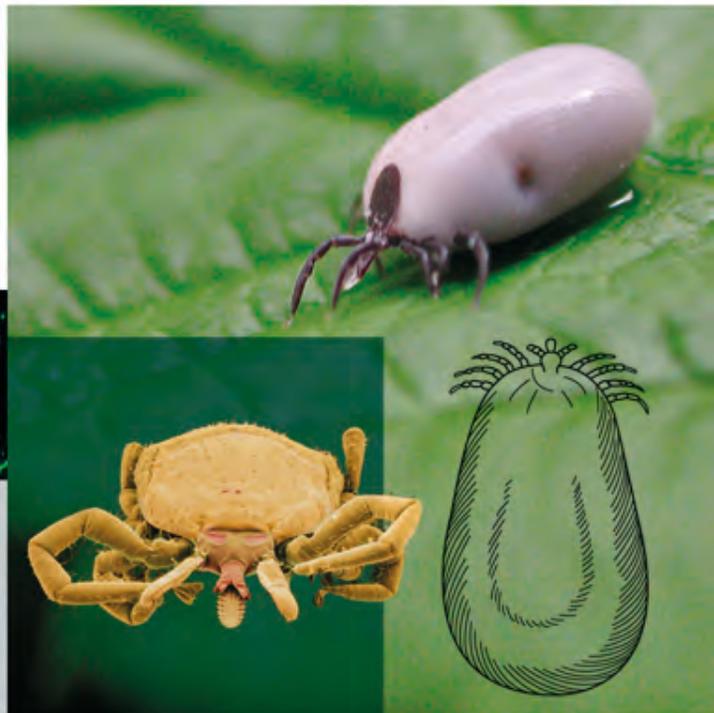


Norbert Satz

Klinik der Lyme-Borreliose

3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage



HUBER



Satz
Klinik der Lyme-Borreliose

Verlag Hans Huber
Programmbereich Medizin

Bücher aus verwandten Sachgebieten

Satz

Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)

2006. ISBN 978-3-456-84346-9

Maier

Hepatitis – Hepatitisfolgen

Praxis der Diagnostik, Therapie und Prophylaxe akuter und chronischer Lebererkrankungen

6. Aufl. 2010. ISBN 978-3-456-84674-3

Savin/Hunter/Hepburn

Hautsymptome

Differentialdiagnostischer Atlas

2000. ISBN 978-3-456-83162-6

von Scheidt/Riecker

Fragen und Antworten Innere Medizin

2. Aufl. 2007. ISBN 978-3-456-84482-4

Zollo (Hrsg.)

Fragen und Antworten zur Allgemeinmedizin

«Medical Secrets»

2004. ISBN 978-3-456-84006-2

Weitere Informationen über unsere Neuerscheinungen finden Sie im Internet unter www.verlag-hanshuber.com.

Norbert Satz

Klinik der Lyme-Borreliose

3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage

Verlag Hans Huber

Anschrift des Autors:

Dr. med. Norbert Satz
Facharzt FMH für Innere Medizin
Praxis am Paradenplatz
Poststrasse 5
CH-8001 Zürich

Lektorat: Dr. Klaus Reinhardt
Herstellung: Peter E. Wüthrich
Umschlaggestaltung: Claude Borer, Basel
Druckvorstufe: VVA Konkordia GmbH, Baden-Baden
Druck und buchbinderische Verarbeitung: AZ Druck und Datentechnik, Kempten
Printed in Germany

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.



Dieses Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen sowie die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Der Verfasser hat größte Mühe darauf verwandt, dass die therapeutischen Angaben insbesondere von Medikamenten, ihre Dosierung und Applikationen dem jeweiligen Wissensstand bei der Fertigstellung des Werkes entsprechen. Da jedoch die Medizin als Wissenschaft ständig im Fluss ist und menschliche Irrtümer und Druckfehler nie völlig auszuschließen sind, übernimmt der Verlag für derartige Angaben keine Gewähr. Jeder Anwender ist daher dringend aufgefordert, alle Angaben in eigener Verantwortung auf ihre Richtigkeit zu überprüfen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen oder Warenbezeichnungen in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen-Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Anregungen und Zuschriften bitte an:

Verlag Hans Huber
Lektorat Medizin/Gesundheit
Länggass-Strasse 76
CH-3000 Bern 9
Tel: 0041 (0)31 300 4500
Fax: 0041 (0)31 300 4593
verlag@hanshuber.com
www.verlag-hanshuber.com

3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage 2010
© 1993 / 2002 / 2010 by Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, Bern
ISBN 978-3-456-84763-4

Inhalt

Vorwort	9
---------------	---

Teil 1:

Biologie, Epidemiologie und Diagnostik

1	Der Erreger	13
1.1	Morphologie	13
1.2	Genom	18
1.3	Typisierung und Taxonomie	28
1.4	Biochemischer und immunologischer Aufbau der Bakterienoberfläche	41
1.5	Überlebensstrategien von <i>B. burgdorferi</i>	53
1.6	Organotropie und Virulenz von <i>B. burgdorferi</i> s.l.	70
1.7	Evolution von <i>Borrelia burgdorferi</i>	72
1.8	Verbreitung von <i>B. burgdorferi</i> s.l.	73
1.9	Der enzootische Kreislauf	75
2	Die Überträger	87
2.1	Übersicht und Einteilung	87
2.2	Anatomie, Physiologie und Lebenszyklus der Schildzecken	88
2.3	Entwicklungszyklus	94
2.4	Entwicklungsbedingungen und Biotop der Zecken	97
2.5	Zeckenstich und Saugakt	100
2.6	Erregerübertragung durch Zeckenstich	101
2.7	Epidemiologische Bedeutung der verschiedenen Zeckenarten	108
2.8	Zeckenwirte	112
2.9	Transovarielle (vertikale) Erregerübertragung	115
3	Historische Aspekte	119
3.1	Vorgeschichte	119
3.2	Erste bekannte Manifestationen der Lyme-Borreliose in Europa	121
3.3	Die Erforschung der Lyme-Borreliose	122
4	Epidemiologie	133
4.1	Epidemiologische Erfassung der Lyme-Borreliose	133
4.2	Risikogebiete und Risikovorhersage	134
4.3	Weltweite Verbreitung der Lyme-Borreliose	144
4.4	Risikogruppen	153
4.5	Erkrankungsrisiko nach Zeckenstich	157
4.6	Saisonale Häufung der Lyme-Borreliose	162
4.7	Häufigkeit der einzelnen Manifestationen	162
5	Immunpathologie	173
5.1	Immunpathogenese	173
5.2	Entstehung der Entzündungsreaktion	174
5.3	Die T-Zell-Immunantwort	177
5.4	Dissemination von <i>B. burgdorferi</i>	182
5.5	Die B-Zell-Immunantwort	183
5.6	Immunkomplexe	184
5.7	Einfluss von Antibiotika auf die Immunreaktion	186

6	Labordiagnostische Testverfahren	189
6.1	Diagnostische Prinzipien bei der Lyme-Borreliose	189
6.2	Wertigkeit der Labortests	190
6.3	Verfügbare Untersuchungsmöglichkeiten	190
6.4	Direkte Nachweisverfahren	191
6.5	Immunologische Nachweisverfahren	204
6.6	Andere Nachweisverfahren	233
6.7	Zweistufen-Serologie versus differenzierter Einsatz verschiedener Laborparameter	239
6.8	Differenziertes labordiagnostisches Vorgehen	241
6.9	Serologische Verlaufskontrollen	242
6.10	Interpretation von quantitativen Testresultaten	244

Teil 2:

Klinische Krankheitsbilder

7	Übersicht und Allgemeines	261
7.1	Einteilung	261
7.2	Falldefinitionen	264
7.3	Anamnese	265
7.4	Allgemeinsymptome und unspezifische physikalische Befunde	265
7.5	Asymptomatische Infektion mit <i>Borrelia burgdorferi</i>	267
7.6	Lyme-Borreliose Stadium I ohne Erythema migrans	267
7.7	Unspezifische Laborbefunde	268
8	Hautmanifestationen	271
8.1	Übersicht	271
8.2	Pathogenese	273
8.3	Allergisches Erythem nach Zeckenstich	275
8.4	Manipulative Komplikationen nach Zeckenstich	277
8.5	Erythema migrans	278
8.6	Erythema migrans multiloculare	301
8.7	Borrelien-Lymphozytom	308
8.8	Acrodermatitis chronica atrophicans	314
8.9	Morphaea	326
8.10	Lichen sclerosus et atrophicus	331
8.11	B-Zell-Lymphom der Haut	334
8.12	Weitere Hautmanifestationen	337
8.13	Extrakutane maligne Lymphome	342
9	Manifestationen am Bewegungsapparat	351
9.1	Übersicht und Einteilung	351
9.2	Pathogenese	351
9.3	Arthritis	357
9.4	Myositis	372
9.5	Fasziitis	374
9.6	Fibromyalgie-Syndrom	375
9.7	Osteomyelitis – Osteitis	378
9.8	Psoriasis-Arthropathie	379
10	Manifestationen am Nervensystem	385
10.1	Einleitung und Begriffe	385
10.2	Einteilung	388
10.3	Pathogenese	388
10.4	Befall der Hirnnerven und der peripheren Nerven	396
10.5	Befall der Meningen und des Hirnparenchyms	415
10.6	Befall des Rückenmarkes	427
10.7	Verlauf der neurologischen Manifestationen mit und ohne antibiotische Therapie	429

10.8	Labordiagnostische Tests im Liquor	430
10.9	Computertomographie, Kernspintomographie und Single-Photon-Emissions-computertomographie	446
10.10	Enzephalomyelitis disseminata und Lyme-Neuroborreliose	451
10.11	Chronisches Müdigkeitssyndrom	455
10.12	Schlafstörungen	459
10.13	Neurologische Krankheitsbilder mit möglichem Zusammenhang mit der Lyme-Neuroborreliose	459
11	Karditis	477
11.1	Häufigkeit	477
11.2	Pathogenese	478
11.3	Klinik	479
11.4	Diagnostik	482
11.5	Diagnose und Differentialdiagnose	485
11.6	Verlauf und Therapie	485
12	Die fetale Lyme-Borreliose	489
12.1	Tierexperimentelle Untersuchungen	489
12.2	Epidemiologische Untersuchungen	490
12.3	Fallberichte	491
12.4	Beurteilung	492
12.5	Therapie der Lyme-Borreliose während der Schwangerschaft	493
13	Das Postlyme-Syndrom	497
13.1	Allgemeines	497
13.2	Definition	498
13.3	Beschwerdebild	498
13.4	Diagnose	500
13.5	Pathogenese	502
13.6	Patientenkollektive	503
13.7	Therapie	505
14	Doppelinfectionen mit FSME-Viren, Anaplasmen und Babesien	509
14.1	Allgemeines	509
14.2	Epidemiologie	509
14.3	Klinische Implikationen	516

Teil 3:

Therapie und Prävention

15	Therapie der Lyme-Borreliose	525
15.1	Spontanverlauf	525
15.2	Grundsätzliches zur Behandlung der Lyme-Borreliose	525
15.3	Experimentelle Untersuchungen	530
15.4	Die Behandlung im Stadium I	541
15.5	Die Behandlung im Stadium II und III	553
15.6	Alternative und kontroverse Therapieschemata und Therapeutika	571
15.7	Prophylaktische Gabe von Antibiotika nach Zeckenstich	578
15.8	Impfstoffentwicklung und Ansätze zur Immuntherapie	580
16	Prävention der Lyme-Borreliose	601
16.1	Persönlicher Schutz	601
16.2	Die richtige Entfernung von Zecken	602
16.3	Wirksamkeit und Anwendung von Repellentien	604
16.4	Mögliche und sinnvolle Anpassungen des Gartens und der Umgebung	609
16.5	Maßnahmen zur Eliminierung von Zecken	612

Sachregister	617
-------------------------------	-----

Zugeeignet meinem schöpferischen Sohn David,
aus dessen Geist und Phantasie eine wundervolle Kunst
aus Licht und Farben entspringt,
derer ich aus Arbeit und Pflicht viel zu selten teilhaftig bin,

meiner inspirierenden Tochter Sarah,
von deren Seele und Stimme
bezaubernde Lieder und Arien mein Herz erreichen,
von denen ich wünschte, viel häufiger umgeben zu sein,

und meiner Liebe, dem Grund und Boden,
meinem einzig Beständigen.

Vorwort

Nur sieben Jahre Forschung über Zecken, über die Borrelien und über die Lyme-Borreliose bewirkten, dass das Buch «Klinik der Lyme-Borreliose» vollständig überarbeitet, ergänzt und in weiten Teilen neu geschrieben werden musste. Das Ende dieser rasanten Entwicklung ist nicht abzusehen, und es scheint, dass das Buch jeden Monat neu aufgelegt werden müsste. Allerdings muss einschränkend bemerkt werden, dass die neu gewonnenen Erkenntnisse sich vorwiegend auf die molekularbiologische Forschung reduzieren, während das klinische Wissen vergleichsweise nur vor sich herdümpelt und kaum vom Fleck kommt. Es werden wiederholt ausgetretene Pfade begangen, aber keine neuen Wege beschritten. Dies ist keine Kritik an der Grundlagenforschung, die ihre Aufgabe mit großem Engagement erfüllt und selbst einen eingefleischten Kliniker fasziniert wie den Schreibenden, sondern ein Wink an die klinische Forschung. Soll letztlich der Patient von den neuen Erkenntnissen profitieren und will man nicht an ihm vorbeiforschen, müssen wichtige, klinische Probleme angegangen und gelöst werden, sei es in Epidemiologie, Diagnostik, Therapie oder Prophylaxe. Aufwendige Multicenter-Studien, mühsame Langzeituntersuchungen und eine viel intensivere Zusammenarbeit zwischen Grundlagenwissenschaftlern, Laborspezialisten und Klinikern sind gefragt. Dabei lassen sich keine schnellen Resultate erzielen, wahrscheinlich aber fundierte und beständige.

Bei Krankheiten wie der Lyme-Borreliose, bei denen viele klinische Probleme ungelöst sind und eine große und leidende Patientenschaft auf Antworten wartet, sind Halbwahrheiten, Falschinformationen, Profiteuren und Scharlatanen Tür und Tor geöffnet. Verständlich, aber

betrüblich zu beobachten, welche Irrwege Patienten in der Abklärung und Therapie durchschreiten, gesundheitlich aber an Ort und Stelle bleiben. Die nicht zählbaren und kaum zählbaren Labortests und antibiotischen Behandlungen ändern mit erschreckender Regelmäßigkeit am therapeutischen Misserfolg nichts.

Die Lyme-Borreliose ist eine schulmedizinische Krankheit, primär eine Infektionskrankheit im klassischen Sinne, später dann auch eine immunologische Krankheit. Auch wenn gewisse gesellschaftliche Aspekte, wie Freizeitbeschäftigung, Einfluss haben, ist sie kein soziologisches oder soziales Leiden. Sie muss daher nach schulmedizinischen, wissenschaftlichen Kriterien diagnostiziert und behandelt werden. Das heißt nicht, dass nicht auch andere heilmedizinische Disziplinen, wie zum Beispiel die Homöopathie, mithelfen können, Beschwerden zu lindern. Optimal ist ohnehin, und bei der Lyme-Borreliose im Besonderen, wenn alle in respektvoller Zusammenarbeit dem Kranken helfen.

Die vorliegende Neuauflage ist wieder auf den aktuellen Stand des Wissens gebracht worden. Bei allen Aussagen war die Wissenschaftlichkeit Leitlinie. Sie wurden, sofern es sich nicht um allgemeines Grundwissen handelte, wieder durch entsprechende Fachpublikationen belegt.

Zur Abfassung dieser Auflage benötigte ich aber zahlreiche Helfer. Meine Kollegen Marinko Dobec und Franz Käppeli von der Medica – Medizinische Laboratorien Dr. F. Käppeli, Zürich, haben direkt in das Kapitel «Labordiagnostische Testverfahren» eingegriffen und ihre langjährige und profunde Erfahrung im Umgang mit der Lyme-Borreliose hineingelegt. Friedrich Breier vom Krankenhaus Lainz in Wien hat sein langjähriges Wissen im Kapitel «Hautmanifestatio-

nen» hinterlegt. Andere haben mir ihren guten und inspirierenden Geist oder einfach wertvolles Bildmaterial zur Verfügung gestellt, wie André Aeschlimann, ehemaliger Direktor des Zoologischen Institutes der Universität Neuchâtel, und seine Nachfolger am gleichnamigen Institut wie Peter Allan Diehl oder Lise Gern sowie mein internistischer Kollege Markus Fritzsche aus Adliswil. Still, aber umso effizienter hat im Hintergrund mein Freund Carlo Reimann vom Hospitalis-Verlag, Zürich, gewirkt und mir ungezählte organisatorische und fachliche Probleme mit Rat und Tat gelöst. Meine Gedanken richten sich auch auf meine beiden Praxisassistentinnen Nicole Kaufmann und Claudia Tanner, die mich so oft von Arbeiten entlastet und

aus Zeitnot befreit haben, und auf Jürg Flury und Klaus Reinhardt vom Hans Huber Verlag, Bern. Sie haben mich immer wieder zur Arbeit ermuntert und letztlich ihr verlegerisches Jawort gegeben. Sie alle haben Anteil am Erfolg dieses Buches; ihnen gehört mein Dank.

So hoffe ich mit allen meinen Mitarbeitern, dass auch aus der dritten Auflage dieses Buches jeder Arzt in Praxis, Klinik und Labor Wissen schöpfen kann, das letztlich den Patienten zugute kommt.

Herrliberg, im Herbst 2009
Norbert Satz

Teil 1:

Biologie, Epidemiologie und Diagnostik

1 Der Erreger

1.1 Morphologie

Morphologie normaler Bakterien

Das Bakterium *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*) ist eine gramnegative Spirochäte (**Tab. 1.1**), welche sich nach Giemsa oder Warthin-Starry anfärben lässt. Der lichtmikroskopische Direktnachweis wäre im Dunkelfeld oder mittels Phasenkontrast möglich, gelingt aber in Gewebeextrakten oder Körperflüssigkeiten wegen

der zu geringen Erregerdichte in der Regel nicht. Der Nachweis kann im Gewebe histologisch, mit Hilfe der Immunfluoreszenz oder elektronenmikroskopisch erfolgen (**Abb. 1.1–1.4**). Der Erreger lässt sich auf verschiedenen modifizierten und im Handel erhältlichen Kelly-Medien, z. B. auf dem Barbour-Stoenner-Kelly-Medium (BSK) oder dem H-Medium, kultivieren, und findet zwischen 34 und 37 °C seine optimale Wachstumstemperatur (Callister et al. 1990, Hofmann et al. 1997). *B. burgdorferi* gilt als mi-

Tabelle 1.1: Klassifikation der Spirochäten und Einteilung von *B. burgdorferi* (M = beim Menschen, T = beim Tier).

Ordnung	Familie	Gattung	Spezies	Krankheit	
Spirochaetales	• Spirochaetaceae	• Spirochaeta			
			• Christispira		
			• Treponema	• <i>T. pallidum</i> • <i>T. pertenu</i> • <i>T. carateum</i> • <i>T. vincentii</i>	Lues Frambösie Pinta Tonsillitis
		• Borrelia	• <i>B. hermsii</i>	Rückfallfieber (M)	
			• <i>B. turicatae</i>	"	
			• <i>B. parkeri</i>	"	
			• <i>B. mazzottii</i>	"	
			• <i>B. venezuelensis</i>	"	
			• <i>B. duttoni</i>	"	
			• <i>B. crocidurae</i>	"	
• Leptospiraceae	• Leptospira	• <i>B. persica</i>	"		
		• <i>B. hispanica</i>	"		
		• <i>B. latyschewii</i>	"		
		• <i>B. caucasia</i>	"		
		• <i>B. recurrentis</i>	"		
		• <i>B. burgdorferi</i>	Lyme-Borreliose (M/T)		
		• <i>B. anserina</i>	Borreliosen (T)		
		• <i>B. theileri</i>	"		
		• <i>B. coriacea</i>	"		
		• <i>L. interrogans</i>	u. a. M. Weil (M/T)		
• <i>L. biflexa</i>					



Abbildung 1.1: *B. burgdorferi sensu stricto* aus Kultur. Indirekter Immunfluoreszenztest mit FITC Vergrößerung circa 500-fach (M. Dobeč, Virion Labordiagnostik AG, Zürich).

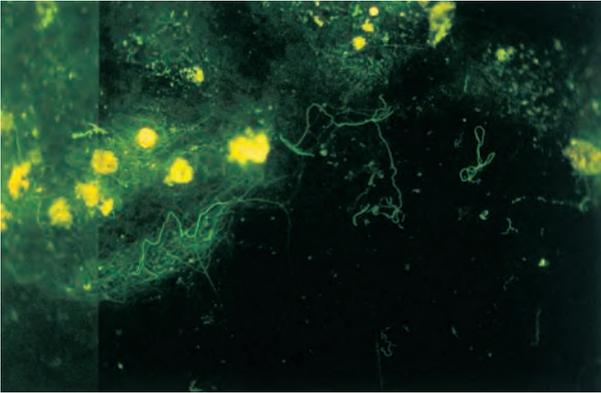


Abbildung 1.2: *B. burgdorferi* aus Gelenkspunktat, wo sie selten nachgewiesen werden können. Im Erguss liegen sie in despiralierter Form vor. Indirekter Immunfluoreszenztest mit polyvalentem, *Borrelia burgdorferi*-IgG positivem Serum. Färbung FITC, Vergrößerung circa 500-fach (M. Dobeč, Virion Labordiagnostik AG, Zürich).

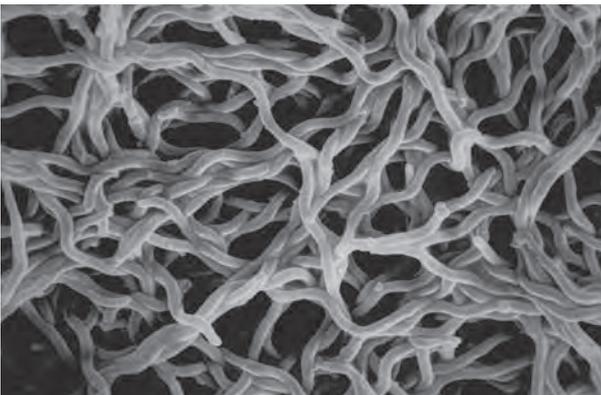


Abbildung 1.3: *B. burgdorferi* aus Kultur. Rasterelektronenmikroskopie (A. Aeschlimann, Zoolog. Institut, Universität Neuchâtel).

kroaerophil. Unter Laborbedingungen bei 35 °C beträgt seine Replikationszeit 11 bis 12 Stunden.

Sowohl die histologischen Nachweismethoden als auch die Kultivierung eignen sich wegen des großen zeitlichen und technischen Aufwands für Routinezwecke nicht. Sie können nur in wissenschaftlichen Labors durchgeführt werden. Für die klinische Routinediagnostik stehen bis heute in erster Linie die Bestimmungen der IgG- oder IgM-Antikörpertiter mittels indirekter Immunfluoreszenz- oder ELISA-Technik zur Verfügung (Hovind-Hougen 1984, Johnson et al. 1984).

Der Erreger weist eine nicht konstante Anzahl von Windungen auf. Seine Länge schwankt zwischen 5 und 30 µm, sein Durchmesser zwischen 0,22 bis 0,38 µm. Die Länge der Windungen beträgt 1,5 bis 3,8 µm.

Wie bei gramnegativen Bakterien üblich, besteht die Zellwand aus einer inneren Membran, welche den Protoplasmazyylinder umgibt, sowie einer äußeren Membran, welche elektronenmikroskopisch bei *B. burgdorferi* eine feine, längliche Streifung aufweisen kann (**Abb. 1.5a, b**). Die innere Membran weist bei *B. burgdorferi* drei Schichten auf (trilaminär). Im periplasmatischen Raum, zwischen der äußeren und mittleren trilaminären Membran, liegen die an beiden Bakterienenden inserierenden sieben bis 11 Endoflagellen. Sie sind auch von der äußeren Bakterienmembran (S-Layer) vollständig umgeben und treten nicht an die Bakterienoberfläche. Sie ziehen gegen die Bakterienmitte hin, wo sie sich überkreuzen können (Burgdorfer et al. 1982, Barbour et al. 1986a, Hovind-Hougen et al. 1986). Hovind-Hougen et al. (1986) konnten bei schwedischen Keimen aufgrund von vier morphologischen Kriterien drei verschiedene Erregerstämme differenzieren: Unterschiede fanden sich an den Bakterienenden, die eine mehr punktierte oder mehr homogene Struktur aufweisen konnten, in der unterschiedlichen Anzahl von Flagellen (acht oder elf), im durchschnittlichen Bakteriendurchmesser (0,24 und 0,38 µm) und in der Substruktur der äußeren Zellschicht. Die amerikanischen *B. burgdorferi* waren im Vergleich zu den europäischen Isolaten morphologisch einheitlicher, durchschnitt-