

T. Talaska und A. Krause

Lyme-Borreliose – mehr Probleme als Lösungen?

In Brandenburg ist die Lyme-Borreliose seit 1996 eine meldepflichtige Erkrankung. Und mittlerweile hat es sich doch herumgesprochen, dass ihre gesundheitspolitische Bedeutung nicht zu unterschätzen ist. Dies wird unteretzt durch den Anstieg der gemeldeten 96 Fälle von 1996 auf 1981 Fälle im Jahr 2004, dieser Trend ist mittlerweile in allen neuen Bundesländern zu beobachten (Hesse, 2004). Nach wie vor gibt es jedoch Probleme sowohl in der klinischen und serologischen Diagnostik als auch bei der Therapie. Typische Fälle von Lyme-Borreliose im Frühstadium sind sicher klinisch zu diagnostizieren – ein Erythema migrans (EM) ist in aller Regel eine Blickdiagnose. Doch auch ein EM kann (nicht ganz selten) atypisch erscheinen und zur Verdachtsdiagnose Erysipel, Herpes zoster, Arzneimitteloxanthem oder Erythema nodosum führen. An dieser Stelle ist dann die serologische Diagnostik gefragt – allerdings oft überfragt. Auf Grund der häufig verzögerten Immunantwort ist der Antikörperbefund in bis zu 60 % noch negativ, was aber ein EM nicht ausschließt. Neuere Testverfahren sollen nun die Sensitivität steigern – und nicht nur beim EM.

Seit einigen Jahren ist vor allem durch die Arbeiten von Norris, Wallich und Simon bekannt, das das „Antigenkleid“ von Borrelien sehr wechselhaft ist. Immundominante Proteine werden in der Zecke anders exprimiert als im Tier oder Mensch – oder aber auch im Reagenzglas, woher ja die meisten in den Testen eingesetzten Antigene stammen. Und nicht nur das – auch besteht der Verdacht, das Borrelien im Gelenk anders „aussehen“ als im ZNS, in der Haut oder im Myocard. Dies erschwert die Serologie zusätzlich zu dem bekannten Problem der Erregerdiversität in Europa. Und um dem Ganzen die Krone aufzusetzen, ist zu berücksichtigen, dass das Immunsystem ein im Sinne der Chaos-Theorie nichtlineares System ist. Wir wissen, dass jede Infektion prinzipiell bei intaktem Immunsystem eine Immunreaktion auslöst. Darüber hinaus exakte Angaben für den individuellen Fall einer Borreliose zu treffen, ist praktisch unmöglich. Die Anfangsbedingungen solcher unabhängiger nichtlinearer Systeme Mensch-Mikroorganismus sind extrem unterschiedlich und nicht vorhersagbar – das Resultat sind oft schwer interpretierbare infektionsimmunologische Befunde. Deterministische Grundstrukturen sind zwar im Trend erkennbar, exakte, in Zahlen fassbare Vorhersagen unmöglich. Schon die Festlegung, ob eine bestimmte Antikörperkonstellation

als pathognomonisch für eine Manifestation der Lyme-Borreliose zu bewerten ist, wäre sehr willkürlich und zur Zeit nicht logisch begründbar.

Im Laufe der Forschung wurden mehrere „Strategien“ der Borrelien entdeckt, die es unserem Immunsystem erschweren, diesen Erreger effektiv zu bekämpfen.

- VlsE – Antigenvariabilität (das Antigen bleibt prinzipiell das Gleiche, aber die im-mundominanten Epitope ändern sich, wie bei Rückfallfieber-Borrelien)
- Die Expression der Antigene variiert je nach Mikromilieu
- Crasp – Regulation der alternativen Komplementaktivierung durch Bindung von Komplementfaktoren (C3) und Degradation (C3b)

Die Fülle der angesprochenen Probleme ist nur Schritt für Schritt zu bearbeiten. Als erstes und relativ geringes Problem steht die Frage der Erregerdiversität. Ursprünglich wurden in der Diagnostik Antigene von *Borrelia burgdorferi sensu stricto* eingesetzt, diese Spezies ist in den USA dominant, von dort kamen die ersten Testsysteme und über die Situation in Europa war nichts bekannt. Mittlerweile wissen wir, dass bei uns *Borrelia afzelii* am häufigsten ist und die anderen Spezies eine untergeordnete Rolle spielen – damit wäre die Auswahl für geeignete Testantigene schon erleichtert. Trotzdem kann man sich nicht immer auch die Kreuzreaktivität zwischen den unterschiedlichen Borrelien verlassen. Wie eine Arbeit von Hauser et al. zeigt, sind sogar die Befund-Bewertungskriterien für jede einzelne Borrelien-Spezies unterschiedlich, insbesondere macht sich das bei Neuroborreliosen durch *Borrelia garinii* bemerkbar.

Weitreichende Probleme gibt es auch bei der Messung der zellulären Immunantwort. Der Lymphozytentransformationstest (LTT), der eigentlich nur ein Lymphozytenproliferationstest ist (es wird ja „nur“ gemessen, ob die Lymphozyten bei Antigenkontakt den Stoffwechsel aktivieren, nicht aber in welcher Form und mit welchem Ergebnis), als klassischer Nachweis der Reaktivität von T-Lymphozyten ist scheinbar eine geeignete Methode, hat aber prinzipielle technische Tücken. In aller Regel wird Borrelien-Antigen (Lysat oder gereinigte Antigene) zu den Patienten-Lymphozyten zugegeben und geschaut, ob ein Teil der Lymphozyten auf Grund ihres immunologischen „Gedächtnisses“ als Abwehrreaktion anfangen zu proliferieren – dies kann zum Beispiel über den

Einbau von markiertem Thymidin gemessen werden. In vivo ist es allerdings so, dass die Borrelien erst von dendritischen Zellen nach der mononucleären Phagozytose prozessiert werden. Dieses prozessierte Antigen wird dann erst im Komplex mit den HLA-Typen den T-Zellen präsentiert – mit der Folge der Transformation der T-Zellen als Immunreaktion. Hier muss man nun schon genau den tatsächlichen Testablauf im Labor hinterfragen, bevor man die Ergebnisse annähernd werten kann, zumal es weder Standardisierung noch „Normalwerte“ gibt. Hinzu kommt, dass die Lymphozytenproliferation von zahlreichen Faktoren beeinflusst wird, wie z. B. Lagerung und Versand des Blutes, Kulturmedium etc. Solche Test sind also zur Zeit prinzipiell (noch?) nicht routinetauglich, und deren Ergebnisse sollten nicht der Entscheidungsmarker für eine Therapie sein.

Nach der antibiotischen Therapie einer späten Borreliose stellt sich nicht ganz selten die Frage nach Ursachen einer Symptompersistenz. War die Therapie ineffektiv, die Diagnose falsch oder kam es nur zu einer Defektheilung? Durch die Lyme-Arthritis kann es, wenn auch nicht häufig, zu Knorpeldefekten kommen, die auch nach Eradikation der Erreger weiter Beschwerden verursachen, an dieser Stelle ist eine symptomatische Therapie im weitesten Sinne erforderlich, Antibiotika sind hier aber sicher nicht mehr indiziert. Aber wir finden auch häufig eine Symptompersistenz ohne erkennbares morphologisches Substrat. Diskutiert werden hier immunologisches Phänomene im weitesten Sinne – bis hin zur Autoimmunität -, die mit bestimmten HLA-Typen assoziiert sein könnten – leider gibt es bisher keine bekannte Konstellation, die einen prädiktiven Wert in der Prognose der Erkrankung hat. So kann das Labor bisher kaum dazu beitragen, den switch point Infektion-Autoimmunreaktion festzustellen, was dann ja eventuell eine Änderung der Therapie-Strategie zu Folge haben müsste. Sicher ist nur, dass bestimmte polyneuropathische Schmerzen, die nach einer (ausreichenden?!?) Antibiotika-Therapie persistieren, rechtzeitig und richtig dosiert mit Analgetika, ggf. auch NSAR behandelt werden müssen, um einen circulus vitiosus vorzubeugen, der eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität nach sich zieht. Ist dieser Prozess aber schon angelaufen, hilft nur noch eine zentral wirksame Schmerzblockade – das „Schmerzgedächtnis“ muß damit ausgeschaltet werden. Dafür steht zum Beispiel

das Neuroleptikum Gabapentin zur Verfügung. Festzustellen bleibt aber auch, bei aller Vielfalt der Symptome, dass es solche gibt, die nicht für eine Lyme-Borreliose sprechen, trotz positiven serologischen Befundes. Kommen Patienten, die über Beschwerden am Achsenskelett klagen, kann man davon ausgehen, dass die Borrelien nicht die Ursache dafür sind. Ebenso bleibt die Diagnose Borreliose fraglich, wenn nur unspezifische Symptome wie Abgeschlagenheit, Belastungsinsuffizienz oder Schlaflosigkeit auftreten. Die Aussagekraft eines positiven Antikörperbefundes wächst mit steigender Prätestwahrscheinlichkeit wie z. B. ein Zek-

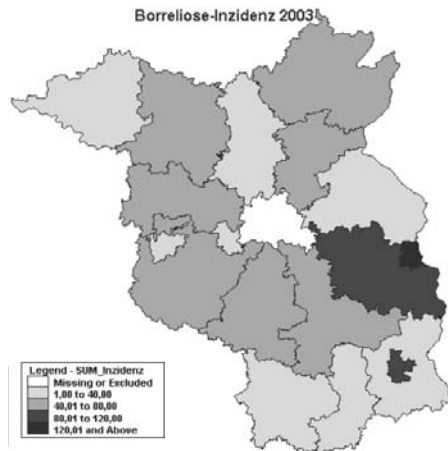


Abb. 1, Borreliose-Inzidenz (Erkrankungen / 100000 EW), Daten : EpiInfo 3.3; Karte ArcView 3.2

kenstich in der Anamnese, Aufenthalt in Risikogebieten, Ausschluss anderer Ursachen für die aktuellen Beschwerden und Erhebung eines subtilen Status präsens. Die Borrelien-Serologie ist also nur so aussagekräftig wie die Summe der Informationen, die das Labor vom behandelten Arzt erhält!

In der Therapie der Lyme-Borreliose gibt es aktuell nicht viel Neues, die bekannten (und weiterhin wirksamen) Antibiotika wie z. B. Doxycyclin, Amoxicillin oder Ceftriaxon sind weiterhin Mittel der Wahl, bisher konnte keine Resistenzentwicklung beobachtet werden. Wichtig hervorzuheben ist aber die von Anfang an ausreichend hohe Dosierung der Antibiotika, so ist zum Beispiel eine Doxycyclingabe von nur 100 mg/d deutlich unterdosiert. Eine verlängerte Behandlung über 4 Wochen hinaus ergab keine signifikante Verbesserung des Therapieerfolges, es wächst aber das Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen oder zum Teil fatalen Infektionen mit Erregern, die gegen die eingesetzten Antibiotika resistent sind. Ein zweiter oder eventuell dritter Therapiezyklus kommt nur dann in Betracht, wenn es zu einem Rezidiv mit klassischer Symptomatik, wie etwa einer Lyme-Arthritis, kommt. Unspezifische Symptome sind einer solchen Therapie in aller Regel nicht zugänglich.

Bei echten Rezidiven muss aber klar sein, dass es auf Grund des relativen Organotropismus der Borrelien-Spezies nicht zu einem „Wechsel“ des befallenen Organsystems

kommt. Die Patienten müssen, um Ängste zu nehmen, darüber informiert werden. Es ist also nicht wahrscheinlich, das nacheinander nach einer Lyme-Arthritis ein Bannwarth-Syndrom, eine Lyme-Karditis und eine Facialisparese auftreten.

Je näher wir uns an das Phänomen Lyme-Borreliose herantasten, um so mehr wird deutlich, dass uns noch viele Details im Ablauf dieser Infektion und generell im Verständnis zur Pathogenese chronischer Infektionskrankheiten fehlen. Umso wichtiger erscheint es uns, nicht nur die ausgebrochene Krankheit rechtzeitig zu erkennen und zu bekämpfen, sondern auch Prävention zu betreiben. An dieser Stelle sind jetzt wieder Bund und Länder gefragt. Lyme-Borreliose ist seit 2003 in **allen** neuen Bundesländern und Berlin meldepflichtig – es fehlt eigentlich nur noch die Verankerung im Infektionsschutzgesetz. Wir bleiben optimistisch...

Literatur: bei den Verfassern

Dr. T. Talaska,
Praxis für Mikrobiologie
Groß Lindow, R. Breitscheid-Str. 10

Prof. Dr. A. Krause
Immanuel-Krankenhaus
Rheumaklinik Berlin-Wannsee
Königstraße 63
14109 Berlin