

Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin

Sonderdruck aus
3. Ausgabe 2022

Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose

Prof. Dr. med.
Helmar C. Lehmann

Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsklinikum Köln
Kerpener Strasse 62
D-50937 Köln
www.uk-koeln.de



Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose

Lyme-Borreliose ist eine durch Vektoren übertragene Erkrankung; ursächlich sind Zeckenstiche. Die Infektionskrankheit wird durch das Bakterium *Borrelia burgdorferi* oder verwandte Arten dieser Gruppe der Spirochäten ausgelöst und präsentiert sich unterschiedlich – häufig mit spezifischen dermatologischen Auffälligkeiten, Gelenksbeschwerden oder mit einer neurologischen Symptomatik (Neuroborreliose). Die Labordiagnostik erfolgt durch serologische Tests z. B. Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) oder Immunblot. Diagnostisch gilt es, das Krankheitsbild und den Krankheitsverlauf zu bewerten sowie andere Ursachen differentialdiagnostisch zu bedenken bzw. auszuschließen.

Da es sich um eine bakterielle Infektion handelt, ist die Erkrankung insbesondere im Anfangsstadium mit speziellen Antibiotika sehr gut therapierbar.



Abb. 1: Miniaturisierte Immunblots für die Infektionsdiagnostik im Mikrotiterplatten-Format

Die Labordiagnostik von durch Zecken übertragenen Infektionen stützt sich auf direkte und indirekte Nachweismethoden. Direkte Verfahren umfassen z. B. Blutausstriche, Erregerkulturen oder PCR-basierte Tests, während der indirekte Nachweis meist auf der Bestimmung spezifischer Antikörper gegen den jeweiligen Infektionserreger im Patienten-Serum, -Plasma oder -Liquor beruht. In Fällen, bei denen sich die Gewinnung von geeignetem Probenmaterial für den direkten Erregernachweis schwierig gestaltet oder die darin enthaltene Pathogenmenge zu gering ist, stellt der Antikörpernachweis häufig die wichtigste labordiagnostische Methode dar. Für die Antikörperbestimmung bei Verdacht auf eine Borreliosen-Infektion stehen unterschiedliche serologische Testsysteme zur Verfügung: z. B. ELISA, ChLIA, Immunblots und EUROMicroblots, miniaturisierte Immunblots im Mikrotiterplatten-Format.

Einleitung

Die Borreliose ist eine Infektionserkrankung mit der Spirochäte *Borrelia burgdorferi* sensu lato. Die Borreliose wird von Vektoren – in diesem Fall von Zecken – auf den Menschen übertragen und tritt in Deutschland gehäuft in den Sommermonaten auf. Das Infektionsrisiko ist von den jeweiligen Witterungsbedingungen abhängig. Akute Erkrankungen treten gehäuft zwischen Juli und August auf. Das gilt nicht für Manifestationen mit langer Latenzzeit wie z. B. Lyme-Arthritis oder späte Neuroborreliose.

In Deutschland geht man davon aus, dass 12,7 bis 16,5% aller Zecken Borrelien übertragen können. Nicht jeder Zeckenstich muss auch zwangsläufig zu einer (Neuro-)Borreliose führen. Nach einem Stich von einer nachweislich infizierten Zecke erkrankt nur etwa jeder 100. Patient tatsächlich an einer Borreliose.

Klassischerweise kommt es bei einer Borrelioseninfektion nach einem Zeckenstich zu einer typischen Hautveränderung, dem Erythema migrans (Abb. 2).

Hierbei handelt es sich um eine lokale Hautrötung, die charakteristischerweise in der Mitte abgeblasst ist und im Verlauf „wandert“ („migriert“), d. h., Größe und Form verändern sich. Allerdings kann das Erythema migrans auch völlig ausbleiben oder diagnostisch übersehen werden. Der Verlauf einer multisystemischen Lyme-Borreliose wird häufig in drei Stadien eingeteilt. Dieser Einteilung liegt ein Übergang von einem anfangs eher lokalen Geschehen zu einer systemischen Symptomatik zugrunde.

Während alle Borrelien ein Erythema migrans auslösen können, zeigen *B. garinii* und *B. bavariensis* eher eine Assoziation mit neurologischen Manifestationen.

Manifestationen und Symptomatik der Neuroborreliose

Typische neurologische Symptome einer Borreliose, die die Neuroborreliose definieren, sind eine Entzündung der Hirnhäute und Nervenwurzeln (Meningopolyradikulitis) oder Hirnnervenausfälle. Bei der Meningopolyradikulitis kommt es bei betroffenen Patienten typischerweise zu Kopfschmerzen, ausgeprägten Rückenschmerzen, die auf eine Entzündung der Nervenwurzeln zurückzuführen sind (mit zunehmender Schmerz-Symptomatik in der Nacht) sowie Lähmungen in den Extremitäten. Diese Symptome können auch isoliert beobachtet werden, was die klinische Diagnose erschwert.

Hirnnervenausfälle, besonders häufig ist der Gesichtsnerv (N. facialis) betroffen, gehen oftmals mit einer Gesichtslähmung (einseitig oder beidseitig) einher, die mitunter differentialdiagnostisch mit einem Schlaganfall verwechselt wird.

Seltener kommt es im Rahmen einer Neuroborreliose zu einer Beteiligung des zentralen Nervensystems. Diese Enzephalomyelitis wird durch eine Entzündungsreaktion (in der Regel im Rückenmark) hervorgerufen und führt zu Sensibilitätsstörungen und spastischen Paresen der Beine sowie zu Störungen der Blasen- und Mastdarmfunktion. Weiterhin kann es in seltenen Fällen im Rahmen der Borreliose zu einer Entzündung der Blutgefäße kommen, die wiederum zu lokalen Thrombosen und Durchblutungsstörungen führt. Diese Borreliosen-assoziierte Vaskulitis ist mit einem hohen Schlaganfallrisiko für betroffene Patienten verbunden.

Aufgrund der sehr unterschiedlichen Symptomatik herrscht häufig Unsicherheit darüber, welche Beschwerden auf eine Neuroborreliose zurückzu-



Prof. Dr. med.
Helmar C. Lehmann

führen und welche neurologische Ausfallerscheinungen unspezifisch und/oder anderer Genese sind. Hierzu gehören beispielsweise Fatigue, Konzentrationsstörungen und auch Defizite der Gedächtnisleistung. Diese Symptome sind sehr häufig in der Bevölkerung und es gibt keine Hinweise darauf, dass diese Symptome in jedem Fall durch eine Borreliose ausgelöst werden. Auch die Annahme, dass eine Borreliose häufig eine chronische Polyneuropathie auslöst, ist durch Studien nicht belegt. Borrelien scheinen eher selten (<1%) eine Polyneuropathie zu verursachen.

Diagnostik

Die Diagnose einer Neuroborreliose erfordert:

1. Eine klinische Symptomatik, die kompatibel mit einer Neuroborreliose ist.
2. Einen positiven serologischen Befund, das heißt den Nachweis von Antikörpern gegen Borrelien.
3. Befund über entzündliche Veränderungen im Liquor.

Diese drei Kriterien müssen für eine gesicherte Diagnose der Neuroborreliose unbedingt erfüllt sein, denn auch gesunde Personen können Antikörper gegen Borrelien aufweisen. Die Häufigkeit von Antikörpern gegen Borrelien beträgt in Deutschland etwa 5,8% bei Frauen und 13,0% bei Männern.

Serologie

Bei klinischem Verdacht auf eine Neuroborreliose sollte umgehend eine serologische Untersuchung eingeleitet werden. Bei der Antikörperdiagnostik wird nach IgG- und IgM-Antikörpern gegen Borrelien im Blut und im Liquor (siehe unten) des Patienten gefahndet. Diese Antikörper richten sich gegen Antigene, die auf der Zelloberfläche der Borreliabakterien exprimiert werden. Wichtige Angriffsziele für die Immunglobuline sind z. B. das Oberflächenprotein C „outer surface protein C“ (OspC) und das „variable major protein-like sequence expressed“ (VlsE). Diese Proteine werden rekombinant exprimiert und für die Testdiagnostik mittels ELISA und Immunblot eingesetzt. Die serologische Antikörperbestimmung erfolgt dabei in zwei Schritten, zunächst wird ein Suchtest durchgeführt. Dabei handelt es sich um einen ELISA oder vergleichbare Methoden. In einem zweiten Schritt wird dann der Bestätigungstest (Westernblot oder Linienblot) eingesetzt. Neuere Verfahren bedienen sich als Bestätigungstest miniaturisierter Linienblots, die in 96-Well-Mikrotiterplatten angeordnet sind, sodass Such- und Bestätigungstests mithilfe eines ELISA-Automats durchgeführt werden können (Abb. 1).

Grundsätzlich wird ein abgestuftes Testverfahren empfohlen, d. h., nur im Falle eines pathologischen Suchtests sollte auch ein Bestätigungstest erfolgen. Ebenso wichtig wie die sorgfältige Durchführung der Antikörpertests ist auch die korrekte Interpretation der Antikörperbefunde. In diesem Zusammenhang sind folgende Kriterien zu beachten:

1. Etwa 5,8% aller Frauen und 13,0% aller Männern zeigen ohne Symptomatik und Krankheitswert spezifische Antikörpertiter gegen Borrelien.
2. Sobald ein Bestätigungstest durchgeführt wurde, ist dieser auch ausschlaggebend für die Gesamtinterpretation der jeweiligen Befunde. Ist dieser negativ, gilt der Gesamtbefund als negativ, ist dieser positiv, gilt auch der Gesamtbefund als positiv.
3. Eine Neuroborreliose geht in den meisten Fällen mit dem Nachweis von Antikörpern einher. Seronegative Borrelieninfektionen finden sich lediglich im Initialstadium bei einem Erythema migrans (und auch in dieser Konstellation nur selten). Das heißt im Umkehrschluss: Sollte bei V.a. auf eine (Neuro)borreliose weder



Abb. 2: Typische Hautveränderung: Erythema migrans

Copyright: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Jan Ehrchen, Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster

IgG- noch IgM-Antikörper nachzuweisen sein, handelt es sich nicht um eine Neuroborreliose.

4. Bei einigen Patienten findet sich eine isolierte Erhöhung von IgM-Antikörpern gegen Borrelien. Häufig wird dann angenommen, dass es sich um ein frühes Stadium der Infektion handelt. Diese Annahme ist aber in der Regel falsch. Ein isoliert schwacher IgM-Nachweis findet sich häufig im Rahmen einer oligoklonalen Stimulation (Epstein-Barr-Virus-Infektion, Cytomegalovirus-Infektion) oder als Kreuzreaktivität bei anderen Spirochäteninfektionen (*T. pallidum*; auch IgG).

Untersuchung des Liquors

Grundsätzlich wird bei Verdacht auf eine Neuroborreliose auch eine Liquoruntersuchung empfohlen. Diese dient dazu, eine Entzündung im Liquor nachzuweisen, andere mögliche Ursachen der neurologischen Symptomatik auszuschließen sowie mithilfe des sogenannten „Antikörperindex“ (siehe unten) eine spezifische Antikörperbildung im zentralen Nervensystem zu untersuchen.

Bei der Neuroborreliose findet sich eine deutliche Erhöhung der Liquorzellzahl, die nicht selten zwischen 100–300 Zellen/ μ l beträgt (im Normalfall < 5 Zellen/ μ l). Auch kann man (im Liquor) eine intrathekale Antikörpersynthese in Form oligoklonaler Banden nachweisen. Diese ist nicht spezifisch für die Neuroborreliose und kommt auch bei anderen Infektions- und Autoimmunerkrankungen des zentralen Nervensystems vor. Um eine Borrelieninfektion im Nervensystem nachzuweisen, käme prinzipiell eine direkte Anzucht der Bakterien in einer Kulturschale in Betracht – dieses Verfahren ist aber schwierig und langwierig. Auch eine PCR aus einer Liquorprobe ist prinzipiell möglich, aber aufgrund der insgesamt niedrigen Zahl der Bakterien (selbst bei florider Infektion) ist das Ergebnis häufig falsch negativ. Man wendet daher meist eine indirekte, aber sehr sensitive und spezifische Nachweismethode an, wofür eine Liquor- und eine Serumprobe notwendig sind: den spezifischen Antikörperindex.

Der spezifische Antikörperindex

Der Borrelien-spezifische Antikörper-Index (AI) kann aufzeigen, ob eine spezifische (!) intrathekale Antikörperproduktion gegen Borrelien vorhanden ist.

Der AI wird in der Regel bereits von den mikrobiologischen Laboren errechnet und auf dem Befund vermerkt. Grundvoraussetzung für die Berechnung ist die Übersendung von gepaarten Serum- und Liquorproben an das zuständige Labor.

Der Antikörperindex errechnet sich folgendermaßen:

$$\frac{\text{IgG-Antikörper im Liquor} : \text{IgG-Antikörper im Serum}}{\text{IgG gesamt Liquor} \left(\frac{\text{mg}}{\text{L}}\right) : \text{IgG gesamt Serum} \left(\frac{\text{mg}}{\text{L}}\right)}$$

Liegt der Wert $\geq 1,5$ sollte an eine Neuroborreliose gedacht werden. Dieser Schwellenwert wird bei der Neuroborreliose in der Regel überschritten (Ausnahmen sind eine sehr kurze Krankheitsdauer). Ein erhöhter Antikörperindex kann auch nach ausgeheilte Neuroborreliose unter Umständen noch Jahre später nachweisbar sein.

In fraglichen Fällen sollte eine Liquoruntersuchung auf das Chemokin CXCL13 erfolgen. Das Chemokin CXCL13 wird von Monozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen gebildet und wirkt chemotaktisch auf B-Zellen und T-Helferzellen. Im Rahmen einer frühen Neuroborreliose führt die Interaktion von *Borrelia burgdorferi* mit Monozyten zu einer vermehrten Ausschüttung von CXCL13 und damit zu erhöhten CXCL13-Konzentrationen im Liquor.

Allerdings ist CXCL13 nicht spezifisch und findet sich auch bei anderen Erkrankungen wie beispielsweise einer Multiplen Sklerose.

Diagnostische Kriterien der Neuroborreliose

Anhand der klinischen Symptomatik (siehe Tabelle), der Serologie und den Ergebnissen der Liquoruntersuchung kann die Diagnose einer Neuroborreliose als möglich, wahrscheinlich oder gesichert eingestuft werden.

Therapie

Patienten, bei denen eine Neuroborreliose gesichert oder wahrscheinlich ist, sollten mit den entsprechenden Antibiotika behandelt werden. Hierzu stehen verschiedene Wirkstoffe zur Verfügung, sehr häufig werden Ceftriaxon (intravenös) oder Doxycyclin angewendet.

Eine Antibiotikabehandlung sollte über einen Zeitraum von 14 bis höchstens 21 Tagen erfolgen. Der Zeitraum kann an die klinische Symptomatik angepasst werden. Für die häufige Manifestation

on einer Neuroborreliose ist in der Regel eine 14-tägige Antibiotikabehandlung ausreichend. Es gibt wissenschaftlich keine Beweise, dass Borrelien über eine längere Antibiotikabehandlung hinaus persistieren. Somit gibt es auch keine Indikation, eine Antibiotikabehandlung über diesen Zeitraum fortzuführen. Eine Studie konnten zeigen, dass eine längere Dauer der antibiotischen Behandlung zu keiner Verbesserung der neurologischen Symptomatik führt, allerdings steigt die Rate der Antibiotika-assoziierten Nebenwirkungen. (Unter der medikamentösen Behandlung kommt es in der Regel zu einem Abfall des CXCL13 im Liquor, sodass CXCL13 auch als Therapiemarker genutzt werden kann.)

Prognose und Therapiekontrolle

In über 90 % der Fälle bilden sich die klinischen Defizite im Rahmen der Neuroborreliose unter der antibiotischen Therapie rasch zurück.

Im Gegensatz dazu können Liquorveränderungen (zum Beispiel die Erhöhung der Zellzahl und des Antikörperindex) durchaus länger vorhanden sein. Dieser Umstand sollte nicht dazu verleiten, von einer chronischen Neuroborreliose auszugehen.

Es gibt keine wissenschaftliche Grundlage dafür, dass Borrelien nach einer antibiotischen Behandlung zu einer chronischen Infektion des Nervensystems führen. Unspezifische Symptome wie Fatigue oder kognitive Störungen nach einer Neuroborreliose sind insgesamt selten und sind nicht als Ausdruck einer persistierenden „chronischen Neuroborreliose“ zu sehen. In mehreren randomisierten Placebo-kontrollierten Studien zeigte sich kein Anhalt für eine Wirkung einer prolongierten antibiotischen Therapie bei diesen Symptomen.

Prävention

Als effektivste Präventionsmaßnahme gilt das Tragen langer, den Körper bedeckender Kleidung beim Aufenthalt in der freien Natur. Die Haut sollte bei Verdacht auf einen Zeckenkontakt sorgfältig kontrolliert werden. Stellt man einen Zeckenstich fest, muss der Parasit möglichst frühzeitig entfernt werden, beispielsweise mit speziellen Pinzetten. Dabei sollte der Zeckenkörper nicht gequetscht werden, um einer potentiellen Übertragung von Borrelien durch eine infektiöse Zecke vorzubeugen.

	Gesichert	Wahrscheinlich	Möglich
typische klinische Symptomatik	✓	✓	✓
IgG- oder IgM-Antikörper im Serum	✓	✓	✓
entzündliches Liquorsyndrom (lymphozytärer Pleozytose, intrathekaler Ig-Synthese)	✓	✓	✗ (nicht vorliegend/nicht durchgeführt)
positive(r) AI oder Kultur oder PCR im Liquor	✓	✗	✗

Tabelle: Diagnostische Kriterien der Neuroborreliose

Informationen

■ Prof. Dr. med.
Helmar C. Lehmann
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsklinikum Köln
Kerpener Straße 62
D-50937 Köln
www.uk-koeln.de

■ Weitere Informationen:

EUROIMMUN Medizinische
Labordiagnostika AG
Seekamp 31
23560 Lübeck
www.euroimmun.de
<https://www.euroimmun.de/zeckenuebertragbare-infektionen>



Deutsche Gesellschaft für
Neurologie e.V.
<https://dgn.org/leitlinien/II-030-071-2018-neuroborreliose>