

# Die chronische Lyme-Borreliose – eine erfundene Infektionskrankheit?

Viele Beschwerden werden zu Unrecht mit einer Borreliose in Verbindung gebracht, beklagt eine internationale Expertengruppe

**Eine akute Borreliose kann trotz Therapie bei manchen Patienten chronische Formen annehmen. Doch zahlreiche unklare Symptombilder, die von einigen Ärzten als Zeichen einer chronischen Borreliose angesehen werden, haben mit der Borrelieninfektion in Wahrheit nichts zu tun, kritisiert ein amerikanisch-britisches Expertengremium im «New England Journal of Medicine».**

## NEJM

Die Lyme-Borreliose ist die häufigste durch Zecken übertragene Infektionskrankheit – sie tritt bis zu 100-mal häufiger auf als die gefürchtete Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME). Normalerweise gibt sich eine akute Borreliose mit dem Erythema migrans als charakteristischem Zeichen zu erkennen, wenn auch bei einer Minderheit diese Hautreaktion ausbleibt oder kaum erkennbar ist. Meist treten aber im Frühstadium aber begleitend grippeähnliche Symptome auf, zuweilen sind auch andere Organsysteme betroffen. Flüchtige Arthritiden, Enthesitiden, Fazialisparese, Sensibilitätsstörungen oder auch Herzrhythmusstörungen gehören zum Symptombild. Es ist unstrittig, dass die Infektion sofort antibiotisch behandelt werden muss. Geschieht dies nach den Regeln der Kunst, heilt die Erkrankung in der Regel folgenlos aus. Eine kleine Minderheit der Betroffenen klagt jedoch der Intervention zum Trotz mit weitergehenden Spätfolgen: Sie werden etwa von Fatigue, von Schmerzen im Muskel-Skelett-System befallen, leiden unter Konzentrationsstörungen oder ihr Kurzzeitgedächtnis wird in Mitleidenschaft gezogen. Manche Patienten werden über Jahre hinweg von wiederkehrenden oder persistierenden Gelenkentzündungen heimgesucht, die wahrscheinlich Ausdruck einer aktiven Infektion sind. Spätsymptome dieser Art fasst man unter dem Begriff Post-Lyme-Syndrom zusammen. In sehr seltenen Fällen tritt eine Meningitis oder Enzephalomyelitis auf, mitunter namhaft gemacht unter dem Begriff der chronischen Neuroborreliose.

Die Borreliose kann also durchaus als eine Art Multiorganerkrankung auftreten. Inzwischen werden allerdings von manchen Ärzten unter dem Begriff chronische Borreliose eine Vielzahl von Symptomen geführt, die weit über die des anerkannten Post-Lyme-Syndroms hinausgehen (*Tabelle*). Genau hieran jedoch entzündet sich die Kritik. Eine Expertengruppe hat im «New England Journal of Medicine» Ende vergangenen Jahres deutliche Worte gefunden. Die Mediziner halten es für unwahrscheinlich, ja im Grunde für praktisch ausgeschlossen, dass viele dieser Beschwerden auf eine *B. burgdorferi* zurückgeführt werden können. Die Diagnose einer chronischen Borreliose, kritisieren sie in ihrem Artikel, werde nicht auf der Basis definierter Kriterien oder validierter Laborstudien gestellt, ja zuweilen selbst unabhängig davon, ob der betroffene Patient überhaupt in Kontakt mit Zecken gekommen sein kann.

Zudem lässt sich oft keine Infektion im Labor bestätigen, was die Befürworter aber nicht allzu sehr zu beeindrucken scheint. Eine chronische Borrelieninfektion könne auch dann vorhanden sein, wenn die serologischen Antikörpertests negativ seien, wird behauptet. Der Grund: Eine vorangegangene Antibiotikatherapie verwischt gleichsam die Infektionsspuren. Andere Verfechter argumentieren wiederum, die chronische Infektion unterdrücke die humorale Immunantwort, mit dem Ergebnis, dass Antikörpertests negativ ausfielen. Diese Thesen seien allerdings wissenschaftlich nicht hinreichend untermauert, meinen die NEJM-Autoren. Zudem beklagen sie, dass in sogenannten Speziallabors in den USA oft fragwürdige Tests eingesetzt würden, um eine Infektion zu bestätigen, oder aber

## Merksätze

- Der Begriff chronische Borreliose umfasst zahlreiche Beschwerden, die über das anerkannte Post-Lyme-Syndrom hinausgehen.
- Diese Symptome können nach derzeitigem Wissensstand aber nicht auf eine Infektion mit Borrelien zurückgeführt werden.
- Von einer langfristigen Antibiotikatherapie wird dringend abgeraten.

man ginge dazu über, Standardtests anhand nicht validierter Kriterien zu beurteilen. Die Folge: Patienten mit mutmasslicher chronischer Lyme-Borreliose werden monatelang, zuweilen jahrelang mit Antibiotikakombinationen behandelt, wobei einzelne Präparate noch nicht einmal gegen *B. burgdorferi* wirksam seien. Gelegentlich würden Patienten selbst mit «unkonventionellen und sehr gefährlichen Mitteln» therapiert. Hierzu gehört beispielsweise die Injektion von Bismuth. Zur Behandlung einer fragwürdigen Infektionskrankheit würde zuweilen ein Aufwand betrieben, der den der Tuberkulosetherapie übersteige, kritisieren die Experten in ihrem Beitrag.

Nach Auffassung der NEJM-Autoren lassen sich Patienten mit der Diagnose chronische Borreliose in 4 Kategorien einordnen. In die Kategorie 1 fallen Patienten, die zwar unter Symptomen wie Nachtschweiss, Fatigue, Palpitationen, schlechter Konzentration, Kopfschmerz, Schwindel, geschwollene Lymphdrüsen, Arthralgie oder Myalgie leiden, bei denen es sich aber offenkundig nicht um eine klinische Manifestation einer Lyme-Borreliose handelt und bei denen die Labortests keinen Anhaltspunkt für eine Infektion mit *B. burgdorferi* ergeben. Es handelt sich um Symptome, von denen bis zu 10 Prozent der Bevölkerung betroffen seien, ganz unabhängig davon, ob in dem Gebiet die Lyme-Erkrankung endemisch sei.

Zur Kategorie 2 zählen die Autoren Patienten, die zwar ein umschriebenes Krankheitsbild haben, das aber nicht mit einer Lyme-Borreliose vereinbar ist. Unter ihnen finden sich Menschen, die früher einmal eine Lyme-Borreliose durchgemacht haben, bei anderen fehlt eine solche Vorgeschichte. Es handelt sich schlicht um Fehldiagnosen oder aber um Patienten, bei denen eine andere Erkrankung diagnostiziert wurde, die sie aber nicht akzeptierten – etwa eine multiple Sklerose. Stattdessen seien die Betroffenen überzeugt, sie litten an einer Borrelieninfektion und wünschten deshalb eine entsprechende Therapie.

Reevaluationen an grossen Zentren haben nach Angaben der Autoren gezeigt, dass die Mehrheit der chronischen Borreliosefälle in die Kategorien 1 und 2 fällt.

Als Patienten der Kategorie 3 bezeichnen die Experten all jene, die eigentlich keine lymespezifischen Symptome aufweisen, bei denen jedoch Antikörper gegen *B. burgdorferi* nachgewiesen wurden. Es handelt sich um Patienten, bei denen wegen unklarer Beschwerden ein standardisierter Antikörpertest zu einem positiven Ergebnis geführt hätte. Die Aussagekraft dieser serologischen Tests sei allerdings fragwürdig, da ihr prädiktiver Wert ziemlich gering sei, monieren die Experten. Manche Ärzte würden diesen Patienten dennoch eine Antibiotikatherapie von zwei bis vier Wochen verordnen. Die Autoren sehen das kritisch: «Man sollte den Patienten zumindest sagen, dass ein Behandlungserfolg nicht sehr wahrscheinlich ist.»

Schliesslich erwähnen die Borrelioseexperten noch eine vierte Patientenkategorie. Bei ihnen handelt es sich um Menschen, die tatsächlich Symptome eines Post-Lyme-Syndroms aufweisen. Sie gehören also zu jenen bis zu 10 Prozent der Patienten mit einem Erythema migrans, bei denen nach einem Jahr oder

auch noch später unspezifische Symptome unklarer Ursache auftreten. Ob die Beschwerden bei ihnen häufiger sind als in der Allgemeinbevölkerung steht allerdings dahin, Kontrollgruppen wurden in den einschlägigen Studien nämlich nicht mitgeführt, beklagen die Autoren. Metaanalysen, die eine Häufung dieser vielfältigen Symptome bei Lyme-Borreliose feststellten, halten die Autoren für methodisch unzuverlässig.

### **Was bringt die Therapie?**

Kontrollierte Therapiestudien gibt es bislang nur mit Patienten der Kategorie 4. Deren Fazit ist aber ernüchternd: Antibiotikatherapien bergen «substanzielle Risiken bei geringem oder fehlendem Nutzen», meinen die Autoren. Die Aussage gilt für Patienten, die über lang anhaltende Beschwerden klagen, nachdem sie zuvor eine angemessene Therapie erhalten hatten. Die Autoren ziehen nicht in Zweifel, dass in einzelnen Fällen, die zumeist in unkontrollierten Studien beschrieben sind, tatsächlich eine Linderung der chronischen Beschwerden während der monatelangen Antibiotikabehandlung festzustellen war. Ein solches Ansprechen bedeute allerdings nicht automatisch, dass die Diagnose richtig gewesen sei, noch beweise es, dass die Linderung auf die spezifische Therapie zurückzuführen sei. Schliesslich könnten solche Heilungen ebenso gut Ausdruck des selbstlimitierenden Charakters der Lyme-Borreliose sein. Nahezu 40 Prozent der Patienten mit Post-Lyme-Borreliosesymptomen reagierten positiv auf Placebo.

### **Kann die Infektion überhaupt persistieren?**

Kann überhaupt eine *B.-burgdorferi*-Infektion über lange Zeit im menschlichen Organismus persistieren? Für diese Annahme spricht eine Arbeit von Phillips und Kollegen aus dem Jahr 2003. Die Forscher fanden *B. burgdorferi* in Blutproben bei 43 von 47 Patienten, die gerade wegen einer chronischen Lyme-Borreliose therapiert wurden oder vormals therapiert worden waren. Andere Arbeitsgruppen konnten diesen Befund allerdings nicht bestätigen: In zwei Therapiestudien gelang es nicht, in einer von 843 Proben aus Blut und Liquor den Erregernachweis zu führen – nicht anhand der PCR und nicht in der Kultur.

Auch eine andere, scheinbar positiv verlaufene Untersuchung, wirft erhebliche Fragen auf. Eine Arbeitsgruppe hatte in Urinproben bei fast drei Viertel von 97 Patienten mit chronischer Borreliose eine positive PCR-Reaktion ermittelt. Ob die DNA allerdings wirklich von *B. burgdorferi* stammte, konnten die Forscher nicht mit Sicherheit nachweisen. Erstaunlich wäre ein solches Ergebnis allemal, bedenkt man, dass es sich hier um behandelte Patienten handelte. Normalerweise findet man selbst bei unbehandelten Patienten mit Erythema migrans nur in 1 von 12 Proben einen positiven Urinbefund, meinen die Autoren. Ungeachtet solcher methodischer Einwände, stellen sie klar: «Die zentrale Frage ist ja nicht, ob ein paar nachgewiesene Spirochäten nach Antibiotikatherapie überleben oder nicht, sondern ob die klinischen Symptome mit ihrer Anwesenheit erklärt werden können.»

**Tabelle: Die Zahl der Symptome, die man der chronischen Borreliose zuschreibt, ist gross (Auswahl)**

## Vegetative Symptome

- Müdigkeit, Erschöpfbarkeit (Fatigue)
- Schweissausbrüche, v.a. nachts und ohne körperliche Anstrengung sowie Hitzewallungen
- Frösteln und Frieren
- Lymphknotenschwellungen, v.a. axillär und inguinal, oft auch in der Nähe der Primärfektion
- Fieberschübe
- geringe körperliche Belastbarkeit, diffuses Krankheitsgefühl (sich nie mehr richtig fit fühlen)
- neue Nahrungsmittel- (und Alkohol-)Unverträglichkeiten

## Kardiale Symptome

- Herzrhythmusstörungen (v.a. nächtliche Tachykardien, Palpitationen, Extrasystolen)
- Erregungsleitungsstörungen mit passagerem AV-Block I. bis III. Grades, Linksschenkel- und Rechtsschenkelblock
- Myo- und/oder Perikarditis
- dilatative Kardiomyopathie

## Magen-Darm-Symptome

- Übelkeit, Magendruck und Magenschmerzen, Aufstossen
- diffuse Bauchschmerzen mit Blähungen
- häufig Durchfälle, selten Verstopfung

## Muskuloskeletale Beschwerden

- Gelenkschmerzen, meist in den grossen Gelenken mit wechselnder Lokalisation
- Muskelschmerzen wie bei Muskelkater oder plötzlich einschliessende messerstichartige Schmerzen
- Steifheitsgefühle der Muskulatur
- Schienbein- oder Fersenschmerzen im Liegen
- Nacken- und/oder Kopfschmerzen mit Ausstrahlung in die Schulterregion
- Sehnschmerzen mit und ohne Schwellungen v.a. der Achillessehnen, Symptome wie bei Karpaltunnel-Syndrom, Fusssohlenschmerz durch Plantarfasziitis
- rezidivierende Schwellungen der Finger, Zehen, Hände
- Epicondylopathie («Tennisarm») und Bizeps-tendinopathie («Schulter-Arm-Syndrom»)
- atemabhängige Brustkorbschmerzen, v.a. verursacht durch schmerzhafte Rippen-Brustbein-gelenke
- nachts betonte LWS/BWS-Schmerzen
- Kiefergelenkschmerzen, Kiefergelenkknacken

## Neurologische Symptome

### Erkrankung der Hirnnerven:

- Geruchsveränderungen (N. olfactorius)
- Sehstörungen mit Verschwommensehen oder Gesichtsfeldeinschränkungen (N. opticus); cave: MS
- «Zahnschmerzen» und Zungenbrennen sowie Sensibilitätsstörungen des Gesichts durch Irritationen im Versorgungsgebiet des N. trigeminus
- Gesichts- und Lidschlusslähmungen, meist einseitig, sehr selten auch beidseitig, Ohrenscherzen, Geräuschempfindlichkeit, Augentrockenheit durch Tränensekretionsstörung, Geschmacksstörung
- Tinnitus, Hörsturz, Schwindel (N. stato-acusticus)
- Geschmacksstörungen, Schluckstörungen, einseitige Halsschmerzen, Zungengrundscherzen (N. glossopharyngeus)
- Heiserkeit, Stimmlosigkeit, Schluckstörung und parasympathische Symptome wie Bradykardie (N. vagus)
- Schulterhebung und Kopfdrehung beeinträchtigt (N. accessorius)
- Zungenbeweglichkeitsstörung mit Phonationsstörung (N. hypoglossus)

### Störungen des zentralen Nervensystems:

- Nackenschmerzen und -steife
- häufige und heftige Kopfschmerzen, diffus oder halbseitig auch stirnbetont, die kaum auf Analgetika ansprechen
- Störungen des Gedächtnisses, der Konzentration, der Auffassungsgabe, des Lesens, Lernens, Sprechens mit häufigen Versprechern und Wortfindungsstörungen
- Schlafstörungen
- Stimmungsschwankungen, Depressionen, Gereiztheit, Aggressivität
- Panikattacken und diffuse Angstgefühle
- ADS-Symptomatik, Tics, v. a. bei Kindern

### Periphere Nervenstörungen:

- Kribbelparästhesien, Brennschmerzen, «Elektrisieren» oder stichartige Schmerzzustände, meist in den Extremitäten, gelegentlich am Rumpf
- einhergehend mit Veränderungen der Oberflächensensibilität (meist Hyperpathien/Hyperalgesien)
- Rückenschmerzen und Ischialgien/Brachialgien nachts betont (Bannwarth-Syndrom)
- Schmerzen der Kopfhaut und der Haarwurzeln (Schmerzen beim Kämmen, sog. Haarwurzelkatarrh)

- unwillkürliche Muskelzuckungen, teilweise auch Tonuserhöhungen der Muskulatur mit Steifheitsgefühlen beim Gehen
- plötzlicher Kraftverlust eines Beins mit Abknicken im Kniegelenk und dadurch Fallneigung mit Sturzgefahr

## Urogenitale Symptome

- Blasenbrennen und Druck auf der Blase mit Pollakisurie
- Blasenentleerungsstörungen, Inkontinenz
- sexuelle Beeinträchtigungen, Libidoverlust
- Potenzstörungen
- rezidivierende Schmerzsyndrome (Prostata, Hoden, Ovar, Blase, Vagina)

## Augensymptome

- Sehverschlechterung, Metamorphopsien (Verzerrtsehen), Gesichtsfeldverlust/Skotome, Störung des Farbensehens, Augenschmerzen, Störungen der Okulomotorik mit binokularen (beidäugigen) Doppelbildern, schmerzhafte Augenbewegungen, Schielen unklarer Genese
- rezidivierende Entzündungen aller Abschnitte des Auges
- Pseudotumor orbitae, periorbitale Ödeme und Hautveränderungen
- Augendruckerhöhungen als Folge eines entzündlichen Sekundärglaukoms

## Hautsymptome

- Erythema migrans und Borrelien-Lymphozytom, multiple Erytheme, Erythemrezidive
- Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) als typische, bei längerem Bestehen in ein atrophisches Stadium übergehende entzündliche Hautveränderung
- fleckförmige atrophische Hautpartien (Anetodermien) als Residuen einer Dermatitis atrophicans

\* nach Angaben der Deutschen Borreliose-Gesellschaft e.V. (2008)

Die Autoren halten es für äusserst unwahrscheinlich, dass das Post-Lyme-Syndrom die Folge einer okkulten Infektion des ZNS sei. Dafür spreche unter anderem auch, dass Antikörper gegen *B. burgdorferi* bei den meisten Patienten nicht nach-

### «Die zentrale Frage ist ja nicht, ob ein paar nachgewiesene Spirochäten nach Antibiotikatherapie überleben oder nicht, sondern ob die klinischen Symptome mit ihrer Anwesenheit erklärt werden können.»

weisbar seien, obwohl die Spirochäten-Lipoproteine unbestritten immunogen sind. «Es gilt für viele Infektionskrankheiten, unter anderem auch für die Syphilis, dass nach Fehlschlagen einer Behandlung die Antikörpertiter ansteigen oder erhöht bleiben, da die B-Zellen fortgesetzt durch das mikrobielle Antigen stimuliert werden.»

Dass es bislang nicht gelungen ist, die Persistenz von *B. burgdorferi* bei behandelten Patienten unter Beweis zu stellen, wundert die Autoren nicht. Sie setzt ja ein Therapieversagen voraus, für das die Autoren keinen erkennbaren Grund sehen. Weder ist *B. burgdorferi* gegen die angezeigten Antibiotika bislang resistent, noch gibt es einen Anhaltspunkt dafür, dass es nicht gelingt, ausreichend hohe Antibiotikakonzentrationen in den Geweben zu erzielen. Zwar könnten sich Borrelien *in vitro* unter bestimmten Bedingungen zystisch abkapseln, ob dies auch im menschlichen Körper möglich sei, dafür gebe es keine Hinweise. Alles spreche momentan dafür, «dass es ihre Strategie ist, sich extrazellulär an den Organismus anzupassen.»

### Wie soll sich der Arzt verhalten?

Wie also sollte sich nach alledem ein Arzt gegenüber den Patienten verhalten, denen gesagt wurde, dass sie an einer chronischen Lyme-Borreliose leiden? Nach Auffassung der Expertengruppe sollte man sie darüber aufklären, dass es bislang keine Evidenz gebe, dass eine solche Krankheit existiere, vor allem aber, dass eine langfristige Antibiotikabehandlung nicht notwendig sei. Es komme darauf an, anderen potenziellen Ursachen sehr genau nachzugehen. Wenn schliesslich keine überzeugende Erklärung für die Symptome gefunden werden könnten, bleibe die emotionale Unterstützung und die symptomatische Bekämpfung der Beschwerden. «Den Patienten zu erklären, dass es keine spezifischen Medikamente ... gegen die Symptome gibt, ist eine besonders schwierige Herausforderung für den Arzt. Wer es aber versäumt, dies in einfühlsamen und klaren Worten zu tun, macht diese Menschen empfänglich für Scharlatane, die ihnen unbewiesene und potenziell gefährliche Therapien anbieten.» ■

Henry M. Feder et al. and the Ad Hoc International Lyme Disease Group: A critical appraisal of chronic lyme disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1422-1430.

Interessenlage: Die Autoren waren unter anderem als medizinische Gutachter in Zivil- und Strafverfahren tätig, wo Fälle von Fehlbehandlungen bei Lyme-Borreliose verhandelt wurden.

*Uwe Beise*