DFP Literaturstudium

Mythos Borreliose

Autor:
Ao. Univ.-Prof. Dr. Stefan Winkler
Stellvertretender Abteilungsleiter an der Universitätsklinik für Innere Medizin I, Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, Medizinische Universität Wien

Lecture Board:
Univ.-Prof. Dr. Susanne Spitzauer, Dr. Bernhard Mühl
Alle: Gruppenpraxis labors.at, Wien

Die Borreliose steht in der Öffentlichkeit immer wieder in Verdacht für zahlreiche Beschwerden verantwortlich zu sein. Vor allem bei diffusen Symptomen wie Konzentrationsschwäche, Müdigkeit oder Schlafstörungen wird oft der Konnex zu Borrelien hergestellt. Wer in seiner Praxis auf Nummer sichergehen will, hält sich an das sehr klare klinische Bild der Erkrankung und die einfache Therapie. Gewisse Laborparameter sind hilfreich – jedoch nicht bei jedem Fall. Speziell die Borrelienserologie sollte nur sparsam und nur zur Bestätigung bei Verdacht auf Lyme-Arthritis oder Neuroborreliose eingesetzt werden

1. Zecken: Vektor mit umfangreichem Erreger-Repertoire

Es gibt verschiedene Zeckenarten, die unterschiedliche Borreliose-Erreger in sich tragen. Bei uns heimisch ist der gemeine Holzbock, Ixodes ricinus. Im Osten der USA findet man vorrangig Ixodes scapularis, im US-amerikanischen Westen eher Ixodes pacificus. In Osteuropa überwiegt Ixodes persulcatus.

Die Zecke wird im frühen Frühling aktiv und sucht ihren Wirt bis Mitte Sommer. Eventuell folgt ein zweiter Aktivitätsgipfel im Herbst. Das, was wir landläufig „Zeckenbiss" nennen, ist in Wahrheit ein Zeckenstich: Die Zecke produziert mit ihren Scheren eine kleine Hautverletzung und sticht dann mit dem Saugrüssel in die Haut. Das Saugverhalten unterscheidet sich je nach Stadium: Larven saugen drei Tage, Nymphen fünf Tage und erwachsene Zecken sieben Tage.

Entscheidend für die Übertragung der Borrelien ist die Verweildauer am Wirt. Gut 65 bis 70 Prozent aller Borrelien-Infektionen werden von Zecken übertragen, die zumindest 24 Stunden saugen. Zwei bis drei Stunden reichen in der Regel nicht, um Borrelien zu übertragen. Sehr gute Untersuchungen zu diesem Thema gibt es aus Slowenien, einer Hochburg der Borrelien-Forschung. (Abb. 1)

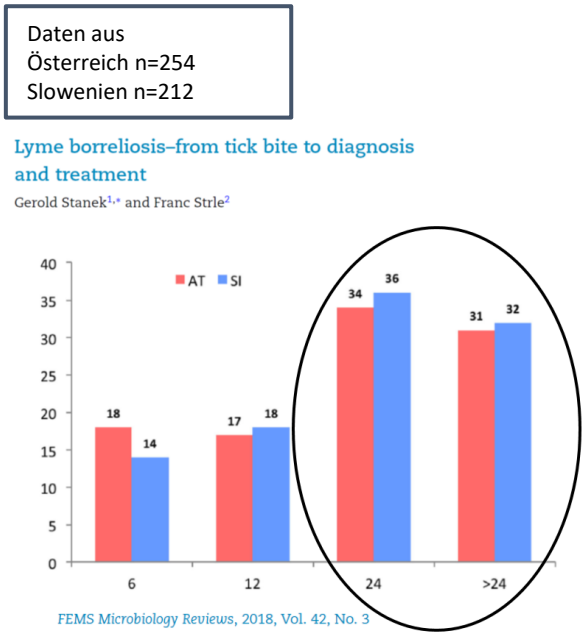


Abb. 1: Für die Übertragung der Borreliose braucht es in der Regel eine Saugdauer von 24 Stunden und mehr. *FEMS Microbiology Reviews, 2018, Vol. 42, No. 3*

Die Zecke spielt nicht nur als Vektor für die Borreliose eine große Rolle, sondern ist auch Wirt für viele weitere Erreger: Neben dem FSME-Virus überträgt sie das Bakterium Francisella tularensis, das die Tularämie (Hasenpest, Lemmingfieber, Hirschfliegenfieber, Ohara-Krankheit) auslöst und hierzulande gelegentlich vorkommt. Weiters an Board ist Babesia microti, eine intra-erythrozytäre Protozoe, die die Babesiose auslösen kann – bei uns jedoch sehr selten ist. Auch Borrelia miyamotoi kann sich in der Zecke finden und die Rückfallskrankheit auslösen; ebenso das Bakterium Candidatus Neoehrlichia mikruensis, das für die Neoehrlichiose verantwortlich ist. (Abb. 2 bis 5)

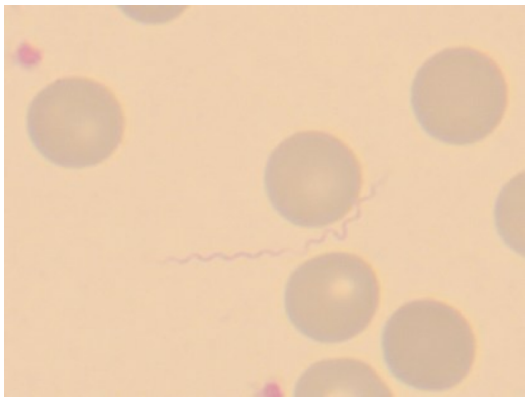


Abb. 2: Borrelia miyamotoi in einem Blutausstrich. Löst Rückfallsfieber aus – in unseren Breiten extrem selten.

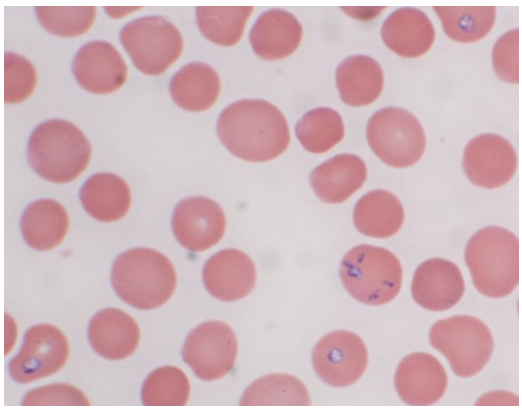


Abb. 3: Babesiose, ausgelöst durch die Protozoe Babesia microti. Sehr selten in Österreich.

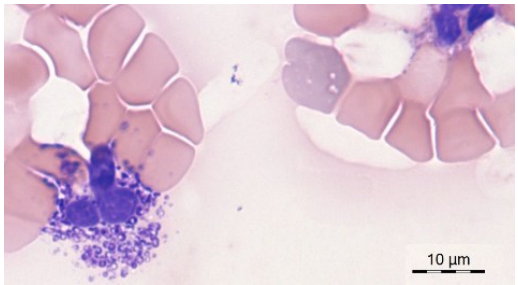


Abb. 4: Neoehrlichiose, Blutausstrich, Giemsa Färbung. Neoehrlichiose tritt in Österreich sehr selten auf.



Abb. 5: Hasenpest (Tularämie)

1.2. Borrelien-Arten in Österreich

Borrelien sind schlangenförmige Bakterien aus unterschiedlichen Stämmen. In Europa findet man vorrangig Borrelien der Typen garinii und afzelii, weiters gibt es noch seltene Stämme wie z.B. Borrelia bavariensis. In den USA verbreitet ist Borrelia burgdorferi, das komplett andere Symptome verursacht als die Borrelien in Österreich. B. burgdorferi befällt grundsätzlich Gelenke und praktisch nie das Gehirn. Sie verursacht weder ein Lymphozytom noch eine Acrodermatitis. Die Lyme-Arthritis dagegen kommt in den USA sehr viel häufiger vor als in Europa. Bei uns betrifft eine Infektion eher die Haut und die Nerven. (Abb. 6) Die Unterschiede zu den Borrelien-Typen der USA sind auch in der Klinik deutlich sichtbar. Dies ist wichtig zu wissen, da viele Patientinnen und Patienten im Internet über Symptome und Therapien recherchieren und womöglich auf US-amerikanische Daten stoßen, die für ihre individuelle Infektion irrelevant sind.

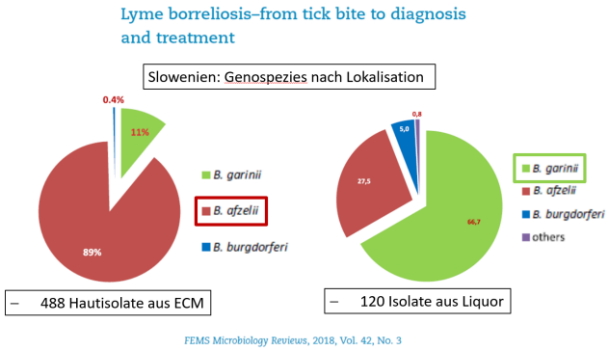


Abb. 6: Isolate aus Haut und Liquor zeigen die eindeutige Verteilung der Erreger in Europa. *FEMS Microbiology Reviews, 2018, Vol. 42, No. 3*

2. Die Klinik der Borreliose

Bei Erwachsenen, die nach der Infektion Symptome entwickeln, sehen wir zu 83 Prozent ein Erythema migrans als klinische Manifestation, und in gut 6,6 Prozent eine Acrodermatitis chronica atrophicans. (Abb. 7) Das heißt: Bei einer Borrelien-Infektion in Europa ist zu 90 Prozent ausschließlich die Haut betroffen.

Bei den Kindern ist es sehr ähnlich: Hier kommt es ein wenig häufiger zu Neuroborreliose und Gelenksbeteiligung – 14,5 bzw. 4,7 Prozent – doch auch hier ist die Haut vergleichsweise häufig betroffen. Lyme-Arthritis und Lyme-Carditis sind bei uns absolute Raritäten.

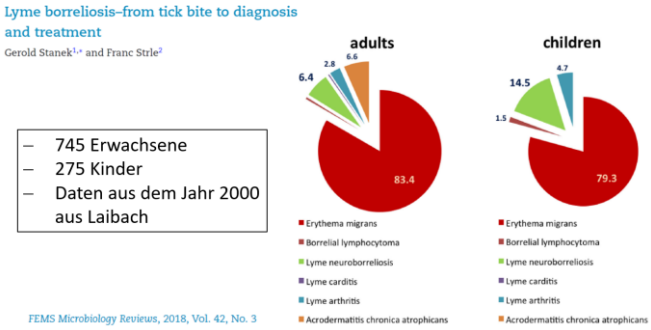


Abb. 7: In Europa manifestiert sich die Borreliose vorrangig an der Haut. *FEMS Microbiology Reviews, 2018, Vol. 42, No. 3*

Daten aus Süddeutschland[1] sind mit jenen aus Slowenien (Abb. 7) vergleichbar:

89 % Erythema migrans

5 % Arthritis

3 % frühe neurologische Manifestationen

2 % Lymphozytom

1 % Acrodermatitis chronica atrophicans

<1 % kardiale Beteiligung

[1] Huppertz et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18:697-703

Stadien

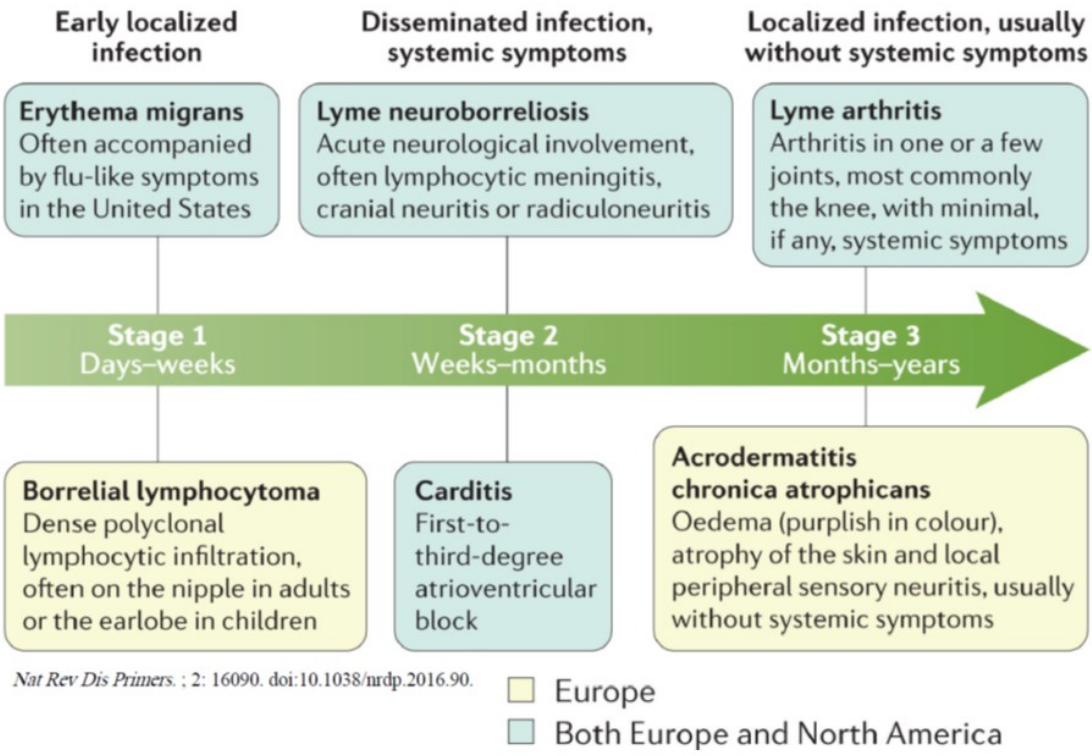


Abb. 8: Umstrittene Stadieneinteilung verdeutlicht Unterschiede der Symptome zwischen USA und Europa. *Nat Rev Dis Primers. ; 2: 16090. doi: 10.1038/nrdp.2016.90.*

Die Stadieneinteilung in Abb. 8 ist umstritten – sie lässt jedoch den Unterschied zwischen den USA und Europa erkennen und verdeutlicht, wie essenziell die Klinik ist, da sich die Borrelien-Infektion bei uns an der Haut zeigt.

3. Erythema chronicum migrans (ECM)

Die Borreliose ist eine simple bakterielle Infektionserkrankung, die auch gut therapierbar ist. Die Hauptmanifestation tritt normalerweise ein bis zwei Wochen nach dem Zeckenstich auf. Juckende Rötungen unmittelbar nach dem Stich sind niemals ein Erythema migrans, denn dies braucht mindestens drei Tage bis es auftritt.

Das Erythema chronicum migrans ist definiert als ein sich ausbreitender Fleck, mit einem Durchmesser von mindestens fünf Zentimetern. (Abb. 9 bis 16) Er kann mit oder ohne zentrale Aufhellung auftreten, ist gut abgegrenzt und hat einen deutlichen Rand. In etwa 25 Prozent der Fälle entwickeln die Patienten leichte Allgemeinsymptome wie Unwohlsein oder milden Gelenksschmerz. Die Borreliose kann auch disseminieren und multiple ECM verursachen. Dies betrifft häufiger Kinder als Erwachsene und kommt eher selten vor. (Abb. 17)

Lymphozytome sehen wir vorrangig bei Kindern, etwa am Ohrläppchen oder der rechten Mamille. (Abb. 18) Es handelt sich um lokale Ansammlungen von Borrelien und lymphozytären Infiltraten.

Klinik Erythema chronicum migrans (ECM)
– Auftreten 1 bis 2 Wochen nach Zeckenstich (Bandbreite: 3 bis 30 Tage)
– Ein sich ausdehnender, roter oder bläulich-roter Fleck mit ≥5 cm im Durchmesser
– Mit oder ohne zentrale Aufhellung
– Gut abgegrenzter, deutlich gefärbter Rand, nicht erhaben
– In 10 bis 30 Prozent unspezifische Allgemeinsymptome



Abb. 9



Abb. 10



Abb. 11



Abb. 12



Abb. 13



Abb. 14



Abb. 15



Abb. 16

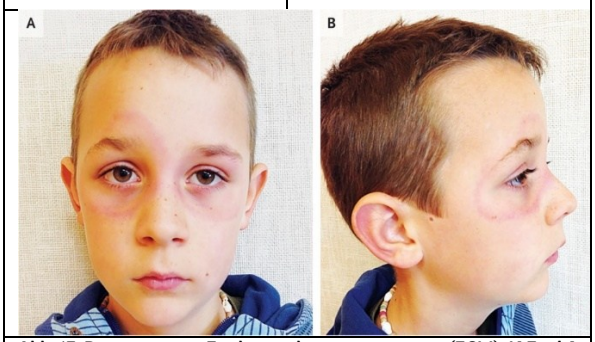


Abb. 17: Disseminiertes Erythema chronicum migrans (ECM). *N Engl J Med 2015; 372:2136*

„Lymphozytom“

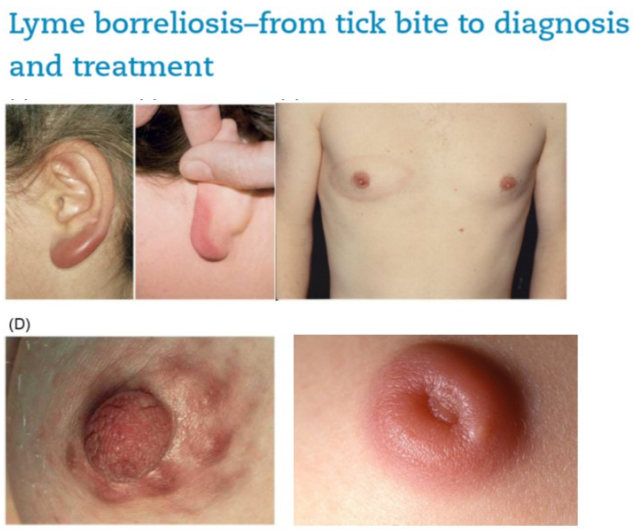


Abb. 18: Lymphozytom. *FEMS Microbiology Reviews, 2018, Vol. 42, No. 3*

Die Borrelienserologie bei ECM ist meist negativ und daher sinnlos. Antikörper werden erst nach drei bis sechs Wochen gebildet. Zudem kann ein positiver Antikörpertest auf eine frühere, ausgeheilte Infektion hinweisen. Die ECM ist als klinische Diagnose beweisend für eine Borreliose und ermöglicht bzw. erfordert die Therapie auch ohne serologischen Befund.

3.1 Die Therapie des ECM

Doxycylin	Oral	1x200-2x200mg	7-14 Tage
Amoxicillin	Oral	2-3x 1000mg	7-14 Tage

Abb. 19: Doxycyclin und Amoxicillin gelten als Standarttherapie.

Die Standardtherapie besteht aus den Doxycyclin und Amoxicillin, den beiden bestuntersuchten Antibiotika bei Borreliose. (Abb. 19) Weniger gut erforschte Alternativen sind Azithromycin, Penicillin V und Cefuroxim. Als Standardtherapiedauer gelten zwei Wochen. Kürzlich wurde diese Zeitspanne jedoch hinterfragt. Demnach reicht eine siebentägige Gabe (in diesem Fall Doxycyclin) aus, um die Erkrankung zu therapieren. Es geht also in Richtung kürzere Behandlungsdauer. 14 Tage sind das absolute Maximum. Es ist nicht nötig, die Borreliose länger zu behandeln. (Abb. 20 und 21) ECM ist sehr gut und komplikationslos therapierbar. Und selbst wenn die Erkrankung nicht behandelt wird, treten in 85 bis 90 Prozent der Fälle keine Komplikationen auf.

Treatment of erythema migrans with doxycycline for 7 days versus 14 days in Slovenia: a randomised open-label non-inferiority trial

- Slowenien
- 150 Erwachsene mit ECM und 7 Tage Doxycyclin
- 150 Erwachsene mit ECM und 14 Tage Doxycyclin

	7-day doxycycline group (n=150)	14-day doxycycline group (n=150)
Age, years	57 (47–64)	56 (47–66)
Sex		
Male	66 (44%)	60 (40%)
Female	84 (56%)	90 (60%)
History of previous Lyme borreliosis	46 (31%)	34 (23%)
Comorbidities*	72 (48%)	75 (50%)
Tick bite†	69 (46%)	61 (41%)
Days since erythema migrans first observed	14 (6–30)	14 (7–30)
Diameter of erythema migrans, cm	15 (10–23)	16 (10–24)
Erythema migrans with central clearing	85 (57%)	84 (56%)
Lyme borreliosis-associated symptoms‡	39 (26%)	41 (27%)
Fatigue	15 (10%)	17 (11%)
Arthralgia	14 (9%)	19 (13%)
Headache	12 (8%)	19 (13%)
Myalgia	7 (5%)	6 (4%)
Seropositive§	109 (73%)	116 (77%)
IgM	63	68
IgG	89	92
Skin culture positive¶	34/115 (30%)	38/124 (31%)
Borrelia afzelii	32	33
Borrelia burgdorferi sensu stricto	2	0
Borrelia garinii	0	3
Borrelia spielmanii	0	2
Blood culture positive	1/147 (1%)	1/149 (1%)

Abb. 20: Eine slowenische Studie zeigt, dass eine siebentägige Antibiotika-Therapie bei Borreliose ausreicht. *www.thelancet.com/infection Published online October 6, 2022* https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00528-X

	Patients (n=186)	Controls (n=142)	p value
Age, years	57 (48-65·8)	60 (49·3-65)	1·00
Sex			1·00
Male	69 (37%)	60 (42%)	
Female	117 (63%)	82 (58%)	
Comorbidities	92 (50%)	66 (46%)	1·00
Any non-specific symptom	156/185 (84%)	121/131 (92%)	0·97
Fatigue	126 (68%)	99 (76%)	1·00
Arthralgia	109 (59%)	84 (64%)	1·00
Headache	90 (49%)	64 (49%9)	1·00
Myalgia	88 (48%)	67 (51%)	1·00
Paraesthesia	79 (42%)	57 (44%)	1·00
Memory difficulties	89 (48%)	76 (58%)	1·00
Concentration difficulties	91 (49%)	80 (61%)	0·97
Irritability	99 (53%)	88 (67%)	0·43
Physical functioning score	82 (22)	86 (18)	1·00
Limitations due to physical health score	73 (39)	75 (37)	1·00
Limitations due to emotional health score	79 (37)	86 (31)	1·00
Vitality score	65 (23)	64 (20)	1·00
Mental health score	76 (18)	77 (17)	1·00
Social functioning score	79 (23)	79 (21)	1·00
Pain score	71 (27)	68 (24)	1·00
General health score	66 (22)	64 (18)	1·00

Data are median (IQR), n (%), n/n (%), or mean (SD). p values were adjusted with Holm's method to control family-wise error-rate. p<0·05 was considered significant.

Table 5: **Comparison of patients and controls regarding non-specific symptoms and quality of life assessed by the RAND 36-Item Health Survey 1.0 at the 12-month visit**

Abb. 21: Die 14-tägige Gabe von Doxycyclin bringt im Vergleich zur siebentätigen keine Vorteile. *www.thelancet.com/infection Published online October 6, 2022* https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00528-X

4. Lyme-Arthritis

Borrelien können eine Mono- oder Oligoarthritis verursachen. Es ist entweder nur ein Gelenk betroffen oder ganz wenige. In der Regel sind das große Gelenke, besonders das Knie, manchmal das Sprunggelenk oder der Ellenbogen. Eindeutig erkennbar ist die Lyme-Arthritis an einem deutlichen Erguss. Hier gilt die Regel: keine Borrelien-Arthritis ohne Erguss. Die betroffene Stelle schmerzt kaum und es zeigen sich relativ wenige systemische Entzündungszeichen (CRP, BSG).

4.1 Serologie

Typischerweise geht die Lyme-Arthritis mit hohen IgG-Antikörpertitern einher. Liegt eine negative Serologie vor, ist es sehr unwahrscheinlich, dass es sich um eine Borreliose handelt. Wurde punktiert, ist es sinnvoll, das Punktat zu untersuchen: Im Fall einer Borreliose finden sich darin durchschnittlich 25.000 Leukozyten/µl (von 500 bis 110.000 Leukozyten/µl, mit einer Dominanz von neutrophilen Granulozyten). Gute Ergebnisse lassen sich auch mit PCR erzielen, vor allem, wenn Synovialgewebe inkludiert ist. Hier liegt die Sensitivität bei 80 Prozent. Mit der Synovialflüssigkeit alleine beträgt sie 50 bis 70 Prozent.

4.2 Therapie

Die Behandlung ist auch hier sehr simpel: sie besteht aus Doxycylin oder einem Penicillinpräparat. (Abb. 22) Die Therapiedauer liegt standardmäßig bei drei Wochen und braucht in der Regel nicht darüber hinaus fortgesetzt werden.

Borreliose „Lyme Arthritis“

Therapie



Doxycyclin	oral	1x200-300mg	21 Tage (14-**28** Tage)
Amoxicillin	oral	2-3x 1000mg	21 Tage (14-**28** Tage)
Ceftriaxon	i.v.	2-4g	21 Tage (14-**28** Tage)

Abb. 22: Therapie bei Lyme-Arthritis.

5. Fallbeispiel Neuroborreliose

Der Patient hat seit zwei Monaten starke Kopf- und Nackenschmerzen und seit vier Tagen eine Fazialisparese. Anamnestisch berichtet er von einem Zeckenstich. Das ECM hat er bemerkt und dazu keinen Arzt aufgesucht. Er sucht die Klinik mit Fazialisparese rechts, Zilienzeichen rechts und weiteren neurologischen Beeinträchtigungen auf.

Die Neuroborreliose manifestiert sich entweder als Meningoradiculitis, eine Nervenwurzelentzündung, die sehr schmerzhaft ist, oder als Meningoenzephalitis, sehr häufig mit Gehirnnervenbeteiligung. Klassisch ist die Beeinträchtigung des 7. Gehirnnervs, was zur Fazialisparese führt. Selten kommt es zu Enzephalitis und Myelitis, sehr selten zu zerebraler Vaskulitis. Bei Kindern manifestiert sich die Neuroborreliose hauptsächlich als Meningitis und Fazialisparese.

Diagnostik

Labor I

Erythrozyten	5.2	4.4 - 5.8	T/L
Hämoglobin	16.1	13.5 - 18.0	g/dL
Hämatokrit	46.4	40.0 - 52.0	%
Mittleres Zellvolumen (MCV)	89.1	78.0 - 98.0	fL
Mittleres Zellhämoglobin (MCH)	30.9	27.0 - 33.0	pg
Mittlere korpuskuläre Hämoglobin Konzentration (MCHC)	34.7	30.0 - 36.0	g/dL
Erythrozyten Verteilungsbreite	13.1	11.0 - 16.0	%
Thrombozyten	247	150 - 350	G/L
Mittleres Thrombozytenvolumen	8.9	7.0 - 13.0	fL
Leukozyten	8.18	4.0 - 10.0	G/L

Labor II

Natrium	145	136 - 145	mmol/L
Kalium	4.29	3.5 - 5.1	mmol/L
Chlorid	100	98 - 107	mmol/L
Kalzium	2.43	2.15 - 2.50	mmol/L
Anorganisches Phosphat	1.13	0.81 - 1.45	mmol/L
Magnesium	0.82	0.66 - 1.07	mmol/L
Eisen	157	33 - 193	µg/dL
Kalzium - Phosphat - Produkt	2.75		mmol^2/L^2
Kreatinin	0.83	0.70 - 1.20	mg/dL
Harnstoff - N	9.8	6 - 20	mg/dL
Harnsäure	4.0	3.4 - 7.0	mg/dL
Gesamt Bilirubin	0.41	0.0 - 1.2	mg/dL
Eiweiß, gesamt	74.0	64 - 83	g/L
Albumin	47.6	35 - 52	g/L
Alpha - Amylase, gesamt	79	28 - 100	U/L
Pankreas Amylase	43	13 - 53	U/L
Lipase	51	13 - 60	U/L
Cholinesterase	8.04	5.32 - 12.92	kU/L
Alkalische Phosphatase	67	40 - 130	U/L
ASAT (GOT)	22	< 50	U/L
ALAT (GPT)	30	< 50	U/L
Gamma - GT	33	< 60	U/L
LDH	138	< 250	U/L
CK	97	< 190	U/L
C-reaktives Protein CRP	< 0.03	< 0.5	mg/dL

Abb. 23: Unauffälliger Laborbefund bei Neuroborreliose.

Der Laborbefund des Patienten ist unauffällig. (Abb. 23) Doch dies täuscht: Bei weiteren Untersuchungen zeigt sich, dass eine axonale Degeneration der Nervenleitgeschwindigkeit vorliegt. In der MRT findet sich ein Enhancement von Trigeminus und Fazialis. Diese Werte deuten auf eine Borreliose hin. Als weiteres diagnostisches Mittel gilt die Lumbalpunktion. Wichtig ist hier die Liquor-Pleozytose und der Nachweis von intrathekalen Antikörpern.

Unser Patient hat deutlich erhöhte Zellzahlen, ebenfalls erhöht ist das Eiweiß, das Albumin und die IgG im Liquor. Im Gegensatz zur Lyme-Arthritis ist dieses Bild hier lymphozytär und nicht granulozytär. (Abb. 24)

Liquor

Farbe (Liquor)		farblos		
Trübung (Liquor)		leicht trüb		
Zellzahl in Drittelzellen (Liquor)		2079	0 - 12/3	Drittelzellen
Zellzahl absolut (Liquor)		693		pro µL
Maschinelle Zählung				
Glucose (Liquor)		65.0	> 50% des Serumwertes	mg/dL
Laktat (Liquor)		1.9	1.1 - 2.4	mmol/L
Benzidin-Probe (Liquor)		negativ	negativ	
Gesamt Bilirubin (Liquor)		< 0.15		mg/dL
Eiweiß, gesamt (Liquor)	↑	125.9	20 - 40	mg/dL
Albumin (Liquor)	↑	86.0	11 - 35	mg/dL
IgG (Liquor)	↑	15.31	1 - 3	mg/dL
IgA (Liquor)	↑	1.69	< 0.6	mg/dL
IgM (Liquor)	↑	5.86	< 0.2	mg/dL
SERUM FÜR LIQUOR				
Glucose (Serum)		93	74 - 109	mg/dL
Eiweiß, gesamt (Serum)		67.8	64 - 83	g/L
Albumin (Serum)		46.9	35 - 52	g/L
IgG (Serum)		743	700 - 1600	mg/dL
IgA (Serum)		77	70 - 400	mg/dL
IgM (Serum)		172	40 - 230	mg/dL
QUOTIENT (LIQUOR / SERUM)				
Albumin Quotient	↑	18.34	0 - 6.53	/1000
IgG Quotient		20.61		/1000
IgA Quotient		21.95		/1000

Liquor

Liquor makro.: 2,2 ml, leicht trüb, gelblich
Präparatanzahl: 3
Methodik: Zellzählung, Zytozentrifugation, MGG-Färbung
Liquorzellzahl: ca. 1840/3

Zytozentrifugat:

Vorliegend ein relativ zelldichtes Liquorzellpräparat mit gutem Zellerhaltungszustand. Im Zellbild finden sich vorwiegend Lymphozyten sowie daneben in deutlich geringerem Ausmaß Monozyten. Auffallend ein Spektrum an aktivierten lymphozytären Zellformen von kleineren bis zu größeren, beinahe lymphoiden Zellen sowie ausgereiften Plasmazellen. Vereinzelt sind Mitosefiguren nachweisbar. Gelegentlich auch Makrophagen mit breiteren, fein-vakuolisierten Zytoplasmen.

Differenzialzellzählung:

Lymphozyten kl. 88, aktivierte Lymphozyten 6, Plasmazellen 2, Monozyten 3, Makrophagen 1.

Ergebnis der neuropathologischen Begutachtung:

Höhergradige Pleozytose und lymphozytäres Liquorzellsyndrom mit deutlichen lymphozytären Aktivierungszeichen einschließlich Plasmazellen sowie einzelnen Makrophagen.

Abb. 24: Liquor-Befund des Patienten

Unterstützend kann der Liquor mittels PCR befundet werden. Entscheidend ist, dass die Antikörper im Gehirn mit jenen im Blut in Relation gesetzt werden. Mit diesem Borrelien-spezifischen Antikörper-Index (Abb. 25) lässt sich die spezifische Antikörperproduktion gegen Borrelien im ZNS nachweisen – eine exzellente Methode, um die Neuroborreliose zu detektieren. Er bleibt jedoch sehr lange positiv, sodass er sich für die Beobachtung des Therapieverlaufs nicht eignet. Unser Patient hat den Index von 22, weit über dem Grenzwert von 1,5. Er hat ebenso hohe Serum-IgG-Antikörper, die immer ein Zeichen für eine Komplikation der Borreliose sind. (Abb. 26)

BOX

Formula for the Borrelia-specific antibody index (AI)

$$\frac{\frac{\text{Borrelia-specific Ig in CSF}}{\text{Borrelia-specific Ig in serum}}}{\frac{\text{total Ig in CSF}}{\text{total Ig in serum}}} = \text{AI}$$

Abb. 25: Borrelien-spezifischer Antikörper-Index als Nachweis der spezifischen Antikörperproduktion gegen Borrelien im ZNS.

Borrelia burgdorferi Borrelia IgG-Antikörper (IB)	positiv
Intrathekaler Antikörpernachweis	
Serum IgG	>200,0 AU/ml
Liquor IgG	>200,00 AU/ml
Liquor/Serum-Index (<1,3 negativ, >1,5 positiv)	22,0
Gesamt-Proteine Laser Nephelometer	
IgG im Serum (Referenzb. 800 - 1.700 mg/dl)	796 mg/dl
IgG im Liquor (Referenzb. < 4,0 mg/dl)	15,0 mg/dl
Albumin im Serum (Referenzb. 3.700 - 5.300 mg/dl)	4.980 mg/dl
Albumin im Liquor (Referenzb. < 35,0 mg/dl)	99,0 mg/dl

Abb. 26: Hoher Liquor-Index von 22, hohe IgG im Serum.

Die Liquor-PCR ist bei der Diagnose der Neuroborreliose wenig hilfreich, denn die Sensitivität liegt bei maximal 30 Prozent. Selbst wenn die PCR negativ ist, kann Borreliose nie ausgeschlossen werden.

(„Lyme“) - Neuroborreliose – Diagnose

Bezeichnung	Klinische Falldefinition	Essentielle Laborbefunde	Unterstützende Laborbefunde/zusätzliche klinische Hinweise
Lyme-Neuroborreliose	Bei Erwachsenen hauptsächl. Meningoradikulitis, Meningitis; selten Enzephalitis, Myelitis; sehr selten zerebrale Vaskulitis. Bei Kindern hauptsächl. Meningitis und Fazialisparese	Liquor-Pleozytose, Nachweis der Bildung intrathekaler spezifischer Antikörper[c]	Positive PCR auf Borrelia burgdorferi s.l. oder Kultur aus Liquor. Intrathekale IgM- und/oder IgG- und/oder IgA-Synthese. Nachweis spezifischer Antikörper im Serum. Kürzlich oder gleichzeitig auftretendes Erythema migrans

Dobler, Dtsch Med Wochenschr 2011

Abb. 27: Unterstützende Laborbefunde und zusätzliche klinische Hinweise zur Diagnose der Neuroborreliose

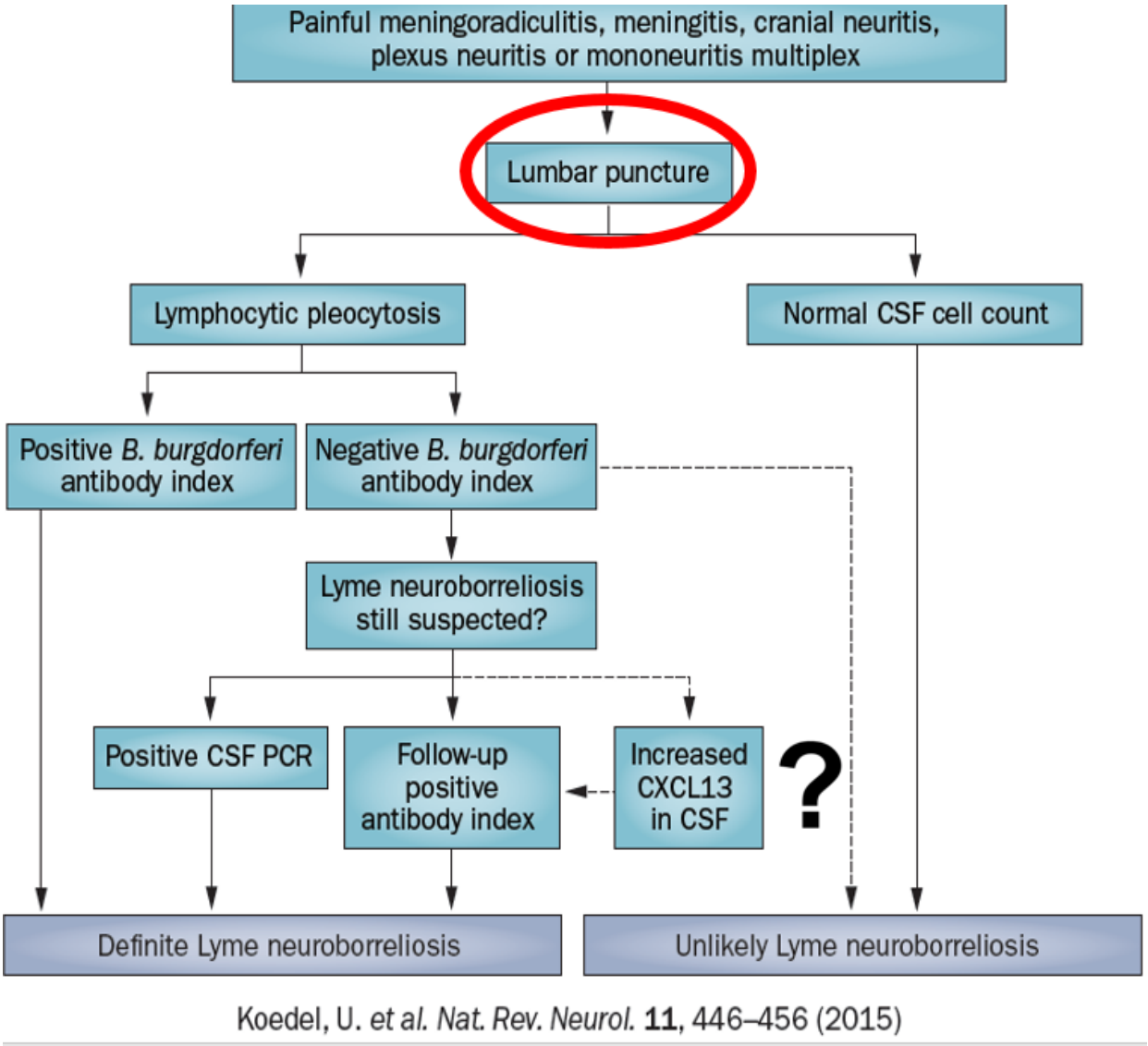


Abb. 28: Diagnosepfad der Neuroborreliose. Koedel, U. et al. Nat. Rev. Neurol. 11, 446-456 (2015)

Neben dem Index steht ein weiteres Hilfsmittel zur Wahl: der Marker CXCL13, ein Zytokin, das zurzeit immer wieder in der Neuroborreliose-Diagnostik verwendet wird. (Abb. 29) Die Sensitivität liegt bei 100 Prozent, die Spezifität bei 99 Prozent. Ein negativer CXCL13-Wert schließt eine Neuroborreliose aus (cut off von 250pg/ml). Diesen Marker zu untersuchen ist kein Muss, doch im Unterschied zum Index ist er früher positiv und fällt unter antimikrobieller Therapie rascher ab.

Borrelien-Diagnostik III

CXCL13 im Liquor	
CXCL13 (EIA)	>500 pg/ml
(Normalbereich <20 pg/ml, Grenzwert 20-30 pg/ml	
Erhöht 30-100 pg/ml, Stark erhöht >100)	

Abb. 29: CXCL13 des Patienten aus dem Fallbeispiel. Deutlich erhöhte Werte bestätigen den Verdacht auf Neuroborreliose.

5.1 Therapie der Neuroborreliose

Die Therapie ist vergleichbar mit jener der Lyme-Arthritis: Entweder Doxycyclin oder Ceftriaxon für 21 Tage. (Abb. 30) Es gibt auch Untersuchungen, wie etwa aus Skandinavien[2], die zeigen, dass Ceftriaxon bei Neuroborreliose nicht infundiert werden muss, sondern auch oral wirkt.

Neuroborreliose – Therapie
- EFNS guidelines -

Periphere Neuropathie			
Doxycyclin	**oral**	**1x200-300mg**	**21 Tage (14-28)**
Ceftriaxon	**i.v.**	**2-4g**	**21 Tage (14-28)**
ZNS-Manifestationen			
Ceftriaxon	**i.v.**	**2-4g**	**21 Tage (14-28)**

Abb. 30: Therapie der Neuroborreliose

6. Acrodermatitis chronica atrophicans

Selten, aber doch immer wieder vorkommend, ist die Acrodermatitis chronica atrophicans. (Abb. 31) Die Erkrankung zeichnet sich aus durch ein lividrotes Erythem in atropher Haut, durchschimmerndes Venennetz, Zigarettenpapierphänomen und in 60 Prozent der Fälle durch fibroide juxtaartikuläre Knoten. Die Symptome treten an Extremitäten und Akren auf, meist im fünften und sechsten Lebensjahrzehnt und sind häufig symmetrisch. Oft geht die Acrodermatitis chronica atrophicans mit Polyneuropathie an der Stelle der Läsionen einher. Im Labor sind die IgG-Antikörper erhöht, der Liquor-Wert ist normal. Die Therapie ist die gleiche wie bei der Neuroborreliose: Doxycyclin oder Ceftriaxon für 21 Tage.



Abb. 31: Die seltene Acrodermatitis chronica atrophicans zeichnet sich durch lividrotes Erythem in atropher Haut aus.

7. Chronische Borreliose

Sehr viele Erkrankungen und Beschwerden werden von Patientinnen und Patienten auf das Vorhandensein von Borrelien oder die Wirkungslosigkeit einer Antibiotika-Therapie zurückgeführt. Derzeit gibt es in randomisierten Studien keinerlei Evidenz, dass die Verlängerung der Antibiotika-Therapie von Nutzen ist.

Es kann jedoch sein – das ist eher in den USA als bei uns der Fall – dass die Arthritis auf Antibiotika nicht gut anspricht. Hier kann man von einer reaktiven Arthritis ausgehen, bei der eher Anti-Rheumatika und antiinflammatorische Therapie wirksam sind. Eine erneute oder verlängerte Antibiotika-Gabe jedoch ist sinnlos. Das gilt generell für jede Form der Borreliose: Es ist nicht angezeigt, die Borreliose länger als vier Wochen zu behandeln. Nichtsdestotrotz halten sich die Gerüchte um die chronische Borreliose hartnäckig.

7.1 Problematische Borrelien-Serologie

Die Borrelien-Serologie, die häufig durchgeführt wird, hat ohne klinische Begutachtung und Beurteilung keinerlei Aussagekraft und sollte daher nicht überbewertet werden. Sie ist kein direkter Nachweis der Erreger. Auch wenn nach klinischer Befundung eine Borreliose diagnostiziert

[2] Lancet Neurol 2008; 7: 690-95

und behandelt wurde, ist es sinnlos, die Serologie zur Kontrolle des Therapieerfolgs einzusetzen, da die Antikörper meist lebenslang persistieren. Eine positive Serologie liefert im besten Fall einen Hinweis auf eine irgendwann stattgefundene Exposition und lässt nicht notwendigerweise auf die Ursache der bestehenden Symptome oder eine manifeste Infektion schließen.

Im Gegensatz zu Masern und einigen anderen Viruserkrankungen, persistieren IgM Antikörper bei der Borreliose oft jahrelang. Daher ist auch der Nachweis von IgM Antikörpern nicht beweisend für eine rezente Infektion. Zudem reagieren Antikörper auf bestimmte molekulare Konformationen und nicht auf spezifische Erreger. Das heißt, es gibt Kreuz-Reaktivitäten mit Epitopen anderer Organismen. Dies führt daher manchmal zu falsch-positiven Befunden. Besonders suspekt sind in diesem Zusammenhang isolierte IgM Nachweise bei negativen IGG Spiegeln. Auch andere immunologische Methoden wie EliSpot-Verfahren und T-Zell Stimulationsmethoden zum Nachweis einer Borrelien-spezifischen Immunantwort nützen in der Praxis wenig. Neben häufigen falsch positiven Befunden sind sie auch in der Sensitivität dem Antikörpernachweis unterlegen.

Es sollte auch beachtet werden, dass ein beträchtlicher Anteil der älteren Bevölkerung (10 % der Landbevölkerung und fast 50 % der Jäger und Förster) eine positive Borrelienserologie haben. Ein Antikörpernachweis alleine und ohne spezifische Klinik ist daher nie eine Therapieindikation.

Auch bei Vorliegen eines Erythema Migrans ist eine Borrelienserologie nicht indiziert und fast immer negativ.

Trotzdem werden wir sehr häufig mit Internet-Analysen konfrontiert. Eine Aussage, die öfter getätigt wird, ist, „Mein Arzt hat gesagt, ich werde die Borrelien nie los." Tatsache ist: Sämtliche Patientinnen und Patienten mit Borreliose, auch Neuroborreliose, werden gesund. Häufig ist auch die Aussage „Ich nehme schon sechs Monate Antibiotika aufgrund eines positiven Borrelienbefundes bei der Gesundenuntersuchung und die Befunde werden einfach nicht negativ". Sie können nicht negativ werden: Die Antikörper bleiben bekanntlich lebenslang. Patientinnen und Patienten berichten auch immer wieder, dass die Beschwerden unmittelbar nach dem Absetzen des Antibiotikums erneut auftreten. Dies ein wunderbares Beispiel für einen Placebo-Effekt.

Die Fragen können Sie über das DFP Portal beantworten, die Punkte werden bei erfolgreicher Beantwortung für Sie direkt gebucht. Anmeldung im DFP Portal über diesen Link DFP Portal oder mit folgendem QR Code: