



Die Lyme-Borreliose

Mehrere Unterarten der schraubenförmig gewundenen Bakterienart *Borrelia burgdorferi* können nach Übertragung per Zeckenstich auf den Menschen akute und chronische Erkrankungen der Haut, des Nerven-, Bindegewebs- und anderer Organsysteme hervorrufen. Der Antikörpernachweis mittels Such- und Bestätigungstest (ELISA und Immunoblot) ist das wichtigste Standbein der Labordiagnostik, ergänzt durch den Lymphozytentransformationstest (LTT), die Bestimmung der CD57-positiven NK-Zellen und den Erregernachweis mittels PCR. Zur Behandlung stehen neben Doxycyclin und Amoxicillin vor allem Drittgenerations-Cephalosporine und Makrolid-Antibiotika zur Verfügung. Chronische Verlaufsformen machen gelegentlich auch unkonventionelle Therapieschemata erforderlich. Eine Schutzimpfung steht derzeit in Deutschland bis auf Weiteres nicht zur Verfügung.

1. Allgemeines

Die Lyme-Borreliose ist die in Deutschland am häufigsten durch Zecken übertragene Infektionserkrankung. Ihre klinischen Erscheinungen können sich an Haut, Gelenken, Bindegewebsystem, Nervensystem, Herz und anderen Organen manifestieren. Neben akuten Erkrankungen stellen besonders die chronisch progredienten Verlaufsformen ein diagnostisches und therapeutisches Problem dar. Heute ist die Borreliose vielfach in das Bewusstsein von Ärzten und Patienten vorgedrungen. Dennoch wird leider immer noch ein Teil der Infektionen verkannt.

2. Geschichte

Der Name der Erkrankung setzt sich zusammen aus dem Ort *Lyme* [leim] im amerikanischen Bundesstaat Connecticut und den als *Borrelien* bezeichneten, ursächlich beteiligten Bakterien. Amerikanischen Ärzten war aufgefallen, dass es einen auffälligen zeitlichen Zusammenhang zwischen einer bestimmten Form der Gelenkentzündung (Arthritis) und vorangegangenen Zeckenstichen gab. Damit war der Verdacht einer übertragbaren Infektionskrankheit gegeben. Schon früher in Europa gemachte Beobachtungen hatten nicht zu einer klaren Krankheitsdefinition oder dem Erregernachweis geführt. Erst *Willy Burgdorfer* gelang es im Jahre 1982 in New York, den Erreger im Darmausstrich befallener Zecken zu isolieren und im Serum betroffener Patienten Antikörper gegen die Lymebakterien nachzuweisen.

3. Erreger und Übertragung

Der Erreger der Lyme-Borreliose ist ein gram-negatives, durch seine Ausstattung mit Geißeln sehr bewegliches Schraubenbakterium der Gattung *Borrelia*, zu der u. a. auch der Erreger des Rückfallfiebers *B. recurrentis* gehört. Zu Ehren W. Burgdorfers wurde dem Bakterium die Bezeichnung *Borrelia burgdorferi* gegeben. Heute kann man diese Spezies weiter untergliedern. Die wichtigsten Vertreter sind *B. burgdorferi* im engeren Sinne (*B. burgdorferi sensu stricto*), *B. garinii*, *B. afzelii* und *B. spielmanii*. Während in den USA *B. burgdorferi sensu stricto* ganz im Vordergrund steht, sind in Europa auch die drei anderen Subspezies von großer Bedeutung. Weitere Unterarten (z. B. *valaisiana*) wurden inzwischen im Tierreich und beim Menschen beschrieben, sind aber in Ihrer Bedeutung als Krankheitserreger des Menschen noch nicht sicher zu beurteilen.

Die Lyme-Borrelien haben ihren natürlichen Wirt in Zecken, und zwar sowohl in jugendlichen wie auch in den erwachsenen Entwicklungsstufen (Larven, Ny-

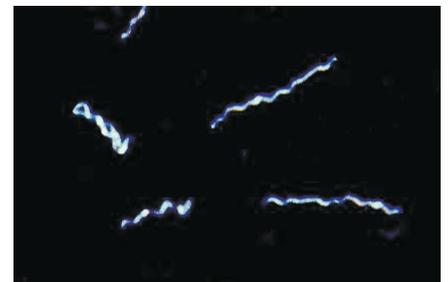


Abb. 1 Borrelien im Dunkelfeld

mphen und Adulte). In Europa handelt es sich dabei ganz vorwiegend um den „Gemeinen Holzbock“ (*Ixodes ricinus*), in den USA die verwandten Arten *I. dammini* und *I. scapularis*. Die Zecken benötigen zu ihrer Fortpflanzung und Entwicklung fremdes Blut. Dieses saugen sie aus den Hautkapillaren gestochener Mäuse und anderer Kleinnager, aber auch großer Warmblüter wie Rehe, Hirsche oder eben auch Menschen. Die Borrelien halten sich u. a. im Verdauungstrakt und den Speicheldrüsen der Zecken auf und können beim Stich auf die Warmblüter übertragen werden. Interessanterweise findet diese Übertragung meist nicht direkt zu Beginn des Saugaktes statt, sondern erst nach 24 Stunden oder noch später. Deshalb sollten zufällig entdeckte



Entwicklungsstadien der Zecke *Ixodes ricinus*

Zecken auf der Haut auch immer sofort und ohne weitere Verzögerung entfernt werden! In Europa übertragen die gleichen Zecken neben der Borreliose auch den Erreger der Frühsommer Meningoenzephalitis (FSME). Während Borrelien bundesweit angetroffen werden, beschränkt sich die FSME auf eine relativ kleine, aber wachsende Zahl süddeutscher Bezirke und Landkreise, sogenannte Endemiegebiete. Weitere, ebenfalls durch Zecken übertragbare Krankheiten wie die Tularämie, die Humane Granulozytäre Ehrlichiose (HGE) und die Babesiose spielen in Deutschland nur eine sehr untergeordnete Rolle.



Abb. 3
Stichwerkzeug
unter dem
Raster-
Elektronen-
mikroskop

4. Epidemiologische und statistische Daten

Geographische Verteilung der Lyme-Borreliose innerhalb Deutschlands: bundesweit ohne besondere Endemieherde.

Jahreszeitliche Häufigkeit: Infektionen vor allem von März bis Oktober (bei Temperaturen über 10° C, Maximum im Früh- und Spätsommer bei ausreichender Feuchtigkeit); Erkrankungen mit Verzögerung von einigen Wochen bis Monaten.

- Befallsrate der deutschen Zecken: Nymphen ca. 5-20 %, Adulte ca. 10-35 %
- Übertragungsfrequenz beim Stich durch infizierte Zecken: geschätzt ca. 20 %, zeitabhängig
- Klinische Manifestation nach Übertragung auf den Menschen: geschätzt ca. 5 %; davon Chronifizierungsrate nach frischer, unbehandelte Infektion: geschätzt ca. 10-15 %
- Antikörpernachweisrate (Seroprävalenz) der deutschen Bevölkerung: 5-15 %

5. Erkrankung in drei Stadien

Die Lyme-Borreliose ist eine Infektionskrankheit, die in drei Phasen verlaufen kann. Je nach Organbefall können sich dabei unterschiedliche klinische Manifestationen ergeben.

- **Stadium I:**
frühe, lokalisierte Infektion
- **Stadium II:**
frühe Dissemination und Organmanifestation
- **Stadium III:**
chronische Organmanifestation

Die ersten klinischen Symptome werden zumeist an der Haut bemerkt. Typisch ist die Wanderröte (Erythema migrans, EM).



Abb. 4
Zeckenstich mit
initialer Lokal-
reaktion: keine
Borrelieninfektion

Häufige Ausgangspunkte sind Gesäß- und Leistenbereich, Bauchnabel, Schulter und behaarter Kopf.



Abb. 5 Erythema migrans

Seltener wird auch das sogenannte Lymphozytom, eine bläulich livide, umschriebene Schwellung der Haut, gerne am Ohrläppchen oder an der Brustwarze, beobachtet.



Abb. 6 Lymphozytom

Bei weitem nicht jede Infektion durchläuft die späteren Stadien, die überwiegende Mehrheit kommt auch unbehandelt bereits vorher zum Stillstand. Gelegentlich werden aber auch Spätmanifestationen beobachtet, ohne dass es zuvor zu einem Erythema migrans ge-



Abb. 7 ACA-Erscheinungsformen

kommen war. Typische klinische Manifestationen der Stadien I bis III sind in Tabelle 1 aufgeführt.

6. Serologisch-mikrobiologische Labordiagnostik

- Erregernachweis in der Zecke: molekularbiologisch ist der Nachweis mit Hilfe der PCR an lebenden und auch an toten Exemplaren möglich. Sie erfasst alle humanpathogenen Unterarten von *B. burgdorferi* und erlaubt auch die genaue Benennung der nachgewiesenen Subspecies. Die Untersuchung kann Entscheidungshilfe bei Überlegungen zu einer prophylaktischen Antibiotikatherapie sein. Sie ist keine Kassenleistung, sondern wird in Rechnung gestellt (s. unseren Flyer „Zeckenschnelltest - Borrelien, FSME und Ko-Infektionen“).

- Erregernachweis beim betroffenen Menschen: mittels PCR aus betroffenen Hautarealen, Gelenkpunktat, Liquor (nur hier als Kassenleistung) etc. möglich. Der Erregernachweis mit PCR aus Urin oder Blut wird nicht empfohlen.

- Antikörpernachweis: aus Blut, Gelenkpunktat oder Liquor. Methode der Wahl zum Nachweis fortgeschrittener Infektionen, im Akutstadium jedoch häufig noch negativ. Bei Verdacht auf Frischinfektion und fehlendem Antikörpernachweis daher unbedingt Zweituntersuchung durchführen! Bei typischen klinischen Symptomen muss eine Behandlung auch bei negativem Antikörpernachweis eingeleitet werden.

- Ergänzende Informationen zur Aktivität einer Borrelieninfektion kann auch der Lymphozytentransformationstest (LTT) liefern, der die zelluläre Immunreaktion prüft. Er kann Hilfestellung zur Therapieindikation bei unklarer Serologie liefern, und objektiviert den Therapieerfolg im Verlauf.

- Die CD57-Bestimmung kann ergänzende Auskünfte über die Abwehrlage des Immunsystems gegenüber den Borrelien

Tab. 1 Lyme-Borreliose - Erkrankung in 3 Stadien

Stadium I <i>(frühe, lokalisierte Infektion)</i>	Stadium II <i>(frühe Dissemination und Organmanifestation)</i>	Stadium III <i>(chronische Organmanifestation)</i>
Tage bis Wochen nach Zeckenstich	Wochen bis Monate nach Zeckenstich	Monate bis Jahre nach Zeckenstich
Haut: Erythema migrans (EM) Lymphozytom	Haut: multiple EM nach hämatogener Aussaat	Haut : Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) Lymphadenosis cutis benigna Zirkumskripte Sklerodermie(?)
	Nervensystem (Neuroborreliose): Meningitis, Meningoradikuloneuritis, Hirnnervenbefall (typisch: Facialisparesie) Neuritis nervi optici	Nervensystem (Neuroborreliose): Mono- bzw. Polyneuritis Progressive Enzephalomyelitis bzw. Enzephalopathie Zerebrovaskuläre Form
unspezifisch: Lymphknotenschwellungen, Fieber, Grippegefühl, Muskel- und Gelenkschmerzen	internistisch: Endokarditis, Myokarditis (typisch: Reizleitungsstörungen bis zum AV-Block III. Grades) Myositis Hepatitis Orchitis	
	orthopädisch: Mono- oder Oligoarthritis	orthopädisch: chronische Arthritis
	Auge: Choriooretinitis, Uveitis	

geben: bei stärker unterdrückter Abwehr besteht ein höheres Risiko der Chronifizierung, und es ist ggf. eine höher dosierte und längere antibiotische Behandlung angezeigt (s. auch Laborinformation Lymphozytentransformationstest (LTT) und CD57-Nachweis).

Der Antikörpernachweis erfolgt in unserem Labor als typische Stufendiagnostik in zwei Schritten: Als Suchtest wird ein Enzymimmuntest (ELISA) eingesetzt, der getrennt IgG- und IgM-Antikörper erfasst. Er enthält sorgfältig zusammengestellte Antigene, wie z. B. OspC und VlsE, die alle klinisch relevanten Borrelienspezies widerspiegeln. Die Zusammensetzung der Einzelantigene ist im IgM-Test anders als im IgG-Test, um der typischen, unterschiedlichen Antikörperreaktion Rechnung zu tragen und damit eine höchstmögliche Empfindlichkeit bei guter Spezifität zu gewährleisten. Bei negativem Befund und Verdacht auf Frischinfektion sollte nach zwei bis drei Wochen eine Kontrolle erfolgen, um eine Serokonversion doch noch zu erfassen, jedoch die Therapie jedoch sofort beginnen. Fällt der Suchtest positiv aus, folgt die Differenzierung der Antikörperreaktion nach Reaktionsstärke und Verteilung auf einzelne, borrelienspezifische Antigene im Immunoblot. Zur Gewährleistung allerhöchster Ansprüche an Sensitivität, Spezifität und Schnelligkeit des Befundes erfolgen die Tests bei uns in einem Multiplex-Verfahren im Flüssigmilieu mit Hilfe eines automatisierten Durchflußzytometers.

Aus dem sich ergebenden Muster kann der erfahrene Diagnostiker Rückschlüsse auf das Stadium der Infektion ziehen, Hinweise zur Behandlungsbedürftigkeit gerade auch bei chronischen Infektionen erkennen, frühzeitig auf möglicherweise komplizierte Verläufe aufmerksam machen und Empfehlungen für eine dem Stadium angepasste Therapie aussprechen. Zur Bewertung eines Therapieerfolgs und zur Verlaufskontrolle ist die Serodiagnostik nur bedingt geeignet, da oftmals persistierende Antikörper beobachtet werden. Grundsätzlich gilt hier: nicht zu früh kontrollieren! Vgl. auch unsere Broschüre zum Lymphozytentransformationstest (LTT), der hierfür besser geeignet ist.

Einen Sonderfall stellt die Neuroborreliose dar. Hier ist die gleichzeitige Untersuchung von Blut und Liquor unumgänglich, um zu einer sicheren Aussage zu kommen. Neben ELISA und Immunoblot (auch im Liquor!) hat die

Bestimmung des Borrelien-spezifischen Antikörperindex einschließlich Albumin, Gesamt-IgG und -IgM nach Prof. Reiber ein ganz besonderes diagnostisches Gewicht, da sie die Erkennung einer eigenständigen Antikörperproduktion im ZNS und damit den Rückschluss auf ein entzündliches, zerebrallokales Geschehen ermöglicht. Ergänzend findet auch der Nachweis einer oligoklonalen IgG-Synthese in Liquor und Serum mittels isoelektrischer Fokussierung Anwendung. Die PCR hat nur eine Sensitivität von ca. 20%.

7. Vorbeugung

Die Vorbeugung einer Borrelieninfektion beginnt mit der Exposition prophylaxe, d. h. der Vermeidung eines Zeckenstichs. Die Zecken sind praktisch nur in den warmen Monaten des Jahres bei Temperaturen über 10° C aktiv, im Winterhalbjahr besteht bei normaler Witterung kein substantielles Infektionsrisiko. Helle Kleidung soll für Zecken weniger attraktiv sein, auf die Haut aufzutragende Repellents sind nur begrenzt wirksam. Verlassen der Wege in freier Natur und das Durchstöbern von Büschen und Unterholz birgt ein hohes Risiko, da die Zecken auf Zweige und niedrig hängende Äste hochklettern und sich von einem vorbeikommenden Opfer in Sekundenbruchteilen davon abstreifen lassen und sofort festkrallen.

Ist es zu einem Zeckenstich gekommen, bedeutet dies nicht automatisch eine Borrelieninfektion: ca. 80% der hiesigen Zecken enthalten gar keine Borrelien. Darüber hinaus findet eine Übertragung durch befallene Zecken offensichtlich

Antigen	Spezifität	IgM/früh	IgG/spät	Bewertung
VlsE	+++	++	+++	bestes bislang gefundenes Einzelantigen
OspC/p22	+++	+++	+	starke Reaktion in der Frühphase, fehlt oft bei Kindern
p100	++	+	+++	Anzeichen einer länger dauernden Infektion
dbp(a)/p18	++	(+)	+++	Anzeichen einer Chronifizierung
p41i	++ (IgM)	++	(+)	stark immundominant, höhere Spezifität als das Lysat-p41-Flagellin
OspA	+++	(+)	+	Anzeichen einer komplizierten Infektion
Lysat (Vollantigen)	(+)	+	(+)	starke Kreuzreaktionen, sehr unspezifisch

Abb. 8 Charakteristische Merkmale wichtiger Antigene in der Borrelien-Serologie

erst relativ spät nach dem eigentlichen Stich statt, wenn sich das Tier bereits mit Blut ziemlich vollgesogen hat. Wird eine Zecke am Körper bemerkt, sollte sie deshalb so schnell wie möglich durch vorsichtigen Zug entfernt werden, ohne sie zu quetschen und damit die evtl. vorhandenen Borrelien erst selbst in den Stichkanal auszudrücken. Vorheriges Betropfen der Zecke mit Öl, Nagellack o. ä. sollte keinesfalls durchgeführt werden: es kann zum Absterben der Zecke führen und eine Borrelienübertragung sogar begünstigen. Zum Extrahieren der Zecke sollte man sie vorsichtig ganz nahe an der Haut z. B. mit einer speziellen Zeckenpinzette fassen und kontinuierlichen Zug ausüben, bis sie loslässt.



Abb. 9 Entfernen einer Zecke mittels

Es werden hierfür in Apotheken auch spezielle Zeckenkarten verkauft. Sollten die Mundwerkzeuge der Zecke nicht vollständig entfernt werden, werden sie fast immer spontan innerhalb weniger Tage abgestoßen. Eine abschließende Desinfektion der Einstichstelle mit alkoholischer oder Jodhaltiger Lösung beugt einer Lokalinfection vor.

Zur Einschätzung des persönlichen Risikos trägt schnell und unkompliziert der Zeckenschnelltest bei, der schnelle Gewissheit bringt, ob die Zecke überhaupt mit Borrelien infiziert war und eine vorbeugende Kurzzeitbehandlung in Frage kommt.

Eine aktive Schutzimpfung ist in Deutschland derzeit nicht verfügbar. Der früher in den USA erhältliche Impfstoff Lymerix[®] basierte auf einem bestimmten Antigen der Borrelien (OspA), welches bei den europäischen Isolaten eine sehr hohe Heterogenität aufweist und deshalb bei uns keine breite wirksame Schutzwirkung erwarten ließe. Wegen zu befürchtender Nebenwirkungen wurde er auch in den USA wieder zurückgezogen. Die Hoffnungen auf einen Immunschutz werden auch durch die Beobachtung von mehrfachen Folgeinfektionen getrübt, die bei Menschen mit multiplen Zeckenkontakten beobachtet werden können, obwohl sie bereits nachweisbare Antikörper aufweisen.

8. Antibiotische Behandlung

Stadium I:

Doxycyclin 200 mg für 3 Wochen oder Amoxicillin 3 x 500 mg für 3 Wochen (bei Kindern Mittel der Wahl, Dosierung nach Gewicht)

Alternative zweiter Wahl:

Cefuroxim axetil 2 x 500 mg für 3 Wochen oder Azithromycin 500 mg für 3 Tage, evtl. nach 10 Tagen zweiter Zyklus

Stadium II/III:

Ceftriaxon 1 x 2g tgl. bzw. Cefotaxim 3 x 2g tgl. für 3-4 Wochen bei Arthritis, Karditis und Neuroborreliose

Alternative:

Penicillin G 20 Mio. E tgl. Amoxicillin 3 x 1g Doxycyclin 200 mg für 4 Wochen bei Lyme-Arthritis

In der Schwangerschaft:

Amoxicillin, Penicillin G, Ceftriaxon, Erythromycin

Experimentell finden bei chronischen, schwer zu behandelnden Verläufen auch Langzeitschemata über 6 Monate und mehr, Intervallbehandlungen mit zwischenzeitlichen Therapiepausen sowie Kombinationen verschiedener Wirkstoffe Anwendung (z. B. Quantalan[®]).

9. Literatur

Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease a tick-borne spirochetosis? Science 1982; 216: 1317 - 1319

Hunfeld K.P., Wichelhaus Th.A., Brade V. Borreliose in L. Thomas Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. TH Books Verlagsgesellschaft mbH Frankfurt/Main 2005: 1594-1600
Gerritzen, A. Verbesserte Borrelien-Serologie durch Einsatz von rekombinanten Antigenen mit der Luminex-Technologie. Borreliose Wissen Nr. 17, Februar 2008, S. 14-16

Gerritzen, A. et al. Lymphocyte Transformation Test (LTT) as a helpful diagnostic tool to detect active Lyme Borreliosis
Int. J. Med Microbiol 294S1:137 (2004)

Steere AC, Berardi VP, Weeks KE, Logigian EL, Ackermann, R. Evaluation of the intrathecal antibody response to Borrelia burgdorferi as a diagnostic test for Lyme neuroborreliosis. J Infect Dis 1990; 161: 1203 - 1209

Wilske B. Lyme-Borreliose in: Marre, Mertens, Trautmann, Vanek Klinische Infektiologie Urban und Fischer Verlag, München und Jena 2000: 633 - 639

Wilske, B. et al. MiQ: Mikrobiologische Qualitätsstandards in der mikrobiologisch infektiologischen Diagnostik: Lyme Borreliose, herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
DGHM Urban und Fischer, 2000

Stille, W. et. al. Antibiotika-Therapie Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung Schattauer Verlag Stuttgart, New York 11. Auflage 2005, S. 468 und S. 648 ff