

Lyme-Borreliose – Klinik und Therapie

R. Kaiser, M. Kaatz und P. Oelzner

Einleitung

Im Sprachgebrauch der Laien werden die Begriffe Borrelieninfektion, Borreliose und Neuroborreliose gerne synonym verwendet. Hintergrund für diese Begriffsverwirrung ist die fälschliche Annahme, dass unspezifische Allgemeinsymptome in der Regel durch eine Erkrankung des Nervensystems zu erklären seien und eine zufällig bei deren Abklärung nachgewiesene Borrelieninfektion auch kausal für die Beschwerden sei. Dabei hat die unkritische Veranlassung einer Borrelienserologie bei unspezifischer Symptomatik aufgrund der hohen Seroprävalenz von Borrelienantikörpern in der Bevölkerung eine hohe A-priori-Wahrscheinlichkeit für ein positives Ergebnis, welches jedoch nicht mehr besagt, als dass die betreffende Person sich mit dem Erreger infiziert hat. Für die Diagnose ist jedoch die typische klinische Symptomatik von ausschlaggebender Bedeutung.

Kutane Manifestationen der Lyme-Borreliose

Eine Infektion mit Borrelien kann in jedem Stadium der Erkrankung auch an der Haut klinisch manifest werden. Dabei werden in der Frühphase der Erkrankung oft klassische klinische Symptome beobachtet, die eine eindeutige Zuordnung ermöglichen und in eine sofortige Therapie münden sollten.

Stadium I (lokalisierte Frühinfektion der Haut)

Erythema chronicum migrans: Das klassische Erythema chronicum migrans (Abbildung 1) tritt etwa zwischen dem 3. Tag und 4 Wochen nach Infektion auf und verschwindet bei fehlender Therapie nach weiteren 4 bis 6 Wochen. Es ist durch ein randbetontes Erythem mit zentrifugaler Ausbreitung gekennzeichnet, wobei je nach Lokalisation auch nur ein Halbkreis sichtbar sein kann oder das Erythem bei längerem Bestehen auch nur bei Erwärmung sichtbar



Abbildung 1: Erythema chronicum migrans

wird. Allerdings konnten Borrelien auch in atypischen Erythemen etwa mit homogener Rötung, mit zusätzlich bestehender Infiltration oder auch mit vesikulösem Charakter nachgewiesen werden.

Lymphozytom: Lymphozytome (Abbildung 2) können ebenfalls in der Frühphase der Erkrankung auftreten und mit einem Erythema chronicum migrans vergesellschaftet sein. Histologisch zeigt sich ein gemischtzelliges Pseudolymphom, das klinisch durch einen rötlich-lividen Knoten imponiert und vorrangig im Bereich der Ohr läppchen, der Mamillen oder auch im Nackenbereich lokalisiert ist.

Stadium II (disseminierte Frühinfektion)

Eine disseminierte Frühinfektion ist ebenfalls bereits wenige Tage nach dem Zeckenstich möglich. Sie kann durch grippeartige Symptome bei bestehendem Erythema chronicum migrans gekennzeichnet sein. Gleichzeitig können, insbesondere bei Kindern, multiple Erythemata chronica migrantia Ausdruck einer disseminierten Frühinfektion sein. Dabei ist eine große morphologische Vielfalt mit disseminierten kleinen ovalen Erythemen oder aber auch ein urtikarielles Exanthem möglich. In diesem Stadium läßt sich die Borrelieninfektion meist eindeutig serologisch mit sehr hohen IgM-Titern nachweisen.

Stadium III (Spätinfektion)

Nach Wochen bis Jahren können sich sehr heterogene Organmanifestationen ausprägen. Als typisches Symptom an der Haut entwickelt sich meist an der unteren Extremität die Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer (Abbildung 3). Im Vollbild der Erkrankung findet sich eine starke Atrophie mit einer papierdünnen Epidermis und dem weitgehenden Verlust von Binde- und Fettgewebe sowie eine livide Verfärbung der betroffenen Extremität. Gleichzeitig ist der Verlust der Körperbehaarung zu beobachten. Die Acrodermatitis chronica atrophicans ist überwiegend einseitig lokalisiert, kann jedoch auch symmetrisch auftreten. Typische weitere Symptome sind ein Ulnarstreifen am Unterarm oder die Verdickung der Achillessehne. Die be-



Abbildung 2: Lymphozytom



Abbildung 3: Acrodermatitis chronicum atrophicans



Abbildung 4: Juxtaartikulärer Knoten

troffenen Patienten bemerken häufig eine periphere Polyneuropathie mit Kribbelparästhesien und teilweise tiefen brennenden Schmerzen. Eine Rückbildung der kutanen Symptome ist auch mit einer stadiengerechten Antibiotikatherapie nur noch eingeschränkt möglich.

Davon abzugrenzen ist das bisher nicht näher benannte der Akrodermatitis oft vorausgehende chronische ödematös-infiltrierte Stadium der Erkrankung, ebenfalls mit Prädilektion an den Extremitäten und Verstärkung bei Hypostase. Die Haut erscheint überwärmt, ist jedoch bis auf ein gewisses Schweregefühl symptomlos. Auch dem Lupus erythema-

todes ähnliche Infiltrate im Gesicht können Ausdruck einer chronischen Borreliose der Haut sein. Insbesondere bei gleichzeitig bestehender Arthritis oder Myalgien können sich zudem derbe juxtaartikuläre fibrinoide Knoten ausbilden, in denen auch nach jahrelangem Bestand noch Borrelien-DNA nachgewiesen werden kann (Abbildung 4).

Der Zusammenhang zwischen zirkumskripten Sklerodermie und einer Borreliose wird kontrovers betrachtet. Im Zusammenhang mit einer Acrodermatitis chronica atrophicans können jedoch der Morphea ähnliche ovaläre oder flächige sklerosierte Hautbezirke auftreten. Diese werden jedoch im Gegensatz zur klassischen zirkumskripten Sklerodermie stets von hohen IgG-Antikörper-Titern begleitet. In seltenen Fällen wurde die Entwicklung eines malignen B-Zell-Lymphoms im Bereich einer Acrodermatitis chronica atrophicans berichtet.

Die kutanen Manifestationen bei Frühinfektion durch Borrelien lassen sich im allgemeinen sehr gut behandeln und in den meisten Fällen ausheilen. Dazu stehen insbesondere Doxycyclin, Amoxicillin, Cefuroxim und Azithromycin zur Verfügung. In der Regel reicht eine orale Gabe aus, die jedoch bei der disseminierten Frühform über mindestens 3 Wochen durchgeführt werden sollte. Für die Spätmanifestationen wird eine intravenöse Applikation von Penicillin G, Ceftriaxon oder Cefotaxim empfohlen, die über 14 bis 21 Tage durchzuführen ist. Ist eine neurologische Beteiligung sicher ausgeschlossen, kann auch hier eine Therapie mit Doxycyclin erfolgreich sein. Allerdings ist ein Ansprechen der Therapie im atrophischen Stadium einer Acrodermatitis chronica atrophicans nur eingeschränkt zu beobachten.

Rheumatologische Manifestationen

Rheumatische Symptome können prinzipiell in allen Stadien der Lyme-Borreliose auftreten. Die Hauptmanifestation ist jedoch dem Stadium III (Monate bis Jahre nach Zeckenstich) zuzuordnen.

Im Stadium I (lokale Infektion – Erythema migrans) kann bei einigen Patienten durch hämatogene Ausbreitung der Erreger ein grippeähnliches Krankheitsbild auftreten, das durch Arthralgien, Myalgien, Fieber, Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit sowie lokale oder generalisierte Lymphknotenschwellungen gekennzeichnet ist. Bei unbehandelten Patienten können im Stadium II (frühe disseminierte Infektion wenige Tage bis 10 Monate nach Zeckenstich) migratorische Polyarthralgien auftreten, die in der Regel nur Stunden bis Tage anhalten. Selten kann es in diesem Stadium auch zu einer Polyarthritis kommen. 60 Prozent der Patienten, bei denen primär ein unbehandeltes Erythema migrans aufgetreten war, erkrankten im Stadium III (Monate bis Jahre nach Zeckenstich) an einer Arthritis. Im Mittel tritt diese Arthritis sechs Monate nach Infektion auf.

Im typischen Fall imponiert die Lyme-Arthritis klinisch als rezidivierende Mon- oder Oligoarthritis der unteren Extremitäten. Dabei ist das Kniegelenk im Krankheitsverlauf fast immer befallen. Untypisch, aber möglich, im Stadium III sind heftige Arthralgien sowie eine symmetrische Polyarthritis der kleinen Gelenke. Demzufolge ist im Rahmen der Differentialdiagnose einer Kniegelenkarthritis bzw. eines Kniegelenkergusses eine Lyme-Borreliose grundsätzlich zu bedenken. Umgekehrt ist bei Fehlen einer Kniegelenkbeteiligung im Rahmen einer Arthritis eine Borreliose wenig wahrscheinlich, wenn auch nicht ausgeschlossen.

Aufgrund des typischen Gelenkbefallsmusters der Lyme-Arthritis (Mon-

Tabelle 1: Differentialdiagnose der Lyme-Arthritis unter den Aspekten Krankheitsbeginn, Verlauf und Befallmuster

- | | |
|----------------------------|-------------------------------|
| – Kristallarthropathien | – Hydrops intermittens |
| – Septische Arthritis | – Morbus Whipple |
| – Löfgren-Syndrom | – Seronegative Spondarthritis |
| – Rheumatisches Fieber | – Arthritis psoriatica |
| – Palindromer Rheumatismus | |

oder Oligoarthritis der unteren Extremitäten, Gonitis) müssen die in Tabelle 1 angegebenen Differentialdiagnosen bedacht werden.

Demgegenüber stellte sich die Differentialdiagnose gegenüber Erkrankungen, welche typischerweise mit einer symmetrischen Polyarthritis mit Beteiligung der Hände beginnen (rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes) in der Regel nicht. Zu bedenken ist allerdings, dass natürlich auch im Rahmen einer bekannten chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankung eine Lyme-Arthritis hinzukommen kann, die erhebliche diagnostische und therapeutische Konsequenzen nach sich zieht. Insbesondere bei neu aufgetretener Kniegelenksarthritis bei bekannter rheumatologischer Grunderkrankung und Nichtansprechen dieser Arthritis auf die immunsuppressiv orientierte Therapie muss an eine Lyme-Borreliose gedacht werden.

Die Behandlung der Lyme-Arthritis besteht in einer antibiotischen Therapie mit Ceftriaxon, Cefotaxim oder Doxycyclin. Die Dosierung sowie die Dauer der Therapie sind in der Tabelle 2 angegeben. Durch adäquate antibiotische Therapie kommt es in 90 Prozent zur Ausheilung, in ca. 10 Prozent kann die Arthritis über ein Jahr

und länger persistieren oder rezidivieren. Meist kommt es auch dann zur Ausheilung.

Das Post-Lyme-Syndrom ist ein differentialdiagnostisch mehrdeutiges Syndrom, welches nach antibiotischer Therapie einer Borreliose beschrieben wird. Es ist gekennzeichnet durch Myalgien, Arthralgien, Müdigkeit, Dys- und Parästhesien sowie Stimmungs- und Gedächtnisstörungen. Differentialdiagnostisch müssen ein Chronique Fatigue-Syndrom sowie eine Fibromyalgie erwogen werden. Eine Placebo-kontrollierte Studie bei Patienten mit Post-Lyme-Syndrom ergab keine Hinweise für den Nutzen einer antibiotischen Therapie. Eine antibiotische Therapie dieser unspezifischen und differentialdiagnostisch mehrdeutigen Beschwerden kann somit gegenwärtig nicht empfohlen werden.

Neuroborreliose

Die Borrelieninfektion des Nervensystems verläuft überwiegend akut und nur selten chronisch. Eine Symptombdauer von ≥ 6 Monaten gilt als Kriterium für einen chronischen Verlauf. In Europa ist die Meningopolyradikuloneuritis (Garin-Bujadoux, Bannwarth-Syndrom) nach dem Erythema migrans die zweithäufigste klinische

Manifestationsform einer akuten Borrelieninfektion. Bei der Meningitis sind die Kopfschmerzen oft nur mäßig ausgeprägt, sie können in ihrer Intensität innerhalb weniger Tage und Wochen jedoch erheblich fluktuieren. Meningismus, Fieber, Übelkeit, Brechreiz und Schwindel sind nur selten vorhanden. Die Verdachtsdiagnose wird durch den Nachweis einer Pleozytose im Liquor und den erhöhten borrelienspezifischen Antikörper-Index bestätigt. Die Symptome der Radikulitis entwickeln sich durchschnittlich 4 bis 6 Wochen (1 – 12 Wochen) nach dem Zeckenstich. Zunächst treten nämlich betonte, an den Extremitäten radikulär, am Rumpf gürtelförmig betonte Schmerzen auf, die auf einfache Analgetika kaum ansprechen. Das Maximum der Schmerzen wird oft innerhalb weniger Stunden bis Tage erreicht. Die Schmerzen sind oft von einer solchen Intensität, wie sie von den Betroffenen bislang nie erlebt wurde, sie sind konstant vorhanden und hindern viele Patienten am Schlaf. Da in dieser Phase der Erkrankung häufig noch keine neurologischen Defizite nachweisbar sind, wird die Möglichkeit einer Borreliose oft nicht berücksichtigt. Bei den meisten Patienten treten im Verlauf weniger Wochen jedoch neuro-

Tabelle 2: Eingesetzte Antibiotika und Dauer der Behandlung

Eingesetztes Antibiotikum	Gabe	Dosierung Erwachsene	Dosierung Kinder
Penicillin V	Oral	2-3 x 1,5 Mio	0,1-0,15 Mio/kg KG
Penicillin G	i.v.	2 x 10 Mio	0,5 Mio/kg KG
Amoxicillin	Oral	3 x 500 mg	20 – 50 mg/kg KG
Cefuroxim axetil	Oral	2 x 500 mg	30 – 40 mg/kg KG
Ceftriaxon	i.v.	1 x 2 g	50 – 100 mg/kg KG
Cefotaxim	i.v.	3 x 2 g	∅
Doxycyclin	Oral	1 x 200 mg	∅

Dauer der Behandlung

Antibiotikum	Penicillin V	Penicillin G	Amoxicillin	Cefuroxim axetil	Ceftriaxon	Cefotaxim	Doxycyclin
Erkrankung							
Erythema migrans	14-21		14-21	14			14-21
Lymphozytom	14-21		14-21	14			14-21
ACA			21-28		21	21	21-28
Karditis			14-21		14	14	21
Arthritis			21-28		21	21	21-28
Akute Neuroborreliose		14	14-21		14	14	14-21
Chronische Neuroborreliose					21	21	

logische Reiz- und Ausfallserscheinungen auf. Häufiger als Sensibilitätsstörungen entwickeln sich jedoch Paresen an den Extremitäten. Die Schmerzen bei der Radikulitis bilden sich unter Antibiotikagabe meistens innerhalb weniger Tage deutlich zurück. Differentialdiagnostisch ist bei entsprechend heftigen Schmerzen und einer Pleozytose an eine Varizella-Zoster-Virus-Reaktivierung und an eine Meningeosis carcinomatosa zu denken.

Etwa 60 % der Patienten mit einem Bannwarth-Syndrom weisen Hirnnervenparesen auf. Bis auf den N. olfactorius wurden Affektionen aller Hirnnerven beschrieben. Meist treten die Paresen wenige Wochen nach dem Erythema migrans auf. Mit Abstand am häufigsten (ca. 80 Prozent) ist der Nervus facialis betroffen, wobei die Paresen in 40 Prozent bilateral auf-treten. Gelegentlich kommt die Fazialisparese bei der Neuroborreliose isoliert vor und ist dann klinisch nicht von der „idiopathischen Fazialisparese“ zu differenzieren. Die Klärung bringt in diesen Fällen die Liquoranalyse, wobei eine Pleozytose immer für eine symptomatische Verlaufsform spricht. Bei Nachweis von borrelienspezifischen IgM-Antikörpern im Serum kann trotz Fehlens einer Pleozytose und spezifischer Antikörper im Liquor eine Verursachung der Parese durch eine Borrelieninfektion nicht ausreichend ausgeschlossen werden, so dass in diesen Fällen (und insbesondere bei zusätzlich nachweisbaren borrelienspezifischen IgG-Antikörpern im Serum) eine 14-tägige orale Antibiotikatherapie (zum Beispiel 1 x 200 mg Doxycyclin oder 3 x 500 mg Amoxicillin pro die) empfohlen wird.

Eine distale **Polyneuritis** als Folge einer Borrelieninfektion wurde bei den europäischen Patienten praktisch nur in Assoziation mit einer Acrodermatitis chronica atrophicans beschrieben. Alle anderen Fälle einer „borrelieninduzierten“ Polyneuritis sind mit großer Skepsis zu betrachten, da in den meisten Publikationen Angaben über eine ausreichende Differentialdiagnostik fehlen und eine adäquate „Beweisführung“ nicht erfolgte. Bei der Mehrheit von Patienten mit einer

PNP und gleichzeitigem Nachweis von Borrelien-Antikörpern im Serum ist eher von einer zufälligen Assoziation als von einer Kausalität auszugehen. Im Rahmen eigener Studien innerhalb der letzten 15 Jahre wurde kein Fall einer gesicherten borrelieninduzierten PNP beobachtet.

Klinische Symptome von Seiten des zentralen Nervensystems werden bei der Borreliose nur selten beobachtet und dann häufiger beim chronischen als beim akuten Verlauf. Die Enzephalitis weist bei der Borreliose keine Charakteristika auf, anhand derer die Ätiologie erkannt werden könnte. Beschrieben wurden quantitative und qualitative Bewusstseinsstörungen, fokale und generalisierte Anfälle, Mono- und Hemiparesen, Hemianopsien, Aphasien und Dysarthrien, Koordinationsstörungen und in Einzelfällen auch choreatiforme und dystone Bewegungsstörungen, eine passage-re Parkinson-Symptomatik, ein Pseudotumor cerebri in Assoziation mit einer Autoimmunthyreoiditis, ein Verschlusshydrozephalus, ein passageres Psychosyndrom mit Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, ein Opso-klonus sowie ein zerebrales „Pseudolymphom“ (Lymphozyteninfiltrat als Folge einer lokalen Borrelienansammlung im Zerebrum).

Die klinische Symptomatik der seltenen akuten **Borrelienmyelitis** mit sensibler und motorischer Querschnittssymptomatik und Blasenstörung, meist begleitet von Fieber, ist nicht von derjenigen einer viralen Ätiologie zu unterscheiden. In früheren Jahren häufiger beschrieben, heutzutage jedoch eher selten ist die chronische Myelitis, welche sich meist schleichend über Monate bis Jahre entwickelt: Zunächst bemerken die Patienten eine zunehmende Ermüdung beim Gehen, ein vermehrtes Stolpern, dann eine zunehmende Reduktion der Gehstrecke und schließlich die Entwicklung einer spastisch-ataktischen Gangstörung sowie einer Blasenentleerungsstörung. Zwei Drittel der publizierten Patienten mit Para- bzw. Tetraparesen zeigten eine schwere Ausprägung der klinischen Symptomatik. Bei etwa 60 Prozent der Patienten mit einer Myelitis bestanden zusätzlich Zeichen einer

Enzephalitis, bei etwa 40 Prozent außerdem Hirnnervenparesen. Kernspintomographisch ließen sich nur selten Signalveränderungen im Rückenmark nachweisen.

In seltenen Fällen kann die zerebrale Symptomatik auch durch eine borrelieninduzierte **zerebrale Vaskulitis** verursacht sein. Der Verlauf ist meist akut, in der Mehrzahl kommt es zu Infarkten im hinteren Stromgebiet (Thalamus, Hirnstamm). Mehr als ein Drittel der publizierten Patienten war jünger als 30 Jahre. Die Diagnose ergibt sich aus der positiven Serologie, dem pathologischen Liquorbefund, der Kernspintomographie und der Kernspinalangiographie. Aufgrund der Seltenheit dieser Ätiologie ist eine regelmäßige Antikörperbestimmung bei Insulten jedoch nicht erforderlich.

Herzbeteiligung bei Lyme-Borreliose

Im Vergleich zu Manifestationen an Haut, zentralem Nervensystem und Gelenken ist die kardiale Beteiligung im Rahmen einer Lyme-Borreliose relativ selten. Die Häufigkeit von kardialen Manifestationen wird mit 2 bis 8 Prozent angeschrieben. Die kardiale Beteiligung äußert sich am häufigsten in Form von AV-Blockierungen verschiedenen Grades, seltener als Tachyarrhythmie, Perimyokarditis oder linksventrikuläre Dysfunktion mit resultierender Herzinsuffizienz. Die Arrhythmien sind meistens innerhalb von wenigen Wochen vollständig reversibel, in bis zu 30 % kann jedoch eine intermittierende Schrittmachertherapie erforderlich sein.

Das Risiko eines Patienten mit behandelter Lyme-Borreliose für eine kardiale Manifestation ist gering. Im Rahmen einer retrospektiven Studie bei 176 Patienten mit Lyme-Borreliose und 160 Kontrollen ohne Hinweise für eine frühere Lyme-Borreliose ergab sich kein Unterschied bezüglich kardialer Symptome und elektrokardiographischer Veränderungen. Bei 220 Patienten mit Erythema migrans wurde lediglich in drei Fällen ein AV-Block I. Grades beschrieben. Die Bedeutung der Lyme-Borreliose für die Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie ist umstritten.

Während einerseits bei Patienten mit DCM und positiver Borrelien-Serologie unter Antibiotikatherapie eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion beschrieben wurde, wird andererseits der Nutzen einer routinemäßigen Durchführung einer Borrelien-Serologie sowie einer Antibiotikatherapie bei DCM bezweifelt. Die Therapie der kardialen Beteiligung entspricht der bei der Gelenkmanifestation einschließlich der symptomatischen Maßnahmen zur Behandlung von Arrhythmien und Herzinsuffizienz.

Diagnostik (wird im Kapitel Diagnostik ausführlich behandelt)

Die Diagnose einer Neuroborreliose wird zunächst klinisch gestellt und anschließend durch die Serologie und die Liquoranalyse bestätigt. Der Liquor zeigt typischerweise eine lym-

phozytäre Pleozytose mit zahlreichen Plasmazellen und aktivierten Lymphozyten sowie eine deutliche Schrankenstörung. Zusätzlich findet sich bei der akuten Verlaufsform meist eine ausgeprägte intrathekale IgM- und bei der chronischen Verlaufsform eine IgG- und IgA-Synthese. Abgesichert wird die Diagnose durch den Nachweis einer borrelienspezifischen intrathekalen Antikörpersynthese.

Therapie s. Tabelle 2

Korrespondierender Autor:
Prof. Dr. med. Reinhard Kaiser
Klinikum Pforzheim GmbH
Neurologische Klinik
Kanzlerstraße 2 – 6
75175 Pforzheim
E-Mail: rkaiser@klinikum-pforzheim.de

Mit freundlicher Nachdruckgenehmigung des
„Ärzteblatt Thüringen“, Heft 6/2006,
und der Autoren.