

Symptomatik der Lyme-Borreliose im Spätstadium

Einschlusskriterien, Bestandsaufnahme 2012 und sog. Post-Lyme-Syndrom

von

Walter Berghoff

Seit der Erstbeschreibung eines Lyme-Borreliose-Spätstadiums (Late Disease) nach antibiotischer Behandlung des Erythema migrans durch Steere et al 1983 besteht in der wissenschaftlichen Medizin die Bemühung, das Krankheitsbild durch eine typische (spezifische) Symptomatik zu definieren. Dabei ergeben sich wesentliche Probleme und Widersprüche, allerdings nur im Hinblick auf das Spätstadium. Mit dem Ziel einer besseren Krankheitsdefinition des LB-Spätstadiums wird zwischen spezifischen und unspezifischen Symptomen unterschieden. Dabei weisen die Einschätzungen verschiedener medizinischer Institutionen oder wissenschaftlicher Autoren allerdings erhebliche Diskrepanzen auf.

Zunächst sei darauf hingewiesen, dass folgende Begriffe Synonyma darstellen: Lyme-Borreliose (Spätstadium), Lyme-Borreliose Stadium III, Late Lyme Disease (LLD), chronische Lyme-Borreliose (vgl. Tab. 1).

Tab. 1 **Synonyma**

Lyme-Borreliose (Spätstadium)
Lyme-Borreliose Stadium III
Late Lyme Disease (LLD)
Chronische Lyme-Borreliose

Die Problematik, welche Krankheitsmanifestationen einem LB-Spätstadium zuzuordnen sind, beginnt also mit der oben bereits genannten Arbeit von Steere et al 1983. In dieser Studie wurden Patienten mit Erythema migrans (EM) antibiotisch behandelt und zwar mit Phenoxymethyl-Penicillin, Erythromycin und Tetracyclin. Die Behandlungsdauer betrug 10 Tage, bei einigen Patienten wurde die Behandlung für weitere 10 Tage wiederholt. Die Analyse ergab, dass ca. 50% der behandelten

Patienten geheilt wurden, bei den anderen 50% persistierte ein LB-Spätstadium (Late Disease) (vgl. Tab. 2 und 3).

Tab. 2

Steere et al, 1983

108 Patienten mit EM
 Antibiotische Behandlung:
 Phenoxyethyl-Penicillin
 Erythromycin
 Tetracyclin
 Behandlungsdauer 10 Tage
 Behandlungswiederholung bei 10 Patienten
 Heilung 52
 Late Disease 48

Tab. 3

Steere et al, 1983

108 Patienten mit EM	
Antibiotische Behandlung	
Heilung	Late Disease
ca. 50%	ca. 50%

Dabei unterschieden die Autoren (Steere et al) zwischen Minor und Major Late Disease. Die entsprechende Zuordnung der Symptome bei Major bzw. Minor Late Disease ist der Tab. 4 zu entnehmen. Im Hinblick auf die Pathophysiologie der Minor Late Disease wurde diskutiert, dass eine stark verminderte Zahl von vitalen Spirochäten diese weniger ernsten, aber mitunter erheblich belastenden (debilitating) Symptome bewirken könnten.

Tab. 4

Steere et al, 1983

Krankheitsmanifestationen der Late Disease

Minor Late Disease

(mindestens 1 Symptom)

- Fazialisparese
- Supraventrikuläre Tachykardie
- Arthritis (< 2 Wochen)
- Muskelskelett-Schmerzen
- Gelenkschmerz ohne Arthritis
- Kopfschmerz

Major Late Disease

(mindestens 1 Symptom)

- Myokarditis

- Meningoencephalitis
- Rezidivierende Arthritis

Die weitere Aufarbeitung der Daten betraf das Beschwerdebild. Dabei wurde unterschieden zwischen Beschwerden bei vorliegender Late Disease und Beschwerden ohne Late Disease. In der Gruppe der Patienten mit Late Disease wurden alle Probanden einbezogen, die an Symptomen der Minor oder der Major Late Disease litten. Die Definition der Late Disease ergab sich folglich aus den Symptomen dieser beiden Gruppen (Minor und Major Late Disease) (vgl. Tab. 4). Entsprechend wurden alle jene Patienten, die nach antibiotischer Behandlung eines EM nicht die Krankheitssymptome der Minor oder Major Late Disease aufwiesen als Patienten ohne Late Disease bezeichnet (Tab. 5).

Tab. 5
Steere et al, 1983
(Beschwerden bei Patienten mit bzw. ohne Late Lyme disease)

184 Patienten mit EM
 Antibiotische Behandlung

Late disease:

(bei Vorliegen folgender objektivierbarer Befunde:
 Fazialisparese, supraventrikuläre Tachykardie, Arthritis (< 2 Wochen), Muskelskelettschmerzen*/**,
 Kopfschmerzen
 Myokarditis, Meningoencephalitis, rezidivierende Arthritis)

No-Late Disease:

Keine der oben genannten objektivierbaren Befunde)

Beschwerden

(Häufigkeit in %)

	ohne Late Disease	mit Late Disease
Kopfschmerz und Nacken- steifigkeit	52	78
Starke Gelenk- schmerzen	23*	46
Fatigue	5	22

*Widerspruch: bei Definition „Late Disease“ Muskelskelettschmerzen, Kopfschmerzen
 bei Gruppe „ohne Late Disease“ starke Gelenkschmerzen; Kopfschmerzen
 (und Nackensteifigkeit)

**Muskelschmerzen sind prinzipiell nicht objektivierbar

Geprüft wurde dann, mit welcher Häufigkeit bestimmte Beschwerden bei den Patienten mit Late Disease bzw. solchen ohne Late Disease auftraten. Bei diesen

untersuchten Beschwerden handelt es sich um Kopfschmerz, Nackensteifigkeit, starke Gelenkschmerzen, Fatigue (vgl. Tab. 5). Dabei zeigte sich, dass diese Beschwerden auch häufig bei solchen Patienten auftraten, die die Kriterien der Late Disease nicht erfüllten, die also nach Auffassung von Steere et al nicht an einer Late Disease litten (vgl. Tab. 6). Allerdings traten Kopfschmerz und Fatigue in der Gruppe mit Late Disease signifikant häufiger auf.

Tab. 6
CDC, 1997

Akzeptierte Kriterien bei LB-Spätstadium

- EM
oder
- Erregernachweis
oder
- Seropositivität
(CDC-Kriterium 1995)

- Arthritis
- Lymphozytäre Meningitis
- Kraniale Neuropathie
- Radikuloneuropathie
- Encephalomyelitis mit intrathekalen AK
- AVB II, III
- Myokarditis mit AVB
- (ACA nicht erwähnt)

Die Einstufung unter „no Late Disease“ erfolgte, wenn der körperliche Untersuchungsbefund unauffällig war. Zeigten sich jedoch bei der körperlichen Untersuchung objektiverbare Befunde einer Minor oder Major Late Disease, wurden die Patienten der Gruppe „Late Disease“ zugeordnet (vgl. Tab. 6). Unklar bleibt allerdings in diesem Zusammenhang, dass „Muskelskelettschmerzen und Kopfschmerzen“ ebenfalls als Manifestation der Late Disease reklamiert wurden, obwohl Schmerzen bei der körperlichen Untersuchung nicht objektivierbar sind.

Die aktuelle Literatur, an der auch Steere beteiligt ist, fasst die Symptomatik des LB-Stadiums deutlich weiter. Bezüglich der Einzelheiten sei auf die Tab. 10 verwiesen. Im Gegensatz zu den früheren restriktiven Kriterien werden jetzt eine Reihe weiterer Symptome des LB-Spätstadiums benannt: sekundäre Arthrose, Encephalopathie (leichte kognitive Störungen), beeinträchtigte Kognition (mit intrathekalen AK),

Fibrome an Knochenvorsprüngen, Morphea-ähnliche Hautveränderungen. Zudem wird der differentialdiagnostische Ausschluss anderer Krankheiten gefordert. Der Hinweis auf die Differentialdiagnose ist von erheblicher Bedeutung, da bei einem noch breiter gefassten Symptomen-Spektrum (vgl. Tab. 10) die Differentialdiagnose die entscheidende Basis für die Erkennung einer chronischen Lyme-Borreliose darstellt, d.h. die Diagnose eines LB-Spätstadiums ist oft eine Ausschlussdiagnose.

Tab. 7
CDC, 1997

Nicht akzeptierte Kriterien bei LB-Spätstadium
(sogenannte unspezifische Symptome)

- Kopfschmerz
- Fatigue
- Parästhesien
- Leichte Nackensteife
- Herzklopfen
- Bradykardie
- Schenkelblock
- Myokarditis ohne AVB

Als Post-Lyme-Syndrom (PLS) bezeichneten Bujak et al 1996 (vgl. Tab. 8) Symptome, die nach antibiotischer Behandlung entsprechend dem IDSA-Standard persistierten. Bei diesen Symptomen handelt es sich im Wesentlichen um Gelenkschmerzen, Fatigue und neurologische Störungen.

Tab. 8
Bujak et al, 1996
Post-Lyme-Syndrome (PLS)

Persistieren von Symptomen nach antibiotischer Behandlung (IDSA-Standard)

- Gelenkschmerzen
- Fatigue
- Neurologische Störungen

Die Infectious Disease Society of America (IDSA) publizierte in 2006 eine neue Definition des PLS. In diesem Zusammenhang wurde eine vorausgehende Lyme-Borreliose im Früh- oder Spätstadium gefordert, die nach Standard (IDSA) adäquat antibiotisch behandelt worden war. Die danach persistierenden Symptome wurden als PLS bezeichnet und umfassten die Symptome Fatigue, Muskelskelettschmerzen,

kognitive Störungen unter dem wesentlichen Vorbehalt, dass die Beschwerden keine wesentliche Beeinträchtigung der Lebensqualität und der sozialen Funktionen verursachten (Tab. 9).

Tab. 9
IDSA, 2006

Definition des Post-Lyme-Syndroms (PLS)

- Vorausgegangene Episode LB (Früh- oder Spätstadium) nach CDC-Kriterien oder vorausgegangenes EM (in CDC-Kriterien bereits enthalten)
- Sogenannte adäquate antibiotische Behandlung nach Standard (IDSA)
- Anhaltende Symptome für mindestens 6 Monate, Auftreten innerhalb von 6 Monaten nach Erstdiagnose
 - Fatigue
 - Muskelskelettschmerzen
 - Kognitive Störungen
 - Keine wesentliche Beeinträchtigung der Lebensqualität und sozialer Funktionen
 - (also kein PLS bei Arthritis, neurologischen Symptome, ACA, Karditis u. a. m. Anm. d. Verf.)

Die Centers of Disease Control and Prevention definierten 1997 Kriterien eines LB-Spätstadiums (vgl. Tab. 6). Zugleich benannten die CDC auch solche Symptome, die als Kriterium für ein LB-Stadium nicht zu akzeptieren waren (Tab. 7). Dabei ergaben sich weitgehend Übereinstimmungen zwischen den Daten aus der Studie Steere et al 1983, allerdings sind die etwa 15 Jahre nach Steere definierten CDC-Kriterien etwas weiter gefasst (Tab. 6).

Zugleich benannte die CDC auch solche Symptome, die sie als Kriterien bei dem LB-Spätstadium nicht akzeptierten. Zu diesen sogenannten „unspezifischen Symptomen“ gehörten Kopfschmerz, Fatigue, Parästhesien, leichte Nackensteife, Herzklopfen, Bradykardie, Schenkelblock, Myokarditis ohne AVB (vgl. Tab. 7).

Tab. 10
Linden, Steere, Thorner
UpToDate, 2012
Symptomatik vereinbar mit LB-Spätstadium

- Arthritis
- Sekundäre Arthrose
- Muskelskelettbeschwerden
- Encephalopathie (leichte kognitive Störungen)
- Polyneuropathie
- Radikuloneuropathie
- Paraparese

- Cranielle Neuropathie
- Encephalomyelitis
- Encephalitis
- Beeinträchtigte Kognition (mit intrathekalen AK)
- AVB I-III
- Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)
- Fibrome an Knochenvorsprüngen
- Morphea-ähnliche Hautveränderungen
- Differentialdiagnostischer Ausschluss anderer Krankheiten als Ursache der Symptomatik

Basierend auf der sehr umfangreichen Literatur zur LB hat die Deutsche Borreliose Gesellschaft (DBG) eine Symptomenübersicht dargestellt, die sich auf das Spätstadium der Lyme-Borreliose (chronische Lyme-Borreliose) bezieht (Tab. 11). Zwecks weiterer Informationen sei auf die Leitlinien der DBG verwiesen.

Tab. 11
Deutsche Borreliose Gesellschaft (DBG)
Symptomatik der chronische LB*

Fatigue	Demenz
Schlafstörung	Erythema migrans
Kopfschmerz	Acrodermatitis chronica atrophicans
Nackensteifigkeit	Myokarditis
Benommenheit	Perikarditis
Gelenkschmerzen	AVB I-III
Muskelschmerzen	Herzrhythmusstörungen
Arthritiden	Dilatative Kardiomyopathie
(insbesondere Gonarthrit)	Gastrointestinale Beschwerden
Rücken-Wirbelsäulenschmerzen	Opticus Neuritis
Meningitis	Uveitis
Cranielle Neuropathie	Okuläre Myositis
(insbesondere Fazialisparese)	Vaskulitis
Neuroradiculitis	Entzündung der Keimdrüsen
Polyneuropathie	(Differentialdiagnostischer Ausschluss
Encephalopathie	sonstiger Erkrankungen)
(kognitive und mentale Störungen)	

*aufgeführt werden die wesentlichen Symptome, Einzelheiten siehe Leitlinien der DBG

Stanek et al haben in 2011 neue Falldefinitionen für Europa im Hinblick auf die Lyme-Borreliose vorgestellt. Dabei wurden nur wenige Krankheitsmanifestationen einbezogen (Tab. 12), so dass sich deutliche Diskrepanzen zu der aktuellen Literatur zeigen (vgl. Tab. 10 und 11). Auch enthält die Publikation keinen Hinweis auf die Differentialdiagnose und die Tatsache, dass die chronische Lyme-Borreliose oft auf einer Ausschlussdiagnostik basiert.

Tab. 12
Stanek et al 2011
Symptomatik des LB-Spätstadiums

Arthritis
 Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)
 Chronische LNB
 Polyneuropathie
 Gelenkveränderungen

Die abschließende Übersicht (Tab. 13) zeigt die zum Teil erheblichen Unterschiede bei der Beschreibung der Symptomatik des LB-Spätstadiums. Zugleich wird deutlich, dass die Symptomatik der Lyme-Borreliose zunehmend breiter und facettenreicher dargestellt wird.

Tab. 13
Symptomatik der LB-Spätphase
(verschiedene Literaturquellen)

	DBG	Steere 1983	CDC	IDSA*	Linden Steere 2012	Stanek et al**
Fatigue	+	+				
Schlafstörung	+					
Kopfschmerz	+	+				
Nackensteifigkeit	+	+				
Benommenheit	+					
Gelenkschmerzen	+	+			+	
Muskelschmerzen	+	+			+	
Arthritiden (insbesondere Gonarthrit)	+	+	+	+	+	+
Sek. Arthrose					+	
Rücken-Wirbelsäulen- schmerzen	+					+
Meningitis	+		+	+		+
Meningo-Encephalitis	+	+	+	+	+	+
Paraparese	+	+		+	+	+
Cranielle Neuropathie (insbesondere Fazialis- parese)	+	+	+	+	+	+
Neuroradiculitis	+	+	+	+	+	+
Polyneuropathie	+			+	+	+
Encephalopathie (kognitive und mentale Störungen)	+			+	+	+
Demenz	+		+			+

Erythema migrans	+				
Acrodermatitis chronica atrophicans	+	+		+	+
Fibrome	+				+
Morphea-ähnliche Hautveränderungen	+				+
Myokarditis	+	+	+		
			(+ AVB)		
Perikarditis	+				
AVB I-III	+		+		+
			(II, III)		
Herzrhythmusstörungen	+				
Supraventrikuläre Tachykardie		+			
Dilatative Kardiomyopathie	+				
Gastrointestinale Beschwerden	+				
Opticus Neuritis	+				+
Uveitis	+				
Okuläre Myositis	+				
Vaskulitis	+				
Entzündung der Keimdrüsen	+				
(Differentialdiagnostischer Ausschluss sonstiger Erkrankungen)	+			+	

*IDSA benutzt Sammelbegriff Late neurologic LD

**Stanek et al benutzen Sammelbegriff chronische LNB

Derzeit bestehen Bestrebungen, in einer S3-Leitlinie die Einschlusskriterien der Lyme-Borreliose zu definieren, also Daten, auf denen die Diagnose einer Lyme-Borreliose basieren kann. Eine solche S3-Linie stützt sich auf Expertenmeinungen, die sich an der klinischen Erfahrung, deskriptiven Studien und Berichten von Expertenkomitees orientiert. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass nur wenige Krankheitsmanifestationen für eine Lyme-Borreliose krankheitsbeweisend sind:

- Erythema migrans
- Akrodermatitis chronica atrophicans

- Akute Neuroborreliose mit pathologischem Liquor inklusive intrathekaler Antikörperbildung
- (Erregernachweis)

Neben diesen krankheitsbeweisenden Befunden gibt es weitere Symptome, die mit einer Lyme-Borreliose vereinbar sind und mit unterschiedlicher Häufigkeit auftreten. Zudem kann das einzelne Symptom auch bei anderen Krankheiten vorkommen: Ist das einzelne Symptom auch bei zahlreichen anderen Krankheiten bekannt, würde dessen Einordnung in die Kategorie „unspezifisch“ tendieren. Andererseits würde bei relativ geringerer Überschneidung mit anderen Krankheiten eher die Tendenz zu „spezifisch“ entstehen. In beiden Fällen, ob unspezifisches Symptom oder spezifisches Symptom, muss die Abgrenzung zwischen Lyme-Borreliose und sonstigen Erkrankungen auf der Differentialdiagnose beruhen, da andere Differenzierungsmöglichkeiten nicht zur Verfügung stehen. Aus diesem Grunde wird in der modernen Literatur (Linden, Steere, Turner 2012, Tab. 10) ausdrücklich auf den differentialdiagnostischen Ausschluss anderer Krankheiten hingewiesen. Der Begriff „spezifisches Symptom“ ist also bei der Lyme-Borreliose grundsätzlich problematisch, da sämtliche Symptome (außer den oben genannten beweisenden Manifestationen) auch bei anderen Krankheiten beschrieben sind und somit für die Lyme-Borreliose nicht spezifisch sein können. Aus demselben Grunde ist auch der Begriff „unspezifisches Symptom“ problematisch, da das Vorkommen in der wissenschaftlichen Literatur belegt ist. In der logischen Konsequenz ergibt sich also lediglich, dass die Differentialdiagnose bei einem sogenannten spezifischen Symptom weniger umfangreich ist als bei einem sogenannten unspezifischen Symptom.

Im Hinblick auf Expertengruppen und vorgesehene S3-Leitlinien wäre es zweckmäßig, wenn die Symptomatik möglichst breit erfasst wird, selbstverständlich auf der Basis der Literatur. So würde die diagnostische Basis verbreitert und die Diagnose sicher. Dies hätte allerdings den Preis, dass der differentialdiagnostische Umfang und damit die ärztliche Arbeit größer würden.

Bei einer solchen Zielsetzung einer breit gefassten Symptomatik wäre allerdings die Unterscheidung nach „spezifisch“ und „unspezifisch“ unlogisch; sinnvoll wäre

nurmehr eine Unterscheidung der Symptome nach ihrer Häufigkeit. Auf der Basis der Häufigkeitseinschätzung würde die diagnostische Relevanz des einzelnen Symptoms also nicht nur qualifiziert sondern quantifiziert. Dies gilt allerdings nur für relativ häufig vorkommende Symptome einer LB, bei den sonstigen Symptomen würde der Hinweis auf die Seltenheit ausreichen (vgl. Tab. 14).

Tab. 14
Diagnostische Wertigkeit von LB-Symptomen
(aufgrund der Symptom-Häufigkeit)

LB-Symptom		Symptom anderer Krankheiten
beweisend häufig	(Tendenz LB-spezifisch)	nicht beweisend selten
häufig selten	(Tendenz LB-unspezifisch)	häufig häufig
Differentialdiagnose		
↓ ↓		
LB keine LB (antere Krankheit)		

- Einbeziehung möglichst vieler Symptome macht Differentialdiagnose und Diagnose sicherer
- Ausschluss LB wegen „fehlender spezifischer Beschwerden“ und Unterlassung der DD unzulässig

Die Bezeichnung „spezifisches Symptom“ bzw. „unspezifisches Symptom“ ergibt sich grundsätzlich aus dem Vergleich zwischen verschiedenen Krankheiten und basiert auf der Häufigkeit mit der die Symptome bei den einzelnen Krankheiten auftreten. Ist ein Symptom bei einer bestimmten Krankheit im Vergleich zu anderen Krankheiten relativ häufig, besteht die Tendenz das Symptom als spezifisch zu bezeichnen, umgekehrt ist ein seltenes Vorkommen eher unspezifisch. Tritt ein Symptom nur bei einer einzigen Krankheit und nicht bei anderen Krankheiten auf, sollte aus Gründen

der Präzision eher der Begriff „krankheitsbeweisend“ als „spezifisch“ benutzt werden. Die Diagnosestellung allein auf der Basis, dass „spezifische Symptome“ vorliegen ist fragwürdig, ebenso wie der Ausschluss einer Krankheit mit der Begründung, dass nur unspezifische Symptome bestehen. Grundsätzlich ist ein jegliches Symptom, ob spezifisch oder unspezifisch der Differentialdiagnose zu unterziehen, um es der tatsächlich zutreffenden Krankheit zuzuordnen.

Der entscheidende und nicht hinzunehmende Nachteil nach Unterscheidung „spezifisch“ und „unspezifisch“ ist die Gefahr, dass bei einer bestimmten Anzahl von angeblich „spezifischen Symptomen“ die Diagnose Lyme-Borreliose gerechtfertigt wäre und sich eine umfassende Differentialdiagnose erübrigte. Andererseits würde bei ausschließlichem oder vorwiegendem Vorliegen unspezifischer Symptome die Diagnose als unwahrscheinlich gelten, das Ziel „Ausschluss einer Lyme-Borreliose“ wäre erreicht, und die sogenannten „unspezifischen Symptome“ würden keiner Kausalanalyse unterzogen. Entscheidend ist jedoch, dass auch bei „unspezifischen Symptomen“ im Rahmen der Differentialdiagnose alle in Betracht kommenden Ursachen bedacht werden. In der Regel führt eine solche Analyse zum Ausschluss sonstiger Krankheiten, so dass sich die Feststellung einer Lyme-Borreliose als Ausschlussdiagnose ergibt. Wie die bisherige Erfahrung zeigt, ist es fatal, eine Lyme-Borreliose diagnostisch auszuschließen allein auf der Grundlage, dass lediglich „unspezifische Symptome“ vorlägen. Folge ist eine unterlassene oder unvollständige diagnostische Analyse nach dem Tenor, dass „unspezifische Symptome“ grundsätzlich eine diagnostische Einordnung nicht zulassen und damit jegliches diagnostische Bemühen überflüssig sei.