

Klinik, Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose

Mit der Entdeckung von *Borrelia burgdorferi* im Jahr 1982 konnten bis dahin ungeklärte Krankheitsbilder aus praktisch allen medizinischen Fachdisziplinen der neuen Entität „Lyme-Borreliose“ zugeordnet und damit auch einer kausalen Therapie zugeführt werden. Aktuell sind fünf *Borrelia burgdorferi* sensu lato Spezies als Ursache dieser in Europa häufigsten durch Zecken übertragenen humanen Infektionskrankheit beschrieben. Die Erkrankung kann vielfältige Symptome an praktisch allen Organ-systemen hervorrufen, insbesondere aber sind Haut, Nervensystem und Gelenke betroffen. Insgesamt gilt die Lyme-Borreliose als überwiegend gut zu diagnostizierende und erfolgreich zu therapierende Erkrankung, wenn entsprechende ärztliche Expertise und Erfahrung vorliegen. Andererseits häufen sich Ängste und Befürchtungen, eine Lyme-Borreliose würde regelhaft eine Vielzahl unspezifischer Beschwerdebilder verursachen, würde viel zu selten diagnostiziert und falsch therapiert. Gerade im Hinblick auf solche auch im Kollegenkreis existierenden Verunsicherungen ist von einem noch erheblichen Forschungs- und Aufklärungsbedarf auszugehen.

Epidemiologie

Entsprechend dem Vorkommen ihrer Vektoren – Schildzecken aus dem *Ixodes (I.) ricinus/I. persulcatus* Komplex – findet sich die Lyme-Borreliose überwiegend zwischen dem 40. und 60. Grad nördlicher Breite. Sie kann durch wenigstens fünf verschiedene Genospezies – *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii*, *Borrelia spielmanii* und *Borrelia bavariensis* – verursacht werden, die alle in Deutschland vorkommen [1]. Die Rate infizierter Zecken liegt zwischen zehn und mehr als 30 Prozent. Zur Häufigkeit der Lyme-Borreliose in Deutschland finden sich unterschiedliche Angaben: basierend auf Abrechnungsdaten einer Krankenkasse etwa 215.000 Neuerkrankungen pro Jahr, ausgehend von einer Studie den Raum Würzburg betreffend



© Sonja Birkelbach – Fotolia.com

geschätzte 60.000 bis 100.000 Neuerkrankungen oder, wenn die länderspezifischen Meldedaten aus den neuen Bundesländern und Berlin zugrunde gelegt werden, 30.000 bis 35.000 Neuerkrankungen [2, 3, 4]. Als Frühmanifestationen fand sich in 89 Prozent der Fälle ein isoliertes Erythema migrans (bei weiteren drei Prozent Erythema migrans in Verbindung mit einer anderen Organmanifestation), bei drei Prozent eine frühe Neuroborreliose, bei zwei Prozent ein Borrelien-Lymphozytom und bei < 1 Prozent eine Karditis. Als späte Erkrankungsformen zeigten sich in fünf Prozent eine Lyme-Arthritis und in ein Prozent eine Acrodermatitis chronica atrophicans. Eine chronische (späte) Neuroborreliose wurde nicht gefunden, was auf die Seltenheit dieser Erkrankung hinweist [3]. Bei etwa fünf bis 25 Prozent der gesunden Erwachsenen lassen sich Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* nachweisen („Durchseuchung“ oder Seroprävalenz), abhängig unter anderem von Alter, Region und Expositionsrisiko.

Manifestationen der Lyme-Borreliose

Bei der Multisystemerkrankung Lyme-Borreliose finden sich insbesondere Erkrankungen der Haut, des Nervensystems und der Gelenke. Unterteilt werden die Erkrankungsformen in früh-lokalisiert (früher: Stadium I), früh-disseminiert (früher: Stadium II) und späte Formen (chronisch, früher: Stadium III) [5]. Die Erkrankung kann mit jeder Manifestation beginnen und gilt – zumindest bei frühen Manifestationen – als effizient zu therapierende Erkrankung mit guter Prognose. Selbst ohne antibiotische Therapie mündet die Lyme-Borreliose nicht schicksalhaft in eine späte Manifestation, sondern heilt häufig aus [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

Das frühe lokalisierte Stadium, das Tage bis Wochen nach dem Zeckenstich auftritt, ist durch das Erythema migrans (Wanderröte)

charakterisiert. Typischerweise bildet sich um die Einstichstelle der Zecke eine randbetonte, schmerzlose Rötung (Erythem) die sich im weiteren Verlauf zentrifugal im Hautniveau ausbreitet (auf ≥ 5 Zentimeter) und hierbei zentral abblassen kann. Begleitend können unspezifische Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen oder leichtes Fieber auftreten [5, 14, 15]. Differenzialdiagnostisch sind insbesondere persistierende Insektenstichreaktion, mitigiertes Erysipel, Hypodermatitis, Atrophodermie, initiale Morphea oder Granuloma anulare abzugrenzen.

Im frühen disseminierten Stadium der Lyme-Borreliose, welches Wochen bis Monate nach dem Zeckenstich auftreten kann, ist in Europa die häufigste klinische Manifestation die Neuroborreliose, überwiegend in Form der lymphozytären Meningoradikulitis Bannwarth (LMR), seltener Meningitis (vor allem Kinder), Enzephalitis, Myelitis. Die LMR bietet in der Regel eine typische klinische Symptomatik, mit nachts betonten, radikulären Schmerzsyndromen und Auftreten von Hirnnervenlähmungen. Bei Hirnnervenbeteiligung können auch die Okulomotoriknerven und selten der Nervus vestibulocochlearis betroffen sein. Auch bei Schädigungen von Hirnnerven ist die Prognose günstig. Ob eine isolierte Schädigung des Nervus vestibulocochlearis im Rahmen einer akuten Borrelioseninfektion vorkommt, ist sehr fraglich. Seltener sind Glieder- und Rumpflähmungen sowie Sensibilitätsstörungen [16, 17, 18, 19]. Der normale klinische Verlauf ist gutartig: Die Symptome verschwinden zumal unter antibiotischer Therapie meist vollständig, zumindest ist aber mit einer deutlichen Besserung der Symptome zu rechnen. Selbst ohne antibiotische Therapie ist in der Mehrzahl der Fälle mit einem Überwinden der Infektion durch das körpereigene Immunsystem zu rechnen [7, 9, 10, 17, 20, 21, 22].

Weitere seltene disseminierte frühe Manifestationsformen in Europa sind multiple Erythema migrans, Borrelien-Lymphozytom, Herzbeteiligung und Augenbeteiligung [3, 5, 13, 14, 15, 23, 24].

Das Spätstadium der Lyme-Borreliose, welches Monate bis Jahre nach dem Stich auftreten kann, beinhaltet insbesondere die Lyme-Arthritis, die Akrodermatitis chronica atrophicans (ACA) und die chronische Neuroborreliose (unter anderem Borrelienenzephalomyelitis).

Die Lyme-Arthritis betrifft ganz überwiegend ein einzelnes oder wenige große Gelenke – überwiegend ein Kniegelenk – mit typischerweise massiver intraartikulärer Schwellung und verläuft typischerweise rezidivierend [5, 25, 26].

Organsystem	Manifestation	Kommentar
Frühe Phase		
Allgemeinsymptome	Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen, subfebrile Temperaturen, Lymphadenitis	Kann ausgeprägt sein, keine respiratorischen oder gastrointestinalen Symptome
Haut	Erythema migrans	Zentrifugal sich ausbreitendes Erythem, zentrale Abblassung typisch, kann fehlen. Häufig noch seronegativ. Multiple Erythema migrans möglich
	Lymphozytom	Selten. Bläulich-rote Knoten oder Plaques vor allem bei Kindern an Ohrfläppchen oder Skrotum, bei Erwachsenen bevorzugt (Peri-)Mamillarregion
Nervensystem	Meningopolyneuritis (Bannwarth-Syndrom), Meningitis, selten Myelitis, Enzephalitis	Radikuläre Schmerzen vor allem nachts (fluktuierend, bohrend, brennend), Hirnnervenparesen (vor allem Fazialisparese), meningitische Symptomatik vor allem bei Kindern
Herz	Myokarditis	Selten. Typisch AV-Block wechselnden Grades, in der Regel restitutio ad integrum
Bewegungsapparat	Passagere Arthralgien, Myalgien	Selten flüchtige Arthritis
Andere	Konjunktivitis, Uveitis anterior und posterior	Selten
	Hepatosplenomegalie, Hepatitis, Splenomegalie	Praktisch nie klinisch relevant
Späte Phase		
Allgemeinsymptome	Wie akute Phase	Meist weniger ausgeprägt
Haut	Akrodermatitis chronica atrophicans	Erst ödematös-infiltrative Schwellung und allmähliche livide Verfärbung, später Hautatrophie mit perivaskulären plasmazellreichen Entzündungsinfiltraten; Ulnarstreifen, juxtaartikulär derbe fibroide Knoten gegebenenfalls Polyneuropathie und Deformationen im Bereich befallener Haut.
Nervensystem	Meningitis, Myelitis, Enzephalitis, Enzephalomyelitis, periphere Neuropathie	Sehr selten, chronischer Verlauf. Meist Myelitis mit Spastik und Ataxie; Enzephalopathie mit kognitiven Störungen und chronische Enzephalomyelitis, periphere Polyneuropathie (PNP) bei ACA, keine isolierte PNP
Herz	Dilatative Kardiomyopathie, ventrikuläre Extrasystolie	Fraglich, Einzelfälle
Bewegungsapparat	Arthritis, Myositis, Bursitis, Enthesitis	Zunächst intermittierende, später persistierende Arthritis, bevorzugt Kniegelenke. Kein Achsenskelettbefall. Myositis selten
Gefäße	Vaskulitis	Selten. Kann zu Ischämien führen

Tabelle 1: Klinische Manifestationen der Lyme-Borreliose.

Die ACA ist durch charakteristische Hautveränderungen (ödematös-infiltratives Initialstadium, dann livide Verfärbung, Atrophie, plastisches Hervortreten der Gefäße) überwiegend an den Extremitäten gekennzeichnet [15, 27, 28].

Die Klinik der chronischen Neuroborreliose kann äußerst mannigfaltig sein und umfasst unter anderem Sensibilitätsstörungen, spastische Extremitätenpareesen, Blasenfehlfunktionen und Hirnnervenausfälle bis hin zu psychischen Störungen und Demenz. Die chronische Neuroborreliose gilt als sehr seltene Erkrankung, bei der praktisch immer gegen *Borrelia burgdorferi* gerichtete hohe Immunglobulin G (IgG)-Antikörperwerte und ein breites Spektrum erkannter Banden im IgG-Immunoblot im Serum nachzuweisen sind [3, 5, 17, 19, 29, 30, 31, 32]. Bei Patienten mit Symptomen über einen Zeitraum von mehr als zwei bis drei Monaten schließt ein negativer IgG-Borrelien-Antikörper-Test aus Serum eine Neuroborreliose praktisch aus [33]. Periphere Polyneuropathien können sich in Assoziation mit einer ACA ausbilden, isoliert sind sie – wenn überhaupt vorhanden – bei europäischen Patienten sehr selten [34].

Diagnostik der Lyme-Borreliose

Der erste Schritt zur Diagnosefindung sind klinische Kriterien, wie in Falldefinitionen ausgearbeitet: Sprechen Anamnese, Symptomatik und Untersuchungsbefund für eine Lyme-Borreliose? Falls ja, sind, mit Ausnahme des typischen Erythema migrans, mikrobiologische und labormedizinische Untersuchungen zur weiteren Substanziierung angezeigt. Für die mikrobiologische Diagnostik stehen Serologie, Anzucht des Erregers und die Polymerase Kettenreaktion (PCR) zur Verfügung (Tabelle 2) [5, 15, 17, 19, 32, 35].

Direktnachweise des Erregers mittels Anzucht (sehr zeitaufwändig, wird nur in wenigen Laboratorien angeboten) und PCR sind, bei gezielter Indikationsstellung, hilfreiche Zusatzverfahren zur Klärung fraglicher Befunde wie beispielsweise atypische Hauterkrankungen, sie sind dagegen nicht als Suchtest zu verwenden. Geeignete Untersuchungsmaterialien sind Liquor, Hautbiopsien und Gelenkpunkate. Bei entsprechender Indikation können auch andere Biopsien, wie zum Beispiel Herzmuskel, sinnvoll sein. Die Sensitivität beider Methoden liegt für

Hautbiopsien bei etwa 50 bis 70 Prozent, für Liquor (frühe Neuroborreliose) bei zehn bis 30 Prozent und für Gelenkpunktat mittels PCR bei 50 bis 70 Prozent. Die wichtigste Indikation für die PCR ist mittlerweile der Nachweis von Erreger-DNA aus Gelenkpunktat bei Verdacht auf Lyme-Arthritis [32, 36, 37].

Die wichtigste mikrobiologische Methode ist der Nachweis *Borrelia burgdorferi*-spezifischer Antikörper. Empfohlen wird eine Stufendiagnostik: Als Suchtest sind sensitive, IgM- und IgG-differenzierende Immunoassays (vor allem ELISA, CLIA) geeignet. Bei reaktivem Ergebnis soll als spezifischer Bestätigungstest ein Immunoblot angeschlossen werden, der, neben der qualitativen Bestätigung, anhand des Immunglobulin- und Bandenmusters auch gewisse Aussagen hinsichtlich des Infektionsstadiums erlaubt [38, 39]. Die Sensitivität des Antikörpernachweises ist abhängig von der Manifestation und Dauer der Erkrankung. Sie beträgt 20 bis >50 Prozent für das Erythema migrans, 70 bis >90 Prozent für frühe disseminierte Manifestationen und >90 bis 100 Prozent für späte Erkrankungen. Für die Diagnose später bzw. chronischer Erkrankungen ist nur

Verdachtsdiagnose	Antikörpernachweis (Serologie)	Sensitivität	Punktat oder Biopsie für PCR/Kultur	Sensitivität
Frühe Manifestationen				
Erythema migrans	Nur bei unklaren Fällen; gegebenenfalls sofort (Nullwert) und Kontrolle*	20 bis > 50 Prozent	Nur wenn atypisch: Biopsie aus verdächtigem Hautareal	50 bis 70 Prozent
Borrelien-Lymphozytom	Obligat. Gegebenenfalls Verlaufskontrolle*	70 bis > 90 Prozent	Gegebenenfalls Biopsie aus verdächtigem Hautareal; auch für Histologie (B- und T-lymphozytäre Infiltrate)	?
Frühe Neuroborreliose (Morbus Bannwarth, Meningitis und andere)	Obligat. Liquor-Serum-Paar vom selben Tag. Nachweis der Antikörperbildung im Liquor in Kombination mit Entzündungszeichen des Liquors. Gegebenenfalls Verlaufskontrolle*	70 bis > 90 Prozent	Liquor. Gegebenenfalls Nachweis des CXCL13 aus Liquor	10 bis 30 Prozent
Späte Manifestationen				
Lyme-Arthritis	Obligat. Hohe IgG-Antikörperwerte und breites Bandenspektrum im IgG-Blot	> 90 bis 100 Prozent	PCR aus Synovia oder Synovialis, Kultur selten positiv. Punktatdiagnostik mit Zellzahl und -art	50 bis 70 Prozent (nur mit PCR)
ACA	Obligat. Hohe IgG-Antikörperwerte und breites Bandenspektrum im IgG-Blot	> 90 bis 100 Prozent	Gegebenenfalls Biopsie aus betroffenem Hautareal; auch für Histologie	50 bis 70 Prozent
Chronische Neuroborreliose	Obligat. Liquor-Serum-Paar vom selben Tag; Nachweis der IgG-Antikörperbildung im Liquor in Kombination mit Entzündungszeichen des Liquors inklusive oligoklonalen Banden)	> 90 bis 100 Prozent	PCR und Kultur aus Liquor typischerweise negativ. Wertigkeit des CXCL13 unklar	

Tabelle 2: Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen. *Mit der Fragestellung: Serokonversion, signifikanter Titeranstieg.

das borrelienspezifische IgG relevant, daher spricht isoliert positives IgM gegen diese Verdachtsdiagnose. Zu betonen ist auch, dass die Serologie im Normalfall nicht für die Therapiekontrolle geeignet ist.

Für die Diagnosesicherung einer Neuroborreliose ist die Liquorpunktion obligat. Typischerweise im Liquor vorhandene Veränderungen beinhalten intrathekale, das heißt im Liquor gebildete borrelienspezifische Antikörper (positiver Liquor/Serum Index), Blut/Liquor Schrankenfunktionsstörung, lymphozytäre Pleozytose (10 bis 1000/µL), erhöhtes Liquor Gesamtprotein (meist >1 g/L) und oligoklonale Banden im Liquor, letzteres vor allem bei chronischer Neuroborreliose [16, 17, 19, 26, 32]. Das Chemokin CXCL13 scheint nach bisherigen Untersuchungen eine hohe diagnostische Sensitivität und Spezifität für die frühe Neuroborreliose zu besitzen und kann als noch experimentelles Verfahren bei unklaren Fällen zur Diagnosefindung beitragen [40, 41, 42]. Die Wertigkeit für die späte Neuroborreliose ist noch unklar.

Bei Verdacht auf Lyme-Arthritis kann die Untersuchung des Gelenkpunktes wichtige differenzialdiagnostische Befunde liefern. Bei Lyme-Arthritis findet sich eine deutliche granulozytäre Pleozytose und der Erregernachweis mittels PCR kann die Diagnosestellung maßgeblich beschleunigen [26].

Derzeit nicht für die Diagnostik empfohlene Verfahren umfassen unter anderem Antigennachweis aus Körperflüssigkeiten, Borreliendirektnachweis aus Patientenmaterialien mittels Dunkelfeld- oder Phasenkontrastmikroskopie, PCR aus Urin, Lymphozytentransformationsteste und Nachweis von Lymphozytensubpopulationen (insbesondere CD57 positive, CD3 negative). Für diese Verfahren liegen noch keine ausreichenden bzw. widersprüchliche klinische Validierungen vor.

Therapie

Die Lyme-Borreliose hat bei leitliniengerechter Therapie eine gute Prognose [15, 17, 19, 43, 44, 45]. Die antibiotische Therapie verkürzt den klinischen Verlauf und verhindert weitere Komplikationen bzw. die Entwicklung später Erkrankungsformen. Eingesetztes Antibiotikum, Applikationsart und Applikationsdauer sind abhängig von der Erkrankungsphase, der klinischen Manifestationsform und dem Alter des Patienten (Tabelle 3). Der Therapieerfolg ist speziell bei schon länger dauernden Erkrankungen erst Wochen bis Monate nach Therapie endgültig zu beurteilen.

Antibiotikum	Erwachsene Dosis/Tag	Kinder Dosis/kg KG/Tag (Anzahl wie bei Erwachsene)	Dauer
Frühe Manifestationen			
Doxycyclin ¹ peroral (p. o.)	2 x 100 mg oder 1 x 200 mg	Ab 9. Lebensjahr 4 mg (max./Tag 200 mg)	14 bis 21 Tage
Amoxicillin p. o.	3 x 500 bis 1.000 mg	50 mg (max./Tag 2 g)	14 bis 21 Tage
Cefuroximaxetil p. o.	2 x 500 mg	30 mg	14 bis 21 Tage
Azithromycin ² p. o.	2 x 250 mg	5 bis 10 mg	10 Tage
Neurologische Beteiligung, schwere Herzbeteiligung			
Ceftriaxon intravenös (i. v.)	1 x 2 g	50 bis 80 mg (max./Tag 2 g)	14 bis 21 Tage
Cefotaxim i. v.	3 x 2 g	150 mg (max./Tag 6 g)	14 bis 21 Tage
Späte Manifestationen³			
Doxycyclin p. o.	2 x 100 mg	Ab 9. Lebensjahr 4 mg (max./Tag 200 mg)	21 bis 30 Tage
Amoxicillin p. o.	3 x 500 bis 1.000 mg	50 mg (max./Tag 2 g)	21 bis 30 Tage
Ceftriaxon i. v.	1 x 2 g	50 bis 80 mg (max./Tag 2 g)	14 bis 21 Tage
Cefotaxim i. v.	3 x 2 g	150 mg (max./Tag 6 g)	14 bis 21 Tage
Penicillin G i. v.	4 x 5 Mio. IE	200.000 bis 500.000 IE	14 bis 21 Tage

Tabelle 3: Therapieempfehlungen bei Lyme-Borreliose.

¹ Bei Erwachsenen auch bei unkomplizierter Neuroborreliose, möglicherweise 300 mg erforderlich; ² bei Unverträglichkeit der anderen Substanzen; ³ bei später Neuroborreliose i. v. Therapie für 14 bis 28 Tage.

Die frühen Manifestationen ohne neurologische Beteiligung werden mit Doxycyclin, Amoxicillin oder Cefuroximaxetil therapiert. Bei Unverträglichkeit kommt auch Azithromycin in Frage. Die frühe Neuroborreliose kann intravenös mit Ceftriaxon, Cefotaxim oder Penicillin G, oral mit Doxycyclin behandelt werden. Späte Formen können oral mit Doxycyclin und Amoxicillin, intravenös mit Ceftriaxon, Cefotaxim oder Penicillin G therapiert werden. Die späte Neuroborreliose wird nur intravenös behandelt, da Erfahrungen zur Wirksamkeit des Doxycyclin bislang nicht vorliegen.

Die Behandlungsdauer liegt zwischen zehn und 30 Tagen. Eine wesentliche Verlängerung ist im Normalfall nicht indiziert und birgt ein hohes Risiko für schwere Nebenwirkungen wie pseudomembranöse Colitis.

Prophylaxe

Neben der Verminderung des Zeckenstichrisikos – Tragen körperbedeckender Kleidung, Meiden zeckendurchsuchter Gebiete, Aufbringen von Repellentien auf Haut und Kleidung – ist das Absuchen des Körpers nach Aufenthalt im Freien und die möglichst frühzeitige Entfernung

einer Zecke entscheidend. Dafür fasst man die Zecke am besten mit einer spitzen Pinzette möglichst dicht über der Haut und zieht sie langsam heraus. Auch kommerziell erhältliche Werkzeuge, wie Zeckenkarte oder Zeckenschlinge, können nach Angabe des Herstellers angewendet werden. Sollten noch Zeckenreste in der Wunde sichtbar sein, handelt es sich um den Stechrüssel der Zecke im Sinne eines intrakutanen Fremdkörpers ohne spezifische Infektionsgefahr.

Das Literaturverzeichnis kann bei den Autoren angefordert oder im Internet unter www.blaek.de (Ärzteblatt/Literaturhinweise) abgerufen werden.

Autoren

Dr. Volker Fingerle, Professor Dr. Dr. phil. Andreas Sing, Nationales Referenzzentrum für Borrelien und Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL),

Dr. Wolfgang Hautmann, Professor Dr. Bernhard Liebl, Professor Dr. Manfred Wildner, LGL, Veterinärstraße 2, 85764 Oberschleißheim