

Abklärung und Therapie der Lyme-Borreliose bei Erwachsenen und Kindern

Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie

Teil 1: Epidemiologie und Diagnostik

J. Evison^a, C. Aebi^a, P. Francioli^b, O. Péter^c, S. Bassetti^d, A. Gervais^e, S. Zimmerli^a, R. Weber^f

Version française:
www.sginf.ch

1. Einleitung

Die klinischen Manifestationen der Lyme-Borreliose (LB) sind gut bekannt. Trotzdem bereiten die Abklärung, Diagnose und Therapie der Erkrankung aus verschiedenen Gründen oftmals Probleme: Die Krankheit kann in zeitlich sich überlappenden Stadien verlaufen und gleichzeitig oder konsekutiv verschiedene Organsysteme befallen. Keine der Organmanifestationen ist pathognomonisch. Zur Interpretation müssen der klinische Kontext und eine breite Differentialdiagnose beachtet werden. Die Schwierigkeiten in der Diagnostik werden durch das Fehlen eines mikrobiologischen Goldstandards erschwert. Hinzu kommt, dass sich Beschwerden bei einem Befall der Gelenke oder des Nervensystems auch nach adäquater Therapie nur verlangsamt zurückbilden können und seltenerweise gar Residualzustände persistieren.

Die Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie sollen einen Leitfaden geben für die Abklärung und Therapie von Kindern und Erwachsenen. Sie beruhen auf publizierten Studien, Richtlinien anderer Gremien und der Expertenmeinung von Infektiologen und Mikrobiologen. Für unsere Übersicht konnten viele Publikationen mit Einzelfallbeschreibungen von unsicheren Manifestationen einer LB nicht berücksichtigt werden.

Im Teil 1 werden die Epidemiologie, Diagnostik und Diagnosekriterien dargestellt. Teil 2 beinhaltet die klinischen Manifestationen und Therapievorschlüsse für Kinder und Erwachsene und Teil 3 die Prävention, spezielle Situationen (Schwangerschaft, Immunsuppression) und das Post-Lyme-Syndrom.

2. Epidemiologie in der Schweiz

Die LB ist eine Erkrankung der gemäßigten Zonen der nördlichen Hemisphäre und kommt in der ganzen Schweiz, mit Ausnahme der Gebiete

mit einer Höhe von über 1500 m ü.M., vor [1]. Im Gegensatz zur Frühsommermeningoenzephalitis (FSME) ist sie nicht auf bestimmte Endemiegebiete beschränkt. Der Durchseuchungsgrad des Vektors *Ixodes ricinus* mit Borrelien ist je nach Landesteilen unterschiedlich hoch. Die Prävalenz bei den infizierten Nymphen liegt zwischen 9 und 40% und bei den adulten Zecken zwischen 22 und 47% [2].

Im Gegensatz zu Nordamerika, wo lediglich die Spezies *Borrelia burgdorferi sensu stricto* vorkommt, finden sich in Europa zusätzlich auch *Borrelia afzelii* und *Borrelia garinii*. Alle drei Spezies werden unter dem Oberbegriff der *Borrelia burgdorferi sensu lato* zusammengefasst. Obwohl *Borrelia afzelii* als dermatotrop und *Borrelia garinii* als neurotrop gelten, überschneiden sich die klinischen Manifestationen.

Dem Bundesamt für Gesundheit (BAG) wurden jährlich 209 bis 285 Fälle von Erythema migrans gemeldet. Inzwischen ist die Meldepflicht abgeschafft worden. Eine in den Jahren 1996 bis 1997 durchgeführte Studie in der französischsprachigen Schweiz ergab eine Inzidenz der Lyme-Borreliose im Bereich von 9 pro 100 000 Personen im Kanton Wallis und bis 95 pro 100 000 Personen im Kanton Neuenburg [3]. Seroprävalenzstudien aus früheren Jahren beinhalten oftmals ein Spezifitätsproblem und somit sind die geschätzten Prävalenzdaten einer Infektion durch Lyme-Borrelien wahrscheinlich zu hoch: Im Jahre 1991 wurde eine Seroprävalenz in der schweizerischen Bevölkerung von 3,9 bis 6% für IgG publiziert [4]. Anfang der 90er Jahre wurden bei 10,7% der Blutspender IgG-Antikörper und bei 4,1% IgM-Antikörper gemessen [5]. In Risikogruppen wie bei Waldarbeitern kann die Seroprävalenz bis zu 35% betragen, jedoch weisen nur 3,5% davon innerhalb von 10 Jahren klinische Symptome auf [4, 6]. Die hohe Seroprävalenz der schweizerischen Bevölkerung im Mittelland zwischen Lausanne und Frauenfeld stellt ein Problem bei der Interpretation von serologischen Befunden dar.

- a Poliklinik und Klinik für Infektionskrankheiten, Medizinische Universitätskinderklinik, Inselspital, Bern
- b Division autonome de médecine préventive hospitalière, CHUV, Lausanne
- c Maladies Infectieuses et Microbiologie, Consilia Laboratoires et Conseils médicaux SA, Sion
- d Abteilung für Infektiologie, Universitätsspital, Basel
- e Hôpital des enfants, HUG, Genève
- f Abteilung Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Universitätsspital, Zürich

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Rainer Weber
Abt. Infektionskrankheiten und Spitalhygiene
Departement Innere Medizin
Universitätsspital
CH-8091 Zürich
Tel. 044 255 38 26
Fax 044 255 32 91

E-Mail: infweb@usz.unizh.ch

3. Grundsätzliche Bemerkungen zur Abklärung

Die Erinnerung an einen Zeckenstich ist nicht Voraussetzung für das Vorhandensein einer LB. Nur 50–70% der Patienten können sich an einen solchen erinnern [7, 8]. Serologische Untersuchungen sind i. d. R. nur bei symptomatischen Personen indiziert.

Im Stadium I wird die Diagnose klinisch gestellt, da die Serokonversion oft erst später erfolgt. Zum Zeitpunkt des Erythema migrans sind erst rund 50% der Patienten seropositiv. Für die Manifestationen im Stadium II hat die Serologie eine Sensitivität von ~80%. Für die Spätmanifestationen (Stadium III) wird eine positive Serologie als Diagnosekriterium gefordert.

Kaum eine Manifestation der LB ist ohne Differentialdiagnosen. Generell gilt, dass aufgrund der hohen Seroprävalenz in der Bevölkerung in der Schweiz andere Differentialdiagnosen ausgeschlossen sein sollten, bevor eine LB diagnostiziert wird.

Nach einem Zeckenstich müssen auch andere Erkrankungen oder Doppelinfektionen erwogen werden: Bei Fieber und Kopfschmerzen steht dabei die Frühsommermeningoenzephalitis (FMSE) im Vordergrund. Seltene andere Ursachen von mit Zeckenstich assoziierten fieberhaften Erkrankungen sind *Anaplasma phagocytophila* (humane granulozytäre Ehrlichiose), *Babesia microti* (Babesiose), *Rickettsia helvetica* (Rickettsiose der Fleckfiebergruppe) und *Francisella tularensis* (Tularämie) [9, 10].

Es ist nicht möglich, detaillierte Angaben zur Sensitivität und Spezifität von serologischen Tests zu machen, sind doch in der Schweiz 47 verschiedene Produkte von 17 Firmen zugelassen. Eine Validierung dieser Tests ist erschwert, da die Kultur der Erreger, welche den Goldstandard darstellen würde, unzuverlässig ist. Die Sensitivität und Spezifität ist zudem vom Stadium der Erkrankung und von der Dauer der Infektion abhängig.

4. Falldefinition

Die Falldefinition der Lyme-Borreliose ergibt sich aus den klinischen Manifestationen in Kombination mit den Laborbefunden; also nicht aus Laborbefunden allein. In der vorliegenden Arbeit wurden die Diagnosekriterien der EUCALB (European Concerted Action against Lyme Borreliosis) [11] und der amerikanischen CDC (Centers of Disease Control) [12] übernommen (Tab. 1). Die Kriterien für das Post-Lyme-

Syndrom stammen aus verschiedenen Quellen [13–15].

5. Laboruntersuchungen

5.1 Kultur der Erreger

Die Kultur spielt im klinischen Alltag eine untergeordnete Rolle. Dies hängt damit zusammen, dass ihre Sensitivität maximal 50% beträgt und nur beim Erythema migrans und der Acrodermatitis chronica atrophicans durchführbar ist [16]. Die Sensitivität ist bei der Untersuchung von Liquor und Gelenkflüssigkeit deutlich geringer, was mit der geringen Dichte und der Lokalisation der Erreger im Gewebe erklärt wird [16]. Für den kulturellen Nachweis sind unfixierte frische Hautbiopsien notwendig. Bedingt durch das langsame Wachstum der Borrelien in den Kulturen, über mehrere Wochen, sind diese im klinischen Alltag nicht diagnostisch verwertbar. Die anspruchsvollen Kulturen werden in der Schweiz nur im Institut de Zoologie (Universität Neuchâtel) und im Labor Consilia (Sion) angeboten. Da die Kulturen spezielle Medien benötigen, sollte das Labor vor dem Einsenden von Proben kontaktiert werden.

5.2 Serologie

Die Serologie dient nur zur Unterstützung der klinischen Diagnose. Die Serokonversion findet für die IgM 3–5 und für die IgG 6–8 Wochen nach Infektion statt. Eine positive Serologie für sich alleine genommen, d.h. ohne das Vorhandensein von klinischen Manifestationen, stellt nie eine Indikation für eine Therapie dar. Die positive Serologie belegt lediglich den früheren Kontakt mit Borrelien und sie erlaubt keine Aussage darüber, ob die Erkrankung aktiv ist oder nicht.

Wie häufig es nach einer Serokonversion im Verlaufe zu einer Erkrankung kommt, ist nicht vollständig geklärt. Untersuchungen in der Schweiz führten zu sehr unterschiedlichen Resultaten mit LB-Raten zwischen 2 und 10% nach Serokonversion [6, 17]. So fand eine Studie in der französischsprachigen Schweiz 17 (4,5%) Serokonversionen bei 376 von Zecken gestochenen Personen. Drei der 17 (18%) Personen mit initial negativer Serologie und späterer Serokonversion präsentierten sich mit einem Erythema migrans (0,8% der 376 gestochenen Personen). Umgekehrt wurden bei fünf Patienten Hautläsionen gefunden, die mit einem EM vereinbar waren, aber nach zwei Monaten konnte keine Serokonversion gefunden werden. Bei den meisten dieser Personen wurde das vermutete EM behandelt [18].

Tabelle 1
Diagnosekriterien der Lyme-Borreliose, adaptiert nach EUALB 1996 [11] und CDC 1996 [12].

Klinik	Zeitliches Auftreten nach Zeckenstich	Indikation für Serologie (Sensitivität)	Andere Labortests
<p>Erythema migrans</p> <p>Ein sich ausdehnender roter bis blauroter Fleck, oft mit zentraler Abheilung, welcher sich über Tage bis Wochen ausdehnt und meist rundlich ist. Der Rand der Läsion ist meist scharf begrenzt und intensiv verfarbt, aber kaum erhaben. Annuläre Erytheme, welche innerhalb von Stunden nach einem Zeckenstich auftreten, entsprechen einer Hypersensitivitätsreaktion und qualifizieren sich nicht als EM.</p> <p>Mögliche Begleitsymptome (meist intermittierend): Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Arthralgien und Myalgien.</p>	<p>Inkubationszeit des Erythema migrans = 3–32 Tage (im Mittel 7–10 Tage) nach Zeckenstich.</p>	<p>Serologie nicht indiziert, da oft negativ (Sensitivität 40–60%).</p> <p>Das Einfrieren einer sog. «Nullserologie» kann hilfreich sein, um später eine Serokonversion zu dokumentieren.</p>	<p>Nicht indiziert</p>
<p>Benignes Lymphozytom</p> <p>Schmerzlose blau-rote Knoten oder Plaques, meist am Ohr (Läppchen und Helix), an der Brustwarze oder im Skrotum. Häufiger bei Kindern (v.a. im Bereiche der Ohren).</p>	<p>Meist innerhalb zweier Monate nach Zeckenstich; bis zehn Monate.</p>	<p>Serologie indiziert (Sensitivität 80%).</p>	<p>Biopsie zum Ausschluss eines kutanen Lymphomes bei unklaren Fällen.</p>
<p>Acrodermatitis chronica atrophicans</p> <p>Langandauernde rot bis rot-blaue Läsionen, welche typischerweise über den Extensoren der Extremitäten liegen. Initial kann die Läsion mit einer teigigen Schwellung beginnen. Die Läsionen werden im Verlauf ohne Therapie atroph, dies v.a. über den knöchernen Vorsprüngen. Möglich ist eine Induration der Haut.</p>	<p>Sechs Monate bis viele Jahre nach Zeckenstich.</p>	<p>Serologie indiziert (Sensitivität 99%).</p>	<p>PCR aus der Hautbiopsie mit einer Sensitivität von 70–80%. Meist <i>B. afzelli</i>.</p>
<p>Arthritis</p> <p>Wiederholte kurze Attacken von objektiven Gelenkschwellungen in einem oder mehreren grossen Gelenken, welche gelegentlich in eine chronische Arthritis übergehen können. Intermittierende Arthralgien können der Arthritis vorangehen. Arthralgien, Myalgien oder Fibromyalgie-Beschwerden alleine können nicht zur Diagnose herangezogen werden.</p>	<p>Innerhalb zweier Wochen bis zweier Jahre nach Zeckenstich (Median 4–6 Monate).</p>	<p>Serologie indiziert (Sensitivität 80% für migratorische Arthritiden und 90% für die chronische Arthritis). Nachweis von Borrelien aus einem anderen Isolat oder Antikörperbildung im Liquor unterstützen die Diagnose.</p>	<p>PCR aus der Synovialflüssigkeit und Synovialbiopsie mit einer Sensitivität von 80%. Meist <i>B. burgdorferi sensu stricto</i>.</p>
<p>Karditis</p> <p>Akuter Beginn eines transienten AV-Blockes I°, II° oder Herzrhythmusstörungen, welche gelegentlich mit einer Myokarditis oder Pankarditis verbunden sein können.</p> <p>Palpitationen, Bradykardien, Schenkelblöcke oder eine Myokarditis alleine sind nicht ausreichend für die Diagnose einer Lyme-Karditis.</p>	<p>Vier Tage bis sieben Monate nach Zeckenstich (Median 21 Tage).</p>	<p>Serologie indiziert (Sensitivität 80%).</p>	<p>Myokardbiopsien nur in unklaren diagnostischen Fällen.</p>
<p>Frühe Neuroborreliose</p> <p>Schmerzhafte lymphozytäre Meningo-Radikuloneuritis mit oder ohne Fazialisparese oder mit anderer kranialer Neuritis (Garin-Bujadoux-Bannwarth-Syndrom).</p> <p>Bei Kindern meist Meningitis oder isolierte einseitige, manchmal beidseitige Fazialisparese oder andere kraniale Neuritis.</p> <p>Kopfschmerzen, Müdigkeit, Parästhesien oder Nackensteifigkeit alleine reichen nicht für die Diagnose aus.</p>	<p>Innerhalb von Wochen bis Monaten nach Zeckenstich.</p>	<p>Serologie indiziert (Sensitivität im Serum 80%, im Liquor 30%).</p> <p>Die Serologie kann bei früher ZNS-Invasion im Serum noch negativ sein, während bereits im Liquor eine Antikörperbildung einsetzt (Liquor/Serum-Index diagnostisch ≙ intrathekale Antikörperbildung)</p>	<p>Typisch ist eine lymphozytäre Liquorpleozytose. Bei unklaren Fällen müssen andere Differentialdiagnosen erwogen und ggf. mit einem Spezialisten Rücksprache genommen werden.</p>

(Fortsetzung Tabelle 1)

<p>Späte Neuroborreliose</p>	<p>Langanhaltende Enzephalitis, Enzephalomyelitis, Meningoenzephalitis, Radikulomyelitis.</p>	<p>Nach Monaten bis vielen Jahren; meist innerhalb von 2–3 Jahren nach Zeckenstich.</p>	<p>Serologie indiziert im Serum und Liquor (Sensitivität 99%). Nachweis einer spezifischen intrathekalen Antikörperbildung obligat!</p>	<p>PCR aus dem Liquor nicht indiziert (Sensitivität nur 10%). Meist <i>B. garinii</i>.</p>
<p>Post-Lyme-Syndrom [13–15]</p>	<p>Um diese Differentialdiagnose erwägen zu dürfen, müssen <i>alle</i> der folgenden Punkte zutreffen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evidenz für frühere Lyme-Borreliose: Klinisch und labormässig dokumentierte LB gemäss obigen Falldefinitionen. 2. Adäquate Therapie: Dokumentierte, abgeschlossene und dem Stadium der LB angepasste Antibiotikatherapie gemäss publizierten Guidelines. 3. Keine Evidenz für aktive Infektion. 4. Persistierende, den Patienten in seinen täglichen Aktivitäten beeinträchtigende Symptome während mehr als sechs Monaten nach Abschluss einer adäquaten Antibiotikatherapie, mit einem oder mehreren der folgenden Symptome: Müdigkeit, Arthralgien, Myalgien, objektiviert kognitive Dysfunktion, radiokläre Beschwerden. 5. Der Beginn der Beschwerden ist aufgrund des Verlaufs der LB plausibel; d.h. Beginn der Symptome unmittelbar mit oder nach akuter LB, üblicherweise innerhalb von sechs Monaten nach dokumentiertem und definiertem Beginn der LB. 6. Objektive Defizite im allgemeinen internistischen oder neurologischen Status sind keine Voraussetzung für die Diagnose. 7. Systematischer und umfassender Ausschluss von anderen neurologischen, rheumatologischen oder internistischen Krankheiten. 8. Ausschluss von psychiatrischen Erkrankungen oder einer Sucht. 	<p>Beginn der Symptome üblicherweise innerhalb von sechs Monaten nach dokumentiertem und definiertem Beginn der LB.</p>	<p>Serologie indiziert. Ist in der Regel positiv, bis auf wenige Patienten mit Seroreversion.</p>	<p>Klinischer und labormässiger Ausschluss von anderen mit Müdigkeit einhergehenden Krankheiten (inkl. z. B. Hypothyreose) sowie anamnestischer und klinischer Ausschluss eines Chronischen Fatigue-Syndroms</p>

Serologische Untersuchungen eignen sich nicht zur Verlaufs- oder Therapiekontrolle. Im Zeitverlauf verändern sich Antikörpertiter oftmals kaum und auch IgM-Antikörper können über Jahrzehnte positiv bleiben.

Die Serologie wird in zwei Schritten durchgeführt. Im einem ersten Schritt, einem sensitiven Suchtest, werden Antikörper gegen konservierte Antigene von Spirochäten nachgewiesen. Dabei muss zugunsten einer hohen Sensitivität eine niedrigere Spezifität in Kauf genommen werden, was bedeutet, dass es zu falsch-positiven Testresultaten kommen kann. Zum Ausschluss von falsch-positiven Resultaten wird in einem zweiten Schritt ein Bestätigungstest (Westernblot) durchgeführt, welcher spezifische gegen die verschiedenen Spezies von *Borrelia burgdorferi sensu lato* gerichtete Antikörper erfasst.

Die Sensitivität und Spezifität eines Tests hängt vom Stadium der Erkrankung und vom verwendeten Test ab. Tests der ersten Generation verwenden Antigene von in Kulturen gezüchteten Borrelien. Es kann dabei zu falsch-negativen Resultaten kommen, wenn die dazu verwendeten Borreliensämme nicht der geographischen Herkunft der Patienten entsprechen,

und zu falsch-positiven Resultaten durch Kreuzreaktionen zwischen verschiedenen Borrelienarten. Zudem ist bekannt, dass die Antigenexpression sich nach dem Übergang von der Zecke in den Menschen verändert und gewisse Antigene, nach mehreren Kulturdurchgängen, nicht mehr exprimiert werden. Neue Tests der dritten Generation sind zuverlässiger, da sie rekombinante Antigene verwenden, welche eine standardisierte und konstante Antigenzusammensetzung verwenden. Aufgrund der Antigenvariabilität der unterschiedlichen Spezies können trotzdem noch falsch-negative Resultate vorkommen. Die letzte Generation der rekombinanten Tests, welche das VisE-Protein erfassen, weist die bisher höchste Sensitivität auf. Zur Diagnose sollten nur Tests der dritten Generation verwendet werden.

Die Indikationen zur Durchführung einer Lyme-Serologie sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Wird die Serologie bei einer niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit durchgeführt – z.B. 1. bei Personen mit Beschwerden, welche nicht einer bekannten Manifestation einer LB entsprechen, oder 2. bei asymptomatischen Personen aus einer Bevölkerungsgruppe mit einer niedrigen Inzidenz einer LB –, dann ist bei positiver Serologie die Wahrscheinlichkeit gross, dass dieses Resultat falsch-positiv ist [19, 20].

Tabelle 2

Indikation für eine Lyme-Serologie.

Indiziert	Nicht indiziert
Verdacht auf benignes Lymphozytom	Erythema migrans
Verdacht auf Acrodermatitis chronica atrophicans	Chronische Müdigkeit
Periphere Fazialisparese	Unspezifische Beschwerden
Akute oder chronische lymphozytäre Meningitis	Unklare neurologische Beschwerden ohne vorhergehende Symptome einer Borreliose
Lymphozytäre Meningoradikulitis mit oder ohne Mononeuritis multiplex	
Myelomeningoradikulitis	
Chronische progressive Enzephalomyelitis	
Akute oder chronische Monarthritis	
Transienter AV-Block II°–III°	

Tabelle 3

Ursachen einer falsch-positiven oder falsch-negativen Lyme-Borrelien-Serologie.

Ursachen	Testresultat Falsch-positiv	Falsch-negativ
	<i>Infektionen:</i> Lues, Endokarditis, Rückfallfieber, andere Spirochäten (Bestandteil der oralen Flora)	Status nach Antibiotikatherapie
	<i>Polyklonale Antikörperstimulation:</i> Mononukleose, Zytomegalie, HIV, Ehrlichiose, Rickettsiose	Testsensitivität zu gering (erste Generation)
	<i>Autoimmunerkrankungen:</i> Lupus erythematodes, juvenile rheumatoide Arthritis, Sklerodermie	Vorhandensein von Immunkomplexen
	Tumoren	

Falsch-positive und falsch-negative Resultate

Falsch-positive Suchtestresultate finden sich bei verschiedenen Infektionen und immunologischen Erkrankungen (Tab. 3) [21, 22] und sind die Folge einer unspezifischen polyklonalen Stimulation des Immunsystems. In diesen Fällen fällt der Bestätigungstest negativ aus. Die Assoziation einer positiven Serologie mit gewissen Neoplasien, v.a. Lymphomen und Gehirntumoren, beruht entweder auf einer unspezifischen Stimulation des Immunsystems oder auf einer Koinzidenz.

Falsch-negative Suchtests finden sich, wenn die Serokonversion noch nicht stattgefunden hat (z.B. bei Erythema migrans) oder wenn eine Antibiotikatherapie früh nach Infektion durchgeführt wurde. Trotz einer Antibiotikatherapie kommt es jedoch bei 70–80% zu einer Serokonversion [21]. Die Verwendung eines Tests früherer Generationen kann ebenfalls in einer erniedrigten Sensitivität resultieren. Die Rate an falsch-negativen Liquor/Serum-Indizes wird mit lediglich 4% angegeben und kann aus der zu frühen Untersuchung des Liquors oder der zu niedrigen Sensitivität des verwendeten Tests resultieren [23]. In solchen Fällen soll die Serologie nach 4–8 Wochen oder mit einem anderen Test bzw. in einem anderen Labor wiederholt werden.

5.3 Intrathekale Antikörperbildung

Antikörper können vom Serum durch passive Diffusion auch in den Liquorraum gelangen. Der alleinige Nachweis von Antikörpern im Liquor erlaubt deshalb die Diagnose einer Neuroborreliose nicht. Vielmehr werden bei der Neuroborreliose, insbesondere bei andauernder Infektion des Zentralnervensystems, Antikörper intrathekal gebildet, so dass die Konzentration von Antikörpern im Liquor höher ist als diejenige im Serum. Es lassen sich spezifische Antikörperindizes berechnen, welche den IgG-Titer gegen *B. burgdorferi* im Liquor unter Berücksichtigung der Blut/Liquor-Schranke zum IgG-Titer im Serum in Beziehung setzen.

5.4 Polymerasekettenreaktion (PCR)

Ausser bei der Diagnostik einer Lyme-Arthritis ist der Stellenwert der PCR ausserhalb von Studien gering. Die Resultate sind sehr vom untersuchten Gewebe und von der Methodik abhängig.

Hautbiopsien bei einem Erythema migrans können in 59–90% und bei einer Akrodermatitis chronica atrophicans in 70–80% der Fälle positiv sein. Im Liquor sind zwischen 20–50 Borrelien/ml notwendig für eine positive PCR-Reaktion. Da Borrelien meist nur in geringer Dichte im Liquor oder im Gewebe vorhanden sind, ist es nicht erstaunlich, dass sich bei 54% der Fälle mit einer Neuroborreliose ein negatives oder unklares PCR-Resultat findet. Die Sensitivität der PCR bei der Liquoruntersuchung ist ungefähr 30% in akuten Fällen und ungefähr 40%, wenn parallel vier PCR-Untersuchungen durchgeführt werden. Die PCR ist v. a. bei Kindern und bei einer chronischen Neuroborreliose nur in einer Minderzahl der Fälle positiv. Gute Dienste kann die PCR bei der Diagnose der Lyme-Arthritis liefern. Generell liegt hier die Sensitivität der PCR bei 80%, und bis zu 96% der Fälle sind initial positiv, wenn vier PCR-Untersuchungen parallel durchgeführt werden. Die Untersuchung einer Synovialbiopsie kann sensitiver sein als die Untersuchung von Synovialflüssigkeit. Da es bei einer erfolgreichen Therapie zu einer Negativierung der PCR aus der Synovialflüssigkeit kommt, kann die PCR in speziellen Fällen für die Verlaufsuntersuchung, z.B. bei persistierenden Beschwerden, herangezogen werden.

5.5 Urinantigen

Grundsätzlich könnte die Antigenbestimmung im Urin eine elegante und nicht invasive Methode zur Diagnose darstellen. Ein Test wurde für die USA mit den dort vorkommenden *B.-burgdorferi-sensu-stricto*-Stämmen entwickelt. Deshalb ist der Test in Europa nicht anwendbar,

da bei uns andere Borrelienarten vorkommen. Zudem weist der Test auch in den USA eine geringe Sensitivität und Spezifität auf und es wird deshalb auch dort von dessen Anwendung abgeraten [21, 24].

5.6 Lymphozytenstimulationstest

Mit diesem Test wird die zelluläre Immunantwort gegen einen Erreger gemessen. Die zelluläre Immunantwort kann dabei bereits vor der Seroconversion einsetzen [25, 26]. Hierzu werden periphere Lymphozyten mit *Borrelia burgdorferi* inkubiert. Nach 4–5 Tagen wird die Aufnahme von radioaktiv markiertem Thymidin in stimulierten und nicht stimulierten Lymphozyten des Patienten gemessen und verglichen. Die Resultate des Lymphozytenstimulationstests sind sehr widersprüchlich und scheinen nicht spezifisch zu sein, kommen doch auch Reaktionen bei gesunden seronegativen Kontrollen und bei Neugeborenen von seronegativen Müttern vor [27]. Die falsch-positiven Resultate werden durch Kreuzreaktionen mit anderen Erregern erklärt [28]. Die Sensitivität und Spezifität beträgt zwischen 45 und 95% [29, 30]. Der Test erlaubt auch keine Aussage über die Aktivität, den Verlauf oder die Prognose der LB [26, 30, 31].

In Anbetracht der hohen Zahl an falsch-positiven und falsch-negativen Resultaten kann die Anwendung der Lymphozytenstimulationstests zur Diagnostik nicht empfohlen werden.

5.7 Laboruntersuchungen nach Therapie

Die Serologie eignet sich nicht als Verlaufsparameter, da sie auch nach erfolgreicher Therapie über Jahre positiv bleiben kann. Auch IgM-Antikörper können über Jahre persistieren und sind deshalb kein Marker für eine noch bestehende Krankheitsaktivität. Im Vergleich mit Nordamerika kommt es in Europa weniger häufig (nämlich bei nur 7% der Patienten) im Verlaufe der Jahre zu einer Negativierung der früher positiven Serologie. Nach abgeschlossener Therapie kann es bei persistierenden Beschwerden hilfreich sein, mittels Immunoblot zu zeigen, dass die Zahl der Banden abnimmt, was auf eine erfolgreiche Therapie hinweist. Umgekehrt bedeutet das Resultat von persistierenden Banden nicht, dass ein Therapieversagen vorliegen muss.

Wie oben erwähnt kann die molekulare Diagnostik zur Verlaufsbeurteilung bei Lyme-Arthritis Verwendung finden.

Erneute serologische Untersuchungen sind nur bei Verdacht auf eine erneute Infektion indiziert. Re-Infektionen sind möglich, da die durchgemachte Infektion nicht zu einer Immunität führt.

Literatur

- 1 Aeschlimann A, Chamot E, Gigon F, Jeanneret JP, Kessler D, Walther C. B. burgdorferi in Switzerland. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg [A]* 1987;263:450-8.
- 2 Jouda F, Perret JL, Gern L. Density of questing *Ixodes ricinus* nymphs and adults infected by *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Switzerland: spatio-temporal pattern at a regional scale. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2004;4:23-32.
- 3 Nahimana I, Gern L, Peter O, Praz G, Moosmann Y, Francioli P. [Epidemiology of Lyme borreliosis in French-speaking Switzerland]. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130:1456-61.
- 4 Fahrer H, van der Linden SM, Sauvain MJ, Gern L, Zhioua E, Aeschlimann A. The prevalence and incidence of clinical and asymptomatic Lyme borreliosis in a population at risk. *J Infect Dis* 1991;163:305-10.
- 5 Altpeter ES, Meier C. [Epidemiological aspects of neurological complications of Lyme borreliosis in Switzerland. A case-control study]. *Schweiz Med Wochenschr* 1992;122:22-6.
- 6 Zhioua E, Gern L, Aeschlimann A, Sauvain MJ, Van der LS, Fahrer H. Longitudinal study of Lyme borreliosis in a high risk population in Switzerland. *Parasite* 1998;5:383-6.
- 7 Hengge UR, Tannapfel A, Tyring SK, Erbel R, Arendt G, Ruzicka T. Lyme borreliosis. *Lancet Infect Dis* 2003;3:489-500.
- 8 Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 1989;321:586-96.
- 9 Wicki R, Sauter P, Mettler C, Natsch A, Enzler T, Pusterla N, et al. Swiss Army Survey in Switzerland to determine the prevalence of *Francisella tularensis*, members of the *Ehrlichia phagocytophila* genogroup, *Borrelia burgdorferi* sensu lato, and tick-borne encephalitis virus in ticks. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:427-32.
- 10 Baumann D, Pusterla N, Peter O, Grimm F, Fournier PE, Schar G, et al. [Fever after a tick bite: clinical manifestations and diagnosis of acute tick bite-associated infections in northeastern Switzerland]. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128:1042-7.
- 11 Stanek G, O'Connell S, Cimmino M, Aberer E, Kristoferitsch W, Granstrom M, et al. European Union Concerted Action on Risk Assessment in Lyme Borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 1996;108:741-7.
- 12 Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR Recomm Rep* 1997;46:1-55.
- 13 Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology* 2003;60:1916-22.
- 14 Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003;60:1923-30.
- 15 Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:85-92.
- 16 Pfister HW. [Diagnosis and therapy of Lyme neuroborreliosis]. *Ther Umsch* 1999;56:664-9.
- 17 Fahrer H, Sauvain MJ, Zhioua E, Van Hoecke C, Gern LE. Longterm survey (7 years) in a population at risk for Lyme borreliosis: what happens to the seropositive individuals? *Eur J Epidemiol* 1998;14:117-23.
- 18 Nahimana I, Gern L, Blanc DS, Praz G, Francioli P, Peter O. Risk of *Borrelia burgdorferi* infection in western Switzerland following a tick bite. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:603-8.
- 19 Guidelines for laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1997;127:1106-8.
- 20 Tugwell P, Dennis DT, Weinstein A, Wells G, Shea B, Nichol G, et al. Laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1997;127:1109-23.
- 21 Bunikis J, Barbour AG. Laboratory testing for suspected Lyme disease. *Med Clin North Am* 2002;86:311-40.
- 22 Ostrov BE, Athreya BH. Lyme disease. Difficulties in diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am* 1991;38:535-53.
- 23 Kaiser R. False-negative serology in patients with neuroborreliosis and the value of employing of different borrelial strains in serological assays. *J Med Microbiol* 2000;49:911-5.
- 24 Klempner MS, Schmid CH, Hu L, Steere AC, Johnson G, McCloud B, et al. Intralaboratory reliability of serologic and urine testing for Lyme disease. *Am J Med* 2001;110:217-9.
- 25 Dattwyler RJ, Thomas JA, Benach JL, Golightly MG. Cellular immune response in Lyme disease: the response to mitogens, live *Borrelia burgdorferi*, NK cell function and lymphocyte subsets. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg [A]* 1986;263:151-9.
- 26 Krause A, Brade V, Schoerner C, Solbach W, Kalden JR, Burmester GR. T cell proliferation induced by *Borrelia burgdorferi* in patients with Lyme borreliosis. Autologous serum required for optimum stimulation. *Arthritis Rheum* 1991;34:393-402.
- 27 Zoschke DC, Skemp AA, Defosse DL. Lymphoproliferative responses to *Borrelia burgdorferi* in Lyme disease. *Ann Intern Med* 1991;114:285-9.
- 28 Buechner SA, Lautenschlager S, Itin P, Bircher A, Erb P. Lymphoproliferative responses to *Borrelia burgdorferi* in patients with erythema migrans, acrodermatitis chronica atrophicans, lymphadenosis benigna cutis, and morphea. *Arch Dermatol* 1995;131:673-7.
- 29 Dressler F, Yoshinari NH, Steere AC. The T-cell proliferative assay in the diagnosis of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1991;115:533-9.
- 30 Huppertz HI, Mosbauer S, Busch DH, Karch H. Lymphoproliferative responses to *Borrelia burgdorferi* in the diagnosis of Lyme arthritis in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 1996;155:297-302.
- 31 Huppertz HI, Michels H. Pattern of joint involvement in children with Lyme arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35:1016-8.