



Klinisch gesteuerte rationale Borreliose-Diagnostik

Stellungnahme der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V.

Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen

Einleitung

Die Lyme-Borreliose wird durch den Stich der Zecke *Ixodes ricinus* übertragen und durch die Infektion mit *Borrelia burgdorferi* sensu lato hervorgerufen. Die Erkrankung zeigt sich in Deutschland unter einer Reihe von Krankheitsbildern, die bei Kindern und Jugendlichen meist in frühe und späte Manifestationen eingeteilt werden (Tabelle 1). Die Diagnose wird klinisch gestellt oder zumindest vermutet. Laborwerte dienen danach der Bestätigung des klinischen Verdachtes. Neben dem Nachweis des Erregers in Körperflüssigkeiten, zum Beispiel durch Polymerase-Kettenreaktion (PCR), kommen vor allem serologische Methoden in Blut und Liquor zum Einsatz. Zunächst werden Enzym-Immunoassays eingesetzt, getrennt nach den Immunglobulin-Klassen IgM und IgG. Wegen deren geringer Spezifität wird beim positiven Ausfall eines Enzym-Immunoassays als Bestätigungstest ein Immunoblot (=Western Blot) durchgeführt. Durch Vergleich der Antikörper-Konzentrationen in Serum und Liquor kann über eine Schrankenstörung hinaus die intrathekale Antikörper-Produktion nachgewiesen werden.

Die beschriebenen diagnostischen Strategien sind seit über 10 Jahren festgelegt und der wissenschaftliche Fortschritt seitdem ist gering. Trotz guter Darlegungen im Schrifttum wie im Handbuch der DGPI [4] bereitet die Diagnosestellung der Lyme-Borreliose immer wieder Probleme, sodass diese hier praxisnah dargestellt werden soll.

Erythema migrans

Die mit fast 90% bei weitem häufigste Manifestation der Lyme-Borreliose in Deutschland, das Erythema migrans oder Wanderröte, ist eine Blickdiagnose und wird klinisch diagnostiziert ohne Labormethoden. Weil die Serologie sehr häufig noch negativ ist, sollten keine Antikörper bestimmt werden. Ist in seltenen Fällen eines atypischen Erythema migrans die klinische Diagnose unklar, kann man nach Kennzeichnung der Ausdehnung des Erythems 1-2 Tage warten ob es zu einer Ausbreitung kommt, was die Verdachtsdiagnose bestätigt. Die PCR ist beim Erythema migrans sehr aussagekräftig und bei guter Entnahme- und Labortechnik in 80% richtig positiv. Da aber eine Hautbiopsie Voraussetzung ist, erscheint ihr Einsatz nur selten gerechtfertigt. Das Ansprechen auf die antibiotische Therapie wird einzig nach dem Verschwinden des Erythema migrans und nicht nach serologischen Befunden beurteilt.

Andere Manifestationen

Bei Verdacht auf andere Manifestationen der Lyme-Borreliose sollte eine serologische Untersuchung vorgenommen werden [14].

- Verdacht auf frühe Neuroborreliose

Bei Hirnnervenlähmung, besonders Fazialisparese, und/oder Zeichen der Meningitis mit Kopfschmerzen, Antriebslosigkeit und meist sehr diskreter Nackensteifheit sollte

auch eine Lyme-Borreliose in Erwägung gezogen werden. Besonders bei Fehlen der Hirnnervenlähmung wird die mögliche Diagnose Neuroborreliose nicht oft genug bedacht. Falls außer Kopfschmerzen keine weiteren Befunde zu erheben sind, findet sich im Gegensatz zu anderen Ursachen der Kopfschmerzen ein meist klar anzugebender Beginn und eine kurze Dauer. Zur Diagnosesicherung werden Antikörper gegen Borrelien in Serum und Liquor bestimmt. Bei der frühen Borreliose findet sich eine lymphozytäre Pleozytose, während eine intrathekale Antikörperproduktion meist noch nicht vorhanden ist. Wenn im Liquor über 95% der Leukozyten Lymphozyten sind, kommen außer einer tuberkulösen Meningitis kaum noch andere Ursachen als eine Neuroborreliose in Frage. Bei sehr frühem Krankheitsstadium können die serologischen Befunde im Serum noch negativ sein. Der Nachweis im Enzym-Immunoassay von Antikörpern der Klasse IgM gegen *Borrelia burgdorferi*, bestätigt durch 2 Banden im IgM-Immunoblot, spricht für eine frühe Borreliose. Erst später werden IgG Antikörper im Enzym-Immunoassay nachweisbar, die Anzahl der Banden im IgG-Immunoblot nimmt allmählich zu. Deshalb kann es bei negativer Serologie und fortbestehendem Verdacht auf Neuroborreliose in Einzelfällen sinnvoll sein, im Abstand von 3 bis 4 Wochen die Antikörper im Blut erneut zu bestimmen, um die Serokonversion nachzuweisen. Da die PCR im Liquor oft nur im sehr frühen Stadium positiv ist, wenn noch keine Antikörper gegen Borrelien vorhanden sind, kann sie nur in wenigen Fällen zur Diagnose beitragen. Eine positive PCR unterstützt die Diagnose Neuroborreliose, eine negative PCR ist ohne Aussagekraft.

- Verdacht auf späte Neuroborreliose

Die neurologische Manifestation besteht eventuell schon länger und eine Reihe von Differentialdiagnosen wie Multiple Sklerose, Morbus Guillain-Barré, Pseudotumor cerebri und zerebrale Vaskulitis werden erwogen. Das klinische Bild kann vielgestaltig sein: Kopfschmerzen, Antriebslosigkeit, Irritabilität, fokale neurologische Zeichen. Das Krankheitsbild ist selten.

Im Liquor findet sich nicht notwendigerweise eine Zellzahlerhöhung, wohl aber eine intrathekale Antikörperproduktion, im klassischen Fall der Klasse IgG. Im Serum finden sich ein positiver Enzym-Immunoassay für Antikörper der Klasse IgG gegen Borrelien und im Immunoblot viele Banden.

- Verdacht auf Lyme-Arthritis

Bei neu aufgetretener Arthritis sollte eine Borrelien-Serologie durchgeführt werden, besonders wenn eine Oligoarthritis unter Einschluss des Kniegelenkes vorliegt. Bei der Lyme-Arthritis finden sich im Serum im Enzym-Immunoassay hoch titrige Antikörper der Klasse IgG gegen *Borrelia burgdorferi*, der Bestätigungstest Immunoblot zeigt eine Vielzahl von Banden. Die PCR auf borreliale Sequenzen kann in der Synovialflüssigkeit positiv sein. Die Rate richtig positiver Befunde in der PCR kann erhöht werden, wenn man Synovialgewebe untersucht. Allerdings ist der Verdacht auf Lyme-Arthritis kein hinreichender Grund, eine Synovialbiopsie durchzuführen.

- Verdacht auf weitere Manifestationen

Es gibt eine Reihe weiterer seltener Manifestationen der Borreliose: wenn der begründete klinische Verdacht entsteht, wird die Diagnose im Allgemeinen ebenfalls mittels Serologie bestätigt. Dazu gehören die Augenbeteiligung mit Keratitis, Iridozyklitis oder Uveitis intermedia; die Herzbeteiligung mit AV-Block; und die späte Hauterkrankung in Form der Acrodermatitis chronica atrophicans. Hingegen ist beim Borrelien-Lymphozytom, meist an Ohrläppchen, Mamille oder Hodensack lokalisiert, die Serologie nicht selten falsch negativ, so dass hier ebenfalls wie beim Erythema migrans eine klinische Diagnose zu stellen ist. Unklar ist, wie man sich beim Auftreten

einer „Sommergrippe“ mit Fieber, Gliederschmerzen und Abgeschlagenheit ohne katarrhalische Symptome verhalten soll, einer möglichen frühen Manifestation der Lyme-Borreliose: Die Symptomatik ist vieldeutig, serologische Untersuchungen sind oft noch negativ, die Erkrankung ist nach wenigen Tagen selbstbegrenzt.

- Befindlichkeitsstörungen (Vermeintliche Manifestationen der Lyme-Borreliose)

Nicht selten entsteht bei funktionellen Problemen und Befindlichkeitsstörungen der Verdacht auf eine „Borreliose“. Meist lässt sich die Symptomatik nicht einer der bekannten Manifestationen der Lyme-Borreliose zuordnen.

Bei chronischen Kopfschmerzen oder „Leistungsknick“ kann der Beginn meist nicht genau angegeben werden, was gegen eine Neuroborreliose spricht. Entsteht doch der Verdacht auf eine Neuroborreliose, muss eine Lumbalpunktion durchgeführt werden, deren unauffälliges Ergebnis eine Neuroborreliose ausschließt. Wird eine Antikörperbestimmung nur im Serum durchgeführt, ist das Ergebnis ohne Bedeutung für die Ursache der Kopfschmerzen und oft sind die serologischen Ergebnisse ohne Befunde des Liquors nicht interpretierbar.

Bei Beschwerden am Bewegungsapparat wird gelegentlich eine Lyme-Arthritis vermutet, obwohl die Arthritis fehlt, die für die Diagnose einer Lyme-Arthritis unerlässlich ist. Wird dann doch eine Serologie durchgeführt, schließt das Fehlen von Antikörpern der Klasse IgG eine Lyme-Arthritis aus. Ist die Serologie in einem solchen Fall positiv für Antikörper der Klasse IgG, hat man nur die Infektion mit Borrelien nachgewiesen, kann aber keine Angaben zur Ursache der Schmerzen am Bewegungsapparat machen. In vielen Fällen ist die Serologie nicht interpretierbar. Deshalb sollte bei Befindlichkeitsstörungen keine Borrelien-Serologie angefordert werden.

Empfehlungen des Laborarztes zur Interpretation von serologischen Ergebnissen

Wie dargelegt können die Diagnostik der Lyme-Borreliose und die Interpretation der Serologie auf *Borrelia burgdorferi* schwierig sein.

Deshalb wird manchmal vom Laborarzt empfohlen, nach einigen Wochen oder Monaten die Borrelien-Serologie erneut durchzuführen. Dies führt aber nur selten zu neuen Aufschlüssen. Deshalb sollte nur in begründeten Ausnahmen die Serologie nach einem Intervall wiederholt werden.

Nicht selten enthält die vom Laborarzt interpretierte Serologie auch Therapie-Empfehlungen. Dazu wäre allerdings die genaue Kenntnis von Klinik und bisherigen therapeutischen Maßnahmen notwendig, sodass eine solche Empfehlung oft inakkurat oder falsch ist.

Zudem sind zwei weitere diagnostische Strategien empfohlen worden: die Untersuchung einer von der Haut eines Menschen entfernten Zecke auf Borrelien und die Untersuchung der Lymphozyten des peripheren Blutes auf ihre Fähigkeit, nach Zugabe von Borrelien-Antigenen zu proliferieren.

Untersuchung einer vom menschlichen Körper entfernten Zecke auf Borrelien

Wenn eine Zecke von der Haut eines menschlichen Wirtes entfernt wurde, empfehlen einzelne Labore, diese Zecke mittels PCR auf borreliale Sequenzen untersuchen zu lassen. Dabei werden dem Einsender auch der Borrelienstamm und die Kopienzahl mitgeteilt. Bei positivem Testausfall wird zur prophylaktischen Gabe von Antibiotika oder zur zweimaligen Serologie geraten, sofort und einige Wochen später, um eine Serokonversion zu entdecken (www.mlhb.de).

Daten zur Anwendung dieses Testes bei menschlichen Wirten oder Patienten fehlen. Daten zu falsch positiven Befunden werden von den Laboren nicht mitgeteilt. Es ist nicht ersichtlich,

welchen Vorteil der Patient aus der Bestimmung des Borrelien-Stammes zieht und warum die Kopienzahl von Bedeutung ist, da die minimale infektiöse Dosis unbekannt ist. In einer Schweizer Studie war der Nachweis von Borrelien in entfernten Zecken nicht mit der Entwicklung einer Lyme-Borreliose korreliert [10].

Die Untersuchung einer Zecke auf borreliale Sequenzen überschätzt die Bedeutung eines einzelnen Zeckenstichs, da die meisten Zeckenstiche nicht bemerkt werden und die meisten Patienten mit Lyme-Borreliose keinen Zeckenstich erinnern. Wird die Zecke bemerkt und frühzeitig entfernt (Grenzverweildauer 24 Stunden), kommt es meist nicht zur Übertragung der Borrelien. Das Risiko der Übertragung nach Zeckenstich wird mit 4% angegeben [3]. In einer Schweizer Studie kam es in 4,5% der Fälle nach Zeckenstich zur Serokonversion [10]. Die meisten Infektionen verlaufen ohne klinische Manifestation [10], weshalb sich bei bis zu 5% der gesunden Blutspender Antikörper gegen Borrelien finden [1], bei gesunden Waldarbeitern bis zu 52% [11]. Dieser natürliche Verlauf der Interaktion zwischen Zecke und potentiell menschlichen Wirt ergibt keinen Hinweis für einen Vorteil der Durchführung einer PCR in der entfernten Zecke. Zudem erlaubt dieser Verlauf keine Aussage dazu, wie man beim positiven Nachweis von *Borrelia burgdorferi* in dieser Zecke reagieren sollte. Von einer prophylaktischen antibiotischen Therapie wird in Europa allgemein abgeraten, zumal sie das Auftreten einer klinischen Manifestation nicht sicher verhindern kann [9]. Die zweimalige Antikörperbestimmung kann auch bei Nachweis einer Serokonversion ohne das Auftreten einer klinischen Manifestation nicht als Begründung einer antibiotischen Therapie herhalten. Da man also unabhängig vom Ergebnis der Bestimmung borrelialer Sequenzen in Zecken keine therapeutische Konsequenz zieht, sollte der Test auch nicht durchgeführt werden [5].

Untersuchung der Reaktion von Lymphozyten auf Antigene von Borrelien

Plasmazellen, die Antikörper produzieren, stehen in ihrer Entwicklung unter der Kontrolle von T-Zellen. Deshalb hat man schon früh versucht, neben der Antikörperantwort auch die Reaktivität der T-Zellen auf borreliale Antigene zu testen, in Form eines Lymphozyten-Transformationstestes. Trotz verfeinerter Testbedingungen und Einsatz rekombinanter Antigene gelang es nicht, die gleiche Spezifität zu erreichen wie bei den serologischen Methoden mit Enzym-Immunoassay und Immunoblot [2], [8], [7]. Deshalb wurde der Lymphozyten-Transformationstest verlassen.

In jüngerer Zeit gab es neue Versuche, den Test in die Diagnostik einzuführen [12], [13]. Grundlage war die weitere technische Verbesserung des Testes. In mehreren Veröffentlichungen wurde über die gute Test- Performance berichtet. Die nähere Untersuchung dieser Veröffentlichungen zeigt aber, dass die untersuchten Patienten nicht charakterisiert worden sind, sondern stattdessen die Verdachtsdiagnose des an das Labor einsendenden Arztes („Verdacht auf Borreliose“) zur Diagnose erhoben wurde. Nur zum Teil wurden die serologischen Befunde im Blut mitgeteilt. Damit sind diese Veröffentlichungen nicht geeignet, zur Abschätzung der Wertigkeit des Lymphozyten-Transformationstestes beizutragen. Entsprechend muss von der Verwendung dieser Teste abgeraten werden.

Stellungnahme der Kommission

Daraus ergeben sich folgende Konsequenzen:

- Die Kommission fordert die Kinder- und Jugendärzte auf, nur dann eine serologische Untersuchung auf Borrelien anzufordern, wenn dazu nach obigen Ausführungen ein begründeter klinischer Verdacht besteht: bei chronischen Schmerzen oder Befindlichkeitsstörungen besteht dieser Verdacht nicht.
- Die Kommission fordert die Kostenträger auf, die Übernahme der Kosten für nicht indizierte Untersuchungen nicht zu übernehmen. Zu diesen Untersuchungen gehören

serologische Tests ohne begründeten Verdacht, Tests auf borreliale Antigene oder Sequenzen in Zecken und Lymphozyten-Transformationstests.

- Die Kommission fordert Labore, die eine serologische Untersuchung auf Lyme-Borreliose anbieten, auf, bei der Wertung der gefundenen Labor-Ergebnisse auf therapeutische Empfehlungen zu verzichten. Ohne genaue Kenntnis der klinischen Manifestationen und eventuell vorausgegangener therapeutischer Maßnahmen ist eine verantwortungsvolle Interpretation serologischer Befunde nicht möglich.
- Zudem fordert die Kommission diese Labore auf, nach Durchführung der Borrelien-Serologie keine Empfehlung zu einer weiteren serologischen Untersuchung nach einigen Wochen oder Monaten auszusprechen. Meist bringt die Wiederholung der Serologie keinen weiteren Aufschluss. Nur bei genauer Kenntnis der klinischen Manifestation kann eine Wiederholung der Serologie im Abstand von 3 oder 4 Wochen sinnvoll sein, d.h. nur der behandelnde Arzt sollte über die Notwendigkeit einer zweiten serologischen Untersuchung entscheiden.

Literatur

1. Böhme M, Schembra J, Bocklage H, Schwenecke S, Fuchs E, Karch H, Wiebecke D (1992) Infection with *Borrelia burgdorferi* in Würzburg blood donors: antibody prevalence, clinical aspects and pathogen detection in antibody positive donors. Beitr Infusionsthera 30:96-99
2. Dressler F, Yoshinari NH, Steere AC (1991) The T-cell proliferative assay in the diagnosis of Lyme disease. Ann Intern Med 115:533-539
3. Guy N (2007) Maladie de Lyme: bases fondamentales à l'origine des mesures preventives, mesures de prevention primaire et secondaire. Med Mal Infect 37:381-393
4. Handbuch der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (2009) Lyme-Borreliose. Seite 350-356. Thieme-Verlag, Stuttgart, 5. Auflage
5. Heininger U, Zimmermann T, Schörner C, Brade V, Stehr C (1993) Zeckenstich und Lyme-Borreliose. Eine epidemiologische Untersuchung im Raum Erlangen. Monatsschr Kinderheilkd 141:874-877
6. Huppertz HI (1990) Childhood Lyme borreliosis in Europe. Eur J Ped 149:814-821
7. Huppertz HI, Mösbauer S, Busch DH, Karch H (1996) Lymphoproliferative responses to *Borrelia burgdorferi* in the diagnosis of Lyme arthritis in children and adolescents. Eur J Pediatr 155:297-302
8. Krause A, Burmester GR, Rensing A, Schoerner C, Schaible UE, Simon MM, Herzer P, Kramer MD, Wallich R (1992) Cellular immune reactivity to recombinant OspA and flagellin from *Borrelia burgdorferi* in patients with Lyme borreliosis. J Clin Invest 90:1077-1084
9. Maraspin V, Lotric-Furlan S, Strle F (2002) Development of erythema migrans in spite of treatment with antibiotics after a tick bite. Wien Klin Wochenschr 114:616-619
10. Nahimana I, Gern L, Blanc DS, Praz G, Francioli P, Peter O (2004) Risk of *Borrelia burgdorferi* infection in western Switzerland following a tick bite. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 23:603-608
11. Oehme R, Hartelt K, Backe H, Brockmann S, Kimmig P (2002) Foci of tick borne diseases in southwest Germany. Int J Med Microbiol 291(suppl 33):22-29

12. Valentine-Thon E, Ilsemann K, Sandkamp M (2007) A novel lymphocyte transformation test for Lyme borreliosis. *Diag Microbiol Infect Dis* 57:27-34
13. Von Baehr V, Liebenthal C, Gaida B, Schmidt FP, von Baehr R, Volk HD (2007) Untersuchungen zur diagnostischen Wertigkeit des Lymphozytentransformationstestes bei Patienten mit Borreliose. *J Lab Med* 31:149-158
14. Wilske B (2002) Microbiological diagnosis in Lyme borreliosis. *Int J Med Microbiol* 291 (supple33):114-119

Tabelle 1: Manifestationen der Lyme-Borreliose bei Kindern und Jugendlichen (6)

Beteiligte Organe	Frühe Manifestationen	Serologische Ergebnisse	Späte Manifestationen	Serologische Ergebnisse
Haut	Erythema migrans Lymphozytom	keine	Acrodermatitis chronica atrophicans	IgG EIA + IB +
Zentrales Nervensystem	Lymphozytäre Meningitis, Facialisparese	Lymphozytäre Pleozytose; IgM EIA + IB + beginnende IgG-Antwort	Radikuloneuritis, Enzephalomyelitis	IgG EIA + IB + und intrathekale Antikörper-Produktion
Herz	Myopericarditis	IgM EIA + IB + beginnende IgG-Antwort	Kardiomyopathie	IgG EIA + IB +
Auge	Conjunctivitis		Uveitis, Keratitis	
Bewegungsapparat	Sommergrippe, Arthralgien		Episodische Arthritis, chronische Arthritis	

Frühe Manifestationen treten Tage bis Wochen nach der Infektion auf und sind selbst begrenzt. Die Antikörperdiagnostik im Serum kann noch unauffällig sein oder eine beginnende Serokonversion mit IgM-Antikörpern und niedrig titrigen IgG-Antikörpern gegen *Borrelia burgdorferi* zeigen. Späte Manifestationen treten Monate bis Jahre nach der Infektion auf, können chronisch werden und im Ausnahmefall zu bleibenden Organschäden führen. In der Serologie finden sich hoch titrige Antikörper der Klasse IgG gegen *Borrelia burgdorferi*, IgM-Antikörper können persistieren. EIA = Enzymimmuno-Test; IB = Immunoblot

Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin

Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V.:

Prof. Dr. H. I. Huppertz (federführend), Prof. Dr. Dr. P. Bartmann, Prof. Dr. U. Heininger (Sprecher der Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen), Dr. M. Kinet, Dr. R. Klein, Prof. Dr. C. Korenke

Korrespondenzadresse:

Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V.
Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Nentwich, Generalsekretär

Chausseest. 128/129 | 10115 Berlin | Tel.: 030.4000588-0 | Fax.: 030.4000588-88 | e-Mail: kontakt@dakj.de | Internet: www.dakj.de