielt eingesetzt werden können. Dabei spielen die Anamnese, das klinische Bild und das vermutete Krankheitsstadium eine entscheidende Rolle.

Diagnose einer akuten Borreliose (lokalisierte Form)

Abbildung 3 zeigt eine Anleitung zum labordiagnostischen Nachweis einer akuten Borreliose. Hier findet sich zunächst der Sonderfall einer Zecken-PCR bei frischem Zeckenstich. Die PCR dient in erster Linie der Beruhigung des Patienten, da bei einer negativen PCR

die Zecke nicht mit Borrelien besiedelt war und somit eine Infektion unwahrscheinlich ist. Sollte die PCR positiv ausfallen, ist bei entsprechenden Symptomen die Einleitung einer serologischen Labordiagnostik indiziert. Eine Ausnahme bilden Nebenerwerbslandwirte und Landmaschinenführer. Bei diesen Berufsgruppen wird eine Borreliose nicht regelmäßig ohne weiteren Nachweis als Berufskrankheit anerkannt. Daher ist in diesen Fällen eine sofortige serologische Untersuchung zur Erhebung des Basisstatus indiziert, was für die Beweisführung hinsichtlich der Anerkennung als Berufskrankheit von großer Bedeutung sein kann.

Neben dem Sonderfall des frischen Zeckenstichs stellen sich die meisten Patienten mit akuten Beschwerden und einem kürzlich zurückliegenden Zeckenstich vor.



Legende:

- 1) Unspezifische grippale Symptomatik wie Fieber, Müdigkeit, Kopf- und Gliederschmerzen
- 2) Insbesondere der Nachweis weniger Banden gegen die Frühantigene VIsE und OspC weist auf eine frühe Infektionsphase hin.

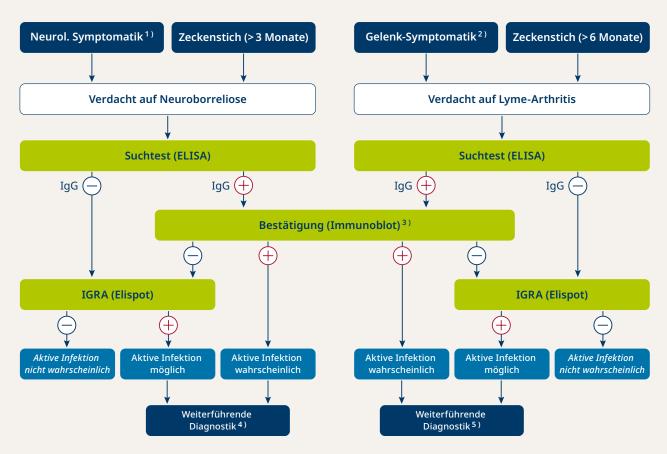
Abbildung 3: Diagnostischer Algorithmus zum Nachweis von Borrelien im Stadium I (lokale Infektion).

Beim klassischen klinischen Bild des Erythema migrans ist in der Regel keine Labordiagnostik indiziert. Hier ist eine aktive Infektion wahrscheinlich und eine antibiotische Therapie notwendig.

Bei atypischen Hautveränderungen nach Zeckenstich und zusätzlichen grippalen Symptomen ist bei Verdacht auf eine akute Borreliose eine labordiagnostische Abklärung sinnvoll. Diese beginnt mit der Suche nach Borrelien-spezifischen IgM- und IgG-Antikörpern. Können diese im Immunoblot bestätigt werden, empfiehlt sich dennoch die Durchführung eines IGRA-Tests. Obwohl bei typischen Symptomen und dem Nachweis spezifischer Antikörper eine Infektion wahrscheinlich ist, bietet die IGRA-Testung zwei große Vorteile. Zum einen können IgM- und IgG-Antikörper lange persistieren und die akute Symptomatik kann differential-

diagnostisch eine andere Ursache haben. Ein positiver IGRA-Test kann hier einen zusätzlichen Hinweis auf eine aktive Infektion liefern. Außerdem hat man nun einen Ausgangsstatus, so dass eine Verlaufskontrolle bei der Frage nach einer effektiven Antibiotikatherapie möglich ist (siehe Seite 11).

Da serologische Untersuchungen in einem frühen lokalisierten Stadium der Borreliose häufig falsch negativ sind, wird auch bei negativem serologischem Befund eine IGRA-Testung empfohlen. Nur wenn dieser Test ebenfalls unauffällig ist, kann eine Infektion als unwahrscheinlich angesehen werden. Liegt bei negativer Serologie ein positiver IGRA-Test vor, muss eine Borrelieninfektion weiterhin für möglich gehalten werden. Die Entscheidung über die Indikation zur Antibiotikatherapie wird dann unter Berücksichtigung von Anamnese und Klinik getroffen.



Legende:

- 1) Lähmungserscheinungen, insbesondere Fazialisparesen, Geschmacksempfindungsstörungen, Meningoradikulitis. Neben der Neuroborreliose gehören auch die Karditis und Augenmanifestationen zu den frühen disseminierten Erscheinungen der Lyme-Borreliose.
- 2) Schubweise oder chronisch verlaufende mono- oder oligoartikuläre Arthritis vor allem der Kniegelenke und anderer großer Gelenke mit Gelenkschmerzen, Schwellungen, Einschränkungen der Bewegung. Befall kleinerer Gelenke und des Achsenskeletts sprechen gegen eine Lyme-Arthritis.
- 3) Ein Immunoblot-Profil mit einem breiten Bandenmuster und Nachweis von Antikörpern gegen Spätphasenantigene (p83/100, p17) sprechen für Spätmanifestationen.
- 4) Spezialdiagnostik der Neuroborreliose mit Antikörper-spezifischem Index (Serum-Liquor-Paar) und CXCL13.
- 5) PCR-Nachweis aus Gelenkpunktat.

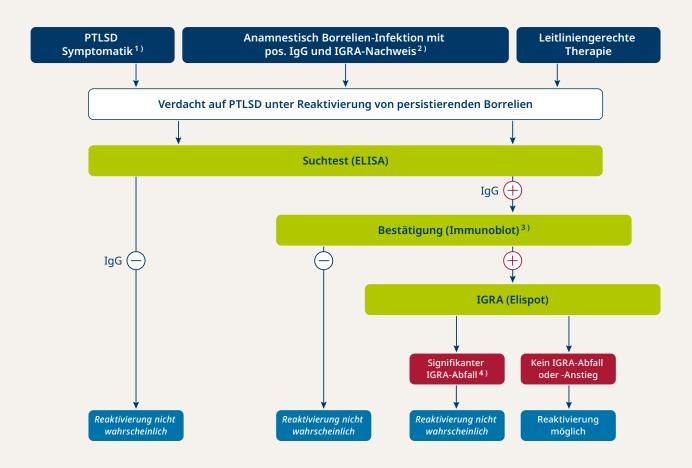
Abbildung 4: Diagnostischer Algorithmus zum Nachweis von Borrelien im Stadium II/III (disseminierte/chronische Infektion).

Diagnose von disseminierten und späte Manifestationen der Borreliose

Die labormedizinische Diagnostik von Spätmanifestationen oder chronischen Verlaufsformen der Lyme-Borreliose wird durch das erweiterte Methodenangebot zwar komplexer, bietet aber auch mehr diagnostische Möglichkeiten (Abbildung 4). Grundsätzlich bildet auch hier eine umfassende serologische Diagnostik die Basis. Bei disseminierten und Spätmanifestationen steht aufgrund der Limitationen der IgM-Diagnostik vor allem die IgG-Bestimmung im Vordergrund. Dabei steigt die Wahrscheinlichkeit eines IgG-Nachweises, je länger die

Infektion (Zeckenstich) zurückliegt. Liegen die typischen Symptome dieser Krankheitsstadien vor und wird der IgG-Nachweis durch einen Immunoblot bestätigt, ist das Vorliegen einer aktiven Infektion wahrscheinlich. Insbesondere in den Spätstadien kann diese Annahme durch ein breites Bandenmuster mit Spätbanden im Immunoblot erhärtet werden.

Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass eine serologische Untersuchung im Spätstadium der Lyme-Borreliose in der Regel eine Sensitivität von über 90% aufweist. Je nach Studie und untersuchter Population kann diese jedoch im ungünstigsten Fall auch nur



Legende:

- 1) Erschöpfungszustände, Schlafstörungen und Fibromyalgie. Ähnelt dem Chronischem Fatigue Syndrom.
- 2) Serologisch bestätigte Lyme-Borreliose ausschließlich im Stadium I nach leitliniengerechter Therapie und positivem IGRA-Test als Basisstatus.
- 3) Ein Immunoblot-Profil mit einem breiten Bandenmuster und Nachweis von Antikörpern gegen Spätphasenantigene (p83/100, p17) sprechen für eine längere Auseinandersetzung des Immunsystems mit Borrelien und damit für eine mögliche Persistenz trotz adäquater antibiotischer Therapie im lokalisierten Stadium.
- 4) Siehe Tabelle 2 im Text.

Abbildung 5: Diagnostischer Algorithmus zur Einschätzung des Therapieerfolgs einer lokalen Lyme-Borreliose bei Verdacht auf Reaktivierung bei PTLSD.

69 %–78 % betragen ⁽²⁶⁾ (*Tabelle 1*). Es wird daher empfohlen, bei negativem serologischem Befund einen IGRA-Test durchzuführen. Fällt dieser positiv aus, sollte eine Borrelieninfektion nicht ausgeschlossen werden.

Kann eine aktive Lyme-Borreliose durch die Zusammenschau der serologischen und zellulären Testverfahren nicht ausgeschlossen werden, ist eine weiterführende Diagnostik indiziert, siehe Spezialdiagnostik für Neuroborreliose auf Seite 7. Im Falle einer Lyme-Arthritis wäre eine PCR-Untersuchung aus Gelenkpunktaten möglich. Insbesondere bei Verdacht auf einen chronischen Verlauf ist die Untersuchung der CD57+-Zellen eine weitere mögliche Option.

IGRA-Verlaufskontrolle bei PTLDS mit Verdacht einer Borrelien-Reaktivierung

Bis auf CXCL-13 im Falle einer Neuroborreliose ist das große Manko der labormedizinischen Borreliendiagnostik das Fehlen eines nach erfolgreicher Therapie abfallenden Krankheitsaktivitätsmarkers, der die Gewissheit geben könnte, dass eine aktuelle Symptomatik nicht auf eine persistierende Borrelieninfektion zurückzuführen ist. Und auch wenn das *auf Seite 4* beschriebene Krankheitsbild des PTLDS bisher nicht wissenschaftlich stichhaltig nachgewiesen werden konnte, sollten die vorhandenen Hinweise auf seine

Tabelle 2: Mediane quantitative Rückgang der Interferon-y Freisetzung unter antibiotischer Therapie

Zeitraum seit Therapieende	Medianer Abfall der Interferon-y Freisetzung nach adäquater Therapie
6 Wochen	37 %
8 Wochen	62.5 %
26 Wochen (6 Monate)	91 %

Existenz nicht leichtfertig ignoriert werden. In diesem Kapitel wird der Einsatz des IGRA-Tests als Nachweis eines Therapieerfolgs unter bestimmten Voraussetzungen vorgestellt und diskutiert (Abbildung 5).

Bisher konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die quantitativen Werte eines IGRA-Tests nach erfolgreicher Antibiotikatherapie der Lyme-Borreliose signifikant abfallen (31) (37). Das Ausmaß des Abfalls hängt vom Zeitpunkt der IGRA-Messung nach einer Antibiotikatherapie ab (Tabelle 2). Wurde ein IGRA-Ausgangswert vor oder direkt nach einer Antibiotikatherapie bestimmt, so ist 6-8 Wochen nach Therapie mit einem medianen Abfall des IGRA-Wertes von 37-62,5 % und nach 6 Monaten mit einem medianen Abfall von 91 % zu rechnen. Es ist anzumerken, dass dieser Abfall nicht nach Neuroborreliose, Lyme-Arthritis oder anderen Symptomen der disseminierten und späten Krankheitsstadien beobachtet wurde. Er gilt jedoch für den häufigen Fall einer lokalen Lyme-Borreliose und kann daher für viele PTLDS-Verdachtsfälle verwendet werden.

Bei Vorliegen einer PTLSD-Symptomatik, typischerweise ca. 6 Monate nach anamnestisch bestätigter lokaler Borreliose mit positivem IgG- und IGRA-Nachweis und Durchführung einer adäquaten antibiotischen Therapie, kann ein mögliches Therapieversagen untersucht werden. Dies geht von der Annahme aus, dass das PTLSD aufgrund einer Borrelienpersistenz entsteht, die Borrelien durch die erste Antibiotikagabe möglicherweise nicht vollständig eliminiert und aktuell reaktiviert wurden, und dass daher eine weitere modifizierte Antibiotikagabe sinnvoll erscheint.

In diesem Fall sollte zunächst eine serologische Untersuchung durchgeführt werden. Ist kein IgG mehr nachweisbar, erscheint eine Reaktivierung sehr unwahrscheinlich. Der Nachweis von IgG, insbesondere mit breitem Bandenmuster im Immunoblot, welches auf eine längere Exposition mit Borrelien hinweist, ist ein erstes Indiz für eine Borrelienpersistenz. Die Höhe des IgG-Titers oder auch ein möglicher Anstieg im Verlauf ist kein sicheres Zeichen für eine Reaktivierung. Zeigt die nachfolgende IGRA-Untersuchung einen signifikanten Abfall der SI-Werte (Tabelle 2), so scheint die initiale Therapie erfolgreich gewesen zu sein. Es besteht keine Indikation für eine weitere Antibiotikatherapie. Ist dagegen im IGRA kein signifikanter Abfall oder sogar ein Anstieg der SI-Werte nachweisbar, könnte eine Reaktivierung vorliegen. Diese Konstellation wäre prinzipiell auch bei einer Reinfektion mit einer anderen Borrelienspezies denkbar, wobei sich aber eher Symptome der akuten Erkrankung manifestieren könnten. In beiden Fällen wäre eine geeignete Antibiotikatherapie ein sinnvoller Behandlungsversuch.

Literatur

- Hunfeld K-P, Wichelhaus TA, Brade V. Borreliose. [Buchverf.] Thomas L. Labor und Diagnose. Frankfurt: Th-Books, 2012, S. 1955–65.
- ² Müller I, Freitag MH, Poggensee G, Scharnetzky E, Straube E, Schoerner Ch, Hlobil H, Hagedorn HJ, Stanek G, Schubert-Unkmeir A, Norris DE, Gensichen J, Hunfeld KP. Evaluating frequency, diagnostic quality, and cost of Lyme borreliosis testing in Germany: a retrospective model analysis. Clin Dev Immunol. 2012:595427, 2012.
- ³ Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease – a tick-borne spirochetosis? Science. Jun 18;216(4552):1317-9, 1982.
- 4 Brade V, Hunfeld K-P. Borrelien. [Buchverf.] Kaufmann SHE, Schulz TF, Suerbaum S Hahn H. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin: Springer Verlag, 2012.
- ⁵ Enkelmann J, Böhmer M, Fingerle V, Siffczyk C, Werber D, Littmann M, Merbecks SS, Helmeke C, Schroeder S, Hell S, Schlotthauer U, Burckhardt F, Stark K, Schielke A, Wilking H. Incidence of notified Lyme borreliosis in Germany, 2013–2017. Sci Rep. Oct 8;8(1):14976, 2018.
- Trevisan G, Nan K, di Meo N, Bonin S. The Impact of Telemedicine in the Diagnosis of Erythema Migrans during the COVID Pandemic: A Comparison with In-Person Diagnosis in the Pre-COVID Era. Pathogens. Sep 29;11(10):1122, 2022.
- ⁷ Cabello FC, Embers ME, Newman SA, Godfrey HP. Borreliella burgdorferi Antimicrobial-Tolerant Persistence in Lyme Disease and Posttreatment Lyme Disease Syndromes. mBio. Jun 28;13(3):e0344021, 2022.
- 8 DeLong A, Hsu M, Kotsoris H. Estimation of cumulative number of post-treatment Lyme disease cases in the in the US, 2016 and 2020. BMC Public Health. Apr 24;19(1):352, 2019.
- ⁹ Kullberg BJ, Vrijmoeth HD, van de Schoor F, Hovius JW. Lyme borreliosis: diagnosis and management . BMJ. 369:m1041, 2020.
- ¹⁰ Bai NA, Richardson CS. Posttreatment Lyme disease syndrome and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A systematic review and comparison of pathogenesis. Chronic Dis Transl Med. 9(3):183–190, 2023.
- Wong KH, Shapiro ED & Soffer GK. A Review of Post-treatment Lyme Disease Syndrome and Chronic Lyme Disease for the Practicing Immunologist. Clinic Rev Allerg Immunol. 62, 264–271, 2022.
- ¹² Goodlet KJ, Fairman KA. Adverse Events Associated With Antibiotics and Intravenous Therapies for Post–Lyme Disease Syndrome in a Commercially Insured Sample. Clin Infect Dis. Oct 30;67(10):1568–1574, 2018.

- ¹³ Marzec NS, Nelson C, Waldron PR, Blackburn BG, Hosain S, Greenhow T, Green GM, Lomen-Hoerth C, Golden M, Mead PS. Serious Bacterial Infections Acquired During Treatment of Patients Given a Diagnosis of Chronic Lyme Disease United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Jun 16;66(23):607–609, 2017.
- 14 Pothineni VR, Potula HHSK, Ambati A. Azlocillin can be the potential drug candidate against drug-tolerant Borrelia burgdorferi sensu stricto JLB31. Sci Rep. 10, 3798, 2020.
- ¹⁵ Jutras BL, Chenail AM, Stevenson B. Changes in bacterial growth rate govern expression of the Borrelia burgdorferi OspC and Erp infection-associated surface proteins. J Bacteriol. Feb;195(4):757–64, 2013.
- ¹⁶ Coulter P, Lema C, Flayhart D, Linhardt AS, Aucott JN, Auwaerter PG, Dumler JS. Two-year evaluation of Borrelia burgdorferi culture and supplemental tests for definitive diagnosis of Lyme disease. J Clin Microbiol. Oct;43(10):5080-4, 2005.
- ¹⁷ Lohr B, Fingerle V, Norris DE, Hunfeld KP. Laboratory diagnosis of Lyme borreliosis: Current state of the art and future perspectives. Crit Rev Clin Lab Sci. Jun;55(4):219–245, 2018.
- ¹⁸ Lager M, Faller M, Wilhelmsson P, Kjelland V, Andreassen Å, Dargis R, Quarsten H, Dessau R, Fingerle V, Margos G, Noraas S, Ornstein K, Petersson AC, Matussek A, Lindgren PE, Henningsson AJ. Molecular detection of Borrelia burgdorferi sensu lato An analytical comparison of real-time PCR protocols from five different Scandinavian laboratories. PLoS One. Sep 22;12(9):e0185434, 2017.
- ¹⁹ Arvikar SL, Steere AC. Diagnosis and treatment of Lyme arthritis. Infect Dis Clin North Am. Jun;29(2):269–80, 2015.
- ²⁰ Branda JA, Body BA, Boyle J, Branson BM, Dattwyler RJ, Fikrig E, Gerald NJ, Gomes-Solecki M, Kintrup M, Ledizet M, Levin AE, Lewinski M, Liotta LA, Marques A, Mead PS, Mongodin EF, Pillai S, Rao P, Robinson WH, Roth KM, Schriefer ME, Slezak T, Snyder J, S. Advances in Serodiagnostic Testing for Lyme Disease Are at Hand. Clin Infect Dis. Mar 19;66(7):1133–1139, 2018.
- ²¹ Branda JA, Strle F, Strle K, Sikand N, Ferraro MJ, Steere AC. Performance of United States serologic assays in the diagnosis of Lyme borreliosis acquired in Europe. Clin Infect Dis. Aug; 57(3):333–40, 2013.
- ²² Baarsma ME, Schellekens J, Meijer BC, Brandenburg AH, Souilljee T, Hofhuis A, Hovius JW, van Dam AP. Diagnostic parameters of modified two-tier testing in European patients with early Lyme disease. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. Nov;39(11):2143–2152, 2020.

- ²³ Leeflang MM, Ang CW, Berkhout J, Bijlmer HA, Van Bortel W, Brandenburg AH, Van Burgel ND, Van Dam AP, Dessau RB, Fingerle V, Hovius JW, Jaulhac B, Meijer B, Van Pelt W, Schellekens JF, Spijker R, Stelma FF, Stanek G, Verduyn-Lunel F, Zeller H, Sprong H. The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. Mar 25;16:140, 2016.
- ²⁴ Baarsma ME, Vrijlandt A, Ursinus J, Zaaijer HL, Jurriaans S, van Dam AP, Hovius JW. Diagnostic performance of the ZEUS Borrelia VIsE1/pepC10 assay in European LB patients: a case-control study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. Mar; 41(3):387–393, 2022.
- ²⁵ Quintero JA, Attah R, Khianey R, Capitle E, Schutzer SE. Arthritis and Diagnostics in Lyme Disease. Trop Med Infect Dis. Jan 29;6(1):18, 2021.
- ²⁶ Guérin M, Shawky M, Zedan A, Octave S, Avalle B, Maffucci I, Padiolleau-Lefèvre S. Lyme borreliosis diagnosis: state of the art of improvements and innovations. BMC Microbiol. Aug 1;23(1):204, 2023.
- Fingerle V, Eiffert H, Gesser A, Göbel UB, Hunfeld K H, Reischl U, Sing A, Stanek G, Wilske B, Zöller L. MiQ 12: Lyme-Borreliose. München: Elsevier Urban & Fischer Verlag, 2016.
- ²⁸ Baarsma ME, van de Schoor FR, Gauw SA, Vrijmoeth HD, Ursinus J, Goudriaan N, Popa CD, Ter Hofstede HJ, Leeflang MM, Kremer K, van den Wijngaard CC, Kullberg BJ, Joosten LA, Hovius JW. Diagnostic parameters of cellular tests for Lyme borreliosis in Europe (VICTORY study): a case-control study. Lancet Infect Dis. Sep;22(9):1388–1396, 2022.
- ²⁹ Sudowe S. Borreliose Möglichkeiten der Labordiagnostik. OM & Ernährung. SH19, 2020.
- ³⁰ Valentine-Thon E, Ilsemann K, Sandkamp M. A novel lymphocyte transformation test (LTT-MELISA) for Lyme borreliosis. Diagn Microbiol Infect Dis. Jan;57(1):27–34, 2007.
- ³¹ Callister SM, Jobe DA, Stuparic-Stancic A, Miyamasu M, Boyle J, Dattwyler RJ, Arnaboldi PM. Detection of IFN-y Secretion by T Cells Collected Before and After Successful Treatment of Early Lyme Disease. Clin Infect Dis. May 15;62(10):1235–1241, 2016.

- ³² Jin C, Roen DR, Lehmann PV, Kellermann GH. Enhanced ELISPOT Assay for Sensitive Detection of Antigen-Specific T Cell Responses to Borrelia burgdorferi. Cells. Sep 13;2(3): 607-20, 2013.
- ³³ Schmidt C, Plate A, Angele B, Pfister HW, Wick M, Koedel U, Rupprecht TA. A prospective study on the role of CXCL13 in Lyme neuroborreliosis. Neurology. Mar 22;76(12):1051-8, 2011.
- ³⁴ Senel M, Rupprecht TA, Tumani H, Pfister HW, Ludolph AC, Brettschneider J. The chemokine CXCL13 in acute neuroborreliosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. Aug;81(8):929-33, 2010.
- 35 Stricker RB, Winger EE. Decreased CD57 lymphocyte subset in patients with chronic Lyme disease. Immunol Lett. Feb 1;76(1):43-8, 2001.
- ³⁶ Marques A, Brown MR, Fleisher TA. Natural killer cell counts are not different between patients with post-Lyme disease syndrome and controls. Clin Vaccine Immunol. Aug;16(8):1249-50, 2009.
- ³⁷ Arnaboldi PM, D'Arco C, Hefter Y, Nolan S, Jobe DA, Callister SM, Dattwyler RJ. Detection of IFN-y Secretion in Blood Samples Collected Before and After Treatment of Varying Stages of Lyme Disease. Clin Infect Dis. Oct 20; 73(8):1484–1491, 2021.

Impressum

Autor

Prof. Dr. med. MSc. Matthias Willmann

Herausgeber

LABOR DR. BAYER Kompetenzzentrum für komplementärmedizinische Diagnostik der SYNLAB MVZ Leinfelden-Echterdingen GmbH

Nikolaus-Otto-Straße 6 D-70771 Leinfelden-Echterdingen

Telefon +49 711 164 18-0 Telefax +49 711 164 18-18 info@labor-bayer.de www.labor-bayer.de

© 2024 SYNLAB Holding Deutschland GmbH

Bildnachweise

Titelseite groß: ©Michael Tieck, stock.adobe.com Titelseite klein + Seite 3: ©Smileus/Shotshop.com Seite 3 unten: ©Ingo Bartussek, stock.adobe.com Seite 4: ©fotovapl, stock.adobe.com

Gestaltung und Satz

Himbeerrot GmbH, Ludwigsburg

Labor Dr. Bayer – Ihr Speziallabor für Diagnostik in der Naturheilkunde und Präventivmedizin

Weiterführende Fachinformationen & Publikationen:

- → Allergiediagnostik
- → Aminosäuren
- → Fettsäuren
- → Hormone/Neurotransmitter
- → Immundiagnostik
- → Infektionsdiagnostik
- → Kardiovaskuläre Risikofaktoren
- → Mineralstoffe und Spurenelemente
- → Nahrungsmittelunverträglichkeiten
- → Nutrigenomik
- → Oxidativer/nitrosativer Stress
- → Mikrobiomtestungen
- → Mitochondrienfunktionstestung
- → Säure-Basen-Haushalt
- → Schwermetalle
- → Speicheldiagnostik
- → Stuhldiagnostik
- → Vitamine

Rufen Sie uns an oder schreiben Sie uns, wir beraten Sie gern.

Telefon +49 711 164 18-0 info@labor-bayer.de

LABOR DR. BAYER

Kompetenzzentrum für komplementärmedizinische Diagnostik der SYNLAB MVZ Leinfelden-Echterdingen GmbH Nikolaus-Otto-Straße 6 D-70771 Leinfelden-Echterdingen