

Höhergradige AV-Blockierung bei Lyme-Karditis - Fallbericht -

I. Herrero, W. Ludewig*, S. Hoehne, Th. Grünewald

2. Klinik für Innere Medizin (Infektionskrankheiten/Tropenmedizin) und *1. Klinik für Innere Medizin (Kardiologie), Klinikum St. Georg gGmbH, Leipzig

Zusammenfassung

Kardiale Manifestationen der Borreliose sind selten. Bei entsprechender Anamnese und dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen oder ungeklärten Kardiomyopathien muss diese in Europa häufig vorkommende Infektionserkrankung differentialdiagnostisch erwogen werden. Typisch für die Lyme-Karditis ist die höhergradige AV-Blockierung. In der vorliegenden Kasuistik war es trotz vorangegangener antimikrobieller Behandlung anlässlich eines Erythema migrans zur Karditis gekommen. Unter der Therapie mit einem Drittgenerationscephalosporin kam es zu einem raschen Regress der Herzrhythmusstörungen und zur vollständigen Rekonvaleszenz. Eine permanente Schrittmacherimplantation war nicht erforderlich.

Höhergradige AV-Blockierung bei Lyme Karditis

Ein 52-jähriger Patient wurde im Sommer 2006 durch den ambulanten Kardiologen zur weiteren diagnostischen Klärung einer bradykarden Herzrhythmusstörung eingewiesen. Der Patient berichtete bei Aufnahme über eine seit mehreren Tagen bestehende verminderte Belastbarkeit

sowie Schwindel und eine Orthostase-Symptomatik. Stenocardien, Luftnot oder eine Synkope wurden verneint. Anamnestisch bekannt sind ein arterieller Hypertonus sowie ein nicht-allergisches Asthma bronchiale. Als anti-hypertensive Dauermedikation wurde Amlodipin (5 mg/d) eingenommen. Aktuell erfolgte zusätzlich die Einnahme eines 5-HT₂-Rezeptor-Antagonisten im Rahmen einer ambulant durchgeführten Phase IIb-Studie bei bestehender Schlafstörung. Die Studienmedikation war zwei Tage vor der stationären Aufnahme wegen der aktuellen Symptomatik abgesetzt worden. Im Rahmen dieser Therapiestudie war im Jahre 2005 eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt worden, bei der eine relevante ischämische Herzkrankheit oder andere Kardiomyopathien ausgeschlossen werden konnten.

Fünf Monate vor Beginn der jetzigen Beschwerden hatte der Patient einen Zeckenstich bemerkt, in dessen Gefolge sich ein Erythema migrans entwickelte (Abb.1). Seinerzeit wurde zunächst mit Doxycyclin unter der Verdachtsdiagnose einer Borreliose, bei gastrointestinaler Unverträglichkeit nach zwei Tagen dann mit Erythromycin für insgesamt 14 Tage behandelt.

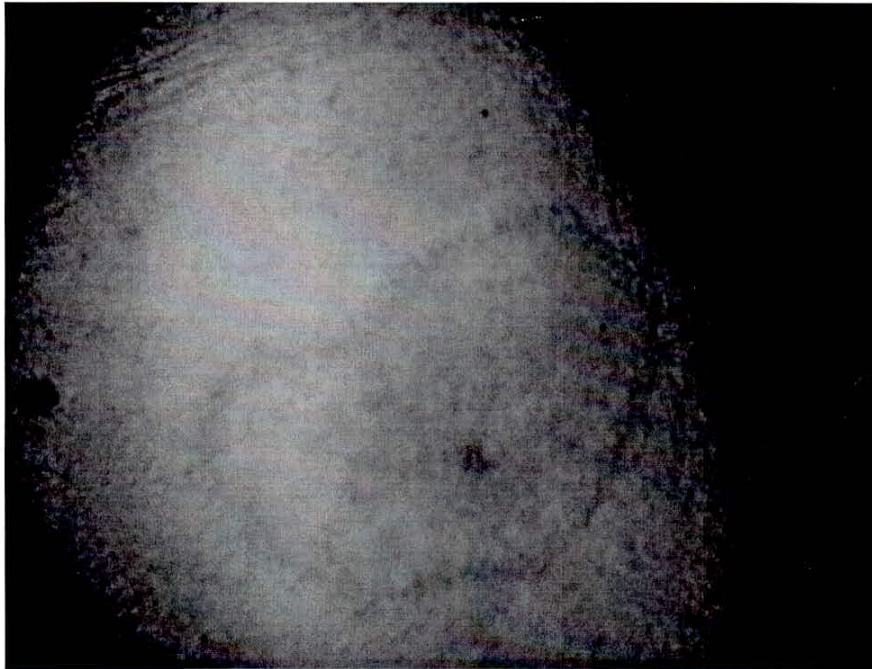


Abbildung 1: Erythema chronicum migrans gluteal fünf Monate vor Beginn der aktuellen Symptomatik.

Bei Aufnahme sahen wir einen bewusstseinsklaren, im Allgemeinzustand reduzierten Patienten. Integument und Schleimhäute ohne pathologischen Befund. RR 145/80 mmHg, Herzfrequenz rhythmisch, bradykard (45/min ohne Pulsdefizit). Ansonsten Cor, Pulmo und Abdomen sowie neurologisch physikalisch unauffällig.

Das angefertigte EKG bestätigte die Diagnose einer höhergradigen AV-Blockierung (Abb. 2a). In der Zusammen-

schau von Klinik und infektiologischer Anamnese wurde die Verdachtsdiagnose einer Lyme-Karditis gestellt.

Der Patient wurde zum weiteren Monitoring auf die kardiologische Wachstation aufgenommen. Dort entwickelte sich im weiteren Verlauf ein intermittierender AV-Block III° (Abb. 2b), so dass ein externer Schrittmacher transvenös eingebracht wurde.

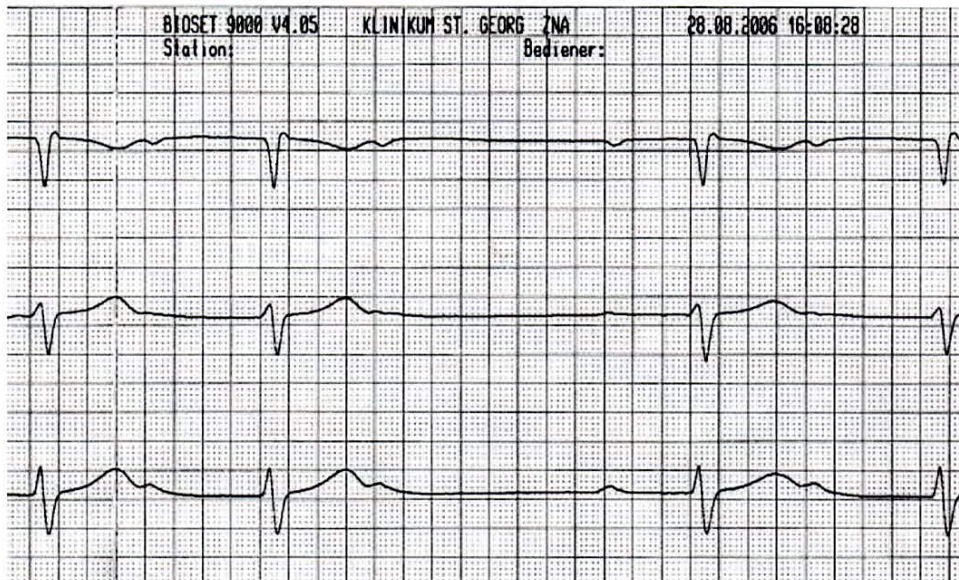


Abbildung 2 a.: Aufnahme-EKG mit den typischen Zeichen eines AV-Block II° (Wenckebach-Periodik).

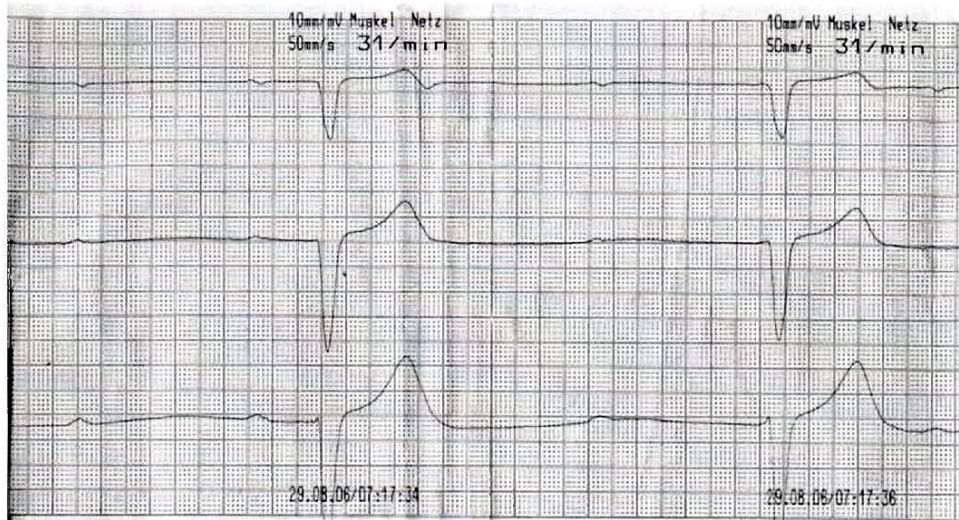


Abbildung 2 b: EKG unmittelbar vor Beginn der Therapie mit AV-Block III°

Klinisch-chemisch bestanden eine erhöhte Lactat-Dehydrogenase (4,9 mmol/l, Norm: 2,2 - 3,8 mmol/l) sowie eine diskrete Hyperurikämie (422 μ mol/l, Norm: 200 - 420 μ mol/l). Das C-reaktive Protein betrug zum Zeitpunkt der Aufnahme 12,3 mg/l (Norm: < 5 mg/l). Sämtliche weiteren erhobenen klinisch-chemischen Parameter lagen im Normbereich. Die bei Aufnahme durchge-

führte transthorakale Echokardiographie sowie das Röntgenbild der Thoraxorgane waren altersentsprechend.

Serologisch zeigten sich für die Borrelien-Antikörper folgende Ergebnisse: ELISA: IgG-Antikörper > 334 U/ml (deutlich erhöht), IgM-Antikörper positiv. Immunoblot: IgG mit fünf Banden (VlsE, p39, p83, iv1, iv2) positiv,

IgM mit drei Banden (OpsC, VlsE, p39) positiv. Somit Hinweis auf eine floride Borreliose.

Es erfolgte die intravenöse antimikrobielle Therapie mit Ceftriaxon (2 g/d). Der weitere klinische Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Der Allgemeinzustand des Patienten besserte sich rasch, serielle EKG zeigten im weiteren Verlauf eine kontinuierliche Besserung der bestehen-

den Herzrhythmusstörungen (Abb. 3a-c). Die transvenöse Schrittmachersonde konnte entfernt werden. Am Behandlungstag 15 waren sowohl im Ruhe-EKG als auch in der Langzeit-EKG-Registrierung keine Pathologien mehr nachweisbar. Die weitere Therapie und Kontrollen erfolgten dann ambulant. Zum aktuellen Zeitpunkt ist der Patient komplett beschwerdefrei, EKG und transthorakale Echokardiographie zeigen keine Auffälligkeiten.

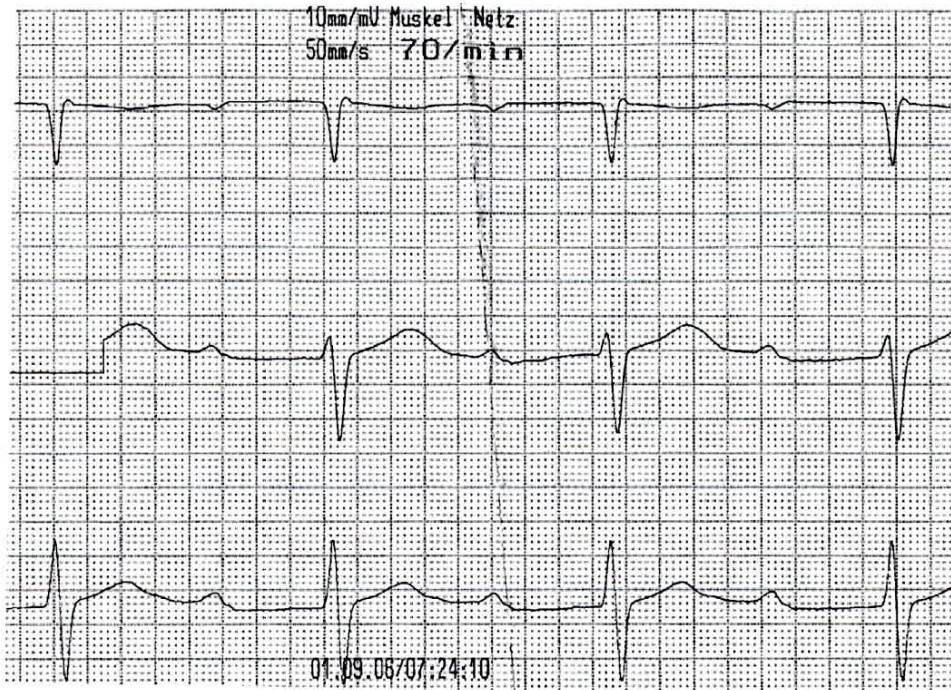


Abbildung 3 a: EKG nach vier Tagen antimikrobieller Therapie. Nunmehr AV-Block I° mit einer atrioventrikulären Überleitungszeit von 380 ms.

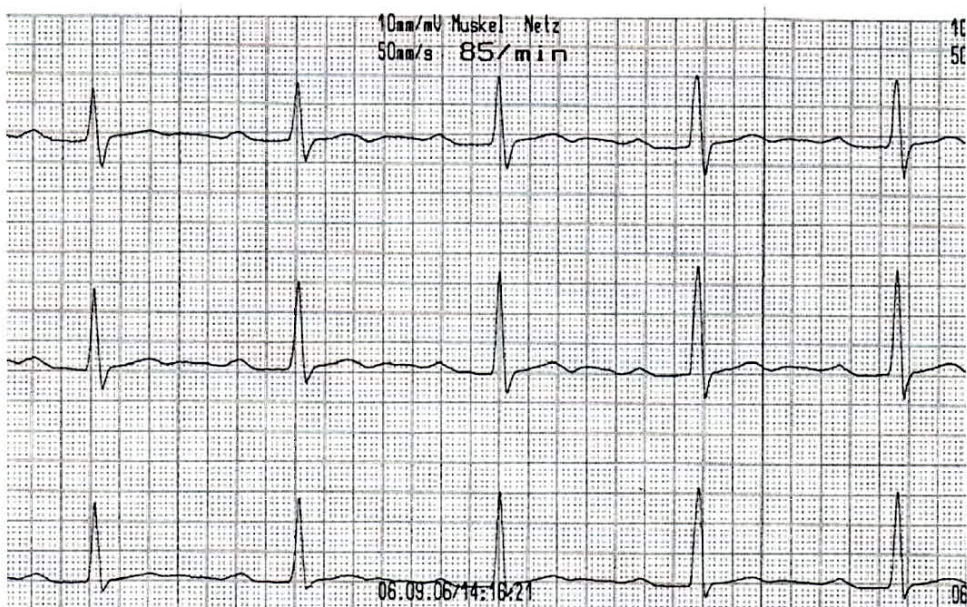


Abbildung 3 b: EKG nach zehn Tagen antimikrobieller Therapie. AV-Block I° mit einer atrioventrikulären Überleitungszeit von 240 ms.

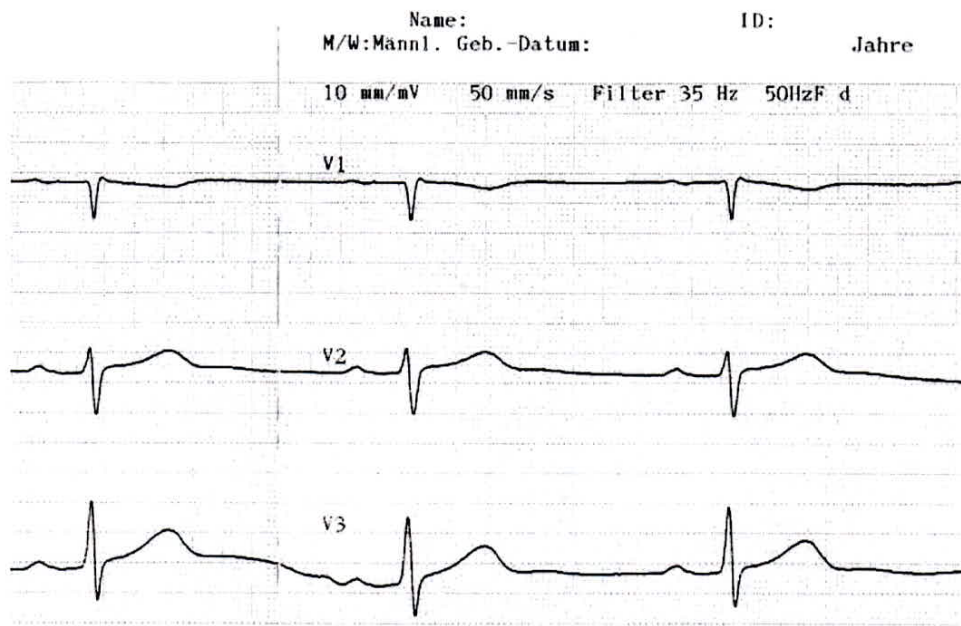


Abbildung 3 c: EKG nach 15 Tagen antimikrobieller Therapie. Vollständige Normalisierung der Reizleitung.

Diskussion

Borrelien sind gramnegative, flexible und bewegliche Schraubenbakterien aus der Familie der Spirochäten. Die Anilinfärbung kann zur mikroskopischen Visualisierung genutzt werden. Sie lassen sich unter mikroaerophilen Bedingungen in künstlichen Medien anzüchten. Bei einer Generationszeit von ca. 15 Stunden sind Kulturen oft erst nach mehr als fünf Tagen positiv. Die äußere Membran besitzt verschiedene Lipoproteine sog. „outer surface proteins“ (Osp A-F), die zum Teil in der Diagnostik Verwendung finden, aber vor allem die Virulenz des Erregers determinieren. Als humanpathogene Erreger, die das klinische Bild der Borreliose auslösen können, sind drei Genospecies bekannt: *B. burgdorferi sensu strictu*, *B. garinii* und *B. afzelii*, die sich durch ein regional unterschiedliches Auftreten auszeichnen.

Die Borreliose gehört zu den am häufigsten durch Arthropoden (vor allem Zecken der Spezies *Ixodes*) übertragene Erkrankungen. Die Ausbreitung der Infektion im Körper erfolgt primär hämatogen aber auch neural. Zoootische Reservoirs sind vor allem wildlebende Nager und Rotwild, selten jedoch auch Haustiere. Hier infizieren sich Zecken, welche wiederum als Vektoren fungieren. Nach dem Zeckenstich gelangen die Borrelien mit dem Mageninhalt in den Wirt, wobei die Übertragungswahrscheinlichkeit mit der Länge des Saugaktes einer Zecke steigt. Das Erkrankungsrisiko ist relativ gering, nur ca. 1% der Gestochenen entwickeln eine klinisch manifeste Erkrankung. Die Inkubationszeit liegt zwischen drei und 25 Tagen. Die Durchseuchung der Zecken selbst ist sehr variabel, in Mitteleuropa sind zwischen 15 und 30% der Zecken befallen. Die Zahl der Neuerkrankungen an Borreliose liegt bei ca. 60.000 pro Jahr in Deutschland. Hauptsächlich betroffen sind Waldarbeiter, Förster oder Touristen. Die meisten Infektionen sind in den Monaten Mai bis September zu verzeichnen.

Klinik

Als zyklische Infektion und typisch für Spirochäten-Krankheiten lassen sich drei Stadien abgrenzen, die nicht in der entsprechenden Folge bei jedem Erkrankten klinisch manifest werden müssen: früh lokalisiert (zwei bis sechs Wochen p.i.), früh disseminiert (ca. 3 - 6 Monate p.i.) und spät persistierend (bis zu Jahren p.i.).

Im Frühstadium findet sich mit dem Erythema (chronicum) migrans (ECM) die klinisch zu diagnostizierende lokalisierte Borreliose. In 60 - 80% sieht man ein sich zentrifugal ausbreitendes Erythem mit zentraler Abblassung und Randwall um die ursprüngliche Inokulationsstelle, seltener sind die zentrale Rötung mit peripherer Abblassung und die hämorrhagischen Veränderungen [Smith, 2002]. Lokale Parästhesien können die exanthematische Phase begleiten. Zusätzlich treten häufiger eine regionale Lymphadenopathie und Allgemeinsymptome (Fieber, milde Arthralgien, katarrhalische Beschwerden) auf. Neuere Untersuchungen belegen zudem, dass es schon bei nahezu der Hälfte der Patienten schon frühzeitig zur Spirochetämie kommt [Wormser, 2005].

Das Sekundärstadium tritt einige Monate bis Jahre später nach einer Generalisation der Borrelieninfektion auf und manifestiert sich isoliert oder gemeinsam an den verschiedensten Organen. Befallen werden typischerweise Gelenke, Augen, ZNS, Hirnnerven, Myelon oder peripheres Nervensystem oder das Herz.

Die in diesem Stadium vorherrschende neurologische Manifestation ist typischerweise die aseptische Meningitis mit zusätzlicher Mononeuritis multiplex (Hirn- und/oder periphere Nerven). Häufige Begleitsymptome sind dabei Schmerzen, motorische Ausfälle und/oder Parästhesien. Die eigentlichen meningitischen Zeichen sind meistens mild ausgeprägt, selten begleitet von Übelkeit oder Erbrechen. Im Liquor Nachweis einer geringen bis mäßigen

lymphozytärer Pleozytose mit inflammatorischem Liquorproteinmuster und geringer Erniedrigung der Liquorglukosekonzentration [Stanek, 2003].

Die Arthritis zeigt sich als schmerzhafte Schwellung eines oder mehreren Gelenke. Die Dauer und der Verlauf der Symptomatik sind sehr unterschiedlich und kann von Wochen bis zu Jahren reichen.

Die kardiale Beteiligung bei der Borreliose ist mit einer Inzidenz von 0,3 - 4% eine insgesamt recht seltene Manifestation. Sie tritt vier Wochen bis sieben Monate nach Zeckenstich auf und kann parallel mit einer neurologischen Symptomatik einhergehen. Typischerweise manifestiert sich die Lyme-Karditis als fluktuierende transiente Reizleitungsstörung mit höhergradigen atrioventrikulären oder sinaurikulären Blockierungen. Bei rechtzeitiger Diagnose und Therapie ist eine definitive Schrittmacherimplantation dennoch nur sehr selten notwendig. Überdies kann es zur Ausbildung einer dilatativen Kardiomyopathie kommen, welche vor allem bei fehlender oder ungenügender Behandlung zu irreversiblen kardialen Schäden führt [Scheffold, 2000].

Manifestationen an anderen Organen wie Augen, Knochen oder Muskeln sind selten. Unspezifische Syndrome (chronische Müdigkeit und Erschöpfungszustände, mnestiche Leistungsstörungen oder depressive Verstimmungen), wie sie gerne im Zusammenhang mit einer Borreliose diskutiert werden und oft zu einer Übertherapie mit antimikrobiellen Substanzen führen, können zwar eine Verstärkung bzw. Triggerung durch akute Infektionen zeigen, sind jedoch weder Borrelien-spezifisch noch Ausdruck der Infektion selbst, sondern als ausschließlich reaktiv anzusehen, so dass hier nicht von einer eigenständigen Manifestationsform gesprochen werden darf und die Therapie-strategien entsprechend ausgerichtet sein müssen.

Das tertiäre Stadium ist gekennzeichnet durch Symptome, die Jahre später bei unbehandelten oder nicht adäquat behandelten Patienten chronifizieren können. Die spät auftretende Neuroborreliose verläuft schleichend mit zunehmenden Schmerzen und kann nicht erkannt bis zur Enzephalitis mit MRT-Veränderungen ähnlich anderen chronischen Enzephalitiden (Gliose, sog. „white-matter lesions“) führen. Die Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) ist die Spätform der kutanen Borreliose. Vor postmenopausale Frauen sind betroffen. Typisch ist diese Entität insbesondere für Infektionen mit *B. afzelii*. Betroffen sind die Streckseiten der Hände und Füße, wobei sich diese Läsionen schleichend entwickeln. Charakteristisch ist eine bläulich-livide Schwellung, initial einseitig auftretend, im Verlauf auch bilateral möglich. Die Veränderungen können im Verlauf an Größe zunehmen und zur lokalen Hautatrophie führen. Die Ausbildung von Knötchen über den Gelenken ist ebenso möglich. Ungefähr zwei Drittel der Patienten, die an einer ACA leiden, haben Parästhesien und Schmerzen.

Diagnostik

Die Diagnose einer Borreliose wird primär klinisch gestellt. Die vielfältigen Manifestationen haben eine breite Differentialdiagnose zu Erkrankungen aus der Rheumatologie und Infektiologie und machen die Abgrenzung der Krankheit für den Ungeübten nicht ganz einfach.

Kulturverfahren stellen den Gold-Standard in der mikrobiologischen Diagnostik dar, haben aber in die Routine-

diagnostik aufgrund der hohen Ansprüche an Nährmedium und Kulturtechnik bislang nicht Eingang gefunden und sind Speziallaboratorien vorbehalten. Serologische Tests können helfen, die Verdachtsdiagnose zu bestätigen

Verfügbare serologische Tests sind der Immunfluoreszenztest (IFT) sowie der Enzymimmunoassay (EIA, ELISA) oder der indirekte Hämagglutinationstest (IHA).

Problematisch für die Interpretation der Resultate ist neben unterschiedlichen Test-Antigenen (unterschiedliche Spezifitäten für die verschiedenen Genospezies [Reed, 2002]) die teilweise initial fehlende oder verzögerte Antikörperbildung bei Erkrankten. Im Stadium I reagieren nur 20 - 50%, im Stadium II 70 - > 90%, im Stadium III sind nahezu immer Antikörper nachweisbar. Aus diesem Grund ist eine serologische Untersuchung nicht in jedem Stadium zu empfehlen.

Die Sensitivität des Tests kann zusätzlich beeinträchtigt werden, so zum Beispiel durch die Bildung von Immunkomplexen mit vor allem IgM-, aber auch IgG-Antikörpern [Singh, 2004]. Falsch positive Ergebnisse durch Kreuzreaktionen mit Antigenen phylogenetisch nahe stehender Erreger können die Aussagekraft der Tests ebenso mindern. Eine Möglichkeit, dieses zu verhindern wäre, mittels Vorbehandlung des Testserum mit dem Ziel die potentiell kreuzreagierenden Antigene zu entfernen und somit Sensivität und Spezifität der Testmethode zu erhöhen [Reed, 2002].

Im Anschluss an den Antikörpersuchtest mittels EIA oder IHA ist der Immunoblot aufgrund seiner hohen Spezifität als Bestätigungstest durchzuführen. Ist dieser negativ, kann man von einem vorangegangenen falsch positivem Ergebnis ausgehen.

Durch den Nachweis der verschiedenen Epitope des Erregers im Immunoblotverfahren kann man die zeitliche Abfolge der Antikörperbildung entsprechend des Krankheitsverlaufs verfolgen. Problematisch jedoch gestaltet sich die korrekte Interpretation auf Grund der fehlenden Standardisierung der verfügbaren Testsysteme, erschwert zusätzlich durch die unterschiedlichen Antigene der einzelnen Genospezies (in Europa kommen alle drei als potentielle Erreger in Betracht, während in den USA lediglich *B. burgdorferi sensu stricto* von Bedeutung ist. Die Ergebnisse sollten aus diesem Grund nur im Zusammenhang mit Anamnese und Klinik bewertet werden [Hauser, 1999].

Der Direktnachweis durch molekularbiologischen Nachweis des Erregers rückt heute mehr und mehr in den Vordergrund und ist eine weitere Möglichkeit der Diagnosesicherung, da sich der kulturelle Nachweis für die Routine zu aufwändig gestaltet; mittels PCR kann nunmehr mit der Amplifikation konservierter Sequenzen aus dem Ospa-Gen oder mittels flankierender Primer und nachfolgender Sequenzierung eine frühzeitige Diagnosestellung aus klinischen Materialien versucht werden. Erste Ergebnisse [Ivacic, 2007] hierzu sind vielversprechend und dürften in Zukunft die diagnostischen Unsicherheiten verringern. Zur Zeit für die PCR-Diagnostik verwandte Untersuchungsmaterialien sind Zecken, Hautbiopsien, Blut-, Urin- und Liquorproben sowie Gelenkpunktate.

Therapie

Für Behandlung der frühen Borreliose-Stadien ist Doxycyclin in einer Tagesdosis von 200 mg Therapie der Wahl. Der Behandlungszeitraum sollte 14 Tage nicht unterschreiten. Alternativ kann auf Amoxicillin (3 x 1 g/d) ausgewichen werden.

Das Stadium II sollte entsprechend der Organmanifestation behandelt werden. Die Lyme-Arthritis kann in Analogie zu den Frühstadien behandelt werden. Bei der Neuroborreliose oder der Karditis ist einer parenteralen Therapie der Vorzug zu geben. Durchgesetzt hat sich hier die Therapie mit einem Drittgenerationscephalosporin (z.B. Ceftriaxon 1 x 2 g/d für 21-28 Tage). Das tertiäre Stadium kann entweder mit Ceftriaxon intravenös (2 g/d) oder mit oralem Doxycyclin (2 x 100 mg/d) für 21-28 Tage behandelt werden.

Eine Therapiedauer länger als vier Wochen bringt ebenso wie die wiederholte Gabe antimikrobieller Substanzen oder die Kombinationstherapie keine Vorteile [Wormser, 2004]. Serologische Verlaufskontrollen nach adäquater antimikrobieller Behandlung sind auf Grund der auch nach Jahren persistierenden Antikörpertiter nicht hilfreich. Die Rekonvaleszenz kann einen zögerlichen Verlauf über mehrere Wochen auch nach adäquater Therapie zeigen (sog. „post-Lyme disease syndrom“ [Smith, 2002 und Stanek, 2003]). Hier ist eine supportive Therapie hilfreich. Chronische Therapieversager stellen die absolute Ausnahme dar. Hier sollte zuallererst die kritische Überprüfung der Diagnose erfolgen.

Im Fall der vorgestellten Lyme-Karditis kam es zu einer Restitutio ad integrum.

Literatur

- [1] Franck H, Wollschläger H. Symptomatische Sinusknotendysfunktion bei Lyme-Karditis. *Z Kardiol* 2003; 92: 1029 – 1032.
- [2] Wilske B. Epidemiology and diagnosis of Lyme borreliosis. *Ann Med* 2005; 37: 568 -579.
- [3] Smith RP, Schoen, RT, Rahn DW et al. Clinical Characteristics and Treatment Outcome of Early Lyme Disease in Patients with Microbiologically Confirmed Erythema Migrans. *Ann Intern Med.* 2002; 136: 421 - 428.
- [4] Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J et al. Duration of Antibiotic Therapy for Early Lyme Disease. *Ann Intern Med.* 2003; 138: 697 - 704.
- [5] Wormser GP, McKenna D, Carlin J. Hematogenous Dissemination in Early Lyme Disease. *Ann Intern Med.* 2005; 142: 751 - 755.
- [6] Hauser U, Lehnert G, Wilske B. Validity of Interpretation Criteria for Standardized Western Blots (Immunoblots) for Serodiagnosis of Lyme Borreliosis Based on Sera Collected throughout Europe. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2241 - 2247.
- [7] Reed KD. Laboratory Testing for Lyme Disease: Possibilities and Practicalities. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 319 - 324.
- [8] Ivacic L, Reed KD, Mitchell PD, Ghebraniou N. A LightCycler TaqMan assay for detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in clinical samples. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57: 137 - 143.
- [9] Singh SK, Girschick HJ. Lyme borreliosis: from infection to autoimmunity. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 598 - 614.
- [10] Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet* 2003; 362: 1639 - 1647.
- [11] Scheffold N, Sucker C, Bergler-Klein J, Kaag N, Cyran J. Akute Myokarditis und Kardiomyopathie bei der Lyme-Borreliose; *Z Kardiol* 2000; 89: 1046 - 1052.
- [12] Hengge UR, Tannapfel A, Tyring SK, Erbel R, Arendt G, Ruzicka T. Lyme borreliosis. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 489 - 500.
- [13] Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED et al, The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1089 - 1134.

Korrespondierender Autor:

Isabel Herrero
Abt. Infektionskrankheiten/Tropenmedizin
2. Klinik für Innere Medizin
Klinikum St. Georg gGmbH
Delitzscher Straße 141
04129 Leipzig
Tel.: +49 341 9092612
Fax: +49 341 9092659
e-mail: isabel.herrero@gmx.de