



LABOR DR. BAYER



Labordiagnostik der Lyme-Borreliose

LABORDIAGNOSTIK DER LYME-BORRELIOSE

Die Lyme-Borreliose ist eine durch infektiöse Bakterien (**Borrelia burgdorferi**) verursachte Multiorganerkrankung, die durch einen Zeckenstich übertragen wird. Da die Borrelieninfektion viele Organe betreffen kann, ist die diagnostische Strategie bei dieser Erkrankung besonders wichtig, da sich aufgrund der individuell sehr unterschiedlichen Symptome oft zahlreiche Differenzialdiagnosen ergeben. Weiter erschwert wird die Diagnose dadurch, dass sich die Erkrankung sowohl immunologisch als auch symptomatisch in **Früh- und Spätmanifestationen** unterscheidet. Deshalb unterscheidet sich auch die labordiagnostische Strategie zwischen einem frühen und späten Stadium der Borreliose. Im Folgenden haben wir für Sie die labordiagnostischen Strategien in Abhängigkeit des Stadiums bzw. der in der Praxis auftretenden Situation zusammengefasst.

Folgende Situationen einer potenziellen Borrelieninfektion kommen in der Praxis vor:

1. frischer Zeckenstich
2. Frühstadium mit /ohne Erythema migrans und Lymphozytom
3. chronisches Stadium

1. Diagnostische Strategie bei einem frischen Zeckenstich

Ist die Zecke noch vorhanden, ist eine Untersuchung der Zecke auf **Borrelia burgdorferi** DNA mittels PCR sinnvoll. Die Untersuchung kostet 45 Euro und ist keine GOÄ-Leistung. Weitere Informationen zu Versand und Probenmaterial finden sich auf unserem Anforderungsschein zum **Zeckenschnelltest** auf unserer Homepage.



Abbildung 1: Zeckenstich einer Schildzecke. Der gemeine Holzbock (*Ixodes ricinus*) befällt neben Wild- und Haustieren auch den Menschen und ist Überträger der gefährlichen Lyme-Borreliose und der Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME).

Die Untersuchung der Zecke auf Borrelien-DNA bietet folgende Vorteile:

Negatives PCR-Ergebnis:

Im Falle eines negativen Ergebnisses kann eine Borrelien-Erstinfektion mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden¹, was weitere kostenintensive Analyseverfahren bei fehlendem Erythema migrans praktisch überflüssig macht.

Positives PCR-Ergebnis:

Im Falle eines positiven Ergebnisses kann eine zeitnahe weiterführende Diagnostik mittels den zur Verfügung stehenden **serologischen Verfahren CLIA (Chemiluminescence Immunoassay) und Westernblot** sowie dem **LTT (Lymphozytentransformationstest)** eingeleitet werden (siehe dazu auch Seite 4, Abbildung 3). Eine frühe Diagnostik ist nicht nur besonders wichtig für eine **effiziente Therapie, da eine Antibiose im Frühstadium wesentlich wirksamer ist** als in der Spätphase², sondern auch für die **Wahrung von Versicherungsansprüchen** aus privaten und gesetzlichen Unfallversicherungen.

Die Lyme-Borreliose gilt nämlich als **Berufskrankheit** (Nr. 3102, Anlage 1 zur BKV)³ und kann Dauerschäden verursachen, die bis zur Arbeitsunfähigkeit gehen können. Dabei können alle betroffen sein, die berufsbedingt im Freien tätig sind, bspw. auch eine Erzieherin oder ein Erzieher, die während der Beaufsichtigung von Kindern im Freien von einer Zecke gestochen wurden. Während für Land- und Forstwirte in der Regel ein Kausalzusammenhang zwischen Zeckenstich und Erkrankung angenommen wird, müssen viele Betroffene anderer Berufsgruppen diesen Kausalzusammenhang häufig selbst nachweisen. **Deshalb ist eine frühe Diagnostik wichtig, da sich nur mit einem Serumpaar (Negativ/Positiv) eindeutig beweisen lässt, ob eine frische Infektion stattgefunden hat.** Unter einem Serumpaar versteht man in diesem Zusammenhang eine Vergleichsanalyse zweier Blutproben, die im Abstand von 2 bis 6 Wochen abgenommen wurden. Da spezifische Antikörper gegen Borrelien erst einige Wochen nach Erstinfektion nachweisbar sind, sollte man direkt nach dem positiven PCR-Ergebnis die erste serologischen Untersuchungen durchführen lassen, um bei einer etwaigen Infektion später beweisen zu können, dass vor dem Zeckenbiss keine Antikörper gegen Borrelien vorhanden waren (Seite 4, Abbildung 3). Auch ein im Vergleich der beiden serologischen Analysen **aufretender Antikörperklassenwechsel (Serokonversion) von IgM (frühe Antikörper) nach IgG (späte Antikörper)** kann ein wichtiger Hinweis darauf sein, ob eine frische Erstinfektion vorliegt.

Auch bei Patienten, die in der Vergangenheit bereits eine Borreliose hatten, kann die frühe Analyse eines Serumpaares hilfreich sein, da Antikörper gegen Borrelien häufig noch Jahre nach überstandener Infektion nachweisbar sind. In diesem Fall ließe sich durch einen etwaigen Anstieg der Antikörpertiter innerhalb der ersten 6 Wochen feststellen, ob eine erneute Infektion stattgefunden hat.

2. Diagnostische Strategie im Frühstadium mit/ohne Erythema migrans

Mit Erythema migrans und Lymphozytom.

Das **Erythema migrans** (Abbildung 2) ist für die Borreliose beweisend und es empfiehlt sich unter Umständen eine sofortige antibiotische Behandlung. Die frühe Einleitung der Therapie ist deshalb so wichtig, da der Behandlungserfolg schon 4 Wochen nach Infektionsbeginn deutlich geringer ist². Allerdings wird in ca. 31% der Borreliosefälle kein Erythema migrans beobachtet^{2,4}.



Abbildung 2: Das Erythema migrans, auch Wanderröte genannt, ist ein charakteristischer Hautausschlag, der als Folge einer lokalen Borrelieninfektion auftreten kann aber nicht zwingend auftritt. Das Erythema migrans kann die Form eines einfachen Fleckes, eines hellen roten Ringes oder auch eines Doppelringes haben. Typischerweise ist das Erythema migrans im Zentrum blasser als am Rand und weitet sich von der Einstichstelle der Zecke nach außen aus. Daher kommt auch der Name Wanderröte zustande.

Ohne Erythema migrans

Beim Fehlen des Erythema migrans stützt sich die Diagnose im Frühstadium neben der Anamnese hauptsächlich auf die Labordiagnostik (Seite 4, Abbildung 3).

Der direkte Erregernachweis mittels Bakterienkultur oder PCR ist zwar beweisend für eine Borreliose, z. B. in Punktaten bei Gelenkentzündung oder im Liquor bei Verdacht auf Neuroborreliose. Allerdings ist die Sensitivität dieser Nachweisverfahren eher gering. Insbesondere bei der PCR-Analyse von Blut oder Urin ergeben sich häufig falsch negative Ergebnisse, weshalb diese Verfahren in der täglichen Praxis oft nicht ausreichend sind.⁵

Im frühen Stadium kommen deshalb auch die auf Seite 4 in Tabelle 1 folgenden Analysemethoden in Frage, die neben den Einzelanforderungen in unserem **Panel 1 (Erstdiagnose)** gemeinsam angefordert werden können.

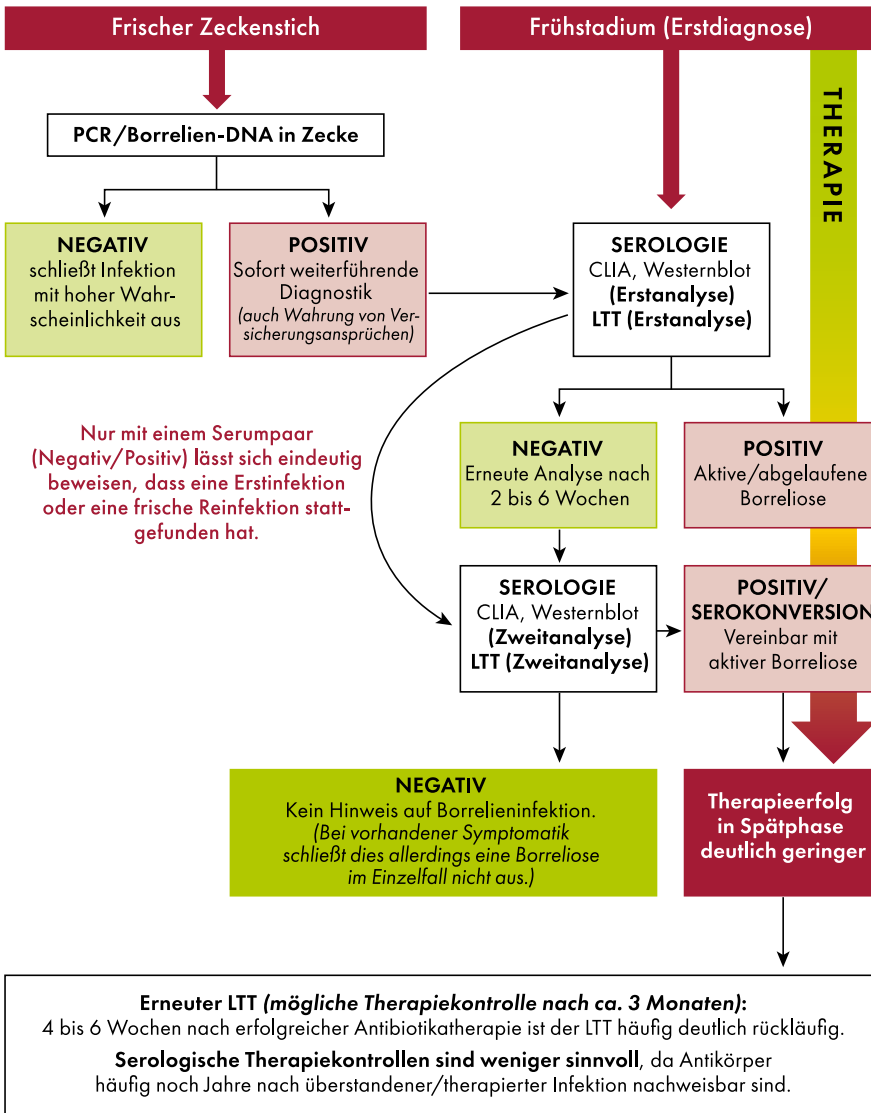


Abbildung 3: Mögliche diagnostische Strategie bei einem frischen Zeckenstich und im Frühstadium einer Borreliose. Insbesondere in den ersten Wochen nach einem frischen Zeckenstich ist die Vergleichsanalyse zweier Blutproben, die im Abstand von 2 bis 6 Wochen abgenommen wurden (Serumpaar), sinnvoll. Im Verlauf ansteigende Antikörpertiter, ein Antikörperklassenwechsel (Serokonversion) von IgM (frühe Antikörper) nach IgG (späte Antikörper) sowie ein Anstieg der Stimulationsindizes im LTT können ein Hinweis auf eine frische Infektion sein. Mit einer einmaligen serologischen Untersuchung ist es dagegen nicht möglich zu unterscheiden, ob eine akute oder abgelaufene Infektion vorliegt, auch wenn die Untersuchung positiv ist.

Verfahren	Analyt Auf was wird getestet?	Verwendete Antigene	Material
LTT	Antigen-spezifische T-Zellen	1. Antigenmischung OspA, OspC, DbpA 2. Vollantigen (Borrelien-Lysat)	CPDA/ACD Stabilität: 24 – 48 h
CLIA (IgM)	Borrelienspezifische Antikörper IgM	Antigenmischung VlsE, OspC	Serum
CLIA (IgG)	Borrelienspezifische Antikörper IgG	VlsE	Serum
Westernblot (IgM)	Borrelienspezifische Antikörper IgM	VlsE, OspC (p25), Osp17/DbpA, bmpA (p39), Flagellin (p41)	Serum
Westernblot (IgG)	Borrelienspezifische Antikörper IgG	VlsE, OspC (p25), p21, Osp17/DbpA, bmpA (p39), p83 (100), p58, p43, p30, p14	Serum

Tabelle 1: Übersicht der diagnostischen Untersuchungen und der verwendeten Borrelien-Antigene, die im Borrelien-Panel 1 (Erstanalyse) gemeinsam angefordert werden können. Das Muster an Borrelien-Antigenen, die vom Immunsystem des Patienten erkannt werden (z. B. Bandenmuster im Westernblot), kann sich von Patient zu Patient stark unterscheiden. Ganz allgemein gilt: Antikörper gegen VlsE werden häufig schon im Frühstadium gebildet und die Anzahl der verschiedenen Antikörpertypen bzw. die Zahl der Banden im Westernblot nimmt mit der Dauer der Erkrankung häufig zu.⁶

Untersuchung	Ergebnis	Vorbefund	Referenzbereich	Einh.	Diagramm
Borrelia burgd. IgG	< 5.0		bis 15.0	AU/ml	
Borrelia burgd. IgG Westernblot	negativ		negativ		
Borrelia burgd. IgM	20.1		bis 22.0	AU/ml	
Borrelia burgd. IgM Westernblot	positiv		negativ		
Bande VlsE	0		0		
Bande p41	0		0		
Bande p39	0		0		
Bande p25	+		0		
Bande p17	0		0		
LTT Borrelien, OspC/OspA/DbpA-Antigen	4.20 +		bis 2.00	AU/ml	
LTT Borrelien, Vollantigen	5.70 +		bis 2.00	AU/ml	

Befundbeispiel Panel 1 (Erstdiagnose): Der Befund der Patientin (50 Jahre alt) zeigt eine grenzwertig hohe Konzentration an borrelienspezifischen IgM-Antikörpern im CLIA und auch ein positives Ergebnis im IgM-Westernblot (Bande p25 OspC). Der Lymphozyten-Transformationstest zeigt eine T-Zell-Sensibilisierung gegen einen Mix aus den spezifischen Borrelienantigenen OspA, OspC und DbpA und gegenüber dem Lysat-Vollantigen. Aus immunologischer Sicht ist daher anzunehmen, dass die Patientin momentan an einer aktiven Borreliose erkrankt ist oder in der Vergangenheit eine Borrelieninfektion hatte.

Bei den serologischen Verfahren ist die Durchführung beider Verfahren (CLIA und Westernblot) sinnvoll, da es sich um verschiedene Testmethoden handelt, deren Ergebnis sich unterscheiden kann (Befundbeispiel Panel 1). Dies liegt u. a. daran, dass die verwendeten Antigene sich unterscheiden (siehe Tabelle 1). Auch ein generelles Fehlen von Antikörpern, sowohl im CLIA als auch im Westernblot, schließt eine Borrelieninfektion insbesondere in frühen Phasen nicht aus⁷, da Antikörper in der Regel erst 2 bis 6 Wochen nach Infektionsbeginn auftreten. Auch bei einer früh eingeleiteten Antibiotikabehandlung kann die Antikörperbildung ausbleiben⁸.

In dieser diagnostischen Lücke (Seronegativität, bei dringendem klinischen Verdacht) kann der LTT wichtige Zusatzinformationen liefern⁸, da einer Antikörperantwort bei einer Erstinfektion immer eine Stimulierung von T-Zellen vorausgeht. Borrelienantigen-spezifische T-Zellen lassen sich im LTT nachweisen. **Ein weiterer Vorteil des LTT ist, dass 4 bis 6 Wochen nach einer überstandenen/therapierten Infektion die Ergebnisse (Stimulationsindizes) des LTT häufig deutlich rückläufig sind**, weshalb eine Therapiekontrolle möglich sein kann^{9,10}. **Dabei ist allerdings zu beachten, dass auch hier der Vergleich eines Analysenpaares bzw. mehrerer LTTs notwendig sein kann**, da ein kleiner Teil an Borrelien-spezifischen Memory-T-Zellen als Teil des immunologischen Gedächtnisses mitunter lebenslang erhalten bleiben kann.

Limitierung der Analyseverfahren

Die Ergebnisse des LTT sind zwar nach erfolgreich therapierter Infektion häufig rückläufig, was aber nicht bedeutet, dass die Ergebnisse zwangsläufig negativ sein müssen bzw. in den Referenzbereich zurückkehren. Für die Bewertung kann deshalb ein Vergleich während der frühen Manifestationsphase und z. B. drei Monate nach Therapie hilfreich sein. **Serologische Verlaufskontrollen (CLIA, Westernblot) zur Kontrolle eines etwaigen Therapieerfolges sind weniger sinnvoll**, da Borrelien-spezifische IgG-Antikörper aber auch IgM-Antikörper noch Monate bis Jahre nach überstandener bzw. erfolgreich therapierter Borreliose nachweisbar sein können.¹¹

Folglich ist es auch nicht möglich auf der Basis einer **einmaligen** serologischen Untersuchung, auch wenn diese positiv ist, zu entscheiden, ob eine floride Infektion vorliegt. Ein isoliert betrachteter, einmalig positiver serologischer Befund lässt lediglich den Schluss zu, dass der Patient zu irgendeinem Zeitpunkt eine Borrelien-Infektion erworben hat. Die alleinige Persistenz von IgG- oder IgM-Antikörpern bei Beschwerdefreiheit wäre somit aus immunologischer Sicht auch keine Indikation zur erneuten Therapie.

Diese Limitierung der einzelnen zur Verfügung stehenden Laborverfahren müssen berücksichtigt werden. Nur die kombinierte Betrachtung der Anamnese (z. B. Zeckenstich), der klinischen Symptomatik, der Erkrankungsdauer, eventueller durchgeführter Therapien und Voruntersuchungen macht eine sinnvolle Interpretation des Laborergebnisses möglich. Dies kann allenfalls der Therapeut bewerten, nicht aber das Labor.

3. Diagnostische Strategie im chronischen Spätstadium

Die chronische Borreliose entwickelt sich entweder fließend aus dem Frühstadium oder erst nach einem beschwerdefreien Intervall von Monaten bis Jahren ohne ein vom Patient wahrgenommenes Frühstadium. Hinzu kommt, dass die Krankheitsmanifestationen

der chronischen Borreliose äußert vielfältig sein können und anamnetisch ein Zeckenstich von bis zu 50 % der Borreliose-Patienten verneint wird¹², weshalb auch bei der Erstdiagnose einer chronischen Borreliose die Labordiagnostik sehr hilfreich sein kann.

Bei der Erstdiagnose einer chronischen Borreliose kommen u. a. die folgenden Analysemethoden in Frage, die in unserem **Panel 2 (Spätstadium)** gemeinsam angefordert werden können:

Verfahren	Analyt Auf was wird getestet?	Material
CLIA und Westernblot	Borrelienspezifische Antikörper IgM und IgG	Serum
CD57-positive NK-Zellen	Natürliche Killerzellen, die den Oberflächenmarker CD57 tragen	EDTA-Blut Stabilität: 48 h

Untersuchung	Ergebnis	Vorbefund	Referenzbereich	Einh.	Diagramm
Borrelia burgd. IgG	14.9		bis 15.0	AU/ml	
Borrelia burgd. IgG Westernblot	positiv		negativ		
Bande p83	+		0		
Bande VlsE	0		0		
Bande p58	0		0		
Bande p43	0		0		
Bande p39	0		0		
Bande p30	0		0		
Bande p25	0		0		
Bande p21	+		0		
Bande p14	0		0		
Bande 17	+		0		
Bande DbpA	+		0		
Borrelia burgd. IgM	2.0		bis 22.0	AU/ml	
Borrelia burgd. IgM Westernblot	negativ		negativ		
CD57-positive NK-Zellen	37 -		60-360	cells/µl	

Befundbeispiel Panel 2 (Spätstadium): Der Befund der Patientin (54 Jahre alt) zeigt eine grenzwertig hohe Konzentration an borrelienspezifischen IgG-Antikörpern im CLIA und auch ein positives Ergebnis im IgG-Westernblot (Bande p83, p21, p14 Bande 17). Die CD57-positiven NK-Zellen sind vermindert. Diese Befundkonstellation ist grundsätzlich vereinbar mit einer chronischen Borreliose.

Neben serologischen Veränderungen gehen chronische Borrelioseinfektionen auch mit Veränderungen der zellulären Immunabwehr einher. **Bei Patienten mit chronischer Borreliose ist die Anzahl der CD57-positiven natürlichen Killerzellen bzw. (CD57+)-NK-Zellen häufig vermindert (<60 Zellen/ μ l)**¹³. Man nimmt an, dass diese Verminderung spezifisch für die chronische Borreliose ist, da sie bei Patienten mit frühen Borreliosemanifestationen und anderen Infektionskrankheiten wie HIV nicht beobachtet wird¹³. Deshalb kann die ergänzende Bestimmung der CD57-positiven NK-Zellen ein sinnvolles diagnostisches Hilfsmittel bei der Diagnose einer chronischen Lyme-Borreliose sein. In besonders starkem Maße zeigt sich eine Verminderung der CD57-positiven NK-Zellen bei chronischen Borreliose Patienten mit neurologischer Symptomatik.

Laut einer Studie an chronischen Borreliose-Patienten steigen die (CD57+)-NK-Zellen nach einer erfolgreich therapierten chronischen Borreliose wieder an, während sie bei Patienten mit therapieresistenter persistierender Borreliose weiterhin vermindert bleiben, weshalb dieser Parameter als möglicher Indikator für einen Therapieerfolg angesehen wird¹³.

Die durchflusszytometrische Bestimmung der Anzahl an CD57-positiven NK-Zellen im Patientenblut ergänzt damit die serologischen Verfahren und den Borreliendirektnachweis mittels PCR in Liquor und Synovialflüssigkeit in der Diagnostik der chronischen Lyme-Borreliose. Für die Diagnostik einer frühen Manifestation einer Borrelioseinfektion ist dieses Verfahren nicht geeignet.

Referenzen:

- ¹ FINGERLE, V., WILSKÉ, B. Abschlußbericht zur im Jahr 2004 durchgeführten Studie „Epidemiologische Aspekte zeckenübertragener Erkrankungen in Bayern – Lyme-Borreliose“. Bayerisches Staatsministerium für Umwelt, Gesundheit und Verbraucherschutz (2005).
- ² ASCH, E. S., BUJAK, D. I., WEISS, M. et al. Lyme disease – An infectious and postinfectious syndrome. *J Rheumatol* 21 (1994), 454–461.
- ³ <http://berufskrank.de/Berufskrankheiten/Berufskrankheiten/Merkblaetter/M3102.pdf>
- ⁴ CAMERON D. J., JOHNSON L. B., MALONEY E. L. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. (2014), 12 (9): 1103–1135.
- ⁵ AGUERO-ROSENFELD M. E., WANG G., SCHWARTZ I. et al. Diagnosis of Lyme Borreliosis. *Clinical Microbiology Reviews*. (2005), 18 (3): 484–509.
- ⁶ BRANDA J. A., AGUERO-ROSENFELD M. E., FERRARO M. J. et al. 2-Tiered Antibody Testing for Early and Late Lyme Disease Using Only an Immunoglobulin G Blot with the Addition of a VlsE Band as the Second-Tier Test. *Clin Infect Dis* (2010), 50 (1): 20–26.
- ⁷ BACON, R. M., BIGGERSTAFF B. J., SCHRIEFER M. E. et al. Serodiagnosis of Lyme Disease by Kinetic Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Using Recombinant VlsE1 or Peptide Antigens of *Borrelia burgdorferi* Compared with 2-Tiered Testing Using Whole-Cell Lysates. *J Infect Dis* (2003), 187 (8): 1187–1199.
- ⁸ DATTWYLER R. J., VOLKMAN D. J., LUFT B. J. et al. Seronegative Lyme Disease. *N Engl J Med* (1988), 319: 1441–1446.
- ⁹ KRAUSE, A., KALDEN, J. R., BURMESTER, G. R. et al. T cell proliferation induced by *Borrelia burgdorferi* in patients with lyme borreliosis. Autologous serum required for optimum stimulation. *Arthritis & Rheumatism* (1991), 34: 393–402.
- ¹⁰ VON BAEHR V., DOEBIS C., VOLK H. D. et al. The Lymphocyte Transformation Test for *Borrelia* Detects Active Lyme Borreliosis and Verifies Effective Antibiotic Treatment. *The Open Neurology Journal* (2012), 6: 104–112.
- ¹¹ AGUERO-ROSENFELD M. E., NOWAKOWSKI J., BITTKER S. et al. Evolution of the serologic response to *Borrelia burgdorferi* in treated patients with culture-confirmed erythema migrans. *Journal of Clinical Microbiology*. (1996), 34 (1): 1–9.
- ¹² CULP, R. W., EICHENFIELD, A. H., DAVIDSON, R. S. et al. Lyme arthritis in children – An orthopaedic perspective. *J Bone Joint Surg Am* (1987), 69: 96–99.
- ¹³ STRICKER, R. B., WINGER, E. E. Decreased CD57 lymphocyte subset in patients with chronic Lyme disease. *Immunology Letters* (2001), 76: 43–48.



Ansprechpartner:
Dr. Nicolas Lützner

Max-Lang-Straße 58 // D-70771 Leinfelden-Echterdingen
Telefon +49(0)711-164 18-0 // Telefax +49(0)711-164 18-18
info@labor-bayer.de // www.labor-bayer.de

Labor Dr. Bayer – Ihr Speziallabor für Diagnostik in der Naturheilkunde und Präventivmedizin

Weiterführende Fachinformationen & Publikationen:

- Allergiediagnostik
- Aminosäuren
- Fettsäuren
- Hormone/Neurotransmitter
- Immundiagnostik
- Infektionsdiagnostik
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren
- Mineralstoffe und Spurenelemente
- Nahrungsmittelenverträglichkeiten
- Nutrigenomik
- Oxidativer/nitrosativer Stress
- Säure-Basen-Haushalt
- Schwermetalle
- Speicheldiagnostik
- Stuhldiagnostik
- Vitamine

**Rufen Sie uns an oder schreiben Sie uns,
wir beraten Sie gern.**

**Telefon +49 711 164 18-0
info@labor-bayer.de**

LABOR DR. BAYER
Kompetenzzentrum für komplementärmedizinische Diagnostik
der SYNLAB MVZ Leinfelden-Echterdingen GmbH
Nikolaus-Otto-Straße 6
D-70771 Leinfelden-Echterdingen