

# Die Lyme-Borreliose: Aktueller Stand des Wissens

*Volker Fingerle*

*Nationales Referenzzentrum für Borrelien, Konsiliarlabor für Ehrlichia*

*Max v. Pettenkofer Institut der LMU München*

*Erlanger Runde, Erlangen, 29-06-2006*

**Nichts wird so fest geglaubt wie  
das, das wir am wenigsten wissen**

(M. de Montaigne, 1533-92)

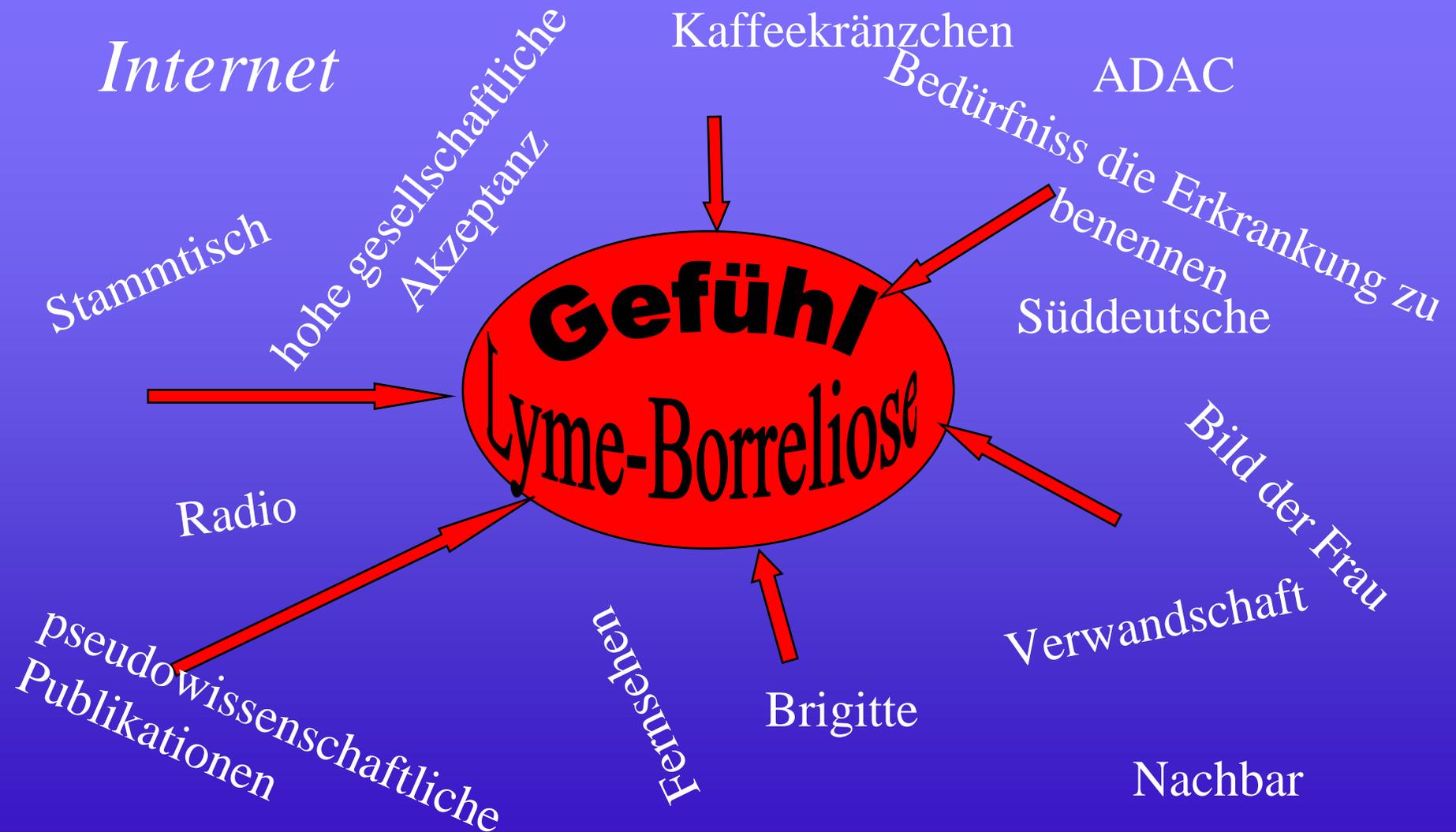
## *„Informationsquelle“ Internet*

*Das Internet als schnelle Informationsquelle*

***ABER:***

- Grundsätzlich kein „peer-review“*
- Inhalte entsprechen persönlicher Ansicht*
- Anwender MUSS Qualität selbst kontrollieren und übernimmt selbst die Verantwortung für „Internet Diagnostik und Therapie“*

# Heutige „Wissensbasis“ oder worauf gründet sich das Bild Lyme-Borreliose?



# Weit verbreitete Vorstellungen

„Internet-Borreliose“:

- ☹ ist typischerweise chronisch
- ☹ ist nur im Frühstadium zu therapieren
- ☹ ist grundsätzlich schwer zu therapieren
- ☹ ist häufig Antikörper negativ
- ☹ ist grundsätzlich schwer zu diagnostizieren

Lyme-Borreliose:

- ☺ typischerweise Em
- ☺ Therapie immer möglich
- ☺ Therapie normalerweise einfach
- ☺ Früh 20-50% Spät >95% AK pos
- ☺ Em als „Blickdiagnose“

# Weit verbreitete Vorstellungen

„Internet-Borreliose“:

- ☹ nimmt rasant zu, wie die Zeckenpopulation
- ☹ wird häufig agraviert durch Koinfektionen (Ehrlichien, Babesien, Borna-Viren,...)
- ☹ **Volksseuche!!!!**  
**Malaria der ersten Welt!!**
- ☹ Basis: Internet, Burrascano, selbsternannte Spezialisten

Lyme-Borreliose:

- ☹ Anzahl Erkrankungen BRD unklar  
Entwicklung Zeckenpopulation?
- 😊 Bislang keine humane Ehrlichiose in BRD, Babesiose als Rarität, Humanpathogenität Borna unklar
- 😊 **Überwiegend gutartige Erkrankung!!**
- 😊 Basis: kontrollierte Studien, Metaanalysen, Expertenmeinung

# Weit verbreiteter „Denkfehler“

## Typische Problemkonstellation:

Chronisch unspezifische Symptomatik

**Typische Frage:** Können wir die Lyme-Borreliose 100%ig ausschließen?



**NEIN**, aber das ist die **falsche Frage!!!!**

Können wir zu 100% ausschließen: z.B. (atypische) EBV, CMV, andere potentiell chronische virale Infektionen? Andere bakterielle/parasitäre Infektionen? Andere (systemische) Erkrankungen?

**Sinnvolle Frage:  
Ist die Lyme-Borreliose  
genügend wahrscheinlich???**

# Was ist bekannt zur Inzidenz der Lyme-Borreliose in Deutschland?

➤ Studie 12 Monate, Prospektiv, Populations-basiert, Raum Würzburg (Huppertz et al. 1999)

• 313 Fälle: Inzidenz 111/100 000 (88 800 / 80 Mio)

• 89% „nur“ Em (92% „mit“ Em)

• 2% Borrelien-Lymphozytom

• 3% Neuroborreliose Stadium II

• <1% Karditis

• 5% Arthritis

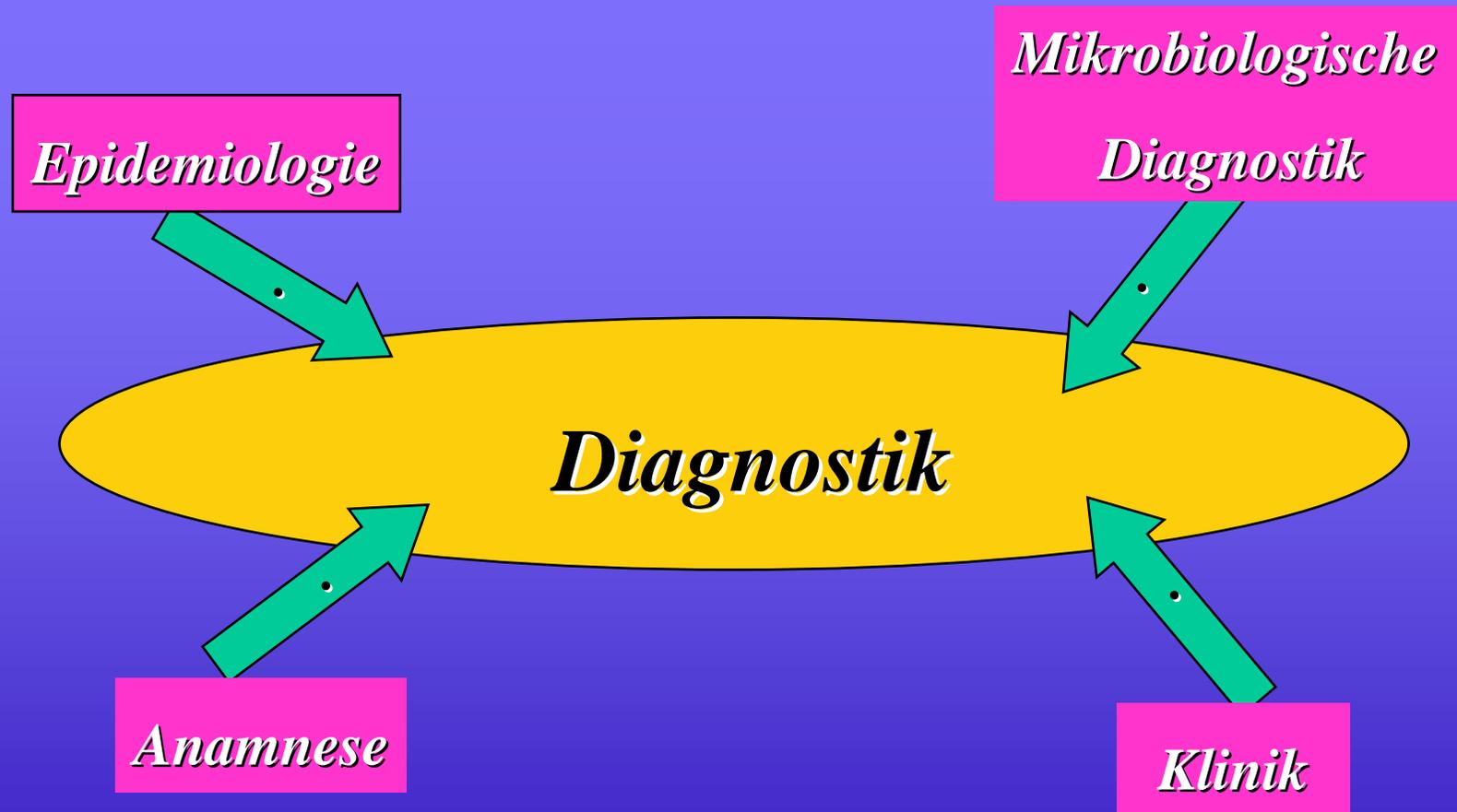
• 1% ACA

• KEINE chronische Neuroborreliose (Stad. III)

*Früh*

*Spät*

# Diagnostik der Lyme-Borreliose



# Diagnosekriterien: MiQ12 Lyme-Borreliose (DGHM), EUCALB, IDSA....

---

- Es existieren offizielle Leitlinien und Qualitätsstandards!  
Presse/Internet einfach zugänglich, aber lediglich „persönliche Meinung“
- Bsp.: Lyme-Arthritis: Massive Schwellung, große Gelenke, mono- bis oligoartikulär, asymmetrisch, rezidivierend, Antikörper positiv

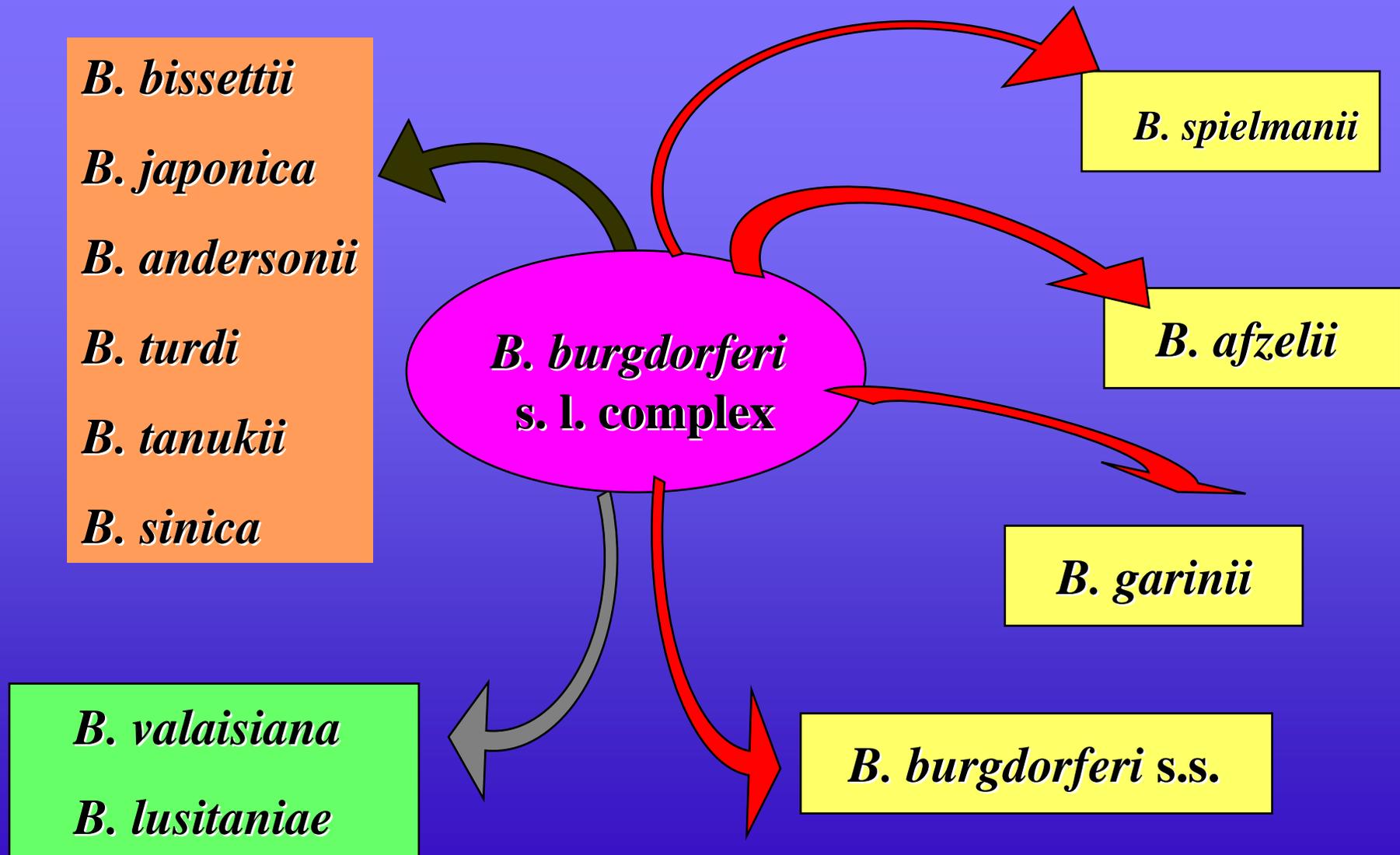
NICHT: Arthralgien, kleine Gelenke, starke Schmerzen, „reagieren auf Doxy“, Antikörper negativ,...

# Mikrobiologische Diagnostik

---

- ~~• **Direkter Erregernachweis**
  - ~~– Dunkelfeldmikroskopie~~
  - ~~– Farbertechniken~~~~
- **Polymerase Kettenreaktion (PCR)**
- **Erregeranzüchtung**
- **Serologischer Nachweis**

# Hauptproblem für die Diagnostik: Heterogenität von *B. burgdorferi* s.l.



# Kultureller Erregernachweis

---

*Zeitaufwändig, wenig sensitiv*

Kulturpräparat

- Beimpfen von Spezial-Medium (MKP) mit der Probe (Haut, Liquor, ect.)
- wöchentliche Wachstumskontrollen:  
Farbumschlag (rosa/gelb)  
Dunkelfeldmikroskopie
- wöchentliche Subkulturen  
bis 6 Wochen

Fuchsfärbung

# Die Polymerase Kettenreaktion

---

- Nachweis erregerspezifischer DNA
- Standardisierung fehlt weitgehend (DNA Extraktion, Zielgen, Amplifikationsbedingungen, Evaluation?)
- Spezifizierung obligat! Nachweis eines Amplifikates unzureichend! Speziesidentifizierung sollte gemacht werden.
- Sensitivität meist gering (Ausnahme Lyme-Arthritis)
- Nur indiziert bei unklaren Manifestationen (bzw. bei LA zur Beschleunigung der DD)



Erkundigen Sie sich in Ihrem Labor nach den Leistungsdaten und dem Vorgehen!

# Die Polymerase Kettenreaktion

---

- Geeignetes Untersuchungsmaterial
  - Haut
  - Synovia / Synovialis
  - Liquor
  - bedingt: andere Punktate / Biopsien (z.B. Myokard)
- Problematisch
  - Urin: kann derzeit nicht als Routinediagnostik empfohlen werden (nur Speziallabor)

# Sensitivität Kultur / PCR

---

**Kultur in MKP-Medium (modifiziertes Kelly-Medium)**

**PCR: Zielsequenzen z.B. ospA, fla (Flagellin-Gen), p66-Gen, 16S rDNA,**

---

<b>Haut</b> ( <b>E. migrans, ACA</b> )	<b>40 - 70 % mit Kultur oder PCR</b>
<b>Liquor</b> ( <b>Neuroborreliose II</b> )	<b>10 - 20 % mit Kultur oder PCR</b>
<b>Gelenkpunktat</b> ( <b>Lymearthritis</b> )*	<b>50 - 70 % mit PCR</b> ( <b>Kultur extrem selten positiv</b> )

\* höhere Sensitivität des Erregernachweises aus Synovia-Biopsie

---

Kultur/PCR insbesondere indiziert bei atypischen Manifestationen, frühe AK negative, Patienten mit Immunschwäche

# PCR- Untersuchung von vom Menschen entfernten Zecken auf *B. burgdorferi*

---

➤ Welches Ziel/Konsequenz hat diese Untersuchung?!?



Bei „negativer“ Zecke:  
Sicherheit dass keine  
Infektion droht

Bei „positiver“ Zecke:  
Antibiotische  
Prophylaxe

# Gedanken zur PCR- Untersuchung von angesogenen Zecken auf *B. burgdorferi*

---

- Nicht jeder Zeckenstich wird entdeckt
- Nur die Minderzahl der Zecken ist borrelieninfiziert
- Nicht alle Zecken-Infektionen detektierbar (Sensitivität bezogen auf alle humanpathogenen Spezies?)
- Nicht alle Amplifikate „richtig“ (unspezifisches Amplifikat? Apathogene Spezies? Kontamination?)
- Nur die Minderzahl der infizierten Zecken übertragen (Saugdauer? Borrelienspezies?...)

# Gedanken zur PCR- Untersuchung von angesogenen Zecken auf *B. burgdorferi*

---

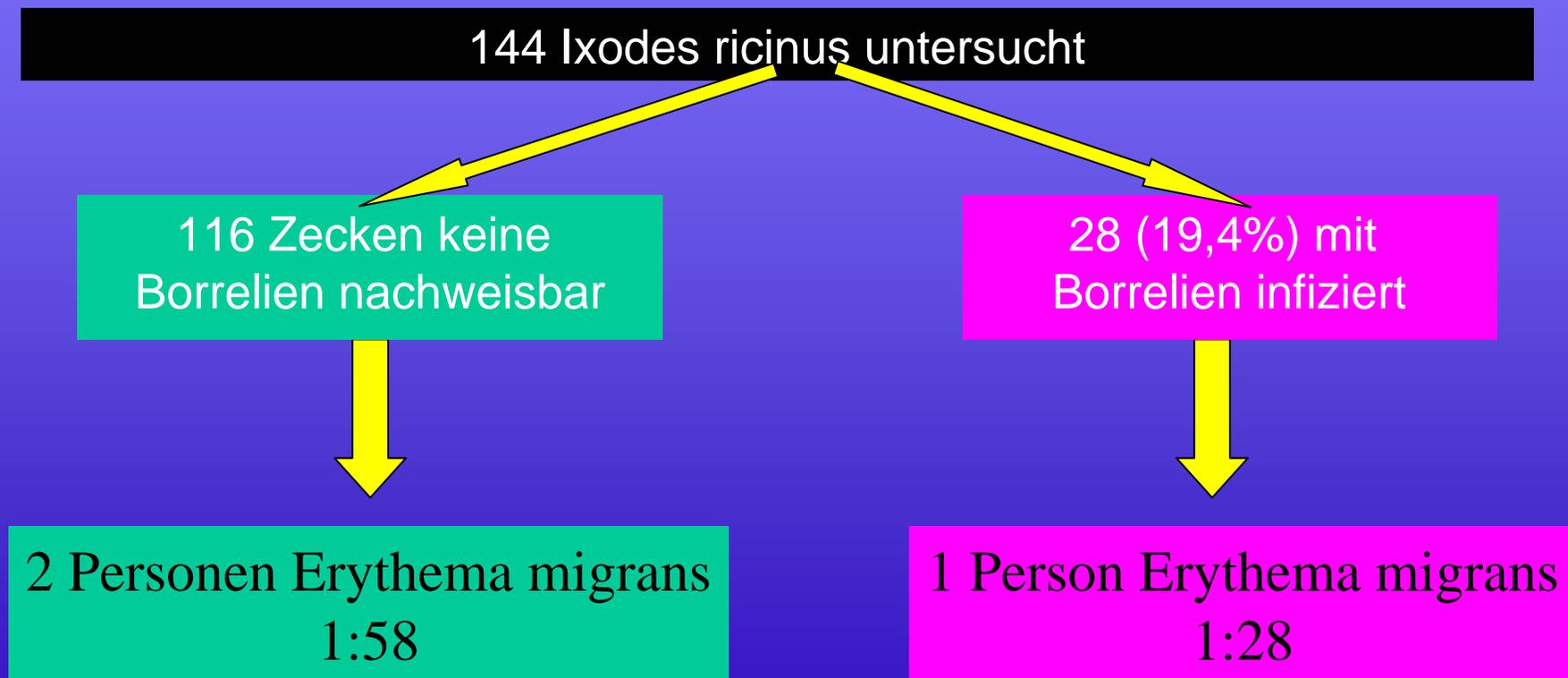
- Nur ein Teil der Infektionen klinische Manifestation
- Überwiegende Mehrzahl der resultierenden Erkrankungen einfach zu diagnostizieren und effizient zu therapieren
- Überzeugende Daten für ein „prophylaktisches“ Vorgehen für Europa fehlen
- Antibiotika-Nebenwirkungen (Allg. Resistenzentwicklung, Darm, Leber, Allergie, ....., Tod)

# Eigene Studie zur PCR- Untersuchung von angesogenen Zecken auf *B. burgdorferi*

➤ Studie über 2 Jahre:

Zecken von Patienten wurden mittels PCR auf *B. burgdorferi* untersucht

Erkrankungen bei „Zeckenstichopfern“ (Beobachtungszeitraum 3 Monate bis 2 Jahre)



# Fazit

---

Die Untersuchung einer Zecke ist ungeeignet

- ☞ eine Infektion mit *Borrelia burgdorferi* mit genügender Sicherheit auszuschließen
- ☞ eine Infektion mit genügender Wahrscheinlichkeit vorherzusagen
- ▶ Und: eine nicht indizierte/nicht abgesicherte antibiotische „Therapie“ kann dem Patienten schaden

# Serologische Diagnostik

---

- Ausgaben für die serologische Diagnostik der LB in 2004 (Deutschland KBV Angaben):
  - ☛ 38.000.000 Euro pro Jahr allein in der BRD!!!!
- Notwendig (Schätzung KBV):
  - 10 - 14.000.000 Euro

# Stufendiagnostik

Erste Stufe:

## SCREENING

- ELISA oder IFT, Ig-Klassen spezifisch oder polyvalent
- Hohe Sensitivität bei akzeptabler Spezifität (!Leistungsdaten bekannt!!)  
Liquor/Serum Paar bei Neuroborreliose

*reaktiv*

*negativ*

**Befund:**

„negatives serologisches Ergebnis“

- Keine weiteren Tests
- ggf. follow up bei V.a.  
Frühmanifestation

# Stufendiagnostik

*reaktiv*

2te Stufe:

**BESTÄTIGUNGSTEST** (!!Leistungsdaten bekannt!!)

- Immunoblot Ig-Klassen spezifisch
- Hohe Spezifität  $\geq 95\%$  obligat

*positiv*

Befund: „Positives serologisches Ergebnis“ und

- relevante Banden
- follow up sinnvoll?
- Vereinbar mit der Diagnose?

*negativ*

Befund: „negatives serologisches Ergebnis“

- ggf. follow up

# Serologische Befunde bei Lyme-Borreliose

---

Stadium	seropositiv	IgM versus IgG
---------	-------------	----------------

---

I	20 - >50 %	Prävalenz von IgM bei kurzer Krankheitsdauer und Prävalenz von IgG bei längerer Krankheitsdauer
II	70 - >90 %	
III	>95 - 100 %	in der Regel nur IgG isolierter IgM-Befund spricht gegen!! LB III

---

# Bemerkungen zum Immunoblot

---

- Der Immunoblot erhöht die Wahrscheinlichkeit dass die im Screeningtest nachgewiesenen Antikörper tatsächlich durch *Borrelia burgdorferi* induziert wurden
- Im allg. KEINE Differenzierung aktive Infektion vs. Durchseuchungstiter
- Auch der Immunoblot BEWEIST NICHT das Vorliegen einer Lyme-Borreliose
- „Spezifisch“ bedeutet NICHT dass es keine Kreuzreaktionen/unspezifische Reaktionen gibt

# Umgang mit der serologischen Diagnostik

---

- ☞ **VORAUSSETZUNG:** Leistungsdaten der Teste bekannt!!
- ☞ Serologie prinzipiell NUR bei klinischem Verdacht!
- ☞ Zeckenstich meist keine Indikation für Serologie!
- ☞ Wunsch des Patienten keine Indikation für Serologie!
- ☞ Bei positiver Serologie immer an Differentialdiagnosen denken:
  - DURCHSEUCHUNGSTITER ?
  - PERSISTIERENDES / UNSPEZIFISCHES IgM?

# Umgang mit der serologischen Diagnostik

---

- ☞ **NUR positiver serologischer Befund KEINE Therapieindikation!!**
- ☞ **Selbst positives IgM ohne entsprechende Symptomatik KEINE Therapieindikation**
- ☞ **Isoliert positives IgM bei V.a. Spätmanifestation spricht gegen LB**

# **Leitsatz :**

---

**Serologische Befunde dürfen  
grundsätzlich nur in Zusammenhang mit  
Anamnese und klinischem Befund  
interpretiert werden!!!!**

# Aussagekraft von Testen

---

Negativer und Positiver

Prädiktiver Wert (NPV und PPV)

# Aussagekraft von Testen

---

Was sagt der **PPV** / **NPV** aus?:

Mit welcher Wahrscheinlichkeit kann bei  
**positivem** / **negativem** Testergebnis vom  
**Vorliegen** / **nicht-Vorliegen** einer gesuchten  
Erkrankung in einer bestimmten Population  
ausgegangen werden.

# Aussagekraft von Testen

---

## Entscheidende Variable:

- Sensitivität des Testes
- Spezifität des Testes
- Prävalenz der Erkrankung in der untersuchten Population

# Aussagekraft von Testen

## Beispiel zu PPV und NPV: Abhängigkeit von der untersuchten Population

Testmethode hat Sensitivität von 90% und Spezifität von 90%

Häufigkeit der Erkrankung:

In Population A: 50 von 100

In Population B: 25 von 100

In Population C: 1 von 100

In Population D: 1 von 800

<b>NPV</b>	<b>PPV</b>
<b>90%</b>	<b>90,0%</b>
<b>96,4%</b>	<b>75,0%</b>
<b>99,9%</b>	<b>8,4%</b>
<b>99,99%</b>	<b>1,1%</b>

# Aussagekraft von Testen

---

Je geringer die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der gesuchten Erkrankung:

- umso **sicherer** ein **negatives** Ergebnis!!!
- umso **unsicherer** ein **positives** Ergebnis!!!!

# Patientenbeispiel

---

Patient 1 (45J, Hausfrau): U-Arm homogene, ovale, 4X2cm  
Rötung seit 3 Wochen nach Insektenstich. Frage: Atypisches Em?

Serologie: ELISA: IgM 1,9 OD (Gw 0,4) IgG negativ

Line-Blot: IgM OspC 3+, p41i +; IgG VlsE +

Befund vereinbar mit frühem Infektionsstadium.

Unspezifische Reaktionen / persistierende Ak nicht auszuschließen.  
Ggf. Erregernachweis aus Haut empfohlen.

Kontrolle in 1-2 Wochen empfohlen.

# Patientenbeispiel

**Patient 2** (49J, Manager): Randbetonte, ovale, ca. 8x5 cm Rötung U-Arm, rezidivierend seit 2 Jahren. Damals Insektenstich? Begleitend Arthralgien, Erschöpfung, Merkfähigkeitsstrg. (mehrfach erfolglose AB Therapie) Frage: Atypisches Em bei chronischer LB?

Serologie: ELISA: IgM 1,9 OD (Gw 0,4) IgG negativ

Line-Blot: IgM OspC 3+, p41i +; IgG VlsE +

Befund spricht gegen das Vorliegen einer chronischen LB. Hier wären eindeutig erhöhte IgG Werte und ein breites Bandenspektrum im IgG Blot zu erwarten.

Mit größter Wahrscheinlichkeit unspezifische Reaktionen / persistierende Ak bei Z.n. erfolgreich überwundener Infektion.

Nur bei V.a. frische Infektion Kontrolle in 2 Wochen empfohlen.  
Ggf. Erregernachweis aus Haut empfohlen.

# Weitere Testmethoden

---

## Lymphozyten Transformations Test (LTT)

(5.000.000 Euro in 2004 (KBV))

- **Misst Stimulierbarkeit von Lymphozyten aus Patientenblut durch Antigene (z.B. ganze Borrelien, rekombinante Antigene) => Darstellung der zellulären Immunantwort**

# Lymphozyten Transformations Test (LTT)

---

- Feststellungen eines Labors:

„Ganz im Gegensatz zur serologischen Untersuchung zeichnet sich der Borrelien-LTT u.a. durch folgendes aus:

- 1) hohe Sensitivität – auch seronegative Borreliosen werden erkannt
- 2) starke Aussagekraft bei Verlaufs- und Therapiekontrollen .....

# Lymphozyten Transformations Test (LTT)

---

- Krause A. (medical-tribune 2004):

„Ob allerdings der LTT im klinischen Alltag zur Diagnosefindung beiträgt, scheint sehr fraglich. Außerdem ist auf Grund der geringen Spezifität des Testes die **Gefahr falsch positiver Ergebnisse groß**. Der LTT sollte daher zur **Diagnostik einer Lyme-Borreliose nicht eingesetzt werden**“

# Lymphozyten Transformations Test (LTT)

---

- Keine Standardisierung (Antigene? Bedingungen?...)
- Publierte Leistungsdaten
  - Sensitivität LTT < Serologie
  - Spezifität LTT < Serologie

Kein diagnostischer Zugewinn erkennbar

# Weitere Testmethoden

---

## Visual Contrast Sensitivity Test (VCS)

- ❖ Hypothese: *B. burgdorferi* würde ein Toxin produzieren
  - ❖ Hypothetisches Toxin binde an N. opticus
  - ❖ Führe zu Entzündung, messbar durch verminderte Fähigkeit Grauabstufungen zu erkennen
  - ❖ Als lipophiles Toxin unterliege es dem enterohepatischen Kreislauf
  - ❖ Deshalb zunächst Abtötung der Borrelien durch mehrwöchige Antibiose, entfernen des Toxins dann mit Cholestyramin
- Dringendst abzuraten, da überhaupt keine Basis vorliegt!!

# Visual Contrast Sensitivity Test (VCS)

---

Studie: Hartmann und Müller-Marienburg (2003). Indirekter Neurotoxinnachweis durch den „Visual Contrast Sensitivity“ Test bei Patienten mit chronischer Borreliose. Neurologie 248-251

- Der VCS-Test misst Defizit im Erkennen von Grautönen
  - keinerlei Spezifität für ein Borreliontoxin erkennbar
- Patientenkollektiv: „Bisher wurden 381 Patienten ... untersucht“
- „Alle Patienten hatten eine Vorgeschichte und klinische Beschwerden im Sinne einer möglichen chronischen Borreliose“
- Objektive Befunde zur Diagnosestellung einer chronischen Borreliose bei den 381 Patienten: 299 Zeckenbefall, 139 ECM, 236 AK-Nachweis, 10% VCS-Neurotoxinindikator negativ, 90% positiv

# Visual Contrast Sensitivity Test (VCS)

❖ Repräsentative aktuelle klin. Beschwerden von 142 Patienten:

n	Beschwerden
82	Gelenkschmerz, Steife
56	Muskelschmerz, Krämpfe, Zucken
61	Gedächtnis-, Wortfindungs-, Schreib-, Lesestörung, Vergesslichkeit, Konzentrationsschwäche
55	Müdigkeit, Abgeschlagenheit, geringe Ausdauer
32	Kopfschmerz
30	Herzschmerz, Herzrasen, Rhythmusstörungen
20	Sehstörung, Schleiersehen, Helligkeitsempfindlichkeit, Augenbrennen
22	Schwitzen
15	Lähmungserscheinungen, Taubheit, Kribbeln
14	Bauchschmerz, Verstopfung, Durchfall
11	Schwindel
6	unklares Fieber
je 4	ACA, Hautschmerz, Schlafstörungen, Tinnitus
je 3	Depression, Facialisparesie; 1 mal Gereiztheit

# Visual Contrast Sensitivity Test (VCS)

---

- ALLE!!! 381 offensichtlich chronisch kranken Menschen mit ganz überwiegend unspezifischen Beschwerdebildern wurden als chronische Borreliose klassifiziert und therapiert
- Eine Kontrollgruppe fehlt
- Ein Bezug zu offiziellen Standards (MiQ12, EUCALB, IDSA,...) fehlt
- Eine kritische Auseinandersetzung mit Grenzen / Aussagekraft der Methode fehlt
- Diese Studie lässt jegliche kritische Distanz zu den eigenen Untersuchungsergebnissen vermissen

# Fazit mikrobiologische Diagnostik der Lyme-Borreliose

---

- Mikrobiologische Diagnostik mit hohen Anforderungen, u.a. aufgrund der großen Heterogenität
- Es stehen leistungsfähige Testmethoden/Testsystem zur Verfügung. Voraussetzung: Leistungsdaten sind definiert!
- Befundung / Bewertung kann im Einzelfall schwierig sein: Das NRZ für Borrelien steht für Rückfragen von Kollegen gerne zur Verfügung:
  - Tel: 089-5160 5242 / 5211
  - Internet: [NRZ-Borrelien.LMU.de](http://NRZ-Borrelien.LMU.de)

# Fazit Diagnostik der Lyme-Borreliose

---

- Halten Sie sich an verfügbare Leitlinien/Qualitätsstandards. Internet weitgehend ungeeignet.
- Der überwiegende Teil der Lyme-Borreliosen ist gut zu diagnostizieren und effizient zu therapieren.
- Bei chronischen „unspezifischen“ Erkrankungen:
  - Drängen Sie auf eine erschöpfende Diagnostik und kooperieren Sie mit anderen Fachdisziplinen.  
Liquor-/Punktatdiagnostik, Anamnese, Differentialdiagnosen
  - Isoliertes IgM spricht GEGEN eine chronische Borreliose
  - IgG bei unspezifischen Symptomen ist praktisch immer mit viel größerer Wahrscheinlichkeit ein Durchseuchungstiter.
  - Vermeiden Sie vorschnelle probatorische Therapien, die zur Maskierung der weiteren Diagnostik und Stigmatisierung der Patienten mit unglaublichen Leidenswegen führen können

# Fazit Diagnostik der Lyme-Borreliose

---

- Passageres Ansprechen auf eine antibiotische Therapie beweist NICHT das Vorliegen einer Lyme Borreliose! und darf nicht in „chronische Antibiotikakuren“ münden!!
- Chronische Lyme-Borreliosen – speziell chronische Neuroborreliosen - werden zu häufig diagnostiziert!
- Im Einzelfall leider auch noch immer übersehen.

## Wissenschaft:

Es ist nicht ihr Ziel, der unendlichen  
Weisheit eine Tür zu öffnen, sondern  
eine Grenze zu setzen dem  
unendlichen Irrtum.

(B. Brecht, 1898-1956)