

BORRELIOSE

Ein Leitfaden zur labormedizinischen Diagnostik

Einführung

Die sichere Diagnose einer Infektion mit Borrelien ist in vielen Fällen schwierig. Jeder Laborbefund ist bei der Diagnosestellung immer nur ein Hilfsmittel in Ergänzung zur ärztlichen Anamnese mit Abklärung der klinischen Symptomatik. Letzten Endes muss der Arzt die Befunde bewerten und die Diagnose stellen.

Ein sicheres Zeichen einer Infektion mit Borrelien ist das Auftreten einer kreisrunden/ovalen und zentrifugal wandernden Rötung (Erythema migrans, EM) etwa 2-3 Wochen nach einem Zeckenstich an der Einstichstelle. Eine Infektion mit auftretendem EM gilt als beweisend und kann ohne zusätzlichem serologischem Nachweis direkt behandelt werden. **Wichtig: Die „Wanderröte“ tritt nicht immer auf.** Serologische Erregernachweise bei Menschen, die nie eine entsprechende Hautmanifestation hatten, belegen das. Schätzungsweise tritt die Rötung nur in 40-60 % der Fälle auf.

Abb. 1 Erythema migrans, EM (Wanderröte)



Klinik/Symptomatik

Stadium I / früh lokalisiert Tage bis Wochen

- Erythema migrans, EM (Wanderröte)
- Borrelien-Lymphozytom
- ggf. Grippe-ähnliche Symptome

Stadium II / früh disseminiert Wochen bis Monate

- multiple Erythemata migrantia
- multiple Borrelien-Lymphozytome
- schubweise springende Gelenkschmerzen, -schwellungen, -erguss, Bewegungseinschränkungen (frühe Lyme-Arthritis)
- Belastungsdyspnoe, thoraktale Schmerzen, Herzstolpern oder synkopale Episoden (Lyme-Karditis)
- frühe Neuroborreliose (Lymphozytäre Meningitis, Meningoradikulitis, Hirnnervenparesen)
- sehr selten Augenbeteiligung

Stadium III / spät

Monate bis Jahre

- Acrodermatitis chronica atrophicans, ACA (Pergamenthaut)
- chronische Lyme-Arthritis (Mono/Oligoarthritis)
- späte Neuroborreliose (Enzephalomyelitis, zerebrale Vaskulitis, periphere Neuropathie assoziiert mit ACA)

Diagnostik

Ohne das sichere Anzeichen „Wanderröte“ nach einem Zeckenstich oder bei Verdacht auf eine Borreliose in einem späteren Stadium bleibt, neben der darauf hindeutenden Klinik des Patienten, nur noch die Labordiagnostik zur Bestätigung des Verdachts. Zum Nachweis des Erregers wird unterschieden zwischen einem:

- **direkten Erregernachweis** (Anzucht oder PCR)
- **indirektem Erregernachweis** (Antikörper-/Zytokintests)

Direkter Erregernachweis

Grundproblem bei einem direkten Borrelien-Nachweis ist die Gewinnung des Probenmaterials. In späteren Infektionsstadien sind die Borrelien z. B. nicht mehr frei im strömendem Blut lokalisiert. Die eigentlich sehr hohe Sensitivität der Methoden ist daher präanalytisch eingeschränkt; Gewebeprobe durch Biopsien werden in der Regel nicht vorgenommen. Hinzu kommen der hohe Aufwand der Methoden bzw. zu hohe Kosten.

- 1. Anzucht in speziellen Nährmedien:** Die Anzucht dauert vergleichsweise lange (min. 4 Wochen), unterschiedliche Borrelienuntergruppen wachsen möglicherweise nicht gleich gut.
- 2. Polymerasekettenreaktion (PCR):** Die hohe Sensitivität wird durch die Art des Probenmaterials maßgeblich eingeschränkt.

Indirekter Erregernachweis

Da die beiden Methoden des direkten Erregernachweises hinsichtlich der Empfindlichkeit nicht optimal sind, basiert die Borreliendiagnostik vor allem auf der Suche nach Antikörpern, also der Immunreaktion auf eine Infektion mit Borrelien.

Die Problematik der Leitlinien-Diagnostik

Üblicherweise wird standardmäßig vorerst auf ein ELISA-Verfahren zurückgegriffen, für das bei dessen Herstellung lediglich ein Borrelienstamm (*B. burgdorferi* oder *B. afzelii*) lysiert wird, um aus diesem Vollantigen auch die Antigene zu erhalten, die bei vielen weiteren Borrelienstämmen identisch sind. Dieser Test stellt somit ein Screening dar, bei dem der infizierte Patient jedoch sero-negativ sein kann, sollte er gegen diese „weit verbreiteten“ Antigene nicht genügend Antikörper gebildet haben (die Sensitivität liegt bei etwa 60 %).

Erkenntnisse aus der Forschung

Neueste Erkenntnisse zeigen, dass an verschiedenen Manifestationen einer Borreliose jeweils ein bestimmter Stamm überwiegend beteiligt ist, sodass auch überwiegend gegen diesen Stamm Antikörper gebildet werden. Je nach Manifestation (Symptomen) findet man folgende Borrelienarten:

- *B. burgdorferi sensu stricto* - v. a. bei Arthritis
- *B. garinii* - v. a. bei Beteiligung des Nervensystems
- *B. afzelii* - v. a. bei späten Hautmanifestationen

Dieser Umstand verdeutlicht, wie wichtig eine Differenzierung der Borrelienarten in Testsystemen in Bezug auf die Nachweisfähigkeit einer Infektion mit Borrelien ist; durch die Differenzierung wird für den einzelnen Erreger die Testsensitivität gesteigert. Eine Therapie mittels Antibiose kann ggf. genau auf die Spezies angepasst werden.

Unsere Nachweismethoden

Für den indirekten Erregernachweis empfehlen wir nachfolgend zwei versch. Methoden. Beide gehen über die Leistungen der Standards deutlich hinaus:

Methode I / TICKPLEX® Basic

Der TICKPLEX® Basic geht auf die oben genannte Problematik der Leitliniendiagnostik ein, denn als Detektionsgrundlage dienen Ganzzell-Lysate und Peptidantigene, welche aus der Lyse der 3 relevantesten Borrelienstämme (*B. burgdorferi*, *B. afzelii*, *B. garinii*) gewonnen werden. Dadurch erhöht sich die Sensitivität gegenüber der Standard-ELISA-Tests, da bei geringer Kreuzspezifität mehr Antigene verwendet werden.

Darüber hinaus enthält er ein weltweit einzigartiges ELISA-Verfahren zur Detektion von Antikörpern gegen die sphäroiden Persistierformen ("round bodies") von Borrelien. Die Maskierung des Erregers durch die morphologische Veränderung seiner Oberfläche wird im Test indirekt nachgewiesen.

TICKPLEX® BASIC

Borrelia burgdorferi, *Borrelia afzelii* & *Borrelia garinii* IgG-Ak EIA
Borrelia burgdorferi, *Borrelia afzelii* & *Borrelia garinii* IgM-Ak EIA
B. burgdorferi, *B. afzelii* & *B. garinii* „round bodies“ IgG-Ak EIA
B. burgdorferi, *B. afzelii* & *B. garinii* „round bodies“ IgM-Ak EIA

Das Verfahren ist akkreditiert und erreicht eine **Sensitivität** von ca. 95 % und eine **Spezifität** von ca. 98 %.

Eine detaillierte Diagnostikinformation und Infos zur Akkreditierung des TICKPLEX® erhalten Sie auf:
www.europarclabor.com.

In **Abb. 1** sieht man die H₂O-induzierte Transformation von Borrelien von ihrer Spiralform zu „round bodies“ (RBs) in in-vitro-Zellkultur:

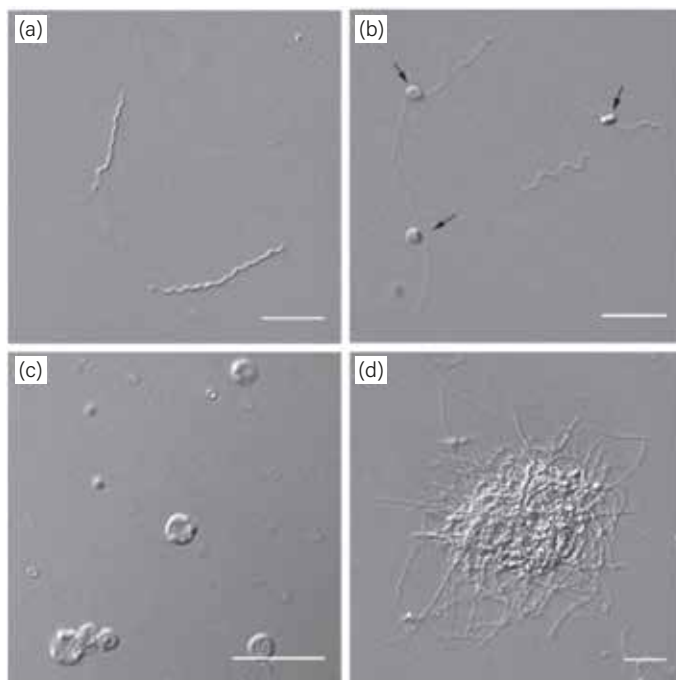


Abb. 1 Typische pleomorphe Formen von *B. burgdorferi* B31 in lebender Zellkultur dargestellt mittels DIC Differential-Interferenzkontrastmikroskopie: (a) Spirochäten, (b) Bildung der RBs (schwarze Pfeile), (c) 10 min H₂O-induzierte RBs und (d) Biofilm-artige Aggregate. Maßstäbe 10 µm. (2015 Meriläinen et al.)

<http://mic.sgmjournals.org>

Methode II / AK6 ImmunoBlot (IB)

Ausdifferenzierung / Bestätigung / Spätphase

Der AK6-ImmunoBlot (FA. Euroimmun) enthält zur Steigerung der Sensitivität deutlich mehr Antigene als die Standard „Line“ Blots. Er dient sowohl zur Bestätigung als auch zur weiteren Ausdifferenzierung der vorangegangenen TICKPLEX®-Methode. Der Test setzt sich zusammen aus insgesamt 6 Blotstreifen (jeweils IgG und IgM für die Borrelienarten *B. burgdorferi* (ss), *B. afzelii* und *B. garinii*). Dieser Test wird außerdem primär empfohlen, wenn angenommen wird, dass sich die Infektion in einer späteren Phase befindet, da er zur Bestätigung der Annahme Marker (p31; p34; p83/100) enthält, welche nach Antikörpern suchen, die vom Patienten typischerweise erst im späteren Krankheitsverlauf gebildet werden. Die Bestätigung dieser Annahme hat einen maßgeblichen Einfluss auf die Therapie.

AK6-ImmunoBlot

Borrelia burgdorferi sensu stricto IgG-Ak IB
Borrelia burgdorferi sensu stricto IgM-Ak IB
Borrelia afzelii IgG-Ak IB
Borrelia afzelii IgM-Ak IB
Borrelia garinii IgG-Ak IB
Borrelia garinii IgM-Ak IB

Methode III / T-Zellreaktivität im LymeSpot

Mit diesem Test suchen wir im Blut nach Borrelien-spezifischen T-Lymphozyten, welche nach der Stimulierung mit Borrelien-Antigenen sog. „Zytokine“ ausschütten. Sobald die Borrelien im Körper nicht mehr aktiv sind, zirkulieren auch keine dieser Zellen mehr im Blutstrom und der LymeSpot wird negativ. Als **Therapiekontrolle** kann der LymeSpot 4-6 Wochen nach Ende der Therapie durchgeführt werden.

Weitere Informationen zu diesem Verfahren finden Sie auf der Diagnostikinformation im Downloadbereich unserer Webseite: www.dedimed.com

Hilfe bei der Anamnese - Welche Tests sollten angefordert werden?

Bei allen Verdachtsfällen, bei denen die Symptome seit weniger als 2 Jahren bestehen und ggf. frische Infektionen (ab 3-6 Wochen nach Zeckenstich) ohne Erythema Migrans empfehlen wir den **TICKPLEX® Basic** als in den meisten Fällen ausreichende Nachweismethode.

Bei Verdacht auf eine Chronifizierung bzw. späte Phase der Erkrankung (über mehrere Jahre) empfehlen wir den **AK6-ImmunoBlot** für Spätphasenerkennung.

Fragliche Befunde?

Bei Vorliegen ungewisser Befundergebnisse trotz weiterhin bestehendem Verdacht kann die Nachforderung des jeweils anderen Testsystems sinnvoll sein. Die Sensitivität von Laborverfahren liegt aus vielerlei Gründen nie bei 100 %, sodass die Nachforderung des jeweils anderen Testsystems in seltenen Fällen eines beispielsweise zu geringen **IgM**-Titers einen deutlich höheren (positiven) ergeben kann.

Anmerkungen zur Befundinterpretation

- In der frühen Phase der Infektion mit Wanderröte können **IgM**-Antikörper in manchen Fällen nicht nachgewiesen werden, in seltenen Fällen auch nicht bei akuter Neuroborreliose oder Gesichtslähmung (Facialis Parese).
- In der späten, chronischen (disseminierten) Phase der Infektion fehlen **IgM**-Antikörper häufig und es kann bei entsprechender Klinik eine Borreliose nicht ausgeschlossen werden.
- Auch ohne Antikörpernachweis kann eine behandlungsbedürftige Erkrankung vorliegen. Gründe für fehlende Antikörper sind z. B. eine früh einsetzende, jedoch inadäquate antibiotische Behandlung; eine Therapie mit Immundepressiva, auch Cortison; eine Erschöpfung des Immunsystems; die Maskierung der Erreger (round bodies - beim Einsatz des **TICKPLEX®** weniger wahrscheinlich); eine genetische Prädisposition (HLA-DR-1-Test für fehlende AK-Bildung kann bei uns im Labor angefordert werden).

- Bei einer akuten Neuroborreliose können Antikörper in einigen Fällen zunächst nur im Liquor nachweisbar sein.
- Wird die Borreliose stadiengerecht erfolgreich therapiert, können **IgM**-Antikörper weiterhin mehrere Monate (seltener auch Jahre) nachweisbar sein, sodass eine kurzfristige Therapiekontrolle mittels Antikörpertests nicht sinnvoll ist; eine Beurteilung des Therapieerfolges erfolgt in erster Linie klinisch. Dennoch ist die Kontrolle der Immunglobuline etwa 3 und noch einmal 12 Monate nach Therapie-Ende empfohlen. Das langsame Abfallen der Titer kann so als weiteres Indiz für eine abgeschlossene Therapie verstanden werden.
- Zur Beurteilung der Borrelienserologie von Seiten des Labors werden die Titerkonzentrationen der Ak im **TICKPLEX®**, die Anzahl der spezifischen Antigen-Banden und die Art der Banden (frühe/späte Banden) im Immuno-Blot sowie intern vorliegende Vorbefunde berücksichtigt.
- Die Beurteilung von Seiten des Arztes sollte unter Kenntnis der übermittelten Laborergebnisse, der klinischen Symptomatik, der Erkrankungsdauer und bereits durchgeführter Therapien erfolgen.

Co-Infektionen

Zecken können nach heutigem Kenntnisstand **über 40 verschiedenartige Krankheitserreger** übertragen. Aus diesem Grund können die Symptome der Borreliose mit Symptomen überlagert sein, welche durch Co-Infektionen ausgelöst werden. Darüber hinaus gibt es Infektionen oder daraus resultierende Folgeerkrankungen, die nicht von der Zecke stammen, einer Borreliose jedoch ähneln und dadurch die Diagnose erschweren.

Zur Vermeidung dieses Problems und zur Schaffung einer kausalen Therapiegrundlage, haben wir 2 verschiedene Co-Infektionsprofile eingeführt:

Co-Infektionen

Frischer Zeckenstich (4 - 16 Wochen)

Co-Infektionen

Chronische Borreliose (Monate - Jahre)

Hinweise:

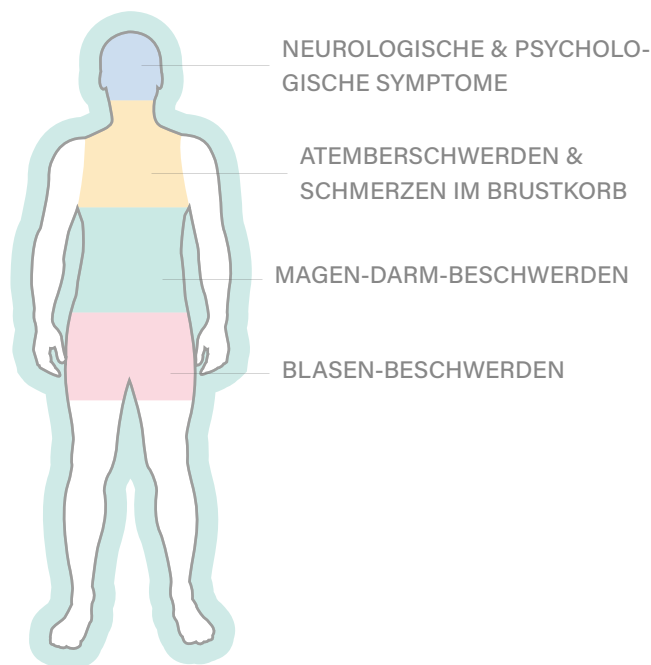
Den genauen Aufbau dieser Profile entnehmen Sie der „Anlage_LaboraAuftrag“ zu finden im Download-Bereich unserer Webseite: www.dedimed.com.

Diese Erweiterungen können entweder direkt angefordert oder bis zu 6 Monate lang aus demselben Serum nachgefordert werden. Einzelne Parameter daraus zu testen ist ebenfalls jederzeit möglich.

Co-Infektionen - Infektionsprofile
Serologische Abklärung nach Ort und Ausprägung der Symptome

Eine weitere (gezielte) Möglichkeit der Diagnosestellung aus Sicht der chronischen Infektionen ist es, die Borreliose-Tests mit unseren „Infektionsprofilen“ zu kombinieren.

Besteht z. B. der Verdacht auf eine Borreliose bei gleichzeitigem Vorliegen von Symptomen, die sich eindeutig einem Bereich des Körpers zuordnen lassen (z. B. Magenschmerzen, Husten, oder Blasenschmerzen), kann das entsprechende Infektionsprofil aus demselben Serum angefordert werden (Nachforderungen bis 6 Monate möglich).

Übersicht der Infektionsprofile


Hinweis: Die aufgeführten Symptome der Profile können jeweils auch durchaus andere Ursachen haben. Diese Profile wurden aus Sicht der chronischen Infektionen entwickelt.

**Infektionsprofil
NEUROLOGISCH & PSYCHOLOGISCH**

Symptome: chronische Erschöpfung, ungewöhnliche Konzentrationsschwierigkeiten, ungewollte Bewegungsabläufe, kurzzeitige Lähmungen, Taubheitsgefühle, Depression, Angststörung, gesteigerte Aggressivität

Erreger: Borrelien, Bartonella henselae, Bartonella quintana, Babesia microti, Babesia divergens, Toxoplasma gondii, Borna-Virus, Candida albicans, Chlamydien, Coxsackie-Virus, Cytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus, Humanes Herpes Virus 6.

Infektionsprofil
ATEMBESCHWERDEN & SCHMERZEN IM BRUSTKORB

Symptome: Atembeschwerden, Luftnot, chronischer Husten, Halsschmerzen in Verbindung mit einer häufig auftretenden Bronchitis oder Schmerzen im Bereich der Rippen

Erreger: Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Mycoplasma pneumoniae

Infektionsprofil
MAGEN-DARM-BESCHWERDEN

Symptome: chronische Magenschmerzen vor, während und nach dem Essen, des Öfteren Bauchschmerzen, Durchfall, Sodbrennen

Erreger: Campylobacter jejuni, Helicobacter pylori, Yersinia enterocolitica

Infektionsprofil
BLASEN-BESCHWERDEN

Symptome: Schwierigkeiten und / oder Schmerzen beim Wasserlassen und / oder chronische Blasenentzündung

Erreger: Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum

Kostenlose Blutentnahme-Kits für Arztpraxen

Die Bestellung von Blutentnahme-Kits ist kostenlos unter Tel. **+49 (0) 33203 879 420** oder E-Mail info@europarclabor.com

Anforderungsbogen download

<https://www.europarclabor.com/downloads>

Material

10 ml Vollblut, 20 ml CPDA, 5 ml EDTA

Der Transport ins Labor ist zeitkritisch und muss über unseren kostenlosen Kurier erfolgen --> Tel.: 033203 879 420

Abrechnung

Eine Abrechnung ist nur im privatärztlichen Bereich (GOÄ) gegeben. Kosten für Selbstzahler:

s. Laboranforderungsschein
Kontakt

Tel. +49 (0) 33203 879 420
 Fax +49 (0) 33203 879 421
 E-Mail labor@dedimed.com
 Web www.dedimed.com
www.europarclabor.com