

Borreliose und Ehrlichiose – diagnostische Probleme und Lösungen



Das größte Problem in der Diagnose einer Borrelien-Infektion besteht darin, dass die übliche Blutuntersuchung, nämlich die Untersuchung auf Borrelien-spezifische Antikörper, mit dem Schweregrad der Erkrankung nicht oder nur schlecht korreliert. Selbst bei schweren Verläufen bzw. fortgeschrittenen Stadien kommt es immer wieder vor

- dass keine oder nur niedrige Antikörpertiter nachweisbar sind
- dass die Antikörper weder ansteigen noch abfallen, also weder Exazerbationen noch Remissionen anzeigen.

Die Borrelien-Serologie ist daher weder für die Primärdiagnostik noch für die Verlaufs- und Erfolgskontrolle nach Antibiotikatherapie optimal. Nach wissenschaftlicher Lehrmeinung ist eine Borreliose (nur) anhand klinischer Symptome zu diagnostizieren, was aber bei solchen Symptomen wie „Arthralgien“ oder „Kopfschmerzen“ wenig hilfreich ist.

Die Gründe für dieses Phänomen liegen einerseits in der Art und Weise, wie die Borrelien den Antikörpern entkommen, andererseits darin, wie das Immunsystem auf diese Herausforderung reagiert. Borrelien verfügen über folgende Fähigkeiten:

- 1) Sie können je nach Bedarf ihre Oberflächenantigene verändern, d. h. sich vor den Antikörpern „maskieren“.
- 2) Sie können innerhalb von Wirtszellen überleben, sich also vor den Antikörpern und den Antibiotika „verstecken“ (z. B. in Makrophagen, Fibroblasten, Endothelzellen, Megakaryozyten).

Da es vergleichsweise wenig effektiv ist, den Erreger mit Antikörpern zu bekämpfen, stellt das Immunsystem i. d. R. schon in der Frühphase der Infektion die Weichen

- weg von einer (starken) Antikörperbildung (humorale Abwehr)
- hin zu einer starken Proliferation hochspezifischer T-Lymphozyten (zelluläre Abwehr).

Diese Weichenstellung geschieht durch die Freisetzung der Zytokine Interleukin-12 und Interferon-Gamma aus Makrophagen und Natürlichen Killerzellen und ist i. d. R. nicht umkehrbar.

Nachdem die hochspezifischen T-Lymphozyten proliferiert sind,

- aktivieren sie die Makrophagen, die Borrelien zu töten, die diese zuvor phagozytiert haben
- zerstören sie ihrerseits diejenigen Makrophagen, die die zuvor phagozytierten Borrelien nicht selbst töten konnten
- zerstören sie ggf. auch die anderen Wirtszellen, die in ihrem Inneren Borrelien beherbergen.

Unzureichende Korrelation der Antikörpertiter mit dem Krankheitsverlauf

Borrelien kombinieren „Maskerade“ mit „Versteck- spiel“

Frühzeitige Weichenstellung durch Zytokine

Der Preis für eine so effektive Immunantwort ist jedoch eine starke Begleitentzündung, z. B. eine schwere Lyme-Arthritis. Damit ist z. B. folgende Konstellation möglich:

- starke Lymphozyten-Proliferation
- keine nachweisbaren Antikörper
- schwere Lyme-Arthritis.

Als diagnostischer Test für das Ausmaß der Lymphozyten-Proliferation hat sich der **LTT („Lymphozyten-Transformations-Test“)** bewährt. Beim LTT wird semiquantitativ die Proliferation sensibilisierter Lymphozyten gemessen, nachdem diese mit Borrelien-Antigenen inkubiert wurden. Es werden mehrere Lymphozytenkulturen jeweils getrennt gegen Mischantigene und gegen mehrere hochspezifische, rekombinante Antigene ausgetestet und gleichzeitig die Richtigkeit der Ergebnisse über Stimulations- und Negativkontrollen überprüft. Mit Hilfe des Borrelien-LTT's können

- seronegative Borreliosen
- intrazelluläre Erreger-Persistenzen
- und Rekonvaleszenzen, z. B. nach erfolgreicher Antibiotikatherapie,

erkannt werden; denn in letzterem Fall geht der größte Teil der proliferierten Lymphozyten (sogenannte T-Effektorzellen) durch Apoptose zugrunde. Letztendlich bleibt bei einer vollständigen Ausheilung nur noch eine rudimentäre Stimulierbarkeit durch einen kleinen Klon von T-Gedächtniszellen nachweisbar, was dann den Status der zurückliegenden Infektion anzeigt. Jeder LTT wird individuell befundet, auch unter Bezugnahme auf Vorbefunde und eventuell eingeleitete Antibiotikatherapien.

Warum gibt es aber immer wieder Fälle, in denen der Erreger trotz Antibiotikabehandlung persistiert?

Dies hat im Wesentlichen zwei Gründe:

- 1) **ein fehlgeleitetes Immunsystem.** Es stimuliert massiv die Antikörperproduktion und unterdrückt gleichzeitig (z. B. über Interleukin-4) die T-Lymphozyten-Proliferation. Trotz hoher Antikörpertiter kann der Erreger intrazellulär überleben.
- 2) eine **Koinfektion** des Patienten mit *Borrelia burgdorferi* und dem Erreger der Humanen-Granulozyten-Ehrlichiose (**HGE-Erreger**) Beide Erreger können durch einen Zeckenbiss gleichzeitig übertragen werden. Gemeinsam können sie die Bildung von Interleukin-12 und Interferon-Gamma, also die zelluläre Immunantwort, unterdrücken und sich dann weitgehend ungehemmt vermehren.

Mögliche Folge: eine chronische und schwere Verlaufsform der Borreliose (z. B. schwere Lyme-Arthritis).

Der LTT misst die Lymphozytenproliferation.

Bewertung der LTT's individuell auf den Patienten bezogen.

Die Koinfektion mit HGE-Erregern schwächt das Immunsystem

Da der HGE-Erreger vorzugsweise in neutrophilen Granulozyten, also intrazellulär, vorkommt, ist auch hier die Serologie häufig falsch negativ. Die Sensitivität der HGE-Serologie liegt laut einer schwedischen Studie bei nur 33% (im Vergleich zur PCR) und nimmt bei einer Koinfektion mit Borrelien noch weiter ab.

Etwa ein Drittel der mit Borrelien infizierten Zecken beherbergt auch HGE-Erreger, so dass der Nachweis einer Koinfektion mit dem HGE-Erreger für die Prognose über den weiteren Verlauf einer Borreliose ganz erhebliche Bedeutung hat.

Zum Nachweis einer Koinfektion mit Borrelien und HGE-Erregern stehen folgende Tests zur Verfügung:

LTT auf Borrelien
PCR auf HGE-Erreger
ELISPOT auf HGE-Erreger

Im Gegensatz zur Borrelien-PCR ist die HGE-PCR sehr sensitiv (und als nested-PCR hochspezifisch), da die neutrophilen Granulozyten das Hauptreservoir des HGE-Erregers bilden (hohe Erregerdichte in der Blutprobe des Patienten).

Der ELISPOT ist eine Modifikation des LTT's: gemessen wird hierbei die Freisetzung des Zytokins Interferon-Gamma durch sensibilisierte Lymphozyten, nachdem diese mit Antigenen des HGE-Erregers inkubiert wurden.

Die HGE-PCR ist am aussagekräftigsten in der frühen bzw. akuten Phase der Infektion, der ELISPOT eignet sich v. a. für die Überwachung des Krankheitsverlaufs.

Hinweise zu Probengewinnung und Probenversand:

- a) Borrelien-LTT einschl. HGE-ELISPOT:
20 ml **Heparinblut TAGESFRISCH**
(z. B. Sarstedt- Monovetten mit blauer Kappe oder Vacutainer-Monovetten mit grüner Kappe – werden vom Labor zur Verfügung gestellt).
Borrelien-LTT: *Versand montags bis donnerstags, nicht freitags!*
HGE-ELISPOT: *Versand nur montags bis einschließlich mittwochs!*
- b) HGE-PCR: Material **EDTA-Blut**, Versand jeden Tag möglich.

hohes Risiko der Koinfektion

Juli 2003