

Ich würde folgende Kombination an Labordiagnostik vorschlagen, ich möchte es hier das

“Göttinger Borreliose-Diagnoseschema“

nennen – sprechen sie mit Ihrem Arzt drüber, was er dazu meint.

Zur **laborgestützten Diagnosesicherung der (Lyme-)Borreliose** vertrete ich die **nachfolgende Meinung, sollte meiner Meinung nach auch in die "S3-Leitlinien" mit einfließen**. Ein sehr heterogener Erreger, wie z.B. die Borrelien (Bb.sl.-Komplex etc.), bedarf in Zweifelsfall auch zu Beginn eine unspezifische Labor(-chemische) Suche, die zur Eingrenzung dann in Folge immer spezifischer wird, bis hin zu den einzelnen Borrelia-Subspezies oder andere Spirochäten (z.B. der ANUG- oder AD-Klasse *). Auch beginnende autoreaktive Prozesse werden so ggf. eher aufgedeckt, können somit im Keim unterdrückt werden durch Beseitigung des Auslösers (Krankheitskeim).

*) ANUG-Klasse-Spirochäten: *Treponema* sp: *T. denticola*, *T. socranskil*, *T. pectinovorum* u. *T. vincenti* / AD (Alzheimer-Disease)-Klasse-Spirochäten: *Treponema* sp: *T. pectinovorum*, *T. amylovorum*, *T. lecithinolyticum*, *T. maltophilum*, *T. medium* u. *T. socranskii*

1.- Akuter Zeckenstich: Erythema migrans (EM) oder leichte „Sommergrippe“-Symptomatik, sofort eine vierwöchige Antibiose einleiten (z.B. Göttinger “Borreliose-Therapieschema“ / www.borreliose-zecken-ms.de). Ist beides nicht aufgetreten, dann Vorgehen wie unter Punkt 2.

1.- Klinisch angenommene chronische Borreliose: Borrelien-blot (bzw. Borrelien-Immunoblot), ist dieser positiv dann wie unter Punkt 2. ab positives Blot-Test-Ergebnis weiter verfahren. Ist der Blot-Test negativ, trotz klinischen Gesamtbild einer persistierenden Borreliose (LB, PNS-NB, ZNS-LB, ar-LB o. ar-NB *), dann **ggf. eine hochauflösende Gel-Elektrophorese durchführen** lassen - leider keine Routine-Diagnostik. Manche spezifischen Borrelien-kD-Bande (z.B. < 4-, 13- o. 20-kD) sind bisher nur mittels einer hochempfindlichen Gel-Elektrophorese (Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese mit Molekulargewichtsmarkern) nachweisbar, welche eine entsprechend lange Laufstrecke aufweist. Zeigt die Gel-Elektrophorese kD-Spuren, dann einen möglichst hierauf passenden Borrelia-blot-Test auswählen, der entsprechende Borrelia-spezifische kD-Spuren aufweist. Weist die hochauflösende Gel-Elektrophorese vorrangig HSP-Spuren auf, dann in diese Richtung testen mit Blick auf die sogenannten Borrelia-unspezifischen HSP-kD-Bande. Der Nachweis der autoreaktiven Antikörper GM1, GD1b u./o. GT1b, zusammen mit dem Nachweis von einer oder mehrere der entsprechenden unspezifischen Borrelia-kD-Bande/n (< 12, 20, 41, 62 u./o. 67 kD), wäre ggf. ein Hinweis darauf das die Borrelien-Infektion eine autoreaktive Ausrichtung annimmt.

*) LB: Lyme Borreliose im klassischen Sinn (Bb.ss. bedingt), PNS-NB: Neuroborreliose des peripheren Nerven-Systems, ZNS-NB: Neuroborreliose des Zentral-Nerven-Systems, ar-LB: autoreaktive Lyme-Borreliose (z.B. erosive Lyme-Arthritis, rheumatologische Vaskulitis Kryo-AK-Typ III Bb.sl.-bedingt, etc.), ar-NB: autoreaktive Neuro-Borreliose (eventuelle Fehl- bzw. Verlegenheits-Diagnose Multiple Sklerose / MS oder Demenz vom Alzheimer / AD-Typ etc.).

2.- Blut für einen Borrelien-blot nach Zeckenstich entnehmen wenn sich kein EM zeigt oder aber grippeartiger Erscheinungen bzw. unspezifische - leichte - Symptome auftreten, dieses für einen Null-Test verwenden (ggf nur zum Einfrieren) und ca. 5-6 Wochen später einen zweiten Test durchführen. Denn Null-Test in jeden Fall bei einem beruflich zugezogenen Zeckenstich durchführen, um ggf. später einen Nachweis vom Vorher- Zustand gegenüber der Berufsgenossenschaft zu haben. Zeigt der zweite Blot-Test ein eindeutig positives Ergebnis und liegen entsprechende klinische Symptome vor, dann Bb-Genotyp-spezifische EIA-Tests durchführen um abzuklären ob der Patient ggf. mit verschiedenen Bb-Genospezies infiziert ist. Ist z.B. die 45 oder 47kD-Bande positiv, würde dies stark für eine *Bb.ss.*-Infektion sprechen, ob aber gleichzeitig eine Infektion z.B. mit *B. garinii* (bzw. andere *Bb.sl.*) vorliegt, könnte mit einem spezifischen EIA-Test abgeklärt werden. Dies Vorgehen wäre eventuell eine große Hilfe für die Therapieplanung. Ergibt der zweite Blot-Test ein zweifelhaftes Ergebnis, dann den ersten Blot-Test (Null-Probe) ausführen. Weisen die beiden Blot-Tests Unterschiede (Stärke o. Bandenverschiebung) auf, dann muss wohl von einer aktiven (Lyme-)Borreliose ausgegangen werden. Treten Anti-C6-Antikörper (C6-Antigen = Teilbereich des VlsE-Antigens) auf, so korrelieren diese i.d.R. Wahrscheinlich mit der Anwesenheit von *Bb.ss.* (Stamm B31), zumindest im Tierversuch [1] - ob auf dem Menschen übertragbar (Stand 2011) ?

Ergeben die Borrelia-Blot-Tests auch zusammen ein zweifelhaftes Ergebnis oder kein aussagekräftiges bzgl. (Lyme-)Borreliose, die Klinik (Symptome) spricht aber für eine (Lyme-)Borreliose, dann in jeden Fall andere Spirochäten (ANUG- u. AD-Klasse-Spirochäten, Bartonellen (Katzen-Kratz-Krankheit), Chlamydien (z.B. *Chlamydia pneumoniae*) mit in Betracht ziehen - aber auch weiterhin auf Borrelien untersuchen. Hierzu nachfolgend aufgeführte Tests auf Borrelien (*Bb.sl.*-Komplex) durchführen:

3.- ACGal-Test (acylierten Cholesteryl-Galactosiden) bei früher AK-negativer (Lyme-)Borreliose [2][3]. Sind die Probleme eher akut und von stark ausgeprägter neurologischer Symptomatik, dann mit Punkt 6, 4, 5A (am Zeckenstich) und ggf. mit 5B fortfahren.

4.- Immunphänotypisierung / Allergietest:

4A.- Immunphänotypisierung auf den CD14-Rezeptor (Normal/Mangel) durchführen. Bei einem CD14-Rezeptor-Mangel ist mit einer schweren ausdauernden Borreliose-Erkrankung zu rechnen [4]. Durch die vorgenannte CD14-Rezeptor-Beeinflussung der Makrophagen induzieren diese über die sogen. p38-MAPK (mitogen-activated protein Kinase) eine Immuntoleranz für die Borrelien [5]. Liegt ein CD14-Rezeptor-Mangel vor, dann sollte schnellst möglich mit einer Omni-Spektumtherapie begonnen werden! **Liegt ein CD14-Rezeptor-Mangel vor, ggf. unterstützend** - bevor mit einer Omnispektumtherapie (z.B. "Göttinger Borreliose-Therapieschema") begonnen wird - **mittels der Gabe von Cannabinoide** (tetrahydrocannabinol. R(+)-Methanandamid) **die Therapie einleiten. Dies führt zu einer gesteigerten Expression und Aktivierung der p38, p42/44 Rezeptoren.** Weiterer positiver Nebeneffekt: es wird eine Einwanderung von eventuell vorhandenen Krebszellen gehemmt (Metastasenbildung) [6][7]. Siehe zu Cannabinoide auch unter www.borreliose-zecken-ms.de / Merkblatt / Kap. "Diagnosehilfe bei klinisch symptomatischer Borreliose", Abs. 19.- VCS-Test.

4B - Allergietest insbes. auf Typ IV -Allergie: liegt hierdurch eine Zellverschiebung unter bestimmten Immunzellen (T-Zellen: Th1/Th2-Verhältnis → Typ IV Allergie [8]) vor, dann ist wesentlich eher mit einem chronischen Verlauf der eventuellen Borreliose zu rechnen [9]. Ein positiver Typ IV-Allergie-Test in Zusammenhang mit unspezifischen Symptomen die ggf. für eine aktive Borreliose sprechen, sollte eine Entscheidung für eine Antibiose erleichtern. Lieber einmal zu viel eine Antibiose verordnet, als eventuell in Zukunft einen schwer zu behandelnden Borreliose-Patient vor sich sitzen zu haben.

5.- Auf Bb.sl.-Symptom-Komplex ausgerichtete Tests:

5A - Bei Hauterscheinungen: FFM / Focus-floating-mikroskopie [10][11]

5B - Bei vorrangig neurologischen Problemen (NB / Neurö-Borreliose) einen NK-Zellen-Test veranlassen [12]. Ein erniedrigter NK-Zellen-Wert spricht stark für eine persistierende (Lyme-)Borreliose, sofern der Patient nicht unter einer Mukoviszidose leidet. Zur Abklärung ob eine PNS-NB (peripheres Nerven-System) oder ZNS-NB (Zentral-Nerven-System) vorliegt, ggf. weiter mit Punkt 6 verfahren.

5C - Sind vorrangig die Gelenke betroffen, dann die **IL-18 Konzentration** bestimmen. Liegt ein leicht bis stark erhöht Wert vor, dann ist dies mit hoher Gewissheit als (Lyme-)Borreliose bzw. *Bb.sl.*-positiv zu werten [13].

5D - Sind die Blutgefäße betroffen (Rheuma-Vaskulitiden - Haut, Gelenke, ZNS), dann sollte eine **Immun-Elektrophorese** zur **Klassifikation** eventuell vorhandener Kryoglobuline (Kälte-Antikörper) durchgeführt werden. Sind **Kryoglobuline vom Typ III** (polyklonales IgG u. IgM o. IgA o. Protein X) vorhanden, dann ggf. als Borreliose (ar-LB) positiv werten. Differentialdiagnostisch insbesondere abgrenzen gegen: HCV, HBV, Lues, SLE, Sjörgen-Syndrom und rheumatoider Arthritis [14][15] - letztere drei Erkrankungs-Diagnosen nur als Syndrom-Diagnose zulassen, wenn (ar-)LB, HCV, HBV und Lues mit allen Mitteln ausgeschlossen wurden, inklusive Versucher Omin-spektrumtherapie (Meinung Autor).

Achtung! Bei rheumatischer (Lyme-)Borreliose keinesfalls mit p38-Inhibitoren (Unterdrückern) **behandeln, dies würde** zwar kurzfristig wahrscheinlich die Symptomatik verbessern, **langfristig zu einem besonders schweren Verlauf einer persistierenden Borreliose führen** - z.B. Karditis [5].

6.- Ist der NK-Zellen-Test positiv, dann zur Eingrenzung ggf. einen "CSF -Test" durchführen. Ist der "CSF -Test" positiv, dann muss von einer akuten und aktiven ZNS-NB oder NeuroLues ausgegangen werden [16][17]. Ich würde diesen Test, da er eine Lumbalpunktion erfordert, allerdings nur bei starken und akuten neurologischen Problemen empfehlen. Sind die neurologischen Probleme eher chronisch symptomatisch, dann würde ich empfehlen eine entsprechende Omi-Spektrumtherapie einzuleiten (siehe z.B. "Göttinger Borreliose-Therapieschema", Seite Antibiose).

7.- Einen LTT oder Elispot durchführen wenn die bisherigen Tests auch zusammen ein zweifelhaftes oder kein aussagekräftiges Ergebnis bzgl. (Lyme-)Borreliose ergeben haben, die Klinik (Symptome) aber für eine chronische bzw. persistierende (Lyme-)Borreliose spricht.

8.- PCR oder Direktnachweis durch versuchter Anzucht. Ein **Nachweis der Borrelien-DNA im Urin** weist die gleiche Sensitivität auf wie im Liquor (Hirn- bzw. Nervenwasser) und hat sogar eine zweimal höhere Sensitivität als im Blut (Plasma) [18]. PCR-Test am Hirnwasser (CSF / Liquor Cerebrospinalis); von der CSF-Abnahme bis zur DNA-Präparation sollten nicht mehr als 6 h vergehen, PCR-rib und PCR-ospA sollen bessere Ergebnisse liefern als z.B. PCR-fla [19] - eigentlich nur durchzuführen bei besonderer Fragestellung wie z.B. Forschung oder schwerwiegender akuter neurologischer Symptomatik da hierfür ein Lumbalpunktion erforderlich ist. Bei der PCR-Technik ist entscheidend nach welchen Borrelien-Genen gesucht wird. Es konnte am Vergleich der "fla-Real-Time PCR" und der "OspA-PCR" z.B. eine Differenz aufgezeigt werden. Mit der "fla-Real-Time PCR" gelang zu 9,6 Prozent häufiger ein positiver Nachweis, allerdings soll das "fla" kreuzreaktiv zu anderen Bakterien, Viren und auch Pilzen sein. So könnte eventuell mit der "fla-Real-Time PCR" unter Umständen eine falsch Borrelien positive Diagnose gestellt werden. Hingegen spricht der "OspA-PCR"-Test z.B. beim für den Menschen krankmachenden (human-pathogenen) "Bb. garinii IP90-Stamm" nicht an.

9.- HLA-Fein-Typisierung: Patienten mit nachweisbarer Borreliose die keine spezifischen Borrelienantikörper bilden: DR1-Allele (HLA-DRB1*0101, *0102, *0104 u. *0105) [20] - wenn nachgewiesen, dann ggf. vor versuchter Omi-Spektrumtherapie versuchen mittels PCR u./o. Kultur die Borrelien nachzuweisen. Achtung! Der HLA-Typ DRB1*0101 ist eventuell bei einfacher Antibiotikumverabreichung Behandlungs-resistent [20] !

Literatur (mehr unter www.borreliose-zecken-ms.de):

- [1] - Embers, M.E., Bartold, S.W., Borda, J.T., Bowers, L., Doyla, L., Hodzic, E., Jacobs, M.B., Hasenkampf, N.R., Martin, D.S., Narasimhan, S., Phillippi-Falkenstein, K., Purcell, J.E., Ratterree, M.S., Philipp, M.T. (2012): Persistence of *Borrelia burgdorferi* in Rhesus Macaques following Antibiotic Treatment of Disseminated Infection, *PLoS ONE* 7(1): e29914. Doi: 10.1371/journal.pone.0029914, Editor: Jean Louis Herrmann, Hopital Raymond Poincare - Universite Versailles St. Quentin, France, Recived July 22, 2011; Accepted December 6, 2011; Published January 11, 2012, Open-Access Freely availbale online, www.plosone.org
- [2] - Jaenicke, L. (2004): Acylierte Cholesterolgalactoside zur Differentialdiagnose des Lyme-Disease, *Rundschau, Journal-Club, BIoSpektrum* 4/04, 10. Jg., S. 370
- [3] - Baehr, R. von (2008): Immunologie der Borrelien-Infektion, Vortrag von Prof. Dr. med. R. von Baehr - Immunologe, 19.04.2008, DBG / Deutsche Borreliose-Gesellschaft e.V. - vereingit Wissenschaftler und Ärzte, die sich mit der Borreliose und assoziierten Infektionskrankheiten befassen, Jahresversammlung, Goslar-Hahnenklee 18.-19. April 2008
- [4] - Hübner, A. (2014): Lyme-Neuroborreliose (LNB), 05.04.20114, DBG / Deutsche Borreliose-Gesellschaft e.V. - vereingit Wissenschaftler und Ärzte, die sich mit der Borreliose und assoziierten Infektionskrankheiten befassen, 11. Jahrestagung d. DBG e.V., Erfurt 04.-05. April 2014
- [5] - Sahay, B., Patsey, R. L., Eggers, Ch. H., Salazar, J. C., Radolf, J. D., Sellati, T.J. (2009): CD14 Signaling Restrains Chronic Inflammation through Induction of p38-MAPK/SOCS-Dependent Tolerance, *PLoS Pathogens* – a pper-reviewed open-access journal published by the Public Library of Science, Published: December 2009 / Issue of *PLoS Pathogens*, <http://www.plospathogens.org/article/info:doi%2F10.1371%2Fjournal.ppat.1000687>
- [6] - Ramer, R., Merkord, J., Rohde, H., Hinz, B. (2010): Cannabidiol inhibits cancer cell invasion via upregulation of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1., *Institute of Toxicology and Pharmacology, University of Rostock, Schillingallee 70, D-18057 Rostock, Germany, Biochem. Pharamacol.* 2010 Apr 1;79(7):955-66. Epub 2009 Nov 13, *PubMed* – U.S. National Library Medicine National Institutes of Health, PMID: 19914218 [*PubMed* - indexed for MEDLINE], <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19914218>
- [7] - Uni Rostock (2008): Untersuchung zur antiinvasiven Wirkung von Cannabinoiden und ausgewählten Chemotherapeutika - Rolle von Matrix-Metalloproteinasen undihrer endogenen Inhibitoren, www.zpt.mod.uni-

rostock.de/zpt/tip/seiten/schwerpunkte.html

- [8] - Lussi, A. (1987): Toxikologie der Amlgame, Schweiz, Monatsschreiben Zahnmedizin 97: 1271-1279
- [9] - Zebandt, S. (2001): Etablierung und Evaluierung zweier IgG Subklassen - ELISA für die Borreliose - Diagnostik beim Menschen, Dissertation, Zentrum für Neurologie und Neurochirurgie, Justus-Liebig-Universität Gießen, <http://geb.uni-giessen.de/geb/volltext/2001/444/pdf/d010046.pdf>
- [10] - Eisendle, K. (2010): Neue Aspekte kutaner Borreliosen Immunhistochemie und Focus Floating Microscopy bei kutaner Borreliose, Vortrag von PD Dr. Dr. Klaus Eisendle / Universität für Dermatologie und Venerologie - Innsbruck, Jahresversammlung der Deutschen Borreliose-Gesellschaft e.V. 2010, Bad Herrenalb
- [11] - Eisendle, K. (2010): Neue Aspekte kutaner Borreliosen Immunhistochemie und Focus Floating Microscopy bei kutaner Borreliose, Vortragszusammenfassung von PD Dr. Dr. Klaus Eisendle / Universität für Dermatologie und Venerologie - Innsbruck, Programm zur Jahresversammlung -Bad Herrenalb 28.-30. Mai 2010, S. 11-12, Deutschen Borreliose-Gesellschaft e.V. 2010, Bad Herrenalb
- [12] - Olson, Ch. M., Bates, T. C., Izadi, H., Radolf, J. D., Huber, S. A., Boyson, J. E., Angnita, J. (2009): Local production of IFN-gamma by invariant NKT cells modulates acute Lyme carditis, The Journal of Immunology, 182: 3728-3734, Published Online: March 15, 2009, <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.0804111>
- [13] - Unsicker, C. (2002): Induktion von Matrixmetalloproteinasen und Interleukin-18 durch Borrelia burgdorferi in vivo und in vitro, Dissertationfreigabe 22.10.2002, Digitale Dissertation, Freie Universität Berlin
- [14] - Peter, H.H.(2011): 3.24 Vaskulitiden bei Nachweis kältelabiler Serum- und Plasmaeiweiße (Kryoglobuline, Kryofibrinogen), 3 Diagnostische Kriterien, Praxis & Klinik, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. , http://dgrh.de/qualitaetsmanual2_24.html
- [15] - Ströder, J. (1989): Die Lyme-Krankheit – Eine klinische Synopsis, Der Kinderarzt, S. 799-805, Nr. 6, J. 89
- [16] - Ljostad, U., Mygland, A (2007): CSF B - lymphocyte chemoattractant () in the early diagnosis of acute Lyme neuroborreliose, J. Neurol. (2008) 255:732-737, DOI: 10.1007/s00415-008-0785-y, Received: 26 June 2007, Received in revised form: 26 September 2007, Accepted: 17 October 2007, Published online: 17 March 2008, <http://resorces.metapress.com/pdf-preview.axd?code=r717rm42446t832m&size=largest>
- [17] - Rupprecht, T.A. (2008): Das Chemokin als Biomarker in der Liquordiagnostik der frühen Neuroborreliose, Abstarct, Neurologische Klinik der LMU München, http://www.lab-d-e.de/fileadmin/user_upload/arztinfo/fortbildung/liquorsymposium/2008/Abstarct_Rupprecht.pdf
- [18] - Picha, D., Moravcová, L., holecková, D., Zd'árský, E., Valesová, V., Hercoqová, J., Vanousová, D. (2008), Examination of specific DNA by PCR in patients with different forms of Lyme borreliosis., Int. J. Dermatol., 2008 Oct; 47(10): 1004-10
- [19] - DGLN (1997): Liquor-Symposium 1997 Leipzig, DGLN / Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie, www.uke.uni-hamburg.de/extern/dgln/pdf/abstracts_97.pdf
- [20] - Schmidt, F.-P., von Baehr, V., Gaida, B., Hugo, F., Andressohn, P., Tregel, M., Endres, A.-S. (2007): Was kann die HLA-Bestimmung bei der Diagnostik und Beurteilung des Verlaufes einer Borreliose leisten?, Diagnostik-Info 214 , Ärzte für Labormedizin (Mikrobiologie / Infektionsepidemiologie / Transfusionsmedizin / Hämostaseologie - Institut für Medizinische Diagnostik, 05.09.2007