

Aus der Kinderklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. C.P. Speer

Langzeitverlauf der Borreliose bei Kindern und Jugendlichen

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Anna-Lena Simon

aus Würzburg

Würzburg, Juni 2012

Referent: Prof. Dr. med. Hermann Girschick

Koreferent: Prof. Dr. Alexandra Schubert-Unkmeir

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 10.12.2013

Die Promovendin ist Ärztin.

1. Einleitung	1
1.1. Geschichte	1
1.2. Borrelia burgdorferi	2
1.2.1. Taxonomie und geographisches Verteilungsmuster der Borrelien	2
1.2.2. Schildzecken als Überträger der Borrelien	3
1.2.3. Aufbau und Biologie von B. burgdorferi	4
1.2.4. Heterogenität von B. burgdorferi	5
1.3. Epidemiologie der Borreliose	6
1.4. Klinik der Borreliose	7
1.4.1. Stadium I – frühe Manifestationen	8
1.4.2. Stadium II – frühe Dissemination	9
1.4.3. Stadium III – späte Manifestationen	10
1.4.4. Unterschiede im klinischen Verlauf bei Kindern und Erwachsenen	13
1.4.5. Die klinische Rolle der Heterogenität der Borrelien	14
1.4.5.1. Organotropismus der Borreliaspezies	15
1.4.5.2. Regionale Unterschiede im Verlauf der Lyme Borreliose	17
1.5. Diagnostik der Lyme Borreliose	17
1.5.1. Erregernachweismethoden	18
1.5.2. Antikörpernachweismethoden	19
1.5.3. Diagnostik verschiedener Manifestationsformen der Lyme Borreliose	22
1.5.4. Nicht empfohlene Untersuchungen zur Diagnostik der Lyme Borreliose	26
1.6. Therapie der Lyme Borreliose	26
1.6.1. Antibiotische Therapie	26
1.6.2. Therapieresistente Verläufe der Lyme Borreliose	29
1.6.2.1. Post Lyme Disease Syndrom	29
1.6.2.2. Chronische Lyme Arthritis	30
1.6.3. Präventionsmaßnahmen und Prophylaxe	32
2. Material und Methoden	35
2.1. Klinischer Teil	35
2.1.1. Datenerfassung mittels Aktenrecherche und Fragebogen	35
2.1.2. Beschreibung der untersuchten Parameter	36
2.1.2.1. Demographische Daten	36
2.1.2.2. Symptome der Erkrankung	36
2.1.2.3. Laborwerte	37
2.1.2.4. Serologische Untersuchung des Serums	38
2.1.2.5. Liquorbefunde	39
2.1.2.6. Medikamentöse Therapie	39
2.1.2.7. Verlauf der Erkrankung	39
2.1.2.8. CHAQ-Score und Visuelle Analogskala	40
2.1.3. Einteilung der Patienten in drei Diagnosegruppen	41
2.2. Experimenteller Teil	42
2.2.1. Bestimmung des IL-17 in Proben von Lyme Arthritis-Patienten	42
2.2.2. Beschreibung der verwendeten Proben	42
2.2.3. Untersuchungsmethode zum Nachweis von IL-17	43

2.2.3.1.	Materialien	43
2.2.3.2.	Arbeitsschritte	44
3.	Ergebnisse des klinischen Teils	46
3.1.	Zusammensetzung der drei Diagnosegruppen	46
3.2.	Altersverteilung	48
3.3.	Geschlechtsverteilung	49
3.4.	Saisonale Prävalenz der verschiedenen Manifestationsformen	50
3.5.	Erinnern eines Zeckenstiches	50
3.6.	Laborwerte	51
3.6.1.	Blutbild und Blutsenkungsgeschwindigkeit	51
3.6.2.	Immunglobuline	53
3.6.3.	Rheumafaktor	53
3.6.4.	Antinukleäre Antikörper	53
3.7.	Serologische Untersuchung des Serums	54
3.7.1.	Ermittelte Daten der initialen Westernblotuntersuchung	54
3.7.2.	Allgemeines Reaktionsmuster der initialen Westernblotuntersuchung	55
3.7.3.	Positive IgM- und IgG-Banden der initialen Westernblotuntersuchung	57
3.7.4.	Anzahl der durchgeführten Serologien im Verlauf der Erkrankung	63
3.8.	Medikamentöse Therapie	64
3.8.1.	Anzahl antibiotische Therapiezyklen	64
3.8.2.	Initiale antibiotische Therapie	65
3.8.3.	Weitere medikamentöse Therapeutika	66
3.9.	Analyse des Verlaufs der Erkrankung anhand einer Umfrage	66
3.9.1.	Demographische Daten der Patienten der Umfrage	66
3.9.2.	Befinden zum Zeitpunkt der Umfrage	67
3.9.3.	CHAQ-Score und Visuelle Analogskala	69
3.9.4.	Dauer der Erkrankung	72
4.	Ergebnisse des experimentellen Teils	74
4.1.	Ergebnisse der Lyme Arthritis-Patienten	74
4.2.	Ergebnisse der Kontrollgruppe	76
4.3.	Vergleich der Ergebnisse	76
5.	Diskussion	78
5.1.	Klinischer Teil	78
5.1.1.	Saisonale Prävalenz	78
5.1.2.	Erinnern eines Zeckenstiches	78
5.1.3.	Laborwerte	79
5.1.4.	Serologische Untersuchung des Serums	80
5.1.5.	Medikamentöse Therapie	83
5.1.6.	Verlauf der Borrelioseerkrankung	84
5.1.6.1.	Verlauf der Frühborreliose	85

5.1.6.2.	Verlauf der Lyme Arthritis	86
5.1.6.3.	Verlauf der Neuroborreliose	89
5.2.	Experimenteller Teil	92
6.	Zusammenfassung	94
7.	Literaturverzeichnis	97
8.	Tabellenverzeichnis	107
9.	Abbildungsverzeichnis	109
10.	Anhang	110
10.1.	Unterlagen der Umfrage	110
10.2.	Beispielhafter Auszug der Datenbank (Microsoft Excel®)	119

1. Einleitung

1.1. Geschichte

Im Oktober 1975 wandte sich Polly Murray aus Lyme, Connecticut, an das State Health Department. Sie litt seit Jahren an Hautausschlägen und Gelenkschmerzen, doch keiner der vielen Ärzte, die sie aufsuchte, konnte eine Ursache dafür finden. In ihrem Wohnort war das keine Seltenheit, denn auch ihr Mann, zwei ihrer Söhne und einige andere Kinder litten an einer Arthritis. Bei den Kindern hatte man bereits die Diagnose einer juvenilen idiopathischen Arthritis gestellt. Zur gleichen Zeit wandte sich auch Judith Mensch mit einer ähnlichen Geschichte an das Health Department [1].

Dass es sich hierbei um eine neue Entität der Arthritiden handelte, wurde schließlich erstmals 1977 von Dr. Allen Steere, einem Rheumatologen der Yale University, beschrieben [2]. Er gab ihr den Namen Lyme Arthritis. Etwas später, im Jahr 1982, konnte der Erreger der Erkrankung durch Willy Burgdorfer identifiziert und erstmals aus einer Zecke isoliert werden und wurde deshalb nach ihm benannt – *Borrelia burgdorferi* [3].

Die Erkenntnis, dass der Erreger nicht nur Gelenke, sondern auch andere Organkompartimente befallen kann, regte die Untersuchung und Erforschung der Lyme Borreliose an. Seit der Veröffentlichung des ersten Übersichtsartikels 1989 [4] wurde das komplette Genom von *B. burgdorferi* sequenziert, zahlreiche Tiermodelle zum Verständnis der Pathogenese durchgeführt und Leitlinien für Diagnostik und Therapie der Lyme Borreliose erstellt [5].

Trotz der zahlreichen Untersuchungen und Erkenntnisse der letzten Jahrzehnte fasziniert die Lyme Borreliose weiterhin die Wissenschaft, da sie einerseits ein Modell einer Arthritis darstellt, dessen Ursache weitestgehend geklärt werden konnte und somit die Hoffnung besteht, durch die Erforschung ihrer Pathogenese auch chronische Arthritiden, wie die rheumatoide Arthritis oder die juvenile idiopathische Arthritis, besser verstehen und behandeln zu können. Andererseits bleiben die genauen Mechanismen der Pathogenese auch hier bisher nicht vollständig geklärt.

1.2. Borrelia burgdorferi

1.2.1. Taxonomie und geographisches Verteilungsmuster der Borrelien

Borrelien werden aufgrund ihrer speziellen Zellanatomie der Ordnung der Spirochaetaceae zugeordnet, die sich unter anderem in die beiden Familien Leptospiraceae und Spirochaetaceae untergliedert. Neben *Borrelia* gehört auch die medizinisch wichtige Gattung der *Treponema* (Erreger der Syphilis) der letztgenannten Familie an. Zu den Leptospiraceae zählt man die ebenfalls humanpathogenen *Leptospira*.

Die Erreger der Borreliose werden, zusammen mit nicht humanpathogenen Spezies, unter dem Oberbegriff *B. burgdorferi sensu lato* (lat. im weiteren Sinne) zusammen gefasst, welche innerhalb der Gattung *Borrelia* gegen die Gruppe der Rückfallfieber-Borrelien abgegrenzt werden können.

Insgesamt kann man heute 10 Spezies innerhalb der Gruppe *B. burgdorferi sensu lato* mittels Genotypisierung [6] nachweisen: *B. burgdorferi sensu stricto* (lat. im engeren Sinne), *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. japonica*, *B. valaisiana*, *B. lusitaniae*, *B. andersonii*, *B. tanukii*, *B. turdi* und *B. bissettii*. Als sicher humanpathogen und somit als Erreger der Lyme Borreliose gelten die drei Spezies *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii* und *B. garinii*, welche häufig und reproduzierbar in klinischem Untersuchungsmaterial detektiert wurden. Diskutiert wird die pathogenetische Rolle von *B. valaisiana*, deren DNA bereits in Hautläsionen (*Erythema chronicum migrans*) nachgewiesen werden konnte. Als nicht humanpathogen gelten schließlich die anderen sieben Spezies [7].

Betrachtet man die geographische Verteilung, so fällt auf, dass diese keineswegs für alle drei Erreger der Lyme Borreliose gleich ist. Während *B. burgdorferi sensu stricto* der einzige Vertreter in den USA ist, lassen sich beispielsweise in Asien nur die beiden anderen Spezies finden. In Europa hingegen konnten bereits alle drei Erreger nachgewiesen werden, wobei *B. afzelii* und *B. garinii* (v.a. in Westeuropa) am häufigsten Ursache der Lyme Borreliose waren [5, 6, 8 - 10]. Dieses Verteilungsmuster spielt zusammen mit der Heterogenität der Erreger eine bedeutende Rolle im Hinblick auf die Vielfältigkeit des klinischen Verlaufs der Lyme Borreliose (siehe 1.2.4. und 1.4.5.).

Im Folgenden wird der Begriff *B. burgdorferi* als Überbegriff der Erreger der Lyme Borreliose verwendet.

1.2.2. Schildzecken als Überträger der Borrelien

Bei der Lyme Borreliose handelt es sich um eine Zoonose, die durch Zecken vom Tier auf den Menschen übertragen wird. Hauptsächlich spielen dabei Zecken der Gattung *Ixodes* (Schildzecken) mit folgenden Spezies eine Rolle: *I. ricinus* (gemeiner Holzbock), *I. scapularis* (Hirschzecke), *I. persulcatus* und *I. pacificus* [8].

Während ihrer Entwicklung durchschreitet die Zecke ein Larven-, ein Nymphen- und schließlich das adulte Stadium. Insgesamt lebt sie zirka zwei Jahre und saugt in jedem der Lebensstadien jeweils einmal Blut [8]. Hierbei infiziert sie sich mit *B. burgdorferi*. Obwohl *Ixodes* ein sehr breites Wirtsspektrum (z.B. Mäuse, Vögel, Eidechsen, Reh- und Rotwild, Füchse, Kaninchen und Haustiere wie Rinder, Schafe, Hunde und Katzen) hat, stellen wahrscheinlich Mäuse (v.a. die Weißfußmaus) ein wesentliches Erregerreservoir dar [9].

Nach der Infektion der Schildzecke verweilt *B. burgdorferi* zunächst in deren sogenanntem Mitteldarm. Während des nächsten Saugakts der Zecke penetriert die Borrelie die Darmmukosa und gelangt somit in andere Gewebe, einschließlich der Speicheldrüse der Zecke, von wo aus sie schließlich mit dem Speichel auf den neuen Wirt, z.B. den Menschen, übertragen wird [8].

Die wichtigste Rolle bei der Übertragung von *B. burgdorferi* auf den Menschen spielen die Nymphen. Laut Studien aus Deutschland und Slovenien liegt die Durchseuchungsrate von *I. ricinus* durchschnittlich bei 15 - 19 % [7, 11], wobei anscheinend die Nymphen mit circa 13 % weniger befallen sind als die adulten Zecken (22 - 35 %) [11]. Doch werden die Nymphen vor allem während des Frühjahrs und Sommers aktiv, wenn der Mensch sich vermehrt in Wald- und Wiesengebieten, dem Lebensraum der Zecken, aufhält [9]. Außerdem werden die Bisse der Nymphen wegen ihrer geringen Körpergröße sehr oft übersehen oder zu spät erkannt [9].

Die Borrelien werden aufgrund der nötigen Wanderung vom Darm zur Speicheldrüse erst nach zirka 12 - 72 Stunden von der Zecke auf den Wirt übertragen, d.h. die Entfernung der Zecke sollte innerhalb der ersten 12 Stunden nach dem Biss stattfinden, um eine Infektion zu vermeiden [8] (siehe 1.6.3.).

Das Risiko einer Infektion ist somit von den folgenden Faktoren abhängig. Von der Zeckendichte und der Durchseuchungsrate der Zecken im jeweiligen Gebiet (siehe 1.3.), von der Exposition (z.B.: Wohnort, Waldnähe, Gewohnheiten, Haustiere) und von der Dauer des Zeckenstiches [8, 9].

Spezies	Vektor	Vorkommen
B. burgdorferi sensu stricto	I. ricinus I. scapularis I. persulcatus	Europa USA
B. garinii	I. ricinus I. persulcatus	Europa Asien
B. afzelii	I. ricinus I. persulcatus	Europa Asien

Tabelle 1: Geographisches Verteilungsmuster von Spezies und Vektoren (nach Lünemann et al [6]).

Genau wie bei den verschiedenen Borrelienspezies lässt sich auch bei den Schildzecken ein bestimmtes geographisches Verteilungsmuster beobachten. So ist in Europa I. ricinus, in Asien

I. persulcatus und in den USA I. dammini, I. pacificus und I. scapularis, die auch die medizinisch relevante Babesiose und die humane granulozytäre Ehrlichiose überträgt, der jeweilige Hauptvertreter [9, 12]. Tabelle 1 stellt das Verteilungsmuster von Spezies und Vektoren dar.

1.2.3. Aufbau und Biologie von B. burgdorferi

B. burgdorferi ist ein 10-30 µm langes, gramnegatives Bakterium mit einem Durchmesser von 0,2-0,25 µm [9]. Wie alle Spirochäten, ist es typischerweise schraubenartig gewunden. Seine äußere Membran umschließt einen periplasmatischen Raum, in welchem die sogenannten Endflagellen liegen. Diese inserieren jeweils subterminal an der inneren Membran und verlaufen axial um den protoplasmatischen Zylinder [5]. Die Flagellen bestehen aus Geißelfilament, Haken, Hals und Basalkörper und sind in der Lage, sich um ihre eigene Achse zu drehen [8]. Dieser charakteristische Aufbau befähigt B. burgdorferi zur aktiven Fortbewegung, wobei die Struktur der verschiedenen Borrelia-Spezies jeweils in Länge, Durchmesser, Elastizität der Windungen und Anzahl der Flagellen variiert [8].

Auf seiner Oberfläche besitzt B. burgdorferi eine Vielzahl an Proteinen. Zu den Wichtigsten gehören die sogenannten Outer-surface proteins (Osp A, B, C, D, E, F), aber auch VlsE (variable major protein-like sequence, expressed), Flagellin-Protein und das 60kDa-Antigen, aus der Familie der Hitzeschockproteine [5, 8]. Mithilfe dieser zahlreichen Oberflächenproteine ist B. burgdorferi in der Lage mit den Wirtszellen zu

interagieren und sich den verschiedenen Bedingungen von Säugetieren und Arthropoden anzupassen, die es als Wirte nutzt [5]. Gleichzeitig stellen sie bei einer Infektion auch die Angriffspunkte der menschlichen Immunabwehr dar.

Die Expression dieser Proteine ist jedoch nicht zu jedem Zeitpunkt gleich. So verändert sich diese von einigen Osp's im Verlauf des Saugaktes der Zecke. Während die Borrelie in der nüchternen Zecke vor allem OspA exprimiert, kommt es bei Blutkontakt zur Verminderung der Expression von OspA und dafür zur vermehrten Expression von OspC, was der Borrelie die Wanderung zur Speicheldrüse ermöglicht. Im Säugetier angelangt, wird ausschließlich OspC exprimiert. Hierbei wird ein Zusammenhang mit der Anpassung an die höhere Temperatur des warmblütigen Menschen vermutet. Es kommt dabei nicht nur zur vermehrten Expression von OspC, sondern auch einer Reihe anderer Lipoproteine, die man unter dem Begriff Erp proteins zusammenfasst und die alle einer Familie OspE- und OspF-verwandter Proteine angehören [8]. Somit ist *B. burgdorferi* in der Lage sich an die verschiedenen Begebenheiten seiner Wirte anzupassen.

Die für die Outer-surface proteins kodierenden Gene befinden sich hauptsächlich auf den extrachromosomal gelegenen Plasmiden. Neben diesen besitzt *B. burgdorferi* ein lineares Chromosom mit 950 kb Länge. Das Genom des Stammes B 13 konnte bereits komplett sequenziert werden und ist mit einer Gesamtlänge von 1,5 Megabasen relativ klein, besitzt jedoch 9 lineare und 12 zirkuläre Plasmide [5].

Ein Großteil des Genoms kodiert für die Outer-surface proteins, so dass *B. burgdorferi* nur wenige eigene biosynthetisch aktive Enzyme bildet und somit stark von der Wirtszelle abhängig ist. Andere Virulenzfaktoren oder Toxine besitzt *B. burgdorferi* nicht [8].

1.2.4. Heterogenität von *B. burgdorferi*

Dass es sich beim Erreger der Lyme Borreliose nicht nur um eine Art handelt, konnte seit der Erstbeschreibung von *B. burgdorferi* im Jahre 1982 durch die Untersuchung verschiedener Proben von Patienten mit Lyme Borreliose, aus Zecken und natürlichen Wirten unterschiedlicher geographischer Regionen bewiesen werden [6].

Zum einen ist es mithilfe der Analyse von DNA-Homologien einzelner hochkonservierter Genregionen (z.B. Flagellin-Gen, ribosomale DNA) möglich,

B. burgdorferi sensu lato in zehn Spezies einzuteilen (siehe 1.2.1.). Dabei sind Stämme, die DNA-Homologien von mehr als 70% aufweisen, definitionsgemäß einer Spezies zuzuordnen (Genotypisierung) [6].

Zum anderen ist es aufgrund der Heterogenität von OspA und OspC auch möglich, neben dieser genetischen Speziesklassifikation, eine Einteilung in Serotypen zu definieren (Serotypisierung). Dabei werden die Typen anhand der Reaktivität immundominanter Epitope von OspA und OspC mit monoklonalen Antikörpern charakterisiert. Mittels dieser Methoden lassen sich heute 8 OspA- und 16 OspC-Serotypen europäischer und nordamerikanischer Borrelienisolate unterscheiden [6].

Das bedeutet, dass die Erreger der Lyme Borreliose eine sehr heterogene Gruppe von Organismen sind, die sich außerdem in ihrer regionalen Verteilung unterscheiden. In Zusammenschau mit der zunehmend besseren Charakterisierung des bunten Krankheitsbildes der Lyme Borreliose wurde bald der Verdacht geäußert, dass die verschiedenen Erreger Ursache der vielgestaltigen Organmanifestationen der Lyme Borreliose sein könnten [6] (siehe 1.4.5.).

1.3. Epidemiologie der Borreliose

Die Lyme Borreliose ist die häufigste vektorübertragene Infektionskrankheit in der nördlichen Hemisphäre [6]. Sie kommt auf der Südhalbkugel nicht vor [9, 10]. Die am meisten betroffenen Gebiete sind Nordamerika und Europa, aber auch aus Asien sind häufiger Fälle zu berichten.

Schwerpunkte in Nordamerika liegen an der Westküste (Kalifornien und Oregon), im Nordosten (von Maine bis Maryland) und im mittleren Westen (Minnesota und Wisconsin). Diesem Verteilungsmuster liegt das Vorkommen des jeweiligen Vektors zugrunde: *I. scapularis* im Osten und mittleren Westen und *I. pacificus* im Westen der USA [13].

In Europa ist die höchste Dichte vor allem in den Waldgebieten von Deutschland, Skandinavien, Österreich, Slowenien und Schweden zu beobachten [9].

Aufgrund der in vielen Regionen nicht bestehenden Meldepflicht der Lyme Borreliose existieren nur eingeschränkte epidemiologische Untersuchungen zur Inzidenz der Erkrankung. Mehr als 100.000 Fälle wurden jedoch in den USA in den Jahren 1993 bis 2003 an das Center for Disease Control and Prevention (CDC) gemeldet. In 49 Staaten

wurde dort eine Inzidenz von 20 - 100/100.000 Einwohnern berichtet. Die höchste Inzidenz bestand in Lyme, Connecticut, mit 105/100.000 Einwohnern [9].

In einer Studie zur Erfassung der Inzidenz in der Region um Würzburg konnte 1999 eine Inzidenz von 111/100.000 Einwohnern erhoben werden, wobei bevorzugt Bewohner in wald- und landwirtschaftlich geprägten Gebieten betroffen waren [14]. Laut Robert-Koch-Institut steigt die Inzidenz in den Ländern Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen seit 1991 stetig an. Waren 1991 noch etwas unter 300 Menschen betroffen, so belief sich die Zahl der Infizierten im Jahr 2004 bereits auf knapp 4.500 Fälle. Dabei war zu beobachten, dass es die meisten Neuinfektionen in Brandenburg gab. Frauen waren häufiger betroffen als Männer und es stellten sich zwei Altersgipfel der Erkrankung dar. Der Erste wurde von der Altersgruppe der fünf- bis neunjährigen, der Zweite von den 60- bis 64-jährigen gebildet. Passend zur Periode der Zeckenaktivität von März bis Oktober, fanden in diesem Zeitraum, mit einem Gipfel von Juni bis August, rund 90 % der Infektionen im Jahr 2004 statt [15].

1.4. Klinik der Borreliose

Die Lyme Borreliose ist eine systemische Multiorganerkrankung, die vorwiegend die drei Organkompartimente Haut, Nervensystem und Gelenke befällt [6], bei der jedoch die individuelle Manifestation stark variiert. Der Verlauf der Erkrankung kann in Früh- (Stadium I und II) und Spätmanifestationen (Stadium III) unterteilt werden, wobei es häufig zu Überlappungen kommt und nicht jeder Patient alle Stadien durchläuft [16].

Die ersten beiden Stadien entwickeln sich innerhalb von Tagen bis wenigen Wochen nach einem Zeckenstich. Diese frühen Manifestationsformen sind meistens selbstlimitierend und führen zu keinen bleibenden Schäden. Das letzte Stadium tritt hingegen erst nach mehreren Monaten oder sogar Jahren in Erscheinung und kann mit dauerhafter Schädigung des Körpers einhergehen [17]. Man darf jedoch bei der folgenden Darstellung der Symptomatik nicht außer Acht lassen, dass die häufigsten Fälle der Lyme Borreliose klinisch stumm, also asymptomatisch, bleiben [16].

1.4.1. Stadium I – frühe Manifestationen

Nach einer Inkubationszeit von 7 bis 10 Tagen (Spannweite 3 bis 32 Tage) nach dem Zeckenstich beginnt die Erkrankung in 60 - 90 % der Fälle mit einem Erythema migrans, typischerweise im Sommer [18, 19]. Damit stellt das Erythema migrans das Markenzeichen der Lyme Borreliose dar [19]. Es handelt sich dabei um eine zunächst punktförmige Rötung meist an der Stelle des Zeckenstiches, die sich innerhalb von wenigen Tagen bis Wochen nach zentrifugal ausbreitet und dann oft gleichzeitig zentral abblasst (sogenannte anuläre Läsion [19]) oder sogar zentrale, bläschenförmige oder nekrotische Läsionen aufweist. Typischerweise erreicht das Erythem einen Durchmesser von zirka 5 cm - kleinere Läsionen lassen sich meistens auf Lokalreaktionen auf den Zeckenspeichel zurück führen [20]. Es befindet sich häufig in der Region des Knies oder Oberschenkels, der Leiste oder Poplitealfalte, aber auch in der Achselhöhle, am Rücken oder Abdomen - eben an solchen Stellen, die gut für die Zecke erreichbar und untypisch für gewöhnliche Hautläsionen sind [9, 19, 20]. Die zentrifugale Ausbreitung der Rötung entspricht hierbei der Fortbewegung der Spirochäten durch das Gewebe [9]. Begleiterscheinungen, wie Juckreiz, Spannungsgefühl oder andere Missempfindungen sind möglich, aber selten [9].

Häufiger kommt es gleichzeitig mit Erythema migrans zu grippeähnlichen Symptomen wie Fieber (39 %), Fatigue (54 %), Kopfschmerzen (42 %), Arthralgie (44 %), Myalgie (44 %) und regionaler Lymphadenopathie (23 %) [8], was jedoch nicht unbedingt auf eine bereits abgelaufene Dissemination des Erregers hinweisen muss [19].

Eine weitere Erscheinungsform im ersten Stadium ist das Lymphozytom – ein weicher, schmerzloser, derber, rot-bläulicher Knoten oder Plaque, der meistens am Ohrläppchen oder an der Brustwarze, seltener auch am Skrotum und in der vorderen Axillarfalte auftritt. Es handelt sich um eine meist solitäre, ein bis fünf cm große Läsion, die sich scharf von ihrer Umgebung abgrenzen lässt und durch lymphozytäre Infiltration des Gewebes als immunologische Reaktion auf *B. burgdorferi* entsteht [19].

Unbehandelt kann das Erythema migrans eine Größe von mehr als 20 cm Durchmesser erreichen [9], bildet sich aber in der Regel innerhalb von ungefähr 4 Wochen spontan zurück. Es ist jedoch häufig so, dass im Verlauf (mit einer Latenz weniger Tage zur Primärläsion) weitere Hautareale, als Ausdruck der Dissemination des Erregers, ein Erythem ausbilden (Sekundärläsionen) [19].

1.4.2. Stadium II – frühe Dissemination

Einige Wochen bis Monate nach Infektion können sich die Spirochäten über den Blutkreislauf in andere Gewebe ausgebreitet haben und damit die klinischen Zeichen der frühen Dissemination verursachen [8].

Insgesamt entwickeln zirka 15 % der unbehandelten Patienten in den Vereinigten Staaten neurologische Symptome im Rahmen der Lyme Borreliose [9]. Dazu zählt unter anderem die akute Neuroborreliose, worunter verschiedene neurologische Störungen zusammengefasst werden.

Die häufigste Form der akuten Neuroborreliose bei europäischen Erwachsenen ist das sogenannte Bannwarth-Syndrom (Meningopolyradikuloneuritis). Es stellt in Europa die häufigste Form der akuten Borreliose nach dem Erythema migrans dar [21]. Die Hauptmerkmale dieses Syndroms sind radikuläre Schmerzen, periphere Nervenpareesen, v.a. des N. facialis, und inflammatorische Veränderungen im Liquor cerebrospinalis (lymphomonozytische Pleozytose, 10 bis 1.000 Zellen/ μ l, erhöhtes Eiweiß) mit Kopfschmerzen und leichter Nackensteifigkeit [22].

Im Gegensatz dazu ist bei Kindern am häufigsten eine Fazialisparese oder lymphozytische Meningitis zu beobachten [22] (siehe 1.4.4.).

Weitere neurologische Manifestationen der akuten Neuroborreliose sind die kraniale Neuritis, Plexusneuritis, Mononeuritis multiplex und selten die akute Enzephalitis oder Myelitis [22].

Vor allem vor dem weitläufigen Gebrauch von Antibiotika zur Behandlung des Erythema migrans traten kardiale Probleme häufig auf. Heute sind etwa 5 % der unbehandelten Patienten davon betroffen [9]. In einer Studie konnte belegt werden, dass Frauen das bevorzugte Geschlecht sind (Frauen : Männer; 3 : 1) und die Mehrheit der betroffenen Patienten (77 %) atrioventrikuläre Blockbilder verschiedener Grade entwickeln [23]. Dabei kann generell das gesamte Erregungsleitungssystem des Herzens betroffen sein, doch ist der AV-Knoten die sensibelste Region. Patienten mit höhergradigen Blöcken leiden dabei unter Symptomen wie Schwindel, Palpitationen, Dyspnoe, Brustschmerzen oder Synkopen [24]. Weitere Störungen der Erregungsleitung sind beispielsweise intraventrikuläre Leitungsstörungen und Schenkelblöcke (13 %) [23].

Neben dem Leitungssystem kann *B. burgdorferi* jedoch auch Endo-, Myo- und Perikard befallen. Bei bis zu 65 % der Patienten konnte eine Myoperikarditis (z.B.: T-Wellen-Inversion, ST-Strecken-Senkung, linksventrikuläre Funktionsstörungen, Kardiomegalie, Perikarditis) beobachtet werden, wobei die meisten Patienten entweder eine normale oder nur milde linksventrikuläre Funktionsstörung zeigen [24].

Letztlich nicht vollständig geklärt ist der Zusammenhang zwischen *B. burgdorferi* und kongestiver Herzinsuffizienz, die laut van der Linde bei 13 % der Patienten mit kardialer Symptomatik bestand [23]. Der Verdacht wurde geäußert, nachdem *B. burgdorferi* aus einer endomyokardialen Biopsie eines Patienten mit chronisch dilatativer Herzinsuffizienz kultiviert werden konnte [24].

Abgesehen von den genannten neurologischen und kardialen Symptomen in diesem Stadium der Lyme Borreliose können zu diesem Zeitpunkt auch Arthralgien und Myalgien beobachtet werden, was auf eine frühe muskuloskelettale Infiltration hindeutet. Eine generalisierte Lymphadenopathie kann sich ebenfalls entwickeln [8].

1.4.3. Stadium III – späte Manifestationen

Die späten Manifestationen der Lyme Borreliose entwickeln sich, wie bereits erwähnt, bei einigen Patienten erst Monate oder sogar Jahre nach der Infektion. Die häufigsten Spätmanifestationen sind die Lyme Arthritis und die Acrodermatitis chronica atrophicans.

Waren vor etwa 20 Jahren noch etwa 60 % unbehandelter Patienten der USA von der Lyme Arthritis betroffen, so hat sich die Inzidenz nach neueren Untersuchungen, wahrscheinlich aufgrund früherer Erkennung und Therapie, auf weniger als 10 % reduziert [25].

Die Gelenkbeschwerden, die im Rahmen dieser Arthritis auftreten, betreffen bevorzugt das Kniegelenk, aber auch andere große Gelenke und das Temporomandibulargelenk [10]. Dabei kommt es zu einer Schwellung des Gelenks, die meist nur mit geringen Schmerzen verbunden ist und unbehandelt typischerweise in mehreren Episoden (wenige Wochen bis Monate) mit beschwerdefreien Intervallen auftritt [18, 25]. Es handelt sich bei dieser Form der Arthritis um eine Mon- bzw. Oligoarthritis, bei der auch die Entwicklung von Bakerzysten möglich ist [25].

Die Lyme Arthritis ist jedoch keine septische Arthritis mit direkter Beteiligung des Erregers [8]. Untersuchungen der Synovia ergaben vielmehr Ähnlichkeiten mit Proben von rheumatischen Erkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis. Dabei fielen synoviale Hypertrophie, vaskuläre Proliferation und Infiltration des Gewebes durch Monozyten auf [18].

Die Ansprechraten der Lyme Arthritis-Patienten auf die antibiotische Therapie sind mit etwa 85 % zwar sehr gut, aber trotzdem niedriger als bei anderen infektiologischen Erkrankungen [17]. So entwickeln zirka 10 - 15 % der Erwachsenen und zirka 5 % der Kinder, nach zunächst beschwerdefreien Intervallen, persistierende Gelenkentzündungen trotz adäquater Behandlung, die über Monate bis Jahre andauern können [9, 18, 26]. Im Vergleich zu anderen rheumatischen Erkrankungen ist der Erfolg wiederum sehr viel besser [17]. Weshalb es zu diesen chronischen Verläufen kommt und wie die genaue Pathogenese dieser Fälle zu erklären ist, bleibt bisher weitgehend ungeklärt. Es existieren jedoch eine Reihe von Untersuchungen zu diesem Thema (siehe 1.6.2.2.).

Eine charakteristische kutane Manifestation der späten Lyme Borreliose ist die Acrodermatitis chronica atrophicans. Sie kommt vor allem in Europa bei älteren weiblichen Patienten vor und wird überwiegend bei Betroffenen beobachtet, die multiple Zeckenstiche in der Vergangenheit erinnern. Die Streckseiten der distalen Extremitäten, vor allem Unterschenkel und Füße, stellen die häufigsten Lokalisationen dar. Die Acrodermatitis beginnt typischerweise mit einer frühen inflammatorischen Phase, in der sich die betroffenen Hautareale teigig geschwollen und bläulich-rot verfärbt scharf von der Umgebung abgrenzen lassen. Die Acrodermatitis chronica atrophicans bildet sich, im Gegensatz zum Erythema migrans, nicht spontan zurück, sondern geht innerhalb mehrerer Wochen bis Monate in eine atrophe Phase über. Die Haut wird faltig und dünn, später kommen Trockenheit und Haarausfall hinzu. Dadurch treten tiefer liegende Strukturen, wie beispielsweise Gefäße, vermehrt zum Vorschein. Es erscheinen so multiple Teleangiektasien, so dass die Abgrenzung zu chronisch venösen Insuffizienz nicht immer einfach ist. Im Verlauf können außerdem proximaler gelegene Hautareale oder zusätzliche Extremitäten betroffen sein. Bei 10 - 20 % dieser Patienten entstehen an Ulna oder auch Tibiakante indurierte Bereiche oder fibrotische Knötchen [19].

Im Wesentlichen nur im Zusammenhang mit der Acrodermatitis chronica atrophicans und fast ausschließlich in Europa entsteht zusätzlich bei zirka 60 % der betroffenen Patienten eine chronische periphere Neuropathie. Es handelt sich dabei um eine meist sensible, vorwiegend axonale Mono- oder Polyneuropathie, die sich in der Mehrzahl der Fälle mit der Lokalisation der Hautläsion deckt. Die Patienten berichten über milde bis moderate Beschwerden wie Muskelschwäche, -krämpfe, Dysästhesie und Schmerz. Die Allodynie, welche gehäuft bei Patienten mit Acrodermatitis auftritt, ist jedoch wahrscheinlich eher einer nozizeptiven Reizung durch Zytokine zuzuschreiben [19, 22]. Zu beachten ist, dass sich lediglich die entzündlichen Reaktionen in der frühen Phase der ACA durch eine antibiotische Therapie zurückbilden, nicht aber Atrophie, Teleangiektasien und Neuropathie [19].

Abgesehen von dieser peripheren Neuropathie können sich weitere neurologische Spätmanifestationen auf dem Boden der Lyme Borreliose entwickeln, die man alle unter dem Oberbegriff der chronischen Neuroborreliose zusammenfasst. Insgesamt leiden daran etwa 10 % der unbehandelten Patienten [9].

Als häufigste Manifestation am zentralen Nervensystem, jedoch insgesamt selten, findet sich die Myelitis mit dem klinischen Bild einer spastisch-ataktischen Gangstörung (Para- oder Tetraspastik) und Blasenentleerungsstörungen. Bei 60 % dieser Patienten bestehen zusätzlich Zeichen einer Enzephalitis (Enzephalomyelitis) und bei 40 % Hirnnervenparesen [21]. Hierbei lässt sich eine ausgeprägte Antikörperproduktion gegen Spirochäten im Liquor sehen [9].

Aus den Vereinigten Staaten wurde zudem von einer milden Enzephalopathie berichtet - die Lyme Enzephalopathie - die mit Gedächtnisstörungen, Depressionen, Reizbarkeit und Somnolenz einher geht [8]. Auch bei dieser Manifestationsform lassen sich Antikörper gegen *B. burgdorferi* nachweisen, jedoch ist die Diagnosestellung mittels neuropsychologischer Tests und Computertomographie sehr begrenzt [9].

In seltenen Fällen kann die neurologische Symptomatik auch durch eine borrelieninduzierte zerebrale Vaskulitis bedingt sein. Die Gefahr hierbei liegt im bevorzugten Befall des vertebrobasilären Stromgebietes und damit der möglichen Infarzierung von Hirnstamm oder Thalamus [21, 22].

Als sehr seltene neurologische Folge der Lyme Borreliose ist die Myositis zu erwähnen. Lokal begrenzte Schmerzen und Paresen in Verbindung mit einer nur

geringen Erhöhung der muskelspezifischen Enzyme sind die Regel. Histologisch spielen T-Lymphozyten die entscheidende Rolle, was diese Myositis von anderen entzündlichen Myositiden abgrenzt, bei denen die B-Lymphozyten im Vordergrund stehen [21, 22].

Ungewiss ist bisher, im Gegensatz zu den geschilderten Spätmanifestationen, der Zusammenhang einer Beteiligung der Augen mit einer Infektion durch *B. burgdorferi*. Die Verbindung mit okulären Symptomen wurde unter anderem in einer Studie aus Deutschland hergestellt, in der bei 3 (4 %) von 84 Patienten mit Lyme Arthritis okuläre Symptome beobachtet werden konnten (eine Keratitis, eine anteriore und eine intermediäre Uveitis). Da die Visusminderung jedoch nur vorübergehend war, erscheint eine generelle Screeninguntersuchung der Augen, wie man sie bei anderen rheumatischen Erkrankungen macht, nicht nötig zu sein [27].

Einzelberichten zufolge wurde die Lyme Borreliose auch mit einigen wenigen Fällen von akutem Hörverlust assoziiert. In einer finnischen Studie untersuchte man 165 Patienten mit akutem sensineuralem Hörverlust. Dabei konnten sechsfach höhere Antikörpertiter gegen *B. burgdorferi* gemessen werden als in der Normalbevölkerung. 4 Patienten litten tatsächlich an einer Lyme Borreliose und diese wurde als seltene, aber mögliche Ursache eines akuten Hörverlustes eingestuft [28].

1.4.4. Unterschiede im klinischen Verlauf bei Kindern und Erwachsenen

Die Mehrheit der Patienten, die an der Lyme Borreliose erkranken, sind Kinder im Schulalter und ältere Erwachsene [16, 29]. Bei Kindern liegt dies wahrscheinlich an der höheren Exposition im Freien, dem engeren Kontakt zu Wirtstieren der Zecken und daran, dass sie weniger auf Zeckenstiche achten als Erwachsene [8, 9, 30]. Im Wesentlichen sind die Symptome und klinischen Erscheinungsbilder der Lyme Borreliose zwar in beiden Gruppen vergleichbar, doch gibt es einige Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung und im klinischen Verlauf der Manifestationsformen.

So beginnt die Erkrankung auch im Kindesalter laut einer Studie aus Connecticut in zirka 90 % der Fälle mit einem Erythema migrans [31]. Im Vergleich zu Erwachsenen kommt es bei Kindern aber häufiger zu Manifestationen, die über das Erythem hinaus gehen [29] und zu anderen Hauterscheinungen, wie dem Lymphozytom [19]. Das Erythem ist aufgrund der geringeren Körpergröße bei jüngeren Kindern meist im Bereich des Kopfes oder Nackens lokalisiert, bei Älteren auch an Armen oder Beinen

[31]. Man vermutet, dass *B. burgdorferi* aus diesem Grund das zentrale Nervensystem besser erreichen kann und es somit häufiger und früher zu einer akuten Neuroborreliose kommt als bei erwachsenen Patienten [8, 16]. Die lymphozytische Meningitis und die Fazialisparese stellen damit die Hauptmanifestationen der Lyme Borreliose bei Kindern in Europa dar. Bei Kindern mit Neuroborreliose erkranken etwa 27 % an einer Meningitis und bis zu 55 % an einer Fazialisparese. Diese entwickeln sich meist noch während des bestehenden Erythema migrans, weshalb die Trennung der Stadien I und II bei Kindern ungeeignet erscheint. Es ist besser hier lediglich von frühen und späten Manifestationen zu sprechen [16, 22].

Im Gegensatz dazu sind das Bannwarth-Syndrom und die chronische Neuroborreliose selten bei Kindern zu finden [8, 16, 22]. Ebenso verhält es sich mit der Acrodermatitis chronica atrophicans.

Häufiger kommt es dagegen auch bei Kindern zur Lyme Arthritis. So entwickeln diese insgesamt zirka 6 % der an Lyme Borreliose erkrankten Kinder [29]. Das Kniegelenk ist wie bei Erwachsenen das am häufigsten betroffene Gelenk. Im Gegensatz dazu sind die temporomandibulären und sternoclaviculären Gelenke eher selten involviert. Chronische Verläufe konnten bei bis zu 18 % der Kinder mit Lyme Arthritis beobachtet werden, sind insgesamt aber seltener als bei Erwachsenen [8, 29].

In einer deutschen Studie konnte gezeigt werden, dass der klinische Verlauf der Lyme Arthritis vom Alter der Kinder bei Beginn der Erkrankung abhängt [26]. So wurde bei jüngeren Patienten (unter 10 Jahren) häufiger Fieber zu Beginn der Arthritis beobachtet, der Verlauf war seltener chronisch und insgesamt kürzer, so dass 12 Monate nach Therapie keiner der Patienten mehr Beschwerden hatte. Insgesamt scheint der klinische Verlauf der Lyme Arthritis bei Kindern unter 10 Jahren somit benigner zu sein als bei älteren Kindern.

1.4.5. Die klinische Rolle der Heterogenität der Borrelien

Wie bereits erläutert, handelt es sich bei den Erregern der Lyme Borreliose nicht nur um eine, sondern um drei genetische Spezies von *B. burgdorferi* sensu lato – *B. afzelii*, *B. garinii* und *B. burgdorferi* sensu stricto – die sich abgesehen von ihrem Genotyp auch in Bezug auf Phänotyp und regionale Verteilung unterscheiden (siehe 1.2.4.).

1.4.5.1. Organotropismus der Borreliaspezies

Da das klinische Bild der Lyme Borreliose, wie beschrieben, sehr unterschiedlich sein kann und man die verschiedenen Spezies von *B. burgdorferi* nachweisen kann, geht man heute davon aus, dass jeder Manifestation eine bestimmte genetische Spezies als Erreger zugrunde liegt. Das bedeutet, dass jede der Spezies bevorzugt bestimmte Organkompartimente befällt (sog. Organotropismus) und so zu den verschiedenen Manifestationsformen führt. Deshalb scheint es auch so zu sein, dass Patienten in den meisten Fällen entweder die eine oder die andere klinische Manifestation, also zum Beispiel entweder eine Lyme Arthritis oder eine Neuroborreliose, entwickeln [6].

In zahlreichen Studien konnten die verschiedenen Genospezies in Proben von Patienten mit bestimmten Manifestationen – hauptsächlich Neuroborreliose, Lyme Arthritis und ACA - der Lyme Borreliose nachgewiesen werden.

Eine Prädominanz von *B. afzelii* in Hautproben von Patienten mit ACA konnte übereinstimmend in mehreren Studien gezeigt werden. Zunächst wurde nur *B. afzelii* detektiert [32 - 36]. In weiteren Untersuchungen konnten dann zwar zusätzlich die beiden anderen Spezies nachgewiesen werden, doch war *B. afzelii* auch hier dominant [37]. Damit liegt eine Assoziation der ACA mit *B. afzelii* als Haupterreger nahe. Außerdem wurde bereits die Vermutung geäußert, dass *B. afzelii* bei kaum einer anderen Manifestationsform als der ACA und dem Erythema migrans vorkommt und somit nur hier eine Rolle spielt [33].

Beim Erythema migrans dagegen konnte bisher kein erhöhtes Vorkommen einer speziellen Spezies nachgewiesen werden [33, 38].

In Proben von Patienten, die an einer Neuroborreliose litten, zeigte sich oft ein heterogenes Erregerspektrum, wobei *B. garinii* deutlich häufiger detektiert werden konnte als die beiden anderen Spezies [32, 34, 39, 40]. Hierbei sollte jedoch beachtet werden, dass zur Untersuchung auch Urinproben verwendet wurden (siehe 1.5.4.).

Diffizil ist hingegen die Assoziation einer bestimmten Genospezies von *B. burgdorferi* sensu lato mit der Lyme Arthritis. Hier scheinen die verschiedenen Studien teilweise widersprüchliche Ergebnisse zu liefern. Meistens wird Synovialflüssigkeit, Urin oder Synovia auf die Erreger getestet. In den USA konnte dabei bereits ein Zusammenhang mit *B. burgdorferi* sensu stricto hergestellt werden. In Europa jedoch scheint diese Assoziation noch nicht endgültig geklärt zu sein. Einige Arbeiten berichten über ein

gleichmäßiges Vorkommen aller drei humanpathogenen Spezies [41, 42]. In teilweise aktuelleren Studien scheint hingegen durchgehend eine Dominanz von *B. burgdorferi sensu stricto* vorzuliegen [32 - 34, 38, 43], was den Verdacht nahelegt, dass der Zusammenhang der Lyme Arthritis mit *B. burgdorferi sensu stricto* auch in Europa vorliegt, jedoch die beiden anderen Spezies ebenfalls eine Rolle spielen.

Mehrfachinfektionen durch das gleichzeitige Vorliegen mehrerer Spezies von *B. burgdorferi sensu lato* wurden beschrieben, scheinen jedoch die Ausnahme zu sein [7, 40].

Somit gibt es für jedes der drei vorwiegend betroffenen Organkompartimente Hinweise auf eine Assoziation mit einer bestimmten Borreliaspezies. Allerdings ist der genaue Pathomechanismus, wie und warum die jeweiligen Erreger bestimmte Organe bevorzugt befallen noch weitestgehend unklar. Vermutungen, wie spezies-spezifische Ausbreitungsmechanismen und Persistenz der Borrelien im menschlichen Gewebe oder Interaktionen mit verschiedenen Komponenten des Immunsystems, sind Gegenstand derzeitiger Untersuchungen [6].

Wichtig ist das Verständnis der genauen Pathogenese des Organotropismus und somit der verschiedenen klinischen Verläufe der Lyme Borreliose unter anderem für zukünftige Ansätze der Therapie und Diagnostik der Erkrankung, welche vor allem durch die Heterogenität der Erreger in Europa erschwert ist (siehe 1.5.).

Es sind allerdings auch Arbeiten zu finden, die einen Zusammenhang von Erregerspezies und Manifestationsform der Lyme Borreliose anzweifeln. In einer deutschen Studie wurden sowohl Patientenproben als auch Zecken, als Überträger der Borrelien, auf diese hin untersucht und die Ergebnisse verglichen. Es zeigte sich hierbei, dass die Prävalenz der jeweiligen Spezies in den Zecken mit denen in den Patientenproben übereinstimmten, wobei *B. afzelii* als häufigster Vertreter nachgewiesen werden konnte. Die Autoren sahen somit keinen Zusammenhang zwischen klinischer Manifestation und den verschiedenen Genospezies, sondern vermuteten, dass die Verlaufsformen mit Polymorphismen innerhalb einer Genospezies zusammenhängen könnten [7].

Es besteht somit in Zukunft weiterhin Bedarf an Untersuchungen, um die Rolle der verschiedenen Borreliaspezies im Rahmen der Lyme Borreliose zu klären.

1.4.5.2. Regionale Unterschiede im Verlauf der Lyme Borreliose

Nimmt man nun an, dass die Theorie des Organotropismus besteht, wundert es auch nicht, dass die Lyme Borreliose nicht in allen Regionen der Welt gleichermaßen verläuft. Aufgrund der regionalen Unterschiede im Vorkommen der einzelnen Borreliaspezies (siehe 1.2.1.) sind auch die verschiedenen Manifestationsformen der Lyme Borreliose keineswegs in allen Endemiegebieten gleich häufig.

Dabei scheint in Eurasien eine große Heterogenität des Erscheinungsbildes der Lyme Borreliose, bei gleichzeitigem Vorkommen aller drei Spezies, zu bestehen, wohingegen die Erkrankung in den USA hauptsächlich durch das Bild der Lyme Arthritis geprägt wird, die dort die Hauptmanifestationsform der Lyme Borreliose darstellt [6, 9, 10, 18].

Beispielsweise wird die ACA in den USA so gut wie nie beobachtet und auch die Neuroborreliose tritt in Eurasien viel häufiger auf [9]. Fälle von kardialer Mitbeteiligung wiederum sind zwar insgesamt selten, kommen in den Vereinigten Staaten mit etwa 8 % aber häufiger vor als in Europa (0,3 - 4 %) [24].

1.5. Diagnostik der Lyme Borreliose

Die Lyme Borreliose stellt eine klinische Diagnose dar, die jedoch in der Regel mittels verschiedener Laboruntersuchungen gesichert wird [10, 44, 45]. Dabei ist die Notwendigkeit der Laboruntersuchung gegeben, wenn die Wahrscheinlichkeit (sog. Prätestprävalenz) einer Erkrankung durch Klinik und endemisches Vorkommen im Wohngebiet hoch genug ist, da die Ergebnisse nur dann eine hohe diagnostische Aussagekraft haben (siehe 1.5.2.) [45 - 47].

Die Serologie stellt heute das wichtigste labortechnische Mittel zur Diagnostik der Lyme Borreliose dar, welches fast überall verfügbar ist und zu den am häufigsten angeforderten serologischen Tests in mikrobiologischen Labors gehört [10, 13].

Generell lassen sich die Methoden in direkte (Erregernachweis), wie Kultur und PCR, und indirekte Tests (Antikörpernachweis), wie Serologie, unterteilen. Es werden hierfür hauptsächlich Proben aus Haut, Plasma und Liquor, seltener Gelenkflüssigkeit und Synovialgewebe verwendet.

1.5.1. Erregernachweismethoden

Im Gegensatz zu den meisten Infektionskrankheiten ist es bei der Lyme Borreliose keine Standardmethode, den Erreger durch kulturelle Anzucht nachzuweisen, da dies sehr aufwendig und teuer und meist nur zu Beginn der Erkrankung Erfolg verspricht [8, 13, 20]. Die Anzucht von *B. burgdorferi* gelingt auf BSK-Medium (Barbour-Stoenner-Kelly) [47], benötigt jedoch zwischen 2 Wochen und einigen Monaten und verlangt die sofortige Verarbeitung der Proben (7 - 20 Stunden Generationszeit) [10, 29]. Am besten gelingt die Anzucht aus Hautbiopsaten von Erythema migrans-Läsionen, aber auch die Isolation aus ACA-Läsionen gelingt regelmäßig [37, 48, 49]. Es können auch Kulturen aus Plasma, Gelenkflüssigkeit oder Liquor angelegt werden, wobei die Anzucht aus Körperflüssigkeiten generell insensitiver ist als diejenige aus Gewebe [5, 8 - 10, 29]. So wurden aus Hautproben (Erythema migrans und ACA) die höchsten Detektionsraten mit 50 - 70 %, aus Liquor (akute Neuroborreliose, Bannwarth-Syndrom) lediglich Raten mit 10 - 30 % erreicht [10, 22, 44]. Bei chronischer Neuroborreliose war die Isolation bisher nicht erfolgreich [5, 8, 22].

Im Stadium I der Erkrankung besitzt der kulturelle Nachweis jedoch eine höhere Sensitivität (57 - 86 %) als die Serologie (< 50 %) und kann deshalb gelegentlich bei klinischem Verdacht trotz negativer Serologie zur definitiven Diagnosestellung, v.a. bei atypischem Erythema migrans, verwendet werden (siehe 1.5.3.) [1, 5, 8 - 10].

Durch PCR-Methoden kann die DNA von *B. burgdorferi* in verschiedenen Geweben oder Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden [50, 51]. Insgesamt hat die PCR eine vergleichbare Sensitivität wie die kulturelle Anzucht [10, 46], so beispielsweise beim Erregernachweis aus Liquor bei akuter Neuroborreliose [22]. Ebenso wie mittels Kultur, konnten bei chronischer Neuroborreliose bisher nur wenig Erfolge verzeichnet werden [5, 8]. Die PCR ist der Kultur jedoch im direkten Erregernachweis in Gelenkflüssigkeit überlegen, was in der Diagnostik der Lyme Arthritis eine immer wichtigere Rolle spielt (siehe 1.5.3.) [5, 9, 10, 46]. Es wird jedoch darüber diskutiert, dass bei diesem Verfahren nicht der lebende Erreger selbst, sondern nur dessen DNA nachgewiesen wird, die auch nach erfolgreicher Therapie noch vorhanden sein kann [52]. Trotzdem wird eine positive PCR heute als Therapieindikation bei der Lyme Arthritis gewertet [46]. Die PCR-Methode wird weiterhin dazu verwendet, die genaue Genospezies zu ermitteln, die der Lyme Borreliose zu Grunde liegt (siehe 1.4.5.1.) [7, 34, 38 - 40]. Da

jedoch bisher kein standardisiertes Verfahren ubiquitär verfügbar ist, gehört auch die PCR-Methode nicht zur Routinediagnostik.

Die Erregernachweismethoden versprechen somit nur in Ausnahmefällen eine bessere Aussagekraft als die Serologie. So können sie bei Immundefizienz oder früher Neuroborreliose ohne intrathekale Anikörperbildung oder bei Verdacht auf Lyme Borreliose trotz negativer Serologie, atypischem Erythema migrans und chronischer Lyme Arthritis weiterhelfen [10, 21, 44].

1.5.2. Antikörpernachweismethoden

Ergänzt wird die Diagnostik in den allermeisten Fällen durch die „serologische“ Untersuchung des Serums, mit welcher man spezifische IgM- und IgG-Antikörper gegen *B. burgdorferi* nachweist. Dabei stellt den heutigen Standard ein Zweistufentest dar [53]. Erster Schritt ist der Suchtest in Form eines ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) oder IFA (indirect fluorescent antibody test), wobei der ELISA aufgrund der Einfachheit und höheren Sensitivität häufiger verwendet wird [13, 46, 54]. Fällt der Suchtest positiv oder grenzwertig aus, wird im Bestätigungstest mittels Immunoblot (Westernblot) dieselbe Probe nochmals auf IgM- und IgG-Antikörper gegen *B. burgdorferi* untersucht [5, 8 - 10, 13, 20, 22]. Fällt der Suchtest negativ aus, ist kein Bestätigungstest nötig – eine Lyme Borreliose kann damit weitestgehend ausgeschlossen werden. Ausnahmen stellen sehr frühe Stadien der Erkrankung dar, in denen noch keine Antikörper produziert wurden (siehe unten). Fällt der Westernblot, trotz positivem Suchtest, negativ aus, so kann von einem falsch-positiven ELISA ausgegangen werden [9]. Zu diesem Zweck muss der Bestätigungstest allerdings eine Spezifität von mindestens 95 % besitzen [10].

Dieses System wurde 1995 im Morbidity and Mortality Weekly Report der CDC [55] vorgestellt und hat den Vorteil, dass es spezifischer [45] als die zuvor verwendeten EIA (Enzymimmunoassay) und zudem billiger als eine sofortige Untersuchung aller Proben mittels Westernblot ist. Verwendet werden für die Serologie Serum- und Liquorproben. Im ELISA – meist ein Zweitgenerationstest mit verminderter Kreuzreaktivität – sollten als Antigenquelle Borrelienstämme verwendet werden, die DbpA und OspC exprimieren, da diese die immundominanten Epitope der IgG- bzw. IgM-Antwort darstellen [53].

Als Antigene im Immunoblot werden entweder Ganzzell-Lysate (aus kulturell gezüchteten Borrelien) oder rekombinante Antigene verwendet. Nachteil des Lysats ist, dass die Banden im Nachhinein mittels monoklonaler Antikörper identifiziert werden müssen und nur Stämme verwendet werden können, die die für die Diagnostik wichtigen Antigene auch in Kultur exprimieren [53]. Rekombinante Antigene haben des Weiteren den Vorteil, dass verschiedene Antigene selektioniert (z.B. p83/100, BmpA) und homologe Antigene verschiedener Stämme kombiniert werden können. Außerdem ist es möglich trunkierte Antigene mit höherer Spezifität herzustellen (z.B. internes Flagellin-Fragment) oder nur in vivo exprimierte Antigene zu verwenden (z.B. DbpA und VlsE). Auch die Standardisierung und Identifizierung der Banden rekombinanter Blots gelingt einfacher als bei Ganzzell-Lysaten [56 - 58]. Die rekombinante Immunoblot-Technologie ist somit ein wichtiger Schritt in der weiteren Standardisierung und Erhöhung der Sensitivität des Bestätigungstests. Die Identifizierung wichtiger Antigene zur Verbesserung der Sensitivität ist Inhalt aktueller Untersuchungen [54, 57 - 59]. Dabei wurden die folgenden Proteine bereits evaluiert. p83/100 (Marker der späten Phase), p41 (flagellin), p41int (internes, Fragment von p41), OspA, OspC und p39 [53]. In neueren Studien spielen vor allem VlsE und DbpA eine wichtige Rolle [56, 57].

Erschwerend für die serologische Diagnostik in Europa ist die große Heterogenität der Borreliaspezies und der diagnostisch wichtigen Oberflächenantigenen. So liegt beispielsweise die Aminosäure-Sequenzidentität für DbpA bei nur 40 - 44% und bei OspC bei 54 - 68% [10].

Da noch kein standardisierter Westernblot existiert, der überall verwendet werden kann, ist es nötig, je nach Test, spezielle Interpretationskriterien festzulegen. Für die USA wurden diese vom Center for Disease Control and Prevention beschrieben [55]. Aufgrund der in Europa bestehenden größeren Erregervielfalt, und somit differenzierteren Immunantwort, können diese Kriterien nicht analog verwendet werden [10, 29]. Für Deutschland werden deshalb die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM, MiQ12) angewandt [53]. Zu beachten ist, dass die Interpretationskriterien je nach verwendetem Stamm oder rekombinanten Antigenen von *B. burgdorferi* als Antigenquelle, variieren [58]. Für *B. afzelii* (Stamm PKo) gelten in Deutschland beispielhaft folgende Kriterien [53]. Der IgM-Blot gilt als positiv, wenn

≥ 2 Banden von p83/100, p58, p43, p39, p30, OspC, p21, Osp17 oder p14 positiv sind, der IgG-Blot wenn ≥ 1 Bande von p41(stark), p39, OspC oder Osp17 positiv sind. Fraglich ist der Befund bei positiven Banden ohne Erfüllung der Kriterien.

Generell ist zu beachten, dass Patienten mit frühen Formen der Lyme Borreliose lediglich immunologische Aktivität gegen einige wenige Antigene (z.B. p41, OspC) zeigen, wohingegen im Verlauf der Erkrankung bis zu 80 % der Seren mit p83/100, p58, p43, p39, p30, p21 Osp17 und p14 reagieren [53]. Dies liegt daran, dass sich die Antikörperantwort erst innerhalb einiger Wochen entwickelt. Die Serologie ist somit zu Beginn der Erkrankung häufig negativ. So sind im Stadium I lediglich 20 - 50 % der Patienten seropositiv. Im Verlauf steigert sich die Seropositivität auf 70 - 90 % im Stadium II bis schließlich, zum Zeitpunkt der Spätmanifestationen, alle Patienten serokonvertiert sind [5, 8-10, 44]. Dabei kommt es im Verlauf zu einem Shift von, im Stadium I dominierenden, IgM-Antikörpern zu anhaltend produzierten IgG-Antikörpern.

Somit schließt der alleinige Nachweis von IgM-Antikörpern mit negativem IgG-Test in der späten Phase der Erkrankung eine Lyme Borreliose mit großer Wahrscheinlichkeit aus, was die Diagnostik in der Spätphase der Erkrankung deutlich einfacher macht als zu Beginn [5, 9, 10, 46]. Werden nämlich im Gegensatz dazu in der Frühphase keine Antikörper nachgewiesen, sollte die Untersuchung bei weiterhin bestehendem klinischen Verdacht nach zirka 3 - 4 Wochen wiederholt werden [8, 44].

Bei der Diagnostik mittels Serologie sind außerdem die folgenden Aspekte zu beachten. Da die Lyme Borreliose häufig asymptomatisch verläuft, existiert ein hoher Anteil seropositiver Personen in der Normalbevölkerung. Bei einer Impfstudie in den USA konnte bei 10 % der Probanden mit spezifischer IgG-Aktivität keine Beschwerden einer Lyme Borreliose nachgewiesen werden [60]. Eine Studie aus Schweden zeigte, dass sich mehr als die Hälfte seropositiver Personen nicht an Borreliose typische Symptome erinnern konnten [5]. In der normalen Bevölkerung schwankt die Seropositivität mit Alter und Outdoor-Aktivität (z. B. in Bayern 5 - 20 %) [10].

Hinzu kommt, dass IgG- und sogar IgM-Antikörper auch nach symptomatischer Lyme Borreliose und erfolgreicher antibiotischer Therapie über Jahre persistieren können [10, 29, 46, 61, 62] und auch einige andere Infektionskrankheiten über Kreuzreaktionen eine IgM-Reaktion auslösen können (z.B. EBV) [21].

Aus diesen Gründen beweist ein positiver Antikörpertiter alleine nicht das Vorhandensein einer aktiven Infektion mit *B. burgdorferi*, was die eindeutige Diagnosestellung in vielen Fällen erschwert und dazu führt, dass ein positiver Labortest immer in Zusammenschau mit der Klinik und eventuell weiteren Untersuchungen kritisch beurteilt werden muss [5, 10, 22]. Trotz der Erfolge in der Diagnosestellung ist die Serologie deshalb nicht für Verlaufskontrollen nach antibiotischer Therapie geeignet.

Sehr selten werden Einzelkasuistiken berichtet, in denen die Antikörpertiter auch bei späten Manifestationsformen negativ bleiben (sog. Seronegativität). Diese Patienten zeigen lediglich eine zelluläre Immunantwort gegen *B. burgdorferi* und müssen in speziellen Zentren betreut werden [8, 29].

Leider herrscht durch die Diversität in Durchführung, Interpretation und Verwendung verschiedener Antigene eine große Schwankungsbreite in den Ergebnissen verschiedener Laboratorien. Zudem ist die Interpretation, v.a. bei Ganzzell-Lysat-Blots dadurch erschwert, dass spezifische und kreuzreagierende Banden eng beieinander liegen. Eine vielversprechende Methode ist, wie erwähnt, die weitere Standardisierung und Verbesserung der Sensitivität rekombinanter Immunoblots [8, 58].

1.5.3. Diagnostik verschiedener Manifestationsformen der Lyme Borreliose

Ist bei der Vorstellung des Patienten ein Erythema migrans vorhanden, wird die Diagnose meistens rein klinisch gestellt, da das Erythem durch sein charakteristisches Erscheinungsbild geradezu pathognomonisch für die Lyme Borreliose ist und somit zur Indikation einer antibiotischen Behandlung ausreicht [20, 44]. Jedoch ist es bei atypischen Verläufen manchmal auch schwierig die Hautläsion richtig einzuordnen [63]. Labordiagnostik ist lediglich in diesen Ausnahmefällen nötig und ansonsten nicht empfohlen, zumal die Serologie in der Frühphase sehr insensitiv ist und in zirka 60 % der Fälle falsch-negative Ergebnisse liefert (siehe 1.5.2.) [5, 9, 10, 20]. Hohe Erfolgsraten erzielt die Anzucht der Spirochäten aus Hautbiopsaten, gehört jedoch, wie erwähnt, nicht zur Routinediagnostik (siehe 1.5.1.).

Die Diagnose der Neuroborreliose erfolgt auf der Basis der klinischen Symptomatik [21]. Liegt der Verdacht vor, so wird dieser mittels Serologie unterstützt. Wichtig ist dann der Nachweis spezifischer Liquorveränderungen [9, 21, 22]. Hierzu zählen

entzündliche Zeichen wie lymphozytische Pleozytose (circa 200 Zellen/ μ l [21]), Eiweißerhöhung (bis zu 1 g/l [44]) und IgG-Erhöhung. Außerdem sollte zum Nachweis einer intrathekalen Produktion borrelia-spezifischer Antikörper der Liquor/Serum-Index (AI-Index) berechnet werden. Dies erfolgt durch den Vergleich der spezifischen Antikörpertiter in Liquor und Serum unter Berücksichtigung der jeweiligen IgG- oder Albuminkonzentration in beiden Kompartimenten [10, 21, 22].

Da es jedoch auch im Liquor zu einer teils über Jahre bestehenden Persistenz der Antikörper kommt, muss von einer früheren, nicht aktiven Infektion oder einer Schrankenstörung ausgegangen werden, sobald lediglich eine Antikörper-Aktivität ohne die typischen entzündlichen Veränderungen vorliegt [9, 21, 44].

Es sollte zudem beachtet werden, dass der Liquor/Serum-Index in manchen Fällen schon vor der Serologie positiv ist, besonders zu Beginn der Erkrankung [10, 64]. Der Nachweis intrathekal produzierter spezifischer IgM-Antikörper besitzt somit eine hohe Sensitivität für die akute Neuroborreliose, insbesondere bei Kindern. Bei der chronischen Neuroborreliose liegt das Augenmerk dagegen auf der spezifischen IgG-Aktivität, die bei einer Beteiligung des ZNS essentiell für die Diagnose ist [10].

Eine gesicherte Neuroborreliose besteht dann, wenn neurologische Symptome, zerebrospinale Pleozytose und intrathekal produzierte spezifische Antikörper nachgewiesen werden können [65]. Erregernachweismethoden spielen bei der Diagnostik aufgrund zu geringer Sensitivität nur eine untergeordnete Rolle [21, 50, 65]. Auch die Diagnose der Lyme Arthritis stützt sich primär auf Klinik und Anamnese. Um sie zu sichern, ist in jedem Fall eine positive Serologie nötig. Bei uneindeutiger Klinik sollte zusätzlich ein Erregernachweis mittels PCR aus der Gelenkflüssigkeit durchgeführt werden [1, 29, 46, 51]. In jedem Fall müssen andere mögliche Ursachen einer Arthritis (z.B. Psoriasis-Arthritis, JIA, septische Arthritis, rheumatoide Arthritis) ausgeschlossen werden. Kann in unsicheren Fällen kein Erreger nachgewiesen werden, so sollte die Diagnose im Verlauf immer wieder kritisch überdacht werden [46].

Zur Erleichterung der klinischen Beurteilung wurde ein klinischer Score entwickelt, mit dessen Hilfe man die Lyme Arthritis in vielen Fällen von Arthritiden anderer Ursache abgrenzen kann. Somit kann die Anzahl unnötiger serologischer Untersuchungen gesenkt und auch seronegative Lyme Arthritiden identifiziert werden [66].

In der Serologie der Lyme Arthritis-Patienten zeigt sich in den allermeisten Fällen eine starke IgG-Aktivität mit 10 oder mehr positiven Banden im Immunoblot, was bedeutet, dass ein negativer IgG-Test eine Lyme Arthritis mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließt. Hierbei sollte jedoch immer daran gedacht werden, dass die Serologie alleine keine aktive Infektion beweist (siehe 1.5.2.) [1, 29, 46].

Die PCR gehört zwar nicht zur Routinediagnostik, spielt aber eine immer wichtigere Rolle. So konnte in einer amerikanischen Studie bei 96 % der nichtbehandelten und bei 37 % der behandelten Patienten *B. burgdorferi*-DNA in Gelenkflüssigkeit nachgewiesen werden [50]. Noch bessere Erfolge erzielt die PCR aus Synovialgewebe [67]. Bei persistierenden Beschwerden nach antibiotischer Therapie scheint der Nachweis des Erregers in der Gelenkflüssigkeit nicht immer zu gelingen [68], wohl aber häufig aus Synovialgewebe [69] (siehe 1.6.2.2.). Die PCR-Methode ist somit eine immer wichtigere Untersuchung bei atypischen bzw. chronischen Verläufen der Lyme Arthritis.

Tabelle 2 stellt einen Überblick über die klinischen Falldefinitionen nach Stanek et al. [70] dar.

Manifestation	Klinische Hauptkriterien (notwendig)	Klinische Nebenkriterien (unterstützend)	Laborbefunde (notwendig)	Laborbefunde (unterstützend)
Erythema migrans	Sich vergrößernder roter o. bläulich-roter Fleck (Durchmesser mind. 5cm*) mit/ohne zentrale Abblassung. Rand deutlich abgesetzt, häufig intensiv gefärbt, nicht merklich erhaben.		Keine	Detektion von B. burgdorferi s.l. mittels Kultur/PCR aus einer Hautbiopsie. (jedoch keine Routinediagnostik, s. 1.5.1.).
Lymphozytom	Schmerzloser bläulich-roter Knoten o. Plaque, gewöhnlich an Ohr läppchen, -muschel, Brustwarze o. Skrotum. Häufiger bei Kindern (insb. am Ohr) als bei Erwachsenen.	Gleichzeitig bestehendes o. kürzlich vorangegangenes Erythema migrans.	Serokonversion oder positive Serologie **. Histologie in unklaren Fällen.	Histologie. Detektion von B. burgdorferi s.l. mittels Kultur/PCR aus Hautbiopsien. (jedoch keine Routinediagnostik, s. 1.5.1.).
Acrodermatitis chronica atrophicans	Lange bestehende rote o. bläulich-rote Hautveränderung, gewöhnlich an den Streckseiten der Extremitäten. Anfänglich teigige Schwellung, die schließlich atrophiert. Mögliche Induration u. fibrotische Knötchen an Knochenvorsprüngen.		Hohe Konzentrationen spezifischer IgG-Antikörper im Serum **.	Histologie. Detektion von B. burgdorferi s.l. mittels Kultur/PCR aus Hautbiopsien. (jedoch keine Routinediagnostik, s. 1.5.1.).
Neuroborreliose	Bei Erwachsenen hauptsächlich Meningoradikulitis, Meningitis, selten Enzephalitis, Myelitis, sehr selten zerebrale Vaskulitis. Bei Kindern hauptsächlich Meningitis u. Fazialisparese.	Gleichzeitig bestehendes oder kürzlich vorangegangenes Erythema migrans.	Pleozytose und Nachweis intrathekal gebildeter spezifischer Antikörper ***.	Detektion von B. burgdorferi s.l. mittels Kultur/PCR aus Liquor. Anstieg des Gesamt-IgM, -IgG oder -IgA im Liquor. Spezifische Antikörper im Serum.
Lyme Arthritis	Wiederkehrende o. persistierende objektive Schwellung eines o. weniger Gelenke. Ausschluss anderer Ursachen.		Spezifische IgG-Antikörper im Serum. Gewöhnlich hohe Konzentrationen **.	Analyse von Gelenkflüssigkeit. Detektion von B. burgdorferi s.l. mittels Kultur/PCR aus Gelenkflüssigkeit oder -gewebe.

* wenn <5cm: Auftreten der Rötung erst mind. 2 Tage nach einem erinnerbaren Zeckenstich an der Stelle des Zeckenstiches

** Spezifische Antikörper im Serum können in Abhängigkeit des Progresses der Infektion ansteigen oder sinken. Es sollten ggf. Proben im Abstand von mind. 3 Monaten getestet werden, um eine Veränderung des IgG-Titers zu detektieren. Die initialen und die Verlaufsproben sollen mit denselben Assays untersucht werden.

*** In frühen Stadien können die intrathekalen Antikörper noch fehlen.

Tabelle 2: Klinische Falldefinitionen der Lyme Borreliose nach Stanek et al. [70]

1.5.4. Nicht empfohlene Untersuchungen zur Diagnostik der Lyme Borreliose

Zu den nicht empfohlenen, teils unzuverlässigen und teuren Methoden der Diagnostik zählen der Lymphozyten-Transformationstest, Antigen-Tests aus Körperflüssigkeiten, PCR aus Serum, Urin oder Zecken, der Nachweis „zystischer Formen“ von *B. burgdorferi*, der sogenannte „visual contrast sensitivity test“ (VCS, Graustufentest), Hämagglutinationstests und Komplementbindungsreaktionen [5, 10, 21, 22, 46].

1.6. Therapie der Lyme Borreliose

1.6.1. Antibiotische Therapie

Auch wenn die meisten Manifestationsformen der Lyme Borreliose selbstlimitierend sind sollte in jedem Fall eine antibiotische Therapie durchgeführt werden. So kann einerseits die Dauer der Beschwerden verkürzt und vor allem die Dissemination der Spirochäten und damit verbundene späte Manifestationsformen bzw. Dauerschäden verhindert werden [13, 25].

Die folgenden Empfehlungen richten sich exemplarisch nach den Leitlinien der Infectious Disease Society of America aus dem Jahr 2006 (Tabelle 3). Die Wahl des jeweiligen Antibiotikums hängt dabei von der klinischen Manifestationsform und vom Alter des Patienten ab. Da die Empfehlungen für Europa teilweise abweichen, werden diese gesondert erwähnt.

	Antibiotikum	Antibiotikum	Dauer
Stadium I	Erwachsene	Kinder	
Erythema migrans/ Lymphozytom	Doxyzyklin (100 mg p.o., 2x/d) Amoxicillin (500 mg p.o., 3x/d) Cefuroximaxetil (500 mg p.o., 2x/d)	< 8 Jahre: Amoxicillin (50 mg/kg KG/d p.o., 3ED) Cefuroximaxetil (30 mg/kg KG/d p.o., 2 ED) ≥ 8 Jahre: Doxyzyklin (4 mg/kg KG/d p.o., 2 ED)	14 Tage
Stadium II			
Akute Neuroborreliose	Ceftriaxon (2 g i.v., 1x/d)	Ceftriaxon (50-75 mg/kg KG/d i.v., 1 ED)	14 Tage
Stadium III			
Chronische Neuroborreliose	Ceftriaxon (2 g i.v., 1x/d)	Ceftriaxon (50-75 mg/kg KG/d i.v., 1 ED)	14-28 Tage
Lyme Arthritis	Doxyzyklin (100 mg p.o., 2x/d) Amoxicillin (500 mg p.o., 3x/d) Cefuroximaxetil (500 mg p.o., 2x/d)	< 8 Jahre: Amoxiciilin (50 mg/kg KG/d p.o., 3 ED) Cefuroximaxetil (30 mg/kg KG/d p.o., 2 ED) ≥ 8 Jahre: Doxyzyklin (4 mg/kg KG/d p.o., 2 ED)	28 Tage
Acrodermatitis chronica atrophicans	Doxyzyklin (100 mg p.o., 2x/d) Amoxicillin (500 mg p.o., 3x/d) Cefuroximaxetil (500 mg p.o., 2x/d)		21 Tage

Tabelle 3: Therapie der Lyme Borreliose nach Wormser et al. [25]

Der Fall einer Karditis sollte differenziert betrachtet werden. Eine stationäre Behandlung mit Monitoring ist bei AV-Block II° und III° und bei AV-Block I° mit einer PQ-Zeit ≥ 30 ms nötig. Außerdem bei allen Patienten, die in Form von Synkopen, Dyspnoe oder Thoraxschmerzen symptomatisch werden. Diese werden intravenös mit Ceftriaxon (2g, 1x/d) über 14 Tage behandelt. Gelegentlich ist eine passagere Schrittmachertherapie nötig und es sollte in jedem Fall ein Kardiologe hinzugezogen werden. Alle anderen Patienten werden laut den Leitlinien der Infectious Disease Society of America ambulant behandelt (siehe Tabelle 3).

Anderen Autoren zufolge sollte eine Karditis intravenös mit Penicillin G (0,5 Mio U/kg KG/d, 6 ED, 14 Tage) oder oral mit Doxyzyklin (4 mg/kg KG/d, 2 ED, 14 bis 28 Tage, Kinder ≥ 8 Jahre) behandelt werden [71].

Während Schwangerschaft und Stillzeit können die Empfehlungen analog angewandt werden, jedoch sollten keine Tetrazykline appliziert werden [25].

Generell muss beachtet werden, dass die intravenöse Therapie mit Ceftriaxon mit schwerwiegenderen Nebenwirkungen verbunden sein kann (z.B.: pseudomembranöse Colitis, Pseudocholelithiasis, Diarrhoe, allergische Reaktionen bis hin zu Anaphylaxie [72]) als bei oralen Medikamenten (Doxyzyklin: Photosensitivität, gastrointestinale Störungen, Entwicklungsstörungen von Zähnen und Knochen bei Kindern unter 8 Jahren) und deshalb nur angewendet werden sollte, wenn neurologische Symptome, eine schwere Karditis oder eine chronische Lyme Arthritis vorliegen [25, 71].

Treten Unverträglichkeiten auf oder können die oben genannten Medikamente aus anderen Gründen nicht appliziert werden, so gibt es für jedes Stadium empfohlene alternative Therapeutika der Infectious Disease Society of America [25].

In verschiedenen europäischen Studien konnte gezeigt werden, dass die orale Behandlung der Neuroborreliose mit Doxyzyklin (100 mg, 2x/d) nicht weniger wirksam ist als die intravenöse Therapie mit Ceftriaxon [73 - 76]. Es existieren deshalb Empfehlungen der EFNS (European Federation of Neurological Societies), die Ceftriaxon nur bei einer Involvierung des ZNS (Vaskulitis, Myelitis, Enzephalitis) bevorzugen und ansonsten einer Behandlung mit Doxyzyklin gleichsetzen [65].

Wie bereits erläutert, ist die Labordiagnostik nicht dazu geeignet, den Erfolg der antibiotischen Therapie zu messen (siehe 1.5.). Dies sollte ausschließlich anhand des klinischen Verlaufs bewertet werden. Bei der Neuroborreliose kann zusätzlich zur Resolution der klinischen Symptome die Normalisierung der Pleozytose als Indiz einer erfolgreichen Therapie gewertet werden, wobei diese auch über einige Monate bestehen bleiben kann [44, 65].

Insgesamt ist das Ansprechen auf die Therapie sehr gut und es kommt nur selten zu Rückfällen [13, 44, 65]. Natürlich ist eine Reinfektion durch einen erneuten Zeckenstich, vor allem in endemischen Gebieten, jederzeit möglich, da sich durch die erstmalige Infektion keinerlei immunologisches Gedächtnis ausbildet. Diese Möglichkeit muss bei erneuten Symptomen unbedingt ausgeschlossen werden. Glücklicherweise konnten bisher noch keine Resistenzen des Erregers beobachtet werden, was den guten Erfolg der Therapie unterstützt [13, 44].

Treten trotz adäquater Antibiotikatherapie persistierende Gelenkbeschwerden auf, empfiehlt die Infectious Disease Society of America [25] zunächst einen erneuten Zyklus (siehe oben) durchzuführen. Bei bereits eingetretener Besserung wird zur

Wiederholung der 4-wöchigen oralen Therapie geraten. Kam es jedoch noch zu keiner Verbesserung oder sogar zu einer Verschlimmerung der Symptomatik, sollte eine parenterale Therapie mit Ceftriaxon (2 g, 1x/d) über 14 bis 28 Tage verabreicht werden. Wichtig ist, vor jeder weiteren Therapie einige Monate abzuwarten, da sich die Entzündung und damit auch die Symptomatik nur langsam zurückbilden.

Nach europäischen Empfehlungen sollte die wiederholte Antibiotikagabe bei persistierenden Gelenkbeschwerden jedoch eine Dauer von 14 (parenteral) bzw. 28 Tagen (oral) aufgrund der Zunahme von Unverträglichkeitsreaktionen nicht überschreiten [71]. Da bei Cefotaxim die Nebenwirkungen geringer sind als bei Ceftriaxon, wird eine parenterale Gabe von Cefotaxim über 14 Tage (3 ED) bei stationärem Aufenthalt und Ceftriaxon nur bei ambulanten Patienten (da nur 1 ED) empfohlen [71].

Zudem gilt in Europa, dass ab dem Zeitpunkt der Diagnose einer Lyme Arthritis zusätzlich zur antibiotischen Therapie mit einer anti-entzündlichen Therapie mittels nichtsteroidaler Antiphlogistika (NSAID) begonnen werden sollte [71].

Falls die Gelenkbeschwerden auch nach dem zweiten antibiotischen Zyklus in Kombination mit NSAID's andauern, sollte nach europäischen Empfehlungen die Anwendung intraartikulärer Steroide und DMARD's (disease modifying antirheumatic drugs) erwogen werden [71].

1.6.2. Therapieresistente Verläufe der Lyme Borreliose

1.6.2.1. Post Lyme Disease Syndrom

Einige Patienten berichten auch nach erfolgter adäquater Therapie über subjektive Beschwerden wie Glieder-, Gelenk- oder radikuläre Schmerzen, Dysästhesie, kognitive Einschränkungen und Schlafstörungen, die häufig mit einer Fatiguesymptomatik assoziiert sind. Dauert diese Symptomatik länger als 6 Monate nach Therapie an, hat sich hierfür der Begriff des Post Lyme Disease Syndroms (PLDS) gebildet [22, 44, 65, 72, 77]. Es ist jedoch schwierig diese Diagnose zu stellen, da keine einheitlichen Diagnosekriterien oder biologischen Marker existieren. Außerdem konnte ein ursächlicher Zusammenhang mit einer Persistenz von *B. burgdorferi* bisher weder

bewiesen noch widerlegt werden, womit die genaue Pathogenese ungeklärt bleibt [22, 44, 77 - 79]. Ein Vorschlag für Diagnosekriterien wurden von der Infectious Disease Society of America veröffentlicht [25].

Aufgrund des vermuteten Zusammenhangs mit einer Lyme Borreliose wurden zahlreiche Studien mit der Frage, ob eine erneute prolongierte antibiotische Therapie einen positiven Effekt auf die Symptomatik habe, durchgeführt. Ein solcher Effekt konnte bisher jedoch nicht beobachtet werden [80 - 83]. In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz solcher Beschwerden in der Normalbevölkerung genauso hoch ist, wie bei Lyme Borreliose-Patienten [84]. Da bei einer verlängerten Verabreichung der Antibiotika zudem häufiger schwere Nebenwirkungen auftreten, wird eine prolongierte Therapie ausdrücklich nicht empfohlen [22, 25, 44, 72]. Stattdessen sollte eine symptomatische Therapie, beispielsweise Schmerzbehandlung mit Amitriptylin, begonnen werden [22, 44].

Es ist somit nicht bewiesen, aber auch nicht widerlegt, dass eine *B. burgdorferi*-Infektion dem PLDS ursächlich zugrunde liegt. Deshalb wird beim Auftreten solcher unspezifischer Beschwerden bei Patienten keine routinemäßige serologische Untersuchung durchgeführt. Vielmehr sollten andere in Frage kommenden Erkrankungen, wie beispielsweise Schilddrüsenunterfunktion oder Polymyalgia rheumatica, ausgeschlossen werden [22].

1.6.2.2. Chronische Lyme Arthritis

Wie bereits erwähnt, entwickeln 10 - 15 % der Erwachsenen und 5 % der Kinder, die an einer Lyme Arthritis leiden, chronische Gelenkbeschwerden trotz adäquater antibiotischer Therapie [9, 18, 26]. Von einem chronischen Verlauf spricht man, sobald die Gelenkentzündung ein Jahr oder länger andauert [18].

Die genaue Pathogenese ist zwar nicht endgültig geklärt, doch existieren viele Untersuchungen, die einen Zusammenhang mit autoimmunen Reaktionen im Sinne von molekularer Mimikry nahelegen.

Es konnte gezeigt werden, dass zwischen dem Outer surface protein A und einem humanen Protein (hLFA-1=humanes Lymphozyten-Funktions-Antigen-1) Homologien bestimmter genetischer Sequenzen bestehen [85]. Genauer handelt es sich dabei um die

Aminosäureregion 165 - 173 des OspA (OspA₁₆₅₋₁₇₃) und hLFA-1 α _{L332-340}. Da die Spirochäten im Rahmen der Immunabwehr durch antigenpräsentierende Zellen phagozytiert werden, kommt es zur Präsentation von OspA₁₆₅₋₁₇₃ mittels HLA-II-Molekülen und in Folge dessen zur Aktivierung von T-Helfer-Zellen (Th1-Zellen) [18]. Insgesamt scheinen Th1-Zellen bei den lokalen immunologischen Prozessen (im Gelenk) der Lyme Arthritis dominant zu sein [86].

Das hLFA-1 wird von T-Zellen auf der Oberfläche exprimiert. hLFA-1 α _{L332-340} stellt diejenige Region dar, die zum Zweck der Zelladhäsion mit ICAM-1 (Interzelluläres Adhensionsmolekül-1) anderer Immunzellen (z.B.: Makrophagen) interagiert [18]. Da apoptotische T-Zellen ebenfalls phagozytiert werden, kann es auch zur Präsentation von hLFA-1 α _{L332-340} durch HLA-II-Moleküle kommen.

Aufgrund der Homologien der beiden Proteine, OspA und hLFA-1, könnten einige OspA-reaktive Th1-Zellen durch die Präsentation des kreuzreaktiven hLFA-1 α _{L332-340} ebenfalls aktiviert werden [87]. Das würde bedeuten, dass auch nach der Eradizierung von *B. burgdorferi* durch Antibiotika eine Aktivierung von Th1-Zellen bestehen bleiben könnte.

Zudem sezernieren die aktivierten Th1-Zellen das Zytokin INF- γ , welches zur erhöhten Expression von HLA-II-Molekülen, hLFA-1 und ICAM-1 führt [18]. So konnten OspA-reaktive Th1-Zellen auch Monate bis Jahre nach einer antibiotischen Therapie in der Synovialflüssigkeit von Lyme Arthritis-Patienten nachgewiesen werden [86].

Bei den erläuterten Abläufen spielen bestimmte HLA-II-Moleküle die entscheidende Rolle. Dabei scheint es so zu sein, dass bei Patienten mit chronischer Lyme Arthritis ein erhöhtes Vorkommen an HLA-II-Molekülen der Klasse HLA-DR (HLA-DR4DRB1*0401, 0404, 0101, 0102) vorliegt. Diese Moleküle sind in der Lage OspA₁₆₅₋₁₇₃ und hLFA-1 α _{L332-340} zu binden und zu präsentieren [18]. Das Vorhandensein bestimmter HLA-Typen könnte zumindest teilweise erklären, warum nicht alle Lyme Arthritis-Patienten chronische Beschwerden entwickeln.

Diese Erkenntnisse bedeuten, dass die Entwicklung einer chronischen Lyme Arthritis in engem Zusammenhang mit dem Vorkommen der genannten HLA-DR-Typen und einer Immunantwort gegen OspA stehen könnte.

In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass sich das Risiko, eine chronische Lyme Arthritis zu entwickeln, verdoppelt, sobald Patienten mit dem genannten HLA-

Profil Antikörper gegen OspA entwickeln [18], wobei diese Antikörper bei durchschnittlich 70 % der unbehandelten Patienten mit Lyme Arthritis nach einigen Monaten bis Jahren produziert werden [88]. Außerdem wurde beobachtet, dass *B. burgdorferi* in manchen Fällen die Expression von OspA erhöht, was eine wichtige Rolle bei der Immunantwort gegen OspA zu spielen scheint [18]. In einer weiteren Studie ließ sich zeigen, dass die Aktivierung von T-Zellen gegen OspA mit der Schwere und Dauer der Lyme Arthritis korreliert [89].

Bisher konnte jedoch nicht bewiesen werden, dass diese Abläufe tatsächlich die einzige Ursache der therapieresistenten Lyme Arthritis sind [17]. Vielmehr wird vermutet, dass auch andere immunologische Prozesse an der Entwicklung beteiligt sind oder auch eine Persistenz des Erregers vorliegen könnte. So existieren weitere Erklärungsmodelle neben der Theorie der molekularen Mimikry, die hier nur beispielhaft näher beschrieben wird.

1.6.3. Präventionsmaßnahmen und Prophylaxe

Möglichkeiten, die Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit *B. burgdorferi* zu senken, sind die Meidung des natürlichen Lebensraumes der Zecken (Wälder, Wiesen) und das Tragen heller, langärmeliger Kleidung und geschlossener Schuhe. Ein Hut kann beim Aufenthalt in Waldgebieten ebenfalls Schutz bieten [5, 8].

Zudem gibt es Insektizide, die zumindest für einige Stunden Schutz vor Zeckenstichen versprechen. Mittel mit N,N-Diethyl-3-methylbenzamid (DEET) müssen alle 1 bis 2 Stunden auf die exponierte Haut aufgetragen werden. Permethrin kann auf der Kleidung verwendet werden und wirkt dort sogar über mehrere Wochen [5, 8, 20].

Der Versuch, die Anzahl der Zecken zu vermindern, ist eine weitere Möglichkeit, die Häufigkeit der Lyme Borreliose zu senken. Dies kann beispielsweise durch Entfernung von Laub und umgestürzten Bäumen oder durch Errichten von Zäunen gegen Wild geschehen [8].

Am wichtigsten sind in endemischen Gebieten jedoch tägliche Inspektionen des gesamten Körpers inklusive der Kopfhaut, vor allem bei Kindern [20, 47]. Ist es trotzdem zu einem Zeckenstich gekommen und wird dieser bemerkt, sollte die Zecke mit einer Pinzette nahe der Haut gefasst und ohne Drehung entfernt werden [9]. Geschieht dies innerhalb von 12 Stunden, kann eine Infektion in bis zu 96 % der Fälle

vermieden werden (siehe 1.2.2.) [8, 20]. Bleiben Teile der Zecke in der Haut zurück, sollte nicht versucht werden, diese zu entfernen, da es dabei zu Verletzungen des umliegenden Gewebes und bakteriellen Sekundärinfektionen kommen kann [9].

Studien zeigen, dass sich jedoch nur 40 - 50% der Erwachsenen gegen Zeckenstiche schützen, sogar, wenn sie über die Gefahren der Lyme Borreliose Bescheid wissen [47]. In einer holländischen Studie konnte beobachtet werden, dass nur 25 % der Eltern in endemischen Gebieten ihre Kinder regelmäßig untersuchen [30].

Zur Prophylaxe einer Lyme Borreliose kann innerhalb von 72 Stunden nach einem Stich durch Ixodes eine einmalige Gabe von 200 mg Doxzyklin (oral) verabreicht werden [90]. Nadelman konnte hierbei zwar eine signifikant seltenere Entwicklung eines Erythema migrans beobachten und es kam in keinem der Fälle zur Entwicklung extrakutaner Symptome. Jedoch ist diese Prophylaxe mit Nebenwirkungen und hohen Kosten verbunden, weshalb sie offiziell nicht empfohlen wird [9, 25]. Zudem müssten bestimmte Kriterien erfüllt sein, wie beispielsweise der Nachweis, dass der Zeckenstich durch eine Nymphe oder eine adulte Zecke verübt wurde, was wiederum Kenntnisse über die genaue Morphologie der Zecken voraussetzt. In weiteren Studien konnte außerdem kein Unterschied in der Entwicklung der Lyme Borreliose zu Placebogruppen beobachtet werden [9].

Wichtiger ist es wohl, regelmäßige Inspektionen durchzuführen und die Zecke rechtzeitig zu entfernen, was immer noch den besten Schutz gegen eine Infektion darstellt. Geschieht dies zu spät, so ist die Aufklärung der Betroffenen über die verschiedenen Manifestationsformen (v.a. Erythema migrans) der Lyme Borreliose essentiell, um eine frühe Diagnose und damit eine wirksame Therapie einleiten zu können.

In der Vergangenheit wurden bereits zwei Impfstoffe gegen die Lyme Borreliose entwickelt. Sie beinhalteten rekombinantes OspA-Protein (rOspA) von *B. burgdorferi* sensu stricto mit einem Adjuvants. 1998 wurde LYMERix durch die FDA (Food and Drug Administration) auf dem amerikanischen Markt zugelassen [8, 9, 91]. Die Sicherheit und Effektivität konnte zuvor in Studien nachgewiesen werden. So lag die Effektivität nach zwei Injektionen bei 49 % und nach drei Injektionen bei 76 % [60]. Die Impfung setzte sich aus drei Injektionen im Abstand von 0, 1 und 12 Monaten bzw. 0, 1 und 2 Monaten, wenn die dritte Injektion im April stattfand, zusammen [5]. Die

Wirkung beruht darauf, dass Antikörper gegen rOspA während des Saugaktes über das Blut in die Zecke gelangen und die Borrelien in deren Mitteldarm zerstören [8]. Aufgrund des Verdachtes, dass es durch die Impfung zu Autoimmunreaktionen kommen könnte und der damit verbundenen geringen Nachfrage, wurde LYMERix 2002 bereits wieder vom Markt genommen, ohne jedoch die Zulassung zu verlieren [9, 20, 91].

2. Material und Methoden

2.1. Klinischer Teil

2.1.1. Datenerfassung mittels Aktenrecherche und Fragebogen

Um Patienten zu ermitteln, die sich in der Kinderklinik aufgrund einer Lyme Borreliose vorgestellt hatten, wurden zunächst die Krankenakten des Archivs der Universitäts-Kinderklinik Würzburg durchgesehen. Dabei wurden zur Suche folgende Schlagworte verwendet: Lyme-Krankheit, Fazialisparese, Insektenstich/ -biss, sonstige Verletzung der Haut oder Unterhaut. Zusätzlich konnten aus einer bereits bestehenden Datenbank der Kinderrheumatologie Lyme Arthritis-Patienten rekrutiert werden.

Insgesamt konnten auf diese Weise 162 Kinder ermittelt werden, die sich in den Jahren 1988 bis 2007 aufgrund einer Lyme Borreliose in der Kinderklinik in Behandlung befunden hatten.

Aus den Krankenakten dieser Patienten wurden folgende allgemeine Parameter herausgearbeitet: Name, Geschlecht, Geburtsdatum, Erkrankungsbeginn, Datum der Erstvorstellung und der letzten Untersuchung in der Klinik.

Anhand der dokumentierten Anamnese konnten die Symptome der Kinder ermittelt werden und, ob ein Zeckenstich erinnerlich gewesen war.

Außerdem wurden Laborparameter der Erstvorstellung (Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, BSG) sowie Immunglobuline (IgG, IgM, IgA), antinukleäre Antikörper und Rheumafaktor dokumentiert, soweit diese Messungen durchgeführt worden waren.

Zudem wurden die serologischen Untersuchungen des Serums und die Liquoruntersuchungen bezüglich borrelien-spezifischer IgM- und IgG-Antikörper, Eiweiß und Zellzahl erfasst.

Als letztes wurde die medikamentöse Therapie (Antibiotika, nichtsteroidale Antiphlogistika, intraartikuläre Steroide, orale Steroide, DMARD's) der Patienten ermittelt.

Um den Verlauf der Erkrankung beurteilen zu können, wurde an alle 162 Patienten im Juni 2008 ein Fragebogen versandt. Zur Quantifizierung der Beschwerden von damals

und heute wurde zusätzlich zu diesem Fragebogen der CHAQ-Score und eine visuelle Analogskala verwendet. Der Fragebogen wurde insgesamt von 92 Patienten beantwortet.

Die somit erfassten Parameter aus den Akten und der Umfrage wurden anschließend mithilfe von Microsoft Excel 2003[®] in einer Datenbank zusammengefasst. Ein beispielhafter Auszug aus der Datenbank und der Fragebogen sind im Anhang aufgeführt.

Die statistische Auswertung der Daten konnte mittels χ^2 -Test in Microsoft Excel 2003[®] und t-test in Graph Pad Prism[®] durchgeführt werden.

2.1.2. Beschreibung der untersuchten Parameter

Im Folgenden werden die erfassten Parameter genauer beschrieben.

2.1.2.1. Demographische Daten

Neben Geschlecht und Geburtsdatum der Patienten wurde auch dokumentiert, wann die Patienten sich erstmals in der Klinik vorstellten und wann sie zuletzt untersucht wurden. Außerdem wurde ermittelt, wann die Beschwerden begonnen hatten (Monat, Jahr). Mittels dieser Daten konnte dann das Alter bei Erkrankungsbeginn errechnet werden.

2.1.2.2. Symptome der Erkrankung

Es wurden mittels Aktendurchsicht verschiedene Symptome ermittelt, die im Rahmen einer Lyme Borreliose auftreten können. Hierzu zählen die unspezifischen Allgemeinsymptome wie Grippegefühl, Fieber und Kopfschmerzen. Außerdem wurde erfasst, ob Gelenkschmerzen (Arthralgie) oder Gelenkentzündungen (Arthritis) aufgetreten waren. Als Arthralgie galten lediglich Gelenkschmerzen ohne Zeichen einer Entzündung (Rötung, Überwärmung, Erguss, Schwellung, Funktionseinschränkung). Gelenkschmerzen, die im Rahmen einer Arthritis auftraten, wurden als Arthritis gewertet. Dabei wurden die betroffenen Gelenke folgendermaßen erfasst: Knie, Hüfte, Ellenbogen, Sprunggelenk und Andere.

Zudem wurde herausgearbeitet, ob den Patienten bzw. den Eltern ein Zeckenstich Erinnerungswürdig war und, ob ein Erythema migrans oder ein Lymphozytom aufgetreten war.

Um die Patienten mit Neuroborreliose näher beschreiben zu können, wurde erfasst, ob eine Fazialis- oder andere Hirnnervenparesen oder eine periphere Radikulitis (Bannwarth-Syndrom) vorlagen.

Mithilfe dieser Parameter konnten die Patienten später in verschiedene Diagnosegruppen eingeteilt werden (siehe 2.1.3.).

2.1.2.3. Laborwerte

Es wurden folgende Werte der Laboruntersuchung bei der Erstvorstellung der Patienten erfasst: Hämoglobin (Hb), Leukozyten, Thrombozyten und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG).

In der Gruppe der Lyme Arthritis Patienten wurden außerdem die Werte der Immunglobuline IgG, IgA und IgM erfasst und die Ergebnisse der Untersuchung auf antinukleären Antikörper (ANA) und Rheumafaktor (RF) ermittelt.

Die Labor- und Immunglobulinwerte wurden zunächst in Form absoluter Werte erfasst und für die Auswertung anschließend in die drei Kategorien normale, erniedrigte und erhöhte Werte vereinfacht zusammengefasst und verglichen. Da nur zum Teil Werte einer gesunden Kontrollgruppe zur Verfügung standen, wurden die restlichen Parameter nur innerhalb der drei Patientenkollektive verglichen. Auf einen Vergleich der Mittelwerte wurde aufgrund der Altersabhängigkeit der Parameter verzichtet.

Bei ANA und RF wurde die Einteilung in die Kategorien positiv und negativ vorgenommen und bei ANA zudem der jeweilige ANA-Titer und das Verteilungsmuster dokumentiert. Hierbei wurde ANA-Titer $\geq 1:80$ als positiv gewertet.

Zur Einteilung in die verschiedenen Kategorien wurden die in Tabelle 4 dargestellten altersabhängigen Normwerte berücksichtigt.

Alter	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)
7 bis 12 Monate	350 - 1180	36 - 165	36 - 104
2 Jahre	520 - 1080	36 - 165	72 - 160
3 Jahre	500 - 1360	45 - 135	46 - 190
4 Jahre	540 - 1440	52 - 210	52 - 200
5 Jahre	640 - 1420	52 - 220	40 - 180
6 Jahre	650 - 1410	83 - 217	55 - 210
7 Jahre	570 - 1320	65 - 240	60 - 175
8 Jahre	730 - 1410	74 - 260	68 - 175
9 Jahre	760 - 1330	108 - 200	55 - 160
10 Jahre	730 - 1350	70 - 222	80 - 150
11 Jahre	850 - 1300	91 - 255	66 - 155
12 bis 13 Jahre	770 - 1510	108 - 325	70 - 150

Tabelle 4: Altersabhängige Normwerte der Immunglobuline (klinikintern)

Lebensalter	Leukozyten /nl	Hämoglobin g/dl	Thrombozyten /nl	BSG mm/h
1. Jahr	6,0 - 17,5	10,7 - 13,1	150 - 350	≤ 10
2. - 6. Jahr	5,0 - 17,0	10,8 - 14,3		
7. - 12. Jahr	4,5 - 13,5	11,3 - 14,9	200 - 400	
13. - 17. Jahr, m	4,5 - 13,0	14,0 - 18,0		
13. - 17. Jahr, w	4,5 - 13,0	12,0 - 16,0		

Tabelle 5: Altersabhängige Normwerte der Laborwerte [92]

2.1.2.4. Serologische Untersuchung des Serums

Die positive serologische Untersuchung galt als eine der Voraussetzungen für die Diagnose einer Lymeborreliose. Für diese Arbeit war vor allem die initiale Westernblotuntersuchung des Serums von Interesse. Hiervon wurde einerseits dokumentiert, wie viele Seren allgemein gegenüber IgM- bzw. IgG-Antigenen von *B. burgdorferi* eine positive Reaktivität zeigten, andererseits wurden auch die einzelnen IgM- und IgG-Banden erfasst und analysiert.

Zusätzlich wurden die Untersuchungen im Verlauf der Erkrankung erfasst und es konnte daraus die Anzahl an durchgeführten Untersuchungen berechnet werden.

2.1.2.5. Liquorbefunde

Bei der Untersuchung des Liquors von Patienten mit Verdacht auf Neuroborreliose wurden einerseits Zellzahl (Zellen/ μ l) und Gesamteiweiß (mg/dl) dokumentiert und andererseits die Ergebnisse der Immunoblotuntersuchung.

Eine Pleozytose bestand ab Werten > 4 Zellen/ μ l Liquor. Beim Westernblot wurden die positiven IgM- bzw. IgG-Banden erfasst.

Anhand dieser Daten konnten die Neuroborreliosepatienten in verschiedene Untergruppen unterteilt werden (siehe 2.1.3.).

2.1.2.6. Medikamentöse Therapie

Es wurde zunächst die antibiotische Therapie der Patienten dokumentiert. Dabei wurde die Dauer in Tagen, die Verabreichungsform (oral, parenteral) und das jeweilige Präparat (Doxyzyklin, Cephalosporin, Makrolid, Penicillinderivat) erfasst. Außerdem wurde die Anzahl antibiotischer Zyklen dokumentiert. Kam es aufgrund von Unverträglichkeitsreaktionen zu einer Umstellung der Therapie, so wurde die am längsten verabreichte Therapieform ausgewertet.

Weiterhin wurde überprüft, ob den Patienten Schmerzmittel in Form von nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) verabreicht wurden und, ob eine Behandlung mit intraartikulären Steroiden nötig gewesen war. Außerdem wurde ermittelt, ob Patienten orale Steroide oder DMARD's erhalten hatten.

2.1.2.7. Verlauf der Erkrankung

Mittels des Fragebogens konnte ermittelt werden, ob zum Zeitpunkt der Umfrage (Juni 2008) noch Symptome bezüglich der Borrelioseerkrankung bestanden. Es wurde dabei einerseits nach spezifischen Beschwerden bezüglich der jeweiligen Manifestationsform der Borreliose gefragt (z. B. Gesichtslähmung, Arthralgie, Arthritis) und andererseits nach Allgemeinsymptomen wie Fieber, Kopfschmerzen, Glieder-/Muskelschmerzen, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, erhöhtes Schlafbedürfnis oder Konzentrationsschwäche. Dabei wurde bei Gelenkbeschwerden die bereits genannte Einteilung (siehe 2.1.2.2.) angewandt und zudem nach einem beidseitigen Befall der Gelenke gefragt. Außerdem konnten die Patienten mit Arthritis angeben welche der folgenden Kardinalsymptome

einer Arthritis bei ihnen vorlag: Schwellung, Rötung, Schmerzen, Bewegungseinschränkung, Erguss. Bei einer noch bestehenden Gesichtslähmung wurde zwischen hängendem Mundwinkel, inkomplettem Augenschluss und Unfähigkeit des Stirnrunzelns differenziert.

Weiterhin wurde nach Hautveränderungen wie Hautverdünnung (Atrophie der Haut), Hautverhärtung (Sklerodermie) und Verdickung einer Brustwarze oder des Ohrläppchens infolge eines Lymphozytoms und nach dem Auftreten einer Augentzündung (Uveitis) seit der letzten Vorstellung in der Kinderklinik gefragt.

Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Umfrage keine Beschwerden mehr angaben, wurde der Zeitpunkt der Remission erfragt und daraus die Krankheitsdauer berechnet. Bei Patienten mit andauernden Beschwerden, wurde die Dauer der Beschwerden bis August 2008 (Zeitpunkt der Umfrage) berechnet.

2.1.2.8. CHAQ-Score und Visuelle Analogskala

Um zu erkennen, ob und wenn ja, wie sehr die Patienten, insbesondere diejenigen mit Lyme Arthritis, durch die Erkrankung im täglichen Leben eingeschränkt waren bzw. sind, wurde allen Patienten auch der CHAQ- Score (Childhood Health Assessment Questionnaire) zugesandt. Dieser wurde ursprünglich für Erwachsene mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen entwickelt (HAQ) [93] und soll dabei helfen, den Grad der Einschränkung im Alltag des Patienten durch die Erkrankung zu quantifizieren. Singh et al. konzipierten schließlich 1994 eine angepasste Version für erkrankte Kinder mit juveniler idiopathischer Arthritis [94].

Der Score wurde dabei einmal retrospektiv für den Zeitpunkt der Erkrankung und einmal für den Zeitpunkt der Umfrage von den Patienten ausgefüllt. Der CHAQ-Score beinhaltet zudem eine Visuelle Analogskala (VAS) für Schmerzen und eine Visuelle Analogskala für das Gesamtbefinden des Patienten. Auch diese beiden Werte wurden für die zwei oben genannten Zeitpunkte ausgefüllt. Der CHAQ inklusive VAS ist im Anhang dieser Arbeit aufgelistet.

Bei der Auswertung des CHAQ-Score wurde wie folgt vorgegangen: In den acht Kategorien „Anziehen und Körperpflege“, „Aufstehen“, „Essen“, „Laufen“, „Hygiene“, „Reichweite“, „Greifen“ und „Aktivitäten“ wurde die jeweils am stärksten eingeschränkte Aktivität bewertet. Folgende Punkteverteilung wurde verwendet: null

Punkte für „problemlos“ und „nicht anwendbar“, ein Punkt für „leicht eingeschränkt“, zwei Punkte für „stark eingeschränkt“ und drei Punkte für „nicht möglich“.

Bei den Abschnitten „Hilfsmittel/-geräte“ und „Hilfe durch andere Personen“ wird die jeweilige oben genannte Kategorie, zu der das Hilfsmittel/-gerät oder die Hilfe durch eine andere Person gehört, mit mehr Punkten bewertet. So werden null Punkte zu zwei Punkten aufgewertet. Bestehen in der betreffenden Kategorie bereits zwei oder drei Punkte, so werden diese belassen. Anschließend werden alle Punkte der acht Kategorien addiert und durch acht dividiert. Das Ergebnis repräsentiert den CHAQ-Score.

Die VAS besteht aus einer 10 cm langen Linie. Diese repräsentiert die Werte von 0 bis 100 (mm). Durch einen senkrechten Strich markieren die Patienten einen Wert, der dann durch abmessen ausgewertet wird.

Bei der statistischen Auswertung wurden zunächst die Werte der verschiedenen Parameter (VAS, CHAQ-Score) bezüglich Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung analysiert. Dann wurden die jeweils entsprechenden Parameter zu den unterschiedlichen Zeitpunkten miteinander verglichen (paired t-test) und schließlich die Patienten mit andauernden Beschwerden mit denjenigen in Remission zum Zeitpunkt der Umfrage (unpaired t-test).

2.1.3. Einteilung der Patienten in drei Diagnosegruppen

Anhand der Symptome wurden alle 162 Patienten in drei Diagnosegruppen eingeteilt. Patienten mit Lyme Arthritis (Gruppe LA), Patienten mit Neuroborreliose (Gruppe N) und Patienten, die lediglich ein Erythema migrans oder andere Frühformen wie ein Lymphozytom oder grippeähnliche Symptome aufwiesen (Gruppe F).

Bei Patienten, die wegen einer Neuroborreliose behandelt worden waren, konnte anhand der Ergebnisse der Liquoruntersuchung eine Einteilung in eine mögliche, eine wahrscheinliche und eine sichere Neuroborreliose gemacht werden.

Als möglich galt diese, sobald spezifische IgM- oder IgG-Antikörper im Serum zusammen mit einer typischen Symptomatik vorlagen. Als wahrscheinlich wurde die Neuroborreliose eingestuft, sobald zusätzlich eine Pleozytose im Liquor nachgewiesen werden konnte. Eine sichere Neuroborreliose lag vor, wenn zudem im Liquor spezifische IgM- oder IgG-Antikörper vorhanden waren.

2.2. Experimenteller Teil

2.2.1. Bestimmung des IL-17 in Proben von Lyme Arthritis-Patienten

Um zu untersuchen, ob Interleukin 17 (IL-17) bei den immunologischen Abläufen während einer Infektion mit *B. burgdorferi* eventuell eine Rolle spielt, wurden in einem zweiten Teil dieser Arbeit zusätzlich Labortests durchgeführt. Es sollte gezeigt werden, dass IL-17 in Proben von Lyme Arthritis-Patienten, im Vergleich zu einer gesunden Vergleichsgruppe, erhöht ist.

2.2.2. Beschreibung der verwendeten Proben

Als Proben dieser Untersuchung dienten Plasma, Serum und Synovialflüssigkeit von Kindern mit Lyme Arthritis, die im rheumatologischen Labor der Klinik bei -80°C gelagert waren. Insgesamt standen 135 Proben zur Verfügung (53 Serum-, 62 Plasma- und 20 Synovialflüssigkeitproben). Die demographischen Daten der Patienten sind in Tabelle 6 dargestellt. Dabei ist es wichtig zu erwähnen, dass es sich bei den Patienten nicht um die gleichen Patienten des Klinischen Teils dieser Arbeit handelt.

Material	Anzahl n	Geschlecht				Durchschnittsalter * (in Monaten)	Altersbereich* (in Monaten)
		m		w			
		n	%	n	%		
Serum	53	26	49,06	27	50,94	132	4 - 245
Plasma	62	33**	54,10	28**	45,90	131	12 - 246
Synovialflüssigkeit	20	10	50,00	10	50,00	154	79 - 207

* bei Abnahme des Probenmaterials
** 1 Probe mit unbekanntem Geschlecht

Tabelle 6: Demographische Daten der untersuchten Proben von Lyme Arthritis Patienten

Als Kontrollgruppe für die Serum- und Plasmaproben dienten 58 Proben gesunder Kinder, die eine vergleichbare Alters- und Geschlechtsverteilung aufwiesen. Für die Proben der Synovialflüssigkeit stand keine Vergleichsgruppe zur Verfügung.

2.2.3. Untersuchungsmethode zum Nachweis von IL-17

2.2.3.1. Materialien

Der Nachweis von IL-17 erfolgte durch das Testverfahren des Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). In dieser Arbeit wurde folgender Test der Firma eBioscience verwendet: Human IL-17A (Interleukin 17A, IL17A) ELISA Ready-SET-Go. Es handelt sich dabei um ein ELISA-Kit inklusive 96-Well-Mikrotiterplatte und Reagenzien.

In Tabelle 7 sind alle verwendeten Reagenzien und deren Weiterverarbeitung dargestellt.

Bezeichnung	Reagenz	Verwendung	Verarbeitung
Coating Puffer*		Verdünnung der Antikörper	1 Päckchen Puder in 1 Liter destilliertem Wasser auflösen, anschließend filtern (0,22 µm Filter)
Capture-Antikörper*	anti-human-IL-17A	Bindung des IL-17A der Proben	Verdünnung 1/250, 48 µl Antikörper in 12 ml Coating Puffer
Waschpufferlösung	1x PBS (phosphate buffered saline), 0,05 % Tween-20	Waschschritte	
Assay Diluent*	5x Assay Diluent	Blockierung unspezifischer Bindungsstellen	Verdünnung zu 1x Assay Diluent. 10 ml Assay Diluent in 40 ml destilliertem Wasser
Standard*	rekombinantes humanes IL-17A (1µg/ml)	Erstellung der Standardkurve	Zum Herstellen des Topstandards: 5 µl Standard in 10 ml Assay Diluent (500 pg/ml) Verdünnungen: Serie mit jeweils zweifacher Verdünnung
Detektions-Antikörper*	Biotin-konjugierter anti-human-IL17A	Bindung an gebundenes IL-17A	Verdünnung 1/250, 48 µl Antikörper in 12 ml Coating Puffer
Enzym*	Avidin-HRP, (horseradishperoxidase)	Bindung an Detektions-Antikörper, Umsetzung des Substrats	Verdünnung 1/250, 48 µl Enzymlösung in 12 ml Assay Diluent
Substrat*	1x TMB Substratlösung, (Tetramethylbenzidin)	Farbreaktion	
Stopplösung	1 M H ₃ PO ₄	Beenden der Enzymreaktion	

* im ELISA-Set von eBioscience enthalten

Tabelle 7: Im ELISA verwendete Reagenzien und deren Verarbeitung

2.2.3.2. Arbeitsschritte

Zunächst wurde die 96-Well-Mikrotiterplatte mit 100µl/Well des in Coating Puffer gelösten Capture-Antikörpers beschichtet, abgedeckt und über Nacht bei 4°C inkubiert, um die Wände der Platte mit dem Antikörper zu beschichten. Am nächsten Tag folgten die Entfernung des Puffers und ein erster Waschgang, um nicht gebundene Antikörper zu entfernen. Hierbei wurde jedes Well der Platte fünfmal etwa eine Minute mit jeweils mindestens 250 µl Waschpufferlösung versetzt.

Danach folgte die Blockierung unspezifischer Bindungsstellen mit 200 µl/Well Assay Diluent für 1 Stunde bei Raumtemperatur. In einem zweiten Waschschriff wurde die Platte anschließend wieder gereinigt.

Nun wurde die Standardlösung zur Erstellung der Standardkurve für die spätere Interpretation der Ergebnisse aufgetragen. Dabei wurden zunächst 100 µl/Well des Top Standards (500 pg/ml) und anschließend die Verdünnungen verwendet.

Auf die restlichen Platten konnten je 100 µl/Well der Patientenproben pipettiert werden. Die Inkubation der Proben erfolgte über 2 Stunden bei Raumtemperatur und abgedeckter Mikrotiterplatte. Hierbei reagierte das in den Patientenproben enthaltene IL-17A mit den Capture-Antikörpern. Der dritte Waschschriff diente dazu, ungebundenes Antigen (IL-17A) zu entfernen.

Anschließend wurde der Detektions-Antikörper (100 µl/Well) hinzugegeben, der in der folgenden Stunde an das vom Capture-Antikörper gebundene IL-17A der Proben und Standards binden sollte. Es folgte nach dieser Stunde ein weiterer Waschschriff, um die nicht gebundenen Detektions-Antikörper zu entfernen.

Zur späteren Bestimmung der IL-17-Titer diente eine Farbreaktion, die in Folge der Umsetzung eines Substrates durch ein Enzym entsteht. Als Enzym diente hier Avidin-HRP. Hiervon wurden 100 µl/Well über 30 Minuten inkubiert, anschließend abgewaschen und die Platte dann mit 100 µl/Well der Substrat-Lösung (Tetramethylbenzidin) versetzt. Nach weiteren 15 Minuten wurde der Vorgang durch eine Stop-Lösung beendet.

Es folgte die Analyse der ELISA-Platten bei 450 nm Wellenlänge und Interpretation anhand der erstellten Standardkurve.

In Tabelle 8 sind die einzelnen Arbeitsschritte nochmals kurz zusammengefasst.

	Arbeitsschritt	Reagenz	Menge	Zeit	Temperatur
1.	Inkubation des Capture-Antikörpers	Capture-Antikörper Coating Puffer	100µl / Well	über Nacht	4°C
2.	1. Waschschrift	Waschpufferlösung	250µl / Well	5x 1 Min.	
3.	Blocken	Assay Diluent	200 µl / Well	1 Std	Raumtemperatur
4.	2. Waschschrift	entsprechend 2.			
5.	Standard- und Probeninkubation	Topstandard Verdünnungen Patientenproben	100 µl / Well	2 Std.	Raumtemperatur
6.	3. Waschschrift	entsprechend 2.			
7.	Inkubation des Detektions-Antikörper	Detektions-Antikörper	100 µl / Well	1 Std.	Raumtemperatur
8.	4. Waschschrift	entsprechend 2.			
9.	Detektionsenzym	Avidin-HRP	100 µl / Well	30 Min	Raumtemperatur
10.	5. Waschschrift	Waschpufferlösung	250 µl / Well	7x 1-2 Min.	
11.	Farbreaktion	Substratlösung	100 µl / Well	15 Min.	Raumtemperatur
12.	Reaktionsbeendung	Stopsolution	50 µl / Well		

Tabelle 8: Arbeitsschritte des ELISA zur Bestimmung des IL-17A-Titers

3. Ergebnisse des klinischen Teils

3.1. Zusammensetzung der drei Diagnosegruppen

Die Gruppe der Patienten, die an einer Frühform der Borreliose litten, wird im Folgenden als Gruppe F bezeichnet. Sie bestand aus 19 Patienten, die entweder ein Erythema migrans, ein Lymphozytom oder grippeähnliche Symptome zu Beginn der Erkrankung hatten (siehe Tabelle 9).

Ausprägung der Frühborreliose	Anzahl n
Erythema migrans	14*
Lymphozytom	5*
grippeähnliche Symptome	1
Gesamtanzahl der Patienten	19
* 1 Patient mit Erythema migrans und Lymphozytom	

Tabelle 9: Zusammensetzung der Patienten der Gruppe F

Für die Gruppe der Lyme Arthritis Patienten wird im Folgenden die Bezeichnung Gruppe LA verwendet. Sie setzte sich aus 100 Patienten mit Lyme Arthritis zusammen. Einer dieser Patienten hatte zudem eine Lyme Karditis, ein weiterer Patient litt gleichzeitig an einer Neuroborreliose (siehe unten).

Die folgenden Tabellen zeigen das Befallsmuster der Gelenke dieser Patienten.

Form der Arthritis	Anzahl n	Anzahl %
Monarthritis	65	65
Oligoarthritis	33	33
Unbekannt	2	2
Gesamtanzahl der Patienten	100	

Tabelle 10: Form der Arthritis der Patienten der Gruppe LA

Betroffenes Gelenk	Anzahl n	Anzahl %
Knie	89	89
Hüfte	11	11
Ellenbogen	10	10
Sprunggelenk	16	16
Andere	15	15
Unbekannt	2	2
Gesamtanzahl der Patienten	100	

Tabelle 11: Betroffene Gelenke der Patienten der Gruppe LA

Die dritte Gruppe bestand aus Patienten, die Symptome einer Neuroborreliose aufwiesen (v.a. Fazialisparese, Meningitis) und wird im Folgenden als Gruppe N bezeichnet. Zu dieser Gruppe zählten 44 Patienten, wobei einer dieser Patienten gleichzeitig an einer Lyme Arthritis litt. Dieser Patient wird im Folgenden zu beiden Gruppen gezählt und ist bei Berechnungen gekennzeichnet.

Bei 8 Patienten dieser Gruppe war die initiale Serologie des Serums negativ und es lagen bei 7 dieser Patienten keine Verlaufsserologien vor (bei einem Patienten gab es eine positive Verlaufsserologie). Da durch den klinischen Verlauf jedoch trotzdem der Verdacht einer Neuroborreliose bestand, wurden auch diese Patienten mit eingeschlossen. Die Einteilung in mögliche, wahrscheinliche und sichere Neuroborreliose wurde in Kapitel 2.1.3. beschrieben.

Ausprägung der Neuroborreliose	möglich	wahrscheinlich	sicher
Fazialisparese	2	15	5*
Lymphozytische Meningitis	3	9	9
Abduzensparese			1
Bannwarth-Syndrom			1*
Myelitis transversa			1*
Gesamtanzahl der Patienten	5	24	15

* 1 Patient mit Fazialisparese und Bannwarth-Syndrom, 1 Patient mit Fazialisparese und Myelitis transversa

Tabelle 12: Zusammensetzung der Patienten der Gruppe N

Insgesamt konnte bei 40 Patienten der Gruppe N eine Pleozytose im Liquor nachgewiesen werden. Die durchschnittliche Zellzahl dieser Patienten lag bei 221 Zellen/ μ l. Das Gesamteiweiß im Liquor aller Neuroborreliose Patienten betrug im Durchschnitt 58,5 mg/dl.

3.2. Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter der Patienten bei Erkrankungsbeginn lag in Gruppe N bei 8,5 Jahren (8 6/12) und in Gruppe F bei 6,7 Jahren (6 8/12). Die Patienten der Gruppe LA waren mit einem Durchschnittsalter von 9,7 Jahren (9 8/12) signifikant älter als die Patienten der Gruppe N bzw. F ($p= 0,047^*$, $p=0,0006^{***}$, unpaired t-test). Auch die Patienten der Gruppe N waren signifikant älter als die der Gruppe F ($p = 0,033^*$), so dass die Kinder mit Frühborreliose insgesamt die jüngsten Patienten waren.

Tabelle 13 gibt einen Überblick über die Altersverteilung der verschiedenen Diagnosegruppen.

	Lyme Arthritis	Neuroborreliose	Frühborreliose
Anzahl n	100*	44*	19
Durchschnittsalter (in Jahren)	9 8/12	8 6/12	6 8/12
Altersbereich (in Jahren)	2 – 15 3/12	3 7/12 – 15 1/12	1 7/12 – 11 9/12
* 1 Patient mit Lyme Arthritis und Neuroborreliose			
Tabelle 13: Altersverteilung der Patienten zu Beginn der Erkrankung			

3.3. Geschlechtsverteilung

Insgesamt überwog der Anteil männlicher Patienten mit 58% (m = 94, w = 68). Auch in den Untergruppen waren stets mehr Jungen betroffen. Zwischen den einzelnen Gruppen ließ sich kein signifikanter Unterschied in der Geschlechtsverteilung im χ^2 -Test zeigen ($p = 0,0547$ bzw. $0,2485$ bzw. $0,0917$). Abbildung 1 stellt die prozentuale Geschlechtsverteilung der Diagnosegruppen dar.

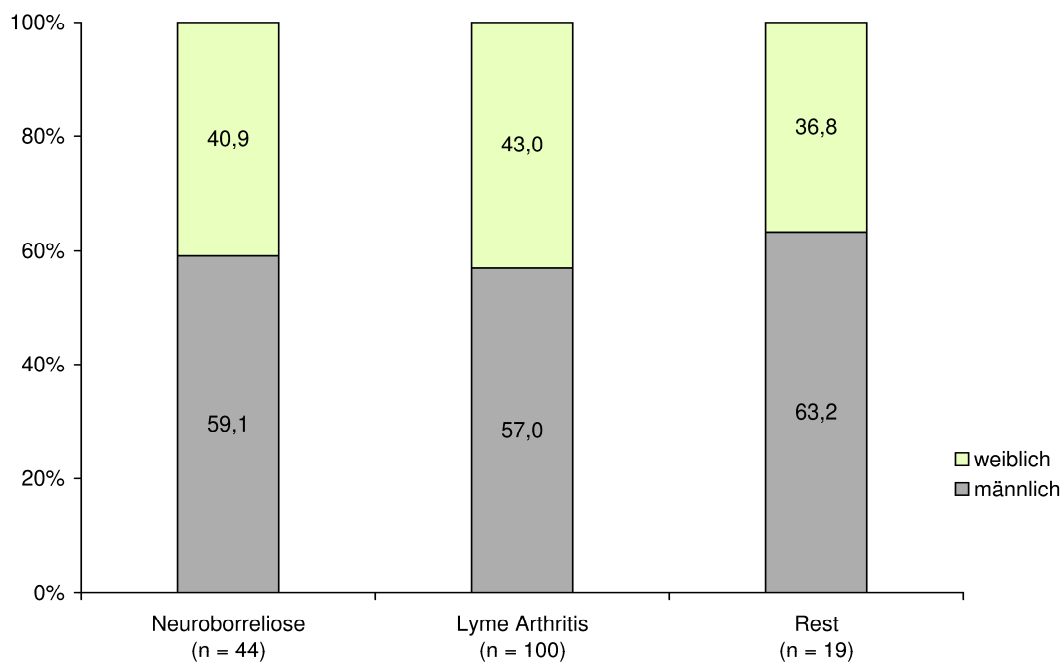


Abbildung 1: Geschlechtsverteilung der Borreliosepatienten

3.4. Saisonale Prävalenz der verschiedenen Manifestationsformen

Beim Vergleich des Erkrankungszeitpunkts der Patienten der verschiedenen Diagnosegruppen zeigte sich ein unterschiedliches saisonales Verteilungsmuster der Prävalenzen. So erkrankten die Patienten der Gruppe N zu 90 % in den Monaten Mai bis Oktober und diejenigen der Gruppe F zu 85 % in den Monaten Mai bis Oktober. Bei Patienten der Gruppe LA hingegen ließ sich keine eindeutige Häufung in einer bestimmten Jahreszeit beobachten.

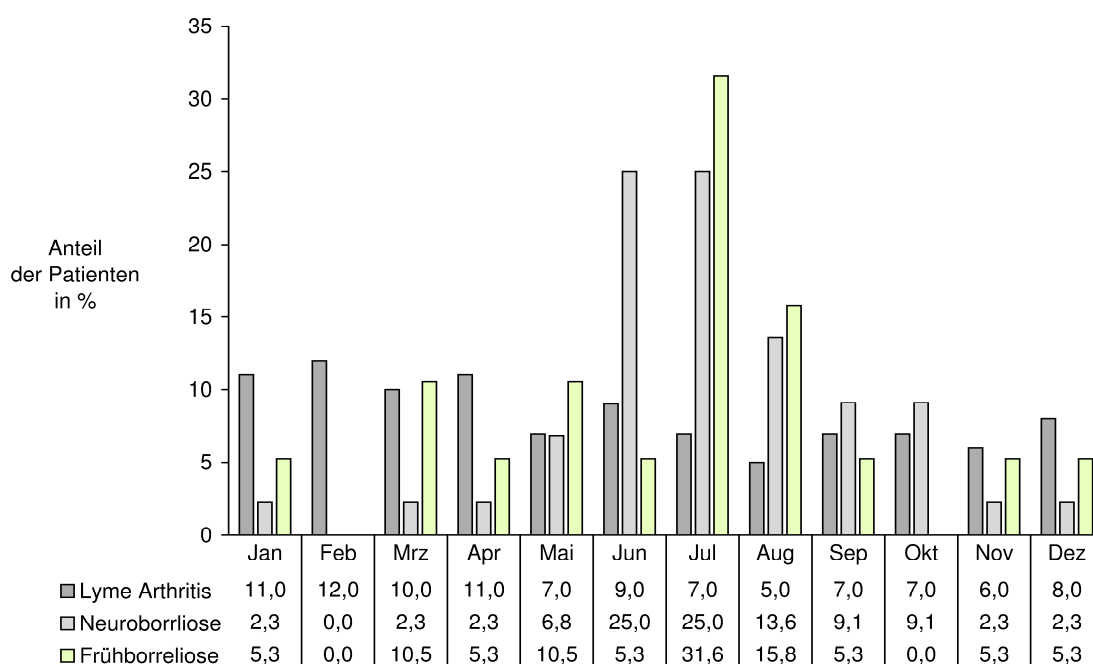


Abbildung 2: Saisonale Prävalenz der verschiedenen Manifestationsformen

3.5. Erinnern eines Zeckenstiches

Insgesamt konnten sich 90 Patienten bzw. deren Eltern an einen Zeckenstich erinnern. Dies entspricht 55,6 % aller Patienten. In den verschiedenen Diagnosegruppen gab es hierbei keine signifikanten Unterschiede im χ^2 -Test. So erinnerten sich 28 Patienten (63,6 %) der Gruppe N, 52 Patienten (52,0 %) der Gruppe LA und 11 Patienten (57,9 %) der Gruppe F, von einer Zecke gestochen worden zu sein.

3.6. Laborwerte

3.6.1. Blutbild und Blutsenkungsgeschwindigkeit

Der Hämoglobinwert konnte bei 149 der 162 Patienten ermittelt werden. Der Wert lag bei insgesamt 124 Patienten (83,2 %) im Normbereich. Pathologische Werte (erniedrigt oder erhöht) fanden sich bei 7 Patienten der Gruppe N (16,7 %, n = 42), bei 18 Patienten der Gruppe LA (18,95 %, n = 95) und bei 1 Patient der Gruppe F (7,7 %, n = 13). Beim Vergleich der Anzahl der Patienten mit pathologischen Werten zwischen den Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im χ^2 -Test.

Die Leukozytenwerte konnten bei 152 der 162 Patienten ermittelt werden. Der Wert lag bei insgesamt 140 Patienten (92,1 %) im Normbereich. Pathologische Werte (erniedrigt oder erhöht) fanden sich bei 3 Patienten der Gruppe N (7,0 %, n = 43), bei 9 Patienten der Gruppe LA (9,4 %, n = 96) und bei keinem Patienten der Gruppe F (0,0 %, n = 14). Beim Vergleich der Anzahl der Patienten mit pathologischen Werten zwischen den Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im χ^2 -Test.

Die Thrombozytenwerte konnten bei 147 der 162 Patienten ermittelt werden. Der Wert lag bei insgesamt 115 Patienten (78,2 %) im Normbereich. Pathologische Werte (erniedrigt oder erhöht) fanden sich bei 13 Patienten der Gruppe N (31,0 %, n = 42), bei 18 Patienten der Gruppe LA (19,4 %, n = 93) und bei 1 Patienten der Gruppe F (7,7 %, n = 13). Beim Vergleich der Anzahl der Patienten mit pathologischen Werten zwischen den Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im χ^2 -Test.

Die Werte der BSG konnte bei 135 der 162 Patienten ermittelt werden. Der Wert lag bei insgesamt 70 Patienten (51,9 %) im Normbereich. Erhöhte Werte fanden sich bei 19 Patienten der Gruppe N (48,7 %, n = 39), bei 42 Patienten der Gruppe LA (49,4 %, n = 85) und bei 4 Patienten der Gruppe F (36,4 %, n = 11). Beim Vergleich der Anzahl der Patienten mit erhöhten Werten zwischen den Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im χ^2 -Test.

Auch beim Vergleich der Mittelwerte der BSG im unpaired t-test ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten der Gruppe N und LA ($p = 0,2010$), N und F ($p = 0,6518$) oder LA und F ($p = 0,3219$).

Tabelle 14 zeigt die jeweilige Anzahl der Patienten mit normalen bzw. erhöhten Werten und die p-Werte des χ^2 -Tests.

Laborwert		Neuroborreliose		Lyme Arthritis		Frühborreliose		Gesamt		p-Wert (χ^2)
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Hämoglobin	Gesamt	42		95		13		149		0,7500 ¹
	Pathologisch	7	16,7	18	19,0	1	7,7	25	16,8	0,4225 ²
	Normal	35*	83,3	77*	81,1	13	92,3	124	83,2	0,3175 ³
Leukozyten	Gesamt	43		96		14		152		0,6417 ¹
	Pathologisch	3	7,0	9	9,4	0	0	12	7,9	0,3100 ²
	Normal	40*	93,0	87*	90,6	14	100	140	92,1	0,2319 ³
Thrombozyten	Gesamt	42		93		13		147		0,1380 ¹
	Pathologisch	13	31,0	18	19,4	1	7,7	32	21,8	0,0925 ²
	Normal	29*	69,1	75*	80,7	12	92,3	115	78,2	0,3045 ³
BSG	Gesamt	39		85		11		135		0,9428 ¹
	Erhöht	19	48,7	42	49,4	4	36,4	65	48,2	0,4679 ²
	Normal	20	51,3	43	50,6	7	63,6	70	51,9	0,4150 ³
* 1 Patient mit Lyme Arthritis und Neuroborreliose										
¹ Vergleich der Gruppen N und LA										
² Vergleich der Gruppen N und F										
³ Vergleich der Gruppen LA und F										
Tabelle 14: Vergleich der Laborwerte der drei untersuchten Gruppen unter Berücksichtigung altersabhängiger Normwerte										

3.6.2. Immunglobuline

Die ermittelten Werte der Immunglobuline werden im Folgenden nur für die Gruppe der Lyme Arthritis Patienten beschrieben, da Patienten der beiden anderen Gruppen nur in Einzelfällen diesbezüglich untersucht wurden.

Insgesamt wurde bei 68 Patienten der Gruppe LA eine Bestimmung von IgG bzw. IgA und bei 66 Patienten von IgM-Antikörper durchgeführt.

Dabei zeigten sich bei 18 Patienten (26,5 %) pathologische IgG-, bei 19 Patienten (27,9 %) pathologische IgA- und bei 22 Patienten (33,3 %) pathologische IgM-Werte. Die genaue Anzahl der Patienten in jeder Kategorie (erhöhter, erniedrigter, normwertiger) ist aus Tabelle 15 ersichtlich.

	Anzahl n	normwertig		erhöht		erniedrigt	
		n	%	n	%	n	%
IgG	68	50	73,5	14	20,6	4	5,9
IgA	68	49	72,1	3	4,4	16	23,5
IgM	66	44	66,7	19	28,8	3	4,6

Tabelle 15: Werte der Immunglobuline der Patienten der Gruppe LA unter Berücksichtigung altersabhängiger Normwerte

3.6.3. Rheumafaktor

Auch die Bestimmung des Rheumafaktors wurde hauptsächlich bei Patienten der Gruppe LA durchgeführt und es werden deshalb nur die Werte dieser Patienten beschrieben.

Es wurden insgesamt 48 Patienten mit Lyme Arthritis untersucht. Bei 47 Patienten (97,9 %) erbrachte die Untersuchung ein negatives, bei nur 1 Patienten (2,1 %) ein positives Ergebnis.

3.6.4. Antinukleäre Antikörper

Auch die Bestimmung antinukleärer Antikörper wurde hauptsächlich bei Patienten der Gruppe LA durchgeführt und es werden deshalb nur die Werte dieser Patienten beschrieben.

Es wurden insgesamt 72 Patienten mit Lyme Arthritis untersucht. Bei 58 Patienten (80,6 %) erbrachte die Untersuchung ein negatives Ergebnis. Bei 14 Patienten (19,4 %)

lag der Titer bei 1:80 oder höher und war somit positiv. Dabei waren 9 weibliche (64,3 %) und 5 männliche Patienten (35,7 %) betroffen.

Im Einzelnen hatten 9 Patienten einen Titer von 1:80, 1 Patient 1:160, 2 Patienten 1:320 und 2 Patienten 1:640.

Das Muster war bei 6 Patienten gesprenkelt, bei 4 Patienten nukleolär und bei 2 Patienten homogen. Bei 2 Patienten konnte das Muster nicht ermittelt werden.

3.7. Serologische Untersuchung des Serums

3.7.1. Ermittelte Daten der initialen Westernblotuntersuchung

Im Folgenden wird zunächst beschrieben, bei wie vielen Patienten die Daten der initialen Westernblotuntersuchung vorlagen bzw. ermittelt werden konnten.

In der Gruppe der Neuroborreliosepatienten (n = 44) lag bei 2 Patienten das Ergebnis der Westernblotuntersuchung nicht vor, es gab jedoch jeweils einen positiven ELISA. Zudem gab es die bereits erwähnten 8 Patienten mit einer initial negativen serologischen Untersuchung (siehe 3.1.). Diese Patienten wurden bei der folgenden Auswertung trotzdem mit eingeschlossen. Somit konnte bei 42 Patienten die Westernblotuntersuchung mit den verschiedenen Banden analysiert werden.

In der Gruppe der Lyme Arthritis-Patienten (n = 100) lag bei 3 Patienten keine Westernblotuntersuchung vor. Bei 12 Patienten lagen die genauen Banden nicht vor und von weiteren 3 Patienten lagen jeweils nur IgG oder IgM-Banden vor. Insgesamt konnte somit von 82 Patienten die Westernblotuntersuchung mit den verschiedenen Banden analysiert werden.

In der Gruppe der Frühborreliosepatienten (n = 19) wurde bei 4 Patienten gar keine Serologie durchgeführt (Patienten mit Erythema migrans). Bei 2 Patienten wurde kein Westernblot durchgeführt und bei einem weiteren Patienten lagen die Banden nicht vor. Somit konnte bei 12 Patienten die Westernblotuntersuchung mit den verschiedenen Banden analysiert werden

Insgesamt konnten somit bei 136 Patienten (42 der Gruppe N, 82 der Gruppe LA, 12 der Gruppe F) die positiven Banden des initialen Westernblots erfasst und analysiert werden.

Von 146 Patienten (zusätzlich 10 Patienten der Gruppe LA) konnte die allgemeine Reaktivität gegenüber IgM- bzw. IgG-Antigenen bestimmt werden.

3.7.2. Allgemeines Reaktionsmuster der initialen Westernblotuntersuchung

Aus der initialen Westernblotuntersuchung des Serums der Borreliosepatienten ließ sich ermitteln, wie die Seren der Patienten bezüglich der verschiedenen IgM- und IgG-Antigene von *B. burgdorferi* reagierten. Hier soll zunächst dargestellt werden, wie viele der Seren der verschiedenen Gruppen gegenüber IgM- bzw. IgG-Antigenen im Allgemeinen reaktiv waren, ohne die verschiedenen Banden zu betrachten. Dabei zeigte sich folgendes Muster.

In der Gruppe der Neuroborreliosepatienten lagen von 42 Patienten die Westernblotuntersuchungen vor. Bei 8 Patienten (19,1 %) war die initiale Serologie des Serums negativ (siehe 3.1.), das heißt sie zeigten keine Reaktivität. 5 Seren (11,9 %) waren ausschließlich gegenüber IgM reaktiv, 14 Seren (33,3 %) ausschließlich gegenüber IgG. Bei 15 Seren (35,7 %) lag eine Reaktivität gegenüber IgM und IgG vor. In der Gruppe der Lyme Arthritis-Patienten lagen von 82 Patienten die Westernblotuntersuchungen vor. Keines der Seren war ausschließlich gegenüber IgM reaktiv, 62 Seren (75,6 %) ausschließlich gegenüber IgG. 20 Seren (24,4 %) zeigten eine Reaktivität gegenüber IgM und IgG.

In der Gruppe der Patienten mit Frühborreliosesymptomen lagen von 12 Patienten die Westernblotuntersuchungen vor. Bei 2 Patienten (16,7 %) war die initiale Serologie des Serums negativ, das heißt sie zeigten keine Reaktivität. Keines der Seren (0,0 %) war ausschließlich gegenüber IgM reaktiv, 8 Seren (66,7 %) waren ausschließlich gegenüber IgG reaktiv. Die restlichen 2 Seren (16,7 %) zeigten eine Reaktivität gegenüber IgM und IgG.

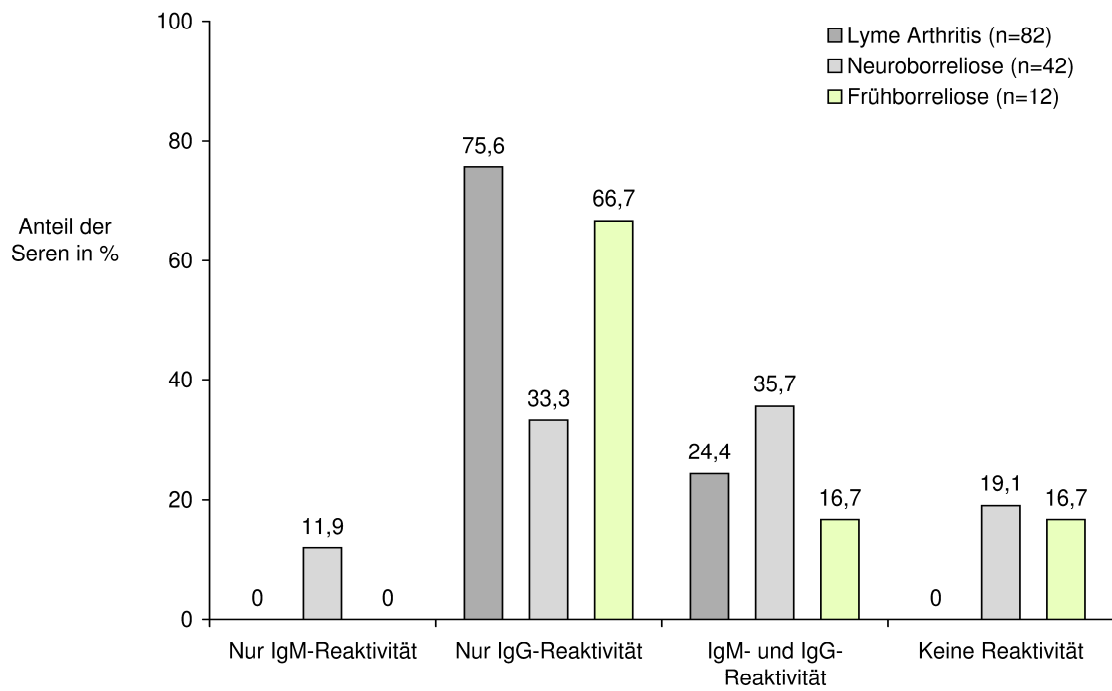


Abbildung 3: Allgemeines Reaktionsmuster der Seren gegenüber IgM- und IgG-Antigenen von *B. burgdorferi*. Anteil der Seren mit positiver Reaktion in prozentualer Angabe.

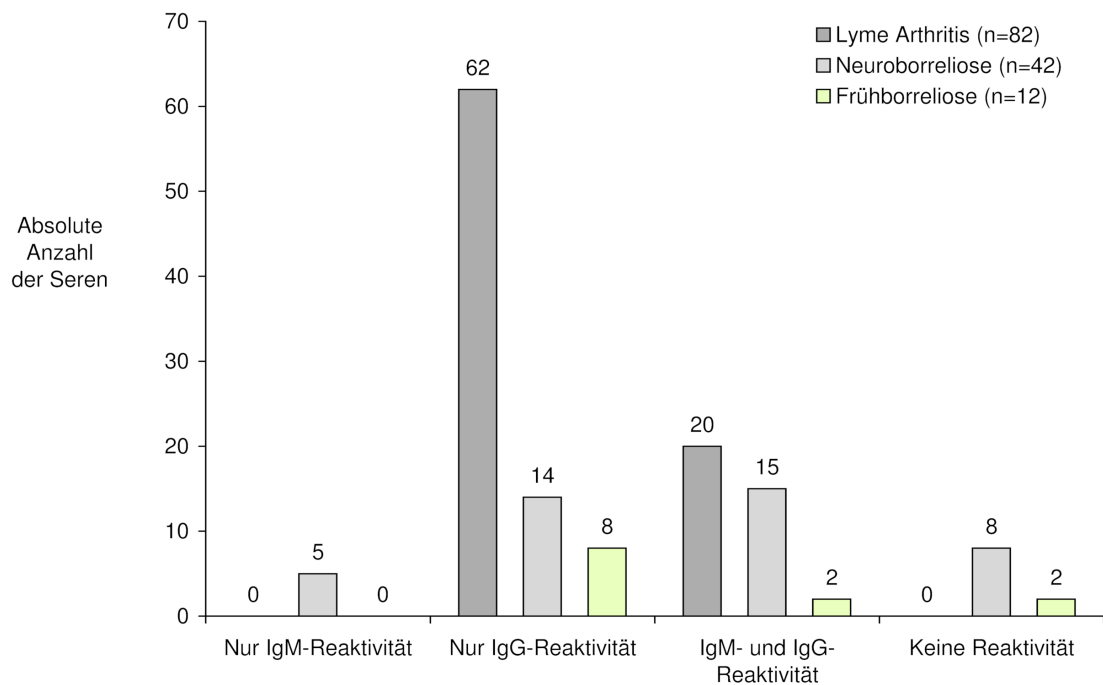


Abbildung 4: Allgemeines Reaktionsmuster der Seren gegenüber IgM- und IgG-Antigenen von *B. burgdorferi*. Anzahl der Seren mit positiver Reaktion in absoluter Angabe.

Patienten der Gruppe N waren signifikant häufiger nur gegenüber IgM-Antigenen reaktiv als Patienten der Gruppe LA ($p=0,0053^{**}$), nicht jedoch als Patienten der Gruppe F. Zwischen Gruppe LA und F gab es keine signifikanten Unterschiede.

Patienten der Gruppe LA waren signifikant häufiger nur gegenüber IgG-Antigenen reaktiv als Patienten der Gruppe N ($p<0,0001^{***}$), nicht jedoch als Patienten der Gruppe F. Zwischen Gruppe LA und F gab es keine signifikanten Unterschiede.

Bei der Reaktivität gegenüber IgM und IgG zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

3.7.3. Positive IgM- und IgG-Banden der initialen Westernblotuntersuchung

Im Folgenden wird nun darauf eingegangen, gegenüber welchen IgM- und IgG-Antigenen die Seren der Patienten im initialen Westernblot reaktiv waren.

Abbildung 5 und 6 zeigen die verschiedenen Banden, die in der Untersuchung vorkamen und wie viele Patientenserum (absolute Zahlen) in den verschiedenen Gruppen bezüglich dieser Banden positiv reagiert haben.

Abbildung 7 und Abbildung 8 stellen die Reaktivität der Patientenserum gegenüber den verschiedenen Antigenen prozentual dar. Bezug wurde hierbei auf die Zahl n der allgemein reaktiven Seren gegenüber IgM- bzw. IgG-Banden genommen (siehe 3.7.2.).

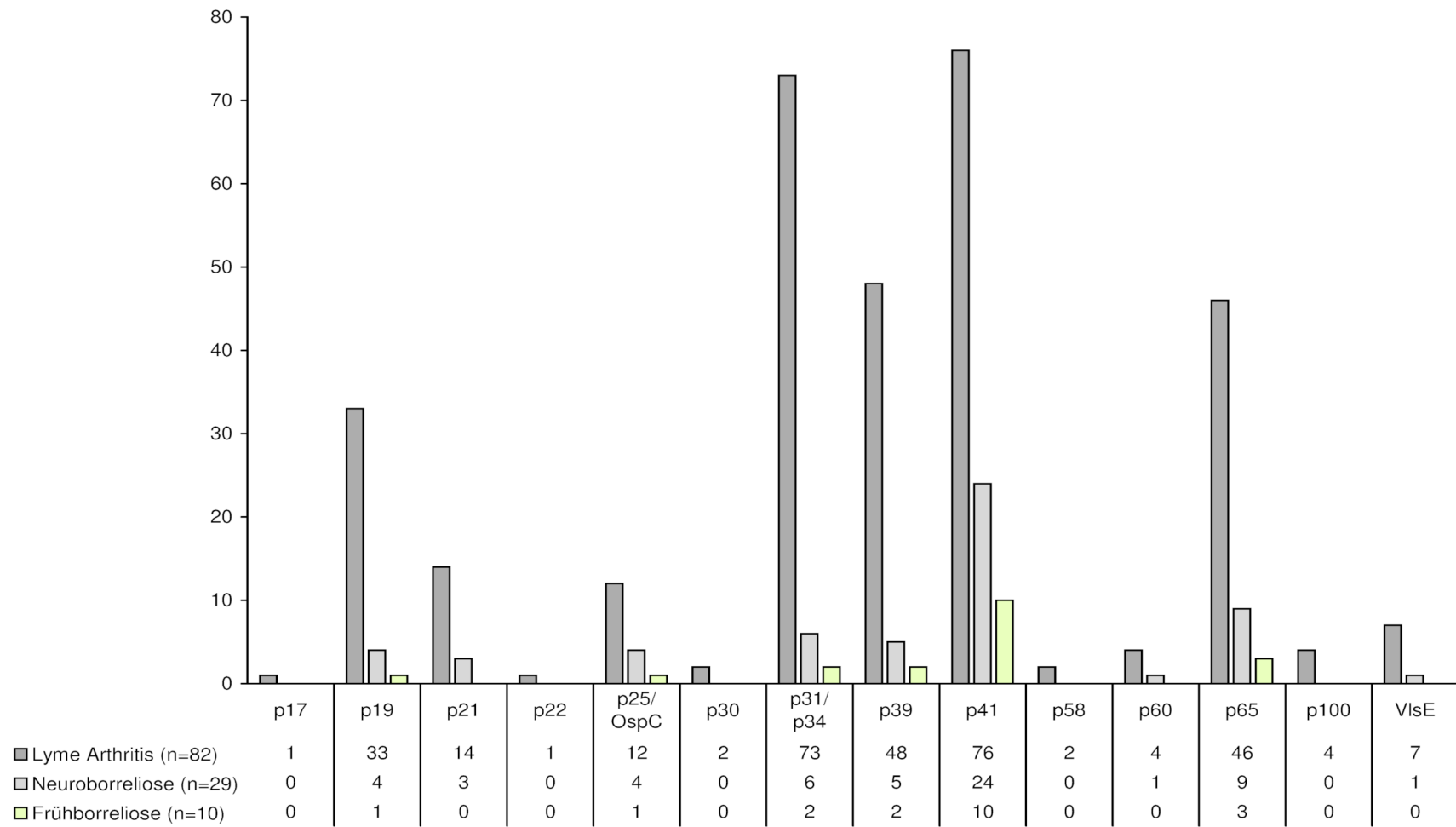


Abbildung 5: Serum-Reaktivität gegenüber IgG-Antigenen in der initialen Westernblotuntersuchung. Anzahl der reaktiven Seren in absoluter Angabe.

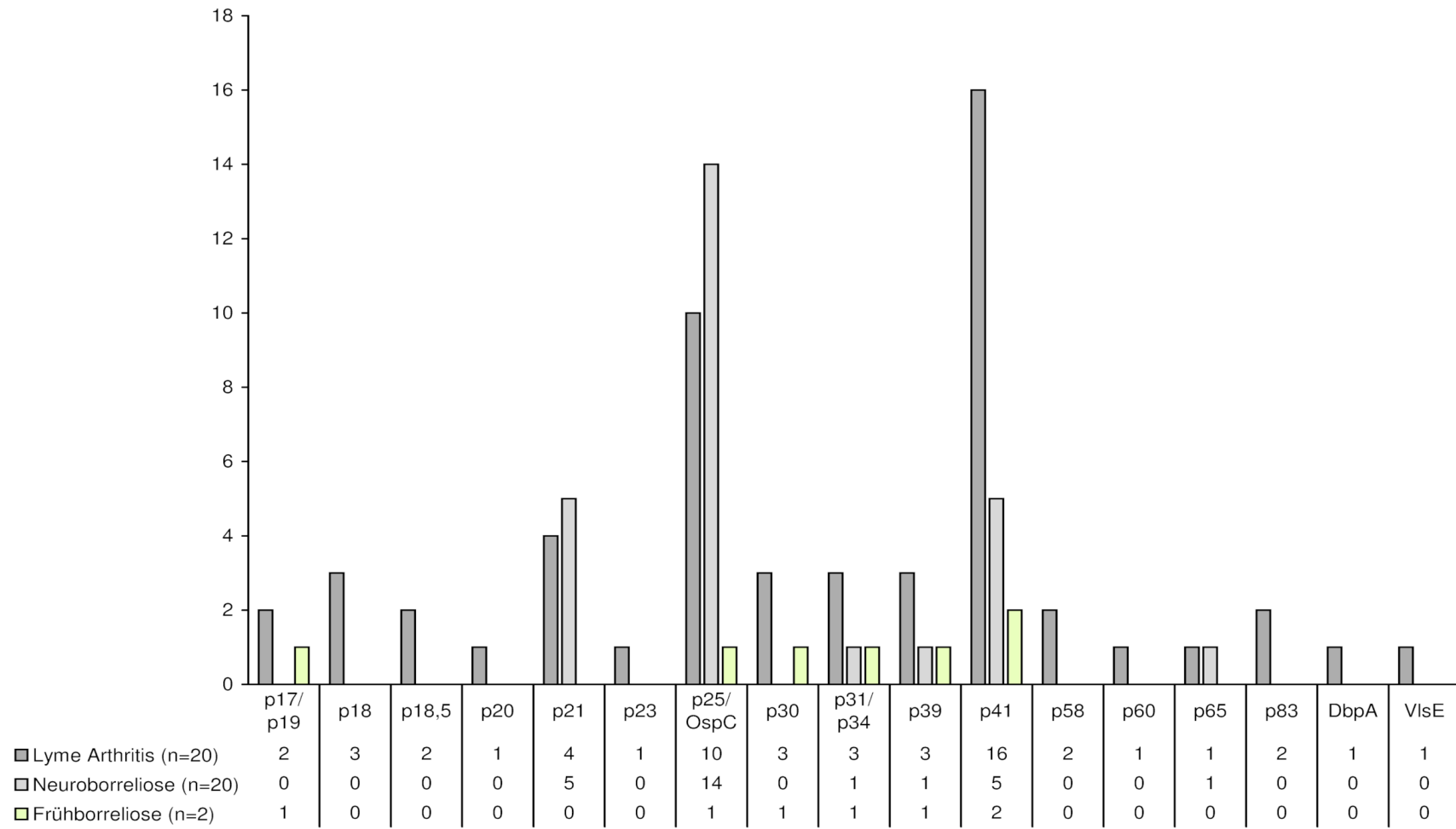


Abbildung 6: Serum-Reaktivität gegenüber IgM-Antigenen in der initialen Westernblotuntersuchung. Anzahl der reaktiven Seren in absoluter Angabe.

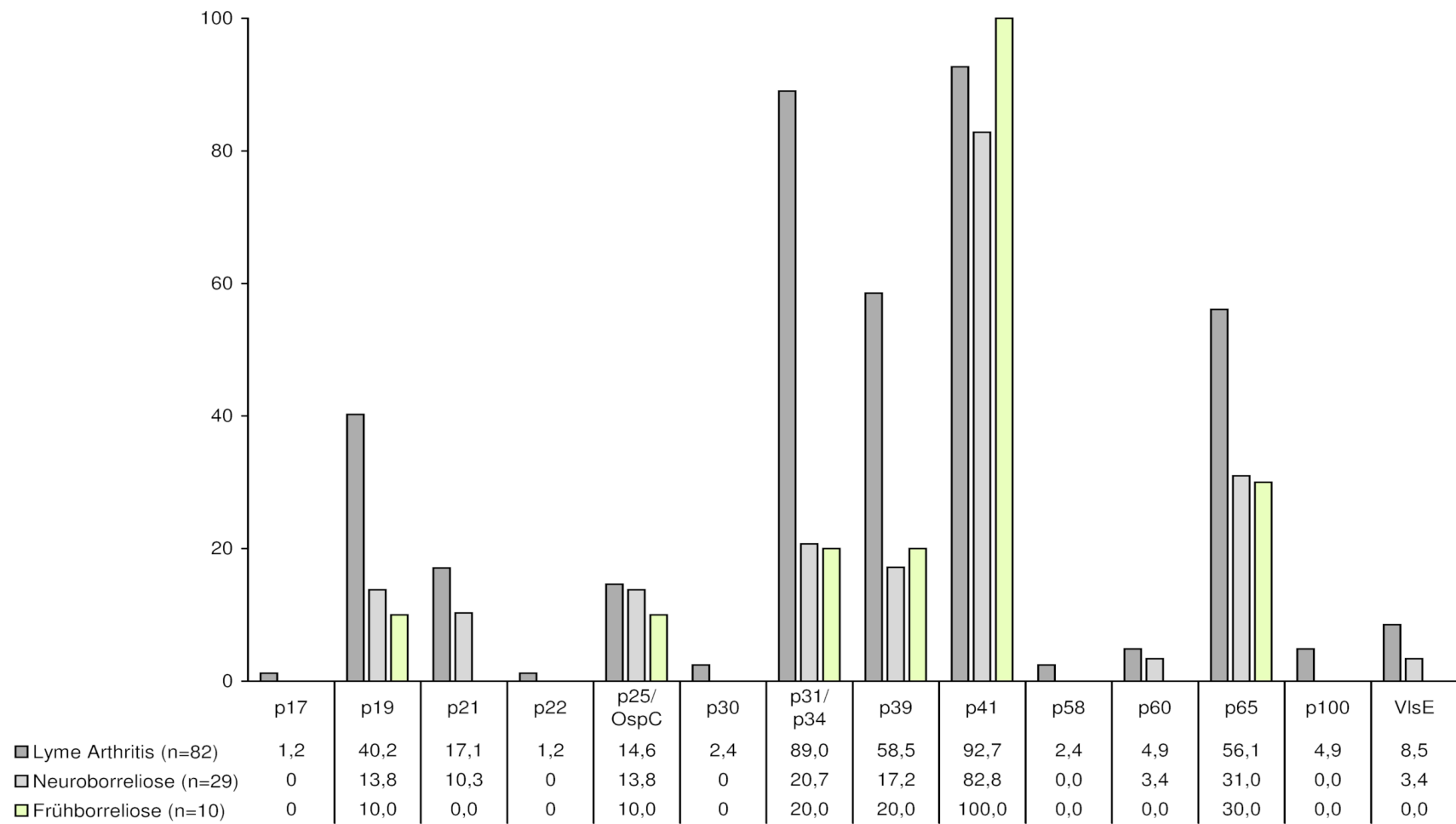


Abbildung 7: Serum-Reaktivität gegenüber IgG-Banden in der initialen Westernblotuntersuchung. Anteil der reaktiven Seren in prozentualer Angabe.

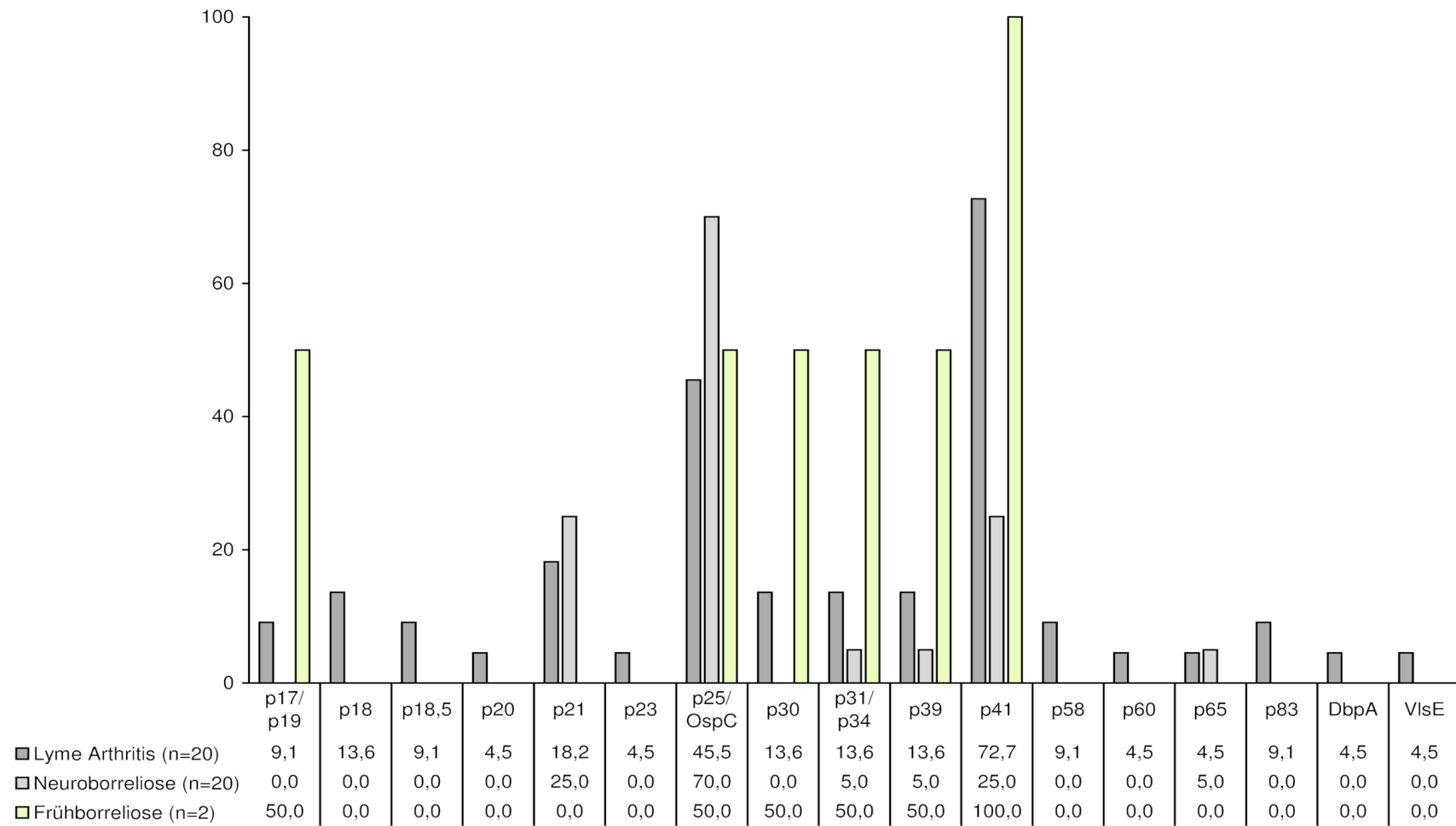


Abbildung 8: Serum-Reaktivität gegenüber IgM-Banden in der initialen Westernblotuntersuchung. Anteil der reaktiven Seren in prozentualer Angabe.

Dabei zeigte sich bei der IgG-Reaktivität, dass Patientenseren der Gruppe LA signifikant häufiger gegenüber den IgG-Banden p19, p31/34, p39, p65 reaktiv waren als diejenigen der Gruppe N ($p = 0,0084^{**}$, $p < 0,0001^{***}$, $p = 0,0001^{***}$, $p = 0,0173^*$). Außerdem waren Patientenseren der Gruppe LA signifikant häufiger gegenüber der IgG-Bande p31/34 und p39 reaktiv als Seren der Gruppe F ($p < 0,0001^{***}$, $p = 0,0186^*$).

Bei der IgM-Reaktivität gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen.

3.7.4. Anzahl der durchgeführten Serologien im Verlauf der Erkrankung

Anhand der Unterlagen konnte zudem berechnet werden, wie viele serologische Untersuchungen bei den einzelnen Patienten im Verlauf der Erkrankung durchgeführt wurden.

Durchschnittlich wurden danach bei jedem Patienten 2,3 serologische Untersuchungen durchgeführt. Patienten der Gruppe LA wurden dabei mit durchschnittlich 2,6 Serologien signifikant häufiger untersucht als Patienten der beiden anderen Gruppen (N: 1,8 und F: 1,7, $p = 0,0136^*$ bzw. $p = 0,0409^*$, unpaired t-test). Zwischen den Gruppen N und F ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 16 gibt einen Überblick über die Gesamtzahl serologischer Untersuchungen

	Neuroborreliose	Lyme Arthritis	Frühborreliose
Anzahl Patienten	44	100	19
Anzahl Serologien			
Mittelwert	1,8	2,6	1,6
Unbekannt/0	0	1	4
1	28*	39*	7
2	6	19	4
3	4	15	2
4	4	9	1
5	2	8	0
6	0	4	1
7	0	2	0
8	0	2	0
9	0	0	0
10	0	0	0
11	0	1	0

* 1 Patient mit Lyme Arthritis und Neuroborreliose

Tabelle 16: Vergleich der Anzahl serologischer Untersuchungen des Serums der drei Diagnosegruppen

3.8. Medikamentöse Therapie

3.8.1. Anzahl antibiotische Therapiezyklen

Bei der Durchsicht der Akten wurde dokumentiert, ob und wenn ja, wie oft die Borreliosepatienten mit Antibiotika behandelt wurden.

Tabelle 17 gibt eine Übersicht über die Anzahl der antibiotischen Zyklen aller Patienten der drei Gruppen.

Gruppe	Anzahl therapierter Patienten	Anzahl antibiotischer Zyklen									
		0		1		2		3		4	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Neuroborreliose	44*	-	-	37*	84,1	7	15,9	-	-	-	-
Lyme Arthritis	100*	4	4	67*	67,0	20	20	6	6,0	2	2,0
Frühborreliose	19	-	-	17	89,5	2	10,5	-	-	-	-
Gesamt	162	4	2,4	120	74,1	29	17,9	6	3,7	2	1,2

* 1 Patient mit Lyme Arthritis und Neuroborreliose

Tabelle 17: Anzahl der antibiotischen Zyklen der Patienten der drei Gruppen

Insgesamt erhielten 4 Patienten der Gruppe LA keine antibiotische Therapie, dies entspricht einem Anteil von 4 % der Gruppe LA und einem Gesamtanteil von 2,4 % aller Patienten.

Im Mittel bekamen alle Patienten 1,3 Zyklen antibiotischer Behandlung. In der Gruppe LA lag der Mittelwert mit 1,4 Zyklen über dem der beiden anderen Gruppen (Gruppe N: 1,2, Gruppe F: 1,1), jedoch unterschieden sich die Werte untereinander nicht signifikant ($p = 0,0919$ bzw. $p = 0,1358$ bzw. $p = 0,5608$, unpaired t-test).

Weiterhin wurde verglichen, ob Patienten der Gruppe LA signifikant häufiger mehr als einen Zyklus antibiotischer Therapie bekommen hatten als Patienten der beiden anderen Gruppen. Das Ergebnis im χ^2 -Test war jedoch nicht signifikant (Gruppe LA: 29 Patienten, Gruppe N: 7 Patienten, Gruppe F: 2 Patienten, $p = 0,0947$ bzw. $p = 0,0926$).

3.8.2. Initiale antibiotische Therapie

Die antibiotische Therapieform konnte bei 160 der 162 Patienten ermittelt werden. Jedoch konnte nicht bei allen Patienten das Medikament, die Verabreichungsform und die Dauer erfasst werden.

So lag das verabreichte Antibiotikum bei 150 Patienten vor. Der Mehrzahl der Patienten der Gruppen LA und N wurde zur initialen antibiotischen Therapie ein Cephalosporin verabreicht (72,2 %; 74,4 %). Die Patienten der Gruppe F wurden mehrheitlich mit einem Penicillin behandelt (72,2 %). Die genaue Anzahl der jeweiligen Medikamentengruppe zeigt Tabelle 18.

Gruppe	Anzahl	Cephalosporin		Doxyzyklin		Penicillin		Makrolid	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Neuroborreliose	43	32	74,4	5	11,6	4	9,3	2	4,7
Lyme Arthritis	90	65	72,2	19	21,4	5	5,6	1	1,1
Frühborreliose	18	4	22,2	1	5,6	13	72,2	0	0

Tabelle 18: Verabreichte Antibiotika zur initialen Therapie der Patienten der drei Gruppen

Die Verabreichungsform des Antibiotikums konnte bei 141 Patienten ermittelt werden. Dabei überwog in den Gruppen LA und N die parenterale Form (70,9 %; 77,5 %). Im Gegensatz dazu wurden 75,0 % der Gruppe F oral therapiert.

Die Dauer der antibiotischen Therapie konnte bei 145 Patienten ermittelt werden. Sie betrug bei der Mehrzahl aller Patienten 14 Tage (Gruppe LA: 69,6 %, Gruppe N: 75,0 %, Gruppe F: 61,1 %). Wie lange die Patienten jeweils antibiotisch therapiert wurden stellt Tabelle 19 dar.

Gruppe	Anzahl	Dauer													
		< 7 Tage		7 Tage		10 Tage		14 Tage		21 Tage		28 Tage		> 28 Tage	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Neuroborreliose	36	0	0	1	2,8	3	8,3	27	75,0	4	11,1	0	0	1	2,8
Lyme Arthritis	92	0	0	0	0	5	5,5	64	69,6	5	5,5	17	18,7	1	1,1
Frühborreliose	18	1	5,6	0	0	0	0	11	61,1	5	27,8	1	5,6	0	0

Tabelle 19: Dauer der initialen antibiotischen Therapie der Patienten der drei Gruppen

3.8.3. Weitere medikamentöse Therapeutika

Insgesamt bekamen 62 Patienten (38,3 %) zusätzlich zur antibiotischen Therapie nichtsteroidale Antiphlogistika. Davon gehörten 61 Patienten der Gruppe LA, 1 Patient der Gruppe N an.

Bei 9 dieser Lyme Arthritis Patienten (9,0 %) war zusätzlich eine Behandlung mit intraartikulären Steroiden nötig und sie haben teilweise zudem im Verlauf ihrer Erkrankung DMARD's zur Behandlung der Arthritis erhalten. So erhielt ein Patient MTX und Sulfasalazin, 2 Patienten nur Sulfasalazin. Der Einsatz eines Biologikums war jedoch bei keinem Patienten nötig.

Ein Patient dieser Gruppe und ein Patient der Gruppe N erhielten zudem orale Steroide.

3.9. Analyse des Verlaufs der Erkrankung anhand einer Umfrage

3.9.1. Demographische Daten der Patienten der Umfrage

Insgesamt haben 92 der 162 Patienten auf die Umfrage geantwortet. Der Erkrankungsbeginn der Lyme Borreliose lag bei diesen Patienten 8 Monate bis 20 Jahre (durchschnittlich 6,4 Jahre) zurück. Anhand dieser Daten wurde der Verlauf der Borreliose analysiert. Tabelle 20 stellt Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten und die Zugehörigkeit zu den verschiedenen Manifestationsformen dar. Signifikante Unterschiede in Bezug auf das Erkrankungsalter bestanden dabei nicht zwischen den drei Gruppen ($p = 0,5142$ bzw. $p = 0,1648$ bzw. $p = 0,2160$, unpaired t-test).

Gruppe	Anzahl n	Geschlecht				Durchschnittsalter ** (in Jahren)	Altersbereich** (in Jahren)
		m		w			
		n	%	n	%		
Neuroborreliose*	34	19*	55,9	15	44,1	8 3/12	3 7/12 – 15 1/12
Lyme Arthritis*	50	29*	58,0	21	42,0	9 2/12	2 – 15 3/12
Frühborreliose	9	6	66,7	3	33,3	7 5/12	2 6/12 – 11 9/12
Gesamt	92	53	57,6	39	42,4	8 8/12	2 – 15 3/12
* 1 Patient mit Lyme Arthritis und Neuroborreliose							
** bei Erkrankungsbeginn							
<i>Tabelle 20: Demographische Daten der 92 Patienten, die den Fragebogen beantwortet haben</i>							

3.9.2. Befinden zum Zeitpunkt der Umfrage

Zum Zeitpunkt der Umfrage gaben 70 Patienten (76,1 %) an, keine Beschwerden mehr bezüglich ihrer damaligen Borreliose-Erkrankung und bezüglich der Allgemeinsymptome zu haben.

22 Patienten (23,9 %) äußerten, noch nicht komplett beschwerdefrei zu sein. Hierbei waren 15 Patienten der Gruppe LA und 7 Patienten der Gruppe N betroffen. Die Patienten der Gruppe F waren zu diesem Zeitpunkt alle beschwerdefrei (siehe Abbildung 9, Abbildung 10 und Abbildung 11).

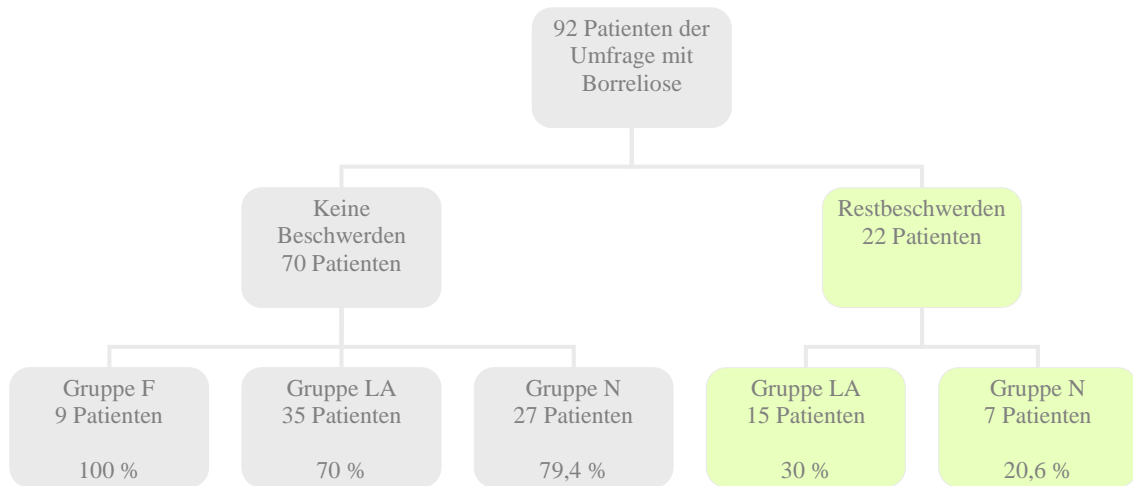


Abbildung 9: Befinden der Borreliosepatienten zum Zeitpunkt der Umfrage (prozentualer Anteil an der Gesamtzahl der jeweiligen Gruppe, LA: 50; N: 34; F: 9)

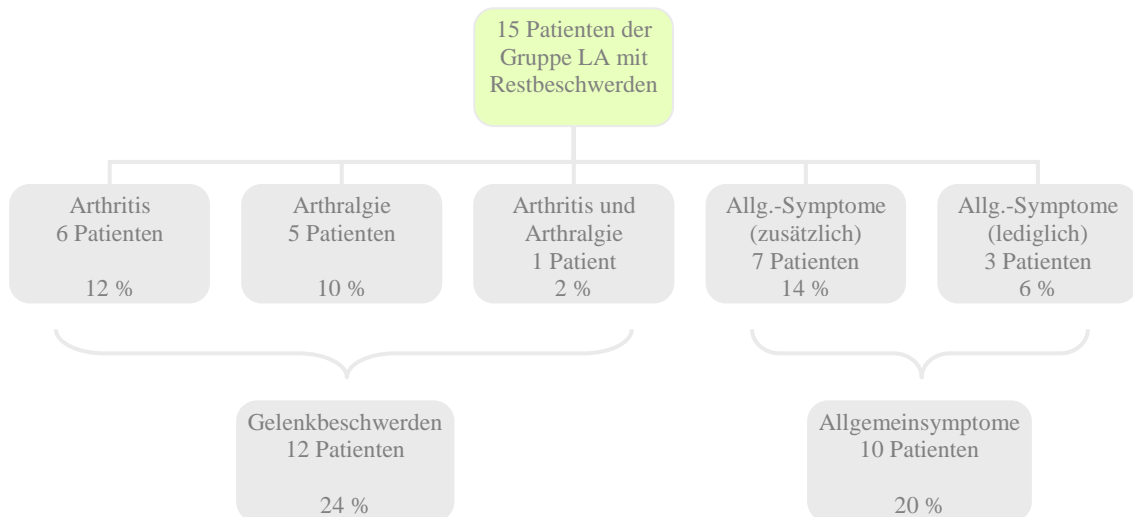


Abbildung 10: Beschwerden der Lyme Arthritis Patienten zum Zeitpunkt der Umfrage (prozentualer Anteil an allen Patienten der Gruppe LA: 50)

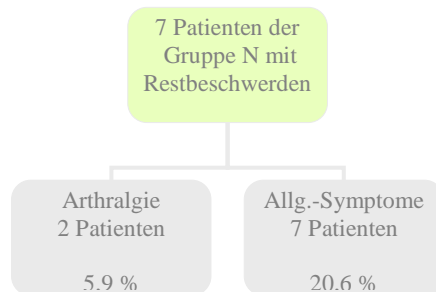


Abbildung 11: Beschwerden der Neuroborreliosepatienten zum Zeitpunkt der Umfrage (prozentualer Anteil an allen Patienten der Gruppe N: 34)

Von den Betroffenen mit Gelenkbeschwerden in Form einer Arthritis gaben jeweils drei Patienten eine Schwellung, Schmerzen, Bewegungseinschränkung bzw. einen Erguss und keiner der Patienten eine Rötung des Gelenks an. 5 der 12 Betroffenen gaben beidseitige Beschwerden am Kniegelenk an.

Bei der Frage nach Allgemeinsymptomen gaben insgesamt 17 Patienten (18,5 %) der Umfrage an, an folgenden Beschwerden zu leiden (10 Patienten der Gruppe LA und 7 Patienten der Gruppe N).

Gruppe	Fieber	Abgeschlagenheit	Müdigkeit	vermehrtes Schlafbedürfnis	Glieder-/ Muskelschmerzen	Kopfschmerzen	Konzentrationsstörungen
Neuroborreliose (n=7)	-	2	1	1	2	4	2
Lyme Arthritis (n=10)	-	6	4	4	5	4	4

Tabelle 21: Allgemeinsymptome der Patienten zum Zeitpunkt der Umfrage

Keiner der 92 Patienten, die auf die Umfrage geantwortet hatten, gab an, an Hautveränderungen wie Atrophie, Sklerodermie oder Verdickungen in Folge eines Lymphozytoms oder einer Fazialisparese zu leiden.

Ein Patient der Gruppe LA gab an, im Verlauf eine Augenentzündung entwickelt zu haben.

3.9.3. CHAQ-Score und Visuelle Analogskala

Folgende Tabelle (Tabelle 22) zeigt die Ergebnisse der Analyse des CHAQ-Score und der Visuellen Analogskala für Schmerzen bzw. Gesamtbefinden der Patienten der Umfrage.

Die p-Werte stellen dabei den Vergleich der jeweiligen Parameter zu den unterschiedlichen Zeitpunkten (p-Wert¹) bzw. den Vergleich der Parameter zum Zeitpunkt der Umfrage zwischen den Untergruppen Remission und Beschwerden (p-Wert²) dar.

Gruppe	Neuroborreliose			Lyme Arthritis			Frühborreliose
Untergruppe Anzahl n	Gesamt 34	Beschwerden 7	Remission 27	Gesamt 50	Beschwerden 12	Remission 38	Gesamt 9
VAS Gesamtbefinden ¹							
Minimum	0	0	0	0	0	0	0
Maximum	94	94	94	100	70	100	20
Median	16	4	12,5	31	30	30	0
Mittelwert	30,2	29,9	25,3	33,3	29,3	33,8	2,3
Standardabweichung	33,9	41	31,6	30	23,7	32	6,6
VAS Gesamtbefinden ²							
Minimum	0	0	0	0	0	0	0
Maximum	60	60	28	46	46	27	2
Median	0	3	0	0	8	0	0
Mittelwert	4,9	11	2,3	5,9	16,5	2,9	0,2
Standardabweichung	13,1	21,9	7,5	11,6	17,1	6	0,7
p-Wert 1	0,0004***	0,1395	0,0027**	<0,0001***	0,0562	<0,0001***	0,3758
p-Wert 2		0,0341*			<0,0001***		
VAS Schmerz ¹							
Minimum	0	0	0	0	0	0	0
Maximum	96	76	96	100	90	100	1,0
Median	17	0	13	39	53	34	0
Mittelwert	27	21,6	24	44	46,6	42	0,1
Standardabweichung	31,8	31,5	31,5	34,6	31,5	36,2	0,3
VAS Schmerz ²							
Minimum	0	0	0	0	0	0	0
Maximum	51	51	23	70	70	52	1,0
Median	0	0	0	0	15,5	0	0
Mittelwert	3,6	7,6	1,7	8	25,5	2	0,1
Standardabweichung	11	19,2	5,4	18	26,2	8,6	0,3
p-Wert 1	0,0006***	0,1172	0,0029**	<0,0001***	0,0435*	<0,0001***	1,0
p-Wert 2		0,0809			<0,0001***		
CHAQ-Score ¹							
Minimum	0	0	0	0	0	0	0
Maximum	2,5	2,5	2	2,3	1,3	2,3	0,6
Median	0	0	0	0	0	0	0
Mittelwert	0,4	0,7	0,3	0,5	0,3	0,5	0,1
Standardabweichung	0,7	1	0,5	0,7	0,5	0,8	0,2
CHAQ-Score ²							
Minimum	0	0	0	0	0	0	0
Maximum	0,5	0	0,5	0,4	0,4	0,3	0
Median	0	0	0	0	0	0	0
Mittelwert	0	0	0	0	0,1	0	0
Standardabweichung	0,1	0	0,1	0,1	0,1	0	0
p-Wert ¹	0,0028**	0,1164	0,008**	<0,0001***	0,0483*	0,0005***	0,2623
p-Wert ²		unpaired t-test nicht anwendbar			0,0385*		

1: Zeitpunkt der Erkrankung

2: Zeitpunkt der Umfrage

p-Wert 1: Vergleich des jeweiligen Parameters zu den beiden Zeitpunkten

p-Wert 2: Vergleich des jeweiligen Parameters zum Zeitpunkt der Umfrage zwischen den Untergruppen Remission u. Beschwerden

Tabelle 22: Ergebnisse der VAS und des CHAQ-Scores

In Gruppe F ergaben sich weder beim Vergleich des CHAQ-Scores noch beim Vergleich der VAS für Schmerz und Gesamtbefinden signifikante Unterschiede zwischen Erkrankungszeitpunkt und Zeitpunkt der Umfrage.

Die angegebenen Werte waren insgesamt sehr niedrig. So lag der Medianwert aller Parameter zu beiden Zeitpunkten bei 0. Lediglich ein Patient gab zum Zeitpunkt der Erkrankung 20 Punkte auf der VAS für Gesamtbefinden an.

Da keiner der Patienten zum Zeitpunkt der Umfrage noch Beschwerden angab, wurde Gruppe F nicht weiter unterteilt.

In Gruppe N unterschied sich der CHAQ-Score² in der Untergruppe in Remission signifikant vom CHAQ-Score¹. In der Untergruppe mit Beschwerden lag dieser Unterschied nicht signifikant vor. Genauso verhielt es sich mit den Werten der VAS in Bezug auf Schmerz und Gesamtbefinden.

Im Vergleich der beiden Untergruppen zum Zeitpunkt der Umfrage ergab sich ein signifikanter Unterschied für die Werte der VAS in Bezug auf das Gesamtbefinden. Bezüglich der Werte der VAS Schmerz ließen sich keine signifikanten Unterschiede zeigen. Ein unpaired t-test der CHAQ-Score-Werte ließ sich nicht durchführen, da sich hier bis auf einen einmaligen Wert von 0,5 ausschließlich Nullwerte zeigten.

In Gruppe LA unterschied sich der CHAQ-Score² in beiden Untergruppen signifikant vom CHAQ-Score¹. Genauso verhielt es sich mit den Werten der VAS in Bezug auf Schmerz. Die Werte der VAS in Bezug auf Gesamtbefinden unterschieden sich lediglich in der Untergruppe in Remission signifikant.

Im Vergleich der beiden Untergruppen zum Zeitpunkt der Umfrage ergab sich im Vergleich aller Werte (VAS und CHAQ-Score) ein signifikanter Unterschied.

3.9.4. Dauer der Erkrankung

Aus den Angaben der 73 beschwerdefreien Patienten konnte im Folgenden die Erkrankungsdauer ab Therapie errechnet werden. Hierbei lagen die Daten von 4 Patienten der Gruppe F, 23 Patienten der Gruppe N und 33 Patienten der Gruppe LA vor (insgesamt 60 Patienten). Die Erkrankungsdauer betrug in der Gruppe LA im Mittel 9,8 Monate (1 - 48 Monate), bei Patienten der Gruppe N 5,5 Monate (1 - 58 Monate) und bei Patienten der Gruppe F 2,8 Monate (1 - 6 Monate).

Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die Vorstellung dieser Patienten in der Klinik im Durchschnitt erst 4,9 Monate (0 - 36 Monate) nach dem Krankheitsbeginn stattfand (Gruppe LA: 8,1 Monate; Gruppe N: 1,9 Monate; Gruppe F: 2,2 Monate). Das bedeutet, dass die Krankheitsdauer ab dem Erkrankungsbeginn länger war als die oben Berechnete und retrospektiv Erhobene. In der Gruppe LA betrug die Krankheitsdauer ab dem Erkrankungsbeginn im Durchschnitt 17,6 Monate (1 - 58 Monate), in Gruppe N 7,4 Monate (1 - 63 Monate) und in Gruppe F 7,3 Monate (1 - 12 Monate). Hierbei lagen die Daten von 4 Patienten der Gruppe F, 23 Patienten der Gruppe N und 32 Patienten der Gruppe LA vor.

Die 19 Patienten, die laut eigener Angaben zum Zeitpunkt der Umfrage noch nicht beschwerdefrei waren, litten seit der Therapie in Gruppe LA durchschnittlich 98,3 Monate (16 - 137 Monate) und in Gruppe N 44,4 Monate (14 - 106 Monate) an ihren Beschwerden. Seit Beginn der Erkrankung lag die Dauer in Gruppe LA bei 106,6 Monaten (28 - 142 Monate) und in Gruppe N bei 45,4 Monaten (14 - 109 Monate).

In Gruppe F berichtete keiner der Patienten über Beschwerden zum Zeitpunkt der Umfrage.

Tabelle 23 veranschaulicht die Dauer der Erkrankung im Einzelnen.

Gruppe	Dauer der Erkrankung ab Therapie				Dauer der Erkrankung ab Erkrankungsbeginn			
	n	Mittelwert	Min	Max	n	Mittelwert	Min	Max
	Beschwerdefreie Patienten							
Neuroborreliose	23	5,5	1	58	23	7,4	1	63
Lyme Arthritis	30	9,8	1	48	29	17,6	1	58
Frühborreliose	4	2,8	1	6	4	7,3	1	12
	Patienten mit andauernden Beschwerden							
Neuroborreliose	7	44,4	14	106	7	45,4	14	109
Lyme Arthritis	15	98,3	16	137	15	106,6	28	142

Tabelle 23: Dauer der Borrelioseerkrankung bei Patienten der Umfrage in Monaten

4. Ergebnisse des experimentellen Teils

Im experimentellen Teil dieser Arbeit wurde der IL-17-Spiegel in Serum-/ Plasma- bzw. Synovialflüssigkeitsproben von Lyme Arthritis-Patienten mittels eines ELISA gemessen. Als Kontrollgruppe standen Serum- bzw. Plasmaproben von Gesunden zur Verfügung. Für die Synovialflüssigkeitsproben gab es keine Kontrollgruppe.

4.1. Ergebnisse der Lyme Arthritis-Patienten

Die gemessenen Werte des IL-17-Spiegels sind in den folgenden Tabellen dargestellt.

Serumproben															
Nr.	IL-17 pg/ml	Nr.	IL-17 pg/ml	Nr.	IL-17 pg/ml	Nr.	IL-17 pg/ml	Nr.	IL-17 pg/ml	Nr.	IL-17 pg/ml	Nr.	IL-17 pg/ml	Nr.	IL-17 pg/ml
1	4	8	0	15	0	22	0	29	0	36	0	43	0	50	4
2	4	9	0	16	0	23	0	30	0	37	14,8	44	9,3	51	0
3	4	10	0	17	0	24	0	31	0	38	6,7	45	1,8	52	18,3
4	0	11	0	18	0	25	0	32	0	39	0	46	0	53	13,2
5	0	12	0	19	0	26	0	33	14,9	40	0	47	5,9		
6	0	13	0	20	0	27	0	34	3,2	41	8,8	48	0		
7	0	14	0	21	0	28	0	35	0	42	13,7	49	15,5		

Tabelle 24: IL-17-Spiegel in Serumproben von Lyme Arthritis-Patienten

Plasmaproben															
Nr.	IL-17 pg/ml	Nr.	IL-17 pg/ml	Nr.	IL-17 pg/ml	Nr.	IL-17 pg/ml	Nr.	IL-17 pg/ml	Nr.	IL-17 pg/ml	Nr.	IL-17 pg/ml	Nr.	IL-17 pg/ml
1	0	9	0	17	0	25	0	33	0	41	4	49	0	57	0
2	0	10	0	18	0	26	0	34	0	42	0	50	12,2	58	99
3	0	11	3,8	19	0	27	0	35	0	43	0	51	0	59	0
4	0	12	0	20	0	28	0	36	0	44	0	52	0	60	2,8
5	0	13	0	21	0	29	0	37	0	45	0	53	11,2	61	7,7
6	0	14	0	22	0	30	0	38	0	46	0	54	0	62	0
7	0	15	2,7	23	0	31	0	39	4	47	0	55	6		
8	0	16	0,8	24	0	32	0	40	4	48	0	56	7,5		

Tabelle 25: IL-17-Spiegel in Plasmaproben von Lyme Arthritis-Patienten

Synovialflüssigkeit							
Nr.	IL-17 pg/ml	Nr.	IL-17 pg/ml	Nr.	IL-17 pg/ml	Nr.	IL-17 pg/ml
1	1,8	6	0	11	0	16	37,2
2	6	7	15,6	12	12,1	17	21
3	16,2	8	3,2	13	245,2	18	18,4
4	2,8	9	2,5	14	11,4	19	0
5	28,2	10	83,5	15	9,4	20	10,5

Tabelle 26: IL-17-Spiegel in Synovialflüssigkeit von Lyme Arthritis-Patienten

4.2. Ergebnisse der Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe ergaben sich folgende Werte:

Kontrollgruppe															
Nr.	IL-17 pg/ml	Nr.	IL-17 pg/ml	Nr.	IL-17 pg/ml	Nr.	IL-17 pg/ml	Nr.	IL-17 pg/ml	Nr.	IL-17 pg/ml	Nr.	IL-17 pg/ml	Nr.	IL-17 pg/ml
1	0	9	0	17	0	25	0	33	10,3	41	16,5	49	0	57	0
2	36,6	10	4	18	6,3	26	0	34	27,3	42	0	50	10,4	58	4,6
3	11,1	11	31,5	19	4	27	0	35	0	43	5,6	51	29,3		
4	13,6	12	14,8	20	20	28	48,8	36	4	44	0	52	62,8		
5	6,6	13	46,7	21	4	29	18,2	37	0	45	0	53	16,5		
6	4	14	19,9	22	4	30	5,5	38	18,2	46	0	54	8,3		
7	12	15	5,7	23	12,1	31	36,5	39	25	47	0	55	0		
8	4	16	0	24	0	32	0	40	0	48	4	56	0		

Tabelle 27: IL-17-Spiegel in Serum- bzw. Plasmaproben der Gesundheitsgruppe

4.3. Vergleich der Ergebnisse

Im unpaired t-test ergab sich, dass die Werte der Kontrollgruppe signifikant höher waren, als die der Serum- bzw. Plasmaproben der Lyme Arthritis-Patienten ($p = 0,0002^{***}$ ggü. den Serumproben, $p = 0,0017^{**}$ ggü. den Plasmaproben, $p < 0,0001^{***}$ ggü. beiden Gruppen zusammen).

Für die Synovialflüssigkeit standen keine Kontrollproben zur Verfügung.

[Pg/ml]	Serumproben	Plasmaproben	Kontrollgruppe
Minimum	0	0	0
Maximum	18,3	99	62,8
Mittelwert	2,78	2,67	10,56
Standardabweichung	5,03	12,72	14,12

Tabelle 28: Vergleich der Ergebnisse der IL-17-Messung zwischen Patienten mit Lyme Arthritis und einer Kontrollgruppe

[Pg/ml]	Synovialflüssigkeit
Minimum	0
Maximum	245,2
Mittelwert	26,24
Standardabweichung	54,93

Tabelle 29: Ergebnisse der IL-17-Messung bei Patienten mit Lyme Arthritis

5. Diskussion

5.1. Klinischer Teil

5.1.1. Saisonale Prävalenz

Bei der saisonalen Prävalenz zeigte sich eine relativ gleichmäßige, ganzjährige Verteilung der Erkrankungsfälle der Lyme Arthritis-Patienten. Da die Latenz zwischen Infektion und Manifestation der Gelenkbeschwerden jedoch Monate bis Jahre betragen kann, ist hierbei auch keine saisonale Häufung zu erwarten.

Anders verhielt es sich bei den Neuroborreliose- und Frühborreliosepatienten. Insgesamt erkrankten knapp 90 % der Neuroborreliosepatienten in den Monaten Mai bis Oktober und rund 85 % der Frühborreliosepatienten von März bis Oktober. Nur je ein Patient erkrankte pro Gruppe in den Monaten November, Dezember und Januar, keiner im Februar. Diese Beobachtung kann mit den Zeiten der Hauptaktivität von Mensch und Zecke bei einer relativ kurzen Latenzzeit zwischen Zeckenstich und Manifestation der Lyme Borreliose in Übereinstimmung gebracht werden (siehe 1.2.2.) [9, 13]. Auch die Centers for Disease Control and Prevention lieferten aus ihren Daten von 1992 bis 2006 vergleichbare Resultate [95].

5.1.2. Erinnern eines Zeckenstiches

Insgesamt erinnerten sich 55,6 % der Borreliosepatienten an einen zurück liegenden Zeckenstich. In der Gruppe LA erinnerten sich mit 52,0 % weniger Patienten daran als in den beiden anderen Gruppen (N: 63,6 %, F: 57,9 %), jedoch ohne signifikante Unterschiede.

Da durch die heutigen Behandlungsmöglichkeiten Frühmanifestationen der Borreliose wie das Erythema migrans erfolgreich behandelt werden können, stellen die Fälle der Lyme Arthritis häufig Erstmanifestationen der Borreliose dar, die sich vorher klinisch nicht bemerkbar macht. Durch die lange Latenz ist es dabei wahrscheinlich, dass sich ein geringerer Teil der Patienten an einen zurück liegenden Zeckenstich erinnert. Einen

vergleichbaren Anteil bei Lyme Arthritis-Patienten, die sich an einen Zeckenstich erinnerten, ermittelten auch Krause et al. mit rund 50 % [46]. Andere Autoren fanden mit rund 30 % noch weniger Lyme Borreliose-Patienten, die sich erinnern konnten, von einer Zecke gestochen worden zu sein [13]. Nach Dillon et al. waren es wiederum 58 % [96].

Insgesamt scheint der Anteil sich erinnernder Patienten niedrig zu sein. Dabei ist zu bedenken, dass die Borrelien eher bei unbemerkten Zeckenstichen übertragen werden, da sie erst nach 12 - 72 Stunden von der Zecke in den Wirt gelangen. Das heißt, dass die Lyme Borreliose sich eher bei Menschen entwickelt, die den Zeckenstich nicht bemerken, was wiederum insbesondere bei Kindern der Fall sein kann.

5.1.3. Laborwerte

Beim Vergleich der Hämoglobin-, Thrombozyten- und Leukozytenwerte sowie der Blutsenkungsgeschwindigkeit ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Diagnosegruppen.

Nach diesen Ergebnissen lässt sich somit keiner dieser Laborparameter als Indikator einer bestimmten Manifestationsform der Borreliose vermuten. Ob die Lyme Borreliose die Parameter überhaupt beeinflusst, müsste im Vergleich mit Seren von Gesunden Probanden untersucht werden. Diese standen für diese Arbeit jedoch nicht zur Verfügung.

Die Immunglobulinwerte IgG, IgA und IgM wurden nur für die Lyme Arthritis-Patienten im Serum ermittelt. Dabei zeigten sich bei 26,5 % pathologische IgG-, bei 27,9 % pathologische IgA- und bei 33,3 % pathologische IgM-Werte. Zum Vergleich standen in dieser Studie keine weiteren Daten zur Verfügung und auch in der Literatur konnten diesbezüglich keine brauchbaren Daten herangezogen werden. Um also die Rolle der Immunglobuline während einer Infektion beurteilen zu können, sind weitere Untersuchungen nötig.

Die Werte für Rheumafaktor und antinukleäre Antikörper wurden ebenfalls nur in der Gruppe der Lyme Arthritis-Patienten erfasst. Dabei konnte bei einem Patienten (2,1 %) ein positiver Rheumafaktor und bei 14 Patienten (19,4 %) ein positiver ANA-Titer

ermittelt werden. Da keine gesunden Probanden als Vergleichsgruppe zur Verfügung stand, können diese Ergebnisse nur mit denen anderer Studien verglichen werden.

Eine deutsche Studie zur Prävalenz von Autoantikörpern im Serum gesunder Individuen ergab eine ähnliche Häufigkeit antinukleärer Antikörper, nämlich 19 % (Titer $\geq 1:80$) [97], so dass der ermittelte Wert von 19,4 % nicht erhöht zu sein scheint. In einer weiteren europäischen Studie konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen erhöhten ANA-Titern und einer Infektion mit *B. burgdorferi* nachgewiesen werden [98].

In Anbetracht der Tatsache, dass lediglich bei einem Patienten der Gruppe LA ein positiver Rheumafaktor nachgewiesen werden konnte, ist ein Zusammenhang hier unwahrscheinlich.

5.1.4. Serologische Untersuchung des Serums

Zunächst sollen die Ergebnisse der Allgemeinen Reaktivität der Patientenserum gegenüber IgM- und IgG-Antikörpern diskutiert werden.

Bei 19,1 % der Gruppe N war die initiale Serologie des Serums negativ, das heißt sie zeigten keine Reaktivität. Diese Patienten wurden aufgrund der genannten Gründe jedoch trotzdem in die Studie aufgenommen (siehe 2.1.3.). Wie in der Einleitung erörtert, sind auch im Stadium II der Borrelioseerkrankung nur 70 - 90 % der Patienten serokonvertiert (siehe 1.5.2.), so dass wir hier davon ausgehen, dass es sich bei genannten Patienten um solche Fälle handelt.

11,9 % der Gruppe N waren ausschließlich gegenüber IgM reaktiv, 33,3 % ausschließlich gegenüber IgG. Bei 35,7 % lag eine Reaktivität gegenüber IgM und IgG vor. Bei diesen Daten kann man den Verlauf der Serokonversion nach einer Infektion mit *B. burgdorferi* schön erkennen. Zunächst kommt es zu IgM-Antikörper-Bildung, die im Verlauf durch IgG-Antikörper ergänzt wird und sich schließlich in den meisten Fällen zurückbildet, so dass im späten Stadium nur noch IgG-Antikörper zu finden sind (siehe 1.5.2.). Da nicht alle Patienten zum gleichen Stadium der Erkrankung untersucht wurden (siehe unten), kommt es zu dieser Variabilität der Ergebnisse.

75,6 % der Gruppe LA zeigten ausschließlich gegenüber IgG eine Reaktivität, 24,4 % gleichzeitig auch gegenüber IgM. Auch hier zeigt sich der Verlauf der Serokonversion wie oben beschrieben. Unterstützt wird dieses Ergebnis von der Tatsache, dass die

Seren der Gruppe LA signifikant häufiger gegenüber IgG-Antigenen und die Seren der Gruppe N signifikant häufiger gegenüber IgM-Antigenen reaktiv waren.

In der Gruppe der Patienten mit Frühborreliosesymptomen war bei 16,7 % die initiale Serologie des Serums negativ, das heißt sie zeigten keine Reaktivität. Dies ist laut Literaturangaben in 50 - 80 % der Fälle im Stadium I der Fall. Da jedoch nicht alle Patienten mit Symptomen einer frühen Infektion mit *B. burgdorferi* serologisch untersucht wurden, kann dies den geringeren Anteil der Patienten in dieser Studie erklären.

Keines der Seren in Gruppe F war ausschließlich gegenüber IgM reaktiv, 8 Seren (66,7 %) waren ausschließlich gegenüber IgG reaktiv. Die restlichen 2 Seren (16,7 %) zeigten eine Reaktivität gegenüber IgM und IgG. Eigentlich erwartet man hier hauptsächlich eine IgM-Antwort, da es sich um das früheste Stadium der Erkrankung handelt. Jedoch wird bei typischen Symptomen der Frühborreliose (z.B.: Erythema migrans) keine serologische Untersuchung durchgeführt, da die Klinik führend ist. So war es auch bei 4 Patienten dieser Studie der Fall. Bei den hier genannten Patienten war die Klinik nicht eindeutig einer Borrelioseerkrankung zuzuschreiben, weshalb sehr wahrscheinlich erst nach einer gewissen Zeit eine serologische Untersuchung zum Nachweis der Borrelioseerkrankung durchgeführt wurde. Dabei ist es wahrscheinlich, dass bereits IgG-Antikörper gebildet wurden und evtl. die IgM-Antwort schon wieder rückläufig war.

Patienten der Gruppe N waren signifikant häufiger nur gegenüber IgM-Antigenen reaktiv als Patienten der Gruppe LA, nicht jedoch als Patienten der Gruppe F. Zwischen Gruppe LA und F gab es keine signifikanten Unterschiede.

Dieses Ergebnis ist mit dem bisher besprochenen Ablauf der Serokonversion während der Borrelioseerkrankung vereinbar. Der fehlende signifikante Unterschied der IgM-Antwort zu Patienten der Gruppe F erklärt sich durch die bereits oben erörterten Ergebnisse der Gruppe F.

Patienten der Gruppe LA waren signifikant häufiger nur gegenüber IgG-Antigenen reaktiv als Patienten der Gruppe N, nicht jedoch als Patienten der Gruppe F. Zwischen Gruppe LA und F gab es keine signifikanten Unterschiede.

Auch hier zeigt sich wieder der typische Verlauf der Serokonversion wie bereits erwähnt.

Nun soll auf die Ergebnisse der initialen Westernblotuntersuchung mit positiven IgM- und IgG-Banden eingegangen werden.

Eine Reaktion auf die IgG-Banden p19, p31/34, p39, p65 zeigte sich signifikant häufiger bei den Lyme Arthritis-Patienten als bei Patienten der Gruppe N. Außerdem reagierten diese Patienten signifikant häufiger auf die IgG-Banden p31/34 und p39 als Frühborreliosepatienten.

Bei der Auswertung der IgM-Banden ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Hierbei ist zu beachten, dass im Stadium III der Erkrankung, wozu die Lyme Arthritis zählt, insgesamt mehr Reaktivität gegenüber IgG-Antigenen zu erwarten ist, da zu diesem Zeitpunkt der Antikörpershift von IgM zu IgG vollzogen ist (siehe 1.5.2.).

Allgemein ist bei der Auswertung des allgemeinen Reaktionsmusters und der verschiedenen positiven Banden der Patientenseren jedoch zu beachten, dass nicht alle Patienten zum Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns zum ersten Mal serologisch untersucht wurden bzw. nicht von allen Patienten die Ergebnisse der Serologie von diesem Zeitpunkt vorlagen. In dieser Arbeit wurden die Serologien verwendet, die zum frühesten Zeitpunkt der Erkrankung vorlagen. So lag der Abstand des Erkrankungsbeginns und der ersten serologischen Testung, die ermittelt werden konnte, zwischen 0 und 63 Monaten.

Um noch genauere bzw. exaktere Daten zu erhalten, müssten Patienten in einer prospektiven Studie zum Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns erfasst und dann serologisch untersucht werden. Patienten, die sich mit länger andauernden Beschwerden vorstellen, müssten von der Studie ausgeschlossen werden.

Die Anzahl der Serologien lag im Durchschnitt bei 2,3 Untersuchungen pro Patient. Es fielen jedoch die Lyme Arthritis-Patienten auf, die insgesamt häufiger und in Einzelfällen im Verlauf sogar bis zu 11 Mal serologisch auf Antikörper gegen *B. burgdorferi* untersucht wurden. Die genauen Gründe dafür konnten aus der Akteneinsicht nicht eruiert werden.

Es ist jedoch denkbar, dass dies im Zusammenhang mit den Schwierigkeiten in der Diagnostik der Lyme Arthritis steht. Zum Einen macht die relativ lange Latenz zu einem Zeckenstich die Diagnosestellung schwierig. Zum Anderen ist die Interpretation der Ergebnisse serologischer Untersuchungen nicht immer einfach, wie in der Einleitung ausführlich beschrieben wurde (siehe 1.5.2.). Die Vermutung liegt nahe, dass die serologische Untersuchung in diesen Einzelfällen zur Verlaufskontrolle eingesetzt wurde, wozu sie jedoch nicht geeignet ist. Sie sollte lediglich zur Diagnosestellung angewandt werden, da sowohl IgM- als auch IgG-Antikörper trotz erfolgreicher Therapie über Jahre persistieren können (siehe 1.5.2.) und somit weitere Untersuchungen weder Hinweise auf eine Remission noch auf eine persistierende Infektion liefern. Allein der Rückgang der klinischen Symptomatik bestätigt den Erfolg der Therapie.

Hierbei ist zu beachten, dass nicht von allen Patienten Daten im Verlauf vorlagen und somit bei Patienten ohne Verlaufsserologien nicht eindeutig gesagt werden kann, ob keine weiteren Untersuchungen durchgeführt wurden oder, ob sie nur nicht erfasst wurden.

5.1.5. Medikamentöse Therapie

Wie empfohlen, wurden die meisten Patienten mit Neuroborreliose oder Lyme Arthritis intravenös behandelt und die Mehrheit der Frühborreliosepatienten oral.

Den Empfehlungen entsprechend wurden Patienten der Gruppe F mit einem Penicillin oder einem Cephalosporin therapiert, ein Patient erhielt Doxzyklin.

Patienten der Gruppe N erhielten überwiegend ein Cephalosporin. Es kamen aber auch Doxzyklin, Penicilline und Makrolide zum Einsatz.

Patienten der Gruppe LA erhielten ebenfalls überwiegend ein Cephalosporin. Es kamen aber auch Doxzyklin, Penicilline und Makrolide zum Einsatz.

Die Anzahl der durchschnittlich verabreichten antibiotischen Behandlungen lag insgesamt bei 1,3 Zyklen. Auch hier fielen die Lyme Arthritis-Patienten mit einer höheren Anzahl antibiotischer Behandlungszyklen gegenüber den beiden anderen Diagnosegruppen auf, allerdings ohne signifikanten Unterschied. So erhielten 8 Lyme Arthritis-Patienten (8,1 %) mehr als 2 Antibiotikazyklen. Wie in der Einleitung ausführlich geschildert wurde, sprechen europäische Empfehlungen lediglich für eine einmalige Wiederholung der antibiotischen Behandlung bei persistierenden Beschwerden. Bei Misserfolg sollte danach mit DMARD's begonnen werden [71] (siehe 1.6.2.2.).

In diesen Behandlungsmethoden spiegelt sich möglicherweise die Angst vor Langzeitfolgen einer Borrelioseerkrankung bzw. vor einer „chronischen“ Borreliose wider, die in der Bevölkerung weit verbreitet scheint. Wie jedoch in der Einleitung erläutert, gibt es keinerlei Beweise für den Zusammenhang einer Borrelioseerkrankung und chronischen Symptomen wie Müdigkeit, Gliederschmerzen, Konzentrationsstörungen oder Schlafstörungen (siehe 1.6.2.1.)

Im Gegensatz dazu erhielten 4 Patienten der Lyme Arthritis Gruppe keine antibiotische Behandlung. Darüber hinaus war der Einsatz von NSAID bei 61 % der Lyme Arthritis Patienten notwendig und bei 14,8 % dieser Patienten wurden zudem IAS und DMARD's verabreicht. Somit scheint die alleinige antibiotische Behandlung bei der Lyme Arthritis nicht immer auszureichen, um Beschwerdefreiheit zu erreichen.

5.1.6. Verlauf der Borrelioseerkrankung

Zum Zeitpunkt der Umfrage waren 76,1 % der befragten Patienten (von insgesamt 92 Patienten) komplett beschwerdefrei, also sowohl bezüglich der Symptome ihrer damaligen Erkrankung als auch der Allgemeinsymptome. Dies wird auch verdeutlicht in der Auswertung der VAS und des CHAQ-Scores. Hierbei zeigte sich, dass diese Patienten sich heute signifikant weniger im Alltag eingeschränkt fühlten und weniger Schmerzen hatten. Insgesamt war das Gesamtbefinden dieser Patienten zum Zeitpunkt der Umfrage signifikant besser als zum Erkrankungszeitpunkt.

Demgegenüber gaben 23,9 % der Patienten noch Beschwerden an. Dies waren 30 % der Gruppe LA (Arthritis, Arthralgie, Allgemeinsymptome) und 20,6 % der Gruppe N

(Arthralgien, Allgemeinsymptome). Patienten der Gruppe F hingegen waren zu diesem Zeitpunkt alle ohne Beschwerden.

Die Zeit zwischen der Erkrankung und der Umfrage betrug durchschnittlich 6,4 Jahre (8 Monate bis 20 Jahre).

Nun sollen diese Ergebnisse der verschiedenen Patientengruppen mit anderen Studien verglichen werden, die sich ebenfalls mit dem Langzeitverlauf der unterschiedlichen Manifestationsformen der Borrelioseerkrankung beschäftigt haben.

5.1.6.1. Verlauf der Frühborreliose

Kinder mit Erythema migrans bzw Frühborreliose wurden von Salazar et al. [99] und Gerber et al. [31] nach einem Zeitraum von 3 bzw. 2 Jahren auf Folgeerscheinungen bezüglich der Borrelioseerkrankung hin untersucht bzw. befragt, nachdem sie zum Zeitpunkt der Erkrankung mit einer adäquaten antibiotischen Therapie behandelt worden waren. Bei keinem der Patienten konnten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bzw. Befragung Zeichen einer fortgeschrittenen Borrelioseerkrankung gefunden werden.

Dies stimmt mit den Ergebnissen dieser Studie überein, da kein Patient der Gruppe F zum Zeitpunkt der Umfrage noch Beschwerden bezüglich der Erkrankung angab. Die Auswertung der VAS und des CHAQ-Scores erbrachte zwar keine signifikanten Unterschiede zwischen den erhobenen Zeitpunkten, jedoch waren die angegebenen Werte so niedrig, dass von keiner Einschränkung der Patienten in ihrem Alltag ausgegangen werden kann. Zudem zeigt die Auswertung der Umfrage, dass Patienten mit einer Frühborreliose im Verlauf keine neuen Beschwerden entwickelten. Die Erkrankung dauerte im Mittel 7,3 Monate ab Erkrankungsbeginn und eine antibiotische Behandlung wurde bei all diesen Patienten adäquat durchgeführt.

Zusammenfassend zeigt sich, dass eine frühzeitige antibiotische Behandlung von Patienten mit Symptomen einer frühen Borrelieninfektion das Fortschreiten der Erkrankung zuverlässig verhindert.

5.1.6.2. Verlauf der Lyme Arthritis

In der oben genannten Studie von Gerber et al. wurden auch Kinder mit Lyme Arthritis 2 Jahre nach Behandlung befragt. Auch von diesen Patienten gab zum Befragungszeitpunkt niemand Beschwerden bezüglich der Borrelioseerkrankung an [31].

In einer weiteren Studie untersuchten Gerber et al. speziell den Langzeitverlauf der Lyme Arthritis bei Kindern [100]. Nach durchschnittlich 7 Jahren (2 - 12 Jahre) nach Behandlung der Borreliose wurde ein Telefoninterview durchgeführt. Lediglich 4 der 90 Kinder (4,4 %) hatten noch muskuloskelettale Beschwerden, die sich jedoch nicht signifikant auf ihren Alltag auswirkten. Keiner hatte eine weiter bestehende Arthritis.

Die medikamentöse Behandlung von Kindern mit Lyme Arthritis wurde von Tory et al. [101] analysiert. Dabei waren rund 75 % der Patienten nach der antibiotischen Behandlung beschwerdefrei. Rund 25 % der Patienten zeigten sich therapierefraktär. Diese wurden dann entweder erneut mit Antibiotika, mit NSAID´ und/ oder IAS und 5 Patienten zusätzlich mit DMARD´s behandelt. Keiner dieser Patienten entwickelte im Verlauf eine chronische oder destruktive Arthritis.

Schlechtere Verlaufsdaten der Lyme Arthritis bei Kindern wurden aus Deutschland von Bents et al. berichtet [26]. Ein Jahr nach der antibiotischen Behandlung wurden die Patienten erneut untersucht. Hierbei waren 76 % frei von Beschwerden, 24 % litten jedoch noch an Gelenksbeschwerden in Form von Arthralgien bzw. Arthritis.

In der hier vorgestellten Studie konnten nun ähnliche Zahlenwerte ermittelt werden, wie in der vorangegangenen deutschen Studie von Bents et al.. Wie oben genannt, gaben 30 % der Gruppe LA noch Beschwerden bei der Umfrage an. Dabei litten jedoch nicht alle unter Gelenksbeschwerden. 6 % gaben lediglich Allgemeinsymptome wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit o. Ä. an. An Gelenksbeschwerden litten somit 24 % der Patienten (10 % Arthralgie, 12 % Arthritis, 2 % Arthritis und Arthralgie).

Der zeitliche Abstand der Umfrage zur Erkrankung dieser Patienten lag bei durchschnittlich 8,8 Jahren (26 Monate – 14 Jahre) und auch diese Patienten wurden zum Zeitpunkt der Erkrankung adäquat antibiotisch behandelt. Im Mittel dauerte die Erkrankung 8 Jahre und 10 Monate (ab Erkrankungsbeginn) im Gegensatz zu den beschwerdefreien Patienten, die nur rund 1,5 Jahre erkrankt waren.

Zudem war auffällig, dass wie bei Bantas et al. beschrieben, auch in dieser Studie die Betroffenen signifikant häufiger Mädchen (66,7 % Mädchen ggü. 34,2 % Jungen, $p = 0,0471^*$) waren und es sich um durchschnittlich ältere Patienten als diejenigen ohne andauernde Beschwerden (10,3 Jahre ggü. 8,8 Jahren, $p = 0,2044$) handelte.

Nun stellt sich die Frage, ob die Lyme Arthritis bei Kindern in Europa generell einen anderen Verlauf zeigt als bei Kindern in den USA. Diese Problematik erörterten Sood et al. bereits in einem Artikel von 2000 im Journal of Rheumatology [102]. Hierbei wurden ebenfalls die oben genannten Studien von Gerber et al. und Bantas et al. herangezogen.

Nach Sood et al. könnten einem Unterschied in der Schwere der Verläufe die verschiedenen Genotypen von *B. burgdorferi* zu Grunde liegen [102]. Wie in der Einleitung beschrieben, konnte in den USA bisher nur *B. burgdorferi sensu stricto* gefunden werden, wohingegen in Europa auch *B. afzelii* und *B. garinii* vorkommen (siehe 1.2.1.). Zudem konnte ein Zusammenhang der verschiedenen Genospezies mit den unterschiedlichen Manifestationsformen der Borreliose jedoch nur teilweise geklärt werden (siehe 1.4.5.). So liegt ein Zusammenhang von *B. afzelii* und der Acrodermatitis chronica atrophicans, sowie *B. garinii* und der Neuroborreliose nahe. Bei der Testung der Proben von Lyme Arthritis-Patienten ist die Studienlage jedoch nicht eindeutig. In den USA konnte ein Zusammenhang mit *B. burgdorferi sensu stricto* gezeigt werden. In Europa scheinen jedoch auch die beiden anderen Genotypen eine Rolle zu spielen. Sood et al. [102] äußerten deshalb die Vermutung, dass Lyme Arthritiden, die durch *B. afzelii* oder *B. garinii* verursacht werden, möglicherweise schwerer verlaufen könnten und somit in Europa chronische Verläufe häufiger vorkommen könnten als in den USA.

Eine ähnliche Altersabhängigkeit der Schwere des Verlaufs konnte nach Sood et al. in den USA ebenfalls festgestellt werden [102]. Die Autoren bezogen sich dabei auf eine Studie von Szer et al., in welcher der Verlauf der Lyme Arthritis beobachtet wurde, ohne dass in den ersten Jahren der Erkrankung eine antibiotische Therapie erfolgte [103]. Auch hier entwickelten vor allem die älteren Patienten eine chronische Lyme Arthritis.

Bei der Geschlechtspräferenz von Mädchen warfen Sood et al. [102] die Möglichkeit einer Fibromyalgie in Folge einer Lyme Arthritis auf, die bei Mädchen generell häufiger

auftritt als bei Jungen. Hierdurch könnten dauerhafte muskuloskelettale Beschwerden ebenfalls erklärt werden, ohne dass eine chronische Arthritis vorläge. Die Möglichkeit einer Triggerung der Fibromyalgie durch eine vorangegangene Lyme Arthritis wurde bereits in mehreren Studien untersucht. Hierbei konnte bei Patienten, bei denen im Vorfeld von einer chronischen Lyme Arthritis ausgegangen wurde, eine zu Grunde liegende Fibromyalgie diagnostiziert werden [104]. Dinerman et al. konnten bei rund 8 % ihrer Lyme Borreliose-Patienten eine Fibromyalgie diagnostizieren, die chronische Beschwerden verursachte [105]. Mittels antibiotischer Behandlung ist eine Fibromyalgie jedoch nicht therapierbar, was die Persistenz der Beschwerden bei falscher Diagnose erklären könnte [104, 105].

Es muss also unbedingt bedacht werden, ob die Diagnose einer chronischen Lyme Arthritis bei den Patienten mit andauernden Beschwerden überhaupt zutrifft. Als Basis der Diagnose diene hier lediglich die Angabe der Patienten selbst. Damit kann zum Einen eine Arthritis nicht mit letzter Sicherheit gegenüber einer Arthralgie abgegrenzt werden. Und zum Anderen müsste als Ursache der Gelenkbeschwerden eine Fibromyalgie ausgeschlossen werden, was jedoch mittels des Fragebogens nicht erfolgte bzw. nicht möglich war.

Damit dies gelingt, müssten in weiteren Studien die Patienten mit chronischen Beschwerden erneut körperlich untersucht werden. Eine telefonische oder schriftliche Befragung reicht hierzu nicht aus. Damit könnte eine vorliegende Arthritis mit Ergussbildung, Überwärmung, Rötung und Funktionsminderung sicher diagnostiziert und eine Fibromyalgie als Ursache der chronischen Beschwerden abgegrenzt werden.

Zur näheren Einordnung des Schweregrades der Beschwerden zum Zeitpunkt der Umfrage diene die Auswertung der VAS und des CHAQ-Scores. Hierbei zeigte sich, dass sich die Patienten mit andauernden Beschwerden in allen Kategorien (Schmerz, Gesamtbefinden, CHAQ-Score) signifikant schlechter fühlten als die Patienten in Remission. Zwar waren die Werte für Schmerz und CHAQ-Score zum Zeitpunkt der Umfrage signifikant besser als zum Zeitpunkt der Erkrankung, nicht jedoch die Werte zur Beurteilung des Gesamtbefindens.

Zusammenfassend bedeutet dies, dass sich die Patienten mit andauernden Beschwerden der Gruppe LA heute deutlich schlechter fühlen als Patienten in Remission und, dass

das Gesamtbefinden dieser Patienten nicht besser ist als zum Zeitpunkt der Erkrankung. Somit besteht eine deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität dieser Patientengruppe.

Dabei ist jedoch zu beachten, dass der CHAQ-Score ursprünglich für Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis entwickelt wurde. Die Werte lagen in dieser Studie mit einem Maximum von 2,3 zum Erkrankungszeitpunkt in einem eher niedrigen Bereich. Somit scheinen die Patienten durch die Lyme Arthritis entweder nicht maßgeblich im Alltag eingeschränkt zu sein oder aber der CHAQ-Score ist nicht das geeignete Maß, um die Einschränkung abzufragen.

5.1.6.3. Verlauf der Neuroborreliose

Gerber et al. beobachteten zusätzlich zu den oben genannten Patienten auch Kinder mit einer Neuroborreliose in ihrer Studie [31]. Hier wurden 201 Borreliosepatienten in regelmäßigen Abständen nach antibiotischer Therapie befragt, zuletzt nach durchschnittlich 24 Monaten. Keiner der Patienten gab hier noch Beschwerden bezüglich der Erkrankung an.

Adams et al. untersuchten die kognitiven Fähigkeiten von Lymeborreliose-Patienten verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe [106, 107]. Hierbei konnten nach 2 und nach 4 Jahren keinerlei Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden, d.h. die Borreliosepatienten hatten keine höheren kognitiven Defizite als die gesunden Probanden.

Ähnliche Ergebnisse liefert eine Untersuchung von Vázquez et al. [108], die die neuropsychologischen Fähigkeiten von Kindern mit zurück liegender Fazialisparese analysierte. Auch hier konnten keine Unterschiede zu einer gesunden Kontrollgruppe gefunden werden.

Im Gegensatz dazu konnten Bloom et al. [109] 5 Kinder identifizieren, die im Rahmen bzw. im Verlauf einer Borrelioseerkrankung Defizite der Neurokognition aufzeigten. Durch eine daraufhin verabreichte antibiotische Behandlung konnte die Symptomatik signifikant verbessert werden, was den Zusammenhang mit der Infektion nahe legte.

In der hier beschriebenen Studie gaben zum Zeitpunkt der Befragung 20,6 % der Neuroborreliosepatienten noch Allgemeinsymptome (20,6 %) und Arthralgien (5,9 %) an. Alle Patienten wurden zuvor adäquat antibiotisch behandelt. Die Erkrankungsdauer lag bei diesen Patienten bis zur Umfrage im Mittel bei 3 Jahren und 9 Monaten (ab Erkrankungsbeginn). Patienten in Remission litten im Gegensatz hierzu im Mittel nur 7 Monate unter Beschwerden. Spezielle neuropsychologische Tests wurden weder bei Erkrankungsbeginn noch im Rahmen der Umfrage durchgeführt. Es kann somit zumindest der Übergang zu einer typischen Lyme Arthritis als Spätmanifestation bei diesen Patienten ausgeschlossen werden, da niemand an einer Arthritis litt.

Bei der Angabe von Allgemeinsymptomen ließen sich ein ähnlicher prozentualer Anteil in der Gruppe LA ermitteln (20 %). Somit litten Patienten der Gruppe N im Verlauf genauso häufig an Allgemeinsymptomen wie Patienten der Gruppe LA. Ein spezifischer Zusammenhang mit einer Neuroborreliose scheint so gesehen eher unwahrscheinlich.

Interessant wäre hierbei der Vergleich mit einer gesunden Kohorte, um einen Zusammenhang zur Borrelioseerkrankung allgemein zu verifizieren.

Zur weiteren Einordnung des Schweregrads der Beschwerden soll die Auswertung der VAS und des CHAQ-Scores dienen. Hierbei ließ sich nachweisen, dass sich die Patienten mit andauernden Beschwerden bezüglich aller Kategorien zum Zeitpunkt der Umfrage nicht besser fühlten als zum Zeitpunkt der Erkrankung. Im Vergleich mit den Patienten in Remission, die sich in allen Kategorien signifikant besser fühlten, fühlten sich die Patienten mit andauernden Beschwerden zum Zeitpunkt der Umfrage zudem in ihrem Gesamtbefinden schlechter. Zusammenfassend lag auch in dieser Gruppe eine deutliche subjektive Einschränkung der Lebensqualität, hauptsächlich in Form von Allgemeinsymptomen, vor. Ob dies jedoch mit der zurückliegenden Borrelioseerkrankung in Zusammenhang steht, lässt sich hier nicht endgültig klären. Hierzu wäre der Vergleich mit einer gesunden Kohorte notwendig, um den Anteil ähnlicher Beschwerden in der Normalbevölkerung zu ermitteln.

Es ist jedoch, wie bereits bei der Gruppe LA erwähnt, zu beachten, ob sich der CHAQ-Score überhaupt zur Erfassung der Alltagseinschränkung bei diesen Patienten eignet

(siehe 5.1.6.2.). Zudem lag der Wert zum Zeitpunkt der Umfrage bei allen Patienten mit andauernden Beschwerden bei 0 Punkten.

5.2. Experimenteller Teil

Bei der Untersuchung verschiedener Proben auf IL-17 konnte keine signifikante Erhöhung des Spiegels bei Lyme Arthritis-Patienten nachgewiesen werden. Vielmehr zeigte sich in den Gesundproben ein signifikant höherer Spiegel als in den Proben der Patienten.

Aufgrund der langen Lagerung der Proben der Lyme Arthritis-Patienten, geht man in dieser Arbeit davon aus, dass IL-17 nicht über so lange Zeit beständig ist. Somit war IL-17 in den Patientenproben am wahrscheinlichsten teilweise zerfallen oder aber durch das Einfrieren und Auftauen an sich zerstört worden und die Ergebnisse können deshalb nicht als repräsentativ gewertet werden.

Für die Synovialflüssigkeitsproben lagen zwar keine Kontrollproben vor, jedoch waren die Proben gleich lang gelagert wie die Serum- und Plasmaproben. Deshalb muss auch hier davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse keine sichere Zuverlässigkeit haben und somit nicht verwertbar sind.

Somit kann ein Zusammenhang zwischen der Borrelioseerkrankung und einer Erhöhung des IL-17 in dieser Arbeit weder belegt noch ausgeschlossen werden.

Dass IL-17 an den Immunreaktionen bei einer Infektion mit *B. burgdorferi* beteiligt ist, konnte in anderen Arbeiten jedoch bereits gezeigt werden. So beschreiben Oostin et al in einer experimentellen Arbeit mit Knock-out-Mäusen eine Aktivierung der IL-17-Produktion durch *B. burgdorferi* [110]. Codolo et al konnten eine Aktivierung von Th 17-Zellen mit konsekutiver IL-17-Erhöhung durch das NapA-Antigen von *B. burgdorferi* in Synovialflüssigkeit von Lyme Arthritis-Patienten nachweisen [111]. Weiterhin untersuchten Burchill et al die Entwicklung einer Lyme Arthritis in Mäusen. Hierbei konnte mittels Gabe von IL-17-Antikörpern bzw. IL-17-Rezeptor-Antikörpern die Entwicklung einer Lyme Arthritis vermieden werden [112]. In Arbeiten von Nardelli et al zeigte sich bei Inhibition von IL-17 zudem eine übermäßige Produktion von CD4+CD25+ T-Zellen in den lokalen Lymphknoten. Bei Übertragung dieser T-Zellen auf infizierte Mäuse konnte eine Arthritis verhindert werden. Bei Gabe von anti CD-25-Antikörpern hingegen konnte die Entwicklung einer Arthritis beobachtet werden. [113, 114]. Zu einer Erhöhung von IL-17 scheint es in Folge Aktivierung

anderer Zytokine zu kommen, bei deren Inhibition die Arthritis ebenfalls verhindert werden kann [115].

Somit scheint eine Unterdrückung von IL-17 bzw. der Zytokine, die die IL-17-Produktion induzieren, die Entwicklung einer Arthritis zu verhindern. Folge der IL-17-Produktion ist wiederum die Aktivierung spezifischer T-Zellen.

Diese Erkenntnisse sind einerseits wichtig, um die Pathogenese der Lyme Arthritis besser verstehen zu können. Andererseits eröffnen sie Möglichkeiten für neue Behandlungsmethoden der Lyme Arthritis. Da es sich bisher um experimentelle Arbeiten handelt, ist es nötig, diese Hypothesen in Studien mit Patienten zu bestätigen [116].

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollten die unterschiedlichen Manifestationsformen der Borreliose anhand verschiedener Parameter verglichen und der Verlauf einer Borrelioseerkrankung analysiert werden.

Dabei konnte gezeigt werden, dass es sich um eine ganzjährige Erkrankung handelt, die jedoch - je nach Manifestationsform - verschiedene jahreszeitliche Gipfel aufweist. So kommen die Neuroborreliose und die Frühborreliose gehäuft im Frühling und im Sommer vor, während die Lyme Arthritis durchweg ganzjährig auftritt.

Da die Borrelien erst nach ca. 12 Stunden Latenz auf den Wirt übertragen werden, sind es vor allem die unbemerkten Zeckenstiche, die eine Infektion verursachen. Deshalb ist es nicht verwunderlich, dass sich nur rund 55 % der Patienten an einen zurück liegenden Zeckenstich erinnern konnten.

Bei der Untersuchung der verschiedenen Laborparameter ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Manifestationsformen bezüglich Hämoglobingehalt, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Thrombozyten und Leukozyten im Serum. Desweiteren ergaben sich keine Hinweise auf eine Beteiligung des Rheumafaktors oder antinukleärer Antikörper an den immunologischen Prozessen während einer Lyme Arthritis Erkrankung.

IL-17 konnte mittels ELISA weder in Serum/Plasma noch in Synovialflüssigkeit signifikant erhöht nachgewiesen werden. Es bleibt jedoch unklar, ob dies aufgrund einer langen Lagerung der Proben der Fall war oder ob IL-17 tatsächlich nicht signifikant erhöht vorlag. Aus der Literatur kann man entnehmen, dass IL-17 bei den Abläufen einer Infektion mit *B. burgdorferi* eine wichtige Rolle zu spielen scheint. Dies könnte einen Ansatz für neue Behandlungsmethoden der Lyme Arthritis darstellen, weshalb die Durchführung weitere Untersuchungen wichtig ist.

Durch die Analyse der initialen Serologie konnte die Antikörperreaktion während einer Infektion mit *B. burgdorferi* veranschaulicht werden, die mit der Bildung von IgM-Antikörpern beginnt und dann einen Shift zu IgG-Antikörpern vollzieht. Die Antigene

p19, p31/34, p39 und p65 scheinen hierbei vor allem bei der Lyme Arthritis im Vordergrund zu stehen. Weiterhin konnte bei dieser Analyse beobachtet werden, dass teilweise zahlreiche serologische Untersuchungen bei ein und demselben Patienten stattfanden, was darauf schließen lässt, dass diese Untersuchung zur Verlaufskontrolle benutzt wurde. Grundsätzlich ist die Serologie hierzu jedoch nicht geeignet. Vielmehr sollte sie lediglich zur Diagnosestellung dienen. In dieser Funktion ist sie bei korrekter Interpretation ein hervorragendes diagnostisches Mittel.

Leider werden serologische Untersuchungen jedoch häufig falsch interpretiert und angewendet, was dazu führt, dass Patienten häufiger oder auch länger als nötig antibiotisch behandelt werden. So erhielten auch rund 8 % der Lyme Arthritis Patienten mehr als 2 Zyklen antibiotischer Therapie. Die Nebenwirkungen dieser langwierigen antibiotischen Behandlung sind nicht zu vernachlässigen. Die aktuellen Leitlinien sehen im Gegensatz dazu nämlich nach dem zweiten antibiotischen Zyklus den Beginn einer Therapie mit DMARD's vor, selten kommen auch intraartikuläre Steroide zum Einsatz. Diese beobachtete „Überdiagnostik und Übertherapie“ der Borrelioseerkrankung spiegelt vermutlich die Angst vor chronischen Verlaufsformen in der Bevölkerung und teilweise auch unter Ärzten wider.

Bereits in anderen Studien konnte die Existenz einer therapieresistenten Verlaufsform der Borreliose - insbesondere der Lyme Arthritis – nachgewiesen werden. In der vorliegenden Arbeit litten 24 % der Lyme Arthritis Patienten nach einer adäquaten antibiotischen Behandlung laut eigenen Angaben zum Zeitpunkt der Umfrage noch unter Gelenkbeschwerden. Ob es sich hierbei nun um eine schwerwiegendere Verlaufsform in Europa handelt, bleibt zunächst offen. Zur Objektivierung der Beschwerden, zum Ausschluss einer Zweitinfektion oder aber auch einer Fibromyalgie als mögliche Differentialdiagnose sind prospektive Studien mit klinischer Untersuchung der Patienten im Verlauf nötig.

Eindeutig ist jedoch, dass durch eine frühzeitige antibiotische Behandlung nach Infektion das Fortschreiten der Erkrankung effektiv verhindert werden kann.

Chronische Beschwerden gaben hingegen auch die Patienten mit zurückliegender Neuroborreliose an. Rund 20 % der Patienten litten nach eigener Angabe unter

Allgemeinsymptomen, die ihre Lebensqualität subjektiv wesentlich einschränkten. Der spezifische Zusammenhang zwischen diesen Beschwerden und einer Neuroborreliose bzw. einer Borrelioseerkrankung im Allgemeinen ließ sich jedoch nicht endgültig klären. Es wäre hierfür der Vergleich mit einer gesunden Kohorte und die Anwendung spezieller neuropsychologischer Untersuchungen nötig.

7. Literaturverzeichnis

1. Feder, H.M., Jr., et al., *Diagnosis, treatment, and prognosis of erythema migrans and Lyme arthritis*. Clin Dermatol, 2006. **24**(6): p. 509-20.
2. Steere, A.C., et al., *Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities*. Arthritis Rheum, 1977. **20**(1): p. 7-17.
3. Burgdorfer, W., et al., *Lyme disease-a tick-borne spirochetosis?* Science, 1982. **216**(4552): p. 1317-9.
4. Steere, A.C., *Lyme disease*. N Engl J Med, 1989. **321**(9): p. 586-96.
5. Steere, A.C., *Lyme disease*. N Engl J Med, 2001. **345**(2): p. 115-25.
6. Lünemann, J.D. and A. Krause, *Heterogenität von Borrelia burgdorferi: Ätiopathogenetische Relevanz und klinische Implikation*. Zeitschrift für Rheumatologie, 2003. **62**(2): p. 148-54.
7. Schaarschmidt, D., et al., *Detection and molecular typing of Borrelia burgdorferi sensu lato in Ixodes ricinus ticks and in different patient samples from southwest Germany*. Eur J Epidemiol, 2001. **17**(12): p. 1067-74.
8. Singh, S.K. and H.J. Girschick, *Lyme borreliosis: from infection to autoimmunity*. Clin Microbiol Infect, 2004. **10**(7): p. 598-614.
9. Hengge, U.R., et al., *Lyme borreliosis*. Lancet Infect Dis, 2003. **3**(8): p. 489-500.
10. Wilske, B. and V. Fingerle, *Lyme Borreliose Diagnostik*. Der Mikrobiologe, 2005. **15. Jahrgang**(2005): p. 209-220.
11. Strle, F., et al., *Infection rate of Ixodes ricinus ticks with Borrelia afzelii, Borrelia garinii, and Borrelia burgdorferi sensu stricto in Slovenia*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1995. **14**(11): p. 994-1001.
12. Anderson, J.F., *Epizootiology of Lyme borreliosis*. Scand J Infect Dis Suppl, 1991. **77**: p. 23-34.
13. Pavia, C.S., *Current and novel therapies for Lyme disease*. Expert Opin Investig Drugs, 2003. **12**(6): p. 1003-16.

14. Huppertz, H.I., et al., *Incidence of Lyme borreliosis in the Wurzburg region of Germany*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1999. **18**(10): p. 697-703.
15. RKI, *Neuerkrankungen an Lyme-Borreliose im Jahr 2004*. Epid Bull, 2005. **2005**(32): p. 285-288.
16. Huppertz, H.I., *Lyme disease in children*. Curr Opin Rheumatol, 2001. **13**(5): p. 434-40.
17. Huppertz, H.I. and H. Girschick, *Lyme Borreliosis*. Handbook of Systemic Autoimmune Disease, 2008. **6**: p. 221-224.
18. Steere, A.C., et al., *Autoimmune mechanisms in antibiotic treatment-resistant lyme arthritis*. J Autoimmun, 2001. **16**(3): p. 263-8.
19. Mullegger, R.R., *Dermatological manifestations of Lyme borreliosis*. Eur J Dermatol, 2004. **14**(5): p. 296-309.
20. Wormser, G.P., *Clinical practice. Early Lyme disease*. N Engl J Med, 2006. **354**(26): p. 2794-801.
21. Kaiser, R. and V. Fingerle, [*Neuroborreliosis*]. Nervenarzt, 2009. **80**(10): p. 1239-51.
22. Pfister, H.W. and T.A. Rupprecht, *Clinical aspects of neuroborreliosis and post-Lyme disease syndrome in adult patients*. Int J Med Microbiol, 2006. **296 Suppl 40**: p. 11-6.
23. van der Linde, M.R., *Lyme carditis: clinical characteristics of 105 cases*. Scand J Infect Dis Suppl, 1991. **77**: p. 81-4.
24. Nagi, K.S., R. Joshi, and R.K. Thakur, *Cardiac manifestations of Lyme disease: a review*. Can J Cardiol, 1996. **12**(5): p. 503-6.
25. Wormser, G.P., 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**(9): p. 1089-134.
26. Bentas, W., H. Karch, and H.I. Huppertz, *Lyme arthritis in children and adolescents: outcome 12 months after initiation of antibiotic therapy*. J Rheumatol, 2000. **27**(8): p. 2025-30.

27. Huppertz, H.I., D. Munchmeier, and W. Lieb, *Ocular manifestations in children and adolescents with Lyme arthritis*. Br J Ophthalmol, 1999. **83**(10): p. 1149-52.
28. Peltomaa, M., et al., *Lyme borreliosis, an etiological factor in sensorineural hearing loss?* Eur Arch Otorhinolaryngol, 2000. **257**(6): p. 317-22.
29. Dressler, F. and H.I. Huppertz, [*Lyme arthritis in children and adolescents*]. Z Rheumatol, 2008. **67**(2): p. 121-7.
30. de Vries, H. and S. van Dillen, *Prevention of Lyme disease in Dutch children: analysis of determinants of tick inspection by parents*. Prev Med, 2002. **35**(2): p. 160-5.
31. Gerber, M.A., et al., *Lyme disease in children in southeastern Connecticut. Pediatric Lyme Disease Study Group*. N Engl J Med, 1996. **335**(17): p. 1270-4.
32. Assous, M.V., et al., *Western blot analysis of sera from Lyme borreliosis patients according to the genomic species of the Borrelia strains used as antigens*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1993. **12**(4): p. 261-8.
33. Balmelli, T. and J.C. Piffaretti, *Association between different clinical manifestations of Lyme disease and different species of Borrelia burgdorferi sensu lato*. Res Microbiol, 1995. **146**(4): p. 329-40.
34. Lunemann, J.D., et al., *Rapid typing of Borrelia burgdorferi sensu lato species in specimens from patients with different manifestations of Lyme borreliosis*. J Clin Microbiol, 2001. **39**(3): p. 1130-3.
35. Ohlenbusch, A., et al., *Etiology of the acrodermatitis chronica atrophicans lesion in Lyme disease*. J Infect Dis, 1996. **174**(2): p. 421-3.
36. Wienecke, R., et al., *Molecular subtyping of Borrelia burgdorferi in erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans*. J Invest Dermatol, 1994. **103**(1): p. 19-22.
37. Picken, R.N., et al., *Identification of three species of Borrelia burgdorferi sensu lato (B. burgdorferi sensu stricto, B. garinii, and B. afzelii) among isolates from acrodermatitis chronica atrophicans lesions*. J Invest Dermatol, 1998. **110**(3): p. 211-4.
38. Jaulhac, B., et al., *Direct molecular typing of Borrelia burgdorferi sensu lato species in synovial samples from patients with lyme arthritis*. J Clin Microbiol, 2000. **38**(5): p. 1895-900.

39. Busch, U., et al., *Three species of Borrelia burgdorferi sensu lato (B. burgdorferi sensu stricto, B. afzelii, and B. garinii) identified from cerebrospinal fluid isolates by pulsed-field gel electrophoresis and PCR*. J Clin Microbiol, 1996. **34**(5): p. 1072-8.
40. Demaerschalck, I., et al., *Simultaneous presence of different Borrelia burgdorferi genospecies in biological fluids of Lyme disease patients*. J Clin Microbiol, 1995. **33**(3): p. 602-8.
41. Eiffert, H., et al., *Characterization of Borrelia burgdorferi strains in Lyme arthritis*. Scand J Infect Dis, 1998. **30**(3): p. 265-8.
42. Vasiliu, V., et al., *Heterogeneity of Borrelia burgdorferi sensu lato demonstrated by an ospA-type-specific PCR in synovial fluid from patients with Lyme arthritis*. Med Microbiol Immunol, 1998. **187**(2): p. 97-102.
43. van der Heijden, I.M., et al., *Detection of Borrelia burgdorferi sensu stricto by reverse line blot in the joints of Dutch patients with Lyme arthritis*. Arthritis Rheum, 1999. **42**(7): p. 1473-80.
44. Nau, R., H.J. Christen, and H. Eiffert, *Lyme disease--current state of knowledge*. Dtsch Arztebl Int, 2009. **106**(5): p. 72-81; quiz 82, I.
45. DePietropaolo, D.L., et al., *Diagnosis of Lyme disease*. Del Med J, 2006. **78**(1): p. 11-8.
46. Krause, A. and P. Herzer, *[Early diagnosis of Lyme arthritis]*. Z Rheumatol, 2005. **64**(8): p. 531-7.
47. Bratton, R.L., et al., *Diagnosis and treatment of Lyme disease*. Mayo Clin Proc, 2008. **83**(5): p. 566-71.
48. Asbrink, E. and A. Hovmark, *Successful cultivation of spirochetes from skin lesions of patients with erythema chronicum migrans Afzelius and acrodermatitis chronica atrophicans*. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand B, 1985. **93**(2): p. 161-3.
49. Zore, A., et al., *Sensitivity of culture and polymerase chain reaction for the etiologic diagnosis of erythema migrans*. Wien Klin Wochenschr, 2002. **114**(13-14): p. 606-9.
50. Nocton, J.J., et al., *Detection of Borrelia burgdorferi DNA by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid in Lyme neuroborreliosis*. J Infect Dis, 1996. **174**(3): p. 623-7.

51. Nocton, J.J., et al., *Detection of Borrelia burgdorferi DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis*. N Engl J Med, 1994. **330**(4): p. 229-34.
52. Frossard, E., et al., [*Detection of Borrelia DNA in synovial fluid for diagnosis of Lyme arthritis*]. Schweiz Med Wochenschr, 1999. **129**(26): p. 979-84.
53. Wilske, B., Zöller, L., Brade, V., Eiffert, H., Göbel, U.B., Stanek, G. in cooperation with Pfister, H.-W., *Quality standards for the microbiological diagnosis of infectious disease: Lyme borreliosis MIQ12*. 2000.
54. Lencakova, D., et al., *Evaluation of recombinant line immunoblot for detection of Lyme disease in Slovakia: comparison with two other immunoassays*. Vector Borne Zoonotic Dis, 2008. **8**(3): p. 381-90.
55. Prevention, C.f.D.C.a., *Recommendations for Test Performance and Interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease*. Morbid Mortal Wkly Rprt, 1995. **44**(31): p. 590-591.
56. Goettner, G., et al., *Improvement of Lyme borreliosis serodiagnosis by a newly developed recombinant immunoglobulin G (IgG) and IgM line immunoblot assay and addition of VlsE and DbpA homologues*. J Clin Microbiol, 2005. **43**(8): p. 3602-9.
57. Schulte-Spechtel, U., et al., *Significant improvement of the recombinant Borrelia-specific immunoglobulin G immunoblot test by addition of VlsE and a DbpA homologue derived from Borrelia garinii for diagnosis of early neuroborreliosis*. J Clin Microbiol, 2003. **41**(3): p. 1299-303.
58. Wilske, B., et al., *An improved recombinant IgG immunoblot for serodiagnosis of Lyme borreliosis*. Med Microbiol Immunol, 1999. **188**(3): p. 139-44.
59. Hauser, U., G. Lehnert, and B. Wilske, *Diagnostic value of proteins of three Borrelia species (Borrelia burgdorferi sensu lato) and implications for development and use of recombinant antigens for serodiagnosis of Lyme borreliosis in Europe*. Clin Diagn Lab Immunol, 1998. **5**(4): p. 456-62.
60. Steere, A.C., et al., *Vaccination against Lyme disease with recombinant Borrelia burgdorferi outer-surface lipoprotein A with adjuvant. Lyme Disease Vaccine Study Group*. N Engl J Med, 1998. **339**(4): p. 209-15.
61. Kalish, R.A., et al., *Persistence of immunoglobulin M or immunoglobulin G antibody responses to Borrelia burgdorferi 10-20 years after active Lyme disease*. Clin Infect Dis, 2001. **33**(6): p. 780-5.

62. Lomholt, H., et al., *Long-term serological follow-up of patients treated for chronic cutaneous borreliosis or culture-positive erythema migrans*. Acta Derm Venereol, 2000. **80**(5): p. 362-6.
63. Lipsker, D., A. Lieber-Mbomeyo, and G. Hedelin, *How accurate is a clinical diagnosis of erythema chronicum migrans? Prospective study comparing the diagnostic accuracy of general practitioners and dermatologists in an area where lyme borreliosis is endemic*. Arch Dermatol, 2004. **140**(5): p. 620-1.
64. Henningsson, A.J., et al., *Neuroborreliosis--an epidemiological, clinical and healthcare cost study from an endemic area in the south-east of Sweden*. Clin Microbiol Infect. **16**(8): p. 1245-51.
65. Mygland, A., et al., *EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis*. Eur J Neurol. **17**(1): p. 8-16, e1-4.
66. Huppertz, H.I., et al., *Diagnosis of paediatric Lyme arthritis using a clinical score*. Eur J Pediatr, 1998. **157**(4): p. 304-8.
67. Jaulhac, B., et al., *Detection of Borrelia burgdorferi by DNA amplification in synovial tissue samples from patients with Lyme arthritis*. Arthritis Rheum, 1996. **39**(5): p. 736-45.
68. Carlson, D., et al., *Lack of Borrelia burgdorferi DNA in synovial samples from patients with antibiotic treatment-resistant Lyme arthritis*. Arthritis Rheum, 1999. **42**(12): p. 2705-9.
69. Priem, S., et al., *Detection of Borrelia burgdorferi by polymerase chain reaction in synovial membrane, but not in synovial fluid from patients with persisting Lyme arthritis after antibiotic therapy*. Ann Rheum Dis, 1998. **57**(2): p. 118-21.
70. Stanek, G., et al., *Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe*. Clin Microbiol Infect. **17**(1): p. 69-79.
71. Girschick, H.J., H. Morbach, and D. Tappe, *Treatment of Lyme borreliosis*. Arthritis Res Ther, 2009. **11**(6): p. 258.
72. Halperin, J.J., et al., *Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology, 2007. **69**(1): p. 91-102.
73. Borg, R., et al., *Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis*. Scand J Infect Dis, 2005. **37**(6-7): p. 449-54.

74. Dotevall, L. and L. Hagberg, *Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis*. Clin Infect Dis, 1999. **28**(3): p. 569-74.
75. Karkkonen, K., S.H. Stiernstedt, and M. Karlsson, *Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis*. Scand J Infect Dis, 2001. **33**(4): p. 259-62.
76. Ljostad, U., et al., *Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial*. Lancet Neurol, 2008. **7**(8): p. 690-5.
77. Steiner, I., *Treating post Lyme disease: trying to solve one equation with too many unknowns*. Neurology, 2003. **60**(12): p. 1888-9.
78. Berger, B.W., et al., *Failure of Borrelia burgdorferi to survive in the skin of patients with antibiotic-treated Lyme disease*. J Am Acad Dermatol, 1992. **27**(1): p. 34-7.
79. Nadelman, R.B., et al., *Failure to isolate Borrelia burgdorferi after antimicrobial therapy in culture-documented Lyme borreliosis associated with erythema migrans: report of a prospective study*. Am J Med, 1993. **94**(6): p. 583-8.
80. Krupp, L.B., et al., *Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial*. Neurology, 2003. **60**(12): p. 1923-30.
81. Kaplan, R.F., et al., *Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help?* Neurology, 2003. **60**(12): p. 1916-22.
82. Klempner, M.S., et al., *Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease*. N Engl J Med, 2001. **345**(2): p. 85-92.
83. Fallon, B.A., et al., *A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy*. Neurology, 2008. **70**(13): p. 992-1003.
84. Seltzer, E.G., et al., *Long-term outcomes of persons with Lyme disease*. JAMA, 2000. **283**(5): p. 609-16.
85. Gross, D.M., et al., *Identification of LFA-1 as a candidate autoantigen in treatment-resistant Lyme arthritis*. Science, 1998. **281**(5377): p. 703-6.

86. Gross, D.M., A.C. Steere, and B.T. Huber, *T helper 1 response is dominant and localized to the synovial fluid in patients with Lyme arthritis*. J Immunol, 1998. **160**(2): p. 1022-8.
87. Trollmo, C., et al., *Molecular mimicry in Lyme arthritis demonstrated at the single cell level: LFA-1 alpha L is a partial agonist for outer surface protein A-reactive T cells*. J Immunol, 2001. **166**(8): p. 5286-91.
88. Kalish, R.A., J.M. Leong, and A.C. Steere, *Association of treatment-resistant chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and antibody reactivity to OspA and OspB of Borrelia burgdorferi*. Infect Immun, 1993. **61**(7): p. 2774-9.
89. Chen, J., et al., *Association of antibiotic treatment-resistant Lyme arthritis with T cell responses to dominant epitopes of outer surface protein A of Borrelia burgdorferi*. Arthritis Rheum, 1999. **42**(9): p. 1813-22.
90. Nadelman, R.B., et al., *Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite*. N Engl J Med, 2001. **345**(2): p. 79-84.
91. von Baehr, R., *Grundlagen zur Lyme Borreliose*. Umwelt Medizin Gesellschaft, 2009. **22**(2): p. 99-103.
92. Hagemann, O., Dr. med., *Laborlexikon®*, "Facharztwissen für alle!". http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Tabellen/17-Blutbild_Kinder.htm, 2011.
93. Fries, J.F., et al., *Measurement of patient outcome in arthritis*. Arthritis Rheum, 1980. **23**(2): p. 137-45.
94. Singh, G., et al., *Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1994. **37**(12): p. 1761-9.
95. Bacon, R.M., K.J. Kugeler, and P.S. Mead, *Surveillance for Lyme disease--United States, 1992-2006*. MMWR Surveill Summ, 2008. **57**(10): p. 1-9.
96. Dillon, R., S. O'Connell, and S. Wright, *Lyme disease in the U.K.: clinical and laboratory features and response to treatment*. Clin Med. **10**(5): p. 454-7.
97. Teubner, A., et al., *[Prevalence of circulating autoantibodies in healthy individuals]*. Med Klin (Munich), 2002. **97**(11): p. 645-9.
98. Spiewak, R., N.M. Stojek, and J. Chmielewska-Badora, *Antinuclear antibodies are not increased in the early phase of Borrelia infection*. Ann Agric Environ Med, 2004. **11**(1): p. 145-8.

99. Salazar, J.C., M.A. Gerber, and C.W. Goff, *Long-term outcome of Lyme disease in children given early treatment*. J Pediatr, 1993. **122**(4): p. 591-3.
100. Gerber, M.A., L.S. Zemel, and E.D. Shapiro, *Lyme arthritis in children: clinical epidemiology and long-term outcomes*. Pediatrics, 1998. **102**(4 Pt 1): p. 905-8.
101. Tory, H.O., D. Zurakowski, and R.P. Sundel, *Outcomes of children treated for Lyme arthritis: results of a large pediatric cohort*. J Rheumatol. **37**(5): p. 1049-55.
102. Sood, S.K. and N.T. Ilowite, *Lyme arthritis in children: is chronic arthritis a common complication?* J Rheumatol, 2000. **27**(8): p. 1836-8.
103. Szer, I.S., E. Taylor, and A.C. Steere, *The long-term course of Lyme arthritis in children*. N Engl J Med, 1991. **325**(3): p. 159-63.
104. Sigal, L.H. and S.J. Patella, *Lyme arthritis as the incorrect diagnosis in pediatric and adolescent fibromyalgia*. Pediatrics, 1992. **90**(4): p. 523-8.
105. Dinerman, H. and A.C. Steere, *Lyme disease associated with fibromyalgia*. Ann Intern Med, 1992. **117**(4): p. 281-5.
106. Adams, W.V., et al., *Long-term cognitive effects of Lyme disease in children*. Appl Neuropsychol, 1999. **6**(1): p. 39-45.
107. Adams, W.V., et al., *Cognitive effects of Lyme disease in children*. Pediatrics, 1994. **94**(2 Pt 1): p. 185-9.
108. Vazquez, M., S.S. Sparrow, and E.D. Shapiro, *Long-term neuropsychologic and health outcomes of children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease*. Pediatrics, 2003. **112**(2): p. e93-7.
109. Bloom, B.J., et al., *Neurocognitive abnormalities in children after classic manifestations of Lyme disease*. Pediatr Infect Dis J, 1998. **17**(3): p. 189-96.
110. Oosting, M., et al., *Borrelia species induce inflammasome activation and IL-17 production through a caspase-1-dependent mechanism*. Eur J Immunol. **41**(1): p. 172-81.
111. Codolo, G., et al., *Borrelia burgdorferi NapA-driven Th17 cell inflammation in Lyme arthritis*. Arthritis Rheum, 2008. **58**(11): p. 3609-17.

112. Burchill, M.A., et al., *Inhibition of interleukin-17 prevents the development of arthritis in vaccinated mice challenged with Borrelia burgdorferi*. Infect Immun, 2003. **71**(6): p. 3437-42.
113. Nardelli, D.T., et al., *Association of CD4+ CD25+ T cells with prevention of severe destructive arthritis in Borrelia burgdorferi-vaccinated and challenged gamma interferon-deficient mice treated with anti-interleukin-17 antibody*. Clin Diagn Lab Immunol, 2004. **11**(6): p. 1075-84.
114. Nardelli, D.T., et al., *CD4(+) CD25(+) T cells prevent arthritis associated with Borrelia vaccination and infection*. Clin Diagn Lab Immunol, 2005. **12**(6): p. 786-92.
115. Nardelli, D.T., et al., *Role of IL-17, transforming growth factor-beta, and IL-6 in the development of arthritis and production of anti-outer surface protein A borrelicidal antibodies in Borrelia-vaccinated and -challenged mice*. FEMS Immunol Med Microbiol, 2008. **53**(2): p. 265-74.
116. Nardelli, D.T. and R.F. Schell, *Expanded role for interleukin-17 in lyme arthritis: Comment on the article by Codolo et al*. Arthritis Rheum, 2009. **60**(4): p. 1202.

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Geographisches Verteilungsmuster von Spezies und Vektoren (nach Lünemann et al [6]).	4
Tabelle 2:	Klinische Falldefinitionen der Lyme Borreliose nach Stanek et al. [70]	25
Tabelle 3:	Therapie der Lyme Borreliose nach Wormser et al. [25]	27
Tabelle 4:	Altersabhängige Normwerte der Immunglobuline (klinikintern)	38
Tabelle 5:	Altersabhängige Normwerte der Laborwerte [92]	38
Tabelle 6:	Demographische Daten der untersuchten Proben von Lyme Arthritis Patienten	42
Tabelle 7:	Im ELISA verwendete Reagenzien und deren Verarbeitung	43
Tabelle 8:	Arbeitsschritte des ELISA zur Bestimmung des IL-17A-Titers	45
Tabelle 9:	Zusammensetzung der Patienten der Gruppe F	46
Tabelle 10:	Form der Arthritis der Patienten der Gruppe LA	46
Tabelle 11:	Betroffene Gelenke der Patienten der Gruppe LA	47
Tabelle 12:	Zusammensetzung der Patienten der Gruppe N	47
Tabelle 13:	Altersverteilung der Patienten zu Beginn der Erkrankung	48
Tabelle 14:	Vergleich der Laborwerte der drei untersuchten Gruppen unter Berücksichtigung altersabhängiger Normwerte	52
Tabelle 15:	Werte der Immunglobuline der Patienten der Gruppe LA unter Berücksichtigung altersabhängiger Normwerte	53
Tabelle 16:	Vergleich der Anzahl serologischer Untersuchungen des Serums der drei Diagnosegruppen	63
Tabelle 17:	Anzahl der antibiotischen Zyklen der Patienten der drei Gruppen	64
Tabelle 18:	Verabreichte Antibiotika zur initialen Therapie der Patienten der drei Gruppen	65
Tabelle 19:	Dauer der initialen antibiotischen Therapie der Patienten der drei Gruppen	66
Tabelle 20:	Demographische Daten der 92 Patienten, die den Fragebogen beantwortet haben	67
Tabelle 21:	Allgemeinsymptome der Patienten zum Zeitpunkt der Umfrage	69

Tabelle 22:	Ergebnisse der VAS und des CHAQ-Scores	70
Tabelle 23:	Dauer der Borrelioseerkrankung bei Patienten der Umfrage in Monaten	73
Tabelle 24:	IL-17-Spiegel in Serumproben von Lyme Arthritis-Patienten	74
Tabelle 25:	IL-17-Spiegel in Plasmaproben von Lyme Arthritis-Patienten	75
Tabelle 26:	IL-17-Spiegel in Synovialflüssigkeit von Lyme Arthritis-Patienten	75
Tabelle 27:	IL-17-Spiegel in Serum- bzw. Plasmaproben der Gesundgruppe	76
Tabelle 28:	Vergleich der Ergebnisse der IL-17-Messung zwischen Patienten mit Lyme Arthritis und einer Kontrollgruppe	76
Tabelle 29:	Ergebnisse der IL-17-Messung bei Patienten mit Lyme Arthritis	77

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geschlechtsverteilung der Borreliosepatienten	49
Abbildung 2: Saisonale Prävalenz der verschiedenen Manifestationsformen	50
Abbildung 3: Allgemeines Reaktionsmuster der Seren gegenüber IgM- und IgG-Antigenen von <i>B. burgdorferi</i> . Anteil der Seren mit positiver Reaktion in prozentualer Angabe.	56
Abbildung 4: Allgemeines Reaktionsmuster der Seren gegenüber IgM- und IgG-Antigenen von <i>B. burgdorferi</i> . Anzahl der Seren mit positiver Reaktion in absoluter Angabe.	56
Abbildung 5: Serum-Reaktivität gegenüber IgG-Antigenen in der initialen Westernblotuntersuchung. Anzahl der reaktiven Seren in absoluter Angabe.	58
Abbildung 6: Serum-Reaktivität gegenüber IgM-Antigenen in der initialen Westernblotuntersuchung. Anzahl der reaktiven Seren in absoluter Angabe.	59
Abbildung 7: Serum-Reaktivität gegenüber IgG-Banden in der initialen Westernblotuntersuchung. Anteil der reaktiven Seren in prozentualer Angabe.	60
Abbildung 8: Serum-Reaktivität gegenüber IgM-Banden in der initialen Westernblotuntersuchung. Anteil der reaktiven Seren in prozentualer Angabe.	61
Abbildung 9: Befinden der Borreliosepatienten zum Zeitpunkt der Umfrage (prozentualer Anteil an der Gesamtzahl der jeweiligen Gruppe, LA: 50; N: 34; F: 9)	68
Abbildung 10: Beschwerden der Lyme Arthritis Patienten zum Zeitpunkt der Umfrage (prozentualer Anteil an allen Patienten der Gruppe LA: 50)	68
Abbildung 11: Beschwerden der Neuroborreliosepatienten zum Zeitpunkt der Umfrage (prozentualer Anteil an allen Patienten der Gruppe N: 34)	68

10. Anhang

10.1. Unterlagen der Umfrage

1. Anschreiben
2. Fragebogen 1 – Symptome vor der Diagnose / Therapie einer Borreliose
3. Fragebogen 2 – Verlauf einer Borreliose nach Behandlung
4. CHAQ-Score und Visuelle Analogskala (VAS)



Liebe Eltern, Kinder und Jugendliche

Wir schicken Ihnen heute eine Umfrage zur **Borreliose**. Dabei handelt es sich um eine Erkrankung, die von Zecken übertragen wird und die sich zum Beispiel durch Kopfschmerzen, Hautrötung, Hirnhautentzündung oder auch Gelenkschmerzen und Gelenksentzündung bemerkbar macht.

Da sich Ihr Kind während der letzten Jahre in der Kinderklinik des Universitätsklinikums Würzburg wegen des Verdachts oder einer nachgewiesenen Borreliose in Behandlung befand, wollen wir mit diesem Fragebogen vor allem erfahren, wie es Ihrem Kind heute ergeht und ob es noch Beschwerden hat. Andererseits würden wir auch gerne wissen, wie die Borreliose bei Ihrem Kind in Erscheinung trat und wie sie behandelt wurde. Sicherlich liegt uns hierzu die damalige Krankengeschichte vor, aber um eine Vergleichbarkeit zwischen Betroffenen zu ermöglichen, bitten wir um das Ausfüllen auch des ersten Fragebogens. Auch sofern bei Ihrem Kind lediglich der Verdacht auf eine Borreliose bestanden hatte, würden wir Sie trotzdem gerne in diese Umfrage einbeziehen, um einen Vergleich zu anderen Betroffenen zu haben.

Borreliose wird normalerweise mit Hilfe von Antibiotika behandelt und es kommt danach in den meisten Fällen zur Ausheilung. Leider gibt es aber auch Patienten bei denen zum Beispiel die Gelenkprobleme über lange Zeit bestehen bleiben. Die Ergebnisse dieser Umfrage dienen der Nachsorge und der Erforschung des Langzeitverlaufs der Borreliose. Die Ergebnisse werden im Rahmen einer Doktorarbeit anonym ausgewertet. Zugang zu den Originaldaten haben lediglich Prof. Dr. Girschick und seine Mitarbeiter. Wir hoffen, dass es dadurch möglich wird, Langzeitfolgen der Borreliose besser zu erkennen, behandeln oder sogar verhindern zu können.

Die Umfrage besteht aus zwei Fragebögen. Es würde uns freuen wenn Sie den ersten Bogen bezüglich der Symptome bei Diagnosestellung (bitte aus dem Gedächtnis ausfüllen) ausfüllen würden. Im zweiten Bogen stellen wir Ihnen Fragen dazu, wie es Ihrem Kind seit der Behandlung bis heute geht. Bitte beachten Sie während des Ausfüllens, dass die Bögen beidseits bedruckt sind.

Wir wissen, dass das Ausfüllen etwas Zeit in Anspruch nehmen wird. Dennoch hoffen wir, dass Sie sich die Zeit dafür nehmen und uns unterstützen. Sollten Sie sich nicht für das Ausfüllen entscheiden können, hat das selbstverständlich keinerlei Einfluss auf die weitere Betreuung an der Universitäts-Kinderklinik.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe! Bitte schicken Sie die beiden ausgefüllten Bögen im beiliegenden Rückumschlag zurück.

Mit besten Grüßen

Anna-Lena Simon,
Medizinstudentin

Prof. Dr. H. J. Girschick
Leiter der Kinderrheumatologie, Immunologie, Infektiologie

Kinderklinik und Poliklinik
Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg

Pforte Tel.: (0931) 201 – 27728
Fax.: (0931) 201 – 27242
www.kinderklinik.uni-wuerzburg.de/



Das Klinikum ist mit der Straßenbahn, Linie 1 und 5 (Richtung Grombühl), Haltestelle Luitpoldkrankenhaus, zu erreichen.

Pädiatrische Rheumatologie, Immunologie und Infektiologie

Prof. Dr. H. J. Girschick

Tel.: (0931) 201 – 27728
Girschick_H@klinik.uni-wuerzburg.de

Anmeldung Poliklinik
Tel.: (0931) 201 – 27855

Ambulanz
montags 13³⁰ – 16⁰⁰
mittwochs 13³⁰ – 16⁰⁰
donnerstags 10⁰⁰ – 12³⁰
freitags 13³⁰ – 16⁰⁰

Telefonische Anfragen ab
18.30 Uhr

Station MORO
Tel: (0931) 201 – 27710
Tel: (0931) 201 – 27737
Fax: (0931) 201 – 27735

Sekretariat
Tel: (0931) 201 – 27725
Fax: (0931) 201 – 27720

wissenschaftliches Labor
Tel.: (0931) 201 – 27469

Fragebogen 1

Symptome vor der Diagnose/ Therapie einer Borreliose

Tragen Sie bitte zunächst Name, Vorname, Geburtsdatum und Geschlecht Ihres Kindes ein und kreuzen Sie bei den Fragen die zutreffenden Antworten an.

Vorname: _____ Familienname: _____
Geburtsdatum: _____._____._____ Geschlecht: männlich weiblich

Zunächst haben wir Fragen zu den Symptomen, die Ihr Kind im Rahmen des Verdachtes der Borreliose/ der Borreliose hatte und welche zur Diagnosestellung führten.

1. Hatte Ihr Kind jemals einen Zeckenstich *bevor* es erkrankte? Wie oft?

ja: 1mal 2mal 3-5mal > 5mal
 nein

Wenn ja: In welcher zeitlichen Nähe zu den Beschwerden ist Ihnen der letzte Zeckenstich erinnerlich?

< 1 Woche 1 Woche – 1 Monat 1 Monat – 1 Jahr > 1 Jahr

2. Ist Ihnen einmal eine Wanderröte (roter, langsam wachsender Ring) auf der Haut Ihres Kindes aufgefallen? (eventuell um die Stelle eines Zeckenstiches, Tage bis wenige Wochen danach)

ja nein

Wenn ja: War dies bei dem in 1 bei „*wenn ja*“ genannten letzten Zeckenstich auch der Fall?

ja nein

3. Hatte Ihr Kind im Rahmen der vermuteten Borreliose folgende Symptome?

Fieber
 Abgeschlagenheit
 Müdigkeit
 vermehrtes Schlafbedürfnis
 Gliederschmerzen / Muskelschmerzen
 Kopfschmerzen
 Konzentrationsschwäche

4. Waren bei Ihrem Kind im Rahmen der vermuteten Borreliose Gelenkschmerzen (ausschließlich nur Schmerz) aufgetreten?

ja nein

Wenn ja: Welche Gelenke waren betroffen? Falls beidseits, bitte auch ankreuzen.

- | | |
|--|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Hüfte | <input type="checkbox"/> beidseits |
| <input type="checkbox"/> Knie | <input type="checkbox"/> beidseits |
| <input type="checkbox"/> Sprunggelenk | <input type="checkbox"/> beidseits |
| <input type="checkbox"/> Ellenbogen | <input type="checkbox"/> beidseits |
| <input type="checkbox"/> Anderes Gelenk: _____ | <input type="checkbox"/> beidseits |

5. War Ihr Kind im Rahmen der vermuteten Borreliose an Gelenkentzündungen erkrankt (dazu zählen Schwellung, Rötung, Überwärmung, Wasser im Gelenk, Bewegungseinschränkung, Schmerzen bei Bewegung eines Gelenks in Kombination mit einem dieser Symptome)?

ja nein

Wenn ja: Welche Gelenke waren betroffen? Falls beidseits, bitte auch ankreuzen.

- | | |
|--|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Hüfte | <input type="checkbox"/> beidseits |
| <input type="checkbox"/> Knie | <input type="checkbox"/> beidseits |
| <input type="checkbox"/> Sprunggelenk | <input type="checkbox"/> beidseits |
| <input type="checkbox"/> Ellenbogen | <input type="checkbox"/> beidseits |
| <input type="checkbox"/> Anderes Gelenk: _____ | <input type="checkbox"/> beidseits |

6. Hatte Ihr Kind in dieser Zeit eine halbseitige Gesichtslähmung (hängender Mundwinkel, inkompletter Lidschluss, Stirnrunzeln nicht möglich)?

ja nein

7. Hatte Ihr Kind eine Augenentzündung (Rötung, Entzündung, Schaden an der Hornhaut)?

ja nein

8. Hatte Ihr Kind eines oder mehrere der folgenden Symptome?

- einschließende Schmerzen in die Arme oder Beine
- Schielen (während der Zeit der Borrelioseerkrankung)
- Empfindungsstörungen an Armen oder Beinen

Nun folgt ein Bogen mit allgemeinen Fragen dazu, wie Ihr Kind **vor der Behandlung** auf Grund seiner Erkrankung im Alltag zurecht kam. Sollten manche Fragen nicht auf Ihr Kind zutreffen, dann können Sie diese Fragen überspringen. Wir benötigen diesen Bogen jedoch um das Befinden Ihres Kindes mit anderen Betroffenen besser vergleichen zu können.

Bitte füllen Sie diesen Bogen bezüglich der Symptome **vor der Behandlung der Borreliose** aus.

Fragebogen 2

Verlauf einer Borreliose nach Behandlung

Bitte tragen Sie zunächst noch einmal den Namen Ihres Kindes hier ein.

Vorname: _____ Familienname: _____

Im folgenden Abschnitt würden wir gerne von Ihnen wissen, wie es Ihrem Kind geht, seitdem es in der Universitäts-Kinderklinik Würzburg in Behandlung war.

9. Ist Ihr Kind *zurzeit* noch an einem oder mehreren der von Ihnen oben genannten Symptome erkrankt?

- ja → *weiter mit Frage 10*
 nein, mein Kind ist komplett beschwerdefrei bezüglich der Symptome, die es während der Borrelioseerkrankung entwickelt hatte

Wenn nein: Seit wann hat Ihr Kind keine Beschwerden mehr?

Seit: _____ / _____ (bitte Monat und Jahr eintragen) → *weiter mit Frage 16*

10. Bestehen bei Ihrem Kind noch folgende Symptome?

- Fieber
 Abgeschlagenheit
 Müdigkeit
 vermehrtes Schlafbedürfnis
 Gliederschmerzen / Muskelschmerzen
 Kopfschmerzen
 Konzentrationsschwäche

nein, mein Kind hat keines dieser Symptome

11. Bestehen bei Ihrem Kind noch Hautveränderungen gegebenenfalls am Ort des Zeckenstichs?

- nein
 ja: Hautverdünnung (Atrophie der Haut)
 Hautverhärtung (Sklerodermie)
 Verdickung einer Brustwarze oder des Ohrläppchens (Knorpelentzündung)

12. Bestehen bei Ihrem Kind noch **Gelenkschmerzen** (ausschließlich nur Schmerzen)?
- ja
- nein, bitte dazu noch beantworten:
wie lange hatte es gedauert bis ihr Kind schmerzfrei nach Therapie wurde?
_____ Monate _____ Jahre

Wenn ja: Welche Gelenke sind betroffen?

- | | |
|--|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Hüfte | <input type="checkbox"/> beidseits |
| <input type="checkbox"/> Knie | <input type="checkbox"/> beidseits |
| <input type="checkbox"/> Sprunggelenk | <input type="checkbox"/> beidseits |
| <input type="checkbox"/> Ellenbogen | <input type="checkbox"/> beidseits |
| <input type="checkbox"/> Anderes Gelenk: _____ | <input type="checkbox"/> beidseits |

13. Besteht bei Ihrem Kind noch eine **Gelenkentzündung**?
- nein bitte dazu noch beantworten:
wie lange hatte es gedauert bis ihr Kind entzündungsfrei nach Therapie wurde?
_____ Monate _____ Jahre

- ja:
- Schwellung eines Gelenks
 - Rötung eines Gelenks
 - Bewegungseinschränkung
 - Erguss (Wasser im Gelenk)
 - Schmerz (in Kombination mit einem der obigen Gelenksprobleme)

Wenn ja: Welche Gelenke waren betroffen? Falls beidseits, bitte auch ankreuzen.

- | | |
|--|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Hüfte | <input type="checkbox"/> beidseits |
| <input type="checkbox"/> Knie | <input type="checkbox"/> beidseits |
| <input type="checkbox"/> Sprunggelenk | <input type="checkbox"/> beidseits |
| <input type="checkbox"/> Ellenbogen | <input type="checkbox"/> beidseits |
| <input type="checkbox"/> Anderes Gelenk: _____ | <input type="checkbox"/> beidseits |

14. Besteht bei Ihrem Kind noch eine komplette oder teilweise Gesichtslähmung?
- nein
- ja:
- hängender Mundwinkel
 - inkompletter Lidschluss
 - Stirnrunzeln nicht möglich

15. Hatte oder hat Ihr Kind eine Augenentzündung (Rötung, Entzündung, Schaden der Hornhaut) seit der Behandlung?
- ja nein

16. Befand sich Ihr Kind **nach dem Aufenthalt in der Universitäts-Kinderklinik Würzburg** aufgrund der Borreliose noch woanders in Behandlung?
- ja
- nein

Wenn ja: Wie wurde Ihr Kind behandelt? Mit...

Antibiotika:

Können Sie sich an den Präparatnamen erinnern? _____

Wie lange hat Ihr Kind es eingenommen? _____

Hat Ihr Kind das Antibiotikum als Infusion oder Tablette bekommen?

Wurde ein Therapiezyklus wiederholt? Wenn ja, wie oft? _____

- Schmerzmittel** (z.B.: Ibuprofen als Dolormin®, Ibu Benuron®-Saft, Ibuhexal®;
Indometacin als Indo-paed®, Amuno®;
Diclofenac als Voltaren®, Diclac®,
Naproxen als Proxen®, etc, oder andere)

Wenn ja: wie lange?: _____ Monate

Kortison

Wenn ja: wie lange? _____ Monate

- Andere Medikamente:** Welche? _____

Wenn ja: wie lange? _____ Monate

Krankengymnastik

Nun folgt der gleiche Bogen wie in Fragebogen 1 noch einmal. Jedoch bitten wir Sie, ihn diesmal bezüglich des *heutigen Befindens* Ihres Kindes auszufüllen. Wir benötigen diese Informationen, um den Verlauf nach der Behandlung mit den Symptomen und der Lebensqualität davor vergleichen zu können.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe!

Falls Sie dann beide Fragebögen ausgefüllt haben, schicken Sie bitte beide im beiliegenden Rückumschlag an die folgende Adresse zurück:

Prof. Dr. H. J. Girschick
Kinderklinik und Poliklinik
Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg

Sollten sie Fragen zur Borreliose haben, dann können Sie Prof. Dr. Girschick unter 0931/ 201 27728 abends ab 18.30 Uhr anrufen.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
27a
28
29
30
30a

Deutsche Übersetzung des

CHILDHOOD HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE

FRAGEBOGEN ZUM GESUNDHEITZUSTAND IM KINDESALTER

Mit Hilfe dieses Fragebogens möchten wir erfahren, wie stark Ihr Kind im Alltag durch seine Erkrankung beeinträchtigt ist. Wenn Sie zusätzlich zur Beantwortung unserer Fragen weitere Angaben machen wollen, benutzen Sie dazu gerne die Rückseite dieses Bogens. Kreuzen Sie bitte im folgenden Fragebogen jeweils nur *die* Antwort an, die die Beeinträchtigung Ihres Kindes am besten beschreibt, im Durchschnitt eines ganzen Tages. **NOTIEREN SIE BITTE NUR DIE AUF DER ERKRANKUNG BERUHENDEN SCHWIERIGKEITEN UND BEEINTRÄCHTIGUNGEN.** Wenn die meisten gleichaltrigen Kinder eine der aufgeführten Tätigkeiten üblicherweise noch nicht ausführen können, wenn Ihr Kind also eine der unten aufgeführten Tätigkeiten noch nicht selbständig ausführen kann, weil es zu jung ist, dann markieren Sie bitte "Nicht anwendbar".

	problemlos	leicht erschwert	stark erschwert	nicht möglich	nicht anwendbar
ANZIEHEN UND KÖRPERPFLEGE					
Kann sich Ihr Kind alleine:					
- anziehen oder Schnürsenkel zumachen oder Knöpfe auf- oder zumachen?					
- die Haare waschen?					
- die Socken ausziehen?					
- die Fingernägel schneiden?					
AUFSTEHEN					
Kann Ihr Kind alleine:					
- von einem niedrigen Stuhl oder vom Boden aufstehen?					
- ins Bett gehen oder aus dem Bett aufstehen oder sich im Laufstall aufrichten?					
ESSEN					
Kann Ihr Kind alleine:					
- bei Tisch ein Messer zum Schneiden benutzen?					
- eine Tasse oder ein Glas zum Mund führen?					
- eine neue Packung Cornflakes oder Müsli öffnen?					
LAUFEN					
Kann Ihr Kind alleine:					
- draußen auf ebenem Boden gehen?					
- fünf Stufen hinaufgehen?					
* Bitte kreuzen Sie alle HILFSMITTEL/-GERÄTE an, die Ihr Kind gewöhnlich für eine der oben genannten Tätigkeiten benutzt:					
- Gehstock			- Hilfen zum Anziehen (Knöpfhaken, Reißverschluss-Zieher, langer Schuhanzieher oder ähnliches)		
- Gehwagen			- Bleistiftverdickung oder spezielle Schere oder Schreibgeräte		
- Gehstützen			- Spezialstuhl oder Sitzerrhöhung		
- Rollstuhl			- Andere Hilfsmittel (bitte angeben!)		
-			- Keine Hilfsmittel		
* Bitte kreuzen Sie die Tätigkeiten an, bei denen Ihr Kind AUFGRUND SEINER ERKRANKUNG normalerweise die Hilfe einer anderen Person benötigt:					
- Anziehen und Körperpflege			- Essen		
- Aufstehen			- Laufen		
-			- Keine Hilfe		

10.2. Beispielhafter Auszug der Datenbank (Microsoft Excel®)

Patient	Zeckenstich ja nein	Erythem ja nein	Lympho- zytom ja nein	Grippe ja nein	Fieber ja nein	Kopf- schmerz ja nein	Arthralgie ja nein	Arthritis ja nein	Gelenke Hüfte H, Knie K, SprunggelenkSG, Ellenbogen EB, Andere A	Facialis- parese ja nein	Hirnnerven- parese andere als VII	periphere Radikulitis
1	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	-	ja	nein	nein
2	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	-	ja	nein	nein
3	ja	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein	-	nein	nein	nein
4	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	ja	K	nein	nein	nein
5	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	K, A, EB	nein	nein	nein
6	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	K	nein	nein	nein
7		nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	K, SG, A	nein	nein	nein
8	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	K, SG	nein	nein	nein
9	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	K	nein	nein	nein
10	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	K	nein	nein	nein

Patient	Geschlecht	Alter Er- krankungs- beginn (dezimal)	Alter bei Erstvor- stellung (dezimal)	Alter Er- krankungs- beginn (Bruch)	Alter bei Erstvor- stellung (Bruch)	Datum Erkrankungs- beginn (Monat)	Datum d. Erstvor- stellung	Diagnose
1	m	10,00	10,00	10	10	Sep 06	02.09.06	Neuroborreliose
2	m	5,75	5,83	5 9/12	5 10/12	Jun 05	11.07.05	Neuroborreliose
3	w	10,33	10,58	10 4/12	10 7/12	Aug 92	04.11.92	Neuroborreliose
4	m	13,83	14,92	13 10/12	14 11/12	Sep 02	31.10.03	Lyme Arthritis
5	m	14,92	15,92	14 11/12	15 11/12	Okt 06	11.10.07	Lyme Arthritis
6	m	11,17	13,67	11 2/12	13 8/12	Jan 95	09.07.97	Lyme Arthritis
7	m	12,00	14,17	12	14 2/12	Okt 00	29.12.02	Lyme Arthritis
8	w	14,42	14,42	14 5/12	14 5/12	Jul 97	21.07.97	Lyme Arthritis
9	w	12,25	12,75	12 3/12	12 9/12	Apr 97	29.10.97	Lyme Arthritis
10	w	13,50	13,67	13 6/12	13 8/12	Jun 98	13.08.98	Lyme Arthritis

Patient	Anzahl der Zyklen Antibiotika	initiale antibiotische Therapie in Tagen	iv oder oral	Welches Medikament Penicillinderivat P, Cephalosporin C, Doxycyclin D, Makrolid M	2. antibiotische Therapie in Tagen	2. ABT iv oder oral	2. ABT Welches Medikament Penicillinderivat P, Cephalosporin C, Doxycyclin D, Makrolid M, Cotrimoxazol Co	3. antibiotische Therapie in Tagen	3. ABT iv oder oral
1	1	14	i.v.	C	-	-	-		
2	1	14	i.v.	C	-	-	-		
3	2	10	oral	M	14	i.v.	C		
4	2	35		D	24		C	14	i.v.
5	2	21	i.v.		14				
6	1	14	i.v.	C	-	-	-		
7	1	14	i.v.	C	-	-	-		
8	1	14	i.v.	C	-	-	-		
9	3	14	i.v.	C	14	i.v.	C	10	
10	2	14	oral	?	14	i.v.	C		

3. ABT Welches Medikament Penicillinderivat P, Cephalosporin C, Doxycyclin D, Makrolid M	4. antibiotische Therapie in Tagen	4. ABT iv oder oral	4. ABT Welches Medikament Penicillinderivat P, Cephalosporin C, Doxycyclin D, Makrolid M	Besonderheiten
				-
				-
				-
C				ersten beiden als ein Zyklus gesehen war außer Haus, Eltern erinnern sich nicht
				-
				-
				-
D	28	oral	D	

Patient	NSAID ja nein	NSAID Dauer in Monaten	MTX ja nein	MTX Dauer in Monaten	Steroide ja nein	Steroide Dauer in Monaten	Steroidpuls Anzahl	Biologikum ja nein	Biologikum Dauer in Monaten	Azulfidine ja nein	Azulfidine Dauer in Monaten	IAS Anzahl
1	nein	0	nein	0	nein	0	0	nein	0	nein	0	0
2	nein	0	nein	0	nein	0		nein	0	nein	0	
3	nein	0	nein	0	nein	0		nein	0	nein	0	
4	ja	7	nein	0	nein	0	0	nein	0	nein	0	2
5	nein	0	nein	0	nein	0	0	nein	0	nein	0	0
6	nein	0	nein	0	nein	0		nein	0	nein	0	
7	ja	1	nein	0	nein	0		nein	0	nein	0	
8	nein	0	nein	0	nein	0		nein	0	nein	0	
9	ja	26	nein	0	nein	0		nein	0	ja	12	mehrfach
10	nein	0	nein	0	nein	0		nein	0	nein	0	

Patient	ANA Titer	ANA Muster	RF	Datum Laborwerte	Leuko- zyten	Granulo- zyten %	Lympho- zyten %	Mono- zyten %	Hb g/dl	Throm- bozyten /nl	BSG mm n.W.	IgG mg/dl	IgA mg/dl	IgM mg/dl
1				02.09.06	10890				14,0	468,0	5,0			
2				11.07.05	7730				12,5	338,0	6,0			
3				10.02.97	7800	61,4	24,4	6,8	13,2	244,0	13,0	1200,0	214,0	150,0
4	+ 1:80	s		08.10.03	5200	60,1	27,6	10,4	13,3	321,0		1170,0	135,0	65,0
5				13.08.07	6400				15,3	219,0				
6	-		-	09.07.97	5320	43,4	46,4	5,2	12,7	257,0	4,0	994,0	153,0	84,2
7	-			29.12.02	13320	91,0	4,0	3,0	14,2	386,0	28,0	835,0	231,0	120,0
8	-		-	22.07.97	4580	43,0	52,0	4,0	12,7	290,0	40,0	1400,0	178,0	222,0
9	-		-	29.10.97	4210	42,8	42,9	7,5	12,5	327,0	10,0	1620,0	235,0	134,0
10	+ 1:80	s	-	13.08.98	6320	59,5	34,4	3,7	13,0	306,0				

<i>Patient</i>	<i>Zellzahl im Liquor /µl</i>	<i>Eiweiß im Liquor mg/dl</i>	<i>Liquor IB IgM Bandenzahl</i>	<i>Liquor IB IgG Bandenzahl</i>
1	13	20,2	neg	neg
2	139	59,0	neg	neg
3	144	50,1	neg	neg
4	-	-	-	-
5	-	-	-	-
6	-	-	-	-
7	-	-	-	-
8	-	-	-	-
9	-	-	-	-
10	-	-	-	-

Patient	Anzahl der Serologien insgesamt	Datum der 1. Borrelienserologie	1. Borrelia Elisa IgM pos neg	1. Borrelia ELISA IgG pos neg	1. Borrelia WB IgM Bandenzahl spezifisch	1. Borrelia WB IgM Bandenzahl unspezifisch	1. Borrelia WB IgG Bandenzahl spezifisch	1. Borrelia WB IgG Bandenzahl unspezifisch
1	1	02.09.06	pos	neg	1	0	0	0
2	1	11.07.05	pos	neg	0	0	1	1
3	4	14.08.92	neg	Grenze				
4	3	26.08.03	pos	pos	1	0	3	7
5	2	05.06.07	pos	pos	1	2	5	2
6	2	07.07.97	neg	neg	0	0	2	1
7	1		pos	pos	0	0	4	1
8	1	21.07.97	neg	pos	0	0	3	3
9	7	29.08.97	Grenze	pos	1	2	3	4
10	3	23.07.98	neg	pos			pos	
Patient	Datum der 2. Borrelienserologie	2. Borrelia Elisa IgM pos neg	2. Borrelia ELISA IgG pos neg	2. Borrelia WB IgM Bandenzahl spezifisch	2. Borrelia WB IgM Bandenzahl unspezifisch	2. Borrelia WB IgG Bandenzahl spezifisch	2. Borrelia WB IgG Bandenzahl unspezifisch	Abstand Serologien in Monaten 1/2
1								
2								
3	04.11.1992	neg	pos	neg		neg		3
4	09.10.2003	pos	pos	1	0	4	8	2
5	13.08.2007	pos	pos					2
6	27.05.1998	neg	neg	0	0	2	1	10
7	-	-	-	-		-		-
8	-	-	-	-		-		-
9	06.10.1997	Grenze	pos	0	0	3	4	2
10	05.08.1998			0	0	3	2	1

Patient	Datum der 7. Borrelienserologie	7. Borrelia Elisa IgM pos neg	7. Borrelia ELISA IgG pos neg	7. Borrelia WB IgM Bandenzahl spezifisch	7. Borrelia WB IgM Bandenzahl unspezifisch	7. Borrelia WB IgG Bandenzahl spezifisch	7. Borrelia WB IgG Bandenzahl unspezifisch	Abstand Serologien in Monaten 6/7
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9		neg	pos	0	0	3	5	6
10								

Patient	Abstand der Erkrankung bis zur Umfrage im Juni 2008 (in Monaten)	FRAGE 1 Zeckenstich erinnerlich ja nein	wie häufig?	Zeitraum vor Erkrankung	FRAGE 2 ECM ja nein	beim letzten Stich? Ja nein	FRAGE 3 Fieber ja nein	Abgeschlagenheit	Müdigkeit	erhöhtes Schlafbedürfnis	Glieder-/Muskel-schmerzen	Kopfschmerz	Konzentrations-schwäche
1	21	ja	3-5	Wo-Mo	nein	-	nein	-	-	-	-	nein	-
2	36	ja	3-5	Wo-Mo	ja	ja	ja	ja	-	-	-	ja	-
3	190	nein	-	-	nein	-	nein	ja	-	-	-	nein	-
4	69	nein	-	-	?		nein	-	-	-	ja	nein	-
5	20	ja	3-5	>	nein	-	nein	-	-	-	ja	nein	-
6	161												
7	92	ja	>	Mo-J	nein	-	ja	ja	ja	ja	ja	ja	-
8	131												
9	134	ja	1	Mo-J	nein	-	nein	-	-	-	-	nein	-
10	120	ja	>	Mo-J	ja	nein	nein	ja	ja	ja	-	nein	ja

Patient	FRAGE 4 Arthralgie ja nein	Gelenke	FRAGE 5 Arthritis ja nein	Gelenke Hüfte H, Knie K, Sprunggelenk SG, Ellenbogen EB, Andere A	FRAGE 6 Fazialis- parese ja nein	FRAGE 7 Augen- entzündung	FRAGE 8 Hirnnerven- parese andere als VII	periphere Radikulitis	FRAGE 9 Remission ja nein
1	nein	-	nein	-	ja	-	nein	nein	ja
2	nein	-	nein	-	nein	-	nein	nein	ja
3	nein	-	nein	-	ja	-	nein	nein	ja
4	nein	-	ja	K	nein	-	nein	nein	ja
5	nein	-	ja	K	nein	-	nein	ja	ja
6									
7	nein	-	ja	K, SG, A	nein	-	nein	nein	ja
8									
9	nein	-	ja	K	nein	-	nein	nein	nein
10	nein	-	ja	K	nein	-	nein	nein	nein

Patient	FRAGEN 12-14 Restbefund Gesichtslähmung GL Arthritis At Arthralgie ASZ Kopfschmerzen KSZ, Lymphozytom L	Wenn At oder ASZ: Welches Gelenk?	Was? Schwellung Sw, Schmerz SZ, Bewegungs. B, Erguss E, Rötung R	Krankheits- dauer in Monaten	FRAGE 10 Fieber ja nein	Abge- schlagen- heit	Müdig- keit	erhöhtes Schlaf- bedürfnis	Glieder-/ Muskel- schmerzen	Kopf- schmerz	Konzen- trations- schwäche	FRAGE 15 Augenent- zündung ja nein
1	-	-	-	0,5	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	?	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	18	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-
6												
7	-	-	-	58	-	-	-	-	-	-	-	-
8												
9	ASZ	K	-	136	-	-	-	-	-	-	-	-
10	At, KSZ	K	E	122	-	ja	ja	ja	-	ja	-	-

Patient	FRAGE 16 erneute Behandlung ja nein	erneute antibiotische Behandlung	Schmerz- mittel	Kortison- präparat	Andere Medikamente	Kranken- gymnastik
1	nein	-	-	-	-	-
2	nein	-	-	-	-	-
3	nein	-	-	-	-	-
4	ja	ja, 4 Wochen, oral	ja, Diclofenac, 2 Monate	-	-	-
5	ja	-	-	-	-	ja
6						
7	nein	-	-	-	-	-
8						
9	nein	-	-	-	-	-
10	ja	-	2 Wo	-	-	ja

Patient	CHAQ-Score 1	VAS Schmerz 1	VAS Gesamt 1	CHAQ-Score 2	VAS Schmerz 2	VAS Gesamt 2
1	0	9	10	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0
3	1,25			0,5		
4	0			0		
5	0	0	0	0	0	0
6						
7	0,875	56	27	0	0	0
8						
9	0	0	0	0	6	6
10	1,25	36	54	0,375	23	30

