

H.-W. M. Breuer

Diagnostik von Lyme-Borreliose und FSME

St. Carolus-Krankenhaus
Görlitz,
Abteilung für Innere Medizin

Einleitung

Die Lyme-Borreliose und FSME sind in unseren Breiten die wichtigsten von Zecken übertragenen Erkrankungen. Zecken gehören zur Klasse der Spinnentiere und zur Ordnung der Milben. Der gemeine Holzbock (*Ixodes ricinus*) wird der Familie der Schildzecken zugeordnet und ist der wichtigste Vektor für die Übertragung der Lyme-Borreliose und FSME.

Zecken haben einen 2 - 3 Jahre dauernden Lebenszyklus. Aus einem Ei (etwa 1.000 - 3.000 werden in der oberen Bodenschicht durch erwachsene Zecken abgelegt) entwickelt sich eine sechsbeinige Larve (ca. 0,5 mm lang), hieraus eine Nymphe (spätes Larvenstadium, 1 - 2 mm, 8 Beine) und schließlich die erwachsene Zecke (Adulte, 2 - 3 mm, 8 Beine, Abb. 1).

In allen Entwicklungsstadien können Zecken infiziert sein und Borrelien (Lyme-Borreliose) bzw. Viren (FSME) beim Saugakt übertragen. In jedem Entwicklungsstadium saugt die Zecke nur einmal. Aufgrund des sehr milden Winters 1997/98 fanden sich in Sachsen/Oberlausitz saugende Nymphen bereits Ende Februar, normalerweise findet die erste Blutmahlzeit der Larven und Nymphen im Frühjahr statt, bei adulten Tieren im späten Herbst. Zecken verbringen ihre Wartezeit vor einer Blutmahlzeit vorwiegend auf Grashalmen, Farnkräutern oder auf der Unterseite von Blättern und Büschen. Der Abstand vom Boden beträgt bei Larven ca. 30 cm, bei Nymphen ca. 1 m und bei adulten Zecken ca. 1,50 m. Daher sind Zecken insbesondere für jene Menschen gefährlich, die sich abseits von normalen Waldwegen bewegen (Jäger, Pilzsucher usw.). Mechanische (Erschütterungen), thermische (Körperwärme), chemische (Körpergeruch) Reize und auch Kohlendioxid wirken anlockend für Zecken. Zecken haben verschiedene Sinnesorgane zur Wahrnehmung der aufgeführten Reize, wobei das Tarsalorgan (Hallersches Organ) am Fuße des ersten Beinpaars am bedeutsamsten ist. Das Extrembeispiel einer passiv lauerrnden Zecke ohne Wirtsspezifität ist *Ixodes ricinus*. Die Wartezeit auf ein „Opfer“ kann mehrere Monate dauern (17). Angelockte Zecken lassen sich von ihren Warteplätzen herunterfallen und suchen, wenn sie den Wirt gefunden haben, feuchtwar-



Abbildung 1: Raster-Elektronenmikroskopische Aufnahme einer Zecke der Gattung „*Ixodes ricinus*“ (gemeiner Holzbock) im Adult-Stadium (Größe 2 mm)

me Körperstellen auf. Sie durchschneiden mit ihrem gezähnten Mundwerkzeug (Hypostom) die Haut (Abb. 2). Dieser Vorgang ist schmerzlos, da das einfließende Speichelsekret anästhesierend wirkt. Die



Abbildung 2: In die Haut penetrierende Zecke

Borrelien sind in dem Mitteldarm der infizierten Zecken zu finden. Bei einer Blutmahlzeit penetrieren sie durch die Darmmucosa und werden nach Aufnahme in den Zeckenspeichel in den Wirt eingebracht (14). Die Transmission der Borrelien ist sehr zeitabhängig, nur ca. 5 % der infizierten Zecken übertragen die Borrelien innerhalb von 24 Stunden Saugzeit, ca. 50 % nach einer Saugzeit von 2 Tagen. Eine grobe Abschätzung der Saugzeit ist durch die Beurteilung der Transparenz des Hinterleibs der Zecke möglich. Nach 24 Stunden sind die undurchsichtigen Darmdivertikel noch erkennbar, nach 48 Stunden ist der Hinterleib der Zecke fast rund geformt und die Divertikel sind nur noch leicht durchscheinend. Nach 4 Tagen ist der Hinterleib undurchsichtig; die Bakterien einer infizierten Zecke sind dann mit hoher Wahrscheinlichkeit übertragen (11, 15). Die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung ist aufgrund der Infektionsprävalenz der Zecken in Deutschland (Larven ca. 1 %, Nymphen ca. 20 %, Adulte ca. 15 %) am höchsten durch Nymphen, da sie kleiner sind und erst nach längerer Saugzeit erkannt werden (10).

Lyme-Borreliose

Aufgrund des in den 70er Jahren gehäuft beobachteten Auftretens von Arthritiden in dem Ort Lyme (Connecticut) wurde der Krankheitsbegriff Lyme Arthritis geprägt. 1982 wies W. Burgdorfer in Zecken Bakterien nach und konnte zeigen, daß durch die Infektion von Kaninchen mit diesen Bakterien (Gattung Borrelien) eine Lyme Arthritis hervorgerufen werden konnte. 1984 wurde das Bakterium *Borrelia burgdorferi* genannt und 1985 die Krankheitsbezeichnung Lyme-Borreliose eingeführt. Borrelien gehören zur Ordnung der Spirochäten, haben weniger Windungen und sind deutlich dicker als Treponemen und Leptospiren. Es wird eine Aufteilung von *Borrelia burgdorferi* in 3 verschiedene Spezies beschrieben. Als Oberbegriff wird *Borrelia burgdorferi sensu lato* vorgeschlagen. Die 3 Spezies sind *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia garinii* und *Borrelia afzelii* (20). Im Gegensatz zur FSME weist die Lyme Borreliose in Deutschland keine regionale Beschränkung auf. Es kann davon ausgegangen werden, daß mehr als 10.000 Borrelieninfektionen pro Jahr in ganz Deutschland vorkommen, wohingegen nur eine jährliche Anzahl an FSME-Erkrankungen von ca. 300, die fast ausschließlich in den Naturherdgebieten Baden-Württembergs und Bayerns auftreten, beobachtet wird.

Diagnose

Die Diagnose erfolgt in erster Linie durch den charakteristischen Krankheitsverlauf. Im Frühstadium der Erkrankung sind Labortests oft nicht ausreichend empfindlich, da Antikörper gegen die Borrelien in der Regel erst nach 2 - 4 Wochen auftreten. Eine mikrobiologische Diagnostik ist bei alleiniger Zeckenstichanamnese ohne klinische Symptomatik nicht indiziert (18). Enzymimmuntests oder Immunfluoreszenztests dienen zum Screening und Immunoblots zur Differenzierung positiver oder grenzwertiger Befunde. Die Borreliose-Labor Diagnostik ist z. Z. nicht ausreichend standardisiert und es kann zu falschen negativen als auch falschen positiven Resultaten kommen (16). Während ein fehlender Nachweis von IgM-Antikörpern eine Infektion im Frühstadium nicht ausschließt, sind negative IgG-Antikörper

im Spätstadium der Lyme-Borreliose die Ausnahme und sollten zur Überprüfung der Diagnose Anlaß geben. Auf der anderen Seite entsprechen positive IgG-Befunde ohne Krankheitssymptomatik einem Durchseuchungstiter und sind keine Indikation zur Therapie. IgM-Antikörper können auch bei erfolgreicher Therapie über Monate bis Jahre persistieren (18). Der direkte Nachweis von Borrelien DNA-Sequenzen ist mittels PCR (polymerase chain reaction) möglich. Eine hohe Sensitivität ist gegeben; eine Therapieindikation der Erkrankung besteht jedoch nur bei einer für eine Lyme-Borreliose entsprechenden Symptomatik. Es handelt sich bei der PCR nicht um eine Routine-methode in der Diagnostik der Lyme-Borreliose. Sie sollte nur in Speziallaboratorien erfolgen, in dem die intrastrukturellen Voraussetzungen gegeben sind (DIN 58 967) und in denen das befundende Personal mit den Grenzen des Borrelien PCR vertraut ist (18). Prinzipiell ist auch der Borreliennachweis in Biopsiematerial möglich. Wegen der geringen Keimzahl ist die Kultur jedoch sehr aufwendig und schwierig. Bei Analyse von Gelenkpunktaten der Lyme Arthritis scheint die PCR der Kultur überlegen zu sein (12).

Für die Übertragung der Borrelien sind hauptsächlich Zecken ursächlich. Auffallend ist allerdings, daß nur die Hälfte der von der Lyme Borreliose Betroffenen sich an einen Zeckenstich erinnern kann, andererseits jedoch davon ausgegangen wird, daß die Borrelienübertragung in der Regel mindestens 1 - 2 Tage Saugzeit der Zecken voraussetzt. Einzelne Fallberichte deuten darauf hin, daß eine Übertragung auch durch Stechmücken, Fliegen und Läuse - in der Regel allerdings nicht in Mitteleuropa - möglich ist (17).

Stadium I - Erythema migrans

Nachdem die Borrelien in die Haut eindringen sind, vermehren sie sich und bei ca. 50 % der infizierten Patienten tritt ein Erythema migrans auf (6). Es handelt sich bei der initialen Hauterscheinung um einen bis zu 30 Tage nach dem Zeckenstich entstehenden Fleck oder um ein Knötchen im Bereich der Saugstelle. Längere Zeitintervalle zwischen der ersten Hauterscheinung und dem Zeckenstich sind gelegentlich möglich. In der Regel sind die Haut-

veränderungen schmerzlos, sie können jedoch auch erwärmt sein und jucken. Typisch ist, daß sich die Rötung über mindestens 5 cm erstreckt und von der Mitte her eine Abblassung einsetzt. Gelegentlich entwickelt sich an der Stelle der zentralen Abblassung ein kleines Knötchen oder es kommt zu einer dunkelblauen Verfärbung



Abbildung 3: Erythema migrans

des Zentrums (Abb. 3). Bei etwa 5 - 10 % der Patienten zeigen sich an mehreren Lokalisationen entsprechende Hautveränderungen. Kreisförmige Rötungen und Schwellungen, die bereits wenige Stunden nach dem Zeckenstich auftreten, sind lediglich eine unspezifische Hautreaktion (3). Das Erythema migrans wird in der Regel von grippeähnlichen Erscheinungen begleitet. Die typischen Hautveränderungen können mehrere Monate bestehen bleiben, meist verschwinden sie jedoch auch bei unbehandelten Patienten nach wenigen Wochen. Bei manchen Patienten stehen unspezifische Allgemeinerscheinungen wie Fieber, Kopfschmerzen, Müdigkeit-, Muskel- und Gelenkschmerzen im Vordergrund und erst das bei sorgfältiger Ganzkörperuntersuchung erkennbare Erythema migrans ist hinweisend auf die Erkrankungsursache.

Kasuistik:

Eine 46jährige Patientin wurde zur Abklärung wechselnd ausgeprägter muskulärer Schmerzen, insbesondere im Nackenbereich, die seit einigen Tagen bestehen würden, eingewiesen. Bei der klinischen Untersuchung fand sich lediglich ein ca. 6 cm im Durchmesser messendes,

kreisförmiges Erythem am linken Oberarm. Ein Zeckenstich war nicht Erinnerungswürdig. Die Röntgendiagnostik des Thorax, die elektrokardiographische Diagnostik und die Farbdopplerechokardiographie ergaben keine pathologischen Befunde. Normalwerte für BSG, Differentialblutbild und Transaminasen. Der Borrelien-IgM-Titer war erhöht, im Western-Blot-IgM fand sich im Bereich 49/41kD eine Bande.

Unter der Diagnose einer Lyme-Borreliose, Stadium I, wurde eine Therapie mit 2 x 100 mg Doxycyclin eingeleitet. Die Beschwerden der Patientin besserten sich und das Erythem bildete sich innerhalb weniger Wochen zurück.

Seltener als das Erythema migrans ist das Borrelienlymphozytom. Es tritt meist als solitärer, livid-bräunlicher, weicher bis prall elastischer Knoten im Bereich des Ohrläppchens, Brustwarze oder Skrotalhaut auf. Gleichzeitig ist eine regionale Lymphadenopathie möglich (5). Die Inkubationszeit kann einige Wochen dauern, gelegentlich wurden auch Intervalle bis zu 10 Monaten beobachtet (1).

Stadium II (Meningopolyneuritis, Karditis)

Eine neurologische Symptomatik tritt bei 15 % der Patienten auf (4). Die häufigste neurologische Manifestation ist die Meningopolyneuritis Bannwarth etwa 1 - 4 Monate nach Zeckenstich. Typischerweise finden sich im Bereich des vorangegangenen Zeckenstichs radikuläre Schmerzen

mit brennendem, ziehendem oder reißendem Charakter. Sensible (30 %) und/oder motorische Ausfälle (70 - 80 %) im Sinne einer Radikuloneuritis können auftreten. Bauchwandpareesen als Ausdruck einer thorakoabdominalen Radikuloneuritis werden häufig verkannt, insbesondere, wenn sie als Hauptmanifestation des Stadiums II auftreten (13). Zur klassischen Trias gehören weiter die kraniale Neuritis sowie eine Meningitis, die klinisch häufig nur diskret ist. Im Liquor finden sich im typischen Fall eine lymphoplasmazelluläre Pleozytose bis ca. 3.000/3 Zellen und eine Eiweißerhöhung bis 800 mg/dl. Zum Nachweis einer intrathekalen Antikörperproduktion ist die Untersuchung eines Liquor/Serumpaars erforderlich, das wegen möglicher Veränderungen der Blutliquorschranke im Krankheitsverlauf vom selben Tag sein soll. Hierzu werden erregerspezifische Antikörpertiter in Beziehung zu Albumin oder einem anderen, nicht intrathekal gebildeten Antikörper gesetzt (5, 20).

Eine kardiale Beteiligung findet sich in 4 bis 10 % der Fälle und äußert sich hauptsächlich in Form von AV-Blockierungen (19). Da die AV-Blockierung inkonstant auftreten kann, ist eine 24-h-EKG-Registrierung sinnvoll.

Rheumatische Symptome, wie wandernde Gelenkschmerzen, Gelenkschwellungen, Muskelschmerzen, die jeweils nur kurzdauernd sind, können bereits im Stadium II auftreten. Selten sind auch eine Iridozyklitis, eine Keratitis oder auch eine Opticusneuritis. Ein transitorischer Anstieg

der Transaminasen, vergleichbar mit einer akuten Hepatitis, gehört ebenfalls zu den seltenen Komplikationen der Lyme-Borreliose (3).

Stadium III (Enzephalomyelitis, Lyme-Arthritis, Akrodermatitis chronica atrophicans)

IgG-Antikörper sind in diesem Stadium fast immer vorhanden. Die häufigste Manifestation stellt die Lyme-Arthritis dar. Diese kann monoartikulär oder oligoartikulär, chronisch oder intermittierend verlaufen. Sie tritt in etwa 60 % der unbehandelten Patienten mit Erythema migrans auf. Ähnlich wie im Stadium II finden sich z. T. nur schmerzhaft Arthralgien ohne begleitende Synovitiden. Gelegentlich treten dermatologische Manifestationen wie eine Daktylitis, Bursitis oder Myositis auf. Es wird damit gerechnet, daß nur ein Drittel der Patienten, bei denen die Diagnose einer Lyme-Arthritis gestellt wurde, tatsächlich diese Erkrankung aufweisen (8).

Kasuistik:

Ein 58jähriger Patient wurde zur Abklärung schmerzhafter Schwellungen im Bereich beider oberer Sprunggelenke eingewiesen. Ernsthafte Vorerkrankungen lagen nicht vor, ein Zeckenstich war nicht Erinnerungswürdig. Bis auf überwärmte Knöchelregionen bds. war der somatische Untersuchungsbefund unauffällig. Das CRP betrug 62 mg/dl. Eine umfangreiche Diagnostik bei der Verdachtsdiagnose einer reaktiven Arthritis war negativ. Es fand sich lediglich ein hoher Borrelien-IgG-Titer bei negativem IgM-Titer. Unter

der Verdachtsdiagnose Lyme-Borreliose wurde eine 3wöchige Therapie mit 200 mg Doxycyclin pro Tag begleitend zu einer Therapie mit nicht steroidalen Antiphlogistika durchgeführt. Hierunter kam es zu einem schnellen Rückgang der Arthritis; ein Rezidiv trat auch ein halbes Jahr nach Therapie nicht auf.

Die Akrodermatitis chronica atrophicans weist oft eine jahrelange Latenzzeit zwischen der Infektion und dem Auftreten der ersten Hauterscheinungen auf. Nach einem initialen Stadium mit blau-roter Hautverfärbung an den Akren, teilweise auch auftretend mit Schwellungen insbesondere im Bereich der Füße und Fersen treten im Spätstadium Atrophien, Sklerosierungen und/oder Ulzerationen auf. Die Haut wird zigarettenpapierartig und die Gefäße wirken in dieser atrophierten Haut prominent und scheinen durch (1).

Neurologische Spätmanifestationen können sich sowohl in Form peripherer Neuropathien als auch unter dem Bild einer Enzephalomyelitis mit Symptomen wie Verwirrtheit und chronischer Müdigkeit manifestieren. Spastische Paresen und Ataxien können auftreten. Periventrikuläre Läsionen können im MRT erkennbar sein (14).

Frühsummermeningoenzephalitis (FSME):

Die FSME wird durch Viren aus der Gruppe der Flaviviren hervorgerufen. Die FSME-Viren werden beim Saugakt der Zecken übertragen, wobei es im Gegensatz zur Lyme-Borreliose keine „Mindestzeiten“ für eine Virusübertragung bei der Zeckensaugzeit gibt. Die Übertragung kann durch Larven, Nymphen oder adulte Zecken erfolgen. Eine Infektion des Menschen ist ebenso möglich durch den Genuß nicht pasteurisierter Milch (2). Die serologischen Methoden der FSME-Diagnostik basieren auf dem Nachweis von Antikörpern gegen spezifische Gene des FSME-Virus. Der Nachweis einer frischen Infektion ist durch die Bestimmung von Anti-FSME-IgM ca. 3 Wochen nach Zeckenstich möglich. Antikörper vom IgG-Typ können quantitativ bestimmt werden und sind insbesondere zum Nachweis eines Durchsechungsgrades, einer Serokonver-

sion nach Impfung und zur Differentialdiagnose von ZNS-Erkrankungen sinnvoll.

Meist beginnt die FSME 1 - 2 Wochen nach einem Zeckenstich. In der Regel ist das Krankheitsbild zweiphasig. Es treten zunächst grippeähnliche Symptome auf, wobei die Körpertemperatur selten 38 °C übersteigt (9). Diese Krankheitsphase dauert in der Regel 1 Woche. 60 - 70 % der Infizierten bleiben jedoch vollkommen symptomfrei. Bei etwa 10 - 30 % der vorher grippeähnlich Erkrankten kommt es 2 - 4 Wochen nach der Infektion zu einer zweiten Erkrankungsphase. Diese ist gekennzeichnet durch einen Befall des Nervensystems (7).

1. **Meningitischer Verlauf** (ca. 60 % der vom 2. Krankheitsschub Betroffenen): Die Symptomatik ist gekennzeichnet durch Meningitis, Kopfschmerzen, Erbrechen und hohem Fieber. Die Krankheitsdauer beträgt etwa 3 Wochen. Eine Resitutio at integrum ist die Regel.
2. **Meningoenzephalitischer Verlauf** (ca. 30 % der vom 2. Krankheitsschub Betroffenen): Dieser Verlauf ist gekennzeichnet durch Ausfall von Hirnnerven neben meningitischen Symptomen und enzephalitischen Erscheinungen. Die Krankheitsdauer beträgt ca. 40 Tage. Bei ungefähr 20 % der Patienten werden Restschäden beobachtet.
3. **Meningomyeloenzephalitischer Verlauf** (ca. 10 % der vom 2. Krankheitsschub Betroffenen): Zusätzlich treten Paresen auf, eine Beeinträchtigung des Atemzentrums mit Erfordernis einer Respiratoratmung ist möglich. Bei 70 % der Fälle bleiben Restschäden übrig, eine Letalität wurde in etwa 15 % der Fälle beobachtet.

Literatur beim Verfasser

St. Carolus-Krankenhaus Görlitz
Priv.-Doz. Dr. med. Hans-Willi Maria Breuer
Chefarzt der Abteilung für Innere Medizin
Ärztlicher Leiter des St. Carolus-Krankenhauses
Carolusstraße 212
02827 Görlitz

Artikel eingegangen: 2. 12. 1998

Artikel nach Revision angenommen: 4. 2. 1999