



Lyme-Borreliose

Als Lyme-Borreliose werden die verschiedenen klinischen Manifestationen einer Borrelien-Infektion bezeichnet, die im Verlauf lokalisiert, disseminiert oder persistierend an verschiedenen Organen (Haut, Nervensystem, Herz, Lymphsystem, Gelenke) auftreten können.

Die Lyme-Borreliose ist in Europa und den USA die häufigste von Zecken übertragene Infektionskrankheit des Menschen. Die hauptsächlichsten klinischen Manifestationen sind Erythema chronicum migrans (ECM), Lymphadenitis cutis benigna (Lymphozytom), Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA), die lymphozytäre Meningoradikulitis (LMR) und die Lyme-Arthritis. Letztere wurde zuerst 1975 in der Kleinstadt Lyme in Connecticut, USA, beschrieben. Erreger sind die Spirochäten *Borrelia burgdorferi sensu stricto* sowie *Borrelia garinii* und *Borrelia afzelii* (*B. burgdorferi sensu lato*), die in Europa von der Schildzecke *Ixodes ricinus* (Holzbock) übertragen werden. Für Deutschland, Österreich und die Schweiz wird eine Durchseuchungsrate der Zecken von ca. 5 - 35% angenommen. Mögliche Reservoirs sind Nagetiere, Igel, Rehe, Rot- und Schwarzwild.

Durch die gleiche Zecke wird in Endemiegebieten (u.a. Niederbayern und Schwarzwald in Deutschland, weite Teile Österreichs) auch die Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) übertragen.

Übertragung und Infektionsrisiko:

Die Zeckenaktivität beginnt bei Temperaturen ab 9°C. Wirtssuchende Zecken finden sich von März bis Oktober an bodennahen Pflanzen, z. B. an Spitzen von Grashalmen, krautigen Pflanzen, Buschwerk, Wegrändern, in Parks. Sie kommen nicht auf höheren Sträuchern oder Bäumen sowie in Trockengebieten oder über 2.000 m Höhe vor.

Das Hauptrisiko der Infektion besteht durch den Stich von Zecken-Nymphen, der häufig nicht bemerkt wird. Generell ist beim Stich das Infektionsrisiko relativ gering, wenn die Zecke innerhalb von 24-36 Stunden in toto mechanisch entfernt wird (am besten mit einer Pinzette, keine Verwendung von Öl oder Salben).

Klinik:

Die klinischen Manifestationen der Lyme-Borreliose werden drei Stadien zugeordnet (siehe Tabelle 1):

- Im **Stadium I (lokale Infektion)** tritt Tage bis Wochen nach dem Zeckenstich als Leitsymptom das Erythema chronicum migrans (ECM) auf. Daneben werden Allgemeinsymptome wie Kopfschmerzen oder ein grippaler Infekt beobachtet, am häufigsten zwischen Mai und Juli.
- Nach Wochen bis Monaten kann es zum **Stadium II (frühe Dissemination, Organmanifestation)** kommen. Die häufigste klinische Manifestation ist hier bei Erwachsenen die Meningoradikulitis (LMR). Als Leitsymptome treten das radikuläre Schmerzsyndrom sowie Hirnnervenparesen, auf. Seltener finden sich Extremitäten- und Rumpfparesen oder Sensibilitätsstörungen. Das LMR kommt am häufigsten zwischen Juli und September vor. Dem Stadium II werden daneben als typische Erscheinungen die Lymphadenitis cutis benigna (Lymphozytom), die Lyme-Karditis sowie die seltene Ophthalmo-Borreliose zugerechnet. Bei Kindern stehen die Fazialisparese und meningitische, gelegentlich auch enzephalitische Verläufe im Vordergrund.

- **Das Stadium III (chronische Organmanifestation)** zeigt aufgrund sehr langer Inkubationszeiten von Monaten bis Jahren keine saisonalen Häufigkeiten. Als Manifestationen sind die Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) und die vor allem in den USA häufige Lyme-Arthritis anzusehen. Sehr selten wird in diesem Stadium eine chronische Enzephalomyelitis beobachtet, die zu zentralnervösen Symptomen mit Para- und Tetraparesen führt.

Serodiagnostik:

Zur Feststellung einer Infektion nach Zeckenstich bzw. zum Ausschluss einer klinischen Verdachtsdiagnose wird die IgG- und IgM-Antikörperbestimmung gegen Borrelien mittels **ELISA** durchgeführt. Bei positivem Testausfall bestätigt der **Immunoblot-Test** die Reaktivität der IgG- und IgM-Antikörper gegen die nach ihrem Molekulargewicht (in kDa, kiloDalton) aufgetrennten spezifischen und unspezifischen Borrelienproteine. Diese Antikörperreaktionen bzw. Banden lassen sich prinzipiell auch frühen oder späten Phasen der Infektion zuordnen.

Da der serologische Befund vom Stadium der Infektion, der Dauer und Schwere der Symptome und einer eventuell vorausgegangenen Antibiotikatherapie abhängig ist, sind für eine aussagekräftige Interpretation folgende anamnestischen Angaben von besonderer Bedeutung:

- Zeitpunkt eines Zeckenstiches - falls ein solcher bemerkt wurde
- Erkrankungsbeginn und Symptome
- Bisherige Therapie / frühere Infektionen

Aufgrund fehlender Diagnostika-Standardisierung, hauptsächlich bedingt durch die Verwendung unterschiedlicher Antigen-Präparationen, kann es vor allem im grenzwertigen/schwach positiven Bereich zu diskrepanten Befunden zwischen den Tests verschiedener Hersteller kommen.

Antikörperentwicklung:

IgM-Antikörper können ca. 3 Wochen nach Zeckenstich im **Stadium I** und in der Frühphase des **Stadiums II** auftreten. **IgG**-Antikörper lassen sich in diesen Stadien ebenfalls oft nachweisen, können aber auch fehlen oder bisweilen vor den **IgM**-Antikörpern auftreten. Im Immunoblot finden sich vor allem Antikörper gegen das sehr spezifische Osp C (25 kDa) und das unspezifische Flagellin (41 kDa), aber auch gegen die spezifischen p39 (BmpA, 39 kDa)-Proteine. (**Osp** = Outer surface protein; **Bmp** = Borrelia membran protein). Des Weiteren treten auch hochspezifische Antikörper gegen das in vivo exprimierte Oberflächenprotein **VlsE** auf (variable major protein like sequence, Expressed), die lange persistieren.

Das ECM kann seronegativ verlaufen. Es lassen sich nur in 30 - 50 % der Fälle Antikörper nachweisen. Auch in der Frühphase der Neuroborreliose, wie z.B. der Fazialisparese bei Kindern, kann der Antikörpernachweis im Serum oft noch negativ bei einem bereits positiven Nachweis im Liquor ausfallen.

Bei länger andauernden Infektionen und Spätmanifestationen (**Stadium III**) ist der **IgG**-Antikörpernachweis in aller



Regel positiv. Im Immunoblot können als **Spätmarker** IgG-Antikörper gegen die spezifischen Borrelienantigene p14 (18 kDa), DbpA (21 kDa), Osp B (34 kDa), p58 (58kDa) und p83/100 (83 kDa) auftreten.

Erhöhte IgG-Titer im Serum ohne IgM-Antikörper-Nachweis sind entweder Folge einer Infektion ohne IgM-Antikörperbildung, Folge eines Spätstadiums oder aber Antikörperresiduen nach länger zurückliegender Infektion. Häufig lassen sich jedoch auch bei Spätstadien noch IgM-Antikörper nachweisen, da diese bei Borrelien-Infektionen z.T. über Jahre persistieren können. Ein Rückschluss auf die Aktivität einer Infektion oder einen Therapieerfolg ist damit nicht gegeben. Prinzipiell ist eine erneute Infektion auch bei bereits vorbestehenden Antikörpern früherer Infektionen möglich.

Isoliert positive IgM-Reaktionen im Serum können auch falsch positiv sein und z. B. bei Patienten mit Lues, Autoimmunkrankheiten (besonders bei Vorhandensein eines Rheumafaktors) und verschiedenen akuten viralen Erkrankungen (z. B. EBV) durch Mitreaktion bedingt sein.

Die exakte Diagnose einer **Neuroborreliose** unabhängig von der Manifestationsform ist allein durch die Bestimmung der Antikörper im Serum nicht möglich. Sie erfordert den Nachweis einer spezifischen intrathekalen Antikörpersynthese im ZNS durch Untersuchung eines Liquor-Serum-Paares.

Direktnachweis:

Da Borrelien wie andere Spirochäten zu den schwer kultivierbaren Mikroorganismen gehören, ist ein kultureller Nachweis oft sehr langwierig. So lassen sich nur in 50 % der Fälle von ECM Borrelien aus der Haut kulturell anzüchten, aus dem Liquor bei früher Neuroborreliose nur in 10 - 30% der Infektionen (Wilske 2007).

Als geeignete diagnostische Ergänzung kann sich die Polymerase-Kettenreaktion (**PCR**) zum Nachweis von *B. burgdorferi*-DNA aus einer Hautstanze des betroffenen Randbereiches im Falle eines Erythema chronicum migrans, in Gelenkpunktaten bei Arthritis und mit geringer Sensitivität im Liquor bei neurologischen Befunden erweisen. Die Untersuchung der **Zecke** auf Borrelienneubefall mittels der PCR scheint weniger sinnvoll, da die Borrelien erst zum Ende der Blutmahlzeit der Zecke übertragen werden. Außerdem ist wegen technischer Probleme der Zeckenaufarbeitung in der Routinediagnostik auch ein negatives Ergebnis nicht zweifelsfrei.

Die Wertigkeit eines Borrelien-DNA-Nachweises im **Urin** oder **EDTA-Blut** ist umstritten. Ebenso erlaubt der aufwendige und nicht standardisierte Lymphozyten-Transformationstest (LTT) meist keine Aussage über die Aktivität einer Borreliose.

Therapie:

Eine therapeutische Indikation ist in jedem Falle einer symptomatischen Infektion gegeben.

In den Frühstadien sowie bei Hautmanifestationen werden allgemein orale Tetracyclingaben empfohlen, wobei **Doxycyclin** zu höheren Antibiotikaspiegeln führt und besser verträglich ist als andere Tetrazykline. Bei der Behandlung von Kindern hat sich auch **Amoxicillin** bewährt. Manifestationen fortgeschrittener Stadien sollten parenteral behandelt werden (siehe Tabelle 2). Mit **Ceftriaxon** wurden dabei bisher die besten Erfolge erzielt, da sie die Blut-Liquor-Schranke besser passieren als z.B. das ebenfalls parenteral eingesetzte Penicillin G. Eine vorübergehende Besserung unter **Doxycyclin** bei der Therapie einer vermeintlichen Lyme-Arthritis kann auch auf einer entzündungshemmenden Wirkung dieses Medikamentes beruhen.

Auch unter Antibiotikabehandlung und nach einer klinisch erfolgreichen Therapie verändern sich die Antikörpertiter gegen Borrelien ggf. nur geringfügig oder gar nicht, sie können auch über Jahre auf einem erhöhten Niveau erhalten bleiben. Dies gilt sowohl für IgG- als auch für IgM-Antikörper. Entscheidend für die Beurteilung der Effizienz einer Therapie ist in allererster Linie die Verbesserung des klinischen Bildes. Serologische Kontrollen erlauben in vielen Fällen auf Grund der Antikörperkonstellation und der angesprochenen ausgeprägten Persistenz der Antikörper keine Beurteilung.

Schwangerschaft und Borrelien-Infektion:

Gesicherte pränatale Borrelieninfektionen bzw. kindliche Auffälligkeiten bei einer Infektion der Mutter in der Schwangerschaft sind dokumentiert, aber relativ selten. Intrauterine Übertragungen werden jedoch insbesondere nach früher und hoch dosierter Antibiose als wenig wahrscheinlich eingeschätzt, so dass weitere Konsequenzen nicht erwogen werden. Eine Therapie wird aber dringend empfohlen. In der Schwangerschaft wird bei Zeckenstich nach später Entfernung der Zecke (36 Stunden und länger) prophylaktisch die Gabe von **Amoxicillin** diskutiert.

Literatur:

1. Satz N: Klinik der Lyme-Borreliose. 2. Aufl. 2002. Verlag Hans Huber Bern. ISBN 3-456-83430-6
2. Fingerle V, Wilske B: Mikrobiologische Diagnostik der Lyme-Borreliose. J. Lab Med 2007; 31 (3): 141-148;
3. Feder HM et al.: A Critical Appraisal of "Chronic Lyme Disease". Review Article. N Engl J Med 2007; 357: 1422-30
4. Hofmann H: Lyme-Borreliose erkannt? MMW-Fortschr. Med. 22 (2002) 23-33
5. Lyme-Borreliose. RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten - Merkblätter für Ärzte. Aktualisiert April 2007. www.rki.de

Ansprechpartner:

Herr Dr. Schnaith
Tel.: 0851 /95 93-00

MVZ Dr. Schubach und Kollegen
Wörth 15
94034 Passau



Laborinformation

Tabelle 1: Klinische Manifestation bei Lyme-Borreliose

(Nach Wilske 2000)

Stadium	Inkubationszeit	Klinische Manifestationen			
		Haut	Nervensystem	Gelenke	Sonstiges
Stadium I	Tage bis Wochen	Erythema chronicum migrans (ECM)	Meningismus	Arthralgien	Fieber Myalgien Kopfschmerzen Hepatomegalie Spleno-megalie Lymphadenopathie
Stadium II	Wochen bis Monate	Lymphadenosis cutis benigna (disseminiertes Lymphozytom)	Meningoradikulitis Fazialisparese Meningoenzephalitis Myelitis	Arthralgien	(Peri)Karditis Myalgien; selten: Ophthalmo-Borreliose (Chorioretinitis, Neuritis N.optica, Iritis, Uveitis)
Stadium III	Monate bis Jahre	Acrodermatitis chronicum atrophicans (ACA)	Enzephalomyelitis Polyneuropathie	Arthritis Arthropathie	

Tabelle 2: Derzeitige Therapieempfehlungen bei Borrelien-Infektionen

	Stadien der Erkrankung	Antibiotikum	Dosis/Tag für Erwachsene und Kinder ab 10 Jahre		Dosis/kg KG/Tag für Kinder unter 10 Jahre	
Frühe Lyme-Borreliose	Stadium I ECM	Doxycyclin	2 x 100 mg	p.o. 14 Tage		
		Kontraindikation:	Schwangerschaft und		Kinder unter 10 Jahre	
		Amoxicillin	3 x 1 g	p.o. 14 Tage	3 x 10 mg/kg	p.o. 14 Tage
		Kontraindikation:	Penicillin-Allergie			
		Cefuroximaxetil	2 x 500 mg	p.o. 14 Tage	2 x 15 mg/kg	p.o. 12-18 Tage
		Ceftriaxon (z. B. Rocephin)	1 x 2 g	i.v. 7-14 Tage	60 mg/kg	i.v. 14 Tage
		Kontraindikation:	Cephalosporin-Allergie			
		Roxithromycin	2 x 150 mg	p.o. 14 Tage		
		Azithromycin	1 x 500 mg	p.o. 6 Tage	5 – 10 mg/kg	p.o. 6 Tage
Frühe L.-Borrel.	Stadium II neurologisch cardial okulär	Ceftriaxon	1 x 2 g	i.v. 14-21 Tage	80 mg/kg	i.v. 14-21 Tage
		Cefotaxim (z.B. Claforan)	3 x 2 g	i.v. 14-21 Tage	3 x 30 mg/kg	i.v. 14-21 Tage
		Doxycyclin	2 x 100 mg	p.o. 14-21 Tage		----
		Amoxicillin	3 x 1 g	p.o. 14-21 Tage	3 x 20 mg/kg	p.o. 14-21 Tage
Späte L.-Borrel.	Stadium III Arthritis ACA neurologisch	Ceftriaxon	1 x 2 g	i.v. 21 Tage	80 mg/kg	i.v. 21 Tage
		Cefotaxim	3 x 2 g	i.v. 21 Tage		----
		Doxycyclin	2 x 100 mg	p.o. 21 Tage		----
		Penicillin G	4 x 5 Mill.E.	i.v. 14 – 21 Tage		----
Schwangerschaft	Stadium I	Amoxicillin	3 x 500 mg	p.o. 14 Tage	Hinweis: Die vorliegenden Empfehlungen sind dem derzeitigen Wissensstand entsprechend erarbeitet worden. Dies enthebt den Benutzer nicht von seiner Verpflichtung, sich anhand der Beipack-zettel der zu verordnenden Präparate zu informieren und die Verordnungs-Verantwortung in eigener Verantwortung zu bestimmen.	
	Stadium II	Ceftriaxon	1 x 2 g	i.v. 21 Tage		
	Stadium III	Ceftriaxon	1 x 2 g	i.v. 21 Tage		