

## 22.10 Dauer der intrathekalen Antikörperproduktion

Es existiert nur eine einzige Studie über die Dauer intrathekalen Antikörper bei der Lyme-Borreliose im Spätstadium und zwar die Publikation von Hammers-Berggren et al aus dem Jahre 1993 (1).

Von Tumani et al (2) stammt eine Einzelfallstudie aus dem Jahre 1995. Der Inhalt dieser beiden Publikationen wird im Folgenden epikritisch zusammengefasst.

### Hammers-Berggren et al (1)

Die Studie bezieht sich auf 27 Patienten, die an akuter Lyme-Neuroborreliose erkrankt waren und bei denen in den folgenden Jahren nach antibiotischer Behandlung überprüft wurde, ob und in welchem Ausmaß intrathekale Antikörperproduktion persistierte. Hierzu wurde der Antikörperindex (AI) mittels capture ELISA IgG und IgM ermittelt.

Zu Beginn, d.h. im Stadium der akuten Lyme-Neuroborreliose wiesen alle Patienten eine Pleozytose auf, bei 13/27 waren intrathekale IgM-Antikörper und bei 26/27 intrathekale IgG-Antikörper nachweisbar.

Nach antibiotischer Behandlung besserte sich der Zustand aller Patienten.

Zur Verlaufsbeobachtung des AI erfolgten Kontrolluntersuchungen 11 Monate bis 8 Jahre (im Mittel 1 ½ Jahre) nach der akuten Neuroborreliose. 20/27 Patienten waren geheilt, 7/27 Patienten litten an Krankheitsfolgen. Bei einem Patient ohne Krankheitsfolgen waren IgM AK nachweisbar. 10/20 Patienten ohne Krankheitsfolgen und alle 7 Patienten mit Krankheitsfolgen wiesen einen pathologischen AI auf. Bei allen Patienten mit pathologischem AI bestand keine Pleozytose. Die Autoren schlussfolgern, dass die intrathekale Antikörperproduktion über Jahre nach antibiotischer Behandlung persistieren kann ohne Zeichen einer anhaltenden aktiven Erkrankung.

Bei 21/27 Patienten wurde eine frühe Neuroborreliose und bei 6/27 eine späte Neuroborreliose diagnostiziert. Bei den frühen Neuroborreliososen betrug die Dauer der Symptomatik vor Diagnosestellung zwei Wochen bis elf Monate (Mittel vier Wochen), bei den 6 Patienten mit später Neuroborreliose lag diese Zeitspanne zwischen 2 ½ Monaten und 2 Jahren (Mittel 13,5 Monate).

20 Patienten zeigten nach antibiotischer Behandlung eine komplette Remission und zwar 19 mit vorausgehender früher Neuroborreliose und einer mit vorausgehender später Neuroborreliose. 7 Patienten zeigten eine persistierende Symptomatik und zwar mit früher Neuroborreliose und 5 mit später Neuroborreliose. Die Symptomatik zeigte sich in Form von Fazialisparese, Hemi- oder Paraparese, Reduktion der intellektuellen Kapazität, visuelle Beeinträchtigung oder Ataxie.

Bei der Verlaufskontrolle war bei 9 Patienten eine Erhöhung des Proteins nachweisbar (0,52-0,95 g/l). Bei sämtlichen Patienten lag die Zellzahl im Liquor im Normbereich, bei einem einzigen Patienten lag die Zahl mit 10/ul leicht oberhalb der Norm.

Die Ausgangswerte für Serum und Liquor wurden bei 18 Patienten zu Beginn der antibiotischen Behandlung erhoben, bei den anderen Patienten betrug die zeitlichen Abstände zwischen Beginn der antibiotischen Behandlung und Probenentnahme zwei Wochen, ein Monat bzw. drei Monate.

Die letzte Liquorkontrolle erfolgte 11,5 Monate bis 8 Jahre nach antibiotischer Behandlung (im Mittel ein Jahr und 5 Monate).

Serologische Untersuchungen im Serum: Zu Beginn der antibiotischen Behandlung waren 2/27 Patienten seronegativ, 12/27 IgM positiv, 22/27 IgG positiv, 9/27 IgM und IgG positiv. – Bei 16 Patienten Verlaufsbeobachtung nach durchschnittlich vier Jahren: IgM 0/16, IgG 3/16. Die Abb. 1 zeigt, dass zu Beginn der antibiotischen Behandlung IgG mit einer Ausnahme positiv war, dass im Verlauf bei allen Patienten der IgG Wert absank und dass nach vier Jahren bei etwa 80% noch IgG Antikörper nachweisbar waren.

Intrathekale Antikörper: Entsprechend Einschlusskriterien wiesen sämtliche Patienten zu Beginn der antibiotischen Behandlung intrathekale Antikörper auf. Bei Verlaufsbeobachtung nach durchschnittlich 1 ½ Jahren waren bei 11/27 Patienten keine intrathekalen Antikörper mehr nachweisbar, also in 40% der Fälle. Bei persistierenden intrathekalen Antikörpern zeigte sich in 90% der Fälle ein erheblicher Rückgang und zwar etwa um den Faktor 10.

11 Patienten, die im Verlauf keine intrathekalen Antikörper mehr aufwiesen, wiesen 2/11 neurologische Symptome auf.

Bei persistierenden intrathekalen Antikörpern wiesen 5/15 Patienten neurologische Symptome auf, ein Patient mit Neuroborreliose im Frühstadium und 4 Patienten mit Neuroborreliose im Spätstadium.

Bei der Beurteilung des AI ist die aktuell vorliegende Permeabilität der Blut-Liquor-Schranke zu beachten. Zudem ist denkbar, dass die Antikörperproduktion im Krankheitsverlauf intrathekal stärker ansteigt als im Serum. Entsprechend könnte auch im Krankheitsverlauf die Antikörperproduktion intrathekal höher liegen als im sonstigen Organismus mit der Folge eines relativ hohen AI.

Da in der Studie meistens nur ein Kontrollwert im Krankheitsverlauf bestimmt wurde, kann über die Kinetik der Antikörper im Serum und im Liquor keine Aussage getroffen werden.

Über die Hälfte der untersuchten Patienten zeigten eine Persistenz der intrathekalen IgG Produktion; generell war jedoch eine zeitabhängige Abnahme des AI sichtbar.

Nur 2/12 Patienten hatten bei einer Verlaufsbeobachtung von über zwei Jahren noch IgG Antikörper im Serum, während bei 9/12 dieser Patienten intrathekale IgG Antikörperproduktion nachweisbar war. Die Häufigkeit einer persistierenden intrathekalen Antikörperproduktion scheint also höher zu sein als die Persistenz von Antikörpern im Serum.

Theoretisch könnte die Persistenz der intrathekalen Antikörperproduktion eine andauernde Infektion widerspiegeln. Allerdings waren alle Patienten antibiotisch behandelt worden und wiesen keine Zeichen einer klinischen Verschlechterung oder klinische Rückfälle auf.

Daher ist es wahrscheinlicher, dass es sich um eine anamnestisch persistierende Antikörperantwort handelt (anamnestic remaining antibody response).

Bei Persistenz der intrathekalen Antikörper lagen häufiger klinische Symptome vor als bei den Symptom-freien Patienten. Eine Erklärung wäre die Persistenz von *Borrelia burgdorferi* im ZNS. Ein anderer Grund könnte ein relativ später Beginn der antibiotischen Behandlung sein, mit einer Verzögerung um Monate oder sogar Jahre. Aus der Literatur ist bekannt, dass Patienten mit einer langen Krankheitsdauer eine höhere Produktionsquote intrathekalen Antikörper aufweisen. Es scheint wahrscheinlich, dass eine länger anhaltende Produktion von intrathekalen Antikörpern für längere Zeit persistieren könnte, selbst nachdem die antigene Stimulation (Infektion) unter antibiotischer Behandlung beseitigt wurde.

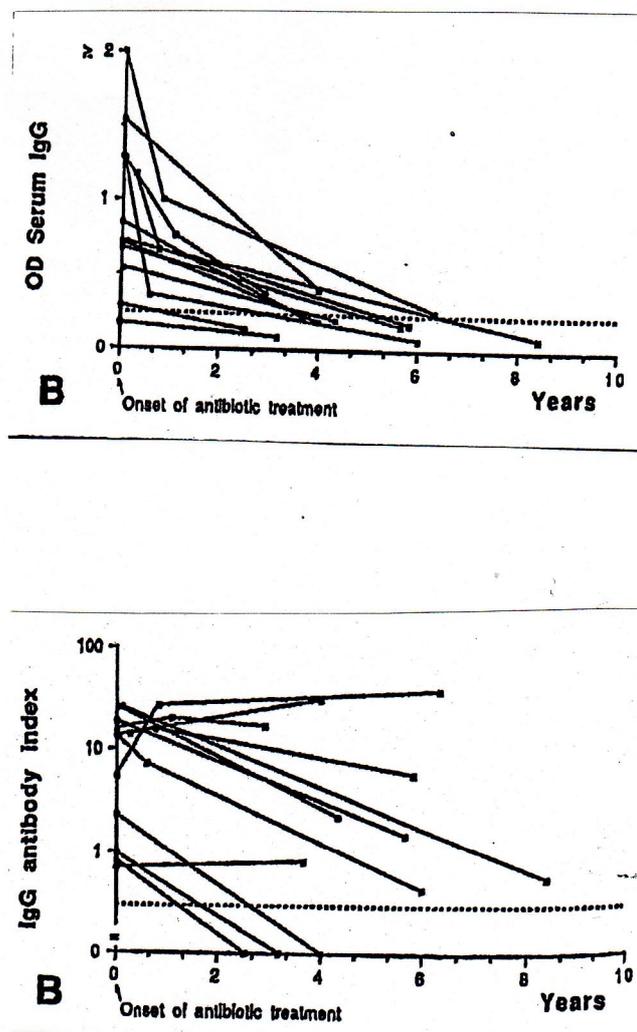
Die Resultate zeigen eine Persistenz intrathekalen Antikörper trotz erfolgreicher antibiotischer Behandlung der Neuroborreliose. Die Bedeutung persistierender intrathekalen Antikörper signalisiert nicht notwendigerweise eine aktive Neuroborreliose oder die Notwendigkeit einer erneuten antibiotischen Behandlung. Ein pathologischer AI muss stets mit den klinischen Daten und mit sonstigen Entzündungszeichen im Liquor abgeglichen werden.

**Anmerkung:** In der Studie wird der cut-off (oberer Normwert) mit 0,5 angegeben, während er laut moderner Literatur 1,5 beträgt. Unter diesem Aspekt wird also die Häufigkeit einer Persistenz der intrathekalen Antikörperproduktion überschätzt.

Es werden zwei Kollektive unterschieden (Verlaufsbeobachtung unter zwei Jahre bzw. über zwei Jahre hinaus). Bei den Kollektiven liegen zeitliche Überschneidungen vor.

Die antibiotische Behandlung erfolgte mit Penicillin oder Doxycyclin. Penicillin ist intrazellulär nicht wirksam und kann somit die Borrelien in den Körperzellen im Stadium III nicht erreichen. Doxycyclin ist nicht liquorgängig, ein relevanter Doxycyclin-Spiegel ist nur denkbar bei Störung der Hirn-Liquor-Schranke im Rahmen einer Meningitis.

**Abb. 1: IgG-Antikörper im Serum und intrathekale IgG-Antikörper nach akuter Lyme-Neuroborreliose und antibiotischer Behandlung**



Bei der Lyme-Neuroborreliose im Stadium III ist denkbar, dass der entzündliche Prozess innerhalb des Hirnparenchyms abläuft. Im Rahmen der Immunreaktion werden dabei intrathekale Antikörper gebildet. Eine Pleozytose bzw. Blut-Liquor-Schrankenstörung setzt jedoch eine Entzündung der Meningen voraus. Die Häufigkeit einer Meningitis bei der Lyme-Neuroborreliose Stadium III ist jedoch wissenschaftlich nicht geklärt. – Bei der LNB III kann sich also die Frage, ob eine persistierende Infektion im Hirnparenchym vorliegt, nicht an Pleozytose und Störung der Blut-Liquor-Schranke orientieren. Vielmehr werden die intrathekalen Antikörper von ZNS-eigenen Immunzellen produziert, der entzündliche Prozess kann innerhalb des Nervenparenchyms ablaufen und die Meningen bleiben unbeteiligt. Diese Konstellation erklärt die intrathekale Antikörpersynthese bei entzündlichen Vorgängen im zentralen Nervensystem, ohne dass im Liquor Entzündungszeichen sichtbar werden. Ein solcher pathophysiologischer Prozess ist vergleichbar dem entzündlichen Krankheitsgeschehen bei der Multiplen Sklerose, bei der trotz entzündlicher Vorgänge im ZNS der Liquor in der Regel unauffällig ist.

Bei Zugrundelegung solcher auf das ZNS-Parenchym begrenzten immunologischen Vorgänge ist also vorstellbar, dass die intrathekale Antikörperproduktion fortbesteht, dass aber die entsprechenden immunologischen Vorgänge bei einer möglichen Persistenz der Infektion nicht so ausgeprägt sein müssen, dass eine neurologische Symptomatik sichtbar wird.

Nach einer akuten Neuroborreliose kann nachfolgend in etwa der Hälfte der Fälle eine intrathekale Antikörperproduktion fortbestehen. Ob dies Ausdruck einer persistierenden *Borrelia burgdorferi*-Infektion ist oder, wie es die Autoren diskutieren, eine „anamnestisch anhaltende Antikörperantwort“ darstellt, ist wissenschaftlich nicht belegt, auch nicht durch die vorliegende Publikation.

#### Tumani et al (2)

Die Arbeit befasst sich mit Parametern der Liquordiagnostik und ihrer Wertigkeit für die Diagnose der Lyme-Neuroborreliose im Frühstadium.

Darüber hinaus enthält die Arbeit eine Einzelfallschilderung über einen 58-jährigen Patienten mit schwerer akuter Neuroborreliose. Nach antibiotischer Behandlung kam es zu einer vollständigen Heilung, dennoch waren 16 Wochen nach Krankheitsbeginn noch intrathekale Antikörper nachweisbar.

### Krüger et al (3)

Verlaufsbeobachtung an 72 Patienten mit Meningoradikulitis und Encephalomyelitis bei LNB. Die Akutkrankheit lag 5-27 Jahre zurück. Die Patienten waren zunächst nicht antibiotisch behandelt worden. Bei der Verlaufsbeobachtung (Nachkontrolle) waren 33 Patienten beschwerdefrei, 23 Patienten hatten mildere Symptome und niedrige positive IgG-Titer. 3/33 der beschwerdefreien und 13/23 der Patienten mit milden bis mittleren Krankheitszuständen (sequelae) wiesen intrathekale Antikörper auf.

### **Literaturverzeichnis**

1. Hammers-Berggren S, Hansen K, Lebech AM, Karlsson M. Borrelia burgdorferi-specific intrathecal antibody production in neuroborreliosis: A follow-up study. Neurology 1993; 43:169-175.
2. Tumani H, Nölker G, Reiber H. Relevance of cerebrospinal fluid variables for early diagnosis of neuroborreliosis. Neurology 1995; 45:1663-1670.
3. Krüger H, Reuss K, Pulz M et al. Meningoradiculitis and encephalomyelitis due to Borrelia burgdorferi: a follow-up study of 72 patients over 27 years. J Neurol 1989; 236:322-328.