

Lyme-Borreliose: die letzten 30 Jahre

Martin Krause, Sabine Majer

Medizinische Klinik, Infektiologie, Kantonsspital Münsterlingen

Quintessenz

- Borrelien werden von Schildzecken auf den Menschen übertragen. An der Einstichstelle entsteht ein Erythema migrans, in der Folge können sich nach Dissemination neurologische und rheumatologische Symptome entwickeln.
- Die Diagnostik basiert auf dem Nachweis von Antikörpern gegen Borrelia-Antigene, bei Gelenksflüssigkeit und Liquor ist auch die PCR hilfreich.
- In der Schweiz sind Richtlinien veröffentlicht worden, in welchen Antibiotika und Therapiedauer für die verschiedenen Krankheitsstadien vorgeschlagen werden.
- Die Antikörper persistieren trotz Therapie oft über Jahre ohne Krankheitssymptome. Gelegentlich finden sich Antikörper ohne Zeckenstich oder Erythema migrans in der Anamnese. Dies hat zur Überdiagnostik der Lyme-Krankheit und unnötigen Antibiotikatherapien geführt.
- Eine weitere Herausforderung ist das postinfektiöse Müdigkeitssyndrom, «Post-Lyme-Syndrom» genannt, das trotz Antibiotikatherapie entstehen kann. Das Verständnis der Pathogenese dieses Syndroms ist sehr lückenhaft.
- Eine in den USA entwickelte Impfung, die gut wirksam schien, wurde überraschend vom Markt genommen. Die Prävention beschränkt sich deshalb weiterhin auf die Verhinderung von Zeckenstichen und die rasche Entfernung der Zecken nach Exposition.

In den 70er Jahren untersuchte Allen Steere 39 Kinder und 12 Erwachsene, die aus dem Städtchen Lyme im US-Staat Connecticut stammten und an einer chronischen Arthritis erkrankt waren [1]. Rund ein Drittel der Betroffenen berichteten von einem vorgängig aufgetretenen rötlichen Hautausschlag. Steere vermutete, dass es sich um eine Infektionskrankheit handelt, die durch Schildzecken übertragen wird, und nannte diese Erkrankung «Lyme-Arthritis». Fünf Jahre später erbrachte der Schweizer Willy Burgdorfer den Nachweis, dass die Lyme-Arthritis durch Borrelien verursacht wird [2]. Die Entdeckung dieser Infektionskrankheit vor rund 30 Jahren war ein Durchbruch. Die Krankheitssymptome wurden definiert, die Diagnostik mittels Nachweis von Antikörpern etabliert, und mit Antibiotika liess sich die Infektion heilen. In der Folge brach die Erfolgsgeschichte etwas ab. Die Spezifität der Diagnostik mittels Antikörper zeigte immer wieder Mängel auf und führte zur Überdiagnostik der Lyme-Krankheit. Umgekehrt persistierten bei einigen Infizierten die Symptome trotz Antibiotika, und es wurde immer wieder von langjährigen postinfektiösen Müdigkeitszuständen berichtet, deren Genese rä-

selhaft blieb. Des Weiteren wurde eine in den 90er Jahren entwickelte Impfung überraschend zurückgezogen. In der folgenden Übersicht sollen sowohl die Höhepunkte als auch die Rückschläge der letzten 30 Jahre Lyme-Geschichte zusammengefasst werden.

Erreger

Willy Burgdorfer forschte ursprünglich im amerikanischen Montana mit Rickettsien. Zufällig entdeckte er im Darm von Schildzecken Spirochäten-Bakterien, die er – nach Diskussionen mit Allen Steere – als mögliche Verursacher der Lyme-Arthritis betrachtete. Es gelang ihm der überzeugende Nachweis, dass die Lyme-Arthritis durch Borrelien verursacht wird [2].

Borrelien gehören zur Familie der *Spirochaetaceae*. Es werden drei Spezies unterschieden, *B. burgdorferi*, *B. garinii* und *B. afzelii*. Beweglichkeit, biosynthetische Inaktivität und antigenetische Variabilität sind die entscheidenden Merkmale dieser Bakterien. Sie sind gramnegativ, länglich, korkenzieherartig gewunden und dank Flagellen im Gewebe des Wirts sehr beweglich. In ihrem Zytoplasma befinden sich ein lineares Chromosom und 21 Plasmide, die sequenziert worden sind. Da nur sehr wenige Proteine mit biosynthetischer Aktivität kodiert werden, sind die Bakterien für ihre Ernährung stark vom Wirt abhängig. Ihr Wachstum ist aber – im Gegensatz zu vielen anderen Bakterien – nicht von Eisen abhängig. Viele Gene kodieren für Oberflächenproteine, sogenannte «Outer Surface Proteins», die antigenetisch sehr variabel sein können und die Elimination durch das Immunsystem erschweren. Toxine werden nicht produziert. Obwohl oft postuliert, ist es bisher noch nie überzeugend gelungen, im Intrazellulärraum der Wirtszellen Borrelien nachzuweisen. Sie befinden sich bei Infektionen stets extrazellulär. Es handelt sich dabei um paucibazilläre Infektionen, das heisst, die Bakterien sind meist nur in geringer Zahl im entzündlichen Gewebe vorhanden.

Reservoir

Das Reservoir der Borrelien sind Schildzecken der Gattung *Ixodes* («Holzbock»). Diese stecken sich bei Kleintieren wie Mäusen gegenseitig an. Diese Übertragung wird als horizontale Transmission bezeichnet. Dabei gelangen während des Saugakts auf der Maus Borrelien in die benachbarte, blutsaugende Zecke, welche die Bakterien wieder aufnimmt. In der Schweiz lassen sich bei 5–30% der Zecken Borrelien nachweisen.



Martin Krause

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

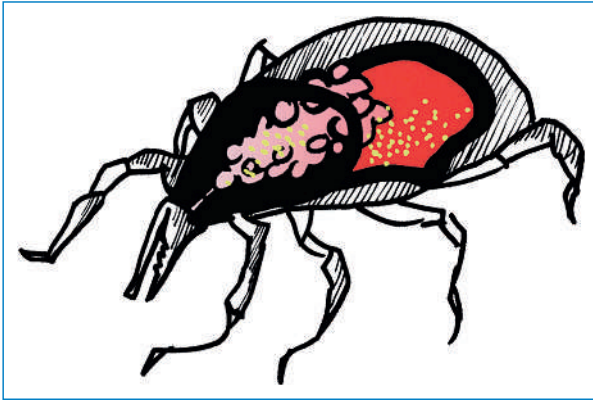



Abbildung 1

Borrelien (gelbe Punkte) befinden sich im Ruhezustand im Mitteldarm der Zecke (rot). Gelangt Blut in den Darm, wandern die Borrelien in die Speicheldrüsen (rosa) und gelangen von dort durch den Saugvorgang in den Wirt.


In der Zecke nistet sich das Bakterium im Mitteldarm ein, überwintert dort und verhält sich so lange passiv, bis Blut über den Saugakt in den Mitteldarm der Zecke gelangt (Abb. 1 ). Durch den Blutkontakt aktiviert, wandern die Borrelien durch den Darm in die Speicheldrüsen und werden mit dem Speichel nach aussen befördert. Der Transfer vom Darm der Zecke in die Speichelorgane benötigt Zeit. Ein Mensch wird erst dann mit Borrelien infiziert, wenn 12–24 Stunden Saugzeit verstrichen sind. Die rasche Entfernung von Zecken nach einem Waldaufenthalt kann deshalb eine Infektion verhindern. Der Zeckenstich ist übrigens schmerzlos, weshalb viele Personen sich nicht an einen Stich erinnern können.

Die Häufigkeit von Borrelien-Infektionen ist grundsätzlich von der Zeckenaktivität und der Aktivität der Menschen in der Natur abhängig. Global gesehen hat die Häufigkeit von Lyme-Diagnosen zugenommen. Als Ursachen werden sowohl die globale Erwärmung als auch die erhöhte Aufmerksamkeit für diese Krankheit diskutiert. Im Jahr 2010 erkrankten in der Schweiz 83 pro 100 000 Einwohner an einer Borreliose. Den Rekord weltweit scheint die Insel Nantucket (Massachusetts, USA) zu halten, wo jährlich fast 1000 Fälle von Lyme-Borreliose pro 100 000 Einwohner verzeichnet werden.

Klinik und Diagnose

Das Erythema migrans ist eine von der Stichstelle sich zentrifugal ausbreitende Rötung und stellt die klassische Erstmanifestation der Lyme-Infektion dar. Es tritt 3–30 Tage nach dem Zeckenstich auf. Die Diagnose erfolgt aufgrund der Klinik und ohne Antikörperbestimmung. Die Antikörper sind zu diesem Zeitpunkt häufig negativ und bleiben es oft auch nach antibiotischer Therapie. Bereits in dieser Infektionsphase findet auch eine Frühdissemination statt, bei der die Borrelien im Blut und in verschiedenen Organen wie Myokard, Retina, Muskel, Leber, Milz, Meningen und Hirn nachgewiesen werden können [3]. Diese Frühdissemination, die etwa zwei Wochen andauert, erklärt auch die grippeartige Sym-

ptome, welche das Erythema migrans begleiten können. In der Folge dieser Frühdissemination können sich innerhalb von 2–8 Wochen nach dem Zeckenstich weitere Hautausschläge, eine Meningitis, Neuro- und Radikulopathien, Facialislähmungen, eine Myokarditis oder Konjunktivitis entwickeln. Bemerkenswert ist, dass ein Erythema migrans manchmal gar nicht vorausgeht. Die Lyme-Diagnose erfolgt in dieser Phase mittels IgM- und IgG-Nachweis. Falls Liquor gewonnen wird, kann mittels PCR der direkte Erregernachweis versucht werden. Wird ein Erythema migrans nicht antibiotisch behandelt, entwickeln sich in ungefähr 20% der Fälle Monate bis Jahre später eine chronische Arthritis, seltener eine Enzephalomyelitis, eine Polyneuropathie oder eine Acrodermatitis atrophicans [3]. In dieser Spätphase sind im Serum die IgG-Antikörper immer erhöht, und bei ZNS-Befall besteht eine deutliche intrathekale Antikörperproduktion. Die Arthritis beginnt subakut und betrifft häufig das Knie, das geschwollen und überwärmt, selten aber gerötet ist. Es ist sinnvoll, das Gelenkspunktat mittels PCR auf Borrelien zu untersuchen.

Bei der Antikörperbestimmung für IgM und IgG hat sich durchgesetzt, dass initial ein Screening-Test (meist ELISA) durchgeführt wird, der eine hohe Sensitivität, aber eine schlechte Spezifität hat. Ist dieser Test positiv, erfolgt in einem zweiten Schritt die Bestätigung mittels Westernblot, bei dem IgM- oder IgG-Antikörper gegen spezifische Borrelia-Oberflächenantigene nachgewiesen werden. Mit dem Westernblot wird somit der Screening-Test bestätigt oder widerlegt (Abb. 2 ).

Schwierigkeiten der Diagnostik

Der Nachweis einer Infektion mittels Antikörper ist einfach, wenn diese bei einer Infektion rasch ansteigen und nach Abklingen der Infektion wieder schnell verschwinden. Beides ist bei der Borreliose leider nicht der Fall. Nach Kontakt mit Borrelien werden die IgM- und IgG-Antikörper nur zögerlich produziert. Deshalb sind beim Erythema migrans in >50% weder IgM noch IgG nachweisbar. Auch nach zwei Monaten sind nur bei ca. 80% der Infizierten die Immunoglobulintiter erhöht. Dies bedeutet, dass bei 20% dieser Patienten die Diagnose mit Antikörpern nicht gestellt werden kann. Erst beim Auftreten der Spätformen sind die IgG-Titer immer deutlich erhöht.

Nebst dem zögerlichen Antikörperanstieg verursacht auch der manchmal fehlende Abfall der Antikörper diagnostische Schwierigkeiten: Die Werte der Borrelia-Antikörper (IgG und manchmal auch IgM!) bleiben auch nach erfolgter Antibiotikatherapie über Jahre bis Jahrzehnte hoch, ohne dass Krankheitssymptome vorliegen oder Borrelien im Gewebe nachweisbar sind. Deshalb eignen sich Antikörpertiter nicht, um einen Krankheitsverlauf zu beurteilen. Die Persistenz der Antikörper birgt die Gefahr, dass diese als Ausdruck einer fortbestehender Borrelieninfektion interpretiert und Antibiotikatherapien wiederholt werden. Die Beurteilung ist vor allem dann schwierig, wenn ein Patient an einem muskuloskeletalen oder fibromyalgischen Schmerzsyndrom leidet und erhöhte Antikörpertiter aufweist, ohne dass ein

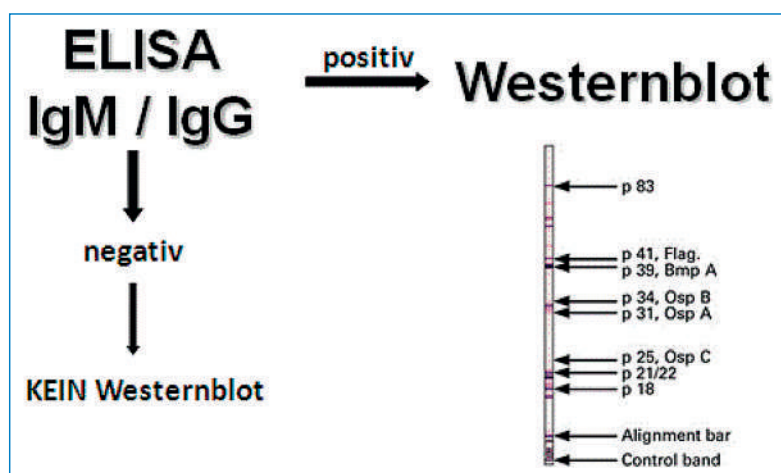


Abbildung 2

Die Borrelia-Diagnostik beruht auf dem Nachweis von Antikörpern, die gegen Borrelien produziert werden. In einem ersten ELISA-Suchtest mit hoher Sensitivität werden IgM und IgG gesucht:

- Ist der Suchtest negativ (Pfeile nach unten), soll kein Westernblot gemacht werden, die Serologie ist negativ.
- Ist der Suchtest positiv (Pfeil nach rechts), soll mittels Westernblot der positive Befund bestätigt werden.

Die Labors geben an, ob der Westernblot positiv ist (meist ≥ 2 Banden für IgM und ≥ 5 Banden für IgG vorhanden, siehe Streifen mit Pfeilen) und somit auch die Serologie positiv ist. Ist der Westernblot negativ, war der Suchtest falsch positiv und die Serologie ist negativ.

Zeckenstich oder Erythema migrans anamnestisch angegeben wird.

Therapie

Die Heilungsprognose der Lyme-Infektion durch Antibiotika ist grundsätzlich gut. Es ist beobachtet worden, dass das Erythema migrans sowie Krankheitssymptome der frühen Disseminationsphase spontan abheilen. Mit Antibiotika sollen nicht nur die aktuellen Symptome behandelt werden, sondern es soll vor allem verhindert werden, dass eine Spätform (Arthritis, Enzephalomyelitis, Polyneuropathie oder Acrodermatitis) entsteht.

Die antibiotische Therapie ist in Richtlinien festgelegt [4, 5]. Grundsätzlich ist ein orales Tetrazyklin (2× 100 mg Doxycyclin) erste Wahl, das erstaunlicherweise auch bei fortgeschrittenen Stadien wirksam ist. Unterschiedlich ist die Therapiedauer. Sie beträgt 10 Tage bei der Erstmanifestation (Erythema migrans) und verlängert sich nach der Frühdissemination auf 2–3 Wochen. In den Spätstadien (Arthritis, Acrodermatitis) wird mindestens vier Wochen therapiert.

Obwohl sich Tetrazykline bei verschiedenen Formen von Neuroborreliose als wirksam erwiesen haben, wird in den Schweizerischen Richtlinien bei allen Formen von Neuroborreliose die intravenöse Ceftriaxon-Behandlung während vier Wochen empfohlen. Die einzige Ausnahme bildet die isolierte Facialisparesie mit normalem Liquorbefund.

Problematisch ist das Vorgehen beim Nachweis von positiven Borrelia-Titern, ohne dass ein eindeutiges Krankheitsbild der Frühdissemination oder der Spätphase vorliegt. Bei anamnestischen Angaben eines Ery-

thema migrans, das unbehandelt blieb, ist auch einige Jahre später eine Therapie über 2–3 Wochen mit einem oralen Tetrazyklin gerechtfertigt. Ohne anamnestisches Erythema migrans aber wird von der antibiotischen Behandlung eines positiven Borrelia-Titers abgeraten, wenn dieser ein Zufallsbefund ist und keine charakteristischen Symptome vorliegen.

Postinfektiöse Syndrome

Trotz korrekter antibiotischer Therapie einer Lyme-Arthritis persistiert gelegentlich eine Gelenkentzündung. Meistens fällt in diesen Fällen die Borrelien-PCR in der Gelenksflüssigkeit negativ aus. Daher wird eine postinfektiöse Autoimmunarthritiden postuliert, die nicht mit Antibiotika, sondern mit immunmodulierenden Medikamenten behandelt werden sollte. Verschiedene Aspekte dieser Autoimmun-Hypothese sind noch nicht geklärt. Noch weniger geklärt ist das Post-Lyme-Syndrom, ein Symptomkomplex, der neurokognitive Einschränkungen, Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen, Leistungsintoleranz und Fibromyalgie-ähnliche Schmerzzustände umfasst. Das Syndrom tritt auch nach korrekter Antibiotikatherapie auf, unabhängig von der Infektionsphase. Auch hier werden infektiös getriggerte, autoimmune oder neurohumorale Prozesse postuliert. Nach dem heutigen Wissensstand ist das Post-Lyme-Syndrom nicht Ausdruck einer Persistenz der Borrelien im Gewebe, weshalb antibiotische Therapien nicht gerechtfertigt sind. Dass Langzeitantibiotika auf den Verlauf des Post-Lyme-Syndroms keine Wirkung haben, wurde überzeugend gezeigt [6]. Dies wird von gewissen Ärzten und Patienten-Selbsthilfeorganisationen anders betrachtet, die eine Persistenz der Borrelien im Wirt postulieren und für lange Antibiotikatherapien über Wochen plädieren. Das fehlende Wissen über die Pathogenese des Post-Lyme-Syndroms, das teilweise fehlende Verständnis auf Arztseite für das schwierig zu behandelnde Syndrom und Weisungen der Fachgesellschaften, keine Antibiotikatherapien durchzuführen, haben in Europa und den USA zu teilweise harten Fronten geführt [7].

[Wird ein Erythema migrans nicht antibiotisch behandelt, entwickeln sich in ungefähr 20% der Fälle Monate bis Jahre später eine chronische Arthritis, seltener eine Enzephalomyelitis, eine Polyneuropathie oder eine Acrodermatitis atrophicans](#)

Impfung: Rückzug

Anfang der 90er Jahre wurde in den USA mit der Entwicklung einer humanen Borreliose-Vakzine begonnen. Nachdem deren Wirksamkeit und Sicherheit an mehr als 10 000 Personen belegt worden war, brachte die Firma GlaxoSmithKline (GSK) ihren Impfstoff LIMErix®1998 in den USA auf den Markt. Der Impfstoff induziert die Produktion von Antikörpern gegen das Protein OspA, das an der Borrelia-Oberfläche exprimiert wird. Wenn das Blut eines Geimpften durch den Saugakt in den Zecken-

darm gelangt, neutralisierten die Anti-OspA-Antikörper die Borrelien, so dass die Wanderung in die Speicheldrüsen und die Inokulation verunmöglicht wird. Diese raffinierte Impfmethode verhindert somit die Infektion bereits im Zeckendarm.

Die Wirksamkeit der Impfung beträgt bei Erwachsenen rund 75%, bei Kindern sogar 100% [8]. Die Impfung war

Ohne Erythema migrans in der Anamnese wird von der antibiotischen Behandlung eines positiven Borrelia-Titers abgeraten

relativ teuer, musste von den Geimpften selbst bezahlt werden und hätte alle 1–3 Jahre wiederholt werden müssen. Als mehrere Fälle von Arthritiden nach der Impfung beobachtet und gegen GSK deswegen über 100 Anklagen erhoben wurden, zog diese den Impfstoff rund vier Jahre nach der Einführung zurück. Bemerkenswerterweise fand weder die FDA noch das CDC einen Zusammenhang zwischen den Arthritiden und dem Impfstoff.

Schlussfolgerungen

Dreissig Jahre nach der erfolgreichen Entdeckung der Ursache der Lyme-Krankheit sind Erreger, Epidemiologie und Krankheitsbilder bekannt, und die Therapie ist gut etabliert. Die Diagnostik basiert immer noch auf dem indirekten Nachweis von Antikörpern gegen Borrelien. Da Antikörper trotz Therapie persistieren können oder «zufällig» ohne Zeckenstich oder Erythema migrans in der Anamnese entdeckt werden, sind sowohl die Beurteilung eines Therapieerfolgs als auch die Diagnostik manchmal sehr schwierig. Ein direkter Borreliennachweis mit hoher Spezifität und Sensitivität, mit dem sowohl die Diagnose gemacht als auch die Persistenz nachgewiesen werden könnte, wäre sehr hilfreich.

Das «Post-Lyme-Syndrom», das einem postinfektiösen Müdigkeitssyndrom gleicht, kann trotz korrekter Antibiotikatherapie auftreten. Es wäre wünschenswert, wenn die Pathogenese dieser Komplikation besser verstanden würde, vielleicht wäre das Management der Patienten einfacher. Da zurzeit keine Impfung auf dem Markt zur Verfügung steht, ist die Verhinderung von Zeckenstichen und die rasche Entfernung der Zecken nach Exposition immer noch die beste Prävention.

Korrespondenz:

Dr. med. Martin Krause
Medizinische Klinik, Infektiologie
Kantonsspital Münsterlingen
Postfach
CH-8596 Münsterlingen
[martin.krause\[at\]stgag.ch](mailto:martin.krause[at]stgag.ch)

Literatur

- 1 Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Shope DE, Andiman WA, Ross MR, et al. Lyme arthritis: an endemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum.* 1977;20:7–17.
- 2 Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwald E, Davis JP: Lyme disease – a tick borne spirochaetosis? *Science.* 1982;216:1317–9.
- 3 Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. *J Clin Invest.* 2004;113:1093–101.
- 4 Orasch C, Itin P, Flückiger U. Lyme Borreliose in der Schweiz. *Schweiz Med Forum.* 2007;7:850–5.
- 5 Evison J, Aebi C, Francioli P, Péter O, Bassetti S, Gervais A, et al. Abklärung und Therapie der Lyme-Borreliose bei Erwachsenen und Kindern. *Schweiz Aerztezeitung.* 2005;42:2375–84.
- 6 Klemmner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *NEJM.* 2001;345:85–92.
- 7 Tonks A: Lyme wars. *BMJ.* 2007;335:910–2.
- 8 Steere AC, Sikand VK, Meurice F, Parenti DL, Fikrig E, Schoen RT. Vaccination against Lyme disease with recombinant Borrelia burgdorferi outer-surface lipoprotein A with adjuvant. *NEJM.* 1998;339:209–15.