

Bericht über:

**Berliner Mikrobiologische Gesellschaft**  
**12. 11. 2002, 18:00 Uhr**  
**Robert-Koch-Institut, Nordufer 20, Hörsaal**

**Lyme-Borreliose / Neuroborreliose**

**PD Dr. B. Wilske**, München, Max-von-Pettenkofer-Institut,  
Nationales Referenzzentrum für Borreliose

**PD Dr. E. Schielke**, Chefärztin der Neurologie,  
Auguste-Viktoria-Krankenhaus, Berlin

**I. Epidemiologie der Lyme-Borreliose (Wilske)**

- Verbreitung der LB in der Welt: auf die nördliche Hemisphäre beschränkt; Verbreitung der Erkrankung entspricht derjenigen der Vektorzecken; USA: *Ixodes scapularis*, *I. pacificus*; Europa: *Ixodes ricinus* und weiter im Osten: *I. ...*
- Deutschland ist flächendeckend betroffen, auch in den Stadtgebieten
- Frau Wilske hat sich dieses Jahr ein EM in ihrem Garten, in München-Harlaching zugezogen
- Enzoonotischer Zyklus von Zecken: 20% der adulten Zecken infiziert; 10% der Nymphen infiziert, 1% der Larven infiziert (transovariable Übertragung)
- Prophylaxe: Zecken mit spitzer Pinzette oder einem Faden entfernen; letzteres "wie mit einem Lasso"
- Frühmanifestation der LB: EM
- Stadium II: disseminierte Erkrankung, Borrelien-Lymphozytom, Meningoradikulitis, Meningoenzephalitis
- Stadium III : chronisch progrediente Enzephalomyelitis, Lyme-Arthritis, ACA
- Saisonale Prävalenz: nur bei den Frühmanifestationen
- Spätmanifestationen: über das ganze Jahr verteilt
- Inzidenz der LB in Europa: Zuverlässige Meldepflicht nur in Slovenien: 140 / 100.000 ; Deutschland ca. 40 / 100 000
- Studie in Bayern, Prof. Sonnenburg, ca. 5000 Probanden, über 2 Jahre: Seroprävalenz bei 14 % (<5 - 20%); **hohe Inzidenz: 1,1% davon 0.7% klinisch, 0.4% subklinisch**

**II. Der Erreger der LB (Wilske)**

- *Borrelia burgdorferi*: Spirochäte; Endoflagellen: Fortbewegung in viskösem Gewebe mittels "schrauben" möglich
- Mindestens 3 humanpathogene *Borrelia burgdorferi*-Spezies in Deutschland / Europa: *Bb sensu strictu*, *B. afzelii*, *B. garinii*; zusätzlich noch *B. valaisiana*, *B. lusitania* - letztere wohl nicht humanpathogen
- Ausgeprägte Heterogenität von *Borrelia burgdorferi* s.l. in Europa: Osp-A ist sehr heterogen, aber Osp-C ist noch viel heterogener
- Osp-A ist bei *Borrelia burgdorferi* s.s. und *B. afzelii* einheitlich (Serotyp I+II); bei *B. garinii* sind die OspA-Typen heterogen
- Osp-C ist bei *Borrelia burgdorferi* s.s. heterogen  
Wie spiegeln sich die Unterschiede bei den verschiedenen Isolaten wider?

- ? Hautisolate sind in der Regel B.afzelii ( Serotyp II)  
Während Zecken- und Liquor-Isolate recht heterogen sind
- Bei Lyme-Arthritis ist es bislang selten gelungen, den Erreger zu isolieren, die PCR-Befunde deuten auf eine Heterogenität hin
- Es muss weiter nach neuen Spezies und neuen Genotypen gesucht werden

### **Der Bb-Impfstoff**

- Während der Einwanderung der Borrelien vom Darm in die Speicheldrüsen der Zecken kommt es zum "switch" vom OspA zum Osp-C
- Eine rekombinante Osp-A-Vaccine wirkte im Darm der Zecken gegen die Borrelien
- Lymerix ist aus Kostengründen in den USA vom Markt genommen worden; für Europa tut sich evtl. etwas hinsichtlich Vaccine-Entwicklung
- Eine Osp-C-Vaccine kann die Bb teilweise im Zeckendarm, teilweise im Wirt eliminieren
- Für Europa werden Mischvaccine benötigt

### **III. Die Bb-/LB- Diagnostik (Wilske)**

- **Antikörpernachweis im Serum**; evtl. Hautbiopsien; u.U. Myokard-Biopsie; Gelenkpunktat oder Synovia-Biopsien; Liquor-Untersuchung bei der Neuro-LB möglich ist auch, bei Spätmanifestationen der Neuroborreliose den Liquor zu untersuchen - man wird dabei praktisch nie fündig!
- Bei neurologischen Manifestationen gilt es, intrathekale Antikörper nachzuweisen für den Liquor-Serum-Index

### **Der Erregernachweis:**

- Kultur; MKP-Medium
- PCR; z.B. OspA.....
- Erfolgsrate ist mit verschiedenen Methoden ähnlich
- Haut: 50-70 % Nachweis mit Kultur oder PCR möglich
- Liquor 10-20% Erfolg mit Kultur oder PCR, weil Erreger wenig in Körperflüssigkeiten vorhanden sind (anders bei B. recurrentis)
- Gelenkpunktat 50-70% mit PCR; Kultur selten positiv
- Erregernachweis in Zecken: nur für epidemiologische Untersuchungen
- Grundsätzliches zur Borrelia burgdorferi-Kultur: modifiziertes Kelly-Medium, wöchentliche Wachstumskontrollen, (Farbumschlag des Mediums), wöchentliche Dunkelfeldmikroskopie, mindestens 6 Wochen Subkultivierung; z.T. erst nach 8 Wochen Borrelia burgdorferi-Wachstum nachweisbar
- PCR: im Pettenkofer-Institut wird die OspA-PCR verwendet; Vorteil der PCR: Differenzierung von Borrelia burgdorferi möglich; 5 verschiedene Restriktionsenzyme; erfasst alle Spezies, auch B.valaisiana + B. lusitania, dazu die Subspezies
- Unterschiede bei benachbarten Gebieten hinsichtlich OspA bei den Zecken: Englischer Garten
- Reservoir für Osp-A-Typ IV ist in der Regel die Maus; beim Menschen zuerst in Liquor-Isolaten gefunden

## Die serologische Stufendiagnostik

### MIQ-Lyme-Borreliose

- zuerst sensitiver Suchtest, getrennter IgG- und IgM-ELISA
- wenn dieses Ergebnis negativ ist: „negativer serologischer Befund“, keine weiteren Tests, außer bei kurzer Krankheitsdauer: Verlaufskontrolle
- bei positivem/grenzwertigem ELISA: Immunblot als Bestätigungstest
- zu erwartende Befunde bei der serologischen Diagnostik: EM häufig seronegativ; Stadium II: 70-90 % seronegativ; Stadium II nahezu 100% seropositiv mit IgG-Ak; IgM haben hier keinen Wert für die Diagnostik; ein isolierter IgM-Befund spricht gegen das Vorliegen einer LB-III
- Der Immunblot: spezifische und kreuzreaktive Proteine können sehr eng nebeneinander liegen, z.B. p 60 und p 58. P 60 ist ein heat-shock-protein (unspezifisch), p 58 ist spezifisch; ähnliches gilt für p 41 / p 39
- Unterschiede, wenn man ein Serum mit verschiedenen Stämmen testet: ein Serum von chronischer Neuro-LB reagierte gut mit einem B. garinii-Stamm, schlecht mit anderen Stämmen. Das bedeutet: die Kriterien müssen stammspezifisch definiert werden !
- Rekombinierte Antigene sind selektioniert; man kann auch homologe Antigene von verschiedenen Stämmen mischen, z.B. verschiedene OspCs, verschiedene p39-Proteine; man kann sich auch spezifische Stücke von kreuzreaktiven Antigenen heraussuchen, z.B. Teile des Flagellins, internes p41; man kann auch primär in vivo exprimierte Antigene verwenden, insbesondere vlsE und Dbp (Osp17)
- VlsE + DbpA (B. garinii) als Zusatzblot
- Herausforderung Neuro-LB: Stammheterogenität !, die akute Neuro-LB ist eine Frühmanifestation, da kann man die Tests noch verbessern und ausserdem gibt es einen sehr guten Marker: den Nachweis intrathekal gebildeter Antikörper. Untersuchungsgruppe von 36 (26?) Neuro-LB-Patienten: VlsE positiv in 83.3 % der Fälle; zwei verschiedene Dbp positiv in 69,4% der Fälle; es müssen mindestens 2 Banden im Blot positiv sein, sonst gibt es starke Unspezifitäten; Gesamtergebnis der Blots für die Erkennung einer Neuro-LB: neuer Blot 86,1%; alter rekombinanter Blot 52,7 %; Ganz-Zell-Lysat-Blot 62,8 % . Ergebnis: der neue rekombinante Blot ist eindeutig besser als der alte und mindestens genauso gut wie der Lysat-Blot. „Wir glauben, dass wir jetzt mit der Standardisierung des Immunblots auf dem richtigen Weg sind, was wirklich ein ganz großes Problem ist. ...“
- VlsE von B. afzelii und B. garinii : „Es gibt eine Probe, die gar nicht mit VlsE von B. afzelii, aber recht schön mit VlsE von B. garinii reagiert. .. Es gibt auch Proben, die mit beiden VlsEs reagieren“.
- Seren, die beim Blot noch negativ waren, sind jetzt, mit den neuen Antigenen, positiv geworden.
- Nachweis intrathekalen Antikörper: Liquor und Serum vom selben Tag untersuchen! Es gilt nachzuweisen, dass Antikörper im Liquor intrathekal gebildet worden sind. Dazu muss eine Gesamt-Immunglobulinbestimmung durchgeführt werden; und ein quantitativer, erregerspezifischer Essay; Es gilt nachzuweisen, dass der Anteil der erregerspezifischen Antikörper im Liquor größer ist als der entsprechende Anteil im Serum.
- Zusammenfassung: „Wir müssen eine Stufendiagnostik machen“ man sollte für die Serodiagnostik Elisas der zweiten und dritten Generation verwenden, in denen spezifische Antigene verwendet werden; die weiterentwickelten Tests haben eine deutlich höhere Spezifität; wir ?
- **Der Immunblot muss eine hohe Spezifität haben, mindestens 95%**

Die diagnostischen Banden müssen zuverlässig identifizierbar sein

- Die CDC-Kriterien sind für Europa nicht geeignet
- Banden im Laborbefund angeben;
- Befund muss im Kontext mit dem klinischen Bild interpretiert werden; Interpretationskriterien sind abhängig vom verwendeten Borrelienstamm
- „Ein isolierter IgM-Befund spricht gegen eine chronische Borreliose. ....“

Es werden Patienten monatelang behandelt, weil sie IgM-Antikörper haben, obwohl sie überhaupt keine akute Infektion haben; da wird immer wieder eins draufgesetzt. Es gibt bestimmte Borrelioseärzte in Deutschland – oder noch schlimmer: sie gucken ins Internet, was Burrascano sagt. Da wird immer wieder behandelt, aber die Leute haben etwas ganz anderes. Entweder haben sie eine Herpes-Virus-Infektion. In den meisten Fällen weiß man aber gar nicht, was die haben. Das kann eine unspezifische Reaktion sein.“

- Man sollte auch weitere Empfehlungen geben, eine serologische Verlaufskontrolle bei Frühmanifestationen, auf einen Titeranstieg achten.
- „ .... So, nun komme ich (*Wilske*) noch einmal auf mein Erythema migrans zurück. Ich hatte anfangs massiv IgM-AK; war dann aber nicht so ganz zufrieden. Ich hatte tatsächlich eine Serokonversion nur für VlsE-AK ... das scheint ja ein recht gutes Antigen zu sein. (.....) Bei einer chronischen Lyme-Borreliose muss man IgG-AK nachweisen. Da reicht es nicht, für viel Geld den Lymphozyten-Transformationstest zu machen und auch zu versuchen, für ähnlich teures Geld Antigennachweise aus dem Urin zu machen oder Urin-PCRs; die Forderung ist: IgG-Antikörper müssen bei der chronischen LB, also beim Spätstadium nachweisbar sein. Ich habe momentan einen fürchterlichen Gutachtensfall, der schon seit 15 Jahren läuft, wo der Rechtsanwalt versucht, uns da reinzulegen; es ist ganz abenteuerlich, was da teilweise gemacht wird.“
- Nur in speziellen Fällen wird der mikrobiologische Nachweis mittels PCR und Kultur empfohlen
- Der mikrobiologische Befund soll keine Therapieempfehlungen enthalten
- Die serologische Verlaufskontrolle ist nicht zur Therapiekontrolle geeignet
- „Ein Patient, der eine positive PCR aus dem Urin hat und eine negative IgG-Serologie – da ist die PCR wertlos“

**PD Dr. Eva Schielke**

#### **IV. „Lyme-Borreliose - der große Imitator“**

„Wir sehen jedes Jahr Patienten, die lange vom Orthopäden gequaddelt oder vom Psychologen therapiert worden sind, die am Ende aber eine Neuroborreliose haben. Auf der anderen Seite ist bedauerlicherweise die Borreliose zum Lebensinhalt einer Gruppe paramedizinischer Sektierer geworden, die alle Übel an Leib und Seele der Borreliose zuschreiben. ...“

#### **Das Klinische Bild der Lyme-Borreliose - Neuroborreliose**

- Zeckenstich (oft nicht erinnerlich), lokale Infektion, disseminierte Infektion, nach Monaten bis Jahren: chronische Infektion

- Stadium 1: Erythema migrans, Arthralgien
- häufigste neurologische Manifestation: Bannwarth-Syndrom,
- Spätstadien, selten: Polyneuropathie, Entzündung des Rückenmarkes, cerebrale Vaskulitis
- Nur 40 % der Betroffenen mit Neuro-Borreliose können sich an ein EM erinnern, in 60% der Fälle ist kein Zeckenstich erinnerlich; wichtig: fragen nach Zeckenexposition, es kann auch der heimische Garten sein
- häufigste Symptome bei der **Meningoradikulitis** sind zu 90 % starke Schmerzen, z.B. im Rücken, zwischen den Schulterblättern, pseudoradikuläre Ausstrahlung, vor allem nachts
- 70 % der Neuro-LB-Patienten haben asymmetrisch verteilte, radikuläre Paresen
- 50 % der Patienten mit Neuro-LB haben eine N. facialis-Parese, die häufig doppelseitig vorkommt
- 10 % der Patienten mit Neuro-LB haben - das wird häufig übersehen - Bauchwandparesen mit schlaffer Bauchwand; dieses kann auch mit Schmerzen vergesellschaftet sein und als akute Appendizitis verkannt werden
- 5 % der Neuro-LB-Patienten haben eine N.abduzens-Parese
- Bei Kindern: häufig leichtes Fieber, das bei Erwachsenen fehlen kann, meningeale Dehnungszeichen, N. facialis-Parese; radikuläre Schmerzen und Ausfälle sind bei Kindern seltener, als bei Erwachsenen; sie haben eher einen meningitischen Verlauf

### **Fallbeispiel aus der Charité:**

- Rentnerin, 68 Jahre, reagiert (Ende März 2001) plötzlich nicht mehr auf Ansprache, Zittern, unauffälliges kraniales CT
- 1 Woche später sprach die Patientin überhaupt nicht mehr, wirkte ratlos : V.a. Infarkt der A. cerebri media links, apathisch, apraktisch, kein fokales neurologisches Defizit, fieberfrei, unauffälliges CT
- 2 Tage darauf: sprach wieder, immer noch unauffälliges CT, verwirrt, desorientiert, Alpträume, optische Halluzinationen; MRT+ EEG: (*Befund ?*); Liquorbefund mit lymphozytärer Pleozytose, deutlicher Zellzahlerhöhung, erhöhtem Eiweiß, erhöhtem Laktat und einer drei-Klassen-Reaktion mit IgM-Dominanz : typischer Befund für eine Neuro-LB
- Einleitung der Behandlung mit Ceftriaxon, wenige Tage später: hoher antikörper-Index gegen Borrelia-burgdorferi für IgG und IgM
- rasche Besserung unter der Antibiose; nach 3 Wochen Ceftriaxon weitgehende Beschwerdefreiheit
- die Patientin berichtete über eine wandernde Hautrötung im vorangegangenen Sommer
- **Chronische Borreliencephalitis:** (DD Multiple Sklerose); die Bildgebung kann ähnlich aussehen, wie bei einer MS; Abgrenzung zur MS: kein schubartiger Verlauf; chronisch progredienter Verlauf mit langsamer Wesensänderung, mit Para- Tetra- oder Hemiparese, mit kognitiven Defiziten; durch eine Liquor-Untersuchung und die Bestimmung des Antikörperindex kann man sicher feststellen, ob es sich um eine Borreliose handelt; ebenfalls seltene Manifestationen sind Psychosen, Myelitiden, schlaffe Paresen und cerebrale Vaskulitiden, die zum Infarkt führen. Bei atypischen Schlaganfällen ist es sinnvoll, den Liquor zu untersuchen. Sehr selten: Polyneuropathie assoziiert mit ACA (hierbei keine entzündlichen Liquorveränderungen)

- **Diagnose:** an erster Stelle steht das klinische Bild und an zweiter Stelle muss dieser durch den Liquorbefund erhärtet werden. Fehldiagnosen: idiopatische N.facialis-Parese, Weichteilrheumatismus, Lumbo-Ischialgie; DD: Gregory-Hunt-Syndrom, eine Varizella-Zoster-Infektion des Gehörganges; DD: Tbc, Neurolyues, Neurosarkoidose, Meningeosis carcinomatosa, Meningeosis lymphomatosa
  - Typisch für die Neuro-LB: sehr gereiztes Zellbild mit vielen transformierten Lymphozyten; Pleozytose von 100-1000/ mycl, Dominanz von Plasmazellen, anfangs könne aber bis zu 40 % Granulozyten dabei sein; erhöhtes Gesamteiweiß und erhöhte intrathekale Synthese von IgM, IgG, IgA (drei-Klassen-Reaktion); eine intrathekale IgG-Synthese kann jahrelang persistieren bei einer völlig ausgeheilten Neuro-LB (wie bei einer Neuro-Syphilis)
- Bestimmung der Schrankenfunktion anhand der Albumin-Quotienten: Albumin ist ein Eiweiß, das ausschließlich in der Leber synthetisiert wird; jegliches Albumin, das im Liquor gefunden wird, ist passiv dorthin gelangt. Die Menge von Albumin im Liquor ist immer von der Durchlässigkeit der Blut-Liquor-Schranke abhängig (Schrankenstörung)
- Bei der alleinigen Bestimmung des IgG-Quotienten treten Fehler auf
  - bei intakter Blut-Liquor-Schranke und hohem intrathekalem anti-Borrelia burgdorferi-AkK muss davon ausgegangen werden, dass die Antikörper im ZNS gebildet worden sind. Drei-Klassen-Bestimmung ist ganz typisch für die Neuro-LB
  - intrathekale AkK können lange persistieren: es kann lange Zeit eine intrathekale IgM-Synthese nachweisbar sein, bei jemandem, dessen Erkrankung im Abklingen begriffen ist und ordentlich ausheilt
  - Im Frühstadium schließt eine negative Borrelienserologie eine Borreliose nicht aus, da muss nach Klinik und bei der Neuroborreliose nach Liquorbefund entschieden werden, ob therapiert wird oder nicht; und andersherum belegt ein Antikörpernachweis keine floride Infektion, auch der Nachweis von intrathekaler Antikörper-synthese belegt keine floride Neuro-Borreliose, sondern gibt nur einen Anhalt, wenn auch eine Pleozytose vorhanden ist. Es bringt nichts, die Patienten dauernd zu punktieren, man sollte ein Kontrollpunkt machen, bei der die Pleozytose deutlich rückläufig sein soll; eine leichte Zellzahlerhöhung nach 4-6 Wochen spricht nicht für ein Therapieversagen.
  - wichtig: Bildung eines spezifischen Antikörperindex

## Therapie der Neuroborreliose

- Dritt-Generations-Cephalosporin: Ceftriaxon braucht im Gegensatz zu Cefotaxim nur einmal täglich verabreicht zu werden; Penicillin G ist nicht wirklich schlechter, aber noch umständlicher in der Anwendung; Therapien mit Doxycyclin haben nicht schlechter abgeschnitten, als mit .... Wir können annehmen, dass Doxycyclin oral auch bei der Neuroborreliose eine adäquate Therapie sein könnte. Es gibt aber keine Studien, die das belegen. Studien werden von der Pharmaindustrie finanziert und Doxycyclin ist spottbillig.
- Frage: optimale Behandlungsdauer; Empfehlung für Doxycyclin: 4 bis 6 Wochen; i.v. - Antibiotika: 2 bis 4 Wochen
- Bei 10 – 20 % der Patienten persistierende Beschwerden nach Antibiose
- Stadium I: 100% Heilung nach oraler Antibiose mit Doxycyclin oder Amoxicillin
- Möglichkeiten, warum Patienten nach einer adäquaten Antibiose persistierende Beschwerden haben:
  - Defektheilung, auch nach Erregereradikation
  - von Ärzten unzureichend gesteuerte Krankheitsverarbeitung und ein Kausalitätsbedürfnis, wieder auftretende Beschwerden auf die Borreliose zurückzuführen
  - getriggert Autoimmunprozess spielt in der Neurologie keine Rolle, eher bei den Rheumatologen

- es ist auch möglich, dass mit einer konventionellen Antibiotikabehandlung Erreger nicht ausreichend eradiziert worden sind
- Re-Infektion
- Die Objektivierung einer Erregerpersistenz ist extrem schwierig; Antikörperverläufe sind nicht zur Therapiekontrolle geeignet; der Direktnachweis ist sehr schwierig
- wichtig: klinischer Eindruck und Liquorbefund, ob ein Patient Therapieversager ist oder nicht

### **Studie aus dem Jahr 2000:**

„Mit 212 Patienten, die an Lyme-Borreliose, nicht nur Neuro-Borreliose, litten, wurde ein standardisiertes Interview geführt. Das ist ein ganz etablierter Fragebogen zu Beschwerden und Gesundheitsstörungen. Es wurden auch Einschränkungen im täglichen Leben abgefragt. Da gab es einen ganz erklecklichen Prozentsatz von Patienten, die Beschwerden angaben. Aber die wurden dann mit alters-gematchten Kontrollpersonen verglichen, die das gleiche interview machten. Und es gab nicht in einem einzigen Fall einen signifikanten Unterschied, sodass man tatsächlich sagen kann: natürlich kann uns im Rauschen dieser Statistik ein Patient untergehen, der ein echtes mikrobiologisches Problem hat. In den meisten Fällen ist es aber ein Kausalitätsbedürfnis der Patienten, alles auf die durchgemachte Borreliose zurückzuführen.“

### **Klempnerstudie**

„Aus der Überlegung heraus, dass Borrelien eine ausgesprochen lange Generationszeit haben und sich in immunprivilegierte Gewebe zurückziehen können, resultierte die Überlegung, dass eine Langzeittherapie zur Erreger-Eradikation notwendig sein könnte. Hierzu wurde eine Studie durchgeführt, die ich ausserordentlich dankenswert finde; sie wurde letztes Jahr im NEJM publiziert. Es wurden Patienten, die bereits behandelt worden waren, mit sogenannter Post-Lyme-Disease in einer doppelblinden, randomisierten und placebo-kontrollierten Studie 30 Tage lang mit Ceftriaxon und nochmal 60 Tage mit Doxycyclin (oral) behandelt. Erstaunlich, dass das überhaupt durch die Ethikkommission gegangen ist. Wir könne dankbar sein, dass wir endlich die Ergebnisse haben. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, weil – mal abgesehen von Nebenwirkungen - es keinen Unterschied zwischen der verum-Gruppe und der Placebo-Gruppe gegeben hat. So kann man evidenzbasiert sagen , dass diese Langzeittherapie medizinischer Unfug ist.“

### **Hassler**

„Eine zweite Überlegung, die auch auf den gleichen Argumenten beruht, wie die Langzeittherapie, ist, dass es sinnvoll sein könnte, eine sogenannte Pulstherapie durchzuführen. Das resultiert aus der Überlegung, dass Erreger möglicherweise nur in der Teilungsphase antibiotika-sensitiv sind; dass sie synchronisiert werden müssen, um dann in der Vermehrungsphase abgetötet zu werden. Herr Hassler hat 1991 zwei Fälle im Lancet publiziert, wo er diese Therapie durchgeführt hat und anhand von Hautbiopsaten irgendwann keine Probleme mehr nachweisen konnte. Es ist nach meiner bescheidenen Kenntnis seither nie mehr irgendetwas in einem Journal erschienen und es ist nie eine kontrollierte Studie durchgeführt worden. Ich denke, dass so eine an der Toxizitätsgrenze befindliche Therapie nicht nur Bakterien beeinflusst, sondern auch dafür empfängliche Patienten. Ich glaube nicht, dass man das empfehlen sollte. Ich denke, dass das der Placebo-Effekt durch das ganze Brimborium ist.“

Es ist viel wichtiger, um diese elendigen Langzeitfolgen zu vermeiden, die Patienten auch adjuvant gut behandelt. Die haben wahnsinnige Schmerzen, brauchen auch Schmerzmittel. Es ist nicht evidenzbasiert, aber es gibt ein paar Sachen, die man aus der klinischen Erfahrung sagen kann: Was den Patienten oft gut hilft, das ist nur die erste Woche ein orale Glukokortikoid; das kann die Schmerzen oft schneller nehmen, als Analgetika oder nichtsteroidale Antiphlogistika. Es ist auch wichtig, um Sekundärschäden zu vermeiden, z.B. bei der N.facialis-Parese Augentropfen, Augensalbe usw. zu geben, da mit es nicht zu einer Keratitis entsteht. Bei chronischen Beschwerden ist die Patientenführung des A&O. Das heißt. nicht ständig serologische Kontrollen machen und darauf starren, sondern mit dem Patienten darüber sprechen, dass es ihm zusteht, nach einer Borreliose, die ja eine schwere Erkrankung sein kann, eine längere Phase zu brauchen, bis er wieder völlig fit ist.

Es muss nicht sein, dass die nach zwei Wochen Antibiose wieder fit wie ein Turnschuh sind und das muss man ihnen sagen, dass ihnen das zusteht. Und wenn sie dann chronisch neuropathische Schmerzen haben, soll man die symptomatisch behandeln und nicht immer wieder mit Antibiotika. Und wenn motorische Defizite bestehen: dann auch Krankengymnastik durchführen.

## Prävention

„In Europa ist ja, wegen der genannten Schwierigkeiten, keine Humanvaccine verfügbar. Da fragt es sich, ob eine Postexpositionsprophylaxe nach einem Zeckenstich sinnvoll ist. Wobei ist daran erinnere, dass eben weniger als die Hälfte der Borreliose-Patienten den Zeckenstich überhaupt erinnert. Auch hierzu eine publizierte Studie: es wurden in einem Hochendemiegebiet in den USA Patienten, die eine Zecke hatten, die auch gesichtet wurde, und innerhalb von 72 Stunden entfernt wurde, randomisiert, doppelblind und placebo-kontrolliert entweder mit einer 1Xgabe von 200 mg Doxycyclin oder mit Placebo. In der verum-Gruppe hat ein einziger ein Erythema migrans entwickelt, in dr Placebo-Gruppe waren es 8. Das ist ein signifikanter Unterschied. Das bedeutet, mit dieser Therapie haben wir eine relative Risiko-Reduktion von 87,5%. Das klingt sehr eindrucksvoll. Die absolute Risiko-Reduktion ist aber nur 2,8 % . Und die ..., um eine Borreliose zu vermeiden, ist 126 Patienten. Das war in einem Endemie-Gebiet. Das für Gesamt-Deutschland geschätzte Risiko 1: 300 Zeckenstiche beträgt. Da ist es sicher nicht generell empfehlenswert, nach einem Zeckenstich eine Antibiotika-Prophylaxe durchzuführen. Man sollte in Wald und Wiese eine lange Hose und geschlossenen Schuhe tragen und bei Kindern nach Aufenthalt im Freien Kleidung und Körper nach Zecke absuchen. ....“

## Diskussion:

- ? Welchen Stellenwert hat die IgM-Diagnostik überhaupt bei der Borreliose? Sie kann in der Spätphase nur zu falschen Diagnosen führen, ist in der Frühphase unzuverlässig, sowohl was die Sensitivität, als auch was die falsch-positiven Befunde angeht.
- ! **Wilske:** ganz so krass würde ich das nicht formulieren, aber Sie müssen ja versuchen, mich zu provozieren. Die IgM-Diagnostik ist bei kindlichen Borreliosen sehr günstig. .... Wir haben dann relativ häufig auch negative IgGs. Man kann sie nur für spezielle klinische Manifestationen verwenden. Man kann nicht das ganze deutsche Volk damit testen, dann habe ich eine katastrophal schlechten prädiktiven Wert. Ich muss das natürlich bei entsprechenden Indikationen machen. IgM-Diagnostik ist wertvoll für die Diagnose der Frühmanifestation. Wenn man dann zusätzlich im Verlauf noch IgG-Antikörper nachweisen kann, dann wäre das noch schöner. Wir versuchen, die Diagnostik zu verbessern ... was ich vorhin gesagt habe... vorher negative IgG-Reaktionen hinzukriegen. Man muss alle Möglichkeiten der Serodiagnostik ausschöpfen. .... Es gibt auch monoklonale Aktivierungen, die dazu führen, dass IgM-Antikörper auftreten, die nicht aufgrund des Western-Blots unterscheiden Kann ... EBV...
- ? Wann ist der günstigste Zeitpunkt für die Verlaufskontrolle?
- ! **Wilske:** in der Regel 14 Tage, aber das kann natürlich auch vom Befund abhängig sein; wenn ich bei der akuten Neuroborreliose einen grenzwertigen Titer habe, werde ich wohl etwas schneller kontrollieren. Wir wissen das z.B. auch von dr Leptospirose, dass man eher kurzfristig kontrollieren muss. Klaus Hansen hat gezeigt, dass nach 6 Wochen alle Neuro-Borreliosen IgG-positiv sind. Die intrathekalen Antikörper können früher nachweisbar sein.
- ? Verschieden Stämme ?
- ! **Wilske:** ..wir haben dann gesehen, dass es sinnvoll ist, beim rekombinanten Blot verschiedene Homologe von verschiedenen Stämmen kombinieren muss, um die Sensitivität zu erhöhen. .... Wir finden einfach Unterschiede bei Hautmanifestationen und bei Neuro-Borreliose. ...Wir haben gesehen, dann verschiedene Borrelien-Stämme unterschiedlich schnell den Zeckendarm passieren können...
- ? **Schielke:** Es gibt es ja praktisch nicht, dass ein Patient eine Neuro-Borreliose und eine Arthritis hat; das ist ja extrem selten, dass jemand beides hat; kann man sich das durch verschiedene Serotypen erklären, wirtsspezifisch?

- ! **Wilske:** stärkste Prävalenz von *B. garinii* bei der Neuro-LB; allerdings ist das klinische Bild bei der Neuro-LB in Amerika auch nicht so unterschiedlich, die haben gar keine *B. garinii*-Stämme; echte Bindung an den Typ: bei der ACA
- ? **Schielke:** Können Sie noch ´mal etwas zur Urin-PCR sagen; wir machen die nicht, aber die Patienten kommen mit den Befunden.
- ! **Wilske:** die Urin-PCR kann man nicht für die Diagnostik empfehlen; in der MIQ wird sie nicht empfohlen; es gibt Labors, die Urin-PCRs machen und die finden dann positive Urin-PCRs bei sonst seronegativen Patienten..... Das ist noch schlimmer mit dem Lymphozyten-Transformationstest; der ist nämlich noch teurer; da wird noch viel mehr..
- ? Wann ist mit der kommerziellen Einführung eines verbesserten rekombinanten Blots zu rechnen?
- ! **Wilske:** Das ist ein Patentproblem; wir können als Pettenkoferinstitut unsere eigene Diagnostik verbessern; (...) es hängt davon ab, wie sich die Entwickler von Diagnostika mit dem Thema auseinandersetzen; (...) ich kann nur sagen: es ist notwendig, dass da was passiert.
- ? Gibt es harte Fakten zur Verbindung Psychose-Borreliose ?
- ! **Schielke:** Die Fälle, die dokumentiert sind, sind vor allem jüngere Leute mit einer Psychose; es gibt einen Fall, wo sich mit der Erregerisolierung aus dem Liquor eine Borreliose feststellen ließ. Bei jedem Patienten mit einer Psychose sollte man einmal im Leben eine Liquor-Punktion machen; es kann da ja noch ganz andere Ursachen geben, als eine Borreliose. Es ist nicht einfach, klinisch eine endogene von einer exogenen Psychose zu unterscheiden. Es würde für mich zur Sorgfaltspflicht bei einer erstmals auftretenden Psychose gehören, auch eine Liquor-Untersuchung zu machen; wenn da Entzündungszeichen sind, würde die Borreliose zu einer der seltenen Differenzialdiagnosen gehören.
- ? ?? Bauchwandparese ??
- ! **Schielke:** Das ist ja eine Entzündung, die weniger eine direkte Erregerinfiltration ist (die sind in den Meningealen und im Liquor zugange, die Borrelien); da wird der Facialisnerv auf seinem Verlauf zwischen Hirnstamm und dem Eintritt in den Felsenbeinkanale genauso entzündet, wie Nervenwurzeln, die die Bauchwand innervieren; es ist alles eine Entzündung der Nervenwurzeln.
- ? ?? Intrathekale, oligoklonale Antikörper; MS; Borreliose ??
- ! **Schielke:** Das sind nicht alle Borreliosebanden; die Borreliose ist eine eher subakute oder chronische Infektion; und wir haben innerhalb des ZNS bei allen chronischen Infektionen, auch bei allen chronischen Entzündungen, die wahrscheinlich nicht infektiös sind – bei der multiplen Sklerose und bei der Neuro-Borreliose - haben wir eine polyklonale Immunstimulation; das haben wir auch bei akuten Infektionen; bei der Herpes-simplex-Enzephalitis – ganz früh finden Sie natürlich keine intrathekalen Antikörper, da müssen sich erst einmal Lymphozyten und Plasmazellen ausdifferenzieren - da ist bei einer Infektion, wie der Herpes-Simplex-Enzephalitis ein gewisser Anteil, etwa 30 %, oder so, Antikörper gegen HSV; Sie haben da fast immer auch positive Antikörper-Indizes gegen Varizella-Zoster, z.B.. Bei chronischen Entzündungen, z.B. Multipler Sklerose, chronischer Neuroborreliose haben wir eine polyklonale Immunstimulation und häufig auch eine MRZ-Reaktion –erhöhte Antikörper-Indizes gegen Masern, Röteln, Zoster. Es ist nicht so, dass man einfach auf die isoelektrische Fokussierung einen Marker draufklatzen kann und dann finden könnte, dass das alles Borrelien-Antikörper sind.
- ? ???
- ! **Wilske:** Nur ein Teil der intrathekal produzierten IgGs oder IgMs ist erregerspezifisch; z.B. fast immer erhöhte gesamt-IgM-Produktion, aber es gibt eine Anzahl von Patienten, die gar keine erhöhte erregerspezifische IgM-Produktion haben; wir machen sogar in besonderen Fällen eine Korrektur, dass wir das total produzierte IgG mitberücksichtigen bei der Indexberechnung.

- ! Man kann einen Affinitätsimmunblot machen mit der isoelektrischen Fokussierung; dies ist aufwendig und ein Problem ist das Aantigen. Wünschenswert wäre folgendes: man trennt erst einmal Liquor und Serum mit der isoelektrischen Fokussierung auf, blottet dann diese verschiedenen Banden auf einen mit Antigenen beschichteten Träger; wenn da IgG drin ist, das an die Antigene bindet, dann setzt sich das da fest, ... und in einem weiteren Schritt werden diese IgG-Antikörper detektiert. (...) Wünschenswert wäre es, (*statt Superantigene*) hochspezifische Antigene zu verwenden; aber welche nehme ich dann?
- ? „Die Ergebnisse der externen Qualitätssicherung in der Serodiagnostik zeigen stark divergierende Ergebnisse, Herr Brade und Herr Hunfeld interpretieren das durch die falsche Durchführung der Teste, ungeeignete kommerzieller Teste, fehlende Standardisierung und Referenzseren. Was tut man, um diese Situation zu verbessern?“
- ! **Wilske:** „Herr Mischke, Sie waren in der glücklichen Situation, auf dem Gebiet der Toxoplasmose das Paul-Ehrlich-Institut zu haben: diese Institutionen interessieren sich nicht dafür, dass bei der Lyme –Borreliose alles erlaubt ist; und auch das nationale Referenzzentrum für Borrelien hat da keine Handhabe. Das einzige, was wir tun konnten ist, als Expertengruppe der DGHM eine MIQ zu schreiben. Wir haben uns ...dass die Firmen versuchen, ihre Teste zu verbessern und dass Laborärzte und Mikrobiologen versuche, die besten Teste zu nehmen, die am besten evaluiert sind. Es gibt keine Handhabe, das zu ändern. Der nächste Schritt wird sein, dass für den Immunblot eine DIN-Norm geschaffen wird, und zwar speziell für den
- ! Borrelien-Blot; da werden Lothar Zöller und ich und die restlichen Experten sich damit befassen. Vielleicht ist das ein größeres Druckmittel, weil eine DIN-Norm mehr Gewicht hat, als eine MIQ. letztlich können wir daran nichts ändern; wir können nur immer wieder Aufklärung betreiben, aber die Leute nicht maßregeln. Wir müssen hoffen, dass die Firmen, die die besten Teste machen, diese auch verkaufen. Wie war das bei Ihnen, bei der Toxoplasmose, wie waren da die Druckmittel?
- ! **Mischke:** Das ist ein Test, der weiterhin europaweit Zulassung hat; die Teste sind weiterhin europaweit genehmigungspflichtig
- ! **Wilske:** Bei TORCH und der Syphilis gibt es eine ähnliche Problematik, da gibt es Handhaben. Aber bei der Lyme-Borreliose haben wir diese Handhaben nicht. Das gilt ja auch für andere Teste, z.B. bei Chlamydien, da wird noch mehr Unsinn gemacht. Die Lyme-Borreliose-Serum-Diagnostik wird immer schlecht geredet, so schlecht ist sie im vVerhältnis zu manchen anderen Serologien nicht; sie ist relativ gut ausgefeilt und es gibt Möglichkeiten, gute Teste zu machen. Der einsendende Arzt muss sich die entsprechenden Labors auch suchen, die die Teste machen. Wir haben als NRZ die Verpflichtung, da Aufklärung zu betreiben, wie Teste beurteilt werden müssen und wie Interpretationen vermittelt werden müssen. – Referenzseren: das wäre wünschenswert. Wir haben da in der Vergangenheit auch Anregungen gehabt aus Holland von Rikjemar; und ich habe mich bereiterklärt, da intensiv mitzuarbeiten mit monoklonalen antikörpern und rekombinanten Antigenen. Es gibt da Ideen, aber das ist ein sehr teures Programm.
- ? Gibt es Daten zu Persistenz von Borrelien-DNA im Liquor nach Therapie einer Neuro-Borreliose ? Der Hintergrund ist, dass wir ab und zu mit der Anfrage „Borrelien-PCR aus Liquor, Zustand nach Therapie, fragliche Persistenz“ konfrontiert werden. Von anderen Erregern, Mykobakterien, wissen wir ja, dass die DNA ohne lebende Erreger über Monate bis Jahre persistieren kann.
- ! **Wilske:** Zunächst einmal muss man sagen, dass bei der Neuroborreliose der Nachweis des Erregers von Haus aus schon problematisch ist; man findet relativ selten Erreger-DNA ; wenn man sie so schwer findet, kann man sie nur besonders schwierig zur Verlaufskontrolle heranziehen; ein anderer Punkt ist, dass die Verlaufskontrolle mittels PCR sowieso umstritten ist. Ich halte das für eine ganz besonders problematische Geschichte.
- ? Frage an Frau Schielke zur seltenen Manifestation Neuroborreliose-Hörsturz; wir haben einige solche Fälle; als Teilnehmer der Ringversuche bitte ich darum, die Ringversuche schärfer zu gestalten, grenzwertige Fälle mit herein zu nehmen, auf die Interpretation zu achten und vor

- ? allen Dingen die Auswertung firmenbezogen zu machen, dann können wir uns als Diagnostiker orientieren
- ! **Schielke:** Hörsturz ist ein problematisches Thema, weil es das als seltene Manifestation der Borreliose gibt. Wenn man aber vor der Entscheidung steht, ob man bei einem Patienten mit Tinnitus oder Hörsturz eine Borrelienserologie machen soll, die für sich genommen nicht sehr aussagefähig ist; oder soll man gleich eine Liquordiagnostik machen. Es gibt gut dokumentierte Fälle von Hörsturz, würde aber erwarten, dass in der grossen Mehrzahl der Fälle, wo es zum Hörsturz kommt, bei einer subtilen neurologischen Diagnostik doch noch andre Zeichen zu finden sind. Es ist dann häufig der N. facialis mitbetroffen. Ich hatte neulich gerade einen Fall, wo jemand bei einer Neurolyse einen Hörsturz hatte, wo dann aber doch der N. facialis dazu kam. Das begann mit Geschmacksstörungen, die fast gleichzeitig mit dem Hörsturz auftraten; nach zwei Wochen war dann eine motorische Parese dabei. Ich würde sagen: Borrelienserologie nicht als Screening-Methode bei jedem Patienten mit Hörsturz. Bei Mitbeteiligung anderer Hirnnerven nach Borreliose fahnden.
- ? BSE-MS
- ! **Schielke:** keine Schwierigkeit der Unterscheidung; bei den spongiformen Encephalopathien gibt es andere MR-Veränderungen
- ? Wir haben bei Kindern viele Facialis-Paresen. Ist es vorstellbar, dass solches borrelienassoziiert ohne entzündliche Veränderungen im Liquor sein kann?
- ! **Wilske:** Nachzulesen in Hans-Jürgen Christens Habilitationsarbeit, die in den Pädiatritia publiziert worden ist.
- ! Wir haben durchaus Fälle, die eine IgM-Antwort, aber keine entzündlichen Liquorveränderungen haben
- ! **Schielke:** .... wir dürfen jemand ohne entzündliche Liquorveränderungen, wenn er frühzeitig kommt, mit Steroiden behandeln. Wir können es nicht ausschliessen, dass wir einmal eine Borreliose übersehen. Wenn es dem Patienten schlechter gehen sollte, würde man auch nochmal nachpunktieren.

*Die Autorin ist Mitglied im Borreliose Selbsthilfe e.V. Berlin-Brandenburg*

**Anmerkung:** *Diese Aussagen der Wissenschaftler stehen in krassem Gegensatz zu den Erfahrungen der Betroffenen. Aus diesem Grunde formiert sich seit nunmehr 8 Jahren in Deutschland die Borreliose-Selbsthilfe mit einem gut funktionierenden Bundesverband. Uns als **paramedizinische Sektierer** zu bezeichnen, bedeutet eine Diskriminierung nicht nur unserer Aufklärungsarbeit, sondern auch der Ärzte, die sich um unsere Genesung bemühen. Jeder Patient hat das Recht auf Gesundheit und es ist legitim, dafür zu kämpfen - und dieser Kampf lohnt sich!*

*Hanna Priedemuth - März 2003*

[post@borreliose-berlin.de](mailto:post@borreliose-berlin.de)

[www.borreliose-berlin.de](http://www.borreliose-berlin.de)