

Mythos Borreliose

Stefan Winkler
Klinik für Innere Medizin I
Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin
Medizinische Universität Wien

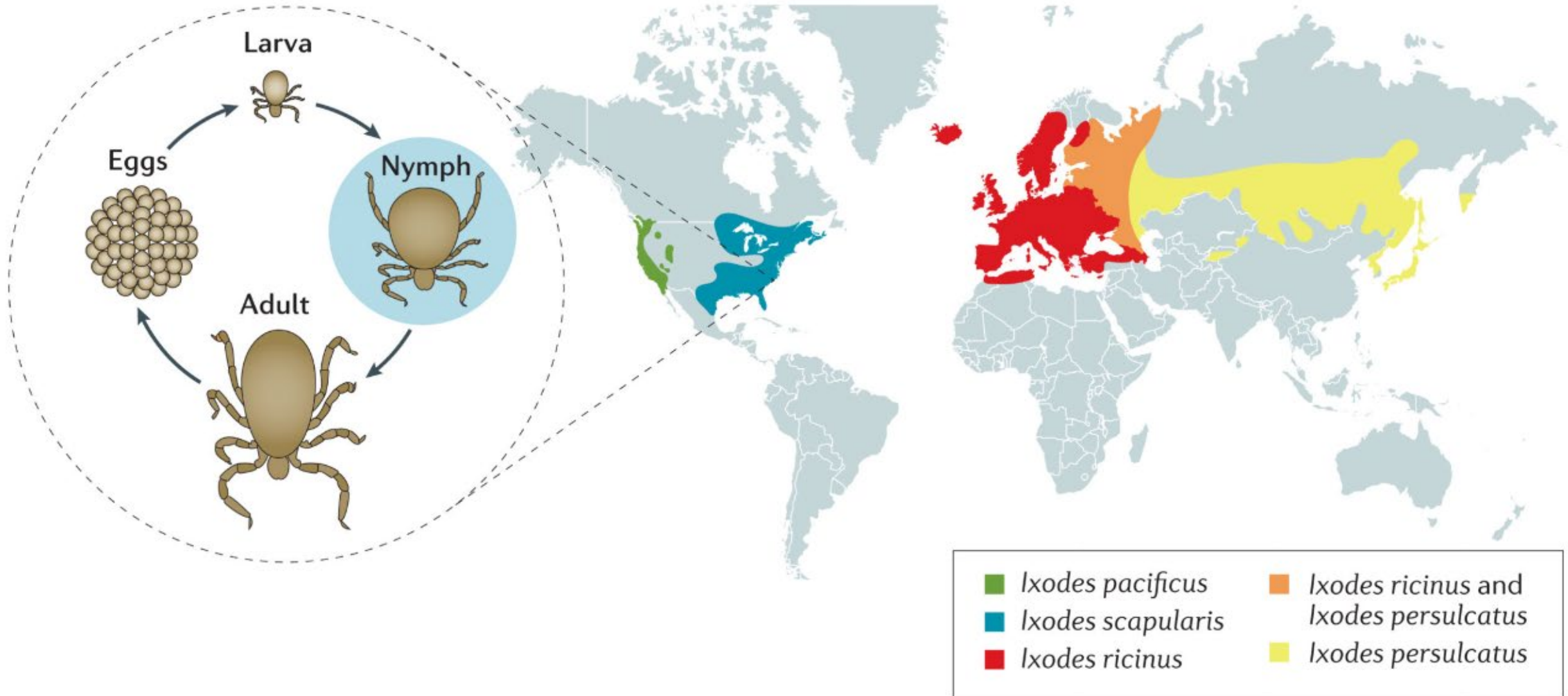
wer glaubt schon an Borreliden?

Der Beweis!

Verbreitung des Vektors

(*Ixodes ricinus* species complex)

Steere et al.



FSME

Figure 1. Distribution of confirmed tick-borne encephalitis case notification rate per 100 000 population by country, EU/EEA, 2018



Notification rate (N/100000)

0.00–0.09

0.10–0.49

0.50–0.99

1.00–9.99

≥10.00

Not calculated

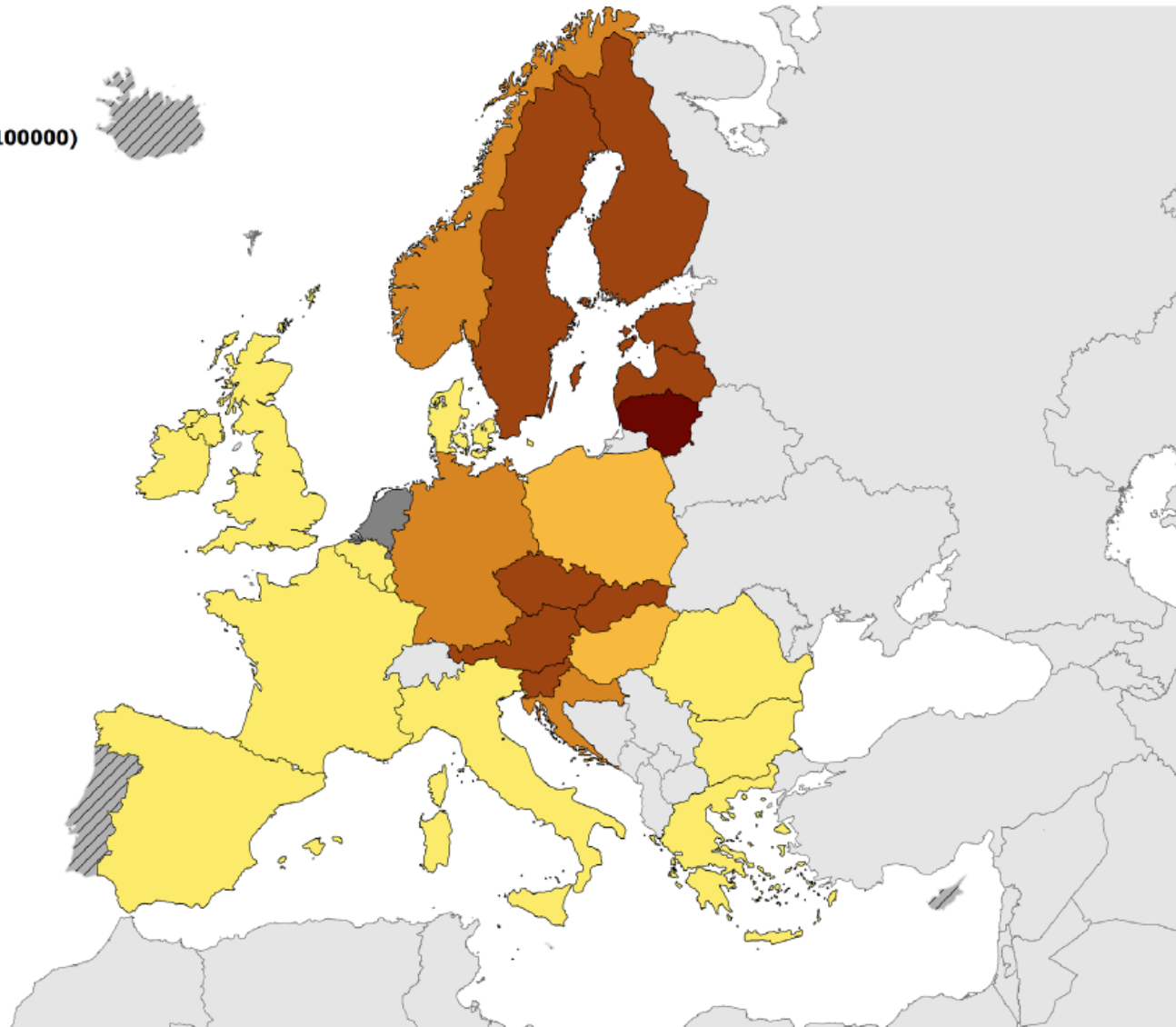
No data reported

Not included

Countries not visible
in the main map extent

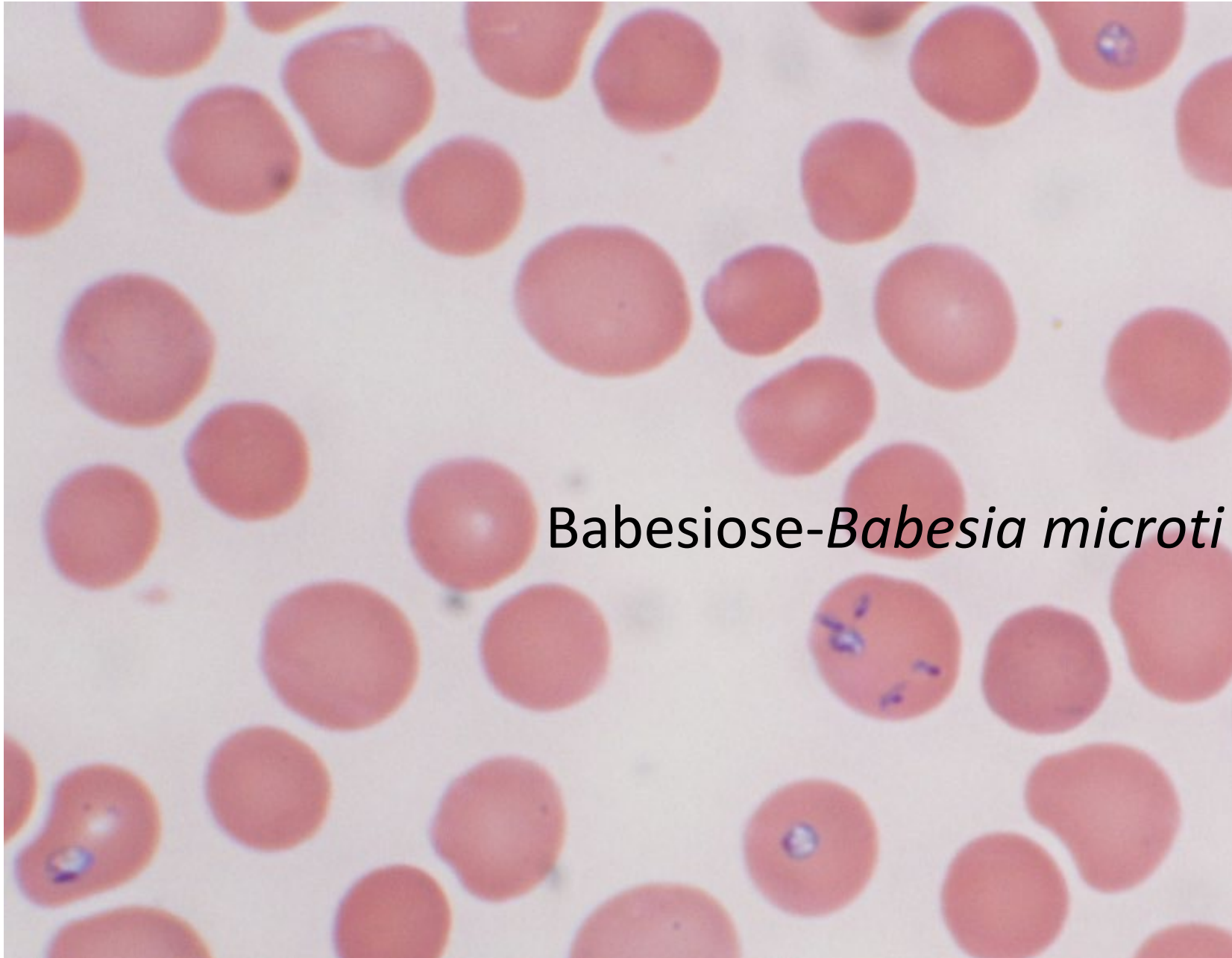
Luxembourg

Malta

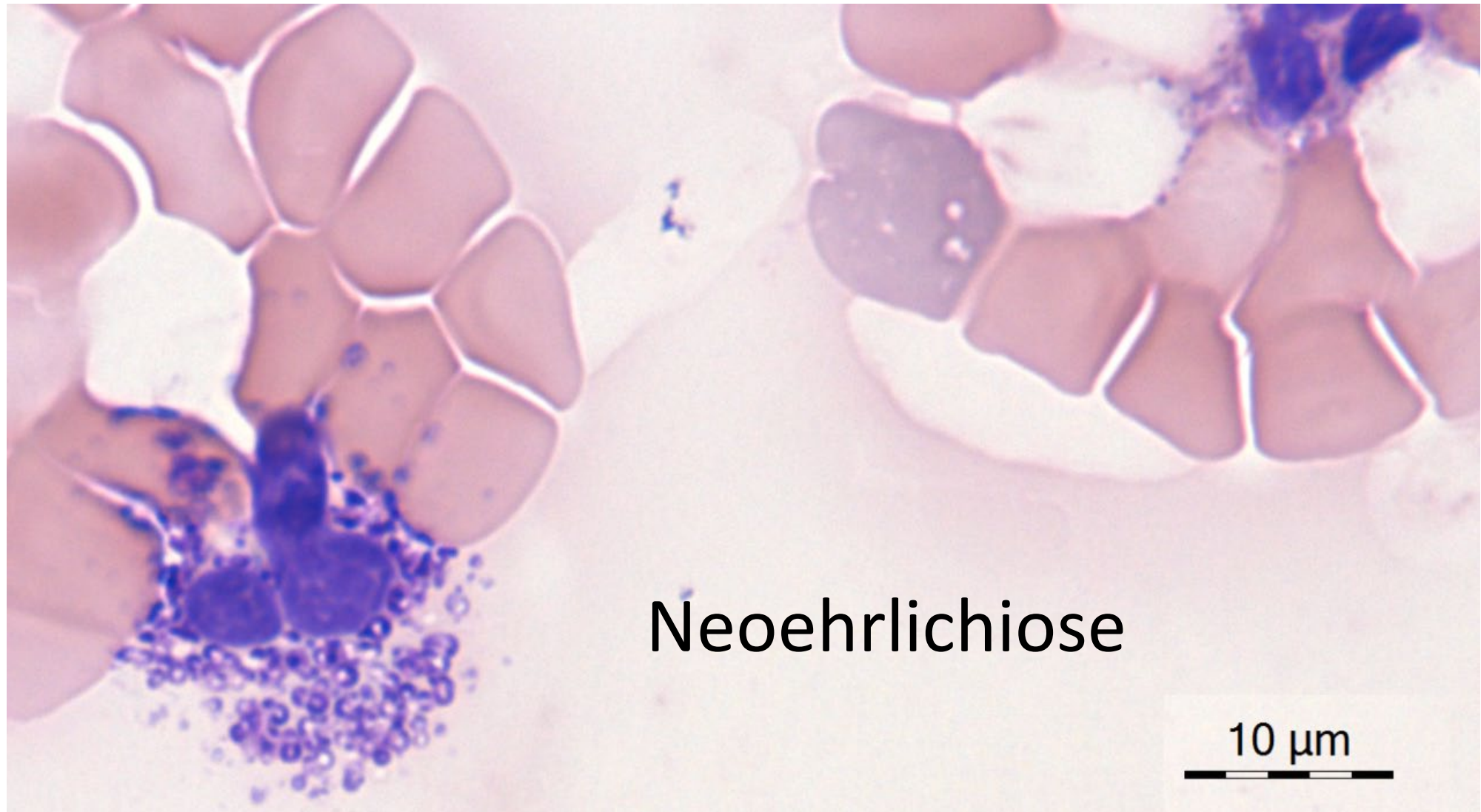




Hasenpest-Tularämie



Babesiose-*Babesia microti*



Neoehrlichiose

10 μm

Blutausstrich, Giemsa Färbung

Saugverhalten von *Ixodes ricinus*

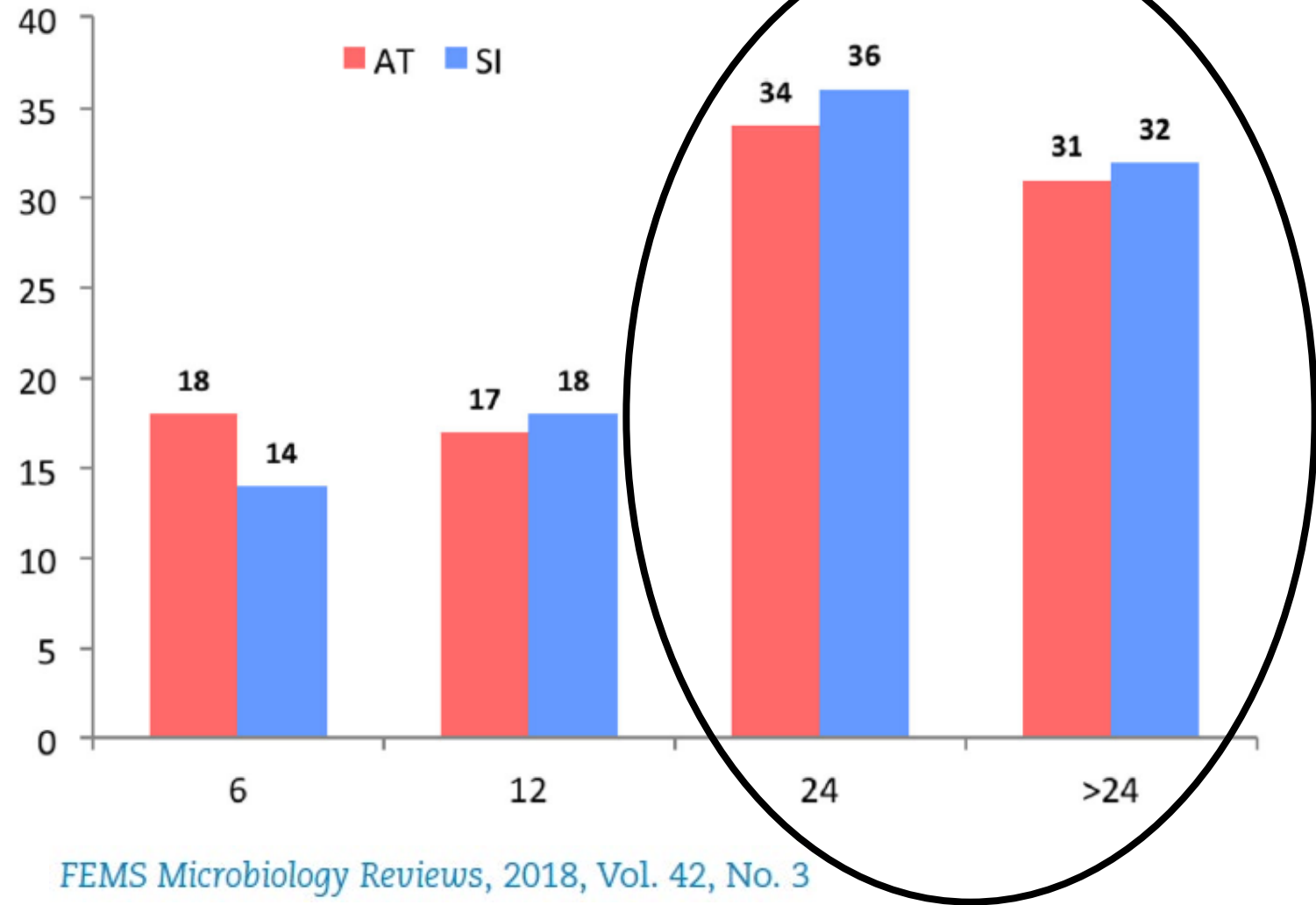
- Larven saugen 3 Tage
- Nymphen 5 Tage
- Erwachsene 7 Tage
- Meist 24 h Blutmahlzeit für Übertragung notwendig (Nymphe!)
- wird im frühen Frühling aktiv und sucht Wirt bis Mitte Sommer, evtl. 2ter Aktivitätsgipfel im Herbst



Lyme borreliosis—from tick bite to diagnosis and treatment

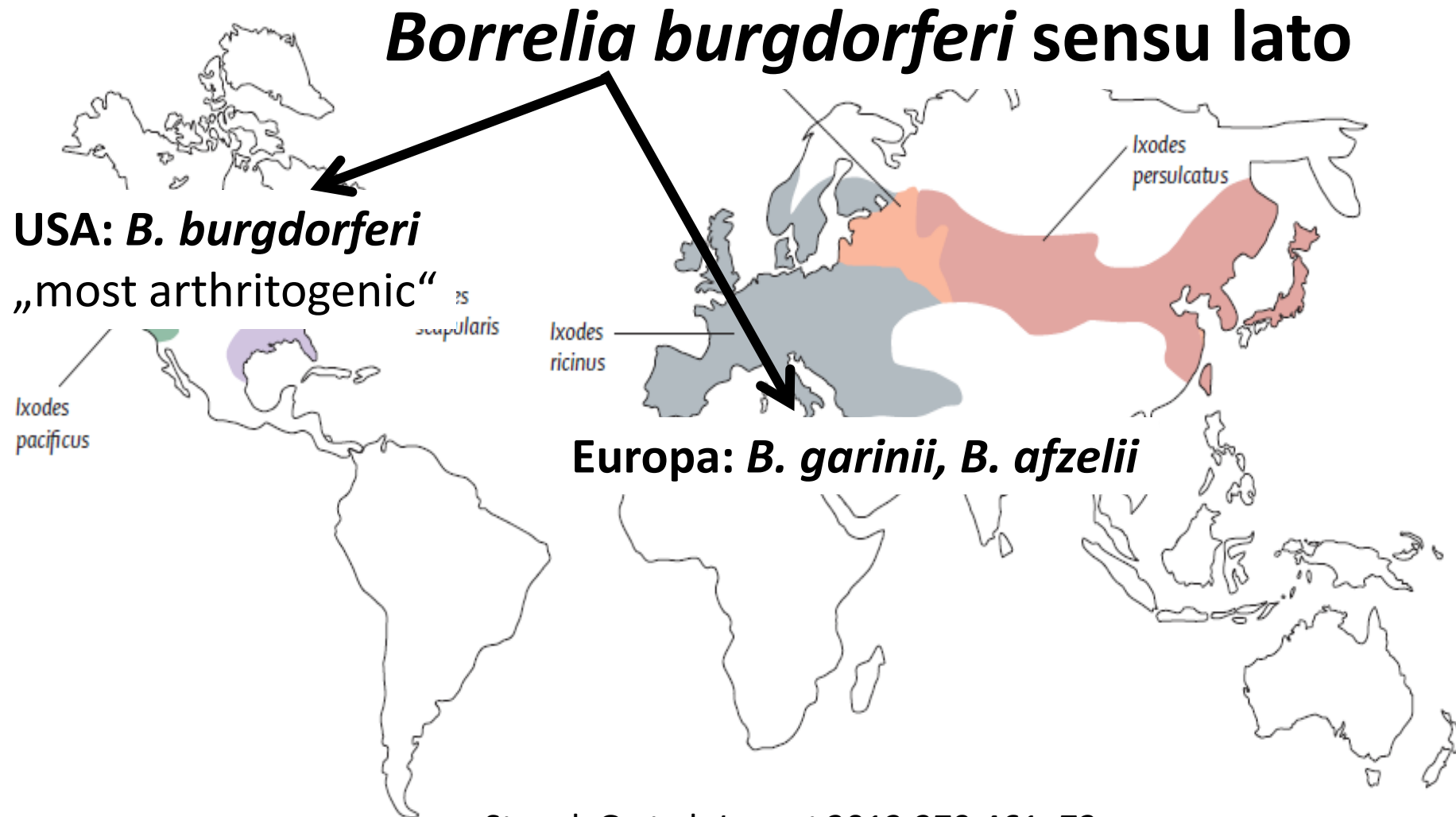
Gerold Stanek^{1,*} and Franc Strle²

Daten aus
Österreich n=254
Slowenien n=212



Verbreitung des Erregers

(*Ixodes ricinus* species complex)



Comparison of Lyme Disease in the United States and Europe

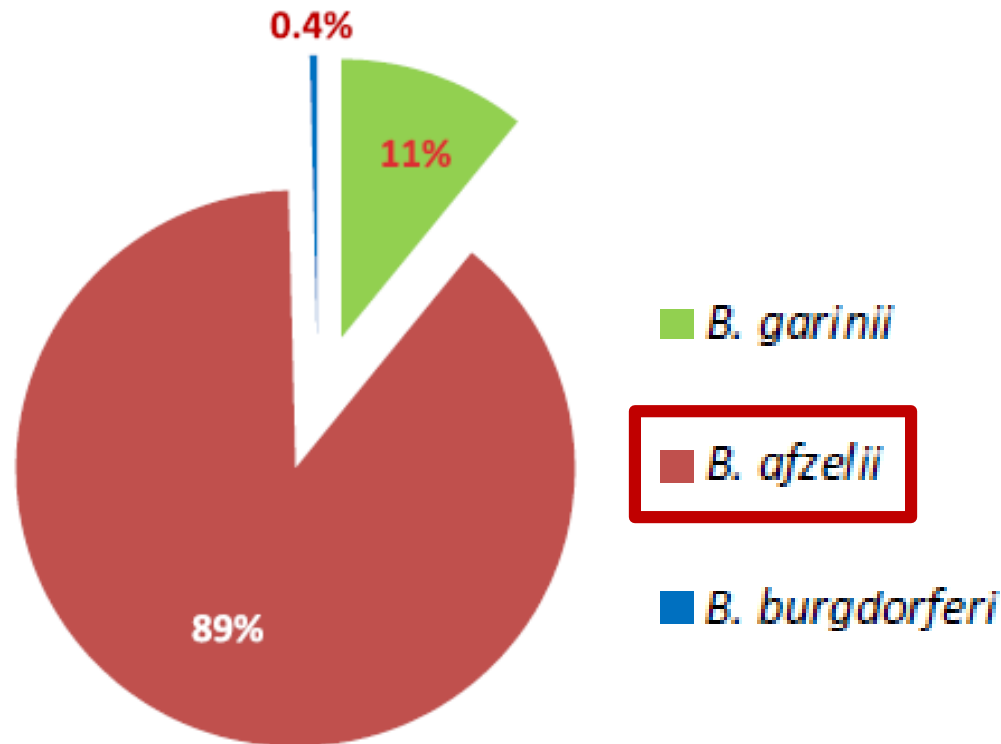
Table 3. Lyme disease clinical manifestations in the United States and Europe

Manifestation	United States	Europe
Radicular pain from Lyme neuroborreliosis	Less common in the United States*	More common in Europe
Lyme arthritis	More common in the United States in untreated patients with erythema migrans; may have septic arthritis-like presentation in children	Occurs in Europe; more commonly associated with <i>Borrelia burgdorferi sensu stricto</i> ; septic arthritis-like manifestation in children seems to be rare
Acrodermatitis chronica atrophicans	No autochthonous US cases	Occurs in Europe (late manifestation)
Borrelial lymphocytoma	No autochthonous US cases	Occurs in Europe
Lyme encephalopathy	Controversial in the United States	Not recognized to occur
Diffuse axonal peripheral neuropathy	Controversial in the United States	Occurs but only in conjunction with acrodermatitis chronica atrophicans

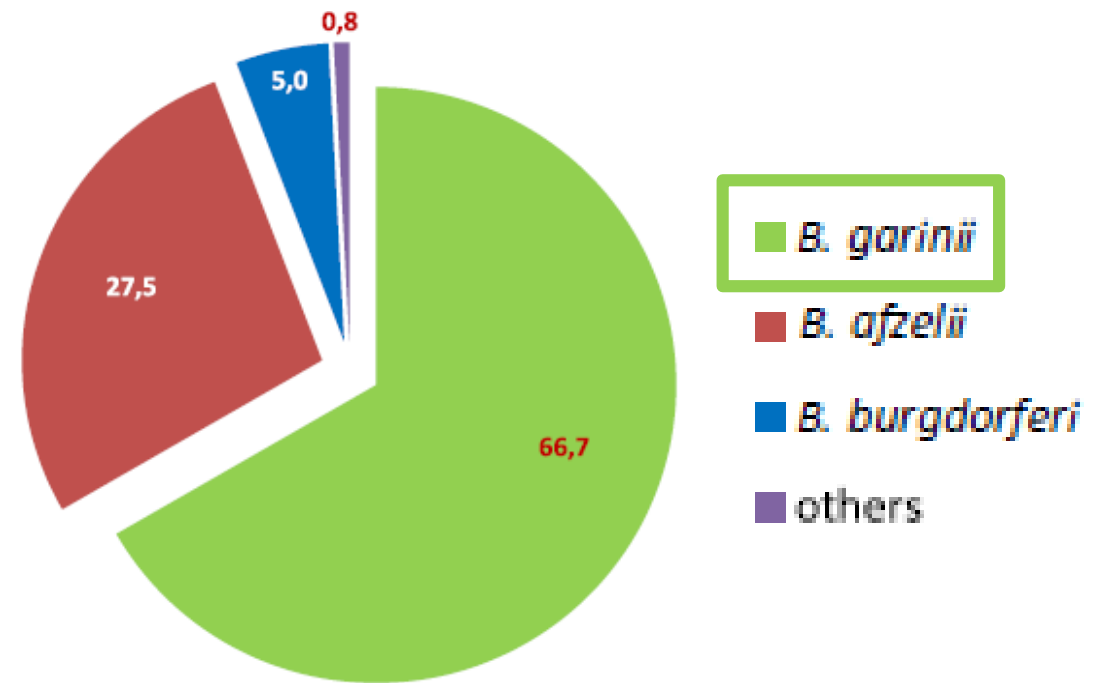
*More studies, however, are needed.

Lyme borreliosis—from tick bite to diagnosis and treatment

Slowenien: Genospezies nach Lokalisation



— 488 Hautisolate aus ECM



— 120 Isolate aus Liquor

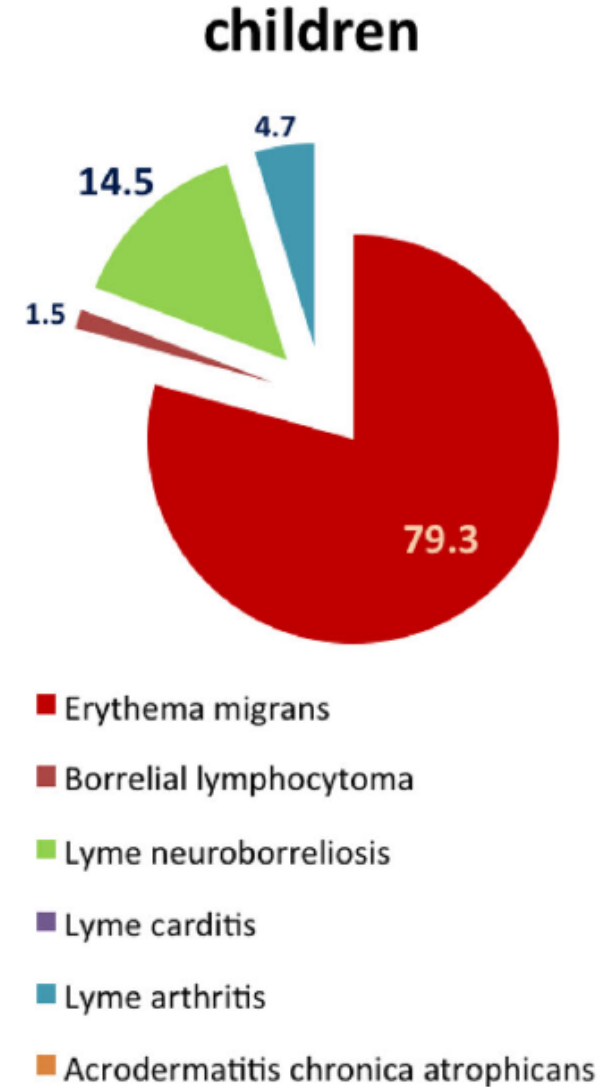
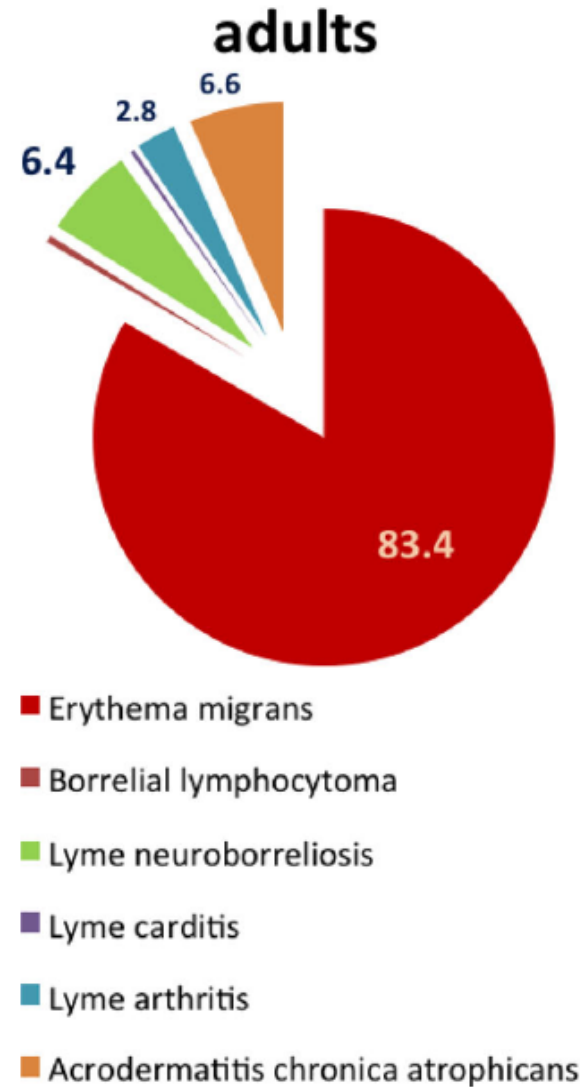
zur Klinik...

Lyme borreliosis—from tick bite to diagnosis and treatment

Gerold Stanek^{1,*} and Franc Strle²

- 745 Erwachsene
- 275 Kinder
- Daten aus dem Jahr 2000 aus Laibach

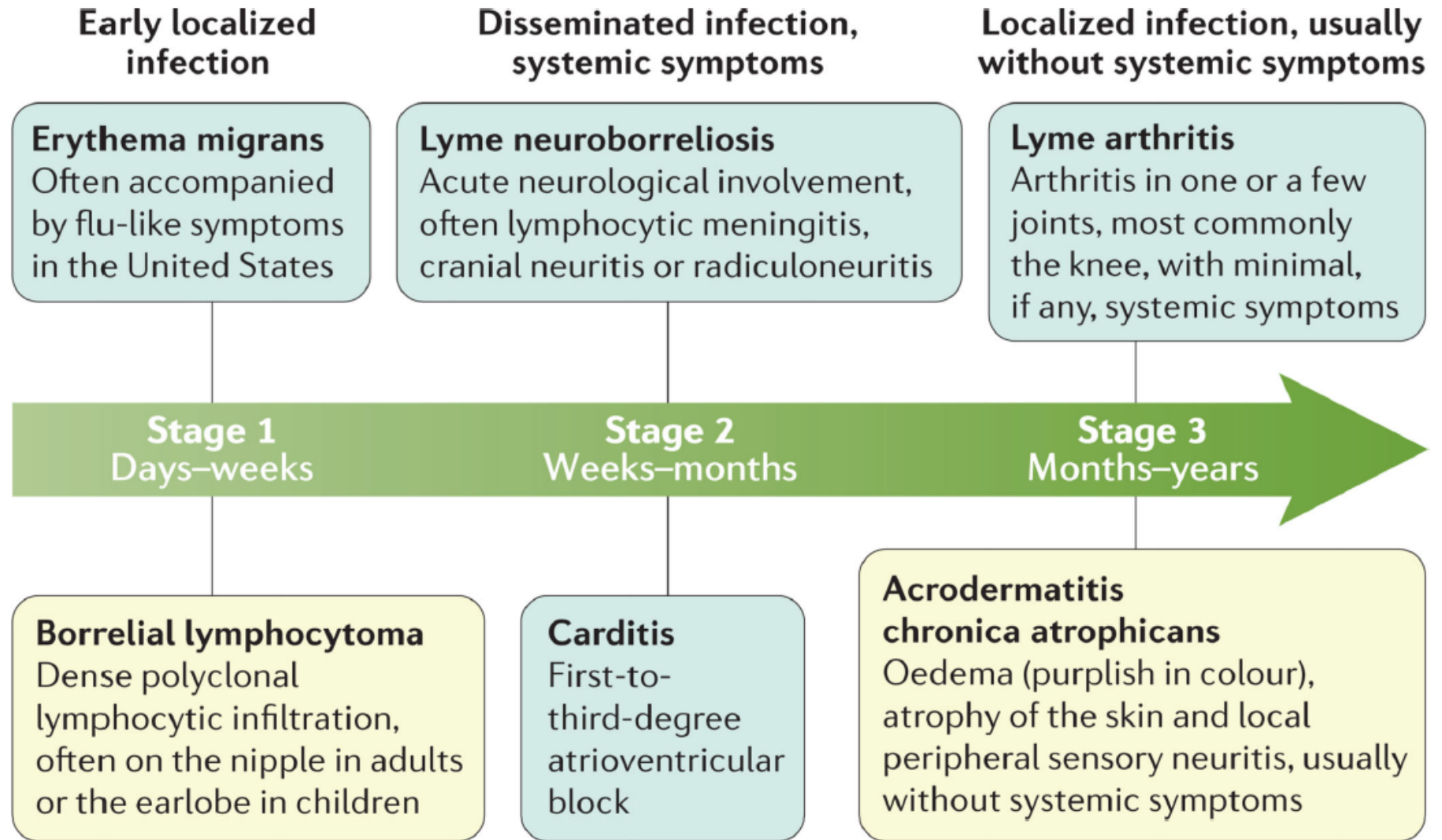
FEMS Microbiology Reviews, 2018, Vol. 42, No. 3



Klinische Manifestationen (hier Süddeutschland)

- 89% Erythema migrans
- 5% Arthritis
- 3% frühe neurologische Manifestationen
- 2% Lymphozytom
- 1% Acrodermatitis chronica atrophicans
- <1% kardiale Beteiligung

Stadien?



- Europe
- Both Europe and North America

Erythema chronicum migrans (ECM)

- 1-2 Wochen nach Zeckenstich
(Bandbreite: 3 bis 30 Tage)
- Ein sich ausdehnender, roter oder bläulich-roter Fleck mit **≥5 cm im Durchmesser**
- Mit oder ohne zentrale Aufhellung
- Gut abgegrenzter, deutlich gefärbter Rand, nicht erhaben
- In 10-30% unspezifische Allgemeinsymptome



„ECM“

„ECM“

A close-up photograph of a skin lesion. The lesion is characterized by a central, dark, irregularly shaped area that appears to be a scab or a deep ulcer. This central area is surrounded by a broad, diffuse zone of redness (erythema) that fades into the surrounding normal skin. The skin surface is covered with fine, dark, curly hairs. The overall appearance suggests a chronic or severe inflammatory skin condition.

„ECM“

„ECM“



„ECM“



„ECM“



„ECM“



„ECM“



„ECM“



disseminiertes „ECM“



Borrelienserologie bei ECM

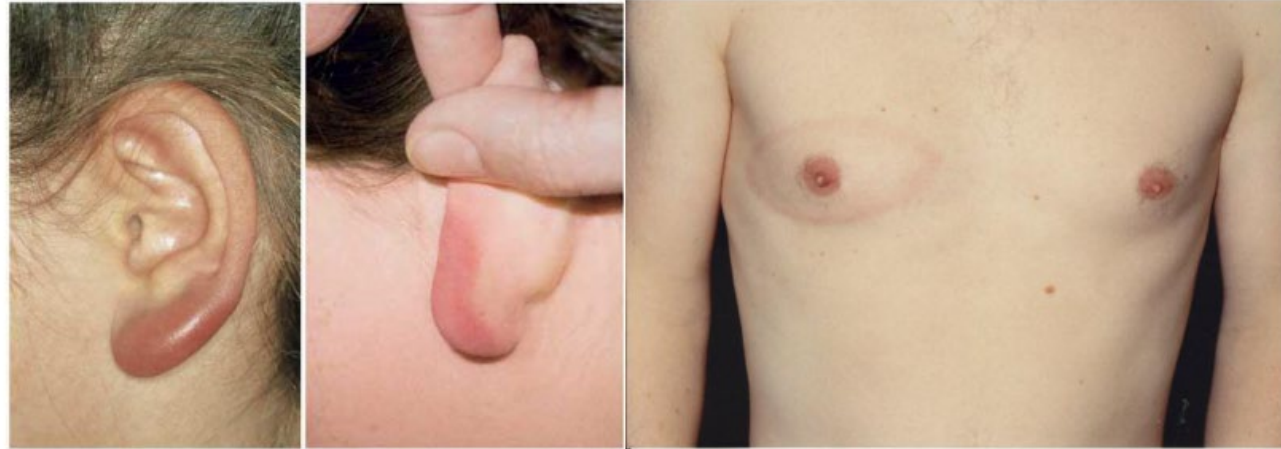
Meist **negativ** da

- Verzögerte AK-Bildung (ca. 3-6 Monate)
- Relativ rasche Ausbildung
(innerhalb von 30 Tagen) des ECM nach
Spirochäten-Inokulation

→ ECM als **klinische** Diagnose ist beweisend
für eine Borreliose und muss behandelt werden

Lyme borreliosis—from tick bite to diagnosis and treatment

„Lymphozytom“



(D)



Borreliose- „Erythema migrans“

Therapie



Doxycyclin	oral	1x200- 2x200mg	14 Tage
Amoxicillin	oral	2-3x 1000mg	14 Tage
Cefuroxim Azithromycin PenV			

Erythema migrans: Lyme disease does not need prolonged therapy



Treatment of erythema migrans with doxycycline for 7 days versus 14 days in Slovenia: a randomised open-label non-inferiority trial

- Slowenien
- 150 Erwachsene mit ECM und 7 Tage Doxycyclin
- 150 Erwachsene mit ECM und 14 Tage Doxycyclin

	7-day doxycycline group (n=150)	14-day doxycycline group (n=150)
Age, years	57 (47–64)	56 (47–66)
Sex		
Male	66 (44%)	60 (40%)
Female	84 (56%)	90 (60%)
History of previous Lyme borreliosis	46 (31%)	34 (23%)
Comorbidities*	72 (48%)	75 (50%)
Tick bite†	69 (46%)	61 (41%)
Days since erythema migrans first observed	14 (6–30)	14 (7–30)
Diameter of erythema migrans, cm	15 (10–23)	16 (10–24)
Erythema migrans with central clearing	85 (57%)	84 (56%)
Lyme borreliosis-associated symptoms‡		
Fatigue	15 (10%)	17 (11%)
Arthralgia	14 (9%)	19 (13%)
Headache	12 (8%)	19 (13%)
Myalgia	7 (5%)	6 (4%)
Seropositive§	109 (73%)	116 (77%)
IgM	63	68
IgG	89	92
Skin culture positive¶	34/115 (30%)	38/124 (31%)
<i>Borrelia afzelii</i>	32	33
<i>Borrelia burgdorferi sensu stricto</i>	2	0
<i>Borrelia garinii</i>	0	3
<i>Borrelia spielmanii</i>	0	2
Blood culture positive	1/147 (1%)	1/149 (1%)

Treatment of erythema migrans with doxycycline for 7 days versus 14 days in Slovenia: a randomised open-label non-inferiority trial

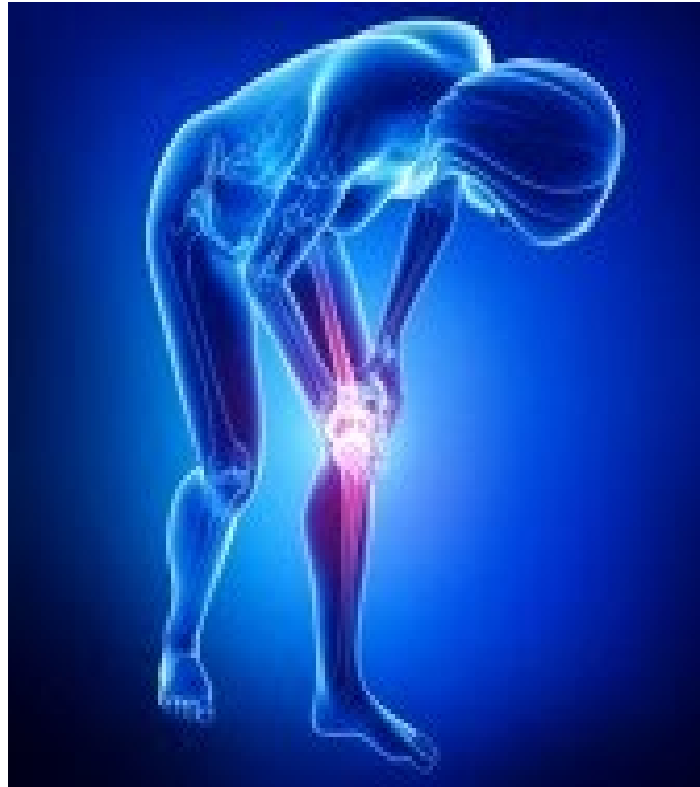
kein Unterschied...

	Patients (n=186)	Controls (n=142)	p value
Age, years	57 (48–65·8)	60 (49·3–65)	1·00
Sex			1·00
Male	69 (37%)	60 (42%)	
Female	117 (63%)	82 (58%)	
Comorbidities	92 (50%)	66 (46%)	1·00
Any non-specific symptom	156/185 (84%)	121/131 (92%)	0·97
Fatigue	126 (68%)	99 (76%)	1·00
Arthralgia	109 (59%)	84 (64%)	1·00
Headache	90 (49%)	64 (49%)	1·00
Myalgia	88 (48%)	67 (51%)	1·00
Paraesthesia	79 (42%)	57 (44%)	1·00
Memory difficulties	89 (48%)	76 (58%)	1·00
Concentration difficulties	91 (49%)	80 (61%)	0·97
Irritability	99 (53%)	88 (67%)	0·43
Physical functioning score	82 (22)	86 (18)	1·00
Limitations due to physical health score	73 (39)	75 (37)	1·00
Limitations due to emotional health score	79 (37)	86 (31)	1·00
Vitality score	65 (23)	64 (20)	1·00
Mental health score	76 (18)	77 (17)	1·00
Social functioning score	79 (23)	79 (21)	1·00
Pain score	71 (27)	68 (24)	1·00
General health score	66 (22)	64 (18)	1·00

Data are median (IQR), n (%), n/n (%), or mean (SD). p values were adjusted with Holm's method to control family-wise error-rate. p<0·05 was considered significant.

Table 5: Comparison of patients and controls regarding non-specific symptoms and quality of life assessed by the RAND 36-Item Health Survey 1.0 at the 12-month visit

Borrelien bzw. Lyme-Arthritis



Borrelien („Lyme“) Arthritis - Klinik

Bezeichnung	Klinische Falldefinition	Essentielle Laborbefunde	Unterstützende Laborbefunde/zusätzliche klinische Hinweise
Lyme-Arthritis	Rezidivierende Mon- oder Oligoarthritiden oder persistierende objektivierbare Schwellung in einem oder wenigen der großen Gelenke. Andere Ursachen müssen ausgeschlossen werden	Spezifische IgG-Antikörper im Serum, zumeist hochtitrig	Untersuchung Synovialflüssigkeit. Positive PCR auf <i>Borrelia burgdorferi</i> s.l. oder Kultur aus Synovialflüssigkeit und/oder -biopsie

Dobler, Dtsch Med Wochenschr 2011

- Bes. Kniegelenk, dann Ellbogengelenk
- Viel Erguß (Bakerzyste!), rel. wenig schmerzhaft!
- Wenig systemische Entzündungszeichen (CRP, BSG)

Borrelien („Lyme“) Arthritis – Differenzialdiagnose

- Gicht
- Pseudogicht
- Septische Arthritis
- Löfgren-Syndrom
- Reaktive Arthritis
- Arthritis psoriatica
- Enteropathische Arthritis
- Rheumatoide Arthritis

Borrelien („Lyme“) Arthritis - Labor

Gelenkspunktat: ~ 25 000 Leukozyten/ μ l,
(von 500 bis 110 000 Leukozyten/ μ l, mit einer
Dominanz von polymorphnukleären Granulozyten)

Steere et al. *Nat Rev Immunol* 2004;4:143-145

Wormser et al. *Clin Infect Dis* 2006;43:1089-1143

Borrelien („Lyme“) Arthritis - Diagnose

Material	Sensitivität
Hautbiopsie (Erythema migrans, Akrodermatitis)	50–70% mit Kultur oder PCR
Liquor (akute Neuroborreliose)	10–30% mit Kultur oder PCR
Synovia *	50–70% mit PCR
* Noch höhere Sensitivität (bis 80%) bei Untersuchung von Synovialgewebe	

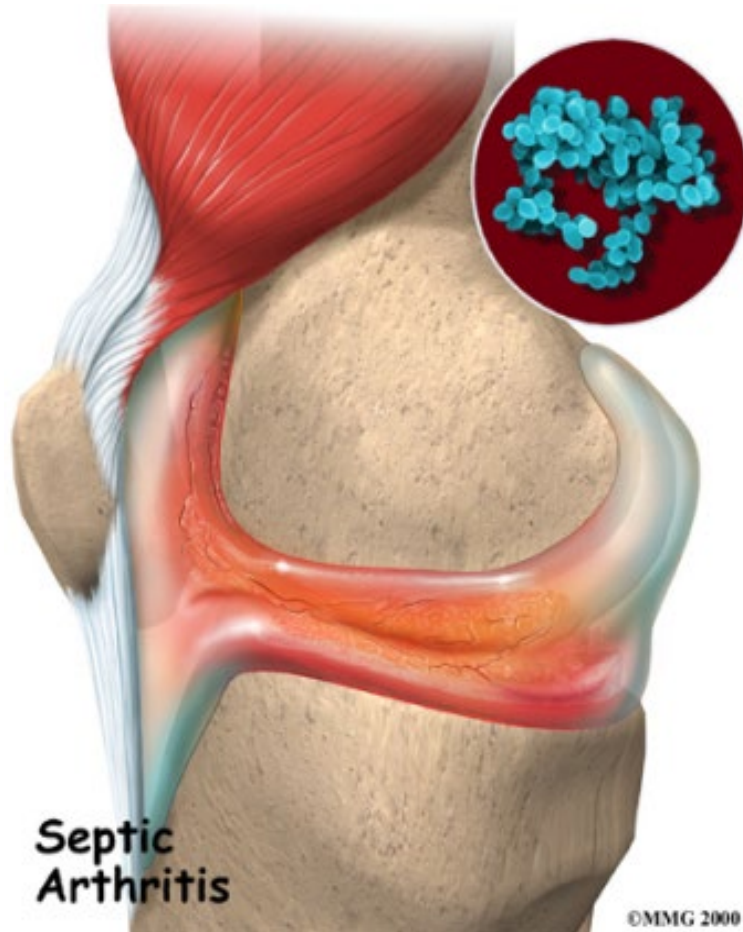
Krause A, Herzer P. *Z Rheumatol* 2005;64:531-537

Jaulhac B. et al. *J Clin Microbiol* 2000;38:1895–1900.

Eiffert H. et al. *Scand J Infect Dis* 1998;30:265–268.

Borreliose- „Lyme Arthritis“

Therapie



Doxycyclin	oral	1x200-300mg	21 Tage (14- 28 Tage)
Amoxicillin	oral	2-3x 1000mg	21 Tage (14- 28 Tage)
Ceftriaxon	i.v.	2-4g	21 Tage (14- 28 Tage)

Neuroborreliose?

Die Aufnahme von Herrn erfolgte über die neurologische Ambulanz wegen seit zwei Monat bestehenden starken Kopf- und Nackenschmerzen, sowie einer 4 Tage zuvor aufgetretenen peripheren Fazialisparese rechts. Anamnestisch begannen diese Beschwerden in engem zeitlichen Zusammenhang mit einem Zeckenstich.

Anamnese

FK: Zeckenbiß vor 1 Jahr, Antibiose über 3 Monate, keine Beschwerden.

Zeckenbiß vor 2 Monaten in Tirol links Abdomen, roter Fleck geblieben. Nach Zeckenbiß massive Kopfschmerzen.

Seit 4-5 Tagen Schwäche rechts Gesicht, temporäre Parästhesien, eher Kleinfinger bds., Kopfschmerzen.

Soz: Beleuchter

Stat. neur: Meningismus, HWS Rotation frei, HN: periphere Fazialisparese rechts, Zilienzeichen rechts, perioral rechts gering paretisch., OUE. Stand und Gang unauffällig

Med: Sertralin 50 mg 1-0-0, Parkemed 1-0-1 seit 2 Monaten. Nik: 20/d

Dg: V.a. Borrelien-Meningitis, periphere/zentrale Fazialisparese rechts

Proc: LP heute

13:30: im Liquor 700 ZZ, EW 125 mg.

Proc: Kein Männerbett auf Neurologie verfügbar; ad 16 J nach Rücksprache mit Prof. Winkler.

Schädel-MRT empfohlen.

Augen

Synopsis

Fazialisparese links mit Lidschlussdefizit 2mm

Procedere

Lubrikantien: Aquatears AT 5x, Oleovital AS abends, Proophtha Uhrglasverband nachts
Ko in 1 Woche

(„Lyme“) - Neuroborreliose - Klinik

Bezeichnung	Klinische Falldefinition	Essentielle Laborbefunde	Unterstützende Laborbefunde/zusätzliche klinische Hinweise
Lyme-Neuroborreliose	Bei Erwachsenen hauptsächl. Meningoradikulitis, Meningitis; selten Enzephalitis, Myelitis; sehr selten zerebrale Vaskulitis. Bei Kindern hauptsächl. Meningitis und Fazialisparese	Liquor-Pleozytose, Nachweis der Bildung intrathekaler spezifischer Antikörper ^c	Positive PCR auf <i>Borrelia burgdorferi</i> s.l. oder Kultur aus Liquor. Intrathekale IgM- und/oder IgG- und/oder IgA-Synthese. Nachweis spezifischer Antikörper im Serum. Kürzlich oder gleichzeitig auftretendes Erythema migrans

Labor I

Erythrozyten	5.2	4.4 - 5.8	T/L
Hämoglobin	16.1	13.5 - 18.0	g/dL
Hämatokrit	46.4	40.0 - 52.0	%
Mittleres Zellvolumen (MCV)	89.1	78.0 - 98.0	fL
Mittleres Zellhämoglobin (MCH)	30.9	27.0 - 33.0	pg
Mittlere korpuskuläre Hämoglobin Konzentration (MCHC)	34.7	30.0 - 36.0	g/dL
Erythrozyten Verteilungsbreite	13.1	11.0 - 16.0	%
Thrombozyten	247	150 - 350	G/L
Mittleres Thrombozytenvolumen	8.9	7.0 - 13.0	fL
Leukozyten	8.18	4.0 - 10.0	G/L

Labor II

Natrium	145	136 - 145	mmol/L
Kalium	4.29	3.5 - 5.1	mmol/L
Chlorid	100	98 - 107	mmol/L
Kalzium	2.43	2.15 - 2.50	mmol/L
Anorganisches Phosphat	1.13	0.81 - 1.45	mmol/L
Magnesium	0.82	0.66 - 1.07	mmol/L
Eisen	157	33 - 193	µg/dL
Kalzium - Phosphat - Produkt	2.75		mmol ² /L ²
Kreatinin	0.83	0.70 - 1.20	mg/dL
Harnstoff - N	9.8	6 - 20	mg/dL
Harnsäure	4.0	3.4 - 7.0	mg/dL
Gesamt Bilirubin	0.41	0.0 - 1.2	mg/dL
Eiweiß, gesamt	74.0	64 - 83	g/L
Albumin	47.6	35 - 52	g/L
Alpha - Amylase, gesamt	79	28 - 100	U/L
Pankreas Amylase	43	13 - 53	U/L
Lipase	51	13 - 60	U/L
Cholinesterase	8.04	5.32 - 12.92	kU/L
Alkalische Phosphatase	67	40 - 130	U/L
ASAT (GOT)	22	< 50	U/L
ALAT (GPT)	30	< 50	U/L
Gamma - GT	33	< 60	U/L
LDH	138	< 250	U/L
CK	97	< 190	U/L
C-reaktives Protein CRP	< 0.03	< 0.5	mg/dL

NLG

Neurographie						
	dmL/Lat		Ampl		NLG	
	[ms]	NW	[mV(µV)]	NW	[m/s]	NW
Facialis Augenast Motorisch Links						
Stim1 - Pos1	2.17		1.95	> 1.60		
Facialis Augenast Motorisch Rechts						
Stim1 - Pos1	2.70		2.5	> 1.60		
Facialis Mundast Motorisch Links						
Stim1 - Pos1	2.76		2.3			
Facialis Mundast Motorisch Rechts						
Stim1 - Pos1	3.37		4.4			

Alle Amplituden der motorischen Neurographie in mV

Alle Amplituden der sensorischen Neurographie in µV

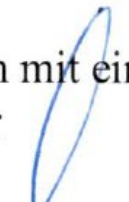
Befund

Bei Stimulation des N. facialis am Unterkieferrand und Ableitung über dem M. orbicularis oris links findet sich gegenüber rechts eine um 47,7% verminderte Amplitude.

Bei Ableitung über dem M. orbicularis oculi findet sich im Seitenvergleich eine um 22% reduzierte SPA zu Ungunsten der linken Seite.

Zusammenfassung:

Elektro-neurographisch findet sich im N. facialis links eine mäßige axonale Degeneration mit einer erwartbaren Resitution innerhalb von Wochen bis Monaten, meist mit vollständiger Wiederherstellung.



MRT

Zusammenfassung:

1. Kavernom im rechten Lobulus parietalis superior.
 2. Enhancement der N V und N VII bds gut mit Borreliose kompatibel.
-

(„Lyme“) - Neuroborreliose - Diagnose

Bezeichnung	Klinische Falldefinition	Essentielle Laborbefunde	Unterstützende Laborbefunde/zusätzliche klinische Hinweise
Lyme-Neuroborreliose	Bei Erwachsenen hauptsächl. Meningoradikulitis, Meningitis; selten Enzephalitis, Myelitis; sehr selten zerebrale Vaskulitis. Bei Kindern hauptsächl. Meningitis und Fazialisparese	Liquor-Pleozytose, Nachweis der Bildung intrathekaler spezifischer Antikörper ^c ...mit langer Persistenz	Positive PCR auf Borrelia burgdorferi s.l. oder Kultur aus Liquor. Intrathekale IgM- und/oder IgG- und/oder IgA-Synthese. Nachweis spezifischer Antikörper im Serum. Kürzlich oder gleichzeitig auftretendes Erythema migrans

Gering erhöhte Protein-Konz. +
Normale Glukose

Liquor

Farbe (Liquor)		farblos		
Trübung (Liquor)		leicht trüb		
Zellzahl in Drittelzellen (Liquor)		2079	0 - 12/3	Drittelzellen
Zellzahl absolut (Liquor)		693		pro μ L
<i>Maschinelle Zählung</i>				
Glucose (Liquor)		65.0	> 50% des Serumwertes	mg/dL
Laktat (Liquor)		1.9	1.1 - 2.4	mmol/L
Benzidin-Probe (Liquor)		negativ	negativ	
Gesamt Bilirubin (Liquor)		< 0.15		mg/dL
Eiweiß, gesamt (Liquor)	↑	125.9	20 - 40	mg/dL
Albumin (Liquor)	↑	86.0	11 - 35	mg/dL
IgG (Liquor)	↑	15.31	1 - 3	mg/dL
IgA (Liquor)	↑	1.69	< 0.6	mg/dL
IgM (Liquor)	↑	5.86	< 0.2	mg/dL

SERUM FÜR LIQUOR

Glucose (Serum)	93	74 - 109	mg/dL
Eiweiß, gesamt (Serum)	67.8	64 - 83	g/L
Albumin (Serum)	46.9	35 - 52	g/L
IgG (Serum)	743	700 - 1600	mg/dL
IgA (Serum)	77	70 - 400	mg/dL
IgM (Serum)	172	40 - 230	mg/dL

QUOTIENT (LIQUOR / SERUM)

Albumin Quotient	↑	18.34	0 - 6.53	/1000
IgG Quotient		20.61		/1000
IgA Quotient		21.95		/1000

Liquor

Liquor makro.: 2,2 ml, leicht trüb, gelblich

Präparatanzahl: 3

Methodik: Zellzählung, Zytozentrifugation, MGG-Färbung

Liquorzellzahl: ca. 1840/3

Zytozentrifugat:

Vorliegend ein relativ zelldichtes Liquorzellpräparat mit gutem Zellerhaltungszustand. Im Zellbild finden sich vorwiegend Lymphozyten sowie daneben in deutlich geringerem Ausmaß Monozyten. Auffallend ein Spektrum an aktivierten lymphozytären Zellformen von kleineren bis zu größeren, beinahe lymphoiden Zellen sowie ausgereiften Plasmazellen. Vereinzelt sind Mitosefiguren nachweisbar. Gelegentlich auch Makrophagen mit breiteren, fein-vakuolisierten Zytoplasmen.

Differenzialzellzählung:

Lymphozyten kl. 88, aktivierte Lymphozyten 6, Plasmazellen 2, Monozyten 3, Makrophagen 1.

Ergebnis der neuropathologischen Begutachtung:

Höhergradige Pleozytose und lymphozytäres Liquorzellsyndrom mit deutlichen lymphozytären Aktivierungszeichen einschließlich Plasmazellen sowie einzelnen Makrophagen.

(„Lyme“) - Neuroborreliose - Diagnose

Bezeichnung	Klinische Falldefinition	Essentielle Laborbefunde	Unterstützende Laborbefunde/zusätzliche klinische Hinweise
Lyme-Neuroborreliose	Bei Erwachsenen hauptsächl. Meningoradikulitis, Meningitis; selten Enzephalitis, Myelitis; sehr selten zerebrale Vaskulitis. Bei Kindern hauptsächl. Meningitis und Fazialisparese	Liquor-Pleozytose, Nachweis der Bildung intrathekaler spezifischer Antikörper ^c	Positive PCR auf <i>Borrelia burgdorferi</i> s.l. oder Kultur aus Liquor. Intrathekale IgM- und/oder IgG- und/oder IgA-Synthese. Nachweis spezifischer Antikörper im Serum. Kürzlich oder gleichzeitig auftretendes Erythema migrans

(„Lyme“) - Neuroborreliose - Diagnose

Spezifität nahezu 100% zu jedem Zeitpunkt

AI < 1.3 Keine spezifische Antikörper-Produktion im ZNS

AI 1.3-1.5 Spezifische Antikörper-Produktion im ZNS fraglich

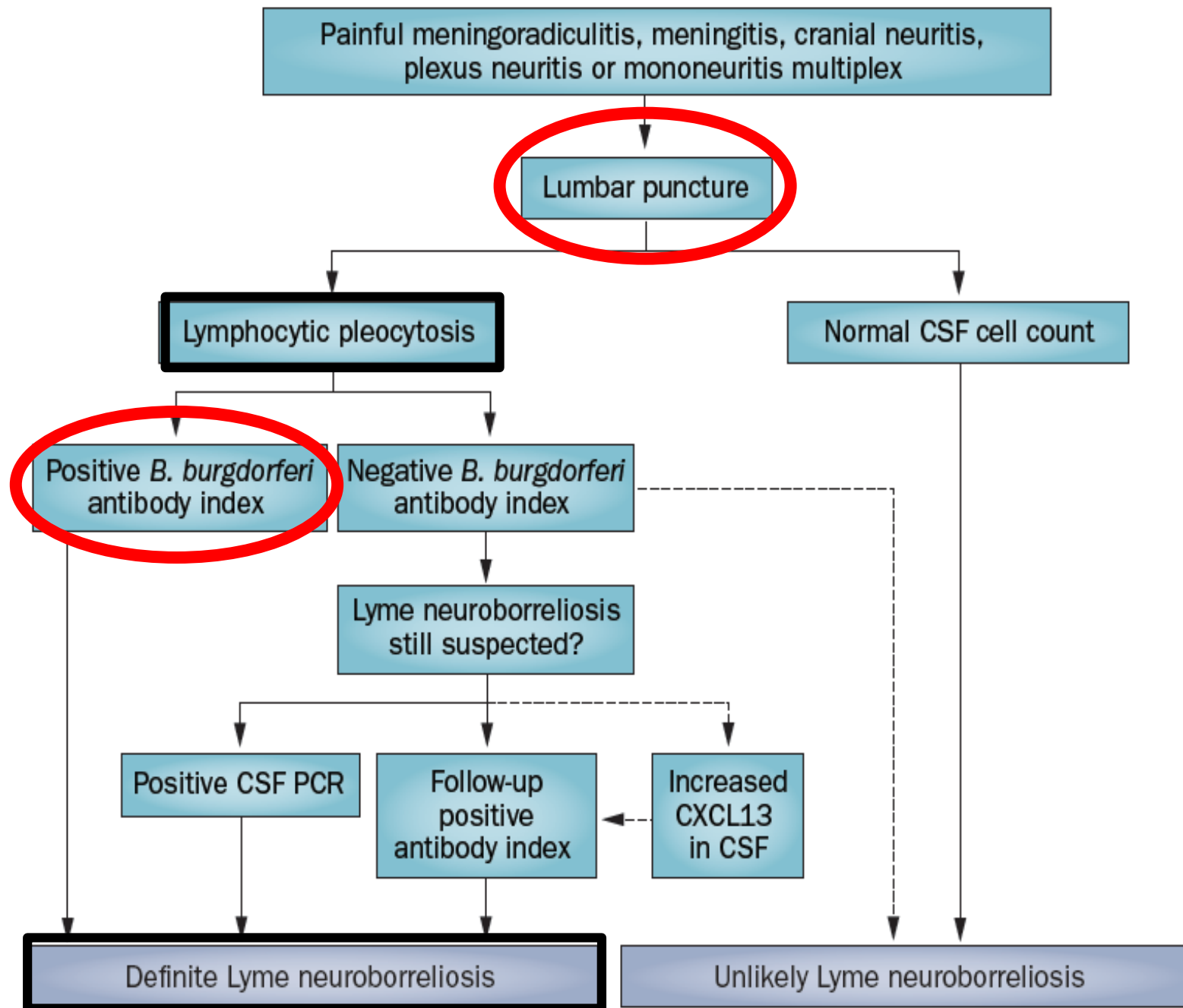
AI > 1.5 Spezifische Antikörper-Produktion im ZNS

Sensitivität Früh-Neuroborreliose 70-90%, 6 Wochen nach Symptombeginn 100%

BOX

Formula for the Borrelia-specific antibody index (AI)

$$\frac{\frac{\text{Borrelia-specific Ig in CSF}}{\text{Borrelia-specific Ig in serum}}}{\frac{\text{total Ig in CSF}}{\text{total Ig in serum}}} = \text{AI}$$



Borrelien-Diagnostik I

Borrelia burgdorferi

Borrelia IgG-Antikörper (IB)	positiv
------------------------------	---------

Intrathekaler Antikörpernachweis

Serum IgG	>200,0 AU/ml
-----------	--------------

Liquor IgG	>200,00 AU/ml
------------	---------------

Liquor/Serum-Index (<1,3 negativ, >1,5 positiv)	22,0
--	------

Gesamt-Proteine Laser Nephelometer

IgG im Serum	796 mg/dl
--------------	-----------

(Referenzb. 800 - 1.700 mg/dl)

IgG im Liquor	15,0 mg/dl
---------------	------------

(Referenzb. < 4,0 mg/dl)

Albumin im Serum	4.980 mg/dl
------------------	-------------

(Referenzb. 3.700 - 5.300 mg/dl)

Albumin im Liquor	99,0 mg/dl
-------------------	------------

(Referenzb. < 35,0 mg/dl)

Neuro-Borreliose - Diagnose

Material	Sensitivität
Hautbiopsie (Erythema migrans, Akrodermatitis)	50–70% mit Kultur oder PCR
Liquor (akute Neuroborreliose)	10–30% mit Kultur oder PCR
Synovia *	50–70% mit PCR

* Noch höhere Sensitivität (bis 80%) bei Untersuchung von Synovialgewebe

Krause A, Herzer P. *Z Rheumatol* 2005;64:531-537

Jaulhac B. et al. *J Clin Microbiol* 2000;38:1895–1900.

Eiffert H. et al. *Scand J Infect Dis* 1998;30:265–268.

Borrelien-Diagnostik II

UNTERSUCHUNGSERGEBNIS

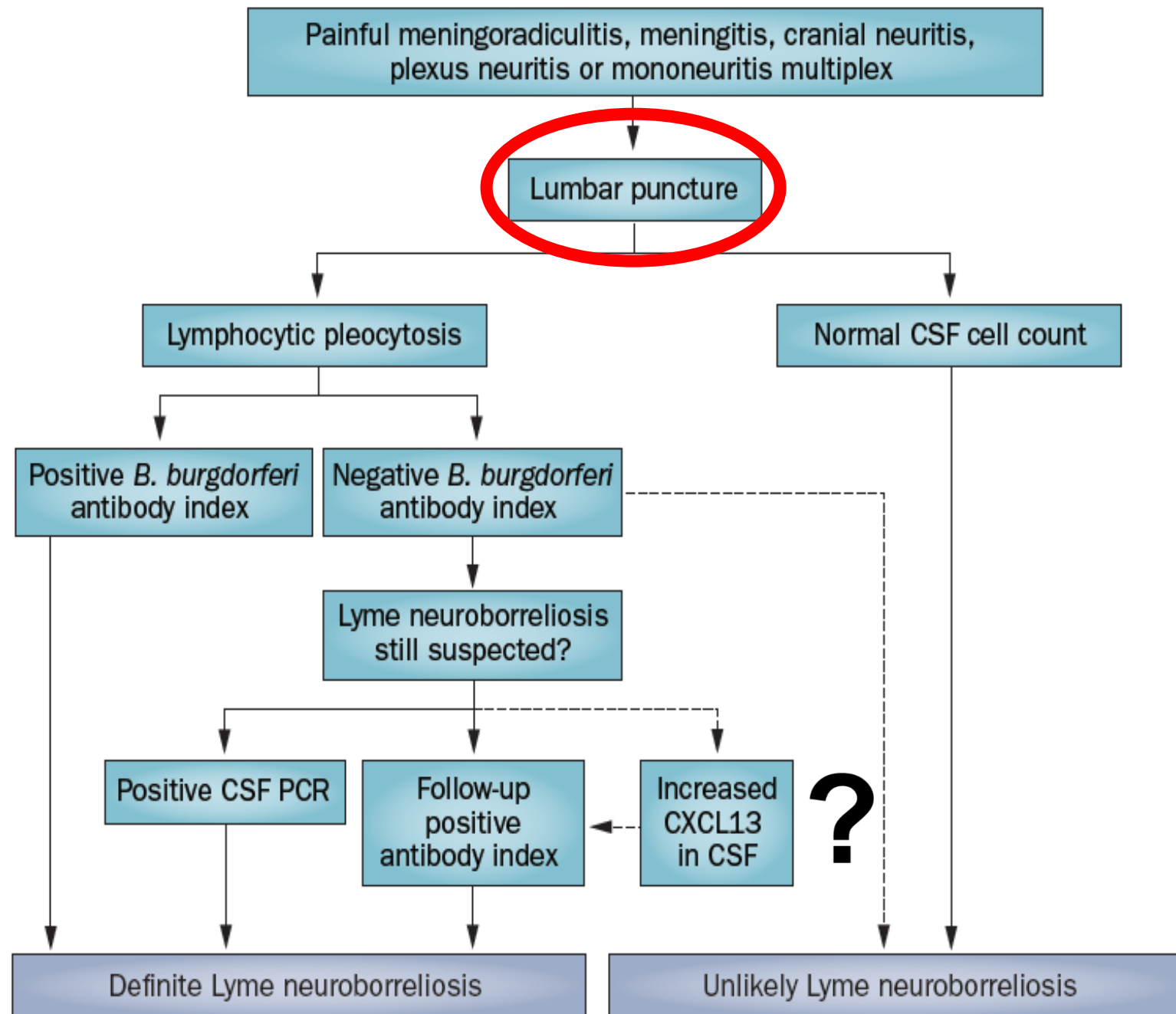
NUKLEINSÄURE

Borrelien-DNA

nicht nachgewiesen

To test or not to test? Laboratory support for the diagnosis of Lyme borreliosis: a position paper of ESGBOR, the ESCMID study group for Lyme borreliosis

Sample	Number of studies (groups)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Skin biopsy EM	11	69 (35–81)	100
Skin biopsy ACA ^a	3	16, 61, 92	100
CSF	17	40 (5–100)	100 (93–100)
Synovial fluid ^a	3	36, 85, 85	100
Serum or plasma	5 (6)	30 (15–100)	100 (95–100)
Urine	14 (9)	42 (0–92)	97 (94–100)



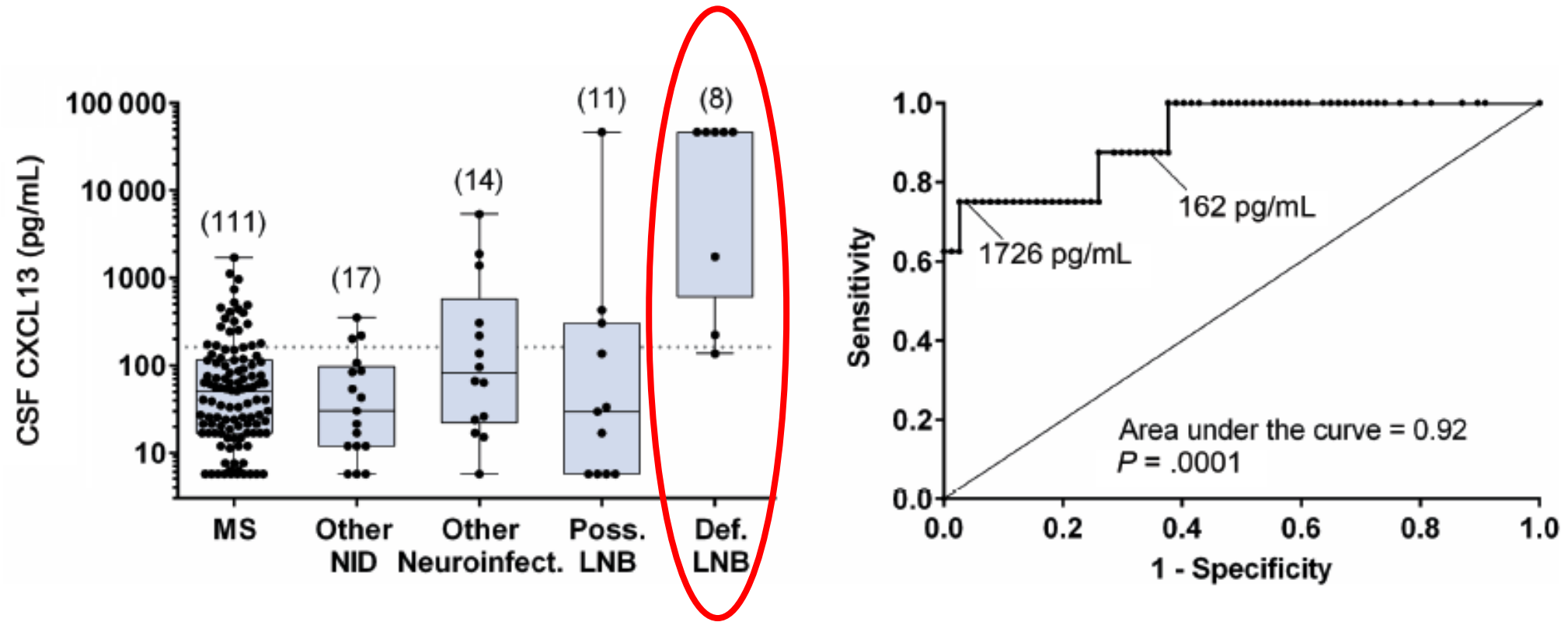
B cell attracting chemokine CXCL13 im Liquor?

- 204 PatientInnen mit V.a. Neuroborreliose
- 15 definitiv, 3 wahrscheinlich
- Sensitivität 100%, Spezifität 99%; ein negativer CXCL13 Wert schloß eine Neuroborreliose aus...
(cut off von 250pg/ml)
- Früher positiv als AK, Rascher Abfall unter antimikrobieller Therapie
- Falsch pos. bei Lymphomen, TB-Meningitis, Lues,...
- Chron. Neuroborreliose?

Rupprecht et al. *Nervenarzt* 2014;85:459-464

Koedel et al. *Nat Rev Neurol* 2015;11:446-456

Specificity and Diagnostic Utility of Cerebrospinal Fluid CXCL13 in Lyme Neuroborreliosis



Borrelien-Diagnostik III

CXCL13 im Liquor

CXCL13 (EIA)

>500 pg/ml

(Normalbereich <20 pg/ml, Grenzwert 20-30 pg/ml

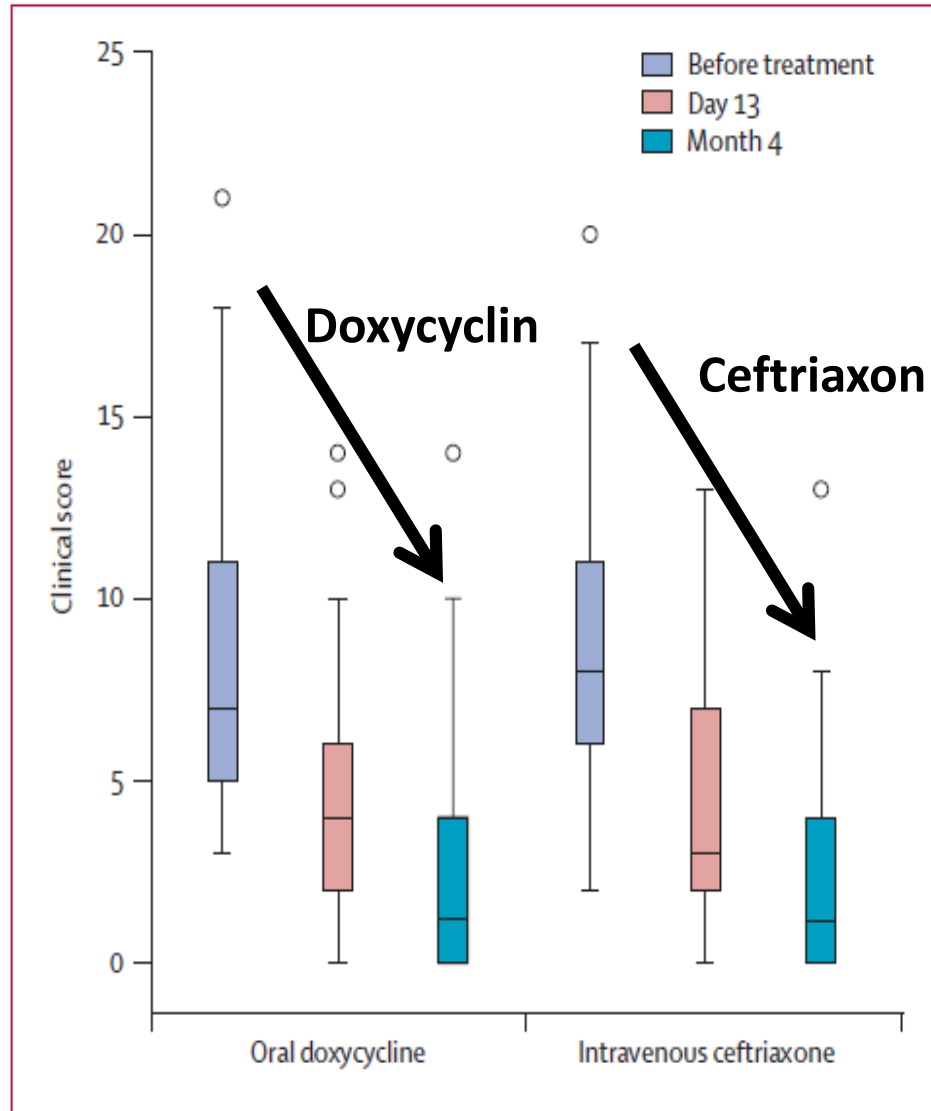
Erhöht 30-100 pg/ml, Stark erhöht >100)

Neuroborreliose – Therapie

- EFNS guidelines -

Periphere Neuropathie			
Doxycyclin	oral	1x200-300mg	21 Tage (14-28)
Ceftriaxon	i.v.	2-4g	21 Tage (14-28)
ZNS-Manifestationen			
Ceftriaxon	i.v.	2-4g	21 Tage (14-28)

Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial



Orales Doxycyclin ist gleich effektiv wie Ceftriaxon bei Erwachsenen mit Neuroborreliose

Acrodermatitis chronica atrophicans *sehr selten!*

- Lividrotes Erythem in atropher Haut, durchschimmerndes Venennetz, Zigarettentpapierphänomen
- Fibroide juxtaartikuläre Knoten in 60% der Fälle
- Extremitäten und Akren, häufig symmetrisch
- v.a. 5.-6. Lebensjahrzehnt

Stanek G et al. *Lancet* 2012;379:461–73





In 40-60% mit asymmetrischer Polyneuropathie,
vorwiegend sensorisch, auf die Hautläsionen beschränkt
Hohe IgG AK-Titer, normaler Liquor

Patient:

Biopsie (US li.): V.a. Acrodermatitis atrophicans, Rötung konstant, von Zeit zu Zeit Schwellung

Makroskopie:

Anfixiert übersandt wurde ein 0,4 cm messendes Gewebstück.

Histologie:

HP 87413/2014:

Die Epidermis ist atroph und von korbgeflechtartigem Stratum corneum bedeckt. Um die Gefäße des oberen und tiefen Gefäßplexus finden sich perivaskuläre, lymphohistiozytäre Infiltrate. Im Wesentlichen ohne Plasmazellen. Zwischen den kollagenen Fasern erkennt man vermehrt Fibroblasten.

Diagnose:

Die beschriebenen Befunde sind gut mit der Diagnose Akrodermatitis chronica atrophicans vereinbar.

„chronische Borreliose“ oder Post Lyme Disease Syndrome (PLDS)

- Manche glauben, dass diese Beschwerden durch eine persistierende Borrelien-Infektion verursacht werden und vorangegangene Antibiotika-Therapien erfolglos waren...
- Bezieht sich auf alle Beschwerden (inkl. Neurologie und Gelenke) bzw. alle Befindlichkeitsstörungen, die man sich vorstellen kann.
- Selten Autoinflammatorische Phänomene (AB-Therapie-refraktäre Arthritis) oder Psychopathologie...
- Keinerlei Evidenz bzw. kein Effekt von prolongierten Therapien in randomisierten Studien

Warum Kontroverse Borreliose?



Problem:

Borrelien-Serologie

Borrelienserologie I

- **2-TEST-VERFAHREN** ist Standard (ELISA, Immunoblot)
 - Ergebnisse verschiedener Labors sind **NICHT** gut vergleichbar. Mehr als 50 Teste am Markt.
- **KEINE** Befundinterpretation **OHNE** Klinik
 - Serologische Kontrollen unter oder nach Therapie sind **NICHT** indiziert, da sowohl IgM oder IgG Antikörper viele Jahre persistieren können

Borrelienserologie II

- Eine positive Serologie liefert **IM BESTEN FALL** einen Hinweis auf eine irgendwann stattgehabte Exposition (bes. in einem endemischen Gebiet mit hoher Prävalenz) ...und nicht notwendigerweise die Ursache der bestehenden Symptome
- Antikörper reagieren auf bestimmte molekulare Konformationen und **NICHT** auf spezifische Erreger (d.h., es gibt Kreuz-Reaktivitäten mit Epitopen anderer Organismen) = **falsch-positive Befunde!**

To test or not to test? Laboratory support for the diagnosis of Lyme borreliosis: a position paper of ESGBOR, the ESCMID study group for Lyme borreliosis

Testing for antibodies to *Borrelia burgdorferi* to support the diagnosis of suspected Lyme borreliosis.

Clinical suspicion of	Detection of antibodies to <i>B. burgdorferi</i>	Expected sensitivity ^c	Incidence per 100 000 population ^d
Tick bite	Not relevant	Not relevant	High
Erythema migrans	Not recommended	50% (40–61)	10–100
Lyme neuroborreliosis	Specific CSF/serum antibody index	77% (67–85)	<10
Clinical duration <6 weeks			
Lyme neuroborreliosis	Specific CSF/serum antibody index	>99%	
Clinical duration >6 weeks			
Long-lasting Lyme neuroborreliosis >6 months	Specific CSF/serum antibody index	>99%	<1
Lyme carditis	Serum IgG and/or IgM	>80%	<1
Borrelial lymphocytoma	Serum IgG and/or IgM	>80%	<1
Lyme arthritis	Serum IgG	96% (93–100)	<1
Acrodermatitis chronica atrophicans ^a	Serum IgG	98% (84–100)	1
Ocular manifestations ^b	Serum IgG	?	Rare

Borrelien-Geschichten...

- Meine Symptome passen perfekt zu denen im Internet beschriebenen...(Müdigkeit, Ganzkörperschmerz, Kribbeln...)
- Mein Arzt hat gesagt, ich werde die Borrelien nie los...
- Ich nehme schon 6 Monate Antibiotika wegen eines pos. Borreliose-Befundes bei der „Gesundenuntersuchung“
...und die Befunde werden einfach nicht negativ...
...und eigentlich habe ich keine Beschwerden...
- Trotz Antibiotika ist der Titer noch höher als vor der Therapie...darum brauch ich eine Infusionskur...
- Die IgM Antikörper werden nicht negativ, meine Borrelien sind immer aktiv...oder: *Sie kommen immer wieder!*
- Während der AB-Therapie war alles gut, 1 Tag!
nach Absetzen waren die Beschwerden wieder da...

Unorthodox Alternative Therapies Marketed to Treat Lyme Disease

Oxygen	Hyperbaric oxygen Hydrogen peroxide Ozone
Energy and radiation	Ultraviolet light Photon therapy "Cold" lasers Saunas and steam rooms "Rife" therapy (electromagnetic frequency treatments) Magnets
Metal/chelation	Mercury chelation and removal Dimercaptosuccinic acid (DMSA) 2,3-Dimercapto-1-propanesulfonic acid (DMPS) Alpha lipoic acid (ALA) Ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA) Removal of dental amalgam Colloidal silver Bismuth

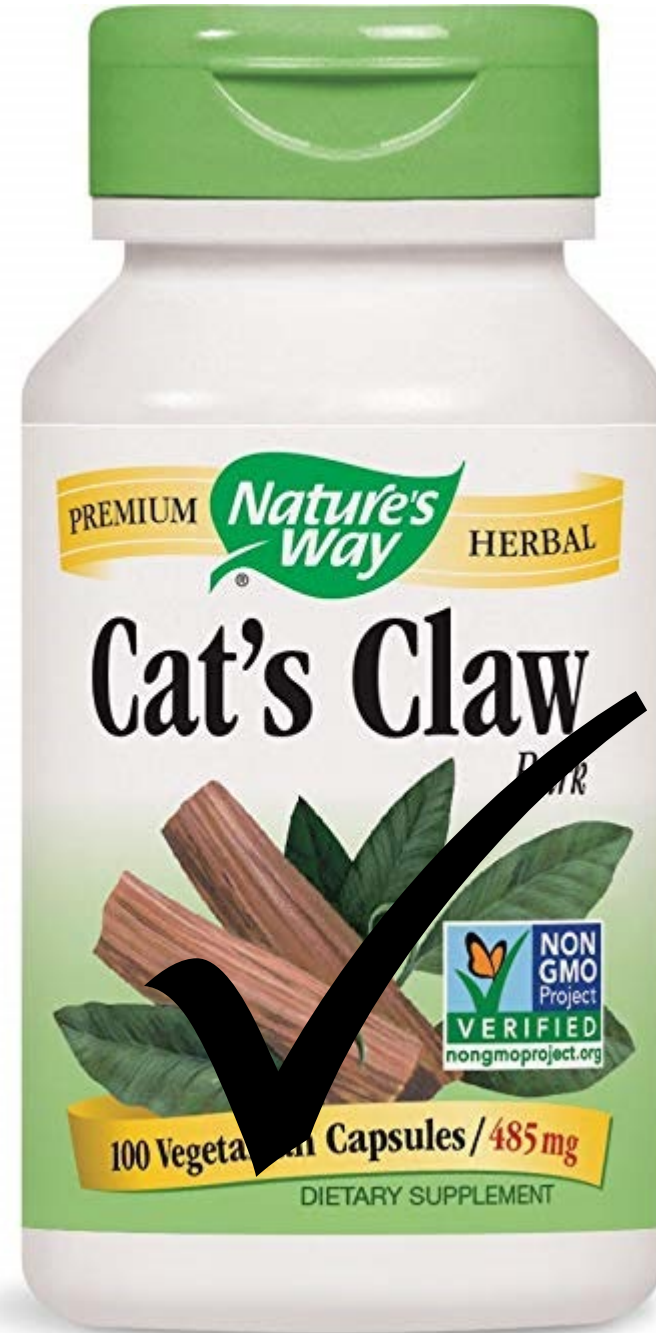
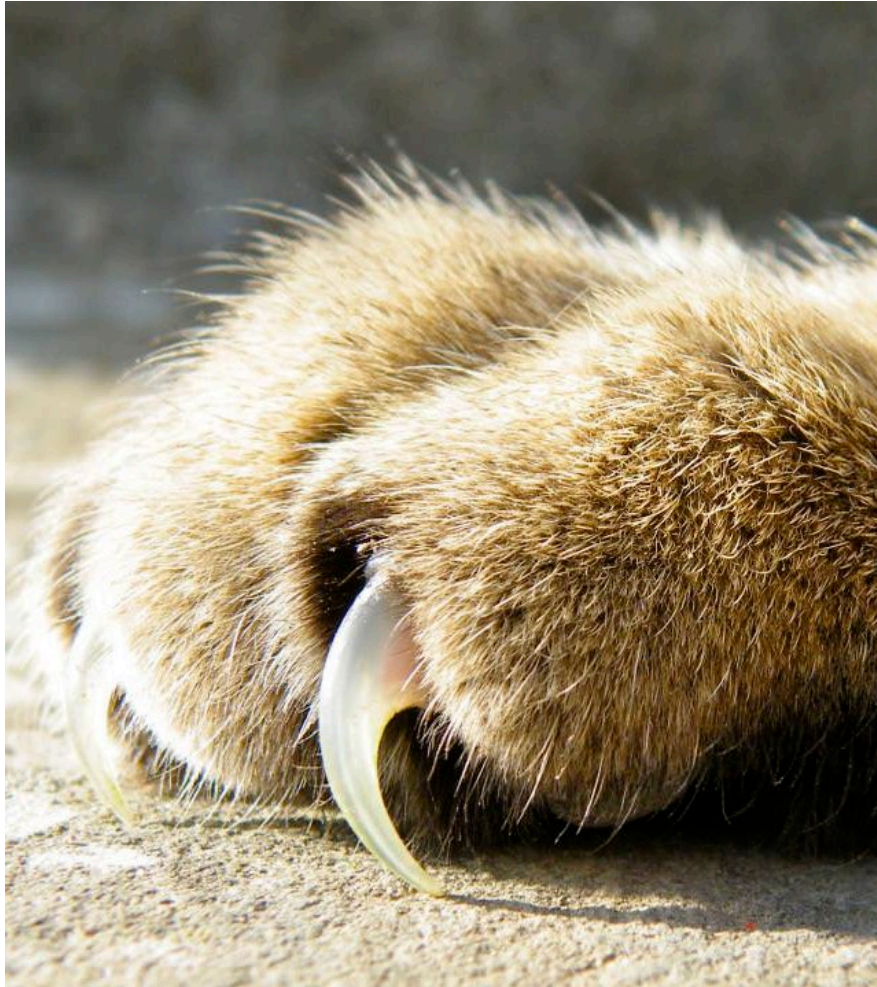
Nutritional supplements

Vitamins C and B12
Herbs
Garlic, cilantro, Chlorella, Sarsaparilla, Andrographis, Turmeric, Olive leaf, Cat's claw
Burnt mugwort (moxibustion)
Glutathione
Fish oil
Magnesium
Salt

Biological and pharmacologic

Urotherapy (urine ingestion)
Enemas
Bee venom
Hormonal therapy
Dihydroepiandrosterone, Pregnenolone, Cortisone, Hydrocortisone
Synthetic thyroid hormone
Lithium orotate
Olmesartan
Cholestyramine
Naltrexone
Sodium chlorite (bleach)
Intravenous immune globulin (IVIG)
Apheresis
Stem cell transplantation

Katzenkralle?



Borrelien-Fazit

- Überwiegend Haut betroffen, selten Komplikationen
- Typische Klinik!
- Diagnostik der Klinik entsprechend
z.B. ECM **keine** Serologie...
- Ohne typische Symptome keine Serologie bitte!
- Keine Manifestation benötigt > 4 Wochen Antibiotika-Therapie
- Erkrankung ist kein Mythos!

Danke!

