

# Follow-up Untersuchungen bei Patienten mit Borreliose

R. Wössner, J. Treib, M. T. Grauer, A. Haaß  
*Neurologische Klinik, Universitätskliniken des Saarlandes*

## Zusammenfassung

Neben dem Erythema chronicum migrans zählt die Neuroborreliose zur zweithäufigsten Manifestationsform einer Infektion mit *Borrelia burgdorferi*. Klinisch kann es einerseits zu objektiven neurologischen Symptomen wie Hirnnervenausfällen, Paresen und radikulären Schmerzen kommen. Andererseits wurden wiederholt subjektive unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen oder Gedächtnisstörungen beschrieben.

Verschiedene Follow-up Untersuchungen konnten zeigen, daß eine antibiotische Therapie zu einer signifikanten Reduktion der neurologischen Defizite führt. Unter einer antibiotischen Behandlung heilt das Erythema chronicum migrans in der Regel folgenlos aus. Patienten mit Spätmanifestationen entwickeln allerdings trotz antibiotischer Behandlung Rezidive oder neue Manifestationen. Bei den Nachuntersuchungen klagten gelegentlich die Patienten über subjektive neuropsychologische Beschwerden, die an ein Chronic Fatigue Syndrom denken lassen. Die frühzeitige antibiotische Behandlung einer akuten Borreliose-Infektion schützt vor eventuellen Spätmanifestationen. Bei einer liquordiagnostisch gesicherten Neuroborreliose sollte eine intravenöse Antibiose von 2–3 Wochen Dauer durchgeführt werden, um die Rate der Spätbeschwerden möglichst gering zu halten. In den Frühstadien (z. B. Erythema migrans) genügt in der Regel eine 10–14tägige orale Behandlung.

**Schlüsselwörter:** Erythema migrans, Neuroborreliose, Antibiose, Spätmanifestation, Chronic Fatigue Syndrom

## Follow-up studies in patients with Lyme borreliosis

R. Wössner, J. Treib, M.T. Grauer, A. Haaß

### Abstract

Besides wandering chronic erythema, neuroborreliosis is the most frequent manifestation of an infection with *Borrelia burgdorferi*. Clinically, objective neurological symptoms like cranial nerve palsy, paresis and radicular pain can be observed as well as subjective unspecified symptoms like headache, lack of concentration or dysmnesia. Several follow-up-studies have proved that antibiotic therapy leads to a significant reduction of the neurological deficits. Under antibiotic treatment, the Erythema migrans usually heals completely. Patients with late manifestations however show relapses or new manifestations even under antibiotic treatment. During the follow-up examinations, the patients complained about subjective neuropsychological symptoms that remind of a chronic fatigue syndrome.

Early antibiotic treatment of an acute *Borrelia* infection prevents eventual late manifestations. In case of a neuroborreliosis proved by examination of the cerebrospinal fluid, an intravenous antibiotic should be realised during 2–3 weeks in order to minimise the rate of late complaints. In the early stages (e.g. Erythema migrans), an oral treatment during 10–14 days normally is sufficient.

**Key words:** Erythema migrans, neuroborreliosis, antibiotic therapy, late manifestation, chronic fatigue syndrome  
*Neurol Rehabil* 1999; 5 (3): 142-144

## Einleitung

Die Borreliose ist eine multisystemische Erkrankung und zeigt ein großes Spektrum an lokalen, systemischen und neurologischen Manifestationsformen. Sie wird durch die Spirochäte *Borrelia burgdorferi sensu lato* verursacht. Untersuchungen der Borrelienstämme in den USA und Europa haben gezeigt, daß es eine unterschiedliche regionale Verteilung der verschiedenen Subspezies gibt. Während in Europa die Stämme *Borrelia garinii* und *Borrelia afzelii*

dominieren, finden sich in Nordamerika *Borrelia burgdorferi sensu stricto* [6]. *Garcia-Monco* und *Benach* fanden eine signifikant unterschiedliche Häufung an Erkrankungsformen zwischen Europa und Amerika [5]. Dies führte zu der Hypothese, daß die unterschiedlichen Antigene zu differierenden Erkrankungsformen führen [6].

Da der Zeckenbiß meist schmerzlos abläuft und daher von den Patienten oft nicht bemerkt wird, können sich etwa die Hälfte der Patienten mit einer Borreliose nicht an einen Zeckenbiß erinnern [15]. Die klinischen Symptome nach



einer Borrelioseninfektion können vielgestaltig sein. Als Kardinalsymptom des Anfangsstadiums gilt das Erythema chronicum migrans (ECM). In Europa tritt das ECM in der Regel solitär, in etwa 6% der Fälle multipel auf [4]. In Nordamerika sind multiple ECM häufiger [1]. Ausgehend von dieser Läsion kann es zur Erregergeneralisation kommen. Hierbei kann es zu unspezifischen Allgemeinsymptomen wie allgemeinem Krankheitsgefühl eventuell mit Kopfschmerzen und Fieber kommen. Weiterhin kann eine Lymphadenitis benigna cutis auftreten.

Insbesondere bei unbehandelten Patienten kann es zu einer Beteiligung des ZNS und damit zu einer Neuroborreliose kommen. Nach den Ergebnissen einer prospektiven Studie von Berglund et al. zur Epidemiologie der Borreliose ist die Neuroborreliose die zweithäufigste Manifestationsform bei einer Infektion mit *Borrelia burgdorferi* [3]. In einer Region mit 2,1 Mio. Einwohnern in Südschweden wurden innerhalb eines Jahres insgesamt 1.471 Erkrankungsfälle registriert. Dies entspricht einer Inzidenz von 69 Fällen pro 100.000 Einwohnern. Neben dem Erythema migrans war die Neuroborreliose in dieser Studie mit 16% die zweithäufigste Manifestationsform. Klinisch zeigen sich Radikulitiden, oft mit typischen starken Schmerzen, Meningoradikuloneuritiden oder Enzephalitiden. Eine isolierte Meningitis ist in Europa eher selten [6]. Als häufigste Beteiligung der Hirnnerven zeigen sich Fazialispareesen. Ergänzend können neuropsychologische Defizite, insbesondere Störungen der Konzentration und des Gedächtnisses, auftreten [17].

Für das Feststellen einer Beteiligung des ZNS im Rahmen einer Borreliose ist der Nachweis eines positiven intrathekalen Antikörper Index (IAI) der zur Zeit verlässlichste Parameter, auch wenn er nicht beweisend ist [7, 8, 9, 10, 18, 20]. Der Nachweis von IgM-Antikörpern ist bei der Neuroborreliose bislang nur von eingeschränktem diagnostischen Wert, da die IgM-Antikörperproduktion häufig erst verzögert einsetzt und im Gegensatz zu fast allen anderen Infektionskrankheiten über Jahre persistieren kann. So beschrieben Hilton et al., daß 97% der Patienten mit Spätmanifestationen der Lyme-Borreliose (Late-Lyme-disease), die bereits initial IgM-positiv waren, im Mittel nach 27,6 Monaten eine persistierende IgM-Antikörperproduktion im Immunoblot aufwiesen [11]. Hilton et al. folgerten daraus, daß für die Bewertung des Ansprechens auf die antibiotische Therapie bei Borreliose das Immunoblotting nur eine unzureichende diagnostische Methode darstelle.

Als derzeitige Therapie der Wahl bei einer manifesten Neuroborreliose gilt eine zwei- bis dreiwöchige antibiotische Behandlung mit den Cephalosporinen Cefotaxim oder Ceftriaxon, wobei letzteres den Vorteil einer täglichen Einmalgabe bietet.

### Follow-up Untersuchungen

In den letzten Jahren sind einige Untersuchungen zu den Langzeitverläufen nach einer Borreliose-Erkrankung durchgeführt worden.

Unter Antibiotikatherapie heilen das Erythema chronicum migrans und die Acrodermatitis in der Regel folgenlos aus. Im Rahmen einer Follow-up Studie im Mittel 8,2 Jahre nach Diagnosestellung und initialer Behandlung wurden 52 Patienten mit Erythema chronicum migrans oder Acrodermatitis chronica atrophicans klinisch nachuntersucht. Hierbei fanden sich in keinem Fall Zeichen einer aktiven Lyme-Borreliose [12].

Auch eine Studie zu Folgeerscheinung nach einer Lyme-Karditis ergab keine klinischen Defizite im Langzeitverlauf. Midttun et al. untersuchten sechs behandelte Patienten mit gesicherter Lyme-Karditis ein bis sieben Jahre nach der initialen Diagnostik nach und fanden bei der Diagnostik keine klinisch relevanten Folgeerscheinung der Borrelioseninfektion [14].

Patienten, die bereits Spätmanifestationen aufweisen, können trotz antibiotischer Behandlung Rezidive oder neue Symptome entwickeln. Valesova et al. beobachteten 35 Patienten mit Lyme-Borreliose im Spätstadium mit Gelenkbeteiligung [19]. Eineinhalb Jahre nach einer 14tägigen i.v.-Behandlung mit Ceftriaxon kam es bei sechs von 26 Patienten zum Rezidiv, in einem Fall traten neue Manifestationen auf.

Neben den neurologischen Defiziten können gerade im Langzeitverlauf neuropsychologische Veränderungen auftreten [2, 13, 17]. Gerade bei kognitiven und mnestischen Störungen sollte eine zurückliegende Borrelioseninfektion in Betracht gezogen werden. Eine eigene Untersuchung von 44 Patienten mit klinischen Zeichen einer Neuroborreliose und einem positiven Intrathekalen Antikörper Index (IAI) ergab bei der Nachuntersuchung, die im Mittel 4,2 Jahren nach Diagnosestellung und 10tägiger Ceftriaxon-Therapie durchgeführt wurde, eine signifikante Reduktion der neurologischen Defizite, insbesondere der Hirnnervenausfälle, Paresen sowie radikulärer Schmerzen [17]. Die Hälfte der untersuchten Patienten klagte jedoch bei der Nachuntersuchung über Kopfschmerzen. Auch Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen wurden bei der Nachuntersuchung signifikant häufiger beobachtet. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit einer Untersuchung von Shadik et al., der in einer Follow-up Untersuchung bei Patienten mit Borreliose Symptome fand, die an das Chronic Fatigue Syndrom denken lassen [16].

Als Standardbehandlung der frühen Borrelioseninfektion und der Lyme-Arthritis gilt eine orale Therapie mit Doxycyclin oder Amoxicillin. Eine intravenöse Behandlung mit Ceftriaxon wird insbesondere für Patienten mit neurologischen Manifestationen empfohlen. Bei einer liquoridiagnostisch gesicherten Neuroborreliose sollte eine verlängerte i.v.-Antibiose von 2–3 Wochen Dauer durchgeführt werden mit dem Ziel, die Rate der Spätbeschwerden zu reduzieren. In den Frühstadien (z. B. Erythema migrans) genügt in der Regel eine 10–14tägige orale Behandlung. Eine konsequente frühzeitige antibiotische Behandlung einer akuten Borreliose-Infektion schützt vor eventuellen Spätmanifestationen. Bei einem charakteristischen Beschwerdebild sollte daher stets an eine Borrelioseninfektion

gedacht und frühzeitig antibiotisch therapiert werden. Bei einem Erythema migrans sollte die Behandlung auch bei einer (noch) negativen Serologie erfolgen.

## Literatur

1. Asbrink E, Olsson I: Clinical manifestations of erythema chronicum migrans Afzelius in 161 patients. A comparison with Lyme disease. *Acta Derm Venereol* 1985; 65: 43-52
2. Benke T, Gasse T, Hittmair-Delazer M, Schmutzhard E: Lyme encephalopathy: long-term neuropsychological deficits years after acute neuroborreliosis. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 353-357
3. Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringer A, Elmrud H, Carlsson M, Runehagen A, Svanborg C, Norrby R: An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med* 1995; 333: 1319-1327
4. Garbe C: Borreliosen der Haut. *Hautarzt* 1991; 42: 356-365
5. Garcia-Monco JC, Benach JL: Lyme Neuroborreliosis. *Ann Neurol* 1995; 37: 691-702
6. Haass A: Lyme neuroborreliosis. *Curr Opin Neurol* 1998; 11: 253-258
7. Haass A, Treib J: Neurologic manifestation and classification of borreliosis. *Infection* 1996; 24: 467-469
8. Halperin JJ, Volkman DJ, Wu P: Central nervous system abnormalities in Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 1991; 41: 1571-1582
9. Hammers-Berggren S, Hansen K, Lebech AM, Karlsson M: Borrelia burgdorferi-specific intrathecal antibody production in neuroborreliosis: A follow-up study. *Neurology* 1993; 43: 169-175
10. Hansen K, Lebech AM: Lyme neuroborreliosis: A new sensitive diagnostic assay for intrathecal synthesis of Borrelia burgdorferi-specific immunoglobulin G, A, and M. *Ann Neurol* 1991; 30: 197-205
11. Hilton E, Tramontano A, DeVoti J, Sood SK: Temporal study of immunoglobulin M seroreactivity to Borrelia burgdorferi in patients treated for Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 774-776
12. Hulshof MM, Vandenbroucke JP, Nohlmans LM, Spanjaard L, Bavinck JN, Dijkmans BA: Long-term prognosis in patients treated for erythema chronicum migrans and acrodermatitis chronica atrophicans. *Arch Dermatol* 1997; 133: 33-37
13. Krupp LB, Masur D, Schwartz J, Coyle PK, Langenbach LJ, Fernquist SK, Jandorf L, Halperin JJ: Cognitive functioning in late Lyme borreliosis. *Arch Neurol* 1991; 48: 1125-1129
14. Midttun M, Lebech AM, Hansen K, Videbaek J: Lyme carditis: a clinical presentation and long time follow-up. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 153-157
15. Pfister HW, Wilske B, Weber K: Lyme borreliosis: basic science and clinical aspects. *Lancet* 1994; 343: 1013-1016
16. Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL, Steere AC, Kaplan RF, Berardi VP, Duray PH, Larson MG, Wright EA, Ginsburg KS: The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study. *Ann Intern Med* 1994; 121: 560-567
17. Treib J, Fernandez A, Haass A, Grauer MT, Holzer G, Woessner R: Clinical and serologic follow-up in patients with neuroborreliosis. *Neurology* 1998; 51: 1489-1491
18. Treib J, Woessner R, Dobler G, Fernandez A, Holzer G, Schimrigk K: Clinical value of specific intrathecal production of antibodies. *Acta Virol* 1997; 41: 27-30
19. Valesova H, Mailer J, Havlik J, Hulinska D, Hercogova J: Long-term results in patients with Lyme arthritis following treatment with ceftriaxone. *Infection* 1996; 24: 98-102
20. Woessner R, Treib J, Haass A, Stoll M, Holzer G, Schimrigk K: Wertigkeit von Antikörpertitern für die Diagnose einer Neuroborreliose. *Nervenarzt* 1998; 69: 694-697

### Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. J. Treib  
Neurologische Klinik  
Universitätskliniken des Saarlandes  
66421 Homburg/Saar