

Der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen
eingereicht von Prof. Dr. med. Hans-Iko Huppertz

Prognose pädiatrischer Patienten nach Neuroborreliose

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Konrad Brennauer

aus

Waal

Göttingen 2007

Diese Arbeit wurde erstellt an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg im Zeitraum von 1996-1999 unter Leitung von Herrn Professor Dr. med. H.-I. Huppertz, jetziger Direktor des Zentrums für Kinderheilkunde und Jugendmedizin des Klinikums Bremen-Mitte, akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Göttingen.

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H.-I. Huppertz

II. Berichterstatter/in:

III. Berichterstatter/in:

Tag der mündlichen Prüfung:

Inhaltsverzeichnis:

1	Einleitung	7
1.1	Die Lyme-Borreliose	7
1.1.1	Der geschichtliche Hintergrund	7
1.1.2	Epidemiologie	8
1.1.3	Die klinischen Manifestationen	8
1.1.4	Pathophysiologische Erkenntnisse über die Ursache protrazierter oder chronischer Krankheitsverläufe	10
1.1.5	Die Neuroborreliose	11
1.1.6	Diagnostik der Lyme-Borreliose	12
1.1.7	Therapie der Lyme-Borreliose	13
1.1.8	Prognose der Neuroborreliose, insbesondere im Kindesalter	14
1.2	Fragestellung der vorliegenden Untersuchung	17
2	Patienten, Material, Methoden	18
2.1	Die Struktur der Studie	18
2.2	Patienten	18
2.3	Einschlußkriterien	19
2.4	Erhebung der retrospektiven Daten über Verlauf der akuten Erkrankung	19
2.5	Die Nachuntersuchung	19
2.5.1	Die Anamnese	19
2.5.2	Die klinische Untersuchung	20
2.5.3	Durchgeführte apparative Diagnostik	20
2.5.4	Die augenärztliche Untersuchung	20
2.5.5	Die laborchemische Diagnostik	21
2.5.6	Die serologische Diagnostik	21
2.6	Der Vergleich archivierter Serumproben mit Serum der Nachuntersuchung mittels Immunoblot im Parallelansatz	22
2.6.1	Die Patientenproben	22
2.6.2	Der Versuchsablauf	22
2.6.3	Die Auswertung der Immunoblotergebnisse	22
2.7	Statistik	23
3	Ergebnisse	24

3.1	Epidemiologische Daten	24
3.1.1	Alter und Geschlecht	24
3.1.2	Wohnort	24
3.1.3	Körperlänge, Körpergewicht, Kopfumfang bei Aufnahme in die Klinik.....	25
3.2	Retrospektive Ergebnisse der initialen Erkrankungsphase.....	26
3.2.1	Präklinische Angaben	26
3.2.1.1	Beginn der Erkrankung	26
3.2.1.2	Exposition.....	28
3.2.2	Frühe Hautmanifestationen	30
3.2.3	Das klinische Krankheitsbild bei Aufnahme in die stationäre Einrichtung.....	31
3.2.4	Hämodiagnostik bei stationärer Aufnahme.....	35
3.2.5	Liquordiagnostik.....	35
3.2.6	Technische Diagnostik.....	36
3.2.7	Ergebnisse der serologischen Untersuchungen und der Polymerasekettenreaktion.....	37
3.2.8	Therapie und Therapieverlauf.....	37
3.3	Ergebnisse der Nachuntersuchung	40
3.3.1	Zeitpunkt der Nachuntersuchung.....	40
3.3.2	Ergebnisse der Auswertung des strukturierten Fragebogens und Angaben der Patienten in der offenen Anamnese.....	40
3.3.2.1	Unspezifische Symptome und Hautsymptome	40
3.3.2.2	Symptome am Bewegungsapparat.....	41
3.3.2.3	Kopfschmerzen, Nackensteife, Lichtscheu und Übelkeit.....	41
3.3.2.4	Neurologische Symptome	43
3.3.2.5	Fragen nach sozialer Integration und schulischer /beruflicher Entwicklung	43
3.3.2.6	Augensymptome	45
3.3.2.7	Weitere Beschwerden, Krankheiten, Operationen.....	45
3.3.2.8	Der Zusatzteil des Fragebogens	46
3.3.3	Ergebnisse der körperlichen Untersuchung	46
3.3.4	Ergebnisse der augenärztlichen Untersuchung.....	48
3.3.5	Ergebnisse aus Elektro- und Phonokardiogramm	48
3.3.6	Ergebnisse aus der laborchemischen Diagnostik.....	49
3.3.6.1	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit	49
3.3.6.2	C-reaktives Protein.....	49
3.3.6.3	Blutbild.....	49
3.3.6.4	Enzymaktivitäten und Substrate.....	50
3.3.7	Immunglobuline quantitativ	50
3.3.8	Ergebnisse der serologischen Diagnostik	50
3.3.9	Statistische Korrelationen	55
3.3.9.1	Ergebnisse statistischer Untersuchungen zwischen klinischen Variablen der Nachuntersuchung und dem serologischen Ergebnis	55
3.3.9.1.1	Unspezifische Beschwerden und serologisches Ergebnis.....	55

3.3.9.1.2	Beschwerden am Bewegungsapparat und serologisches Ergebnis	55
3.3.9.1.3	Kopfschmerzen und serologisches Ergebnis	55
3.3.9.1.4	Konzentrationsfähigkeit sowie sportliche Belastbarkeit und serologisches Ergebnis	55
3.3.9.1.5	Augenprobleme und serologisches Ergebnis.....	56
3.3.9.2	Ergebnisse statistischer Untersuchungen zwischen Variablen der Nachuntersuchung und retrospektiven Daten der initialen Erkrankung.....	56
3.3.9.2.1	Körpermaße im Vergleich zwischen Nachuntersuchung und Beginn der Neuroborreliose	56
3.3.9.2.2	Dauer von Symptombeginn bis zum Zeitpunkt der antibiotischen Therapie.....	57
3.3.9.2.2.1	Korrelation mit dem serologischen Ergebnis bei der Nachuntersuchung.....	57
3.3.9.2.2.2	Korrelation mit Symptomen und Beschwerden bei der Nachuntersuchung	57
3.3.9.2.3	Art der antibiotischen Therapie	57
3.3.9.2.4	Höhe der Liquorzellzahl bei akuter Erkrankung	58
3.3.9.2.5	Alter bei Erkrankungsbeginn	58
3.3.9.2.6	Krankheitsbild bei initialer Erkrankung	58
3.3.9.2.7	Autochthone Immunglobulin-Synthese im Liquor.....	58
3.4	Ergebnisse aus der serologischen Verlaufsuntersuchung mittels Immunoblot im Parallelansatz	59
3.4.1	Zeitpunkt der Abnahme der Archivproben.....	59
3.4.2	Aufgetretene Banden und deren Häufigkeiten	59
3.4.3	Median, Minima und Maxima der Anzahl Banden pro Blot	62
3.4.4	Ergebnisse der Liquorproben	62
3.4.5	Zeitlicher Verlauf.....	62
4	Diskussion	67
4.1	Daten des Kollektivs	67
4.2	Retrospektive Ergebnisse	69
4.2.1	Epidemiologische Ergebnisse.....	69
4.2.2	Das klinische Bild.....	69
4.2.3	Laborchemische und technische Ergebnisse	70
4.2.4	Therapie.....	71
4.3	Ergebnisse der Nachuntersuchung	72
4.3.1	Anamnese.....	72
4.3.2	Befunde.....	73
4.3.2.1	Körperbefunde.....	73
4.3.2.2	Augenärztliche Befunde	73
4.3.2.3	Elektrokardiografische Befunde	74
4.3.2.4	Laborchemische Ergebnisse und Blutbild.....	75
4.3.2.5	Serologische Ergebnisse	75

4.3.2.6	Zusammenfassung der spezifischen Beschwerden und Befunde.....	76
4.3.3	Statistische Korrelationen	77
4.4	Ergebnisse aus der serologischen Verlaufsuntersuchung	79
5	Zusammenfassung	81
6	Literaturverzeichnis	85
7	Anhang	93
7.1	Abkürzungen	93
7.2	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	94
7.2.1	Abbildungen	94
7.2.2	Tabellen	95
7.3	Der strukturierte Fragebogen	97
7.4	Das Formblatt für den behandelnden Augenarzt	105

1 Einleitung

1.1 Die Lyme-Borreliose

1.1.1 Der geschichtliche Hintergrund

Bis 1883 reicht die erste Beschreibung eines Krankheitsbildes der Lyme-Borreliose, der *Acrodermatitis chronica atrophicans*, durch A. Buchwaldt zurück. Seitdem bis zur ätiologischen Klärung der Erkrankung fast hundert Jahre später wurden die klinischen Bilder der Lyme-Borreliose *Acrodermatitis chronica atrophicans* (Buchwaldt 1883, sowie Herxheimer und Hartmann 1902), *Erythema chronicum migrans* (Afzelius 1910), *Lymphadenosis cutis benigna* (Bärfverstedt 1943) und *Lymphozytäre Meningoradikulitis* (Bannwarth 1941) als eigenständige nosologische Einheiten beschrieben.

Bereits früh war die Verbindung zwischen dermatologischen und neurologischen Symptomen bekannt (Hellerström 1930), ebenso die Assoziation mit Zeckenstichen (Garin und Bujadoux 1922) und ein therapeutisches Ansprechen auf Penicillin (Svartz 1946). 1954 zeigten Götz bei *Acrodermatitis chronica atrophicans* und 1955 Binder et al. bei *Erythema migrans* die Übertragbarkeit durch Verpflanzung von Hautbiopsien.

Diese Zusammenhänge führten zur Vermutung, daß es sich bei den oben genannten Krankheitsbildern um „Durch Arthropoden übertragene Infektionen der Haut und des Nervensystems“ (Schaltenbrand 1966) handelt.

Grüneberg hatte bereits 1952 bei Patienten mit *Acrodermatitis chronica atrophicans* eine positive „Pallida-Reaktion gegen Spirochäteneiweiß“ beobachtet, und, da das Krankheitsbild von der Syphilis klinisch abgegrenzt war, auf eine „Spirochätose anderer Art“ geschlossen.

Auf eine Elterninitiative hin wurde der Rheumatologe Allen C. Steere auf eine regionale Häufung von Oligoarthritis in der Umgebung der US-amerikanischen Kleinstadt Lyme aufmerksam und beschrieb 1977 die von da an „Lyme-Arthritis“, bzw. „Lyme Disease“ genannte Erkrankung sowie ihre Assoziation mit einem vorausgegangenen Zeckenstich und einem *Erythema migrans* (Steere et al. 1977).

Nachdem längere Zeit Arboviren als infektiöses Agens vermutet worden waren (Schaltenbrand 1966, sowie Müller und Schaltenbrand 1975), konnte schließlich Willy Burgdorfer (Burgdorfer et al. 1982) in den USA die nach ihm benannten Spirochäten aus den Speicheldrüsen von *Ixodes dammini* isolieren und gleichzeitig mittels Immunfluoreszenz Antikörper im Serum von Patienten mit „Lyme Disease“ gegen diese Spirochäten nachweisen.

In Europa erfolgte die erstmalige Isolierung der Spirochäten aus *Ixodes ricinus* 1984 durch Ackermann (Ackermann et al. 1984).

1.1.2 Epidemiologie

Die Lyme-Borreliose wird durch die Spirochäte *Borrelia burgdorferi* ausgelöst, die im Mitteldarm von Zecken der Gattung *Ixodes ricinus* lebt. Diese Zecken durchlaufen ein Larven-, ein Nymphen-, und ein Erwachsenenstadium, in welchem sie jeweils eine Blutmahlzeit benötigen. Der Vermehrungszyklus von *Borrelia burgdorferi* verläuft von infizierten Kleinnagern auf Larven oder Nymphen, die ihrerseits wiederum Kleinnager oder - insbesondere als erwachsene Zecken - große Wildtiere, vor allem Rehwild infizieren (Steere 2001). Die Infektionsraten sind regional unterschiedlich und hängen von den Lebensbedingungen für den Vektor *Ixodes ricinus*, aber auch von den Lebensbedingungen der Wirte ab. So wird beispielsweise in der starken Vermehrung von Rehwild im Nordosten der USA in der 2. Hälfte des 20. Jahrhunderts ein wesentlicher Faktor für das Epidemie-artige Auftreten der Lyme-Borreliose gesehen (Shapiro und Gerber 2000). Möglicherweise ist das Infektionsrisiko infolge sich verändernder Bedingungen nicht statisch: So ergab eine Untersuchung von Zecken auf Infektion mit *Borrelia-burgdorferi*-Spezies im Siebengebirge in der Nähe Bonns deutlich höhere Infektionsraten als dieselbe Untersuchung in dieser Region zehn Jahre zuvor ergeben hatte (Kampen et al. 2004).

Lyme-Borreliose ist die häufigste Vektor-übertragene Erkrankung in den gemäßigten Zonen der nördlichen Hemisphäre. Sie tritt in allen Ländern Europas auf und ist in ganz Deutschland endemisch. Während frühere Schätzungen der Inzidenz der Lyme-Borreliose beispielsweise in Niedersachsen von 22 Fällen pro 100.000 Einwohner ausgingen (Horst 1990), so ergab eine prospektive, Bevölkerungs-bezogene Studie in Stadt und Landkreis Würzburg in Unterfranken eine jährliche Inzidenz von 111 Fällen pro 100.000 Einwohnern (Huppertz et al. 1999a), womit die Lyme-Borreliose eine der häufigsten bakteriellen Infektionskrankheiten ist. Die Autoren vermuten aufgrund von Berichten über Infektionsraten bei Zecken und früheren Studien zur Lyme-Borreliose, daß dies die Situation in ganz Deutschland widerspiegelt, einschließlich der urbanen Zentren Berlins und Münchens. Ähnliche Inzidenzraten wurden aufgrund einer vergleichbaren Studie für Südschweden berichtet (Berglund et al. 1995) und auch in den USA, wo Lyme-Borreliose meldepflichtig ist, werden die Inzidenzraten in einigen Regionen Neuenglands, die als hochendemisch gelten, mit vergleichbaren Werten angegeben (Centers for Disease Control and Prevention 1997).

Kinder haben ein höheres Infektionsrisiko und sind häufiger von anderen oder zusätzlichen Manifestationen als Erythema migrans betroffen (Huppertz et al. 1999a, sowie Berglund et al. 1995).

1.1.3 Die klinischen Manifestationen

Die Lyme-Borreliose ist gekennzeichnet durch ein Spektrum unterschiedlicher klinischer Manifestationen und Verläufe, die in Europa teils schon vor längerer Zeit beschrieben worden waren, deren gemeinsame Ätiologie jedoch erst durch die Entdeckung der Spirochäten in Speicheldrüsen von Zecken der Spezies *Ixodes dammini* durch Willy Burgdorfer im Jahr 1982 erklärt werden konnte.

Die klinischen Manifestationen können eine Reihe unterschiedlicher Organsysteme betreffen. Dabei wird zwischen frühen und späten Manifestationen unterschieden. Abgesehen vom Erythema migrans,

welches einer späten Manifestation vorausgehen kann, aber nicht muß, zeigen die meisten Patienten nur Symptome an einem Organsystem (Huppertz und Krause 2003). Tabelle 1 stellt die unterschiedlichen klinischen Manifestationen der Lyme-Borreliose dar.

Die unterschiedlichen Organmanifestationen werden dadurch erklärt, daß das auslösende Bakterium *Borrelia burgdorferi sensu lato* genetisch sehr heterogen ist und in mindestens 10 verschiedene Spezies unterteilt werden kann, von denen nur drei sicher humanpathogen sind. Diese scheinen bevorzugt bestimmte Organsysteme zu befallen, im Sinne eines Organtropismus: So wird *Borrelia afzelii* mit der Acrodermatitis chronica atrophicans assoziiert, *Borrelia garinii* mit der Neuroborreliose und *Borrelia burgdorferi sensu stricto* mit der Lyme-Arthritis, die aber offensichtlich von allen 3 Spezies hervorgerufen werden kann (Eiffert et al. 1998, Wang G. et al. 1999, Lünemann et al. 2001). Während in Nordamerika nur *Borrelia burgdorferi sensu stricto* beheimatet ist, werden in Europa alle humanpathogenen Borrelien-Stämme vorgefunden. Dies erkläre die Unterschiede im klinischen Bild der Lyme-Borreliose zwischen Nordamerika und Europa (Steere 2001).

Tabelle 1 : Klinische Manifestationen der Lyme-Borreliose (nach Huppertz und Krause 2003)

<i>Organ</i>	<i>Frühe Manifestation</i>	<i>Späte Manifestation</i>
Haut	Erythema migrans, Borrelienlymphozytom	Acrodermatitis chronica atrophicans
Nervensystem	Lymphozytäre Meningitis mit/ohne Hirnnervenlähmung, Polyradikuloneuritis	Chronische Enzephalomyelitis, zerebrale Vaskulitis
Bewegungsapparat	Arthralgien	Arthritis, Myositis
Andere	Karditis, „Sommergrippe“	Uveitis, Keratitis

In mindestens 77% der Fälle stellt ein *Erythema migrans* die einzige Manifestation der Lyme-Borreliose in Europa dar. Es tritt Tage bis Wochen nach einem Zeckenstich an der Stelle des Zeckenstiches auf und ist charakterisiert als ein sich zentrifugal ausbreitendes Erythem, das im Verlauf zentral abblaßt. Es juckt nicht, und kann von Allgemeinsymptomen wie Abgeschlagenheit, Fieber und Lymphknotenschwellung begleitet sein. Die genannten Allgemeinsymptome können auch die einzigen Symptome sein. Bei nordamerikanischen Patienten soll das Erythema migrans weniger lokalisiert und von stärkeren Entzündungszeichen begleitet sein als bei Europäischen (Steere 2001). In einer US-amerikanischen Studie konnte bei 20 von 42 Patienten mit solitärem oder multiplem Erythema migrans *Borrelia burgdorferi* aus einer Plasmaprobe angezüchtet werden (Wormser et al. 2000).

Das *Borrelienlymphozytom*, früher *Lymphadenosis cutis benigna* bezeichnet, tritt als livide Schwellung insbesondere an Ohrläppchen, Mammille, oder Skrotum auf. Es wird nur in Europa beschrieben und Kinder sind signifikant häufiger betroffen (Huppertz et al. 1999a, Berglund et al. 1995).

In den USA wird in bis 5% der Fälle von einer Karditis berichtet (Steere 2001), in Europa hingegen ergaben sich Huppertz et al. (1999a) zufolge eine Inzidenz von unter 1% (ebenso: Berglund et al.

1995). Diese manifestiert sich meist in Form wechselnder atrioventrikulärer Überleitungsstörungen, selten als Perimyokarditis mit mäßiger ventrikulärer Dysfunktion.

Die *Acrodermatitis chronica atrophicans* stellt die späte Manifestation der Lyme-Borreliose an der Haut dar, ist mit *Borrelia afzelii* assoziiert und geht einher mit langsam progressiven, livide gefärbten und atrophen Hautveränderungen insbesondere an Licht-exponierter akraler Haut. Sie ist im Kindesalter eine ausgesprochene Rarität.

Die häufigste späte Manifestation der Lyme-Borreliose stellt die *Lyme-Arthritis* dar. Diese scheint ebenfalls bei Kindern häufiger aufzutreten (Huppertz et al. 1999a). Meist kommt es zum Befall des Kniegelenkes, häufig als Monarthritis, während eine Polyarthritis selten ist. Der Verlauf ist häufig episodisch, die Arthritis kann jedoch chronisch werden (Huppertz und Karch 1991). Bei jüngeren Kindern (unter 10 Jahren) ist die Wahrscheinlichkeit für einen chronischen oder langwierigen Verlauf geringer, jüngere Kinder haben eher Fieber am Beginn der Erkrankung, sprechen schneller auf antibiotische Behandlung an und haben niedrigere Antikörper-Titer gegen *Borrelia burgdorferi* (Bentas et al. 2000).

1.1.4 Pathophysiologische Erkenntnisse über die Ursache protrahierter oder chronischer Krankheitsverläufe

Die Beobachtung der Antibiotika-refraktären Lyme-Arthritis bei 10-20% der Patienten (Bentas et al. 2000) war und ist Anlaß für intensive Forschung zur Pathogenese dieses Krankheitsbildes zwischen Infektionskrankheit und (auto-)immunpathologischem Geschehen. Während die sogenannte „späte Manifestation“ an der Haut mit kultivierbaren Borrelien assoziiert ist (Götz 1954), gelingt die Anzüchtung von Borrelien aus Gelenkmaterial fast nie (Huppertz und Krause 2003).

Für die Hypothese einer persistierenden Infektion spricht allerdings der Nachweis von Borrelien-DNA in Synovia oder Synovialmembran (Priem et al. 1998) und das überwiegend gute Ansprechen auf antibiotische Therapie (Bentas et al. 2000). Diese Nachweise verschwinden nach antibiotischer Therapie, während die Arthritis bei der refraktären Form fortbesteht (Huppertz und Krause 2003).

Auch bei der seltenen, späten neurologischen Manifestation wird von einer chronisch-persistierenden Infektion ausgegangen (Roberts et al. 1998, sowie Wilke et al. 2000), welche zumeist gut auf antibiotische Therapie anspricht (Oschmann et al. 1998).

Jedoch wird insbesondere in den USA von einem milden neuropsychologischen Syndrom berichtet, das Lyme-Enzephalopathie oder auch Post-Lyme-Borreliose-Syndrom genannt wurde, und sich in gering ausgeprägten kognitiven Störungen, insbesondere Gedächtnisstörungen, manifestieren sollte (Steere 2001). Dabei sind keine Entzündungszeichen im Liquor cerebrospinalis nachweisbar, jedoch gehäuft intrathekale Produktion von Antikörpern (Logigian et al. 1990). Einige dieser Patienten erfüllen auch die Kriterien eines Fibromyalgie-Syndromes (Huppertz und Krause 2003). Diese Beschwerden sprechen nicht auf antibiotische Therapie an (Klempner et al. 2001), jedoch ist das Risiko, einen solchen Verlauf zu nehmen, gering und mit exogenen Faktoren wie einem späten Behandlungsbeginn assoziiert (Huppertz und Krause 2003).

Verschiedene molekulare Mechanismen, wie eine Antigen-Drift (Malawista et al. 2000), die Adhäsionsfähigkeit an ubiquitäre Proteine des Wirtes (Shapiro und Gerber 2000, Steere et al. 2001), sowie das fakultativ intrazelluläre Überleben der Borrelien in bestimmten Körperzellen (Girschick et al. 1996), könnten Mechanismen sein, die eine persistierende Infektion begünstigen.

Der Nachweis partieller Übereinstimmung zwischen dem immundominanten Epitop eines wichtigen Proteins der Borrelien-Zelloberfläche und einem Leukozytenfunktionsantigen, welche sich auch funktionell nachweisen ließ, führte zur Autoimmunhypothese der chronischen Lyme-Arthritis (Gross et al. 1998, Steere et al. 2001, Trollmo et al. 2001), die chronische, Antibiotika-resistente Verläufe mit erklären soll. Allerdings sind offenbar Kreuzreaktionen zwischen mikrobiellen Antigenen und humanen Epitopen häufig (Hemmer et al. 1999, Kamradt 2002), führen aber nur selten zu Autoimmunreaktionen, so daß diese Hypothese Huppertz und Krause (2003) zufolge die Zusammenhänge möglicherweise nur vereinfacht wiedergibt.

Diese Untersuchungen wurden in Nordamerika durchgeführt. Dort wurde auch eine Assoziation bei Patienten mit Antibiotika-refraktärer Lyme-Arthritis mit dem HLA-Klasse-II-Antigen DRB*0401 nachgewiesen (Steere et al. 2003), die bei europäischen Patienten jedoch nicht gefunden wurde.

Schließlich werden auch Hypersensitivitätsreaktionen auf schwer abbaubare Borrelien-Antigene, beispielsweise in bradytrophen Geweben, als weiterer Immunpathomechanismus diskutiert. Insgesamt ist die Kenntnis über die Pathogenese persistierender Beschwerden oder von Spätfolgen bei der Lyme-Borreliose noch lückenhaft (Huppertz und Krause 2003).

1.1.5 Die Neuroborreliose

Die Neuroborreliose scheint im Kindesalter häufiger aufzutreten (Huppertz et al. 1999a sowie Berglund et al. 1995). Auch das klinische Erscheinungsbild ist bei Kindern unterschiedlich: Einer Studie von Christen et al. (1993) zufolge ist die häufigste Manifestation im Kindesalter die akute Fazialisparese (55% mit meist subklinischer, lymphozytärer Meningitis), gefolgt von lymphozytärer Meningitis (27%), während Radikuloneuritis (Bannwarth-Syndrom) nur selten (3,6%) auftritt. Daneben wurden einzelne Fälle von anhaltenden Kopfschmerzen, Meningoenzephalitis, Guillain-Barré-Syndrom, N. abducens- und N. oculomotorius-Paresen, monosymptomatische Ptose, Pseudotumor cerebri, akute transverse Myelitis und akute Ataxie beobachtet. Christen führt das Vorwiegen der Fazialisparese auf die Lokalisation der Zeckenstiche zurück, die bei Kindern häufig im Hals- / Kopfbereich lag.

In einer vergleichbaren Studie zur Neuroborreliose bei Erwachsenen in den Regionen Würzburg und Gießen waren radikuläre Schmerzen häufigstes Symptom, am häufigsten *erstes* Symptom und eine Meningoradikulitis mit 75% häufigste Manifestation. Die radikulären Schmerzen hielten in ¼ der Fälle noch bei Entlassung aus der stationären Einrichtung an, trotz Besserung der objektiven Parameter der Entzündung und der übrigen Symptome (Oschmann et al. 1998). Eine lymphozytäre Meningitis trat nur in 4% als alleinige Manifestation auf, diese Patienten waren deutlich jünger. Seltener waren Meningomyelitis und -enzephalitis, cerebrovaskuläre Neuroborreliose und Mono-/Polyneuritis. Als

späte Manifestation, welche selten bei unbehandelten Patienten auftritt, wurden chronisch-progressive Enzephalomyelitis und chronische Polyneuritis beschrieben.

Liquordruckerhöhung mit Stauungspapillen infolge einer Borrelienmeningitis bei Kindern ist bereits seit längerem beschrieben (Christen et al. 1993, Mühlendahl 1988, sowie Raucher et al. 1985) und als „Pseudotumor cerebri“ bezeichnet worden.

Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen wurde in 95% der Fälle eine lymphozytäre Liquorpleozytose beobachtet, weitere Befunde waren eine intrathekale Antikörperproduktion.

Diese Daten belegen, daß es alterstypische Reaktionsweisen auf eine Infektion mit *Borrelia burgdorferi* gibt.

1.1.6 Diagnostik der Lyme-Borreliose

Die Diagnose einer Lyme-Borreliose kann klinisch gestellt werden, wenn das pathognomonische Erythema migrans auftritt. Serologische Tests fallen zu diesem Zeitpunkt meist noch negativ aus.

Des Weiteren kann die Diagnose gestellt werden, wenn eine typische, objektive, klinische Manifestation durch ein positives serologisches Ergebnis bestätigt wird. Dafür wird der in der Regel sensitivere Enzymimmunoassay als Suchtest verwendet, bei positivem Ergebnis wird ein Bestätigungstest - der Immunoblot - gefordert, um falsch positive Ergebnisse, die durch kreuzreagierende Antigene, beispielsweise durch das ubiquitär vorkommende Flagellin hervorgerufen werden, auszuschließen (Dressler et al. 1993). Für wissenschaftliche und epidemiologische Zwecke werden zumeist beide Tests gefordert (Centers for Disease Control and Prevention 1995).

Für die Diagnose der Neuroborreliose ist meist eine lymphozytäre Pleozytose im Liquor erforderlich. Ausnahmen sind der Nachweis einer spezifischen Antikörperproduktion gegen *Borrelia burgdorferi* im Liquor, oder im Falle von Neuritiden der Nachweis der Erkrankung durch Erythema migrans (zeitlich und räumlich nah) oder von Acrodermatitis chronica atrophicans im Bereich der betroffenen Nerven. Für die Diagnose einer späten Borrelien-Enzephalitis wird der Nachweis einer spezifischen, intrathekalen Antikörperproduktion gefordert (Smith et al. 1998, sowie Centers for Disease Control and Prevention 1990).

Neben den indirekten serologischen Methoden des Nachweises stehen die direkten Nachweismethoden kulturelle Anzucht, Gewebefärbung mit Silbersalzen oder monoklonalen Antikörpern und die Polymerasekettenreaktion zur Verfügung.

Die kulturelle Anzucht erfolgt auf Barbour-Stoenner-Kelly-Medium und dauert aufgrund der langen Generationszeit von *Borrelia burgdorferi* mehrere Wochen. Verwendet werden können hierzu Hautbiopsien (aus Acrodermatitis chronica atrophicans oder Erythema migrans), Liquor und Plasma. Die Sensitivität ist allerdings insbesondere nach längerem Verlauf der Erkrankung gering (Huppertz und Sticht-Groh 1989 sowie Wormser et al. 2000).

Die Gewebefärbung ist nur in Hautbiopsien aus Erythema migrans erfolgreich (Nowakowski et al. 2001).

Die Polymerasekettenreaktion auf borreliale DNA-Sequenzen in Liquor und Synovialflüssigkeit wird derzeit als eingeschränkt anwendbare Methode angesehen aufgrund ungenügender Sensitivität (vgl.

Christen et al. 1995, sowie Huppertz et al 1993) und unsicherer Spezifität, da diese offensichtlich sehr abhängig von der Erfahrung des jeweiligen Labors ist (Huppertz und Krause 2003). Der Lymphozytenproliferations-Assay erbrachte für die klinische Routine bei hohem Aufwand keinen relevanten Informationsgewinn (Huppertz et al. 1996).

1.1.7 Therapie der Lyme-Borreliose

Derzeit werden folgende antibiotische Regime empfohlen (Smith et al. 1998 (EUCALB), Hobusch et al. 1999, Steere 2001, Huppertz und Krause 2003):

Dosierung für Erwachsene:

- Erythema migrans: orale Therapie über 14 (-21) Tage mit
Doxicyclin 2x100mg/Tag (nicht: Schwangere und Kinder unter 9 Jahren)
oder: Amoxicillin 3x250mg/Tag
oder: Cefuroxim-axetil 2x500mg/Tag
- Lymphozytom, Acrodermatitis chronica atrophicans:
Orale Therapie wie Erythema migrans, jedoch über 30 Tage
Oder: parenterale Therapie wie Neuroborreliose über 14 Tage
- Neuroborreliose: immer parenteral für 14-28 Tage (nach Hobusch et al. 1999) mit
Ceftriaxon 1x2g/ Tag i.v.
oder: Cefotaxim 3x2g/Tag i.v.
oder: Penicillin G 6x3.3 Mio. Einheiten/Tag i.v. (Steere 2001- wird laut Huppertz und Krause (2003) in Deutschland nicht mehr empfohlen)
- Lyme-Arthritis: parenteral wie Neuroborreliose über 14-28 Tage, oral wie Erythema migrans, jedoch für 30-60 Tage

Für Kinder unter 9 Jahren und Schwangere sollte auf Doxicyclin verzichtet werden.

Altersgerechte Dosierung für Kinder:

Amoxicillin 50mg/kg Körpergewicht/Tag in 3 Einzeldosen
Cefuroxim-axetil 20mg/kg Körpergewicht/Tag in 2 Einzeldosen
Ceftriaxon 50(-75)mg/kg Körpergewicht/Tag i.v. (max. 2g/Tag, 50mg/kg Körpergewicht ist ausreichend und vermindert das Risiko biliärer Komplikationen nach Huppertz (2001))
Cefotaxim 150mg/kg Körpergewicht/Tag i.v. (max. 6g/Tag) in 3 Einzeldosen

Penicillin G 500.000IE/kg/Tag (max. 10Mio. Einheiten/Tag) in 4-6 Einzeldosen/Tag i.v.

Orale Reservemedikation für Kinder (nach Huppertz und Krause 2003 - insbesondere für Lyme-Arthritis):

Roxythromycin 10mg/kg Körpergewicht/ Tag oral in 2 Einzeldosen
plus

Cotrimoxazol 6mg/kg Körpergewicht/ Tag oral in 2 Einzeldosen.

1.1.8 Prognose der Neuroborreliose, insbesondere im Kindesalter

Seit der Entdeckung der Spirochäten-Ätiologie ist eine große Zahl an Fallberichten ungewöhnlicher Manifestationen und Verläufe publiziert worden: Ackermann et al. haben 1988 eine Fallsammlung meist schwerer chronischer neurologischer Manifestationen der Lyme-Borreliose vorgelegt, die infolge eines langen Intervalls von bis zu 12 Jahren am ehesten den Verlauf der unbehandelten Neuroborreliose widerspiegeln dürfte. Szer et al. (1991) haben in den USA eine Gruppe von anfänglich unbehandelten Kindern mit Lyme-Arthritis nachuntersucht und neben lange rezidivierender Arthritis je zwei Fälle von Keratitis und Enzephalopathie nachgewiesen. Weitere, meist europäische Autoren legten Fallberichte mit chronischen und teils schweren neurologischen Verläufen vor (Krüger et al. 1989, Krüger et al. 1991, Benke et al. 1995, Oschmann et al. 1998, Wilke et al. 2000). Darüber hinaus haben Berichte über häufiges Auftreten von Arthralgien und Erschöpfungszuständen nach Abklingen objektiver Parameter der Entzündung und Infektion zur Postulierung eines „postinfektiösen Syndromes“ geführt (Asch et al. 1994), das Überschneidungen mit dem Fibromyalgiesyndrom bei einigen Patienten zeigt (Huppertz und Krause 2003).

Seit den 90er Jahren haben eine Reihe von Arbeitsgruppen Untersuchungen zur Langzeit-Prognose der behandelten Lyme-Borreliose unternommen. Jedoch gibt es nur wenige Bevölkerungs-bezogene Studien, welche die Prognose der Neuroborreliose einschätzen läßt:

In den USA haben Shadick et al. (1994, 1999) zwei Bevölkerungs-bezogene Studien aus begrenzten, fokalen Endemiegebieten (Ipswich, Massachusetts und Nantucket Island) vorgelegt. In der ersten wurden 38 erwachsene Personen, die eine Lyme-Borreliose in den zurückliegenden 12 Jahren durchgemacht hatten und alle antibiotisch behandelt worden waren, mit 43 Kontrollpersonen, die keine Lyme-Borreliose hatten, verglichen anhand einer standardisierten umfangreichen körperlichen Untersuchung durch einen verblindeten Untersucher, sowie anhand serologischer Untersuchungen auf Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi*, schließlich anhand von Fragebögen zur Selbsteinschätzung der eigenen Gesundheit und umfangreicher neuropsychologischer Tests. Die Untersuchung ergab an subjektiven Beschwerden signifikant mehr Arthralgien, Parästhesien, Konzentrationsstörungen und Erschöpfung, aber auch signifikant mehr geschwollene, bzw. schmerzhaft eingeschränkte Gelenke und ein signifikant schlechteres Abschneiden in Tests des Sprachgedächtnisses als bei den Kontrollpersonen. Dabei hatten 13 der 38 Patienten mit Lyme-Borreliose Spätfolgen, von

rezidivierenden Arthralgien über Parästhesien, Gedächtnis- und Konzentrationsprobleme bis hin zu progressiver supranukleärer Parese eines 76jährigen Patienten, bei dem post mortem Borrelien im Gehirn mittels Silberfärbung nachgewiesen werden konnten.

Dieselbe Arbeitsgruppe veröffentlichte 1999 eine vergleichbare Studie, die von dem geografisch begrenzten Endemiegebiet Nantucket Island ausgeht und 186 erwachsene Bewohner mit durchgemachter und meist behandelter Lyme-Borreliose mit 167 erwachsenen Bewohnern ohne Borreliose vergleicht. Die Patienten mit Lyme-Borreliose gaben signifikant mehr subjektive Beschwerden wie Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen, Gedächtnisprobleme an und fühlten sich mehr eingeschränkt. Bei der körperlichen Untersuchung und in neurokognitiven Tests ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, so daß die Autoren insgesamt eine günstige Prognose vermuten bei allerdings möglichen funktionellen Einschränkungen. In beiden Studien war ein längeres Intervall zwischen Krankheitsbeginn und antibiotischer Therapie ein Risikofaktor für Spätfolgen.

In einer anderen, Bevölkerungs-bezogenen Studie in Connecticut (Seltzer et al. 2000) berichteten die Personen, die durchschnittlich 50 Monate zuvor an Lyme-Borreliose erkrankt und meist antibiotisch behandelt worden waren, mehrheitlich (69%) von Symptomen wie Schmerzen oder Erschöpfung sowie von Schwierigkeiten in den Verrichtungen des täglichen Lebens. Nur ein Teil der Beschwerden (bei 19% der Patienten) wurde jedoch der Borreliose-Erkrankung zugeschrieben. Es bestand darin kein Unterschied zu einer nach Alter gepaarten Kontrollgruppe.

Speziell mit der Prognose der Lyme-Borreliose bei Kindern befassen sich mehrere Studien aus Endemiegebieten: Gerber et al. (1996), die im Endemiegebiet Südost-Connecticuts 201 pädiatrische, antibiotisch behandelte Patienten nachverfolgten, kamen zu dem Schluß, daß 25 Monate nach der initialen Erkrankung keinerlei Spätfolgen auftraten. Allerdings wurde hier keine Abgrenzung unter den initialen Krankheitsmanifestationen gemacht und die meisten Patienten hatten als einzige Manifestation Erythema migrans. Salazar et al. (1993), die in der selben Region 68 pädiatrische Patienten mit Erythema migrans frühzeitig antibiotisch behandelten, fanden nach 1-6 Jahren ebenfalls keine Spätfolgen mehr.

Hingegen untersuchten Vazquez et al. (2003) die Prognose von pädiatrischen Patienten mit *Fazialisparese* infolge von Lyme-Borreliose bei adäquater Therapie. Die 43 Patienten kamen aus dem gesamten US-Staat Connecticut und wurden mit 86 Kontrollen verglichen anhand von Fragebögen zum Gesundheitszustand und zum Teil anhand neuropsychologischer Tests. Die Gruppe der Patienten mit Lyme-Borreliose berichtete signifikant mehr von Nackenschmerzen, Gelenkschmerzen, Gedächtnisproblemen und (nicht näher beschriebenen) Verhaltensänderungen (Signifikanzniveau $p < 0.05$). In der Häufigkeit aller übrigen, unspezifischen Symptome sowie in neuropsychologischen Tests waren die Gruppen vergleichbar.

Tager et al. (2001) hatten kurz zuvor 20 pädiatrische Patienten, die an die psychiatrische Abteilung ihres Krankenhauses in New York überwiesen wurden, wegen anhaltender oder sich verschlimmernder kognitiver Probleme nach behandelter Lyme-Borreliose mit 20 gesunden Kindern verglichen, die nach Alter, Geschlecht, Schulbildung, und sozioökonomischem Status gepaart worden waren. Die Patienten berichteten über Erschöpfung, Ängste, Depression, ferner über körperliche Beschwerden und eine Reihe von Problemen in Aktivitäten des täglichen Lebens und der Schule. In objektiven Tests schnitten die Patienten signifikant schlechter in Gedächtnistests sowie Tests zur

visuellen und akustischen Aufmerksamkeit ab. Allerdings geben die Autoren zu bedenken, daß sie über keine Informationen über den Zustand ihrer Patienten vor der Erkrankung verfügen, und andererseits nicht geklärt werden kann, ob die berichteten Probleme ursächlich mit der durchgemachten Lyme-Borreliose zusammenhängen.

Der Frage des ursächlichen Zusammenhanges zwischen durchgemachter Lyme-Borreliose und unspezifischen Spätfolgen gehen zwei weitere amerikanische Studien nach, eine von Ravdin et al. (1996) an erwachsenen Patienten und eine von Adams et al. (1994) an pädiatrischen Patienten. Die erste Arbeitsgruppe verglich 21 Patienten mit definitiv durchgemachter, behandelter Lyme-Borreliose mit 21 Patienten, die Osteomyelitis durchgemacht hatten, sowie mit 21 gesunden Kontrollpersonen anhand von standardisierten Gedächtnistests und Fragebögen zur Selbsteinschätzung. Die Patienten mit Lyme-Borreliose schnitten signifikant schlechter ab als die gesunden Kontrollen, jedoch vergleichbar mit der Gruppe der Osteomyelitis-Patienten. Ferner korrelierte die Selbsteinschätzung nicht mit den Ergebnissen der objektiven Tests. Die Autoren folgern, daß Gedächtnisstörungen nicht spezifisch für Lyme-Borreliose seien.

Die Arbeitsgruppe von Adams verglich 41 pädiatrische Patienten mit durchgemachter, streng definierter, behandelter Lyme-Borreliose (davon 10 mit Erythema migrans, 9 mit Neuroborreliose, 22 mit Lyme-Arthritis) mit 14 Kontroll-Patienten, die eine subakute rheumatische Erkrankung hatten, sowie mit 23 gesunden Geschwisterkindern, alle durchschnittlich 10 Jahre alt, anhand einer neurokognitiven Testbatterie. Sie fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen, woraus die Autoren auf eine sehr gute Prognose der Lyme-Borreliose im Kindesalter schließen (Adams et al. 1994).

In Europa haben Berglund et al. (2002) vor kurzem eine Follow-up-Studie vorgelegt, die von den Patienten einer Bevölkerungs-bezogenen Epidemiologie-Studie (Berglund et al. 1995) in Südschweden ausgeht, und sich speziell mit der Prognose der Neuroborreliose beschäftigt. Residuale neurologische Symptome wie Fazialisparese, Konzentrationsstörungen, ataktische Störungen, Parästhesien und Neuropathie wurden immerhin bei 25% der 114 Patienten gefunden. Die Hälfte dieser Patienten (12% von 114) gab an, daß diese Spätfolgen ihr tägliches Leben beeinflusse. Wie auch in den Studien von Shadick et al. (1994, 1999) war ein längeres Intervall zwischen Erkrankungsbeginn (bei Berglund et al. 2002: >30 Tage) und Beginn der antibiotischen Therapie mit einer höheren Wahrscheinlichkeit, Spätfolgen zu erleiden, verbunden. Die eingeschlossene Gruppe der 40 Kinder hatte eine bessere Prognose: Unter ihnen traten nur halb so häufig Spätfolgen auf (Signifikanzniveau $p < 0.08$).

Die Einschätzung, daß die Prognose der Neuroborreliose im Kindesalter günstiger sei, wird auch von weiteren, europäischen Autoren (Christen et al. 1993 und Huppertz 2001) unterstützt, auch wenn für Mitteleuropa bisher keine systematischen Untersuchungen zur Langzeit-Prognose von Kindern mit Neuroborreliose vorliegen, und wiederholt darauf hingewiesen wurde, daß klinische Charakteristika der Lyme-Borreliose in Nordamerika nicht uneingeschränkt übertragbar seien aufgrund von Unterschieden im Erregerspektrum (z.B. Steere 2001).

Der Versuch, indirekt auf die Prognose der Neuroborreliose im Kindesalter zu schließen anhand von im Nachhinein geschätzten Fällen von Lyme-Borreliose unter Patienten mit „idiopathischer

Fazialisparese“, wie ihn Niemann et al. (1997) unternommen haben, hat lediglich begrenzte Aussagekraft.

Zusammenfassend scheint die Langzeit-Prognose der antibiotisch behandelten Neuroborreliose im Kindesalter insgesamt günstig zu sein; systematische Untersuchungen liegen jedoch für Mitteleuropa nicht vor. Allerdings scheinen europäische Daten etwas weniger günstig auszufallen, wie dies schon bei der Lyme-Arthritis beobachtet wurde (Bentas et al. 2000). Darüber hinaus scheint ein längeres Intervall zwischen Erkrankungsbeginn und antibiotischer Therapie das Risiko für Spätfolgen zu erhöhen.

1.2 Fragestellung der vorliegenden Untersuchung

Über die langfristige Prognose der Neuroborreliose im Kindesalter sind in Europa wenige Daten verfügbar.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, den Gesundheitszustand aller an der Universitätskinderklinik Würzburg unter der Diagnose „Neuroborreliose“ behandelten Patienten zu beschreiben. Insbesondere sollten bei der vorliegenden Untersuchung alle Hinweise für persistierende Infektion oder chronischen Verlauf erfaßt werden, um so die Prognose dieses Kollektives beschreiben zu können.

Darüber hinaus sollte durch sorgfältige Durchsicht aller medizinischen Aufzeichnungen aus der akuten Erkrankungsphase die Neuroborreliose im Kindesalter charakterisiert und Faktoren, die den Verlauf beeinflussen, identifiziert werden.

Durch vergleichende Analyse archivierter Serumproben eines Teils der Patienten sollte der Verlauf der spezifischen Antikörperreaktion beschrieben und gegebenenfalls Zusammenhänge mit klinischen Parametern hergestellt werden.

2 Patienten, Material, Methoden

2.1 Die Struktur der Studie

Es wurde versucht, alle an der Universitätskinderklinik Würzburg bekannten, d.h. dort behandelten sowie aufgrund von Laborinformationen bekannten Fälle von Neuroborreliose bei Kindern im Raum Unterfranken zu erfassen.

In einer retrospektiven Untersuchung wurden alle verfügbaren Daten mittels eines strukturierten Erhebungsbogens aufgenommen, alle Fälle anhand der Aufnahmekriterien [siehe 2.3, S.19] geprüft und die eingeschlossenen Fälle statistisch ausgewertet.

Alle Kinder wurden eingeladen zu einer Nachuntersuchung, bei der mittels ausführlicher Anamnese, klinischer Untersuchung und gebräuchlicher, nicht-invasiver, technischer Untersuchungen der aktuelle Gesundheitszustand erfaßt und nach Spätfolgen der Borreliose gesucht wurde. Zusätzlich wurde eine augenärztliche Untersuchung empfohlen, deren Ergebnis ebenfalls erfaßt wurde.

Die erhobenen Daten wurden mittels elektronischer Datenverarbeitung erfaßt und auf statistisch signifikante Zusammenhänge mit Daten der Initialphase untersucht.

In einem dritten Teil der vorliegenden Arbeit wurde auf archivierte Serumproben aus der initialen Erkrankungsphase eines Teils der Patienten zurückgegriffen. Diese Serumproben wurden mit Proben derselben Patienten verglichen, die am Tag der Nachuntersuchung entnommen worden waren. Der Vergleich wurde in einem Parallelansatzverfahren mittels Immunoblot durchgeführt. Die Ergebnisse wurden anhand der dargestellten Immunoblot-Bandenmuster qualitativ und semi-quantitativ beschrieben. Durch den Parallelansatz wurde ein Verlauf beschrieben. Die erhobenen Daten wurden erfaßt und beschrieben und mit Ergebnissen aus der Literatur verglichen.

2.2 Patienten

Es wurden alle Patienten der Universitätskinderklinik Würzburg, die unter der Diagnose Neuroborreliose behandelt wurden, aus den Stationsbüchern der Jahre 1985 bis Dezember 1996 rekrutiert. Zu diesen 59 Patienten kamen zwei weitere Patienten, die aus der Region Unterfranken stammen, die aber an anderen Kinderkliniken behandelt wurden und aufgrund von positiven Befunden der Borrelienserologie im wissenschaftlichen Labor der Universität Würzburg in die Studie aufgenommen wurden. Diese Patienten wurden in der Kinderklinik am Mönchberg in Würzburg sowie in der Cnopf'schen Kinderklinik in Nürnberg behandelt.

Von diesen 61 Patienten konnten 60 zu einer Nachuntersuchung eingeladen werden. Eine Patientin, die Tochter türkischer Eltern ist, war in die Türkei verzogen.

Von den 60 eingeladenen Patienten bzw. deren Eltern, lehnte ein Elternpaar die Teilnahme an der Nachuntersuchung ab: Das Kind sei gesund.

59 Patienten kamen bei zumeist großem Interesse der Eltern zur Nachuntersuchung.

Nach sorgfältiger Durchsicht der Krankenblätter und der serologischen Untersuchungsergebnisse konnten 50 Patienten in die Studie eingeschlossen werden - 9 Patienten erfüllten nicht die Einschlusskriterien, die den Kriterien des Centers for Disease Control and Prevention (1990) zur nationalen Überwachung der Lyme Borreliose in den USA entsprechen.

2.3 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien waren im Einzelnen:

Neurologische Symptomatik vereinbar mit Neuroborreliose **und mit einem der folgenden Nachweise:**

- ein positiver serologischer Nachweis auf Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi*
- ein positiver Nachweis von *Borrelia-burgdorferi*-spezifischer DNA mittels Polymerasekettenreaktion (PCR)
- ein kultureller Nachweis von *Borrelia burgdorferi*

oder:

Das Auftreten eines Erythema migrans im zeitlichen Zusammenhang mit neurologischer Symptomatik.

Die Einschlusskriterien entsprechen den Kriterien des Centers for Disease Control and Prevention (1990) zur nationalen Überwachung der Lyme Borreliose in den USA.

2.4 Erhebung der retrospektiven Daten über Verlauf der akuten Erkrankung

Es wurde in 49 Fällen das Krankenblatt des stationären Aufenthaltes während der akuten Erkrankung ausgewertet. Im Fall des Jungen, der in der Cnopf'schen Kinderklinik in Nürnberg behandelt wurde, konnte lediglich der ausführliche Arztbericht ausgewertet werden. Es wurden alle verfügbaren Angaben aufgenommen über die Anamnese und Exposition, den vorstationären Krankheitsverlauf, den Körperbefund, Laborparameter, technische Untersuchungen sowie über die Diagnostik der Lyme-Borreliose und über Therapie und Verlauf des klinischen Aufenthaltes. Die Daten wurden anhand eines Erhebungsbogens strukturiert und statistisch erfaßt.

2.5 Die Nachuntersuchung

2.5.1 Die Anamnese

Zu Beginn der Nachuntersuchung der ehemaligen Patienten füllten diese, bzw. deren Eltern einen standardisierten Fragebogen aus [siehe 7.4, S.97], der alle Organsysteme abfragt, an denen sich Spätfolgen der Borreliose manifestieren. Darüber hinaus enthält der Fragebogen Fragen zur

Entwicklung, sozialen Integration, Schulbildung, woher die Patienten bzw. deren Eltern Informationen über die Erkrankung bezogen und wie gefährlich sie ihre Erkrankung einschätzten.

Anschließend wurde mit den ehemaligen Patienten bzw. mit deren Eltern der Fragebogen besprochen, offene Fragen geklärt und fehlende Angaben ergänzt.

In einer offenen Anamnese wurde zusätzlich der allgemeine Gesundheitszustand erfragt und Patienten oder Eltern die Möglichkeit gegeben, eventuell nur unstrukturiert darstellbare gesundheitliche oder soziale Probleme zu besprechen. Diese Angaben wurden formlos dokumentiert und in Einzelfällen zur Beurteilung unspezifischer Symptome herangezogen. So berichtete eine Adoleszente über vermehrte Erkältungen infolge einer Ausbildungsstelle, in deren Rahmen längere Aufenthalte in Kühlräumen anfielen.

2.5.2 Die klinische Untersuchung

Die ehemaligen Patienten wurden durch oder unter Aufsicht eines erfahrenen Untersuchers körperlich untersucht mit besonderer Berücksichtigung des Bewegungsapparates sowie des Nervensystems. Dadurch sollten auch latente Symptome, die die Patienten möglicherweise nicht angeben, wie schmerzhaft eingeschränkte Bewegungsumfänge in Gelenken oder latente Paresen und Koordinationsstörungen erfaßt werden.

2.5.3 Durchgeführte apparative Diagnostik

Es wurde von den Patienten ein Elektrokardiogramm sowie ein Phonokardiogramm erstellt. Die Auswertung wurde von einem klinisch erfahrenen Arzt durchgeführt. In den Fällen, in denen aufgrund eines pathologischen Befundes eine echokardiografische Untersuchung angeschlossen wurde, ist diese von einem Kinderkardiologen durchgeführt worden.

2.5.4 Die augenärztliche Untersuchung

Den Patienten bzw. deren Eltern wurde empfohlen, sich einer augenärztlichen Untersuchung bei einem niedergelassenen Augenarzt ihrer Wahl speziell in Hinblick auf Entzündungen des Auges zu unterziehen. Den Patienten bzw. deren Eltern wurde ein eigens formuliertes Schreiben an den Augenarzt mitgegeben, wie andernorts bereits verwendet (Bentas et al. 2000, Huppertz et al. 1999b), [siehe Anhang 7.5, S.105], in dem auf die bekannten Manifestationen der Borreliose am Auge hingewiesen wurde.

Die Augenärzte wurden gebeten, einen diesbezüglichen Befundbericht zur Verfügung zu stellen. Durch telefonische Erinnerung der Patienten und Anfragen bei den Augenärzten sollte eine möglichst hohe Anzahl an augenärztlichen Befundberichten erreicht werden.

2.5.5 Die laborchemische Diagnostik

Allen Patienten wurde peripheres Venenblut entnommen für ein Differentialblutbild, die Bestimmung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit nach Westergreen, des C-reaktiven Proteins, der Aktivitäten der Alaninaminotransferase (Glutamat-Pyruvat-Transaminase, GPT), der Aspartataminotransferase (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GOT), der Gamma-Glutamyltransferase (GGT), der Laktat-Dehydrogenase (LDH), der Creatinkinase (CK), der Alkalischen Phosphatase (AP), sowie der Immunglobuline M, G, A quantitativ, des Kreatinins und des Gesamteiweißes im Serum.

2.5.6 Die serologische Diagnostik

Die Serumproben aller Patienten wurden im Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg in einem Routineverfahren auf Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* untersucht. Zusätzlich wurden die Serumproben im wissenschaftlichen Labor auf *Borrelia-burgdorferi*-Antikörper untersucht. In beiden Fällen wurden im Institut entwickelte Tests eingesetzt, die aus einem Enzymimmunoassay (ELISA, beschrieben bei Schmidt-Wolf und Sticht-Groh 1989, sowie bei Huppertz und Karch 1991) zur Detektion von Immunglobulin der Klassen G und M gegen *Borrelia burgdorferi sensu lato* als Suchtest und einem Immunoblotverfahren zur Detektion von Immunglobulin G und M gegen spezifische Antigene von *Borrelia burgdorferi* als Bestätigungstest bestanden.

Das Immunoblotverfahren wurde mit Antigenen eines Stammes von *Borrelia garinii* (W1/G1) durchgeführt, der aus dem Liquor eines Jungen mit lymphozytärer Meningitis isoliert werden konnte (Huppertz und Sticht-Groh 1989). Die Spirochätenproteine wurden, wie von Schägger und Jagov (1987) beschrieben, in 10%igen Tricine-SDS-Polyacrylamidgelen elektrophoretisch getrennt und auf Nitrocellulose transferiert. Die Blotstreifen wurden mit Patientenserum in der Verdünnung 1:100 inkubiert. Durch ein mit alkalischer Phosphatase gekoppeltes Ziegen Serum gegen menschliches Immunglobulin G, bzw. Immunglobulin M und Substratlösung wurden die Antikörper sichtbar gemacht. Die Beurteilung des Immunoblot-Bandenmusters erfolgte wie von Huppertz und Karch (1991) beschrieben.

Falls ELISA und Immunoblot-Test negativ ausfielen wurde zusätzlich ein Hämagglutinationstest durchgeführt, mit rekombinanten *Borrelia-burgdorferi*-Antigenen (geliefert von der Biologischen Arbeitsgemeinschaft Lich, Deutschland, beschrieben bei Wilske et al. 1993).

2.6 Der Vergleich archivierter Serumproben mit Serum der Nachuntersuchung mittels Immunoblot im Parallelansatz

2.6.1 Die Patientenproben

Im wissenschaftlichen Labor werden seit 1991 Serum- und Liquorproben von Kindern mit Lyme-Borreliose bei Minus 20 Grad Celsius archiviert. Nach Durchsicht dieses Archivs konnten von 29 der ursprünglich eingeladenen Patienten eine oder mehrere der oben genannten Proben (1 bis 4 Proben pro Patient, insgesamt 67 Proben) gefunden und für die vorliegende Analyse aufgetaut werden. Verglichen wurden diese mit den zwischenzeitlich ebenfalls bei Minus 20 Grad Celsius archivierten Plasmaproben der Nachuntersuchung.

Fünf dieser 29 Patienten wurden nachträglich von der Studie ausgeschlossen, da sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten. Somit wurden schließlich 49 archivierte Serum- oder Liquorproben von 24(48%) der eingeschlossenen Patienten zusammen mit je einer Probe aus der Nachuntersuchung analysiert, insgesamt 73 Proben.

2.6.2 Der Versuchsablauf

Die Serumproben - und ergänzend die Liquorproben - eines Patienten zu unterschiedlichen Zeiten wurden mittels Immunoblot im Parallelansatz miteinander verglichen.

Das Immunoblotverfahren wurde wie oben beschrieben durchgeführt [siehe 2.5.6, S.21]. Serumproben wurden in der Verdünnung 1:100 (20µL Serum), Liquorproben in der Verdünnung 1:20 (entsprechend 100µL Liquor) inkubiert. Alle Proben wurden auf Immunglobulin M und G untersucht.

Sämtliche Proben eines Patienten (2 bis 5 Proben pro Patient) wurden auf strikt benachbarten Nitrocellulose-Streifen inkubiert um maximale Vergleichbarkeit zu ermöglichen und den Einfluß möglicher Unregelmäßigkeiten in den Gelläufen zu minimieren.

Als Positivkontrolle wurde ein Nitrocellulose-Streifen pro Blot mit dem Serum eines Patienten mit Lyme-Arthritis inkubiert und auf Immunglobulin G entwickelt, das eine ausgeprägte Reaktion auf ein breites Spektrum an Banden zeigt.

2.6.3 Die Auswertung der Immunoblotergebnisse

Anhand des Molekulargewichtstandards und der logarithmischen Beziehung zwischen Molekulargewicht und Laufweg eines denaturierten Proteins im Gel sowie der Positiv-Kontrolle wurden die einzelnen Banden einem Molekulargewicht zugeordnet und mit den Molekulargewichten häufiger Banden in der Literatur (Dressler et al. 1993, Huppertz et al. 1995, Zöller et al. 1991) verglichen. Folgende Banden konnten zugeordnet werden (Angabe der relativen Molekülmasse in 1000 Dalton = kDa): Ca. 18, ca. 21, 27, 31, 34, 39, 41(Flagellin), 65, 95. Zusätzlich sind mindestens zwei distinkte

Banden zwischen 95kDa und 65kDa aufgetreten, mindestens zwei weitere zwischen 65kDa und 41kDa, eine weitere bei ca. 37kDa. Bei einer einzigen Patientin wurden zudem zwei hochmolekulare Banden jenseits von 95kDa sichtbar, in einem Blot wurde eine zusätzliche Bande bei ca. 12kDa schwach sichtbar.

Diese zusätzlichen Banden waren meist schwach ausgeprägt und nur unsicher zuzuordnen. Sie wurden jedoch bei der Gesamtzahl der Banden berücksichtigt.

Die Banden wurden mit menschlichem Auge verglichen und anhand einer semiquantitativen, fünfstufigen Ordinalskala in ihrer Stärke beurteilt. Die Skala enthielt folgende Stufen: 1=gerade noch zu sehen, 2=schwach, 3=deutlich, 4=stark und 5=sehr stark. Die Werte wurden, nach Banden zugeordnet und nach Immunglobulin G und M getrennt, für alle Proben in einer handschriftlichen Matrix erfaßt. Diese enthielt für jede Probe neben dem Patientennamen auch Datum und Probenart. Anhand dieser Matrix wurde die Anzahl der Banden nach Immunglobulinen und Probenart getrennt bestimmt sowie die Häufigkeit einzelner Banden bestimmt.

Diese Daten wurden elektronisch erfaßt und statistisch ausgewertet.

2.7 Statistik

Sämtliche Daten wurden initial mit dem Datenverarbeitungsprogramm für statistische Analysen *medas*® der Firma Grund, Veitshöchheim, erfaßt (Grund et al. 1995). Alle qualitativen Daten wurden nach einem definierten Schlüssel kodiert und mit Hilfe einer Variablenliste zusammen mit den quantitativen Daten in das Statistikprogramm eingegeben. Aufgrund technischer Einschränkungen des *medas*-Systems wurden die Daten zu einem späteren Zeitpunkt konvertiert und in das kommerziell verfügbare Datenverarbeitungsprogramm *Excel*® der Firma Microsoft® übertragen.

Die Daten wurden deskriptiv ausgewertet anhand von Median und Quantilen. Prozentangaben wurden allgemein gerundet auf ganze Prozentzahlen.

Vergleiche zwischen Patientengruppen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test, dem Exakten Test nach Fisher oder dem U-Test nach Mann und Whitney, ferner mit dem Wilcoxon-Test der Paardifferenzen durchgeführt, die insbesondere im Datenverarbeitungsprogramm *Excel*®, der Firma Microsoft® wie bei Sachs (1978) beschrieben durchgeführt wurden. Korrelationen zwischen unterschiedlichen Stichproben wurden mit Spearmans Rangkorrelation untersucht.

Zur vergleichbaren Quantifizierung der Testergebnisse wurden die korrelierenden p-Werte angegeben. P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant bezeichnet.

3 Ergebnisse

3.1 Epidemiologische Daten

3.1.1 Alter und Geschlecht

Die pädiatrischen Patienten waren bei Beginn ihrer neurologischen Symptome zwischen 2 Jahren und 6 Monaten und 14 Jahren und 5 Monaten alt. Der Median der Gruppe lag bei 8 Jahren und 9 Monaten.

17 der Patienten waren weiblich, 33 waren männlich. Tabelle 2 beschreibt die Altersverteilung nach Geschlecht.

Tabelle 2: Altersverteilung nach Geschlecht

	<i>Gesamt (n=50)</i>	<i>Männlich (n=33)</i>	<i>Weiblich (n=17)</i>
Minimales Alter	2 Jahre, 6 Monate	3 Jahre, 1 Monat	2 Jahre, 6 Monate
Maximales Alter	14 Jahre, 5 Monate	14 Jahre, 5 Monate	14 Jahre, 2 Monate
Median	8 Jahre, 9 Monate	8 Jahre, 5 Monate	9 Jahre, 12 Monate

3.1.2 Wohnort

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wohnten bei Erkrankungsbeginn alle im weiteren Einzugsbereich des Universitätsklinikums Würzburg, d.h. in ganz Unterfranken mit den angrenzenden Gebieten Nord-Württembergs und Mittelfrankens.

41 ehemalige Patienten hatten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung ihren Wohnsitz in Unterfranken. 6 ehemalige Patienten wohnten in den benachbarten Gebieten Baden-Württembergs und 3 Patienten wohnten in Mittelfranken.

Von den ursprünglich eingeladenen Patienten war lediglich ein Mädchen türkischer Abstammung aus dem Gebiet verzogen (und konnte deswegen nicht in die Studie aufgenommen werden).

Von den 50 Studienteilnehmern wohnten 22(44%) im Verlauf des Maintales, 6 von diesen im Stadtgebiet von Würzburg. Abbildung 1 zeigt die Wohnorte der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt des Erkrankungsbeginnes vor einer Karte Unterfrankens mit angrenzenden Gebieten.

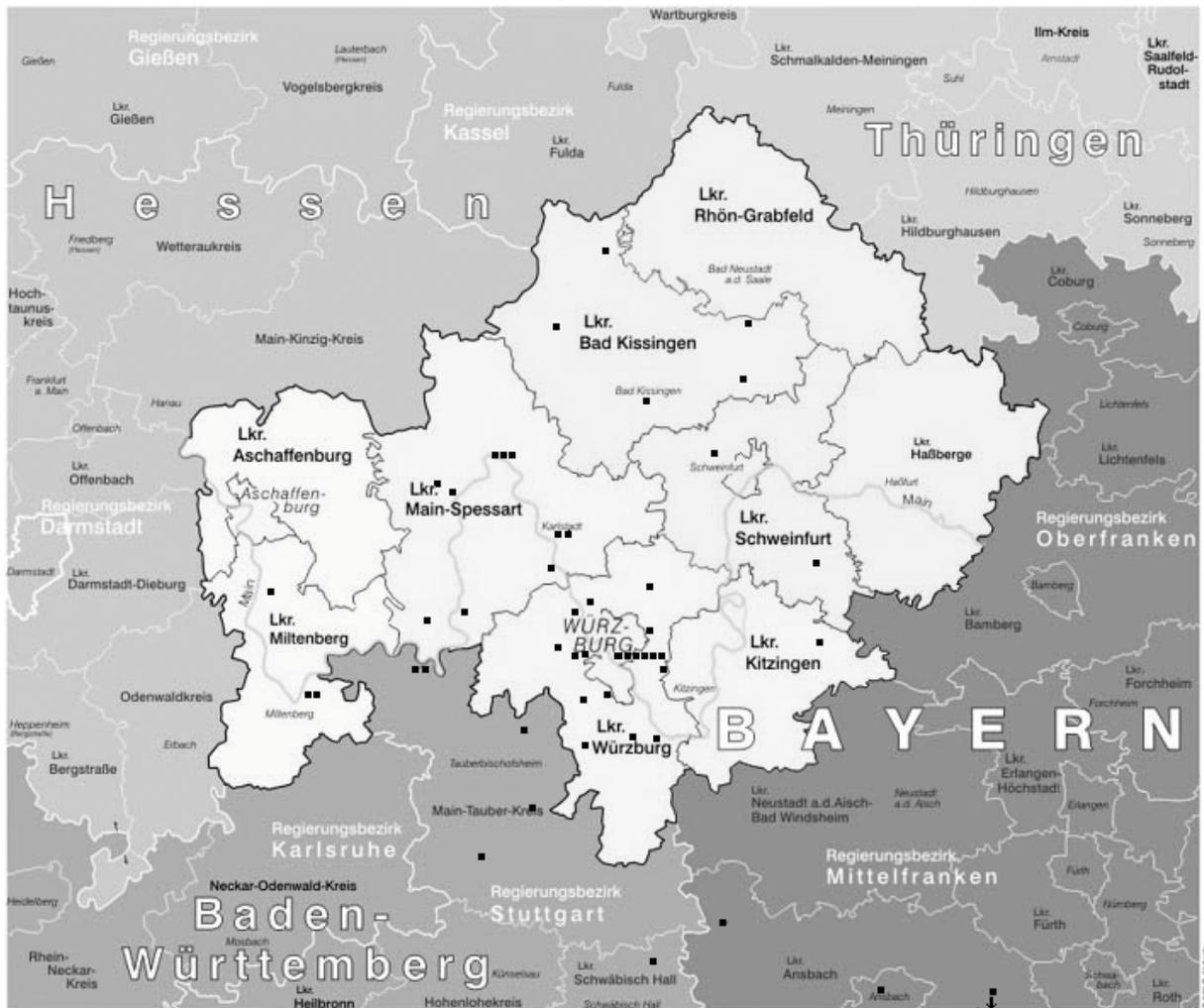


Abbildung 1: Karte von Unterfranken mit den angrenzenden Gebieten. Darin dargestellt die Wohnorte der ehemaligen Patienten zum Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns (schwarze Quadrate).

3.1.3 Körperlänge, Körpergewicht, Kopfumfang bei Aufnahme in die Klinik

Die bei initialer Erkrankung in der Klinik festgestellten Körpermaße sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

Tabelle 3: Anzahl der Patienten, deren Körpermaße zum Zeitpunkt des Krankheitsbeginnes im jeweils angegebenen Perzentilenintervall lagen. Prozentsumme bezeichnet den prozentualen Anteil aller Patienten, deren Körpermaße kleiner oder gleich dem angegebenen Perzentilenintervall war. Bei zwei Patienten war kein Kopfumfang dokumentiert worden (n=48), sonst jeweils n=50. Perz. = Perzentile

	<i>Körperlänge</i>	<i>Prozentsumme</i>	<i>Kopfumfang</i>	<i>Prozentsumme</i>	<i>Körpergew.</i>	<i>Prozentsum.</i>
< 3. Perz.	1	2%	1	2%	1	2%
3.-9. Perz.	4	10%	5	13%	2	6%
10.-24. Perz.	4	18%	4	21%	6	18%
25.-49. Perz.	11	40%	9	40%	11	40%
50.-74. Perz.	13	66%	10	60%	11	62%
75.-89. Perz.	7	80%	6	73%	5	72%
90.-96. Perz.	7	94%	7	88%	7	86%
>=97. Perz.	3	100%	6	100%	7	100%

Die Körpermaße des Kollektives tendieren zu höheren Werten als die Maße der angenommenen Grundgesamtheit (dargestellt durch die Körpermaß-Kurven, basierend auf Prader et al. 1989) bzw. es finden sich mehr Patienten in den höheren Perzentilen-Intervallen. Diese Tendenz erreicht allerdings nur für das Körpergewicht statistische Signifikanz (Student t-test, zweiseitig, 5% Signifikanzniveau).

3.2 Retrospektive Ergebnisse der initialen Erkrankungsphase

3.2.1 Präklinische Angaben

3.2.1.1 Beginn der Erkrankung

Die Erkrankungsfälle umfassen die Jahre 1985 bis Oktober 1996. Der Patient der Oktober 1996 als letzter der Studienpatienten erkrankte, wurde Dezember 1997 - ebenfalls als letzter - nachuntersucht. Die Anzahl der Erkrankungsfälle variieren stark in den verschiedenen Jahren: Von jeweils einem Fall in den Jahren 1985, 1990 und 1996 bis zu 9 Fällen im Jahr 1994. Abbildung 2 veranschaulicht diese Tatsache. Zusätzlich sind im Diagramm die Niederschlagsmenge des jeweiligen Jahres in Würzburg dargestellt, um einen Zusammenhang mit der für die Zeckenaktivität wichtigen Luftfeuchtigkeit zu eruieren [siehe 4.2.1, S.69]. Anhand Spearmans Rangkorrelation war der Test auf positive Korrelation zwischen der Anzahl der Erkrankungsfälle pro Jahr und der Niederschlagsmenge diesen Jahres nicht signifikant ($p=0,1$).

Der Beginn der Erkrankung variierte deutlich nach Jahreszeit und Monat: Während im Januar bis März keine Erkrankungen neu auftraten, gab es im Juni und August jeweils Spitzenwerte an aufgetretenen Erkrankungen. Die Verteilung der Erkrankungsfälle über das Jahr gibt Abbildung 3 wieder.

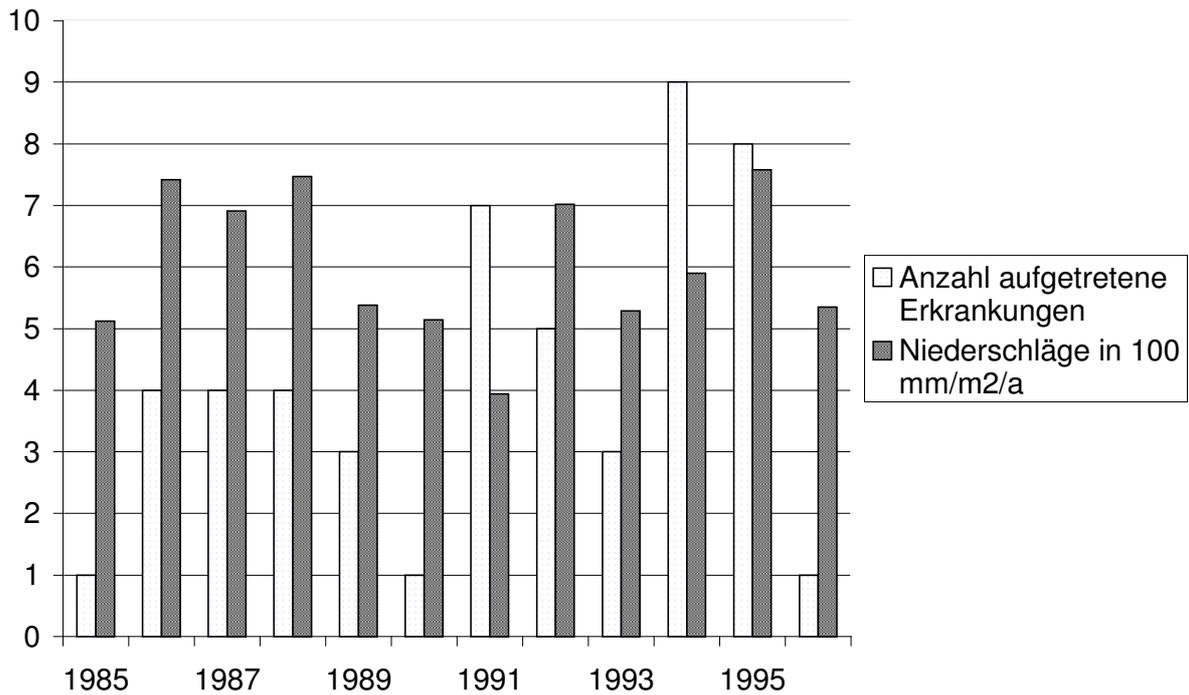


Abbildung 2: Anzahl der Erkrankungsfälle pro Jahr. Zusätzlich dargestellt die Niederschlagsmenge pro Jahr über den angegebenen Zeitraum nach den Angaben des Deutschen Wetterdienstes, gemessen an der Meßstelle Würzburg (aus Homepage des Deutschen Wetterdienstes www.dwd.de)

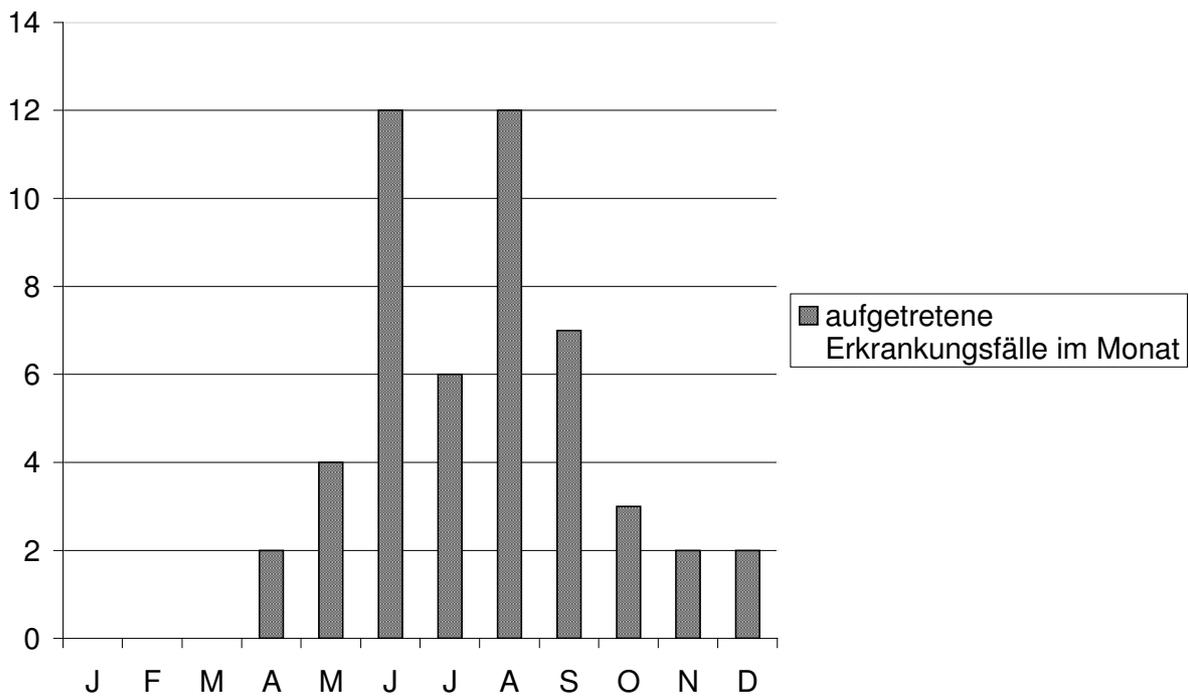


Abbildung 3: Auftreten der Erkrankungen im Jahresverlauf.

3.2.1.2 Exposition

Eine Zecke wurde in 19(38%) Fällen entfernt oder beobachtet. In 11(22%) Fällen wurde ein „Insektenstich“ vom Patient, dessen Eltern oder dem aufnehmenden Arzt registriert, ohne das Insekt beobachtet zu haben. Von diesen 11 Insektenstichen waren 4 mit einem Erythema migrans an derselben Stelle assoziiert. Ein weiterer Patient mit Insektenstich hatte ein ärztlich dokumentiertes Erythema migrans am Kopf, allerdings war die Lokalisation des Insektenstiches nicht dokumentiert worden.

Weitere 20 Patienten gaben an, sich an keine Zeckenstiche in den letzten 6 Monaten zu erinnern. Jedoch gab eine Patientin an, vor 2 Jahren mehrmals Zeckenstiche und vorübergehende Rötungen bemerkt zu haben.

Fünf Patienten erlitten den Zecken- bzw. Insektenstich außerhalb ihres gewohnten Lebensbereiches, d.h. auf Urlaubsreisen oder auf Jugendfreizeiten. Angegebene Reiseziele waren Frankreich, die Bodenseeregion, sowie Zeltplätze in der Region Franken.

In 5 weiteren Fällen, in denen kein Zecken- oder Insektenstich bemerkt wurde, gaben die Patienten ebenfalls an, kurz vor Beginn der Symptome verreist zu sein. In 4 von diesen Fällen wurde Österreich als Reiseziel angegeben, einmal wurde Unterfranken angegeben.

Die Zecken- bzw. Insektenstiche traten in den Monaten März bis September, mit Ausnahme des April auf. Abbildung 4 zeigt die Verteilung der Zecken- bzw. Insektenstiche über das Jahr.

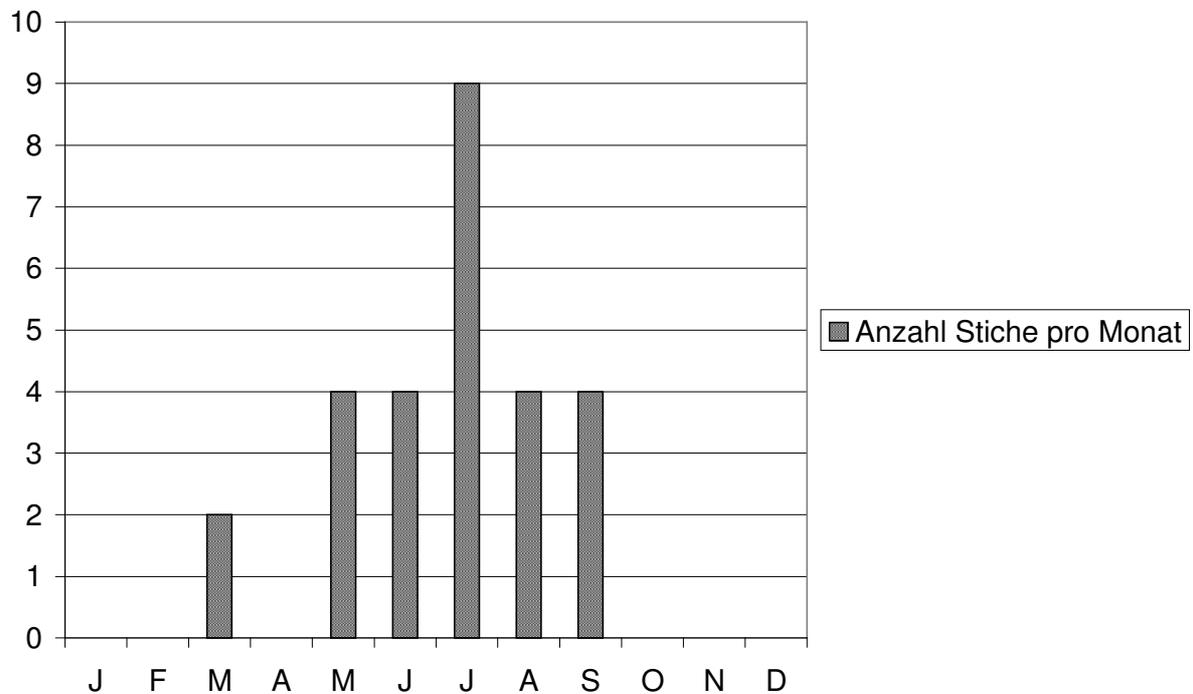


Abbildung 4: Auftreten der Zecken- bzw. Insektenstiche im Jahresverlauf.

Die Lokalisation des Zecken- bzw. Insektenstiches war in 25 Fällen dokumentiert worden. Sie lag in 6 Fällen am Kopf, in 4 am Hals oder Nacken, 5 mal befand sich der Stich an Schulter oder Rücken, 5 mal am Stamm, 2 mal an den Armen, 3 mal an den Beinen. Abbildung 5 veranschaulicht die Verteilung anhand einer Grafik.

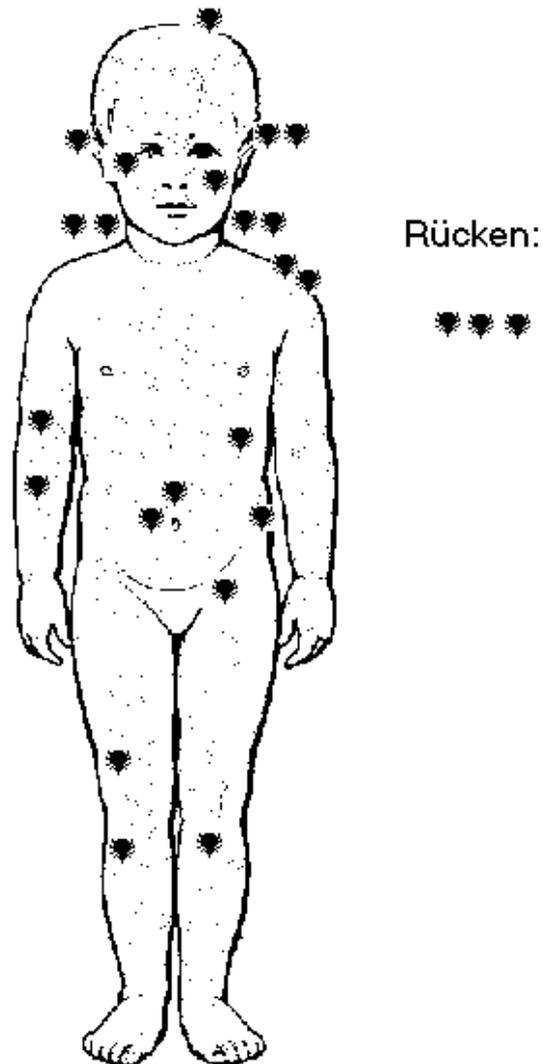


Abbildung 5: Verteilung der Zeckenstiche auf Körperbereiche in den dokumentierten Fällen (n=25).

Diese Verteilung war altersabhängig: Der Median des Erkrankungsalters lag in der Gruppe der 12 Kinder, die den Stich an Kopf, Nacken oder Schulter erlitten hatten bei 6,2 Jahren, in der Gruppe von

13 Kinder, die am übrigen Körper gestochen wurden, bei 11 Jahren. Dieser Unterschied war hochsignifikant im U-Test ($p < 0,002$). Allerdings traten bei den Patienten mit Zeckenstich an Kopf, Hals oder Nacken nicht signifikant mehr Fazialispareesen auf als bei Stichen an anderer Lokalisation ($p = 0,32$ im Chi-Quadrat-Test).

Vom Zecken- bzw. Insektenstich bis zum Auftreten neurologischer Symptome vergingen zwischen einem und 105 Tagen. Der Median lag bei 17 Tagen.

In den zwölf Fällen, in denen sowohl ein Zecken- bzw. Insektenstich bemerkt wurde und ein Erythema migrans aufgetreten ist, lag die Dauer zwischen Stich und Erythem zwischen 1 und 33 Tagen, der Median lag bei 6 Tagen.

3.2.2 Frühe Hautmanifestationen

Ein Erythema migrans ist bei 15(30%) der eingeschlossenen Patienten aufgetreten. 9 mal wurde dies vom aufnehmenden oder einweisenden Arzt dokumentiert, in 6 Fällen war dieses bei Aufnahme nicht mehr sichtbar, jedoch beschrieben der Patient oder die Eltern eine Hauterscheinung, die wahrscheinlich ein Erythema migrans war. In 3 dieser 6 Fälle war zuvor ein Zecken- bzw. Insektenstich an derselben Lokalisation beobachtet worden.

Drei Patienten (6%) boten bei Aufnahme ein Lymphozytom (Lymphadenosis cutis benigna, LCB), und zwar je einmal am Arm, am Ohr, sowie an der Mammille.

Tabelle 4 faßt noch einmal die präklinischen Daten zusammen.

Tabelle 4: Zusammenfassung von Daten zu Epidemiologie und Exposition

<i>Charakteristikum</i>	
Jungen	33(66%)
Alter, Median, bei Beginn der Erkrankung	8 Jahre 9 Monate
- minimales und maximales Alter	- von 2 Jahren 6 Monaten bis 14 Jahren 5 Monaten
Zeckenstiche	19(38%)
Insektenstiche, d.h. Insektenstichwunde ohne Beobachtung einer Zecke	11(22%)
Erythema migrans	15(30%)
- davon ärztlich dokumentiert	9
- wahrscheinlich aufgrund Beschreibung des Patienten oder der Eltern	6
Dauer, Median, vom Zecken- bzw. Insektenstich bis Erythema migrans (12 Fälle)	6 Tage (von 1 bis 33 Tagen)
Dauer, Median, vom Zecken- bzw. Insektenstich bis zum Auftreten neurologischer Symptome (n=30)	17 Tage (von 1 bis 105 Tagen)

3.2.3 Das klinische Krankheitsbild bei Aufnahme in die stationäre Einrichtung

Die Patienten wurden im Median 9,5 Tagen nach Beginn ihrer neurologischen Symptomatik in eine der oben genannten stationären Einrichtungen aufgenommen, frühestens jedoch am 2. Tag nach Beginn der Symptomatik, spätestens nach 463 Tagen. Fünf Patienten wurden erst nach über 60 Tagen in eine der genannten stationären Einrichtungen aufgenommen. Die Gründe hierfür waren verzögerte Diagnostik wegen unklarer oder unspezifischer Symptomatik in 3 Fällen (steifer Nacken, Tic-Störung, zunehmende Kopfschmerzen mit erst im Verlauf hinzukommenden Doppelbildern), ferner ein initial scheinbar erfolgreicher oraler Therapieversuch bei milder meningitischer Symptomatik nach Erythema migrans und eine anfänglich negative Serologie in einer auswärtigen stationären Einrichtung, die die Diagnose Neuroborreliose verzögerte.

Die jeweiligen Einweisungsgründe sind in Tabelle 5 wiedergegeben.

Tabelle 5: Grund für die Einweisung in die stationäre Einrichtung

<i>Einweisungsgrund</i>	<i>Anzahl (n=50)</i>
Fazialisparese	21(42%)
klinischer Verdacht auf Meningitis	8(16%)
zur Abklärung von Kopfschmerzen	8(16%)
Kopfschmerzen plus andere neurologische Symptome (Doppelbilder, Erbrechen, Vigilanzminderung)	4(8%)
zur Abklärung radikulärer Symptome (motorisch oder sensibel)	5(10%)
zur Abklärung eines Papillenödemes bzw. Stauungspapille	2(4%)
Fieber und Erythema migrans	1(2%)
zur Abklärung neurologischer Auffälligkeiten (Tic-Störung)	1(2%)

Die Patienten wurden von den jeweiligen Stationsärzten aufgenommen und untersucht. Die folgenden Angaben beziehen sich auf den klinischen Untersuchungsbefund, der im Krankenblatt dokumentiert wurde.

Das Spektrum der klinischen Symptome (außer der genannten Symptome an der Haut) gibt Tabelle 6 wieder.

Dabei wurde das Allgemeinbefinden in 35 (70%) Fällen als kaum eingeschränkt angegeben und nur in 3 Fällen als stark eingeschränkt angegeben.

Tabelle 6: Spektrum klinischer Symptome bei Aufnahme in die stationäre Einrichtung (ohne EM und LCB)

<i>Klinische Symptome</i>	<i>Anzahl (% , mehrere Symptome möglich)</i>
erhöhte Körpertemperatur	20(40%)
- subfebril (37,5°C bis 38,5°C)	- 15
- Fieber, über 38,5°C	- 5
Kopfschmerzen	30(60%)
Gliederschmerzen	5(10%)
- davon umschrieben, in den Ellbogengelenken	- 2
Meningitische Zeichen	19(38%)
Fazialisparese	23 (46%)
Augenmuskelparesen	6 (12%)
- zusätzlich in der Anamnese	2
Papillenödem/ Stauungspapille	2(4%)
N.-vagus-Parese (Uvula verzogen, sogenanntes Kulissenphänomen)	2(4%)
radikuläre Schmerzen	6(12%)
Paresen, nicht cranial	3(6%)
andere neurologische Symptome (Myoklonien und Tic-Syndrom, siehe auch Riedel et al. 1998)	2(4%)

In der retrospektiven Zusammenfassung der **klinischen Syndrome** lassen sich im vorliegenden Patientenkollektiv folgende Krankheitsbilder unterscheiden: isolierte Fazialisparese (17 Patienten), Meningitis (8 Patienten), Meningoradikuloneuritis (Bannwarth-Syndrom, 14 Patienten), rezidivierende Kopfschmerzen (5 Patienten), isolierter Befall anderer Hirnnerven (N. opticus, N. oculomotorius, N. abducens, 2 Patienten), Pseudotumor cerebri (2 Patienten), Tourette- bzw. Tic-Syndrom (1 Patient) und Enzephalitis (1 Patient).

Die seltenen Diagnosen sind im folgenden einzeln aufgeführt:

Patient Nr. 21, 4 Jahre, männlich: Tourette-Syndrom (Tic-Syndrom)

Zeckenstich 7/92, mit nachfolgend rezidivierenden Erythemata migrantia, die erst nach dem 6. Zyklus oraler Antibiose ausblieben. Ab 6/93 Auftreten von Tic's: Augenblinzeln, und -rollen, Myoklonien der Oberarme, „Fingerschlagen und ständiges Fäusteln“. Stationäre Aufnahme 10/93, zu diesem Zeitpunkt Liquorzellzahl normal, ebenso kein Hinweis auf Blut-Liquor-Schrankenstörung sowie auf intrathekale Antikörpersynthese (siehe 3.2.5, S.35). Im Serum hochpositive IgG-Antikörper-Titer gegen *Borrelia burgdorferi*, in der Immunoblot-Analyse multiple Banden, wie häufig bei Lyme-Arthritis, einer späten Manifestation vorzufinden.

Vier Wochen nach Abschluß der parenteralen, antibiotischen Therapie mit Ceftriaxon seien keine Tic-Symptome mehr aufgetreten. Ein Jahr später nochmaliges, vorübergehendes Auftreten von Tic-Symptomen.

Die Pathophysiologie des Tourette-, oder Tic-Syndromes ist bisher ungeklärt, verschiedene entzündliche Auslösern werden neben anderen Ursachen diskutiert (Bagheri et al. 1999, Leonard und Swedo 2001, Riedel et al. 1998).

Trotz fehlender positiver Liquorbefunde wurde der Patient bei initial gesicherter Borreliose und eindrücklichem klinischen Ansprechen der neurologischen Symptomatik auf die antibiotische Therapie in die Studie aufgenommen.

Patient Nr. 25, 5 Jahre, männlich: Enzephalitis

Zeckenstich 3 Monaten vor stationärer Aufnahme, kein Erythema migrans. Beginn mit Kopfschmerz und Fieber, vorübergehende Besserung unter oralem Penicillin. Dann erneut Kopfschmerzen, auffallende Apathie, deutlich verlangsamte direkte Pupillenreaktion beidseits, jedoch keine Meningitis-Zeichen bei Aufnahme.

Liquor: lymphozytäre Meningitis mit 640 Zellen/ μ L, deutlicher Hinweis auf intrathekale Antikörperbildung, [siehe 3.2.5, S.35]. Im Serum und Liquor Nachweis hoher Antikörper-Titer gegen *Borrelia burgdorferi*. Unter Therapie mit Penicillin Restitutio. 2 Jahre später vorübergehend aufgetretene Tic's.

Patient Nr. 37, 10 Jahre, männlich: Pseudotumor cerebri

Zeckenstich ohne Erythema migrans. Nach 3 Monaten Kopfschmerzen und Sehstörungen. In der Augenklinik festgestellte Doppelbilder infolge Abduzensparese rechts und Papillenödem bzw. Stauungspapille beidseits. Kraniale Bildgebung unauffällig. Klinisch lebhaft Reflexe und erschöpfliche Kloni, unwillkürliches Muskelzucken. Kein Erbrechen.

Liquor: Liquordruck mit 43 hPa (entsprechend 43 cm Wassersäule) deutlich erhöht, 350 lymphozytäre Zellen/ μ L, deutlich gestörte Blut-Liqor-Schranke, intrathekale, auf *Borrelia-burgdorferi*-spezifische Antikörperproduktion [siehe 3.2.5, S.35].

Nach 14-tägiger antibiotischer Therapie mit Ceftriaxon Rückgang der Beschwerden und lediglich noch Papillenprominenz, nach 2 Monaten völlig unauffällig.

Patient Nr. 40, 14 Jahre, weiblich: Doppelbilder

Kein Zeckenstich, kein Erythem. Über 3 Monate zunehmende Kopfschmerzen, dann Auftreten von Doppelbildern. Bei Aufnahme in die Klinik ungekreuzte Doppelbilder beim Blick nach rechts, verlangsamte Blickmotorik, schmerzhafte Trigemini-Druckpunkte rechts.

Liquor: unauffällig. Serologischer Nachweis von IgG-Antikörpern gegen *Borrelia burgdorferi*.

Nach 14-tägiger Therapie mit Ceftriaxon Rückbildung der Doppelbilder, Rückgang der Kopfschmerzen. Kopfschmerzepisoden auch weiterhin.

Patient Nr. 51, 7 Jahre, weiblich: Neuritis nervi optici bds.

Kein Zeckenstich, kein Erythem. Über eine Woche zunehmende Doppelbilder und Ohrgeräusche. In der Augenklinik Stauungspapillen mit Einblutungen und Papillenödem festgestellt. Kraniale Bildgebung unauffällig. Bei Aufnahme in die Kinderklinik zusätzlich Kopfschmerzen, Gangunsicherheit und nach rechts verzogenes Gaumensegel.

Liquor: 50 lympho-monozytäre Zellen/ μ L. Liquordruck nicht dokumentiert. Kein Hinweis auf Blut-Liquor-Schrankenstörung, kein Hinweis auf intrathekale Antikörperproduktion. Nachweis von IgG- und IgM-Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* im Serum. Unter 14-tägiger Therapie mit Ceftriaxon nur unwesentliche Besserung des Papillenödemes. Daraufhin Corticoidtherapie. 3 Monate später Befund unauffällig, bei Nachuntersuchung noch kleine Netzhautnarbe links.

Patient Nr. 55, 10 Jahre, weiblich: Papillenödem und Tinnitus rechts

Kein Zeckenstich, kein Erythema migrans. Beginn mit Übelkeit, Verschwommensehen, Tinnitus rechts, Kopfschmerzen. Bei Aufnahme in der Kinderklinik gerötete rechte Wange, Konjunktivitis und Chemosis rechts, Hyperästhesie im Trigemini-Versorgungsgebiet rechts. Mäßiges Papillenödem rechts.

Liquor: unauffällig. Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* im Serum grenzwertig. Positiver Nachweis von *Borrelia-burgdorferi*-DNA im Liquor mittels Polymerasekettenreaktion (siehe 3.2.7, S.37). Da offensichtlich Beschwerden rückläufig primär keine Therapie. Nach wieder auftretenden Kopfschmerzen und nun wechselnden Gelenkbeschwerden Wiedereinbestellung der Patientin und 14-tägige Therapie mit Ceftriaxon. Besserung der Beschwerden. Später rezidivierende Kopfschmerzepisoden.

Abbildung 6 gibt im Überblick die Verteilung der klinischen Bilder wieder.

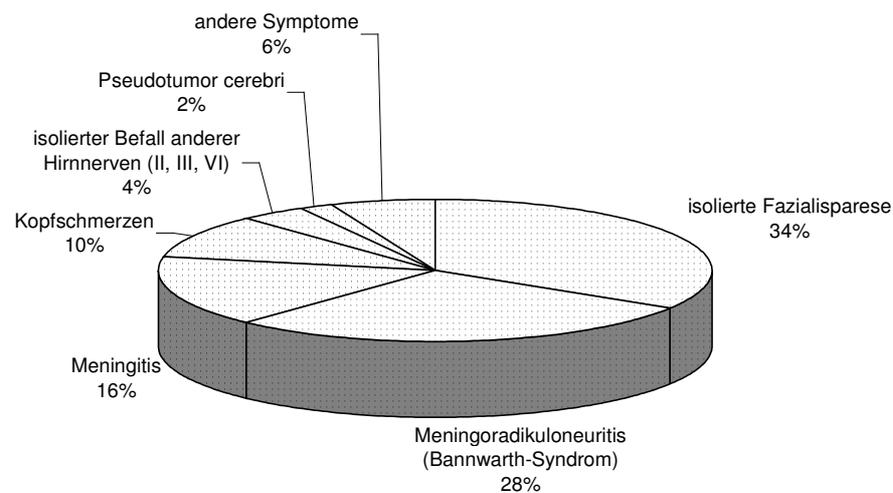


Abbildung 6: Verteilung der klinischen Bilder auf das Patientenkollektiv (n=50).

3.2.4 Hämodiagnostik bei stationärer Aufnahme

Es wurden die in den Krankenblättern verfügbaren Untersuchungsergebnisse der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) nach Westergreen, des C-reaktiven Proteins und die Leukozytenzahl im peripheren Blut erfaßt und ausgewertet. Tabelle 7 gibt Überblick über die Untersuchungsergebnisse dieser 3 Tests im vorliegenden Kollektiv.

Tabelle 7: Entzündungswerte im peripheren Blut während der initialen Erkrankung (bei Aufnahme in die stationäre Einrichtung)

	<i>Anzahl der dokumentierten Werte</i>	<i>Median des Kollektivs (Verteilungsbereich)</i>
Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit n.W. in mm/h	48	10,5 (1-32)
- bei isolierter Fazialisparese	15	10 (3-15)
C-reaktives Protein in mg/dl	38	0 (0-1,0)
- bei isolierter Fazialisparese	12	0 (0-0)
Periphere Leukozytenzahl pro μL	48	7865 (5000-17300)
- bei isolierter Fazialisparese	16	7400 (5000-16430)

Auf der Basis der Grenzwerte für die BSG n. W. für männliche Probanden von 3-8mm/h wiesen 19 von 32 (59%) untersuchten männlichen Patienten und 8 von 16 (50%) weiblichen Patienten (Normalwert bis 11 mm/h) pathologische Werte auf. CRP war nur in einem Fall leicht erhöht (1,0mg/dl).

Die Leukozytenzahl (in 48 dokumentierten Fällen) im peripheren Blut überschritt in 12 (25%) Fällen den Wert von 10.000/ μL und nur in 2(4%) Fällen den bei Kindern gültigen Grenzwert von 15.000/ μL . Insgesamt waren damit die Entzündungswerte im peripheren Blut nur bei einem geringen Teil der Patienten pathologisch, und falls pathologisch, nur mäßig erhöht.

3.2.5 Liquordiagnostik

Allen Patienten war Liquor entnommen worden. Es wurden die verfügbaren Daten zu Zellzahl, Differentialzellbild, Liquorprotein, Liquor-Immunglobuline, Immunelektrophorese, und *Borrelia-burgdorferi*-spezifisches Immunglobulin aufgenommen und ausgewertet.

Die Liquorzellzahl lag zwischen 1 und 950 Zellen/ μL Liquor. Der Median lag bei 140,5 Zellen/ μL . In 4 Fällen lag die Zellzahl unter 5/ μL (üblicher Grenzwert, Angabe übereinstimmend für Kinder und Erwachsene nach Poeck 1994). In 8 Fällen lag die Zellzahl zwischen 5 und 49 Zellen/ μL (Liquorpleozytose). Der Median für die Fälle mit Liquorpleozytose lag bei 9.

In allen Fällen lag ein lymphozytär-monozytäres Differentialzellbild vor, die relativen Prozentzahlen mononukleärer Zellen im Zellbild lagen zwischen 74 und 100%.

Das Gesamtprotein im Liquor cerebrospinalis war in allen Fällen dokumentiert worden. Die Werte erstreckten sich von 18 bis 176mg/dl. 25(50%) der Werte lagen über der Grenze von 45mg/dl als Hinweis für eine Blut-Liquor-Schrankenstörung (Grenzwert für Liquorprotein nach Poeck 1994).

In 17 Fällen waren die Parameter (Immunglobulin G und Albumin in Serum und Liquor) dokumentiert worden um den Eiweißquotienten nach Delpech und Lichtblau (IgG-Index) berechnen zu können, nach der Formel $\text{IgG(Liquor):Albumin(Liquor) / IgG(Serum):Albumin(Serum)}$. In 5 der berechneten Fälle (30%) wies das Ergebnis auf eine intrathekale IgG-Produktion hin (Wert>0,8, nach Poeck 1994).

In 16 Fällen war eine Immunelektrophoretische Fixierung dokumentiert worden. In 8 Fällen davon (50%) wurden oligoklonale Banden, ebenfalls als Hinweis auf eine intrathekale IgG-Produktion nachgewiesen. In allen Fällen mit positivem Wert für den Eiweißquotienten (IgG-Index) nach Delpech und Lichtblau wurden auch oligoklonale Banden nachgewiesen.

Eine Liquorkultur auf Standardmedien zur Erfassung von Erregern bakterieller Meningitiden war in allen Fällen angelegt worden und sämtlich negativ ausgefallen.

Im Fall eines 10jährigen Jungen konnte *Borrelia garinii* aus dem Liquor cerebrospinalis auf Spezialmedien kultiviert werden, wie andernorts veröffentlicht (Huppertz und Sticht-Groh 1989).

3.2.6 Technische Diagnostik

In 15 Fällen wurde eine **Elektrokardio- und Phonokardiografische Untersuchung** dokumentiert. In einem Fall wurde ein atrioventrikulärer Leitungsblock 1. Grades festgestellt, der sich bei Kontrolle im Verlauf der Therapie verringerte (allerdings bei Nachuntersuchung noch bestand). In 5 Fällen wurde ein akzidentelles Systolikum dokumentiert.

In 10 Fällen war ein **kraniales bildgebendes Verfahren** eingesetzt worden (Computertomografie, Magnetresonanztomografie). In 2 Fällen davon war eine Entzündung der Nasennebenhöhlen als Nebenbefund festgestellt worden, in allen übrigen Fällen konnte kein anatomisch-pathologischer Befund erhoben werden.

Eine **augenärztliche Untersuchung** war in 24 Fällen durchgeführt worden. Neben Refraktionsanomalien und Strabismus, bzw. Heterophorien wurde in 2 Fällen ein Papillenödem/Stauungspapille beidseits nachgewiesen, jeweils mit zusätzlicher, einseitiger Abduzensparese (siehe 3.2.3, S.31). In einem weiteren Fall wurde eine mäßiges Papillenödem einseitig beschrieben (siehe 3.2.3, S.31). In einem weiteren Fall wurde eine diskrete Abduzensparese beschrieben (siehe 3.2.3, S.31). Bei einem Patienten mit Fazialisparese wurde eine Keratitis und Konjunktivitis „e lagophthalmo“, d.h. infolge des verminderten Lidschlusses bei Fazialisparese beschrieben.

Eine **elektroenzephalografische Untersuchung** wurde bei 20 Patienten durchgeführt. 17 Fälle wurde als unauffällig klassifiziert. In 3 Fällen wurde folgende Befunde erhoben: pathologische Allgemeinveränderungen mit biokzipitaler Verlangsamung, Verlangsamungsherd, inkonstanter Herdhinweis.

3.2.7 Ergebnisse der serologischen Untersuchungen und der Polymerasekettenreaktion

Bei allen Patienten ist Serum auf spezifische Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi sensu lato* untersucht worden. Da die Erkrankungsfälle sich über einen Zeitraum von 11 Jahren erstrecken und einzelne Methoden im Laufe dieser Zeit erst etabliert wurden, sind unterschiedliche Testverfahren zum Einsatz gekommen. Am häufigsten sind Enzymimmunoassays zum Einsatz gekommen. Häufig wurden die Ergebnisse daraus mit Immunoblot-Verfahren kontrolliert. Ferner kamen der Immunfluoreszenztest und der Hämagglutinationstest zum Einsatz. Sämtliche Verfahren wurde in den ersten Jahren teilweise an Instituten außerhalb der Universität Würzburg durchgeführt. Da aus diesem Grunde eine unmittelbare Vergleichbarkeit der Resultate nicht gegeben war, wurde für die vorliegende Untersuchung die jeweilige Interpretation des Testverfahrens, die die Untersucher damals gegeben hatten, herangezogen und mit den Kategorien „negativ“, „grenzwertig“ und „positiv“ erfaßt.

In 33(66%) der 50 Fälle wurde das serologische Ergebnis als positiv bewertet, in 14(28%) als grenzwertig. In 3(6%) Fällen war das Ergebnis der serologischen Untersuchung negativ: Ein 8jähriges Mädchen, das eine lymphozytäre Meningitis nach Zeckenstich und Erythema migrans hatte, ein 13jähriges Mädchen, das eine Fazialisparese und Liquorpleozytose hatte und bei der mittels Polymerasekettenreaktion *Borrelia-burgdorferi*-DNA nachgewiesen wurde, und schließlich ein 8jähriger Junge, der eine lymphozytäre Meningitis nach einem Erythema migrans am Kopf hatte.

In 46 Fällen ist eine Untersuchung auf spezifische Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* aus dem Liquor cerebrospinalis dokumentiert. In 24(52%) dieser Fälle konnten keine Antikörper im Liquor nachgewiesen werden, in 10 Fällen wurde das Ergebnis als grenzwertig, und in 12 Fällen als positiv gewertet. Es gab jedoch keinen Fall, bei dem spezifische Antikörper im Liquor nachweisbar gewesen wären, ohne daß im Serum auch Antikörper nachweisbar gewesen waren.

Eine **Polymerasekettenreaktion** auf *Borrelia-burgdorferi*-DNA wurde bei 19 Patienten entweder mit einer Urinprobe oder einer Liquorprobe oder mit beiden Proben durchgeführt, wie andernorts beschrieben [0], insgesamt wurden 26 Proben untersucht. In einer der 10 Urinproben und in 3 von 16 Liquorproben konnte auf diese Weise *Borrelia-burgdorferi*-DNA nachgewiesen werden. In einem Fall wurde spezifische DNA bei einer Patientin nachgewiesen, bei der sich in serologischen Tests keine spezifischen Antikörper nachweisen ließen (siehe oben), d.h. die Polymerasekettenreaktion erbrachte zusätzliche Informationen.

3.2.8 Therapie und Therapieverlauf

Bei 49 der 50 Patienten wurde in der stationären Einrichtung eine intravenöse, antibiotische Therapie begonnen. Bei einem 3-jährigen Jungen mit lymphozytärer Meningitis nach Zeckenstich, bei dem gleichzeitig in einer Untersuchung auf Enterovirus-DNA im Liquor ein positives Resultat auftrat, und dessen Symptome sich rasch besserten, war keine antibiotische Therapie begonnen worden. Nach Erhalt des positiven Befundes der Borrelienserologie wurde der inzwischen beschwerdefreie Patient nicht mehr therapiert.

Alle übrigen Patienten wurden parenteral antibiotisch behandelt. Die parenterale, antibiotische Therapie begann im Median 18 Tage nach Beginn der neurologischen Symptome, frühestens 2 Tage, spätestens 480 Tage danach.

Zur Therapie wurde in 29(59%) Fällen Ceftriaxon parenteral eingesetzt, davon 28 mal in einer Dosierung von 50mg/kg Körpergewicht/ Tag, einmal wurde Ceftriaxon in einer Dosierung von 100mg/kg Körpergewicht/ Tag verabreicht, bei einem 5jährigen Jungen, der wegen rezidivierender Erythemata migrantia mit 6 Zyklen unterschiedlicher, oraler Antibiotika behandelt worden war, und nun wegen einer Tic-Störung bei sehr hohen Antikörper-Titern zur Therapie kam.

In 3(6%) der Fälle wurde Cefotaxim in einer Dosierung von 150mg/kg Körpergewicht/ Tag (verteilt auf 3 Einzeldosen) parenteral verabreicht.

In 17(35%) der Fälle wurde Penicillin G zur Therapie eingesetzt: in 15 Fällen in einer Dosierung von 0,5 Millionen Einheiten /kg Körpergewicht/ Tag, in 2 Fällen in einer Dosierung von 0,25 Millionen Einheiten /kg Körpergewicht/ Tag, in der Regel auf 4 Einzeldosen verteilt.

Die Therapie wurde im Fall des oben genannten Jungen für die Dauer von 21 Tagen durchgeführt. In 46 Fällen wurde eine 14tägige antibiotische Therapie durchgeführt. In 2 Fällen wurde nur 10 Tage antibiotisch behandelt.

Die Therapie wurde in 18 Fällen in der stationären Einrichtung komplett durchgeführt, in 26 Fällen wurde die Therapie in einer ambulanten oder anderen stationären Einrichtung weitergeführt. Über diese Fälle lagen keine vollständigen Daten zur weiteren Verträglichkeit oder zu Therapiekomplikationen vor.

In 5 Fällen wurde eine Änderung der antibiotischen Therapie wegen Unverträglichkeitsreaktionen dokumentiert:

- Bei einem 11jährigen Mädchen mit Meningoradikuloneuritis wurde die antibiotische Therapie mit Cefotaxim wegen eines makulösen Exanthems auf Doxycyclin parenteral umgestellt und bis zur Gesamtdauer von 14 Tagen fortgesetzt.
- Bei einem 5jährigen Jungen mit Meningitis trat am 13. Behandlungstag mit Penicillin G Fieber und ein Exanthem auf. Daraufhin wurde mit Erythromycin oral weiterbehandelt.
- Bei einem 8jährigen Jungen mit Meningitis trat am 4. Behandlungstag mit Penicillin G ein juckendes Exanthem und leichtes Fieber auf, so daß Doxycyclin für weitere 10 Tage parenteral verabreicht wurde.
- Bei einem 9jährigen Mädchen mit Fazialisparese trat am 10. Behandlungstag mit Ceftriaxon ein feinfleckiges, stammbetontes Exanthem auf, so daß für die restlichen 4 Behandlungstage Doxycyclin oral gegeben wurde. Diese Patientin war gleichzeitig wegen Pediculosis capitis mit Lindan lokal behandelt worden.
- Bei einem 6jährigen Jungen mit Meningitis und Fazialisparese trat am 5. Behandlungstag mit Penicillin G ein feinfleckiges, juckendes Exanthem auf, worauf der Patient weitere 5 Tage mit Doxycyclin oral behandelt wurde.

Weitere leichte unerwünschte Wirkungen, die nicht zur Therapieumstellung führten waren passagere Bauchschmerzen, leichte Erhöhung der Körpertemperatur, passagere Arthralgien und Analsoor.

Eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion war in keinem Fall aufgetreten.

Tabelle 8: Übersicht über die unterschiedlichen antibiotischen Therapieregime und deren unerwünschte Wirkungen

<i>Primäre Therapie</i>	<i>Anzahl Patienten</i>	<i>Therapiewechsel (siehe Text)</i>	<i>Unerwünschte Wirkungen</i>
Ceftriaxon 50mg/kg KG/Tag i.v.	28	1	Analsoor, leichtes Fieber
Ceftriaxon 100mg/kg KG/Tag i.v.	1	0	
Cefotaxim 150mg/kg KG/Tag i.v.	3	1	
Penicillin 0,5 MIE/kg KG/d i.v.	15	3	
Penicillin 0,25 MIE/kg KG/d i.v.	2	0	Arthralgie
Keine antibiotische Therapie	1		
Insgesamt	50		

Bei Entlassung wurden 26(52%) der Patienten als beschwerdefrei beschrieben, die übrigen 24(48%) hatten noch leichte bis deutliche Symptome.

3.3 Ergebnisse der Nachuntersuchung

3.3.1 Zeitpunkt der Nachuntersuchung

Die Nachuntersuchung fand im Median 63 Monate nach Beginn der antibiotischen Therapie statt, frühestens 15 Monate, spätestens 145 Monate danach. Bei dem einen Patienten, der nicht antibiotisch behandelt wurde, wurde hier das Datum der stationären Aufnahme herangezogen: 22 Monate nach stationärer Aufnahme fand die Nachuntersuchung statt.

3.3.2 Ergebnisse der Auswertung des strukturierten Fragebogens und Angaben der Patienten in der offenen Anamnese

3.3.2.1 Unspezifische Symptome und Hautsymptome

Im folgenden sind die Ergebnisse der Auswertung der Fragen im Anamnesebogen in der dortigen Reihenfolge wiedergegeben [vergleiche Anhang, Kap. 7.4]:

Auf die Frage, ob sie sich *krank fühlten*, antworteten 2 Patientinnen mit „ja“. Eine Patientin (Nr. 7, 17 Jahre) litt seit 8 Wochen unter Heiserkeit und Verspannungen des Nackens. Diese Patientin war nach der Nachuntersuchung in der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde stationär untersucht worden, wobei eine Parese des Nervus recurrens rechtsseitig festgestellt wurde, deren Ursache mittels serologischer, nuklearmedizinischer und bildgebender Verfahren nicht geklärt werden konnte. Anhand des serologischen Verlaufes erscheint eine chronische Neuroborreliose als Ursache unwahrscheinlich. Die Parese des Nervus recurrens bildete sich im Laufe von Monaten spontan zurück.

Die andere Patientin (Nr. 55, 17 Jahre), die Krankheitsgefühl angab, litt seit 2 Monaten unter ganztägiger Übelkeit ohne Erbrechen. Sie berichtete ferner über ausbleibende Menstruation. Die Patientin konnte eine Schwangerschaft nicht ausschließen, ein Schwangerschaftstest wurde im Rahmen der Nachuntersuchung nicht durchgeführt. Eine andere Ursache, oder ein Hinweis auf chronische Borreliose war anhand der vorliegenden laborchemischen und serologischen Untersuchungen nicht zu erkennen.

Abgeschlagenheit oder Müdigkeit gaben 8 Patienten an.

Häufige Infektzeichen wurden wie folgt angegeben: *Schnupfen* wurde von 8 Patienten angegeben, *Husten, bzw. Bronchitis* 4 mal, *Asthma, bzw. asthmatische Beschwerden* 3 mal, *Frösteln* 2mal, *Durchfall* 1 mal.

17(34%) der Patienten gaben an, nach ihrer Erkrankung *erneut von Zecken gestochen* worden zu sein.

5 Patienten, bzw. deren Eltern gaben an *Hautrötungen oder Ausschlägen ohne erkennbaren Grund* beobachtet zu haben. Im offenen Anamnese-Gespräch ergab sich in keinem Fall ein Anhalt für ein erneutes Erythema migrans.

Ferner berichteten die Patienten, bzw. deren Eltern *folgende Symptome an der Haut*: Trockenheit der Haut (1x), Keloidbildung bei Acne vulgaris (1x), rauhe Hände (1x), atopisches Ekzem (1x), topische Ekzeme (2x), Kontaktallergie (1x).

3.3.2.2 Symptome am Bewegungsapparat

16(32%) Patienten gaben an, *Beschwerden am Bewegungsapparat*, insbesondere an einem oder mehreren *Gelenken* zu haben, oder zwischenzeitlich gehabt zu haben: 11 mal wurden Beschwerden im Kniegelenk angegeben, 5 mal Rückenbeschwerden, 2 mal Hüftbeschwerden, 1 mal Beschwerden im oberen Sprunggelenk, 1 mal Beschwerden im Handgelenk, einmal wurden Gliederschmerzen in Armen und Beinen angegeben (oder Kombinationen aus diesen Beschwerden). In keinem Fall wurde eine Rötung oder eine Schwellung beobachtet. In 2 Fällen wurde eine schmerzhafte Einschränkung der Bewegung im Kniegelenk angegeben. Ein Patient (Nr. 29, 14 Jahre) der beiden hatte 2 Jahre nach der initialen Erkrankung eine 4-wöchige Episode mit Schmerzen und Bewegungseinschränkung im rechten Knie, welche nicht rezidierte. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung ergab sich kein klinischer oder serologischer Anhalt für eine Lyme-Arthritis. Die andere Patientin (Nr. 11, 19 Jahre) hatte ca. 8 Jahre nach der initialen Erkrankung (2 Jahre vor der Nachuntersuchung) im Alter von 17 Jahren eine Episode mit Hüft- und Knieschmerzen und schmerzhaft eingeschränkter Bewegung in diesen Gelenken durchgemacht, seitdem aber keine Beschwerden mehr gehabt. Auch bei dieser Patientin fand sich klinisch zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung kein Hinweis auf aktive Lyme-Arthritis, das serologische Ergebnis war jedoch als positiv bewertet worden.

Bei keinem der 16 Patienten konnte zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung Rötung, Schwellung oder schmerzhafte Einschränkung der Bewegung in einem Gelenk nachgewiesen werden.

3.3.2.3 Kopfschmerzen, Nackensteife, Lichtscheu und Übelkeit

Kopfschmerzen waren eine häufige Beschwerde: 20(40%) Patienten gaben überhaupt Kopfschmerzen an. 13 davon gaben an, diese gelegentlich zu haben. 2 der 20 Patienten gaben an, häufige Kopfschmerzen zu haben, weitere 3 der 20 gaben besonders starke Kopfschmerz-Episoden an, die jedoch nicht so häufig aufträten (durchschnittlich weniger als 2 mal im Monat). Weitere 2 der 20 Patienten schließlich gaben an, unter häufigen, bzw. sehr häufigen (mehr als 1 mal pro Woche) **und** starken Kopfschmerzen zu leiden.

Die klinischen Charakteristika der 7 Patienten mit häufigen oder starken Kopfschmerzen sind im folgenden geschildert:

Patient Nr. 9, 9 Jahre: Gelegentliche Kopfschmerzepisoden mit Übelkeit und Erbrechen bei Wetterumschlag oder Belastung. Besserung bei Liegen und Ruhe. Während initialer Erkrankungsphase ebenfalls Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen bei Liquorpleozytose. Bei Nachuntersuchung keine Hinweise auf Neuroborreliose, serologische Untersuchung auf Borreliose negativ.

Patientin Nr. 11, 19 Jahre: episodische Kopfschmerzen, ca. 2x im Monat, oft am Wochenende und schon morgens. Initial Borrelienmeningitis mit radikulären Schmerzen. Nach Therapie bedeutend besser, jedoch immer wieder längere Phasen mit bis zu täglichen Kopfschmerzen, wechselnden Arthralgien und Rücken- und Bauchschmerzen. 2 Jahre später bei immer stärkeren Kopfschmerzen erneute stationäre Untersuchung in der Universitätskinderklinik. Serologische Befunde auf *Borrelia burgdorferi* deutlich rückläufig gegenüber dem Vorbefund. Liquor unauffällig. Befund einer Sinusitis maxillaris. Laut Patientin danach ambulante antibiotische Therapie und weitgehender Rückgang der Beschwerden. Bei Nachuntersuchung keine klinischen oder laborchemischen Hinweise für Lyme-Borreliose, Immunglobulin-G-Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* noch positiv (5 Banden im Immunoblot).

Patient Nr. 16, 20 Jahre: Als Migräne bezeichnete Kopfschmerzen mit bis zu 2 Episoden pro Monat, mit initialer Borreliose-Erkrankung erstmals aufgetreten. Phasenweise, bis vor 2 Jahren mit Aura aufgetreten. Keine Familienanamnese für Migräne. Bei initialer Borreliose-Erkrankung Meningoenzephalitis (Kopfschmerzen, psychomotorische Verlangsamung, im Liquor oligoklonale Banden als Hinweis auf intrathekale Antikörperproduktion). Bei Nachuntersuchung serologische Untersuchung auf *Borrelia burgdorferi* negativ.

Patientin Nr. 19, 18 Jahre: Seit einem halben Jahr bis tägliche Kopfschmerzen teils mit Lichtempfindlichkeit, Beginn oft morgens, fast tägliche Einnahme von Aspirin notwendig. Abgeschlagenheit. Tätigkeit in Kühlräumen. Häufige Infekte der oberen Atemwege berichtet. Bei Nachuntersuchung serologische Untersuchung auf *Borrelia burgdorferi* negativ.

Patient Nr. 35, 8 Jahre: episodischer Kopfschmerz mit Lichtscheu und Übelkeit und selten Erbrechen. Vater und Großmutter leiden unter Migräne. Vor Aufnahme in die Universitätskinderklinik und Diagnose einer Borrelienmeningitis hatte der Patient über Monate rezidivierende Kopfschmerzen, zuletzt stark, mit Erbrechen. Bei Nachuntersuchung kein Hinweis auf Neuroborreliose, serologische Untersuchung auf *Borrelia burgdorferi* negativ.

Patientin Nr. 40, 16 Jahre: Kopfschmerzen seit Kleinkindesalter. Seit einem dreiviertel Jahr vor der Nachuntersuchung wieder zunehmende, stechende, stirnbetonte Kopfschmerzen, teils wieder mit Doppelbildern an bis zu 5 Tagen der Wochen. Beginn oft ab mittags. Gelegentlich mit Übelkeit ohne Erbrechen. 23 Monate zuvor Aufnahme in die Universitätskinderklinik, nachdem sich die bekannten Kopfschmerzen über 3 Monate erheblich gesteigert hatten und Doppelbilder auftraten. Nach Diagnose einer Neuroborreliose und antibiotischer Therapie Besserung der Kopfschmerzen, Rückgang der Doppelbilder. Bei Nachuntersuchung weist die Patientin druckempfindliche Nervenaustrittspunkte des Nervus supraorbitalis auf, Immunglobulin G gegen *Borrelia burgdorferi* in ELISA und Immunoblot deutlich nachweisbar.

Patient Nr. 49, 18 Jahre: Seit 1990 treten im Durchschnitt 1x pro Woche stirnbetonte Kopfschmerzen auf, vor allem abends, so daß sich der Patient hinlegen muß. Initial stationäre Behandlung wegen Borrelienmeningitis und Fazialisparese, nach der der Patient in gutem Zustand und ohne Parese entlassen wurde. Bei Nachuntersuchung keine sonstigen Hinweise auf Neuroborreliose, serologisch Nachweis eines hohen Immunglobulin-G-Titers gegen *Borrelia burgdorferi* und multiple Banden im IgG-Immunoblot.

Nackensteife gaben 4(8%) Patienten an. In der offenen Anamnese konnte diese Angabe in einem Fall Verspannungen der Halswirbelsäule zugeordnet werden, einen weiteren Fall einem Muskelhartspan in der unteren Halswirbelsäule. Eine Patientin litt unter Heiserkeit und schmerzhaften Verspannungen des Nackens (Nr. 7, [siehe 3.3.2.1, S.40]). Ein weiterer Patient (Nr. 54, 20 Jahre) hatte Beschwerden im Nacken infolge eines Traumas. In allen Fällen war das serologische Ergebnis negativ.

Lichtscheu im Rahmen von Kopfschmerzepisoden wurde von 9(18%) Patienten angegeben.

Übelkeit wurde 4 mal angegeben. Bei einem Patienten (Nr. 40, siehe oben) trat diese in Zusammenhang mit Kopfschmerzen auf. Bei einem weiteren Patienten (Nr. 41, 16 Jahre) trat diese in Zusammenhang mit Belastungen („Streß“) auf. Bei einer 14jährigen Patientin (Nr. 50) trat gelegentliche, morgendliche Übelkeit seit 2 Jahren auf ohne Erbrechen. Sie sähe, laut Mutter, dann „gelb“ aus. Sonst habe sie keine wesentlichen Beschwerden. In der Nachuntersuchung konnte kein klinischer oder laborchemischer pathologischer Befund erhoben werden. Die serologische Untersuchung auf *Borrelia burgdorferi* ergab ein positives Resultat für Immunglobulin-G-Antikörper. Eine Patientin schließlich klagte seit 2 Monaten über ganztägige Übelkeit ohne Erbrechen, wie oben beschrieben. (Nr. 55, [siehe 3.3.2.1, S.40]).

3.3.2.4 Neurologische Symptome

Die Frage nach *Kribbel- oder Mißempfindungen* wurde von 4 Patienten bejaht. In 3 Fällen wurden in der offenen Anamnese keine konsistenten, lokalen Beschwerden angegeben, ein pathologischer Befund, der auf eine radikuläre oder periphere Neuropathie hinwies, konnte nicht erhoben werden. In einem Fall klagte ein Patient (Nr. 27, 16 Jahre) über häufiges „Ameisenlaufen“, d.h. Kribbel- und Mißempfindungen, die er infolge deutlicher Lymphödeme an den Beinen verspürte. Die Lymphödeme traten bei ihm wegen eines genetischen Lymphödem-Distichiasis-Syndromes auf (beschrieben z.B. bei Temple und Collin 1994).

Ähnliche Beschwerden wie zur Zeit der Erkrankung bejahten 3 Patienten: 2 bezogen sich dabei auf episodische Kopfschmerzen (Nr. 9, Nr. 40, [siehe 3.3.2.3, S.41]), ein Patient bezog sich auf verminderte Konzentrationsfähigkeit.

Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren wurde von 22(44%) Patienten bejaht. 17 gaben an, diese gelegentlich zu haben. 4 Patienten gaben häufige Konzentrationsstörungen an. Eine Patientin gab „immer, bei vielen Tätigkeiten“ an (Pat. Nr. 24, [siehe 3.3.2.1, S.40, siehe auch Anhang, Kapitel 7.4, S.97]).

3.3.2.5 Fragen nach sozialer Integration und schulischer /beruflicher Entwicklung

Bei den 39 minderjährigen Patienten wurden die Eltern befragt, wie ihr Sohn oder ihre *Tochter mit Gleichaltrigen zurechtkäme*, d.h. nach der *sozialen Integration* als einem Symptom neuropsychologischer Gesundheit. Diese wurde in 36 Fällen mit „gut“ beantwortet. In 2 Fällen vermochten die Eltern dies nicht zu beantworten. Im Fall des 16jährigen Jungen mit Lymphödem-Distichiasis-Syndrom (Nr. 27) wurde „nicht gut“ angegeben.

Schwierigkeiten bei Tätigkeiten des alltäglichen Lebens gaben 2 Patienten an: Eine 16jährige Patientin (Nr. 24) mit Nackenschmerzen, Einschlafproblemen und Konzentrationsschwierigkeiten seit einem Schulwechsel sowie eine 9jährige Patientin (Nr. 44), die diese Schwierigkeiten nicht näher festlegte. Beide hatten ein negatives Ergebnis in der serologischen Untersuchung auf *Borrelia burgdorferi*.

Die *schulische Ausbildung* wird in Tabelle 9 wiedergegeben.

Die 35 Patienten, die eine Schule besuchten, bzw. deren Eltern gaben die *schulischen Leistungen* in 18 (51%) der Fälle mit „gut“ an, in 13(37%) der Fälle mit „mittel“, in 4(11%) der Fälle mit „mäßig“. Nicht angegeben wurde „schlecht“.

Tabelle 9: Schulische Ausbildung der ehemaligen Patienten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung.

<i>Schulart / Schulabschluß</i>	<i>Anzahl (Angabe in %)</i>
noch nicht im Kindergarten	1(2%)
Kindergarten	3(6%)
Grundschule	10(20%)
Hauptschule	7(14%)
Realschule	6(12%)
Gymnasium oder Fachoberschule	9(18%)
Hauptschule abgeschlossen	2(4%)
Qualifizierender Hauptschulabschluß	6(12%)
Mittlere Reife	4(8%)
Abitur/ Hochschulreife	2(4%)

Die *körperliche Belastbarkeit* wurde in 27(54%) der Fälle mit „gut“, und in 20(40%) der Fälle mit „normal“ und in 3(6%) der Fälle mit „mäßig“ angegeben. „Schlecht“ wurde nicht angegeben.

„Mäßig“ angegeben hatte eine 16jährige Patientin mit fast täglichen Kopfschmerzen und noch deutlich positivem Nachweis spezifischer Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* (Nr. 40, [siehe 3.3.2.3, S.41]), ferner ein 20jähriger, adipöser Patient (Nr.30), der häufige Müdigkeit und gelegentliche, belastungsabhängige Schmerzen im rechten Handgelenk angab. Es fanden sich laborchemisch bei ihm keine Entzündungszeichen, jedoch die serologische Untersuchung auf *Borrelia burgdorferi* erbrachte bei ihm ein positives Resultat. Ferner fiel bei ihm eine Kreatinin-Erhöhung auf 1,4mg/dl im Serum auf. Eine weitere Abklärung dieses Befundes war im Rahmen dieser Untersuchung nicht vorgesehen, der Befund wurde dem Hausarzt mitgeteilt. Schließlich gab die 17jährige Patientin (Nr. 7, [siehe 3.3.2.1, S.40]) mit Krankheitsgefühl, Heiserkeit und Verspannungen der Halswirbelsäule schlechte körperliche Belastbarkeit an.

Nur 5(10%) Studienteilnehmer betrieben keinen *Sport*. 18(37% der 48 Angaben) betätigten sich *gelegentlich*, und 25(52%) mit *regelmäßigem Training* sportlich.

Dabei war Fußball die am häufigsten genannte Sportart (9x), dann kamen Reiten (5x), Schwimmen (5x), Basketball (4x), Handball (3x), Judo (2x), und je einmal Kraftsport, Tanzen, Gymnastik, Tennis, Fechten, Tischtennis, Volleyball und Ballet.

Auf die Frage, ob der Studienteilnehmer oder die Studienteilnehmerin *weniger Sport* betrieben als vor der Erkrankung an Neuroborreliose, antworteten 3 Teilnehmer mit „weniger“, 16 mit „mehr“, 27 mit „etwa gleich“ und 4 Angaben fehlten. Unter den Teilnehmern, die „weniger“ angaben, waren die beiden Patientinnen mit Krankheitsgefühl (Nr. 7, Nr. 55, [siehe 3.3.2.1, S.40]) und eine ansonsten beschwerdefreie Patientin, die keine besonderen Gründe dafür angab.

3.3.2.6 Augensymptome

9 (18%) Patienten gaben an, seit der Erkrankung an Neuroborreliose (zusätzliche) *Schwierigkeiten mit den Augen zu haben*, wie stärkere Brille, leichte Ermüdbarkeit, Brennen und häufige Doppelbilder. Eine Patientin unter den 8 mit starken oder häufigen Kopfschmerzen (Nr. 40, [siehe 3.3.2.3, S.41]) gab an rezidivierend Doppelbilder zu sehen. Diese waren stark aufgetreten vor der Diagnose der Neuroborreliose, jedoch neigte die Patientin bereits zuvor nach längerem Lesen zu Doppelbildern.

Die Frage, ob bei ihnen eine *Augenerkrankung festgestellt* worden sei, verneinten alle Studienteilnehmer.

3.3.2.7 Weitere Beschwerden, Krankheiten, Operationen

An weiteren, bisher nicht genannten Beschwerden wurden angegeben:

- diskrete Restparese des N. facialis
- einmal sogenannte „Krokodilstränen“ (Pat. Nr. 3), d.h. Tränen des Auges beim Essen, wie es gelegentlich nach peripherer Fazialisparese auftritt, infolge fehlgeleiteter, regenerativer, autonomer Fasern der Salivation (vergleiche McCoy und Goodman 1979).
- vorübergehend aufgetretene Tic-Störung 2 Jahre nach Diagnose der Neuroborreliose bei einem weiteren Patienten (Nr. 25, 13 Jahre) in Form von Augenrollen und unwillkürlichem Armheben. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (100 Monate nach Symptombeginn) sei der Patient jedoch völlig gesund. In der serologischen Untersuchung ließen sich keine spezifischen Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* mehr nachweisen.
- ferner gab die Mutter eines Patienten an, ihr Sohn sei nach Auftreten der Neuroborreliose lange nicht gewachsen (Patient Nr. 42, 16 Jahre). Die Körpermaße zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung lagen für Körperlänge und -gewicht zwischen der 10. und 24. Perzentile. Bei Erkrankung an Neuroborreliose lagen diese Daten zwischen der 25. und 49. Perzentile. Der Kopfumfang war bei Nachuntersuchung (94 Monate nach Symptombeginn) zwischen der 75. und der 89. Perzentile gelegen, bei Beginn der Neuroborreliose zwischen der 90. und 96. Perzentile. Das Genitalstadium nach Tanner liegt nicht vor.

An *Krankheiten, die seit Diagnose der Neuroborreliose* auftraten, wurde angegeben: grippale Infekte (7x), nicht näher bezeichnete Kinderkrankheiten (4x), traumatische Knochenbrüche, Prellung der Halswirbelsäule, nicht näher bezeichnetes Sporttrauma oder Schädel-Hirn-Trauma (5x), „Allergien“ (2x), ferner je einmal Mycoplasmen-Infektion, Vereiterung der Nasennebenhöhlen, häufige Infekte der Atemwege und Scharlach, arterielle Hypertonie sowie Hefepilze im Darm.

6 Patienten hatten folgende 7 *Operationen* seit der Diagnose der Neuroborreliose erhalten: Appendektomie (2x), Orchidopexie, Hydrozelenobliteration, Bandplastik nach Sporttrauma (nicht näher bezeichnet), Osteosynthese der Clavicula, und eine „Nasenoperation“.

3.3.2.8 Der Zusatzteil des Fragebogens

Im Zusatzteil des Fragebogens, der das Allgemeinwissen um die Borreliose-Erkrankung erfragt, gaben 35(73%) von 48 Patienten oder Eltern an, sich wegen ihrer Erkrankung mehr für Borreliose interessiert zu haben. Auf die Frage, woher sich Patienten oder Eltern die meisten oder besten Informationen beschafften, wurde am häufigsten Fachpersonal (12x) genannt, ferner allgemeine Medien (11x), Fachliteratur (6x), medizinische Laienpresse (4x) und einmal betroffene Freunde.

Die Einschätzung der Gefährlichkeit auf einer Skala von 0-10 (d.h. 0=ungefährlich, 10=extrem gefährlich) wurde mit Werten von 4-10 beantwortet. Über 80% gaben einen Wert von 7 oder höher an. Allein 21(45%) gaben „10“ an (Median 9).

Patient oder Eltern wären in 43 Fällen (88% von 49 Angaben) bereit zu einer Impfung, falls es eine Impfung gäbe, lediglich in 4(8%) Fällen wurde dies verneint, und in 2(4%) Fällen wurde dies eingeschränkt.

3.3.3 Ergebnisse der körperlichen Untersuchung

In 27(54%) der Fälle wurde ein völlig unauffälliger körperlicher Untersuchungsbefund erhoben. Folgende weitere Befund wurden erhoben:

Zeichen eines unspezifischen Infektes wie Verschleimung der oberen Atemwege, Rötung des Rachens oder der äußeren Gehörgänge oder eine unspezifische Lymphadenopathie des Halses oder Nackens boten 4(8%) der Patienten.

Ein Patient und eine Patientin zeigten eine ausgeprägte Acne vulgaris.

Eine Patientin mit häufigen und starken Kopfschmerz war druckempfindlich an den Nervenaustrittspunkten des Nervus supraorbitalis (Nr. 40, [siehe 3.3.2.3, S.41]) und zeigte eine diskrete Schwäche des rechten Auges bei der endgradigen Abduktion, d.h. Blick nach rechts (ohne subjektive Doppelbilder). Diese Patientin hatte in der Akutphase Doppelbilder beim Blick nach rechts beklagt. Die serologische Untersuchung auf *Borrelia-burgdorferi*-Antikörper bei Nachuntersuchung fiel positiv aus für IgG.

Ein Patient zeigte schuppende Herde am Stamm sowie am behaarten Kopf entsprechend einer Dermatomykose. Bei einem weiteren Patienten boten sich Zeichen einer abheilenden Impetigo contagiosa. Ein weiterer Patient hatte schuppende Herde einer bekannten Psoriasis vulgaris.

Ein 21-jähriger Patient mit bekanntem, allergischem Asthma bronchiale bot giemende Rasselgeräusche über der Lunge.

Eine Patientin (Nr. 7, [siehe 3.3.2.1, S.40]), die seit 8 Wochen über Heiserkeit klagte, hatte eine tonlose Stimme.

Ein Patient mit bekanntem Lymphödem-Distichiasis-Syndrom (Nr. 27, [siehe 3.3.2.4, S.43]) zeigte beidseits Lymphödeme der Unterschenkel.

2 Patienten zeigten eine Beinlängendifferenz. Ein 14-jähriger Patient bot die Zeichen eines bekannten, konnatalen Horner-Syndromes und Adipositas permagna (98,5kg, über 97. Perzentile, Body-Mass-Index 30kg/m²). Bei einem Patienten wurde ein systolisches Herzgeräusch gehört, das phonokardiografisch unauffällig erschien.

Ein weiterer Patient hatte eine Bewegungseinschränkung in der linken Schulter seit einem Trauma.

Bei einer Patientin zeigte sich eine Struma diffusa II. Grades.

Ein Patient (Nr. 39, 5 Jahre) war - offensichtlich situativ - bradykard. Im Elektrokardiogramm war die Herzfrequenz annähernd normal, jedoch die PQ-Zeit verkürzt. Deshalb wurde eine Echokardiografie durchgeführt, die keine Hinweise auf Herzfehler ergab.

Bei einer 16-jährigen Patientin (Nr. 24, [siehe 3.3.2.5, S.43]) wurde ein Muskelhartspan festgestellt.

Bei einem 13-jährigen Jungen (Nr. 32), schließlich, der während seiner akuten Neuroborreliose eine linksseitige komplette Fazialisparese hatte, fiel dem Untersucher eine diskrete Gesichtasymmetrie (links kleiner als rechts) auf.

Bei 39 Studienteilnehmern wurde bei der Nachuntersuchung Körperlänge und Körpergewicht erfaßt. Bei 38 wurde der Kopfumfang erfaßt. Tabelle 10 gibt die Anzahl aller Patienten in den entsprechenden Perzentilen-Intervallen wieder.

Tabelle 10: Anzahl Patienten, deren Körpermaße bei der Nachuntersuchung in den jeweiligen Perzentilen-Intervallen lagen, sowie die Prozentsumme, d.h. bei wie vielen Patienten die Körpermaße kleiner oder gleich diesem Intervall waren. [Siehe Tabelle 3, S.26]. (Prozentwerte gerundet)

Perzentile	Körperlänge n=39	Prozentsumme	Kopfumfang n=38	Prozentsumme	Körpergewicht n=39	Prozentsumme
< 3.	1	3%	1	3%	0	0%
3.-9.	1	5%	4	13%	0	0%
10.-24.	7	23%	5	24%	7	18%
25.-49.	7	41%	4	37%	9	41%
50.-74.	11	69%	9	60%	8	62%
75.-89.	4	79%	8	82%	4	72%
90.-96.	5	92%	2	87%	5	85%
>96.	3	100%	5	100%	6	100%

3.3.4 Ergebnisse der augenärztlichen Untersuchung

36 (72%) Patienten wurden augenärztlich untersucht, und in allen Fällen wurde eine Befundkopie zugesandt.

30 (86%) dieser Patienten zeigten - außer Refraktionsanomalien und Heterophorien - keinen pathologischen Befund.

2 Patienten zeigten eine unspezifische Konjunktivitis viraler oder allergischer Genese.

Ein Patient zeigte eine bekannte Miosis und Ptose bei angeborenem Horner-Syndrom.

Eine Patientin zeigte einen bekannten Strabismus convergens, dessen Schielwinkel zu Beginn der Neuroborreliose erheblich zugenommen hatte und zu Doppelbildern geführt hatte.

Eine Patientin (Nr. 51, 9 Jahre), die zu Beginn der Neuroborreliose mit beidseitigen Stauungspapillen, Netzhautleinblutungen und Papillenödem zur Einweisung gekommen war, zeigte nun eine kleine Netzhautnarbe unter der linken Papille. Die Patientin hatte davon selbst nichts bemerkt. Visus und Gesichtsfeld waren nicht meßbar eingeschränkt.

Bei einer 15jährigen Patientin (Nr. 56) schließlich, die zu Beginn der Neuroborreliose eine Fazialisparese links erlitten hatte, fiel dem Augenarzt eine Anisokorie (links kleiner rechts) und Lidspaltendifferenz (links kleiner rechts) auf, die die Patientin bzw. deren Mutter bei der Nachuntersuchung nicht angegeben hatte und die auch den Untersuchern nicht aufgefallen war.

3.3.5 Ergebnisse aus Elektro- und Phonokardiogramm

In 48(96%) der Fälle konnte ein Elektrokardiogramm durchgeführt werden, in 42(84%) Fällen zusätzlich ein Phonokardiogramm. Daraus ergaben sich 38 Normalbefunde.

In 4(8%) Fällen lag ein inkompletter Rechtsschenkelblock vor, in einem Fall (Patient Nr. 9, 9 Jahre) von diesen mit diskreten Erregungsrückbildungsstörungen. Ein daraufhin durchgeführtes Echokardiogramm ergab eine geringe, klinisch nicht erfaßte Aorten- und Mitralinsuffizienz 1. Grades, woraufhin Endokarditisprophylaxe empfohlen wurde.

Eine 12jährige Patientin (Nr. 14) zeigte einen AV-Block 1. Grades. Bei dieser Patientin war zu Beginn der Neuroborreliose ebenfalls ein AV-Block 1. Grades aufgefallen. Bei einer Kontrolle während desselben stationären Aufenthaltes in der Mönchberg-Kinderklinik wurde der Befund als „gebessert“ dargestellt. Ein 4 Monate nach der Nachuntersuchung durchgeführtes Echokardiogramm ergab keine weiteren pathologischen Befunde.

Ein 5jähriger Junge bot eine PQ-Zeit-Verkürzung. Im zusätzlich durchgeführten Echokardiogramm ergaben sich keine weiteren pathologischen Befunde.

Schließlich wurden bei dem 13jährigen Jungen mit angeborenem Horner-Syndrom und Adipositas permagna (Nr. 59) isolierte, ventrikuläre Extrasystolen beobachtet.

In 5(12%) Fällen der 42 erstellten Phonokardiogramme wurde ein Systolikum festgestellt. In zwei Fällen wurde daraufhin zusätzlich eine Echokardiografie durchgeführt, wodurch einmal ein Sehnenfaden als Ursache diagnostiziert wurde, einmal ein unauffälliger Befund erhoben wurde.

3.3.6 Ergebnisse aus der laborchemischen Diagnostik

3.3.6.1 Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

47 Untersuchungen der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit nach Westergreen wurden durchgeführt. Die Werte nach einer Stunde lagen zwischen 2 und 15 mm, der Median lag bei 6 mm.

Keine der weiblichen Studienteilnehmerinnen lag über dem Grenzwert von 11 mm/h (Referenz in Pschyrembel 2004). 4 männliche Studienteilnehmer lagen über der Grenze für männliche Probanden von 8 mm/h.

Ein Patient dieser 4 hatte gering erniedrigte Erythrozytenzahl (4,12/pL) und Hämatokrit (0,36). Ein weiterer hatte zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung einen Infekt der oberen Atemwege. Ein 14-jähriger Patient (Nr. 59) mit beschleunigter Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (15 mm/h) hatte Adipositas permagna, bot sonst jedoch keine Entzündungszeichen. Der vierte Patient schließlich zeigte die Zeichen einer abheilenden Impetigo contagiosa staphylogenes.

3.3.6.2 C-reaktives Protein

46 Untersuchungen auf C-reaktives Protein sind dokumentiert. In 45 Fällen lag das C-reaktive Protein unter der Nachweisgrenze. Bei einem 21-jährigen Patienten, der unter allergischem Asthma litt und aktuell deutliche, klinische Zeichen dafür bot, war das C-reaktive Protein auf 0,8 mg/dl erhöht.

3.3.6.3 Blutbild

50 Blutbilder wurden dokumentiert. 40 Blutbilder waren komplett unauffällig. 4 Befunde betrafen die roten Blutzellen: Ein Patient hatte eine isolierte Verminderung des Mittleren Erythrozytenvolumens (MCV), ein Patient mit allergischem Asthma bronchiale hatte erhöhten Hämoglobingehalt (18 g/dl) und Hämatokrit (0,52). Eine 15-jährige Patientin mit starker Regelblutung und bekanntem Eisenmangel hatte erniedrigte Erythrozytenzahl und Ferritin. Ein 7-jähriger Junge schließlich hatte eine Eisenmangelanämie.

In keinem Fall lag die Leukozytenzahl über 15.000/ μ L, in 4 Blutbildern lag diese über 10.000/ μ L (zwischen 11.800 bis 12.700/ μ L), jeweils bei unauffälligem Differentialblutbild. Zwei dieser Patienten gaben an unter Pollenallergie zu leiden, bei den anderen beiden war keine Ursache zu eruieren.

Ein 9-jähriger Studienteilnehmer bot eine isolierte Thrombozytose (415/nl), und eine 9-jährige Teilnehmerin bot eine isolierte Eosinophilie.

3.3.6.4 Enzymaktivitäten und Substrate

In zwei Fällen waren *Transaminasen* erhöht: Bei einer 17jährigen Patientin (Nr. 7), die wegen Heiserkeit zuvor mit Roxithromycin behandelt worden war, war die Alaninaminotransferase gering erhöht (vom Labor angegebener Grenzwert 20U/L). Bei einem 20jährigen Patienten waren Alaninaminotransferase und Gamma-Glutamyltransferase (Grenzwert angegeben mit 13U/L) gering erhöht, ohne daß die Ursache hierfür erkennbar war.

Die *Creatinkinase* war in 4 Fällen erhöht (Labor-bezogener Grenzwert 90U/L):

Bei einem 17jährigen Patienten (Creatinkinase 103 U/L), ferner bei einem 8jährigen Jungen (Creatinkinase gering erhöht), bei einer 16jährigen Patientin (Nr.24) mit Muskelhartspan und schließlich bei einem 14jährigen Patienten (Creatinkinase 117 U/L).

Kreatinin im Serum war in 4 Fällen erhöht (vom Labor angegebener Grenzwert: 0,9mg/dl):

Bei drei männlichen Patienten ohne weitere Krankheitszeichen (Kreatinin zwischen 1,06 und 1,15 mg/dl), ferner war der Kreatinin-Wert deutlich erhöht (1,4mg/dl) bei einer Patientin (Nr. 30, 19 Jahre), die über Müdigkeit und Abgeschlagenheit klagte. Weitere Entzündungszeichen fanden sich nicht. Serologisch ergab sich kein Anhalt für eine aktive Borreliose.

Schließlich fand sich bei einem 14jährigen Patienten eine Erhöhung des unkonjugierten Bilirubins (1,8mg/dl), und es wurde der Verdacht auf ein Meulengracht-Syndrom gestellt.

3.3.7 Immunglobuline quantitativ

In 49 Fällen ist das Ergebnis der quantitativen Bestimmung der Immunglobuline A, G, M dokumentiert. In drei Fällen war Immunglobulin A geringfügig erhöht, in einem Fall davon bei einer Patientin mit Pollenallergie, in den anderen Fällen war kein Infekt klinisch faßbar (vom Labor angegebene Grenzwerte für Immunglobuline waren altersabhängig gestaffelt).

Im Fall des 9-jährigen Jungen (Nr.21), der wegen eines Tic-Syndromes zur Diagnose einer Neuroborreliose gekommen war und der multiple, spezifische IgG-Banden im Immunoblot gegen *Borrelia burgdorferi* aufwies, war kein Immunglobulin A nachweisbar. Es wurde die Diagnose eines IgA-Mangels gestellt.

Ferner war IgA vermindert bei einem 14jährigen Patienten sowie bei einer 17jährigen Patientin, die angab vor einem halben Jahr eine Lungenentzündung erlitten zu haben und 2 Monate zuvor wegen chronischer Nasennebenhöhlenentzündung operativ behandelt worden zu sein.

3.3.8 Ergebnisse der serologischen Diagnostik

Bei der Nachuntersuchung wurde von allen Patienten eine serologische Untersuchung auf spezifische Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* im Institut für Hygiene und Mikrobiologie durchgeführt. Die einzelnen Ergebnisse wurden vom Institut mit „negativ“, d.h. ohne Antikörpernachweis, „positiv“, d.h.

mit Nachweis spezifischer Antikörper oder als „grenzwertig“ beurteilt. Tabelle 11 gibt die Anzahl an Patientenproben mit den entsprechenden Ergebnissen dieser Tests wieder.

Wie beschrieben [siehe 2.5.6, S.21] wurden zusätzlich serologische Tests auf spezifische Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* im wissenschaftlichen Labor durchgeführt: Es wurde von 46 Patienten Enzymimmunoassays durchgeführt und von 49 Patienten Immunoblot-Untersuchungen.

Auch hier wurde die Bewertung des einzelnen Testes durch den beurteilenden Arzt dokumentiert. Tabelle 12 gibt diese Ergebnisse analog Tabelle 11 wieder.

Tabelle 11: Anzahl der Patienten mit positiven, negativen oder grenzwertigen Resultaten der serologischen Tests am Institut für Hygiene und Mikrobiologie. ELISA= Enzyme linked immunosorbant assay, IgG= Immunglobulin G, IgM= Immunglobulin M, [*= zur Diskussion siehe 4.3.2.5, S.75]

Testverfahren	negativ (%)	grenzwertig (%)	positiv (%)
ELISA, IgM (n=50)	49 (98%)	1 (2%)	0
ELISA, IgG (n=50)	35 (70%)	7 (14%)	*8 (16%)
Immunoblot, IgM (n=50)	48 (96%)	1 (2%)	1 (2%)
Immunoblot, IgG (n=50)	21 (42%)	12 (%)	*17 (34%)
Hämagglutinationstest (n=33)	23 (70%)	6 (18%)	4 (12%)

Tabelle 12: Anzahl Patienten mit positivem, negativem oder grenzwertigem Ergebnis in den serologischen Tests im wissenschaftlichen Labor (In-house-test).

Testverfahren (Anzahl)	negativ(%)	grenzwertig(%)	positiv(%)
ELISA, IgM (n=46)	45 (98%)	1 (2%)	0
ELISA, IgG (n=46)	36 (78%)	5 (11%)	5 (11%)
Immunoblot, IgM (n=49)	49 (100%)	0	0
Immunoblot, IgG (n=49)	32 (65%)	5 (10%)	12 (24%)

Tabelle 13 und Tabelle 14 geben einen Überblick über das Ausmaß der Übereinstimmung der ELISA-Untersuchungen und der Immunoblot-Untersuchungen auf spezifische IgG gegen *Borrelia burgdorferi* zwischen den beiden Labors [siehe 4.3.2.5, S.75].

Beim ELISA ergab sich eine recht gute Übereinstimmung. In 6/46 (13%) Fällen gab es keine Übereinstimmung, bei 5 Patienten war der im Hygieneinstitut positiv ausgefallene IgG-ELISA im wissenschaftlichen Labor negativ.

Tabelle 13: Vergleich des ELISA-Testes auf spezifisches IgG im wissenschaftlichen Labor mit dem entsprechenden Test im Hygieneinstitut.

<i>ELISA - IgG (n=46)</i>	<i>wissenschaftl. Labor: negativ</i>	<i>grenzwertig oder positiv</i>
Hygieneinstitut: negativ	31	1
grenzwertig oder positiv	5	9

Beim Immunoblot gab es in größerem Umfang Diskrepanzen zwischen beiden Labors, nämlich bei 18/49 (37%). Bei 15 der 29 (52%) im Hygieneinstitut positiven Befunde konnte das Ergebnis im wissenschaftlichen Labor nicht bestätigt werden.

Tabelle 14: Vergleich der Übereinstimmung der Immunoblot-Untersuchungen auf spezifisches IgG zwischen dem wissenschaftlichen Labor und dem Hygieneinstitut (analog Tabelle 13).

<i>Immunoblot IgG(n=49)</i>	<i>wissenschaftl. Labor: negativ</i>	<i>grenzwertig oder positiv</i>
Hygieneinstitut: negativ	17	3
grenzwertig oder positiv	15	14

Ferner wurde die Anzahl der in den Immunoblot-Untersuchungen im wissenschaftlichen Labor dargestellten Banden erfaßt. Bei 6 Patienten wurden „multiple Banden“ dargestellt, wie sie gehäuft bei späten Manifestationen der Lyme-Borreliose, insbesondere bei Lyme-Arthritis beobachtbar sind [0,0], aber auch als serologische Narbe nach durchgemachter Borreliose oder stiller Feiung vorkommen. Wenn „multiple Banden“ zur Darstellung kamen und deswegen die Bandenzahl nicht exakt erfaßt war, wurde die Bandenzahl für statistische Berechnungen gleich 10 gesetzt. Tabelle 15 gibt die Anzahl der Banden nach Immunglobulin G und M wieder.

Tabelle 15: Mediane und Bereiche der Bandenzahl im Immunoblot auf Immunglobulin G und M im wissenschaftlichen Labor. (*= willkürlich festgesetzte Obergrenze, wenn die Beurteilung „multiple Banden“ lautete und die exakte Bandenzahl nicht dokumentiert werden konnte.)

<i>Immunoblot (n=49)</i>	<i>Median</i>	<i>minimal - maximal</i>
Immunglobulin M	0	0 - 1
Immunglobulin G	3	0 - 10*

Wenn bei einem Patienten ein eindeutig positives Ergebnis in einem der genannten Immunoblotverfahren auf IgG **und** ein eindeutig positives Ergebnis in einem Enzymimmunoassay oder dem Hämagglutinationstest auf IgG auftrat, wurde dieser Patient für statistische Zwecke und zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit eines späten Stadiums der Borreliose mit „persistierender Immunantwort“ klassifiziert. Da das Ziel dieser Klassifikation eine möglichst hohe *Spezifität* war, wurden grenzwertige Befunde ausgeklammert.

8 Patienten hatten in diesem Sinne eine „persistierende Immunantwort“. Tabelle 16 gibt einen Überblick über diese 8 Patienten und die bei der Nachuntersuchung erhobenen Daten.

Tabelle 16: Patienten mit persistierender Immunantwort, und wichtige klinische Angaben. (m/w= männlich / weiblich, Altersangabe zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung, J/M= Jahre / Monate, NU=Nachuntersuchung, *= Zeitintervall vom Beginn der Neuroborreliose bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung in Monaten)

<i>Patient, Nr., m/w</i>	<i>Alter bei NU J/M</i>	<i>Krankheitsbild und Zeit bis NU in Monaten</i>	<i>Anamnese</i>	<i>Befund</i>	<i>Serolog. Ergebnis</i>
3, m	24 / 7 123*	Meningoradikuloneuritis,	allergisches Asthma bronchiale	unauffällig	positiv in beiden Lab.
11, w	19 / 7 120*	Meningitis	Hüft- und Knieschmerz 2 Jahre vor NU, episodischer Kopfschmerz [siehe 3.3.2.3]	unauffällig	positiv in beiden Labors
15, m	8 / 6 30*	Meningitis	belastungsabhängiger Gelenkschmerz, unspezi- fische Hautrötungen	unauffällig	positiv in beiden Labors
21, m	9 / 0 45*	Tic- / Tourette-Syndrom	Tic's vorübergehend rezidiert, Konzentrationsstörungen	Infekt der oberen Atemwege, IgA-Mangel	ELISA im wiss. Labor negativ – übrige pos.
26, m	21 / 10 139*	Meningitis	bis 1 Jahr nach Neuro- borreliose Konzentrations- störungen und Müdigkeit	Bewegungsein- schränkung linke Schulter nach Trauma	positiv in beiden Labors
30, w	19 / 8 83*	Meningoradikuloneuritis	Heuschnupfen, häufig müde, belastungsabhängige Schmerzen im Handgelenk	Adipositas, Kreatinin 1,4mg/dl	positiv nur im Hygiene- Institut
40, w	16 / 7 29*	rezidivierende Kopf- schmerzen, Augen- motilitätsstörung	fast tägliche, starke, stirnbetonte Kopfschmer- zen [siehe 3.3.2.3, S.41]	Druckschmerz im Stirnbereich, diskrete Abduk- tionsschwäche rechtes Auge	positiv in beiden Labors
49, m	18 / 2 123*	Meningitis und Fazialisparese	seit 1990 (3 J nach NB) wöchentlich starke, stirnbetonte Kopf- schmerzen	unauffällig	positiv in beiden Labors

3.3.9 Statistische Korrelationen

3.3.9.1 Ergebnisse statistischer Untersuchungen zwischen klinischen Variablen der Nachuntersuchung und dem serologischen Ergebnis

3.3.9.1.1 Unspezifische Beschwerden und serologisches Ergebnis

Das gehäufte Auftreten der unspezifischen Krankheitssymptome, wie unter 3.3.2.1 ausgeführt, nämlich *Krankheitsgefühl*, *Abgeschlagenheit*, Zeichen von *Atemwegs- oder gastrointestinalen Infekten* war unabhängig von „persistierender Immunantwort“, wie oben definiert [siehe 3.3.8, S.50], gegen *Borrelia-burgdorferi*-spezifische Antikörper bei der Nachuntersuchung (siehe unten, Chi-Quadrat-Test, $p=0,92$).

Auch die Beobachtung erneuter Zeckenstiche war nicht statistisch signifikant mit dem serologischen Ergebnis „persistierende Immunantwort“ assoziiert (Chi-Quadrat-Test, $p>0,5$).

3.3.9.1.2 Beschwerden am Bewegungsapparat und serologisches Ergebnis

Das Auftreten von Gelenkbeschwerden war statistisch unabhängig von „persistierender Immunantwort“ in der serologischen Untersuchung (Chi-Quadrat-Test, $p>0,9$).

3.3.9.1.3 Kopfschmerzen und serologisches Ergebnis

Kopfschmerzen insgesamt zeigten keine statistische Beziehung zu einer persistierenden Immunantwort in der serologischen Untersuchung (Chi-Quadrat-Test, $p=0,62$). Betrachtet man jedoch nur starke oder häufige Kopfschmerzen ($n=8$), so sind darunter mehr Patienten als statistisch zu erwarten, die bei Nachuntersuchung noch eine persistierende Immunantwort gegen *Borrelia-burgdorferi*-Antikörper aufwiesen. Jedoch erreichte diese Konstellation nicht ganz statistische Signifikanz. (Chi-Quadrat-Test, $p=0,07$).

Nackensteife, *Übelkeit* und *Lichtscheu* zeigten keine statistisch signifikante Verteilung.

3.3.9.1.4 Konzentrationsfähigkeit sowie sportliche Belastbarkeit und serologisches Ergebnis

Unter den 5 Patienten mit *erheblichen Konzentrationsstörungen* waren statistisch nicht signifikant mehr Patienten mit persistierender Immunantwort (Chi-Quadrat-Test, $p=0,80$).

Betrachtet man allerdings alle angegebenen Konzentrationsstörungen, so zeigt sich, daß sich unter diesen 22 Patienten 6 der 8 Patienten mit persistierender Immunantwort befinden. Diese Konstellation erreichte fast statistische Signifikanz (Chi-Quadrat-Test, $p=0,054$).

2 der 3 Patienten, die ihre körperliche Belastbarkeit als „mäßig“ einstufen [Beschreibung siehe 3.3.2.5, S.43], wiesen eine „persistierende Immunantwort“ auf. Diese Konstellation erreichte anhand der Chi-quadrat-Verteilung statistische Signifikanz ($p=0,01$), der exakte Test nach Fisher jedoch ergab keine statistische Signifikanz auf dem 5%-Niveau ($p=0,06$).

3.3.9.1.5 Augenprobleme und serologisches Ergebnis

Drei der 9 Patienten, die Augenprobleme angaben, waren unter den 8 Patienten die noch ein positives serologisches Ergebnis bei Nachuntersuchung vorwiesen. Diese Konstellation war nicht signifikant auf dem 5%-Niveau.

3.3.9.2 Ergebnisse statistischer Untersuchungen zwischen Variablen der Nachuntersuchung und retrospektiven Daten der initialen Erkrankung

3.3.9.2.1 Körpermaße im Vergleich zwischen Nachuntersuchung und Beginn der Neuroborreliose

Der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen ergab eine leichte Tendenz hin zu niedrigeren Perzentilen bei der *Körperlänge* zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung im Vergleich zum Zeitpunkt des Beginns der Neuroborreliose. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant auf dem 5%-Niveau ($p=0,09$) im U-Test nach Mann und Whitney.

Bei der *Körperlänge* hatte sich zwischen dem stationären Aufenthalt, bei dem die Neuroborreliose diagnostiziert wurde und der Nachuntersuchung bei 30 (77% der erfaßten Werte) Patienten das Perzentilenintervall aus Tabelle 3 und Tabelle 10 nicht, oder nur um 1 Intervall nach unten oder oben geändert. 3 Patienten waren um 2 Intervalle nach unten, d.h. zu relativ zum Alter kleineren Körpermaßen gesunken, eine Patientin sogar um 3. Bei dieser Patientin (Nr. 5, 21 Jahre) waren 8 Jahre und 9 Monate vergangen seit Beginn der Neuroborreliose, weitere Hinweise auf aktive Borreliose gab es nicht, spezifische Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* waren nicht mehr nachweisbar.

Ebenso waren 3 Patienten um 2 Intervalle in der Tabelle 10 nach oben gestiegen, d.h. sie waren relativ zum Alter schneller gewachsen als der Durchschnitt. 2 Patienten sind sogar um 3 Intervalle nach oben gestiegen.

Beim Körpergewicht ergab der Wilcoxon-Test eine statistisch signifikante ($p=0,03$) Verschiebung in den Perzentilen-Intervallen hin zu höherem Körpergewicht. Dies könnte mit einem besseren Allgemeinzustand als zum Zeitpunkt der mit Übelkeit und Erbrechen einhergehenden Neuroborreliose zusammenhängen, oder aber Ausdruck der allgemein zunehmenden Körperfülle sein.

Auch beim Kopfumfang ergab sich eine Tendenz zu höheren Perzentilen unter den 37 Patienten, bei denen sowohl der Wert der Nachuntersuchung als auch der Wert zu Beginn der Neuroborreliose dokumentiert waren. Diese Tendenz erreichte im Wilcoxon-Test statistische Signifikanz ($p=0,04$). Unter den 3 Patienten, die mehr als ein Perzentilenintervall nach oben gewandert waren, war nur eine Patientin die gelegentliche Kopfschmerzen hatte (keine statistische Signifikanz in Fischers exaktem

Test, $p=0,8$). Auch wenn man alle 16 Patienten einschließt die nur ein Perzentilenintervall nach oben gewandert sind, ergibt sich kein statistischer Zusammenhang mit Kopfschmerzen (Chi-Quadrat-Test, exakter Test nach Fisher, $p=0,2$).

Eine Patientin (Nr. 7, 17 Jahre) war im Kopfumfang von oberhalb der 75. Perzentile auf unterhalb der 25. Perzentile gesunken. Dazwischen lagen 5 Jahre und 9 Monate. Spezifische Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* waren nicht mehr nachweisbar.

Eine weitere Patientin (Nr. 14, 13 Jahre) war innerhalb von 5 Jahren mit Kopfumfang und Körperlänge jeweils von unterhalb der 10. Perzentile auf oberhalb der 50. Perzentile gewachsen. Die Patientin fühlte sich völlig gesund, Hinweise auf Folgen der Borreliose wurde keine gefunden, serologisch waren noch geringe Titer spezifischer Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* im Immunoblot bei ihr nachweisbar.

Schließlich bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen negativer Wachstumsentwicklung von Körperlänge, Kopfumfang oder Körpergewicht und einer „persistierenden Immunantwort“ (Chi-Quadrat-Test).

3.3.9.2.2 Dauer von Symptombeginn bis zum Zeitpunkt der antibiotischen Therapie

3.3.9.2.2.1 Korrelation mit dem serologischen Ergebnis bei der Nachuntersuchung

Bei 6 der 8 Patienten, die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch ein positives serologisches Ergebnis zeigten („persistierende Immunantwort“), wurde die antibiotische Therapie mehr als 18 Tage (entsprechend dem Median) nach Symptombeginn begonnen (wie unter 3.2.8 beschrieben). Allerdings lag dieses Zeitintervall nur bei 4 Patienten über 30 Tage. Diese Konstellation erreichte nicht die statistische Signifikanz von 5% ($p=0,09$, U-Test).

3.3.9.2.2.2 Korrelation mit Symptomen und Beschwerden bei der Nachuntersuchung

Abgeschlagenheit korrelierte nicht mit der Dauer vom Symptombeginn bis zur antibiotischen Therapie (U-Test nach Mann und Whitney). Ebenso wenig korrelierten die Symptome *Gelenkbeschwerden*, *Kopfschmerzen*, *Nackensteife*, *Lichtscheu*, *Übelkeit*, *Konzentrationsprobleme*, *eingeschränkte körperliche Belastbarkeit*, *Augenprobleme* mit dem genannten Intervall.

3.3.9.2.3 Art der antibiotischen Therapie

Ob die Patienten mit Ceftriaxon oder mit Penicillin G behandelt wurden, hatte keinen Einfluß auf *Gelenkbeschwerden*. Ebenso wenig beeinflusste dies, ob die Patienten eines der Symptome *Kopfschmerzen*, *Nackensteife*, *Lichtscheu*, *Übelkeit*, *Kribbelparästhesien* oder *Konzentrationsprobleme* hatten.

Die Verwendung von Ceftriaxon schien tendenziell bei weniger Patienten zu „persistierender Immunantwort“ zu führen im Gegensatz zur Verwendung von Penicillin G (jeweils ohne Berücksichtigung der Dosierung, [Dosierung siehe 3.2.8, S.37]). Diese Tendenz erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau von 5% ($p=0,06$, Chi-Quadrat-Test).

3.3.9.2.4 Höhe der Liquorzellzahl bei akuter Erkrankung

Die Höhe der Liquorzellzahl korrelierte weder mit wichtigen klinischen Symptomen (Gelenkbeschwerden, Kopfschmerzen oder Konzentrationsstörungen) noch mit dem serologischen Ergebnis bei Nachuntersuchung.

3.3.9.2.5 Alter bei Erkrankungsbeginn

Das Alter bei Erkrankungsbeginn hatte keinen statistisch signifikanten Einfluß auf das serologische Ergebnis bei Nachuntersuchung, ebensowenig beeinflusste es das Auftreten von Beschwerden wie *Kopf- oder Gelenkbeschwerden* und *Konzentrationsstörungen*.

3.3.9.2.6 Krankheitsbild bei initialer Erkrankung

Unter den 17 Patienten, die lediglich eine isolierte Fazialisparese erlitten, war keiner der Patienten, die bei Nachuntersuchung noch ein positives serologisches Ergebnis vorwies. Diese Verteilung erwies sich als statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p=0,03$). Keine signifikante Korrelation ergab sich mit *Gelenkbeschwerden, Kopfschmerzen oder Konzentrationsstörungen*.

3.3.9.2.7 Autochthone Immunglobulin-Synthese im Liquor

Bei 19 Patienten war aus der initialen Erkrankungsphase entweder der IgG-Index im Liquor dokumentiert worden, oder das Ergebnis der Untersuchung auf oligoklonale Banden im Liquor. Bei 8 von diesen 19 war entweder der IgG-Index positiv [siehe 3.2.5, S.35] oder es wurden oligoklonale Banden nachgewiesen. 4 von den 19 Patienten hatten bei Nachuntersuchung noch ein positives serologisches Ergebnis („persistierende Immunantwort“), hier bestand jedoch keine Korrelation zwischen persistierender Immunantwort und oligoklonalen Banden bzw. positivem IgG-Index.

Auch zeigte sich keine Korrelation mit *Gelenk- oder Kopfschmerzen* oder *Konzentrationsstörungen*.

3.4 Ergebnisse aus der serologischen Verlaufsuntersuchung mittels Immunoblot im Parallelansatz

3.4.1 Zeitpunkt der Abnahme der Archivproben

49 Proben aus dem Archiv fanden Eingang in die Analyse, darunter 10 Liquorproben. Die Hälfte der Proben wurde den Patienten weniger als 176 Tage nach Beginn der Neuroborreliose abgenommen (Median=176 Tage). Das kleinste Intervall zwischen Symptombeginn und Probenentnahme war 4 Tage, das längste 1219 Tage.

Für die Nachuntersuchung lag der Median bei 1330,5 Tagen für das Intervall zwischen Symptombeginn und Probenentnahme (= Tag der Nachuntersuchung), das kürzeste Intervall war 671 Tage, das längste Intervall 2187 Tage.

3.4.2 Aufgetretene Banden und deren Häufigkeiten

In den Proben (Serum und/oder Liquor) des Archivs traten die einzelnen Immunoblot-Banden [siehe 2.6.3, S.22] unter den 24 Patienten (n=24, entsprechend 100%) in der vorliegenden Untersuchung mit den folgenden Häufigkeiten [siehe Tabelle 17, S.60, sowie Abbildung 7, S.25 und Abbildung 8, S.61] auf. Auch Banden, die nur im Liquor auftraten, wurden gewertet, da sie derselben immunologischen Auseinandersetzung zwischen Borrelienstamm und Wirtsorganismus entstammen. Jede Bande wurde allerdings pro Patient nur einmal gezählt.

Tabelle 17: Aufgetretene Banden und deren Häufigkeit in den 49 Serum- oder Liquorproben des Archivs, die von 24 Patienten stammen. Da unterschiedliche Anzahlen von Proben pro Patient (1-4) vorlag, wurde eine Bande jeweils nur einmal gezählt.

<i>Molekulargewicht t in kDa</i>	<i>Immunglobulin M - Archiv (%)</i>	<i>Immunglobulin M - Nachuntersuchung (%)</i>	<i>Immunglobulin G - Archiv (%)</i>	<i>Immunglobulin G - Nachuntersuchung (%)</i>
18	1(4%)	0	6(25%)	1(4%)
21	3(13%)	0	7(29%)	4(17%)
27	12(50%)	3(13%)	13(54%)	8(33%)
31	1(4%)	0	5(21%)	4(17%)
34	2(8%)	3(13%)	5(21%)	2(8%)
ca. 37	2(8%)	0	3(13%)	1(4%)
39	1(4%)	1(4%)	16(67%)	8(33%)
41	4(17%)	0	21(88%)	17(71%)
eine oder mehrere Banden zwischen 41 und 65	5(21%)	1(4%)	19(79%)	10(42%)
65	9(38%)	7(29%)	22(92%)	17(71%)
eine oder mehrere Banden zwischen 65 und 95	6(25%)	6(25%)	14(58%)	6(25%)
95	3(13%)	2(8%)	9(38%)	4(17%)

In Abbildung 7 und Abbildung 8 werden diese Daten noch einmal grafisch dargestellt.

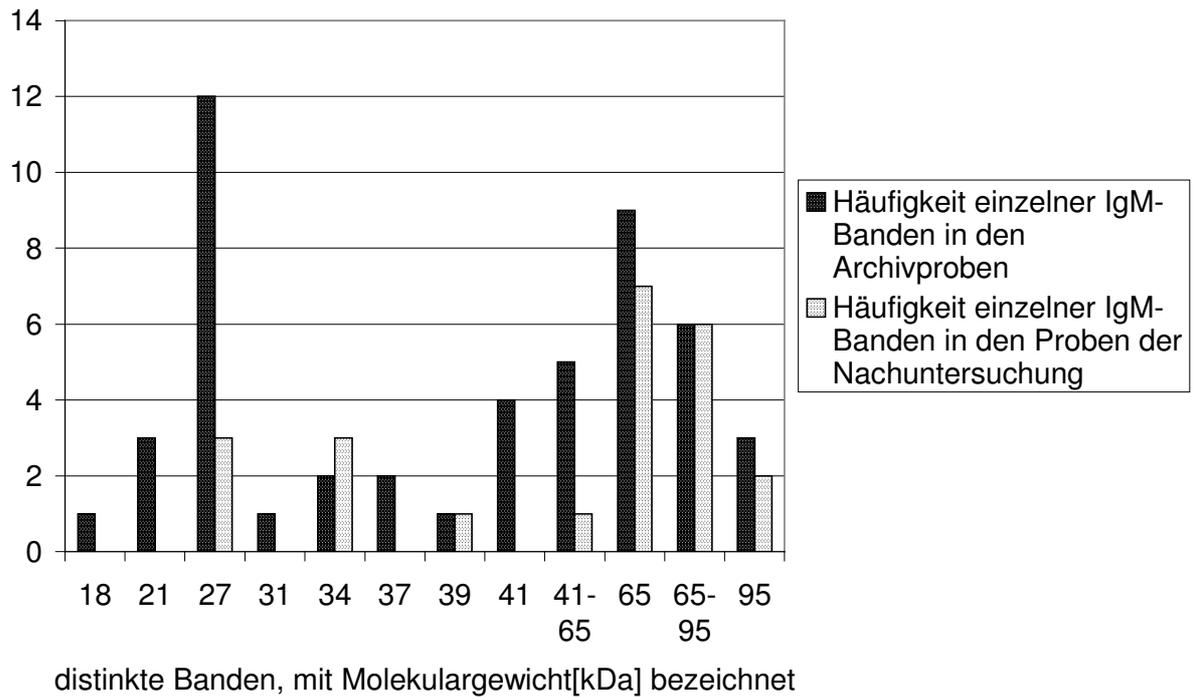


Abbildung 7: Auftreten einzelner Immunglobulin-M-Banden je Patient (n=24) in den archivierten Proben und in den Proben der Nachuntersuchung.

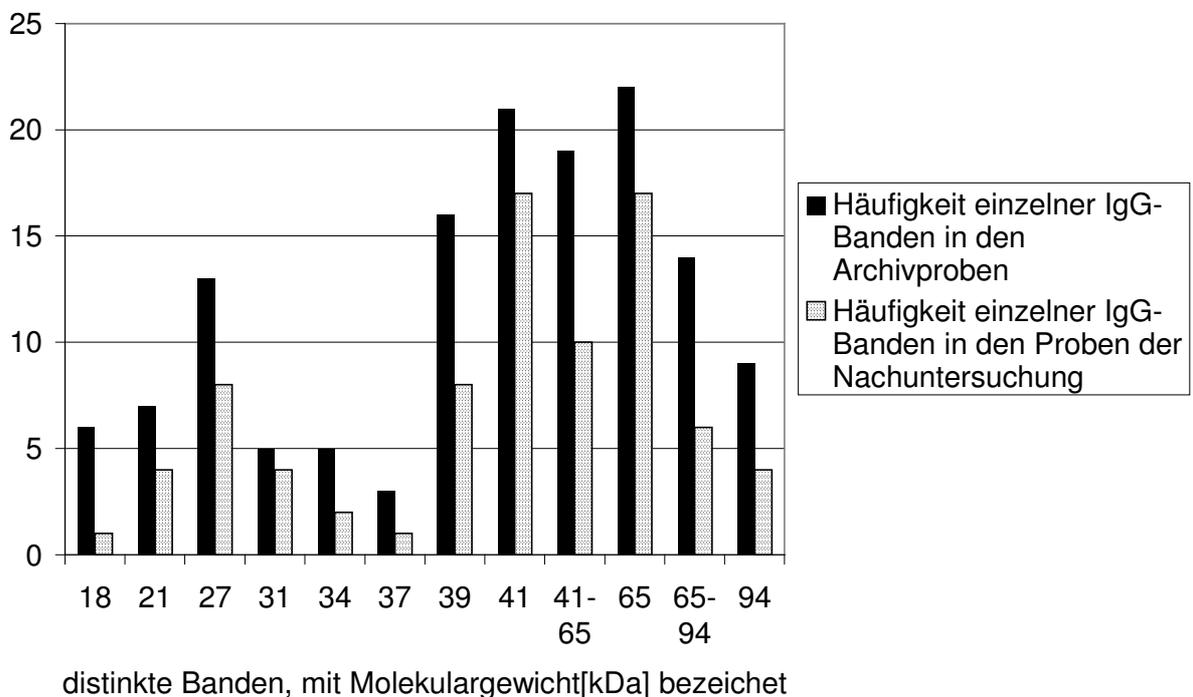


Abbildung 8: Auftreten einzelner Immunglobulin-G-Banden je Patient (n=24) in den archivierten Proben und in den Proben der Nachuntersuchung.

3.4.3 Median, Minima und Maxima der Anzahl Banden pro Blot

Bei den 49 Proben (Serum und Liquor) traten zwischen 0 und 6 **Immunglobulin-M-Banden** auf. Der Median lag bei 1 Bande. Bei den 24 Serumproben der Nachuntersuchung traten zwischen 0 und 3 Immunglobulin-M-Banden auf. Der Median lag bei 0,5 Banden.

Immunglobulin-G-Banden traten in den Archivproben im Median mit 5 Banden auf (Bereich von 0-12 Banden). Bei der Nachuntersuchung lag der Median bei 3 Banden, der Bereich erstreckte sich von 1 bis 8 Banden.

3.4.4 Ergebnisse der Liquorproben

Die 10 Patientenproben aus Liquor zeigten im Immunglobulin-M-Blot zwischen 0 und 6 Banden, der Median lag bei 0,5. Während die übrigen 39 Serumproben, die ebenfalls aus dem Archiv stammten, zwar auch von 0 bis 6 Banden pro Blot zeigten, lag deren Median jedoch bei 1. Dieser Unterschied war in einem Mediantest anhand des exakten Testes nach Fischer nicht signifikant ($p=0,30$). Bei den Immunglobulin-G-Blots lag der Median bei 2,5 (zwischen 0 und 12) Banden pro Blot unter den Liquorproben und bei 5 (zwischen 0 und 12) Banden unter den Serumproben. Auch dieser Unterschied war anhand Mediantest und exaktem Test nach Fischer nicht signifikant ($p=0,13$).

3.4.5 Zeitlicher Verlauf

Abbildung 9 und Abbildung 10 geben einen Überblick über den zeitlichen Verlauf der Immunantwort in diesem Kollektiv anhand der Zahl festgestellter Banden je Blot, jeweils für Immunglobulin M und G. Der besseren Übersichtlichkeit halber ist der Logarithmus des Zeitintervalles zwischen Symptombeginn und Entnahme der entsprechenden Probe auf der Ordinate dargestellt.

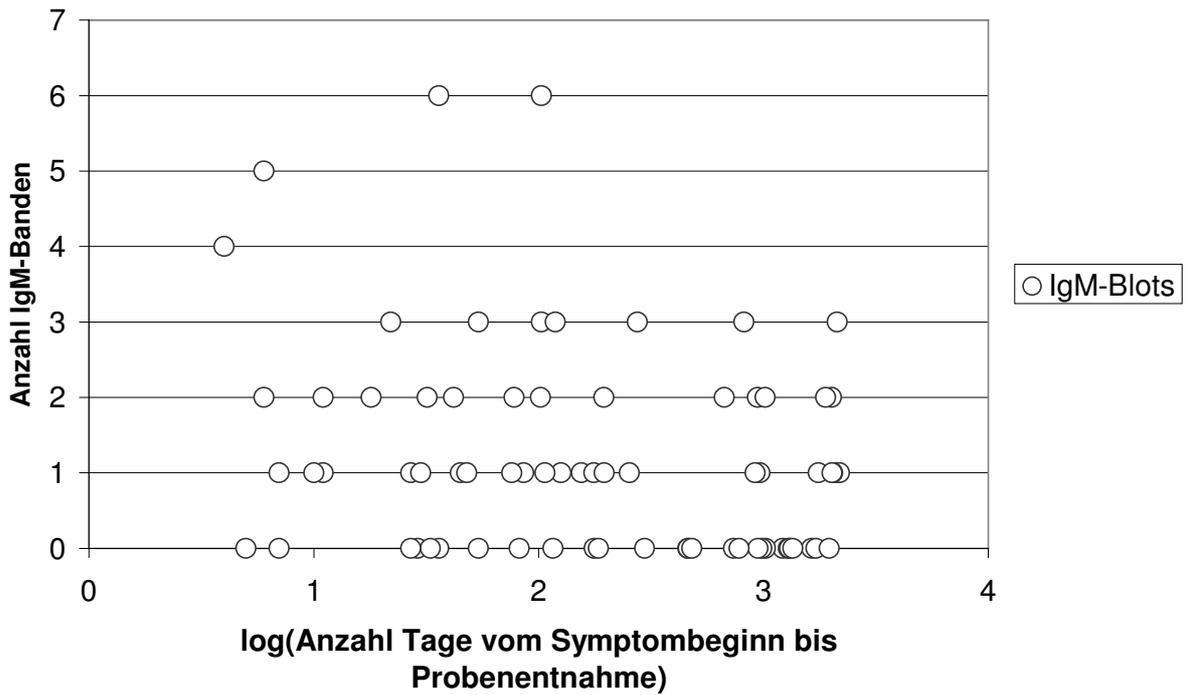


Abbildung 9: Anzahl IgM-Banden je Blot in Abhängigkeit vom Zeitraum, der seit dem Beginn der Symptome vergangen ist. Zur übersichtlicheren Darstellung ist der Logarithmus zur Basis 10 der Zeitspanne in Tagen angegeben. Im Diagramm sind alle Blots dargestellt. (n=73)

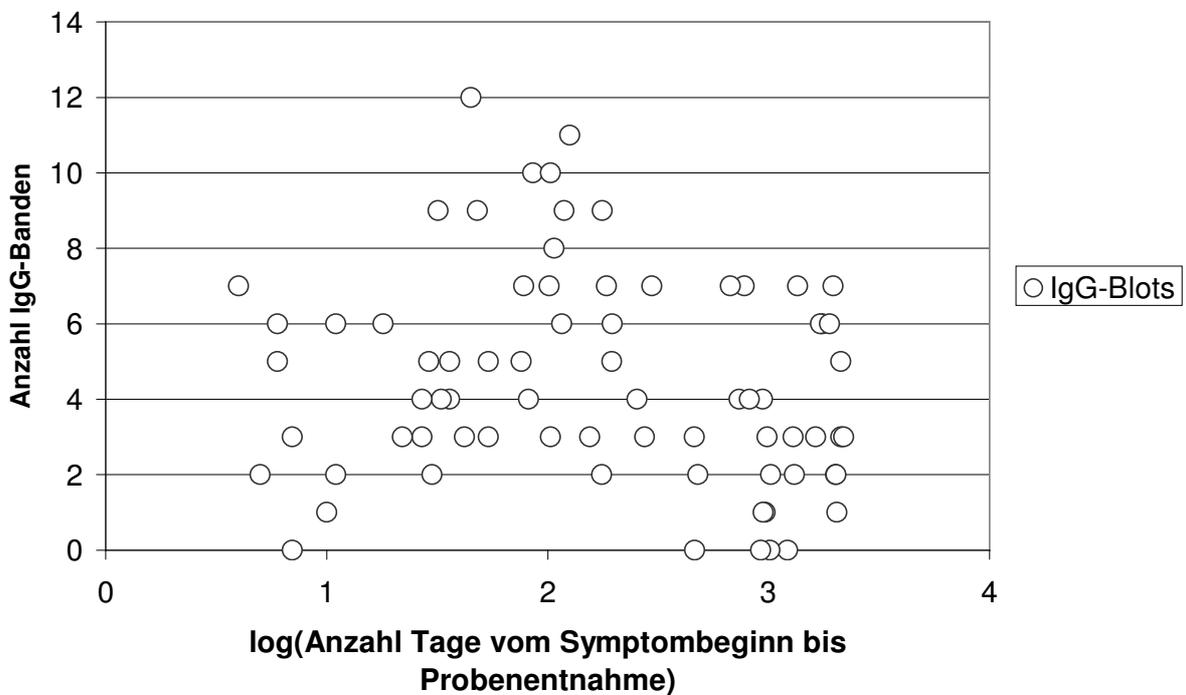


Abbildung 10: Anzahl IgG-Banden je Blot in Abhängigkeit vom Zeitraum, der seit dem Beginn der Symptome vergangen ist. Im Diagramm sind alle Blots dargestellt. (n=73)

Der Korrelationskoeffizient zwischen der Anzahl Tage seit Symptombeginn bis Probenentnahme und der Anzahl Banden je Blot beträgt für Immunglobulin M $-0,156$ und für Immunglobulin G $-0,314$. Damit lassen sich jeweils weniger als 10% der Varianz der Bandenzahl durch die Zeitvariable erklären (Bestimmtheitsmaß B nach Linder (beschrieben in Sachs 1978) jeweils kleiner 0,1).

Die Steigung der Regressionsgeraden beträgt für Immunglobulin M $-0,00026519$, das entspricht ca. -1 Bande in 10 Jahren. Für Immunglobulin G ist die Steigung $-0,00113188$, entsprechend ca. -1 Bande in 2,5 Jahren. Es ergab sich also eine unerwartet geringe Abnahme der Banden über die Zeit.

Abbildung 11 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Patienten anhand der Bandenzahlen bei Nachuntersuchung. Die Verteilung der Anzahl der IgG-Banden ist zweigipflig. Wenn man (willkürlich) eine Grenze von 4 bei der Anzahl der Banden im Immunglobulin-G-Blot zieht, liegen 8 Patienten mit der Anzahl darüber und 16 darunter (von den 24 der serologischen Verlaufsuntersuchung).

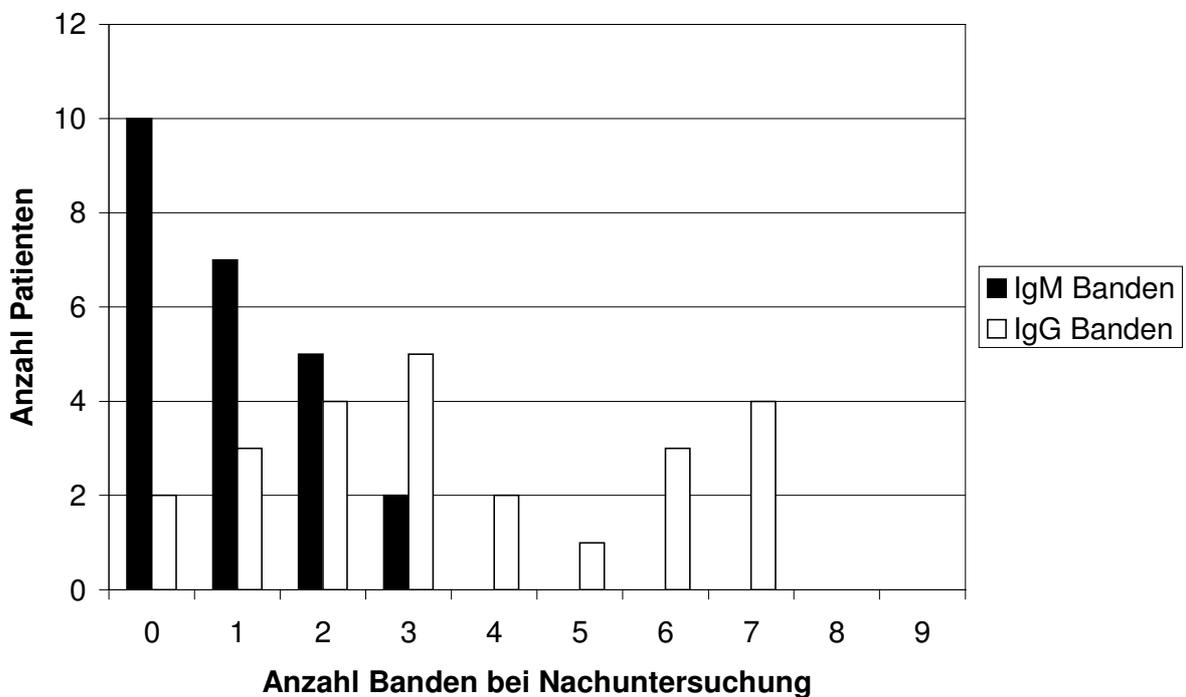


Abbildung 11: Verteilungshistogramm der Anzahl Patienten je Bandanzahl bei Nachuntersuchung für IgM und IgG.

Von insgesamt 61 bei 24 Patienten im gesamten Verlauf aufgetretenen Immunglobulin-M-Banden haben sich 43 Banden anhand der semiquantitativen Analogskala bei Nachuntersuchung abgeschwächt dargestellt oder sind verschwunden, 8 blieben unverändert, und 10 haben sich verstärkt oder sind neu aufgetreten.

Von insgesamt 167 aufgetretenen Immunglobulin-G-Banden haben sich 117 abgeschwächt oder sind verschwunden, 26 blieben unverändert, und 24 stellten sich intensiver dar oder traten neu auf. Durchschnittlich wiesen die Patienten 4,9 (unterschiedlich stark) abnehmende Banden und 1,1

zunehmende Banden. In nur einem einzigen Fall nahmen mehr Banden zu als ab (Patientin Nr. 55, [siehe Tabelle 18, S.65]).

Betrachtet man die individuellen Verläufe anhand der *Bandenzahl*, so ergeben sich bei 5 Patienten Verläufe mit zunehmender Bandenzahl. Tabelle zeigt die wesentlichen Charakteristika.

Tabelle 18: Patienten, bei denen die Bandenzahl bei Nachuntersuchung gegenüber den vorhergehenden Untersuchungen angestiegen war und wichtige klinische Charakteristika. (m/w=männlich/weiblich, *=Veränderung der Bandenzahl)

<i>Pat. Nr., m/w</i>	<i>Delta-IgM*</i>	<i>Delta-IgG*</i>	<i>Anamnese</i>	<i>Befund</i>	<i>serologische Beurteilung</i>
37, m	+2	-5	keine Beschwerden	unauffällig	grenzwertig
44, w	+2	-1	gelegentliche Glieder- und Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit	unauffällig	negativ
55, w	+2	+3	gelegentliche Kopfschmerzen und Konzentrationsstörungen, Übelkeit (siehe 3.3.2.1, 3.3.2.3)	unauffällig	negativ (ELISA negativ, Immunoblot schwach reaktiv)
58, w	-3	+1	keine Beschwerden	unauffällig	negativ
59, m	+1	-6	keine Beschwerden, bek. konnatales Horner-Syndrom	Adipositas permagna	negativ

Werden zusätzlich die Bandenstärken (semiquantitative Beurteilung, 5-stufig, [siehe 2.6.3, S.22]) mit berücksichtigt, so hat in 5 Fällen das Bandenmuster diskret zugenommen (1x IgM, 2x IgG, 2x beide Immunglobulinklassen). Am stärksten war dies ausgeprägt bei einer Patientin (Nr. 55, siehe oben), die bei einer Nachuntersuchung 2 Jahre nach Beginn der Neuroborreliose keine IgM-Banden und 4 diskrete IgG-Banden aufwies, und bei der vorliegenden Untersuchung 2 diskrete IgM-Banden und 7 eher diskrete IgG-Banden aufwies. Der ELISA war in beiden Labors negativ, der Immunoblot im Hygieneinstitut als grenzwertig positiv, im wissenschaftlichen Labor als negativ beurteilt worden.

Die Bedeutung dieses Befundes bleibt unklar, denkbar ist eine erneute Infektion, die bei bereits vorausgegangener (eventuell schwacher) Immunisierung klinisch stumm verlief.

Abbildung 12 zeigt schließlich ein Beispiel für Blotstreifen eines Patienten.

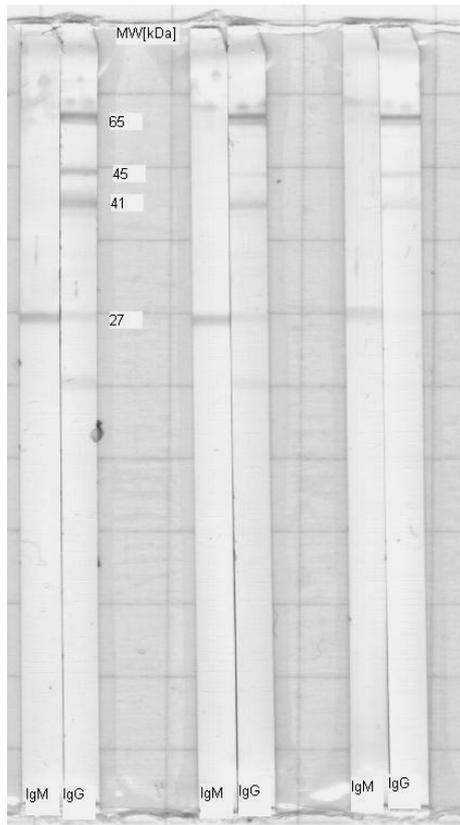


Abbildung 12: Beispiel für Blotstreifen. Dargestellt sind jeweils die zwei korrespondierenden Nitrocellulose-Streifen für IgM und IgG, die mit Seren vom Krankheitsbeginn (links), ca. 1 Monat nach Krankheitsbeginn (Mitte) und von der Nachuntersuchung, ca. 2 Jahre nach Krankheitsbeginn (rechts) eines Patienten (Nr. 37, männlich) inkubiert wurden.

4 Diskussion

Die Neuroborreliose im Kindesalter ist eine frühe Verlaufsform der Lyme-Borreliose, die zu den häufigen Infektionskrankheiten in Mitteleuropa gehört. Kinder sind einem höheren Infektionsrisiko ausgesetzt und bei ihnen tritt diese Verlaufsform häufiger auf. Die Prognose der Lyme-Borreliose und auch der Neuroborreliose scheint im Kindesalter tendenziell günstiger zu sein, wenngleich die Ergebnisse einer Reihe von allerdings sehr unterschiedlichen Studien teils erheblich von einander abweichen. Dazu kommt, daß es offensichtlich erhebliche Unterschiede in den regionalen Keimspektren gibt, die zu teilweise deutlich unterschiedlichen klinischen Verläufen führen. Für Mitteleuropa liegt bislang keine Untersuchung zur Prognose der Neuroborreliose im Kindesalter vor.

Die vorliegende Studie untersuchte die Prognose eines pädiatrischen, Krankenhaus-bezogenen Kollektives mit streng definierter Neuroborreliose. Die Ergebnisse weisen auf eine gute bis sehr gute Prognose hin.

Limitationen der Studie sind das retrospektive Design und der Bezug auf im wesentlichen ein Krankenhaus / Zentrum, wodurch eine Selektion der eingeschlossenen Patienten bewirkt worden sein könnte. Allerdings erscheint es unwahrscheinlich, daß an der Universitätskinderklinik eine Selektion hin zu leichteren Fällen stattgefunden haben könnte, wodurch die Prognose günstiger erschiene, eher ist das Gegenteil zu erwarten.

Die Retrospektivität des Designs bezieht sich auf die Auswahl der Patienten, nicht auf Struktur und Ausrichtung der Nachuntersuchung – diese ist konzipiert und teilweise strukturiert auf die Erkennung von Spätfolgen der Lyme-Borreliose. Dieses Design hält der Autor für eine Stärke der vorliegenden Untersuchung gegenüber anderen Studien in denen Daten in telefonischen „follow-ups“, d.h. Anamneseerhebungen gewonnen wurden.

Eine wesentliche weitere Limitation stellt der lange Zeitraum dar, während dem die Neuroborreliosen auftraten: In diesem Zeitraum haben sich die serologischen Testmethoden erheblich geändert und sind auch klinische Standards modifiziert worden und wurde nicht zuletzt die Standardtherapie geändert.

Dennoch stellen die Patienten der vorliegenden Untersuchung ein streng definiertes Kollektiv pädiatrischer Neuroborreliose dar, das sich nicht wesentlich von denen anderer Untersucher unterscheidet.

Im Folgenden werden die einzelnen Ergebnisse detailliert diskutiert.

4.1 Daten des Kollektivs

Die Altersverteilung der Patienten in der vorliegenden Untersuchung unterscheidet sich nicht signifikant von der Altersverteilung pädiatrischer, stationärer Patienten mit Neuroborreliose, wie sie Christen et al. (1993) in Niedersachsen vorfanden. Auch die Verteilung der Geschlechter entspricht

derjenigen in dieser Studie. Daraus ist zu schließen, daß kein schwerwiegender systematischer Fehler die Auswahl der Patienten beeinflußt hat.

Die meisten Patienten waren primär Patienten der Universitätskinderklinik Würzburg, die für Unterfranken und nahe, angrenzende Gebiete die höchste Versorgungsstufe pädiatrischer Patienten bietet. Weitere pädiatrische Abteilungen befinden sich in Aschaffenburg und Schweinfurt, wohin sich Patienten der benachbarten Landkreise gewandt haben mögen. Ferner ist in Würzburg eine weitere Kinderklinik angesiedelt, die insbesondere für die Stadt und den nahen Umkreis Anlaufstelle gewesen sein kann. Eine Patientin wurde von dieser Klinik rekrutiert infolge einer Anfrage um serologische Untersuchung. Diese beiden Umstände mögen bewirkt haben, daß ein Teil aller Fälle mit Neuroborreliose der Region nicht in diese Studie Eingang gefunden haben. Einer epidemiologischen Studie in Stadt und Landkreis Würzburg zufolge wurden in einem Jahr (1.5.1996 bis 30.4.1997) 4 Fälle von Neuroborreliose pädiatrischer Patienten nachgewiesen (Huppertz et al. 1999a). Da die Spanne von Erkrankungsfällen der vorliegenden Arbeit 11 Jahre umfaßt, sollten allein aus dem Landkreis Würzburg ca. 44 Fälle rekrutiert worden sein. Die tatsächlichen Zahlen liegen ca. bei der Hälfte. Dies mag daran liegen, daß einige Patienten in der Mönchberg-Kinderklinik und eventuell nicht alle Patienten stationär versorgt wurden, ferner an einem gesteigerten Bewußtsein, insbesondere im Rahmen der genannten Studie gegenüber den früheren Jahren. Darüber hinaus kann vermutet werden, daß die Inzidenz der Lyme-Borreliose ansteigt, da die Prävalenz von *Borrelia burgdorferi* in Zecken nachweislich zugenommen hat in den letzten 10-15 Jahren (Kampen et al. 2004), aufgrund noch unbekannter Faktoren. Vermutet werden klimatische Veränderungen oder auch Veränderungen in den Wildtierpopulationen, darunter insbesondere den Populationen kleiner Nager.

Ein hoher Anteil an Patienten stammt aus Gemeinden, die im Maintal liegen. Eine Einschätzung dieses Ergebnisses ist allerdings schwierig, da Bevölkerungszahlen zu diesem Kriterium nicht verfügbar sind, jedoch sicherlich die Bevölkerungsdichte höher ist als in der umgebenden Region. Ferner wurden bis zu 20% der Zecken- oder Insektenstiche außerhalb des gewohnten Lebensraumes beobachtet. Dennoch ist vermutet worden, daß das Maintal neben den naturbelassenen, feuchten Gebieten des nördlichen Landkreises ein bevorzugtes Epitop für den Vektor und seine natürlichen Wirte ist (Huppertz et al. 1999a).

In der Verteilung der Körpermaße zeigt sich eine Tendenz bei Körpergewicht und Kopfumfang hin zu höheren Werten, die beim Körpergewicht statistische Signifikanz erreicht. Dies drückt möglicherweise die allgemeine Tendenz zu höherem Körpergewicht in der Bevölkerung (Hardy et al. 2004) aus, die seit der Erfassung der Daten von Prader et al. (1989) stattgefunden hat - insbesondere da die korrespondierenden Längenmaße nicht in demselben Maß verschoben sind. Beim Kopfumfang fand sich kein Hinweis auf einen Hydrozephalus.

4.2 Retrospektive Ergebnisse

4.2.1 Epidemiologische Ergebnisse

Die Anzahl der Patienten variiert stark zwischen den unterschiedlichen Jahren. Dabei spielen Faktoren wie die Bekanntheit der Erkrankung eine Rolle, die im Laufe dieser Jahre stark zugenommen hat, insbesondere bei symptomarmen Verläufen wie der isolierten Fazialisparese.

Da der übertragende Vektor von klimatischen Variablen insbesondere der Tiefst- und Höchsttemperaturen, der Durchschnittstemperatur sowie von der Luftfeuchtigkeit abhängt, wie in den USA anhand von Verbreitungsstudien gezeigt wurde (Brownstein et al. 2003), wurde untersucht, ob eine Korrelation der Anzahl der Neuroborreliosen pro Jahr mit der Gesamtniederschlagsmenge, als einem einfach zu erhebenden pauschalen Klimaparameter besteht. Es zeigte sich eine Tendenz zu mehr Neuroborreliosen in niederschlagsreichen Jahren, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichte. In der genannten Studie, die die Verbreitung des Hauptvektors für Borreliose in den USA, *Ixodes scapularis*, mit klimatischen Variablen verglich, gingen in ein Vorhersage-Modell für die Verbreitung der Zecken die Faktoren Luftfeuchtigkeit, Minimal-, Maximal-, und Durchschnittstemperatur ein. Keinen Eingang fand die Bedeutung der Wirtspopulation in das genannte Modell, welche jedoch nachweislich einen hohen Einfluß hat (Rand et al. 2004). Es ist nicht bekannt, ob zur Entwicklung der Wirte, insbesondere zur Rehwildpopulation im Gebiet der vorliegenden Untersuchung systematische Daten existieren.

Die jahreszeitliche Verteilung der Erkrankungsfälle entspricht der, die Christen et al. (1993) in ihrer Studie gefunden hatten. Die durchschnittliche Inkubationszeit lag in der vorliegenden Untersuchung - bei den beobachteten Stichen - bei 17 Tagen, auch dies entspricht den Daten der Studie von Christen, inklusive der breiten Streuung der Inkubationszeiten.

Die Verteilung der Zeckenstiche am Körper war in der vorliegenden Studie altersabhängig: Bei jüngeren, d.h. kleineren Kindern traten signifikant mehr Stiche am Kopf, Hals oder Nacken auf. Es wurde bereits mehrfach vermutet, daß in der geringen Größe von Kindern die Ursache für häufige Zeckenstiche und somit für die deutlich höhere Inzidenz der Borreliose im Kindesalter liegt (Huppertz et al. 1999a, Berglund et al. 1995). Eine weitere Erklärung könnte sein, daß insbesondere Knaben dieses Alters beim Spielen häufig den Kopf nach unten geneigt halten. Dies könnte möglicherweise auch die hohe Inzidenz von Fazialispareesen bei Kindern mit Neuroborreliose (Christen et al. 1993) mitbedingen; diese Hypothese wird durch neuere experimentelle Daten von Eiffert et al. (2004) gestützt. Allerdings trat unter den vorliegenden Patienten mit Stichen an Kopf, Nacken oder Hals diese nicht signifikant häufiger auf.

4.2.2 Das klinische Bild

Nur ein Teil der Patienten hatte ein Erythem beobachtet. Bereits früher wurde darauf hingewiesen, daß Neuroborreliose häufig die initiale Manifestation einer Borreliose ist (Huppertz und Sticht-Groh 1989).

Die Breite des klinischen Spektrums wurde in sehr ähnlicher Weise von Christen et al. (1993) beschrieben. Bemerkenswert an den vorliegenden Daten ist die hohe Inzidenz an Augensymptomen und 1 Fall mit Pseudotumor cerebri (aufgefallen nach Sehstörung und Stauungspapille), welcher zwar in der Literatur mehrfach beschrieben ist (z.B. bei Christen et al. 1993, Kan et al. 1998, Mühlendahl 1988 und Oschmann et al. 1998), jedoch möglicherweise nicht genügend bekannt ist.

Das Auftreten von Bewegungsstörungen bei Lyme-Borreliose ist in der Literatur beschrieben (so Fallon et al. 1997), auch ist ein Fall eines Jungen mit Tourette-Syndrom oder Tic-Syndrom von Riedel et al. (1998) beschrieben worden, der ähnliche klinische Charakteristika wie unser Patient zeigte. Allerdings gelang es bei unserem Patienten nicht (mehr) eine intrathekale Antikörperproduktion und Zellzahlerhöhung nachzuweisen, so daß der stärkste Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der Tic-Störung und seiner (gesicherten) Borreliose die rasche und vollständige Rückbildung der Symptome unter Antibiose darstellte.

Die Pathophysiologie der Tic-Störungen ist bisher nicht geklärt, jedoch gibt es offenbar zumindest Untergruppen dieser Patienten, die starke Hinweise auf eine entzündliche oder post-infektiöse (als Komplikation einer Infektion mit Streptokokken) Genese bieten, wie Leonard und Swedo (2001) zeigten.

4.2.3 Laborchemische und technische Ergebnisse

Entzündungswerte im peripheren Blut sind nur bei einem Teil der Patienten positiv. Insbesondere die Bildung des C-reaktiven Proteins scheint durch Borreliose nicht aktiviert zu werden.

Die Liquordiagnostik ergab das zumeist vorliegende Bild der lymphozytären Meningitis oder Pleozytose. Bei einem Teil der Patienten wurde der Eiweißquotient nach Delpech und Lichtblau, der sogenannte IgG-Index dokumentiert, bzw. die dafür nötigen Meßwerte (IgG und Albumin in Serum und Liquor) dokumentiert und/oder eine Immunelektrophorese durchgeführt. Anhand der vorliegenden Daten war die Immunelektrophorese des Liquors sensitiver als der IgG-Index für autochthone Antikörperproduktion.

Einziger Hinweis auf eine Borrelienmyokarditis schien ein atrioventrikulärer Block 1. Grades bei einer Patientin gewesen zu sein, der sich unter Therapie teilweise rückbildete. Dieser bestand jedoch noch bei Nachuntersuchung, ohne daß in der Anamnese Hinweise auf klinische Manifestationen gefunden wurden. Somit ist ein ursächlicher Zusammenhang mit der Borreliose nicht gesichert, frühere elektrokardiografische Aufzeichnungen vor der Borreliose Infektion lagen nicht vor.

Bildgebende Verfahren, soweit durchgeführt, erbrachten keine für die Borreliose relevanten Befunde.

Auch elektroenzephalografische Untersuchungen ergaben keine relevanten Ergebnisse.

Bei der augenärztlichen Untersuchung wurden relativ häufig pathologische Befunde erhoben, in mehreren Fällen waren Sehstörungen und ein pathologischer augenärztlicher Befund die führenden Symptome. Die in diesem Kollektiv mit Neuroborreliose erhobenen Befunde sind jedoch allesamt

„neuroophthalmologischer“ Art, d.h. waren Folge einer Beteiligung von Hirnnerven, die das Auge innervieren, oder Folge des genannten Falles mit Pseudotumor cerebri. Hinweise für eine aktuelle oder abgelaufenen Uveitis oder Keratitis (nicht „e lagophthalmo“), d.h. für eine primäre Beteiligung von Strukturen des Auges ergaben sich in der vorliegenden Untersuchung nicht. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu Beobachtungen, die an Patienten mit Lyme-Arthritis erhoben wurden (Huppertz et al. 1999b): Ca. 4% von pädiatrischen Patienten mit Lyme-Arthritis in Deutschland und der Schweiz zeigten im Verlauf ihrer Erkrankung Uveitis oder Keratitis.

Die meisten Patienten boten ein positives serologisches Ergebnis, oder eine positive Polymerasekettenreaktion auf Borrelien-DNA. Ein geringer Teil zeigt, zumindest in der initialen Phase (noch) keine nachweisbare serologische Reaktion. Dann kann nach den Kriterien des Centers for Disease Control and Prevention (1990), sowie auch nach Steere (2001) anhand eines eindeutigen Erythema migrans die Diagnose sicher klinisch gestellt werden, wie hier in 2 Fällen geschehen.

Die Polymerasekettenreaktion hat sich als nicht geeignet für die Routinediagnostik erwiesen, wie Eiffert et al. (1998) und Christen et al. (1993) darlegten. Ein Patient dieser beiden hatte bei Nachuntersuchung ein grenzwertig positives Ergebnis in der Borrelienserologie, der andere blieb negativ, ebenso wie die Patientin, die initial eine positive Polymerasekettenreaktion plus vereinbare klinische Symptomatik bei negativer Serologie hatte.

Von 14 initial grenzwertig positiven Ergebnissen in der Borrelienserologie waren bei Nachuntersuchung 8 als negativ zu klassifizieren, 5 als weiterhin grenzwertig positiv, und eine Patientin mit initial grenzwertigem Ergebnis bot ein deutlich positives Ergebnis – sie war deswegen initial nicht behandelt worden, und erst 72 Tage nach Beginn der Symptome wegen anhaltender Beschwerden zur Therapie gekommen.

4.2.4 Therapie

49 der 50 Patienten wurden nach den jeweils gängigen Empfehlungen therapiert: in den früheren Jahren in der Regel mit Penicillin G, später zunehmend mit Cefotaxim, bzw. mit Ceftriaxon. Ein dreijähriger Junge wurde auch ohne Therapie nach kurzer Zeit beschwerdefrei [siehe 3.2.8, S.37]. Dieser „natürliche“, gutartige Verlauf, ist in Übereinstimmung zu Beobachtungen verschiedener Untersuchungen, bei denen bei einer Mehrzahl der Patienten, insbesondere pädiatrischer Patienten die Borreliose spontan ohne Spätfolgen ausheilt (z.B. bei Szer et al. 1991). Allerdings würde man heute diese Patienten primär antibiotisch behandeln.

Über die Therapieeffektivität kann die vorliegende Studie keine Aussage machen. Anhand der Daten kann jedoch angenommen werden, daß die derzeit gültige Standardtherapie für Neuroborreliose (siehe u.a. Smith et al. 1998), Ceftriaxon 50mg/kg KG/d intravenös über 14 Tage sehr gut vertragen wurde, und in der Tendenz weniger unerwünschte Reaktionen, die zu Therapiewechseln führten, hervorrief als Penicillin G. Einschränkend muß hinzugefügt werden, daß die Therapie mit Ceftriaxon in den letzten Jahren aus denen die Studienpatienten stammen, häufig ambulant zu Ende geführt wurde, und dadurch möglicherweise späte unerwünschte Reaktionen der Erfassung in dieser Untersuchung entgangen sind.

4.3 Ergebnisse der Nachuntersuchung

4.3.1 Anamnese

Da die strukturierte Anamnese auch unspezifische Beschwerden einschloß, gaben ein Großteil der Patienten Beschwerden an, die in den meisten Fällen ganz offensichtlich nicht im Zusammenhang mit der durchgemachten Borreliose-Erkrankung stehen. Eine Bewertung der Häufigkeit z.B. immunologisch vermittelter Erkrankungen wie allergischer Erkrankungen war aufgrund der nicht-kontrollierten Struktur der Studie nicht möglich.

Keiner der Patienten berichtete über eine erneute akute Borreliose i.S.e. akuten Reinfektion, obwohl mehrere Patienten wiederholte Zeckenstiche angaben. Somit wurde in der vorliegenden Studie kein Fall einer Reinfektion beobachtet, obwohl Eiffert et al. (1996) hierzu Fälle vorgelegt haben.

Hinweise auf aktive Arthritis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung fanden sich bei keinem Patienten. Jedoch bleibt die Anamnese der Patientin (Nr. 11, [siehe 3.3.2.2, S.41]) ungeklärt, ob die 2 Jahre zurückliegende Episode mit Gelenksbeschwerden in Zusammenhang mit der Borreliose steht, bzw. als selbstlimitierte Episode einer Lyme-Arthritis zu interpretieren ist. Jedoch entspräche diese Konstellation nicht dem typischen Verlauf einer Lyme-Arthritis (vergleiche Bantas et al. 2000), insbesondere da die Episode von Gelenksbeschwerden isoliert 8 Jahre nach der Neuroborreliose aufgetreten wäre. Ein Zusammenhang erscheint somit unwahrscheinlich.

Kopfschmerzen sind häufig: In einer aktuellen, kanadischen Studie unter 12 bzw. 15 Jahre alten Jugendlichen gaben 26% der 12jährigen und 31% der 15jährigen häufige Kopfschmerzen „etwa einmal pro Woche“ an (Dooley et al. 2005). Unter den primären Kopfschmerzen darf ferner ein sehr hoher Anteil als definitive Migräne oder als Migräne-artige Kopfschmerzen nach den Kriterien der International Headache Society angenommen werden (Tepper et al. 2004). In der vorliegenden Studie gaben 40% der Patienten an, gelegentliche oder häufige Kopfschmerzen zu haben. Jedoch ist ein Vergleich mit der Studie an kanadischen Adoleszenten wegen unterschiedlicher Definition der Häufigkeit nur eingeschränkt möglich. Kopfschmerzen sind allerdings in verschiedenen, nur zum Teil kontrollierten Studien als unspezifische Beschwerden bzw. Spätfolgen der Neuroborreliose als signifikant häufiger als in den Kontrollkollektiven gezeigt worden (Shadick et al. 1999, Vazquez et al. 2003, Vrethem et al. 2002).

In der vorliegenden Untersuchung war die Angabe von Kopfschmerzen nicht mit dem Nachweis von Antikörpern gegen *Borrelia burgdorferi* im Serum assoziiert und auch die Angabe starker oder häufiger Kopfschmerzen war trotz einer gewissen Tendenz mangels größerer Zahlen und mangels Kontrollgruppe nicht signifikant mit dem serologischen Ergebnis assoziiert [siehe 3.3.9.1.3, S.55].

In drei der geschilderten Fälle mit häufigen, bzw. starken Kopfschmerzen wurden Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* nachgewiesen und die Verläufe sind möglicherweise aus Sicht der Patienten oder der behandelnden Ärzte suggestibel für ein subakutes inflammatorisches Geschehen, dennoch wird bei diesen Konstellationen vor einer unkritischen Durchführung antibiotischer Therapien gewarnt (Huppertz und Krause 2003), da sich in placebo-kontrollierten Studien kein positiver Effekt auf

Beschwerden wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, Arthralgien, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen nachweisen ließ (Klempner et al. 2001).

Für das Auftreten derartiger Beschwerden, die auch in Kontrollgruppen ähnlich häufig sind, wurde als Risikofaktor bei Kindern eine verspätete oder inadäquate Behandlung identifiziert (Huppertz und Krause 2003). In der vorliegenden Untersuchung korrelierte keines der genannten Symptome mit der Dauer zwischen Symptombeginn und Therapiebeginn [siehe 3.3.9.2.2.2, S.57]. Diese Diskrepanz mag auf die geringe Zahl von Patienten mit deutlich verzögerter Therapie in der vorliegenden Untersuchung zurückzuführen sein.

4.3.2 Befunde

4.3.2.1 Körperbefunde

Es wurden eine Reihe teils unspezifischer Befunde erhoben, die in der Regel auf andere Erkrankungen zurückführbar waren oder in keinem Zusammenhang mit Lyme-Borreliose stehen.

Wahrscheinlich im Sinne eines Residuums nach Augenmuskelparesen bei Neuroborreliose ist der diskrete Befund einer Abduktionsschwäche des rechten Auges bei Patientin Nr. 40 zu interpretieren. Weitere Hinweise für eine persistierende Infektion lagen nicht vor. Eine Liquorpunktion war im Rahmen dieser Untersuchung nicht vorgesehen, jedoch erscheint eine anhaltende meningeale Infektion ohne gravierendere klinische Symptomatik unwahrscheinlich.

Wie in der Literatur beschrieben (so Clark und Berris 2005), ist Gesichtsasymmetrie eine mögliche Folge der durchgemachten Fazialisparese, welche beim vorliegenden Patienten (Nr. 32, [siehe 3.3.3, S.46]) jedoch sehr diskret war. Somit ist auch dieser Befund als residuales Symptom nach Neuroborreliose anzusehen.

Tabelle 19 faßt nochmals die Patienten mit Residuen zusammen.

4.3.2.2 Augenärztliche Befunde

Auch von augenärztlicher Seite werden Befunde im Sinne diskreter Residuen dokumentiert: eine kleine Netzhautnarbe und eine Kombination aus Lidspaltendifferenz und Anisokorie. Letztere kann als minimale Variante eines Horner-Syndromes interpretiert werden - es bleibt offen, ob ein Zusammenhang mit der erlittenen Neuroborreliose vorliegt, jedoch sind Fallberichte hierzu in der Literatur beschrieben (z.B. Glauser et al 1989).

Tabelle 19: Zusammenfassung der beobachteten Residuen (m/w= männlich / weiblich)

Patient Nr., m/w, Alter	Residuum	initiale Symptomatik	Zusammenhang
3, m, 24 Jahre	„Krokodilstränen“ [siehe 3.3.2.7, S.45]	komplette Fazialisparese beidseits, Meningitis	sehr wahrscheinlich
14, w, 13 Jahre	Atrioventrikulärer Block I. Grades	Meningitis, AV-Block 1.Grades, Befundbesserung unter Therapie	wahrscheinlich
23, m, 7 Jahre	diskrete Restparese rechts (fällt vor allem der Mutter auf)	inkomplette Fazialisparese rechts	sehr wahrscheinlich
32, m, 14Jahre	diskrete Gesichtsasymmetrie links kleiner rechts	komplette Fazialisparese links, Radikulitis Nacken links	wahrscheinlich
51, w, 9 Jahre	kleine Netzhautnarbe (subjektiv unbemerkt) infrapapillär links	Neuritis nervi optici beidseits, links stärker rechts	sehr wahrscheinlich
56, w, 15 Jahre	minimales Horner-Syndrom links	Fazialisparese links	unklar / fraglich

4.3.2.3 Elektrokardiografische Befunde

Erregungsleitungsstörungen gehören zu den typischen kardialen Manifestationen der Borreliose, sind jedoch selten. Somit wurde beim angegebenen Fall eines bei Erkrankungsbeginn 9jährigen Mädchens der festgestellte AV-Block 1. Grades als Manifestation der Borreliose gedeutet. Dieser bestand noch bei Nachuntersuchung 3 Jahre später. Ein Echokardiogramm ergab einen unauffälligen Befund.

In der Literatur werden anhaltende atrioventrikuläre Erregungsleitungsstörungen nach Borrelien-Karditis beschrieben (van der Linde et al. 1990), so daß es sich auch hier um ein - für die Patientin unbemerktes - Residuum einer Borrelien-Karditis handeln könnte.

In der vorliegenden Untersuchung ist bei 4 Patienten ein inkompletter Rechtsschenkelblock aufgefallen. Inkomplette Rechtsschenkelblockbilder kommen bei 5-6jährigen japanischen Kindern mit einer Prävalenz von bis zu 1% vor, wie Niwa et al. (2004) in einer sehr großen Prävalenzstudie zeigten. Vergleichbare Prävalenzdaten europäischer Kinder konnten nicht recherchiert werden. Demgegenüber wären die 4 beobachteten Fälle bei Nachuntersuchung (entsprechend 8%) relativ häufig. Ob dieser Diskrepanz methodische oder auch genetische Unterschiede zugrunde liegen, oder ob dies Ausdruck einer latenten, abgelaufenen Karditis bei systemischer Borreliose ist, bleibt im Rahmen dieser Untersuchung ungeklärt.

4.3.2.4 Laborchemische Ergebnisse und Blutbild

In den laborchemischen Untersuchungen und den Blutbildern traten eine Reihe von Zufallsbefunden zutage, teilweise assoziiert mit anderen Erkrankungen, die insgesamt in keinem Fall einen starken Hinweis für eine chronische entzündliche Erkrankung oder eine deutliche Organmanifestation ergab.

4.3.2.5 Serologische Ergebnisse

Für die serologische Diagnostik wurden die empfohlenen Standarduntersuchungen in zwei verschiedenen Labors durchgeführt. Die Ergebnisse weichen teilweise voneinander ab. Tabelle 13 und Tabelle 14 demonstrieren am Beispiel der Tests auf IgG das Maß der Übereinstimmung. Robertson et al. (2000) hatten 8 europäische Labors, die in ihren Ländern jeweils als Referenzlabors gelten, in einer gemeinsamen Untersuchung verglichen und mit dieser Arbeit darauf hingewiesen, daß durch unterschiedliche verwendete Stämme von *Borrelia burgdorferi*, durch unterschiedliche Labortechniken und Interpretationskriterien teilweise deutliche Unterschiede in den Ergebnissen zustande kommen. Derartige Unterschiede scheinen sich auch bei den serologischen Untersuchungen der vorliegenden Untersuchung auszuwirken. Allerdings sind die Befunde aus dem wissenschaftlichen Labor als valide einzustufen.

Weiterhin augenfällig an den serologischen Ergebnissen ist, daß in den Immunoblot-Verfahren mehr positive Ergebnisse ermittelt wurden, tendenziell übereinstimmend in beiden Labors. Dies widerspricht der Konzeption des ELISA-Testes als sensitiverem Suchtest und dem Immunoblot als spezifischerem Bestätigungstest. Die Ergebnisse der Nachuntersuchung können als „Rest-Titer“ angesehen werden, d.h. als abfallende Antikörper-Titer, welche teilweise nicht mehr ausreichen die Grenzkriterien des ELISA zu übersteigen, deren Spezifität auf *Borrelia burgdorferi* im Immunoblot jedoch noch erkennbar ist. Untermauert wird dies durch die in dieser Untersuchung beobachtete abnehmende Intensität der Banden [siehe S.64, sowie Abbildung 11].

Späte Manifestationen der Lyme-Borreliose weisen in der Regel eine starke und lange persistierende Antikörperreaktion im Serum hervor (Dressler et al. 1993, Huppertz et al. 1995, Kalish et al. 2001, Zöller et al. 1991). Für die Suche nach möglichen späten Manifestationen wurde folglich eine positive Antikörperantwort durch ein eindeutig positives Ergebnis in einem der ELISA-Tests **und** einem der Immunoblot-Tests definiert.

Acht (16%) der nachuntersuchten Patienten wiesen noch eine positive Antikörperantwort (=„persistierende Immunantwort“) in diesem Sinne vor. Tabelle 16 gibt die von den Patienten geschilderten Beschwerden und die erhobenen Befunde wieder. Klinische oder laborchemische Hinweise auf eine späte Manifestation (Lyme-Arthritis, chronische Enzephalomyelitis, zerebrale Vaskulitis, oder Uveitis/Keratitis) lagen bei keinem dieser Patienten vor.

4.3.2.6 Zusammenfassung der spezifischen Beschwerden und Befunde

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung wiesen 5 Patienten (10%) objektive Spätfolgen auf, die aufgrund des Verlaufes in sehr wahrscheinlichem Zusammenhang mit der Neuroborreliose stehen. Es sind dies im einzelnen:

Diskrete residuale Fazialisparese, sogenannte Krokodilstränen, diskrete Gesichtasymmetrie, atrioventrikulärer Leitungsblock 1. Grades, kleine Netzhautnarbe links [siehe Tabelle 19, S.74].

Keiner dieser Patienten war durch das jeweilige Residuum in seinen täglichen Aktivitäten beeinträchtigt.

Berglund et al. (1995 und 2002), die 114 Patienten (davon 40 Kinder) 5 Jahre nach Neuroborreliose in Südschweden nachverfolgten, fanden heraus, daß immerhin 12% der Patienten von Spätfolgen in ihren täglichen Aktivitäten beeinträchtigt wurden und weitere 12% Spätfolgen ohne Beeinträchtigung ihrer Alltagsaktivitäten bemerkten. Dabei bemerkten Erwachsene deutlich häufiger Spätfolgen als Kinder (30% vs. 15%, durchschnittlich 24%). Die aufgetretenen Spätfolgen erscheinen teilweise gewichtig: Fazialis paresen, Konzentrationsstörungen, Parästhesien, Neuropathie, Ataxie (bei 3 Kindern beschrieben).

Diese Ergebnisse unterscheiden sich von den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung, obwohl das initiale klinische Spektrum des Krankheitsbildes dem Vorliegenden entspricht. Allerdings ist die Genauigkeit der vorliegenden Studie höher einzustufen, da Berglund keine systematische körperliche Untersuchung durchführte, sondern auf recherchierte Daten unterschiedlicher Untersucher zurückgreift. Weitere mögliche Ursachen für diese Diskrepanz können unterschiedliche Pathogenität der auslösenden *Borrelia burgdorferi sensu lato* sein, dessen genetische Variabilität in Europa groß ist, wie z.B. Zingg et al. (1993) oder Eiffert et al. (1998) darlegten. Ein Unterschied hingegen bestand in den Therapieregimen: Während die pädiatrischen Patienten in der Studie von Berglund überwiegend mit Penicillin G (88%) behandelt wurden, ist in der vorliegenden Studie überwiegend Ceftriaxon zum Einsatz gekommen.

Berglund fand als Risikofaktor für Spätfolgen bei der Gruppe erwachsener Patienten einen verzögerten Therapiebeginn heraus, während in der vorliegenden Untersuchung dafür keine deutlichen Hinweise ersichtlich sind.

Stringente Hinweise auf *späte Manifestationen einer Borreliose* fanden sich in der vorliegenden Studie in keinem Fall. Eine negative Serologie schließt eine späte Lyme-Borreliose mit hoher Wahrscheinlichkeit aus (Huppertz und Krause 2003), so daß für die 42 Patienten mit negativem oder grenzwertigem serologischem Ergebnis von der Elimination der Borrelieninfektion ausgegangen werden kann. Bei den übrigen 8 Patienten lagen keine spezifischen klinischen Symptome einer späten Manifestation einer Borreliose vor.

Da die chronische cerebrovaskuläre Neuroborreliose sich selten unter dem Leitsymptom Kopfschmerzen, verbunden mit milden kognitiven Störungen, manifestieren kann (Wilke et al. 2000, sowie Oschmann et al. 1998), hätte eine Liquorpunktion bei den beiden Patienten mit positivem serologischem Ergebnis und starken Kopfschmerzen mit Bestimmung von Zellzahl und oligoklonalen Banden, bzw. spezifischen Antikörpern im Liquor erwogen werden können. Klinisch erschien dies in der vorliegenden Situation jedoch unangemessen und die Eltern / Patienten lehnten dies ab.

In einer älteren Studie an 72 *unbehandelten* (erwachsenen) Patienten jedoch konnten 5-27 Jahre nach Neuroborreliose in keinem Fall erhöhte Zellzahlen festgestellt werden. Oligoklonale Banden, bzw. spezifische, intrathekale Antikörperproduktion jedoch wurde bei mehreren Patienten nachgewiesen, und nur ein Teil dieser Patienten wies klinische Beschwerden vor, so daß die Autoren darin eine „immunologische Narbe“ sahen (Krüger et al. 1989), so daß bei alleinigem Vorliegen von Kopfschmerzen ohne klinische oder laborchemische Entzündungszeichen im Serum eine Liquorpunktion zumindest bei pädiatrischen Patienten kritisch gesehen werden sollte.

Bei einigen Patienten kommt es trotz Verschwinden aller entzündlichen Manifestationen unter der antibiotischen Therapie zu Schmerzsyndromen, Schlafproblemen und Müdigkeit, Kopfschmerzen sowie Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, gelegentlich als Post-Lyme-Borreliose-Syndrom bezeichnet (Asch et al. 1994). Auch psychiatrische Störungen wie Angst und Depression wurden insbesondere bei Kindern beobachtet (Fallon et al. 1997, sowie Tager et al. 2001).

In der vorliegenden Untersuchung konnte kein statistisch signifikanter (retrospektiver) Zusammenhang zwischen wichtigen Variablen der Erkrankungsphase und derartigen geklagten Beschwerden nachgewiesen werden [siehe 3.3.9.2.2.2, S.57].

Um diese Symptome zu beurteilen und richtig zu bewerten, wäre eine Kontrollgruppe unabdingbar gewesen, wie eine große Zahl kontrollierter Studien zeigt (Adams et al. 1994, Ravdin et al. 1996, Shadick et al. 1994 und 1999, Tager et al. 2001, Vazquez et al. 2003). Dieser Umstand ist eine Schwäche der vorliegenden Untersuchung.

Versuche diese unspezifischen Beschwerden wie Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Gelenk- und Muskelschmerzen, Erschöpfung, neurokognitive Beschwerden mit erneuten, längeren, antibiotischen Regimen zu behandeln schlugen in kontrollierten Studien fehl (Klempner 2001), so daß vor dem unkritischen Einsatz solcher, potentiell nebenwirkungsreicher Therapien gewarnt wird (Huppertz und Krause 2003).

4.3.3 Statistische Korrelationen

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden verschiedene Variablen auf statistische Abhängigkeit hin untersucht. Insbesondere wurde untersucht, ob die bei der Nachuntersuchung geschilderten, in der Regel unspezifischen Symptome und Beschwerden mit einer persistierenden Immunantwort korrelieren.

Keine der mit dem serologischen Ergebnis korrelierten Beschwerden zeigten statistische Signifikanz auf dem 5% Niveau, jedoch tendierten „starke oder häufige Kopfschmerzen“ und „Konzentrationsstörungen“ bei Korrelation mit dem serologischen Ergebnis zu statistischer Signifikanz [siehe 3.3.9.1.3, S.55].

Shadick et al. hatten in ihrer 1994 veröffentlichten Studie in einer hochendemischen Region unter 38 an Borreliose erkrankter Erwachsener 13 mit Spätfolgen, darunter Konzentrationsstörungen, identifiziert. Ein Indikator für Spätfolgen war eine ausgeprägte, serologische Reaktion auf *Borrelia burgdorferi* in ELISA und Western Blot. Shadick et al. sahen in der Stärke der serologischen Reaktion (ELISA-Titer, Anzahl spezifischer Banden im Western Blot) ein Surrogat für die Dauer der Infektion

(bis zur antibiotischen Therapie), die durchschnittliche Dauer bis zur antibiotischen Therapie betrug in dieser Studie 30 Tage gegenüber 18 Tagen in der vorliegenden Studie.

In einer weiteren, von Shadick et al. 1999 veröffentlichten, kontrollierten Studie waren „Kopfschmerzen“ und „Konzentrationsstörungen“ unter den signifikant häufiger berichteten Symptomen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Ähnliche Beobachtungen haben auch andere Autoren beschrieben (Berglund et al. 2002, Tager et al. 2001, sowie Vazquez et al. 2003).

Diese Beobachtungen sprechen dafür, daß unter den vorliegenden Patienten möglicherweise ein Teil der Beschwerden mit der erlittenen Borreliose-Erkrankung assoziiert sein könnte. Eine präzisere Erfassung dieses Anteils ist mangels Kontrollgruppe in der vorliegenden Studie nicht möglich. Das serologische Ergebnis als Surrogatmarker für einen ungünstigen Verlauf heranzuziehen erscheint jedoch problematisch, da hohe Antikörper-Titer auch in komplett erholten Patienten über Jahre persistieren können (Hammers-Berggren et al. 1994, sowie Kalish et al. 2001).

Auch die Wachstumsentwicklung zeigte keine Korrelation zum serologischen Ergebnis. Bemerkenswert sind hier lediglich die Tendenz zu höherem Körpergewicht und größerem Kopfumfang, bezogen auf den „Maßstab“ der Perzentilen-Kurven, die Anfang der 80er Jahre erhoben wurden (Prader et al. 1989).

Die überproportionale Zunahme des Körpergewichtes ist am ehesten Ausdruck der seit einiger Zeit beklagten Zunahme des Körpergewichtes der Bevölkerung einschließlich von Kinder, für die Lebensstilfaktoren angeschuldigt werden (Hardy et al. 2004, sowie Hauner und Berg 2000). Für die Tendenz zum größeren Kopfumfang ist keine schlüssige Erklärung erkennbar – Hinweise für subakute Hydrozephalus-Bildung fanden sich keine, insbesondere keine Korrelation mit Kopfschmerzen.

Bei einer Reihe von Autoren, die Spätfolgen der Borreliose untersuchten, war eine lange Dauer vom Beginn der Symptome bis zur antibiotischen Therapie ein Risikofaktor für die Entwicklung von Spätfolgen (Berglund et al. 2002, Salazar et al. 1993, Shadick et al. 1994 und 1999, Tager et al. 2001). In der vorliegenden Studie schien ein längeres Intervall bis zur antibiotischen Therapie die Entwicklung persistierender Antikörper-Titer zu begünstigen, diese Konstellation erreichte allerdings (bei kleinen Zahlen) keine statistische Signifikanz.

Anamnestische Beschwerden wie *Krankheitsgefühl*, *Abgeschlagenheit*, *Beschwerden am Bewegungsapparat oder Kopfschmerzen* [siehe 3.3.9.2.2.2, S.57] zeigten ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang mit der Dauer von Symptombeginn bis Therapiebeginn. Dies steht somit im Widerspruch mit den Ergebnissen der oben genannten Studien. Möglicherweise ist das Intervall bis zur antibiotischen Therapie in der vorliegenden Untersuchung relativ kurz.

Weitere wichtige Parameter der initialen Erkrankung wurden mit dem serologischen Ergebnis und anamnestischen Beschwerden korreliert:

Die *Höhe der Liquorzellzahl* zeigte keine Korrelationen. Das *Alter bei Erkrankungsbeginn* zeigte ebenfalls keine Korrelation mit dem serologischen Ergebnis. Anzumerken ist, daß in einer Studie von Bentas et al. (2000) zum Langzeitverlauf pädiatrischer Lyme-Arthritis der Langzeitverlauf bei jüngeren Kindern günstiger war.

Negativ korrelierte das Krankheitsbild, d.h. das Auftreten einer isolierten Fazialisparese mit dem serologischen Ergebnis bei Nachuntersuchung. Dies mag an einer aufgrund des spezifischeren Krankheitsbildes frühzeitiger eingeleiteten Therapie liegen. Tatsächlich lag der Median des Intervalls

bis Therapiebeginn bei Fazialisparese bei 17 Tagen, im Vergleich zu 34 Tagen ohne Vorliegen einer Fazialisparese. Dieser Unterschied ist hochsignifikant im U-Test ($p < 0.01$). Ob eine isolierte Fazialisparese darüber hinaus eine günstigere Prognose als andere Manifestationen der Neuroborreliose hat, z.B. aufgrund ihres eher lokalisierten Charakters (Eiffert et al. 2004), ist anhand der vorliegenden Daten nicht zu entscheiden, es zeigten sich keinerlei statistische Korrelationen mit Beschwerden bei Nachuntersuchung. Vergleichende Untersuchungen zur isolierten Fazialisparese liegen nicht vor, jedoch erbrachte eine kontrollierte amerikanische Studie (Vazquez et al. 2003), die nur Kinder mit Fazialisparese einschloß, eine exzellente Prognose, d.h. keinen Unterschied zur Kontrollgruppe.

Nach antibiotischer Therapie mit Ceftriaxon schien es in der vorliegenden Untersuchung in weniger Fällen zu persistierender Immunantwort zu kommen als mit anderen Präparaten. Obwohl bislang keine größeren Therapiestudien mit direktem Vergleich von Antibiotika bezüglich der Wirksamkeit vorliegen, sondern lediglich kleinere Untersuchungen, die einen Vorteil für Ceftriaxon belegen (Dattwyler et al. 1988), wird in Deutschland die Verwendung von Ceftriaxon bei Neuroborreliose empfohlen (Hobusch et al. 1999, sowie Huppertz und Krause 2003). Sofern man einer „persistierenden Immunantwort“ Bedeutung für klinische Symptomatik oder Verlauf beimessen kann, unterstreicht das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung die genannte Empfehlung.

In der Studie von Berglund et al. (2003) schließlich, in der weit überwiegend Penicillin zum Einsatz kam, war die Rate an relevanten Spätfolgen im Vergleich zur vorliegenden Untersuchung deutlich höher, bei jedoch eingeschränkter Vergleichbarkeit aufgrund zum Beispiel genetischer Variabilität des infektiösen Agens oder methodischen Unterschieden in der Patientenrekrutierung und den serologischen Tests.

4.4 Ergebnisse aus der serologischen Verlaufsuntersuchung

Die Proben aus dem Serumarchiv stellen eine relativ inhomogene Mischung dar aus Proben, die relativ zu Beginn der Erkrankung entnommen wurden und anderen Proben, die bei früheren Nachuntersuchungen, d.h. in der Konvaleszenz entnommen wurden. Zusätzlich besteht ein Teil aus Liquorproben.

In einem ersten Schritt wurde der Frage nachgegangen, welche Banden bei den Patienten nach Kontakt mit dem Erreger aufgetreten sind, d.h. gegen welche Protein- bzw. Peptidfraktion Antikörper gebildet wurden.

Dressler et al. (1993), die praktisch dieselben Peptidfraktionen und Molekulargewichte beschreiben wie in der vorliegenden Studie, fanden in ihrer Untersuchung zum Immunoblot in den Seren amerikanischer Patienten allerdings deutlich unterschiedliche Häufigkeiten für das Auftreten der einzelnen Banden, d.h. das „durchschnittliche“ Bandenmuster weicht von dem der vorliegenden Untersuchung deutlich ab. Dieselbe Beobachtung machten Norman et al. (1996) in einer vergleichenden Untersuchung von Western-Blots mit unterschiedlichen Borrelien-Stämmen und mit amerikanischen und europäischen Patientenserum. Möglicherweise liegt die Ursache hierfür in den

unterschiedlichen Genotypen der lokalen Borrelienspezies, welche unterschiedliche Epitope hervorbringen. Dieser Umstand wird ja auch in Form der Antigen-Drift als Pathogenitätsfaktor vermutet (Malawista et al. 2000, sowie Pachner et al. 2004). Andererseits scheint es auch methodische Probleme in der Standardisierung von Immunoblot-Tests zu geben, da auch unter europäischen Borrelien-Stämmen, die in europäischen Referenzlabors verwendet werden, das Ansprechen auf monoklonale Antikörper gegen bestimmte Borrelien-Antigene deutlich heterogen ausgeprägt ist (Robertson et al. 2000).

Die zweite Frage war die nach der Veränderung der Immunantwort im zeitlichen Verlauf. Durchschnittlich kam es zu einer Abnahme der Bandenzahl und der Bandenintensität. Allerdings waren die Verläufe bei individuellen Patienten sehr unterschiedlich, bei manchen Patienten gab es kaum Änderung, bei anderen „verblaßte“ die Immunantwort vollständig, eine Zunahme der Bandenzahl wurde nur in einem Fall beobachtet [siehe 3.4.5, S.62]. Insgesamt war die Zeit vom Beginn der Infektion bis zur Probenentnahme nur eine sehr schwache Determinante für das Abblassen der Banden.

Diese Beobachtung deckt sich mit der anderer Autoren, welche auch nach langen Zeiträumen noch teilweise deutliche Immunreaktionen sowohl von Immunglobulin G wie auch M bei klinisch Gesunden nachweisen konnten (Kalish et al. 2001, sowie Krüger et al. 1989).

Somit läßt sich aus dem weiteren Verlauf der serologischen Reaktion bei Lyme-Borreliose weder ein Rückschluß auf einen Therapieerfolg oder Mißerfolg, noch eine Indikation für eine erneute Therapie ableiten (Huppertz und Krause 2003).

5 Zusammenfassung

Die Lyme-Borreliose ist eine durch Zecken der Gattung *Ixodes spp.* übertragene Erkrankung, die eine Reihe von Organsystemen befallen kann und somit ein breites Spektrum klinischer Symptome bietet. Die neurologische Manifestation, die sogenannte Neuroborreliose, bei der wiederum unterschiedliche klinische Symptome im Vordergrund stehen können, wurde in Europa bereits von mehreren Autoren beschrieben, bevor die ätiologische Klärung der Erkrankung im Jahr 1982 in den USA gelang.

Die Lyme-Borreliose ist in ganz Deutschland endemisch und eine der häufigsten bakteriellen Infektionskrankheiten hierzulande mit Inzidenzen über 100/100.000 Einwohnern/ Jahr (Huppertz et al. 1999a). Es gibt Hinweise, daß die Inzidenz weiter zunimmt. Kinder haben ein höheres Infektionsrisiko und sind häufiger als Erwachsene von anderen oder zusätzlichen Manifestationen als *Erythema migrans* betroffen.

Die Lyme-Borreliose manifestiert sich früh als *Erythema migrans*, Borrelienlymphozytom, lymphozytäre Meningitis mit oder ohne Hirnnervenbeteiligung, als Polyradikuloneuritis, in Form von Arthralgien, als Karditis oder unspezifisch als „Sommergrippe“. Die späten Manifestationen sind *Acrodermatitis chronica atrophicans*, chronische Enzephalomyelitis, zerebrale Vaskulitis, Lyme-Arthritis, Myositis, Uveitis und Keratitis. Das *Erythema migrans* ist mit 77% die häufigste alleinige Manifestation.

Bei den späten Manifestationen liegt überwiegend eine persistierende Infektion zugrunde, die antibiotisch behandelbar ist, und aufgrund molekularer Mechanismen wie Antigen-Drift, intrazelluläres Überleben und Adhäsionsfähigkeit der Borrelien an ubiquitäre Proteine erklärbar sein könnte. Ein Teil der Beschwerden, insbesondere bei der Arthritis, stellt sich klinisch Antibiotika-refraktär dar. Hier werden (auto-)immunpathologische Mechanismen vermutet.

Die Neuroborreliose ist im Kindesalter häufiger als im Erwachsenenalter und bietet ein anderes klinisches Spektrum: am häufigsten ist bei Kindern eine lymphozytäre Meningitis mit oder ohne Fazialisparese oder anderer Hirnnervenlähmung.

Die Diagnose der Lyme-Borreliose kann klinisch gestellt werden, wenn ein Erythema migrans vorliegt, bei den anderen Manifestationen ist der Nachweis serologisch in Verbindung mit entsprechenden klinischen Symptomen. Bei ungenügender Spezifität des ELISA-Suchtests wird ein Immunoblot-Bestätigungstest empfohlen. Zur Diagnose der Neuroborreliose ist zusätzlich der Nachweis einer lymphozytären Liquorpleozytose oder einer spezifischen intrathekalen Antikörperproduktion notwendig.

Zur Therapie stehen vor allem Doxycyclin oral, bzw. Amoxicillin oral für Kinder unter 9 Jahren zur Verfügung. Die Neuroborreliose wird immer parenteral, vorzugsweise mit Ceftriaxon behandelt.

Zur Prognose der Neuroborreliose existiert eine Reihe von Untersuchungen, überwiegend an Erwachsenen mit teilweise deutlich unterschiedlichen Ergebnissen. Dabei scheinen insbesondere nordamerikanische Daten nicht uneingeschränkt auf die europäische Situation übertragbar zu sein. Systematische Untersuchungen zur Langzeit-Prognose der Neuroborreliose im Kindesalter liegen für Mitteleuropa nicht vor.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, in einer Nachuntersuchung den Gesundheitszustand aller in der Universitätskinderklinik Würzburg von 1983 bis 1996 erfaßten pädiatrischen Patienten festzustellen, und insbesondere Hinweise auf persistierende Erkrankung oder Residuen zu registrieren und somit die Prognose der Neuroborreliose im Kindesalter in einem europäischen Endemiegebiet detailliert zu beschreiben.

Von 61 aus Stationsbüchern und Labordaten rekrutierten Patienten konnten 59 nachuntersucht werden, 50 davon konnten anhand der Einschlußkriterien, die sich an die Empfehlung des Centers for Disease Control and Prevention (1990), USA, anlehnten, in die Auswertung aufgenommen werden.

Zur Auswertung kamen alle verfügbaren medizinischen Aufzeichnungen während der akuten Krankheitsphase inklusive aller eventueller Nachuntersuchungen an der Universitätskinderklinik sowie die bei der Nachuntersuchung erhobenen Daten, bestehend aus einem umfangreichen standardisierten Fragebogen zur Anamnese, einem zusätzlichen, offenen Anamnese-Gespräch, einer körperlichen Untersuchung mit besonderem Augenmerk auf funktionelle oder entzündliche Manifestationen an Nervensystem und Bewegungsapparat. Ferner wurden eine laborchemische und serologische Blutuntersuchung ausgewertet sowie ein EKG, ein Phonokardiogramm und schließlich die Patienten gebeten, sich einer augenärztlichen Untersuchung anhand einer Checkliste für okuläre Manifestationen bei ihrem Haus-Augenarzt unterziehen zu lassen.

Die Patienten entsprachen in ihren kollektiven Charakteristika wie Alter (Median 8,75 Jahre), Geschlechterverteilung (66% männlich), Rate beobachteter Zeckenstiche (38% plus 22% lediglich Stichwunde) denen anderer Studien in hohem Maße. Das Auftreten der Erkrankung im Jahresverlauf zeigt seinen Gipfel in den Monaten Juni bis September (78% aller Fälle). In manchen Jahren waren deutlich mehr Fälle von Neuroborreliose in der Universitätsklinik behandelt worden als in anderen (Range 1-9 Fälle/Jahr). Diese Frequenz schien in niederschlagsreichen Jahren höher zu sein, der Zusammenhang war anhand der vorliegenden Zahlen jedoch statistisch nicht signifikant.

Die Verteilung der Zeckenstiche am Körper war altersabhängig (bei jüngeren Kindern mehr Stiche an der oberen Körperhälfte), diese Verteilung korrelierte jedoch nicht mit dem Auftreten von Fazialispareesen. Vom beobachteten Zeckenstich bis zum Auftreten eines Erythema migrans vergingen im Median 6 Tage, bis zum Auftreten neurologischer Symptome vergingen im Median 17 Tage. In 30% der Fälle trat ein Erythema migrans auf, in 6% ein Borrelienlymphozytom.

Die Patienten hatten bei stationärer Aufnahme am häufigsten eine isolierte Fazialisparese(34%), ferner folgten Meningoradikuloneuritis(28%), Meningitis(16%), Kopfschmerzen(10%), Befall anderer kranialer Nerven(6%). Einzelne Patienten boten das Bild eines Pseudotumor cerebri (1 Patient, entsprechend 2%), eines Tourette-Syndromes (1 Patient) und einer Enzephalitis (1 Patient).

Die systemischen Entzündungszeichen Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (Median 10,5mm/h), C-reaktives Protein (Median 0mg/dl) und periphere Blutleukozytenzahl (Median 7865/ μ L) waren nur in wenigen Fällen erhöht. In 76% der Fälle jedoch lag die Liquorzellzahl über 50/ μ L, in weiteren 16% lag diese über 5/ μ L (Liquorpleozytose).

In über die Jahre sich verändernden serologischen Tests (IFT, HAT, ELISA, Immunoblot) waren 66% der Patienten serologisch positiv, weitere 28% als grenzwertig positiv bewertet worden. 6% waren serologisch negativ, und konnten aufgrund eines eindeutigen Erythema migrans oder einer positiven Polymerasekettenreaktion in die Studie aufgenommen werden.

Alle antibiotisch behandelten sowie ein nicht behandelter Patient besserten sich rasch und deutlich während des stationären Aufenthaltes.

Bei Nachuntersuchung im Median 63 Monate nach Beginn der Symptome fanden sich in keinem Fall aktuelle oder anamnestische Hinweise für eine persistierende Erkrankung im Sinne einer späten Neuroborreliose. Fünf Patienten gaben an oder zeigten diskrete Residuen (je einmal sogenannte Krokodilstränen, AV-Block 1. Grades, diskrete Fazialis-Restparese, diskrete Gesichtasymmetrie, kleine Netzhautnarbe) aufgrund ihrer Erkrankung, die diese jedoch nicht in ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigten.

32% der Patienten berichteten über passagere oder rezidivierende Beschwerden am Bewegungsapparat, meist an Gelenken, jedoch in keinem Fall ergaben sich aktuelle, entzündliche Zeichen. Auch berichteten 40% der Patienten über Kopfschmerzen, 7 Patienten (14%) gaben besonders häufige und / oder besonders starke Kopfschmerzen an. Eine genaue Evaluierung dieser 7 Fälle ergab in keinem Fall stringente Hinweise auf eine späte Neuroborreliose. Die Problematik eines Post-Lyme-Borreliose-Syndromes, das unter anderem Kopfschmerzen einschließt, wurde anhand der Literatur ausführlich diskutiert.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung (im Jahr 1997) schätzten die meisten Patienten oder Eltern die Erkrankung als sehr gefährlich ein und 88% wären bereit zu einer Impfung, falls es diese gäbe.

Die serologischen Tests auf *Borrelia burgdorferi* (Routinetest, wissenschaftliches Labor) bei Nachuntersuchung ergaben nur zwei positive Ergebnisse für IgM im Routinetest, welche im wissenschaftlichen Labor nicht bestätigt werden konnten, sowie für IgG 14 (Routinetest), bzw. 10 (wissenschaftliches Labor) positive Testresultate im ELISA, und 29 bzw. 17 positive Resultate im Immunoblot.

In statistischen Korrelationen zwischen dem serologischen Ergebnis bei Nachuntersuchung und geschilderten Beschwerden sowie mit Variablen der initialen Erkrankungsphase ergaben sich nur wenig statistisch signifikante Zusammenhänge: Die Gruppe der Patienten mit isolierter Fazialisparese wies bei Nachuntersuchung kein positives serologisches Ergebnis mehr vor und unterschied sich damit signifikant von den anderen Manifestationen ($p=0,03$). Umgekehrt zeigte sich, daß Patienten mit eindeutig positivem serologischem Ergebnis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung tendenziell später, d.h. nach einem längeren Intervall nach Beginn der Symptome behandelt worden waren (20 vs. 33 Tage, nicht signifikant auf dem 5%-Niveau $p=0,09$), allerdings führte dieses längere Intervall nicht zu statistisch signifikant mehr berichteten Beschwerden wie Gelenk- und Kopfschmerzen. Patienten, die mit Ceftriaxon ($n=29$) behandelt wurden, wiesen ebenfalls tendenziell weniger positive serologische Ergebnisse bei Nachuntersuchung vor, als Patienten, die mit anderen Antibiotika behandelt wurden ($p=0,06$). Schließlich waren unter der Gruppe mit starken und/oder häufigen Kopfschmerzen mehr Patienten als zu erwarten mit eindeutig positivem serologischen Ergebnis ($p=0,07$). Eine Beurteilung über ein gehäuftes Auftreten derartiger Beschwerden war mangels Kontrollgruppe nicht möglich.

In einer zusätzlichen serologischen Analyse wurde bei einem Teil der Patienten ($n=24$) archiviertes Serummaterial mit Serum der Nachuntersuchung mittels Parallelansatz im Immunoblot verglichen und der Verlauf beurteilt. Dabei ergab sich bezüglich der auftretenden Banden Übereinstimmung (es konnten 10 distinkte Banden einem Molekulargewicht zugeordnet werden, und weitere Banden bei den höheren Molekulargewichten wurden summarisch erfaßt) mit anderen Autoren, jedoch

divergierten die Muster, d.h. die relativen Häufigkeiten erheblich. Insgesamt zeigte sich eine sehr geringe Abnahme der Zahl und der Intensität der erfaßten Banden über den Beobachtungszeitraum von 2 bis 6 Jahren (Median 3 Jahre 8 Monate) in der Immunoblot-Analyse für die Mehrzahl der untersuchten Patienten und nur weniger als 10% der Varianz der Bandenzahl ließ sich durch die Zeitvariable erklären.

Einzelne Banden waren bei Nachuntersuchung neu aufgetreten oder stellten sich intensiver dar – jedoch nur bei einer einzigen, klinisch unauffälligen Patientin war die Gesamtzahl angestiegen.

Ein Teil der Patienten hat auch bei der Nachuntersuchung ca. 2-6 Jahre nach initialer Erkrankung eine unverändert hohe Bandenzahl. Diese kleine Gruppe (n=8) scheint sich von den übrigen 16 klinisch bzw. prognostisch jedoch nicht zu unterscheiden, wie dies auch andere Autoren beschrieben haben.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung belegen die insgesamt sehr gute Prognose der Neuroborreliose im Kindesalter bei früher und adäquater antibiotischer Therapie in Mitteleuropa. Dies konnte anhand einer Nachuntersuchung von 97% aller unter dieser Diagnose über einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren an der Universitätskinderklinik Würzburg behandelter Patienten gezeigt werden. Diese hohe Nachverfolgungsrate und die klinische Nachuntersuchung neben der ausführlichen, strukturierten und offenen Anamnese ist die besondere Stärke der vorliegenden Untersuchung und verleiht diesen Ergebnissen hohen Nachdruck.

Es sind nur wenige Spätfolgen in Form von diskreten Residuen berichtet oder beobachtet worden (5 wahrscheinliche Residuen), welche die Patienten nicht in ihrem Alltag behindern. Dieses Ergebnis fällt günstiger aus als bei einer anderen europäischen, vergleichbaren Untersuchung (Berglund et al. 2002).

Damit kann für den Bereich der Pädiatrie die Prognose von den nicht so positiven Erfahrungen aus der Erwachsenenmedizin abgegrenzt werden und Eltern bzw. Betroffene sollten ermutigt werden.

Aufgrund der vorliegenden Untersuchung haben einige Patienten offensichtlich über lange Jahre nachweisbare Antikörper-Titer gegen *Borrelia burgdorferi*, welche nur sehr langsam abklingen und sowohl von der Immunglobulin-Klasse G wie auch M sein können. Dies trat tendenziell bei Patienten auf, die verzögert behandelt wurden (in Übereinstimmung mit mehreren Autoren). Allerdings zeigen diese „anhaltend seropositiven“ Patienten keine statistischen Unterschiede in klinischen Befunden sowie in den häufig geschilderten, unspezifischen, anamnestisch berichteten Beschwerden zu den Patienten, die bei Nachuntersuchung keine signifikanten Antikörper-Titer mehr hatten. Lediglich starke, bzw. häufige Kopfschmerzen schienen unter den „Seropositiven“ häufiger zu sein.

Die Verwendung von Ceftriaxon gegenüber Penicillin G in der Behandlung scheint ebenfalls weniger bei Nachuntersuchung „seropositive“ Patienten zur Folge zu haben und der Vergleich mit einer anderen in den klinischen Parametern und Zahlen vergleichbaren europäischen Studie, in der fast ausschließlich Penicillin G verwendet wurde und die eine deutlich schlechtere Prognose feststellte, stellen Hinweise für eine überlegene Therapie mit Ceftriaxon dar.

Aufgrund des nicht kontrollierten Designs ist die vorliegende Untersuchung nicht geeignet, häufig geschilderte milde Beschwerden oder Schmerzen oder auch diskrete kognitive Störungen mit der Lyme-Borreliose in Verbindung zu bringen oder abzugrenzen. Hierzu sind weitere, kontrollierte Untersuchungen nötig.

6 Literaturverzeichnis

- Ackermann R, Kabatzki J, Boisten HP, Steere AC, Grodzicki RL, Hartung S, Runne U (1984): Spirochäten-Ätiologie der Erythema-chronicum-migrans-Krankheit. Dtsch Med Wochenschr 109, 92-97
- Ackermann R, Rehse-Küpper B, Gollmer E, Schmidt R (1988): Chronic neurologic manifestations of erythema migrans borreliosis. Ann NY Acad Sci 539, 16-23
- Adams WV, Rose CD, Eppes SC, Klein JD (1994): Cognitive Effects of Lyme Disease in Children. Pediatrics 94, 185-189
- Afzelius A (1910): Verhandlungen der dermatologischen Gesellschaft zu Stockholm. Arch Dermatol Syph 101, 404
- Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MG, Weinstein A (1994): Lyme disease: an infectious und postinfectious syndrome. J Rheumatol 21, 454-461
- Bärfverstedt B (1943): Über Lymphadenosis benigna cutis: Eine klinische und pathologisch-anatomische Studie. Acta Derm Venereol (Stockh) 23(Suppl 11), 1-202
- Bagheri MM, Kerbeshian J, Burd L (1999): Recognition and management of Tourette's syndrome and tic disorders. Am Fam Physician 59, 2263-2274
- Bannwarth A (1941): Chronische lymphocytäre Meningitis, entzündliche Polyneuritis und „Rheumatismus“. Arch Psychiatr Nervenkr 113, 284-376
- Benke T, Gasse T, Hittmair-Delazer M, Schmutzhard E (1995): Lyme Encephalopathy: long-term neuropsychological deficits years after acute neuroborreliosis. Acta Neurol Scand 91, 53-357
- Bentas W, Karch H, Huppertz HI (2000): Lyme arthritis in children and adolescents: Outcome 12 months after initiation of antibiotic therapy. J Rheumatol 27, 2025-30
- Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringner A, Elmrud H, Carlsson M, Runehagen A, Svanborg C, Norrby R (1995): An epidemiologic study of Lyme Disease in Southern Sweden. N Engl J Med 333, 1319-1324
- Berglund J, Stjernber L, Ornstein K, Tykesson-Joelsson K, Walter H (2002): 5-y Follow-up study of patients with neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 34, 421-425
- Binder E, Doepfmer R, Hornstein O (1955): Experimentelle Übertragung des Erythema chronicum migrans von Mensch zu Mensch. Hautarzt 6, 494-496

- Brownstein JS, Holford TR, Fish D (2003): A climate-based model predicts the spatial distribution of the Lyme disease vector *Ixodes scapularis* in the United states. *Environ Health Perspect* 111(9), 1152-1157
- Buchwaldt A (1883): Ein Fall von diffuser idiopathischer Haut-Atrophie. *Arch Derm Syph* 15, 553-556
- Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP (1982): Lyme Disease - A Tick-Borne Spirochetosis? *Science* 216, 1317-1319
- Centers for Disease Control and Prevention (1990): Case definitions for public health surveillance. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 39, 1-43
- Centers for Disease Control and Prevention (1995): Recommendations for Test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 44, 590-591
- Centers for Disease Control and Prevention (1997): Lyme disease, United States, 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 46, 531-535
- Christen HJ, Hanefeld F, Eiffert H, Thomssen R (1993): Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood A prospective multicentre study with special regard to neuroborreliosis. *Acta Paediatr Suppl* 386, 1-75
- Christen HJ, Eiffert H, Ohlenbusch A, Hanefeld F (1995): Evaluation of the polymerase chain reaction for the detection of *Borrelia burgdorferi* in cerebrospinal fluid of children with acute peripheral facial palsy. *Eur J Pediatr* 154(5), 374-7
- Clark RP, Berris CE (2005): Botulinum toxin: a treatment for facial asymmetry caused by facial nerve paralysis. *Plast Reconstr Surg* 115(2), 573-4
- Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ (1988): Treatment of Late Lyme borreliosis - randomised comparison of ceftriaxon and penicillin. *Lancet* 1988,1, 1191-1194
- Deutscher Wetterdienst: Niederschlagsmenge gemessen an der Meßstelle Würzburg 1970-2003, Daten abgerufen über Internet, auf der Homepage des Deutschen Wetterdienstes: www.dwd.de
- Dooley JM, Gordon KE, Wood, EP (2005): Self-reported headache frequency in canadian adolescents: Validation and follow-up. 45(2), *Headache* 127-131
- Dressler F, Whalen JA, Reinhardt BN, Steere AC (1993): Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. *J Infect Dis* 167, 392-400
- Eiffert H, Hanefeld F, Thomssen R, Christen HJ (1996): Reinfection in Lyme borreliosis. *Infection* 24(6), 437-9
- Eiffert H, Karsten A, Thomssen R, Christen HJ (1998): Characterization of *Borrelia burgdorferi* strains in Lyme arthritis. *Scand J Infect Dis* 30(3), 265-8

- Eiffert H, Karsten A, Schlott T, Ohlenbusch A, Laskawi R, Hoppert M, Christen HJ (2004): Acute peripheral facial palsy in Lyme disease - a distal neuritis at the infection site. *Neuropediatrics* 35(5), 267-73
- Fallon BA, Nields JA, Parsons B, Liebowitz MR, Klein DF (1997): Psychiatric manifestations of Lyme Borreliosis. *J Clin Psychiatry* 54, 263-268
- Garin CH, Bujadoux CH (1922): Paralysie par les tiques. *J Med Lyon* 71, 765-767
- Gerber MA, Shapiro ED, Burke GS, Parcels VJ, Bell GL (1996): Lyme disease in children in southeastern Connecticut. *N Engl J Med* 335(17), 1270-1274
- Girschick HJ, Huppertz HI, Rüssmann H, Krenn V, Karch H (1996): Intracellular persistence of *Borrelia burgdorferi* in human synovial cells. *Rheumatol Int* 16, 125-132
- Glauser TA, Brennan PJ, Galetta SL (1989): Reversible Horner's syndrome and Lyme disease. *J Clin Neuroophthamol* 9, 225-228
- Götz H (1954): Die Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer als Infektionskrankheit. *Hautarzt* 5, 491-504
- Gross DM, Forsthuber T, Tary-Lehmann M, Etling C, Ito K, Nagy ZA, Field JA, Steere AC, Huber BT (1998): Identification of LFA-1 as a candidate autoantigen in treatment resistant Lyme Arthritis. *Science* 281, 703-706
- Grund C, Haubitz I, Rausche A: MEDAS, System zur statistischen und graphischen Datenverarbeitung Firma Grund, Veitshöchheim 1995
- Grüneberg T (1952): Zur Frage der Ätiologie der Acrodermatitis chronica atrophicans. *Dermatol Wochenschr* 126, 1041-1046
- Hammers-Berggren S, Lebech AM, Karlsson M, Andersson U, Hansen K, Stiernstedt G (1994): Serological follow-up after treatment of *Borrelia* arthritis and acrodermatitis chronica atrophicans. *Scand J Infect Dis* 26, 339-347
- Hardy LR, Harrell JS, Bell RA (2004): Overweight in children: definitions, measurements, confounding factors, and health consequences. *J Pediatr Nurs* 19(6), 376-84
- Hauner H, Berg A (2000): Körperliche Bewegung zur Prävention und Behandlung der Adipositas. *Dtsch Arztebl* 97(12), 768-773
- Hellerström S (1930): Erythema chronicum migrans Afzelii. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 11, 315-321
- Hemmer B, Gran B, Zhao Y, Marques A, Pascal J, Tzou A, Kondo T, Cortese I, Bielekova B, Straus SE, McFarland HF, Houghten R, Simon R, Pinilla C, Martin R (1999): Identification of candidate T-cell epitopes and molecular mimics in chronic Lyme disease. *Nat Med* 5, 1375-1382

- Herxheimer K, Hartmann K (1902): Über Acrodermatitis chronica atrophicans. Arch Derm Syph 61,57-76, 255-300
- Hobusch D, Christen HJ, Huppertz HI, Noack R (1999): Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose im Kindesalter. Klin Pädiatr 211,70-74
- Horst H (1990): Morbidität durch Lyme-Borreliose in Niedersachsen. Niedersächs Ärztebl 63, 32-36
- Huppertz HI (2001): Lyme disease in Children. Curr Opin Rheumatol 13,434-439
- Huppertz HI, Sticht-Groh V (1989): Meningitis due to *Borrelia burgdorferi* in the initial stage of Lyme disease. Eur J Pediatr 148, 428-430
- Huppertz HI, Karch H (1991): Die Lyme-Arthritis im Kindesalter: Monarthritiden des Kniegelenks, klinisch nicht unterscheidbar von Monarthritiden anderer Ursache. Monatsschr Kinderheilkd 139, 759-764
- Huppertz HI, Krause A (2003): Lyme-Borreliose. Internist 44,175-183
- Huppertz HI, Schmidt H, Karch H (1993): Detection of *Borrelia burgdorferi* by nested polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid and urine of children with neuroborreliosis. Eur J Pediatr 152, 414-417
- Huppertz HI, Karch H, Suschke HJ, Döring E, Ganser G, Thon A, Bentas W (1995): Lyme Arthritis in European Children and Adolescents. Arthr Rheum 38, 361-368
- Huppertz HI, Mosbauer S, Busch DH, Karch H (1996): Lymphoproliferative responses to *Borrelia burgdorferi* in the diagnosis of Lyme arthritis in children und adolescents. Eur J Pediatr 155, 297-302
- Huppertz HI, Böhme M, Staendert SM, Karch H, Plotkin SA (1999a): Incidence of Lyme borreliosis in the Würzburg Region of Germany. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 18, 679-703
- Huppertz HI, Münchmeier D, Lieb W (1999b): Ocular manifestations in children and adolescents with Lyme arthritis. Br J Ophthalmol 83(10), 1149-1152
- Kalish RA, McHugh G, Granquist J, Shea B, Ruthazer R, Steere AC (2001): Persistence of IgM or IgG antibody responses to *Borrelia burgdorferi* 10 to 20 years after active Lyme disease. Clin infect dis 33,780-785
- Kampen H, Rotzel DC, Kurtenbach K, Maier WA, Seitz HM (2004): Substantial rise in the prevalence of Lyme borreliosis spirochetes in a region of western Germany over a 10-year period. Appl Environ Microbiol 70(3), 1576-1782
- Kamradt T (2002): Lyme disease and current aspects of immunization. Arthritis Res 4, 20-29
- Kan L, Sood SK, Maytal J (1998): Pseudotumor cerebri in Lyme disease: a case report and literature review. Pediatr Neurol 18(5), 439-41

- Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid HC, Johnson GM, Trevino RP, Norton D, Levy L, Wall D, McCall J, et al. (2001): Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 345, 85-92
- Krüger H, Reuss K, Pulz M, Rohrbach E, Pflughaupt KW, Martin R, Mertens HG (1989): Meningoradiculitis and encephalomyelitis due to *Borrelia burgdorferi*: a follow-up of 72 patients over 27 years. *J Neurol* 236(6), 322-328
- Krüger H, Heim E, Schuknecht B, Scholz S (1991): Acute and chronic neuroborreliosis with and without CNS involvement: a clinical, MRI and HLA study of 27 cases. *J Neurol* 238, 271-280
- Leonard HL, Swedo SE (2001): Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS). *Int J Neuropsychopharmacol* 4(2), 191-198
- Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC (1990): Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 323, 1438-1444
- Lünemann JD, Zarma S, Priem S, Franz J, Zschenderlein R, Aberer E, Klein R, Schouls L, Burmesterg GR, Krause A (2001): Rapid typing of *Borrelia burgdorferi sensu lato* species in specimens from patients with different manifestations of Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol* 39, 1130-1133
- Malawista SE, Montgomery RR, Wang XM, Fu LL, Giles SS (2000): Geographic clustering of an outer surface protein A mutant of *Borrelia burgdorferi*: possible implications of multiple variants for Lyme disease persistence. *Rheumatology* 39, 537-541
- McCoy FJ, Goodman RC (1979): The crocodile tear syndrome. *Plast Reconstr Surg* 63(1), 58-62
- Mühlendahl KE von, (1988): Borreliose mit Meningitis als Ursache für Pseudotumor cerebri. *Pädiatr Prax* 37, 675-677
- Müller WK, Schaltenbrand G (Hrsg.): Arboviruskrankungen des Nervensystems in Europa. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1975
- Niemann G, Köksal MA, Oberle A, Michaelis R (1997): Facial palsy and Lyme borreliosis: Long-term follow-up of children with antibioticly untreated „idiopathic“ facial palsy. *Klin Pädiatr* 209, 95-99
- Niwa K, Warita N, Sunami Y, Shimura A, Tateno S, Sugita K (2004): Prevalence of arrhythmias and conduction disturbances in large population-based samples of children. *Cardiol Young* 14(1), 68-74
- Norman GL, Antig JM, Bigaignon G, Hogrefe WR (1996): Serodiagnosis of Lyme Borreliosis by *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *B garinii*, and *B afzelii* Western Blots (Immunoblots). *J Clin Microbiol* 34(7), 1732-1738
- Nowakowski J, Schwartz I, Liveris D, Wang G, Aguero-Rosenfeld ME, Girao G, McKenna D, Nadelman RB, Cavaliere LF, Wormser GP (2001): Laboratory diagnostic techniques for patients

- with early Lyme disease associated with erythema migrans: A comparison of different techniques. *Clin Infect Dis* 33, 2023-2027
- Oschmann P, Dorndorf W, Hornig C, Schäfer C, Wellensiek HJ, Pflughaupt KW (1998): Stages and syndromes of neuroborreliosis. *J Neurol* 245, 262-272
- Pachner AR, Dail D, Bai Y, Sondey M, Pak L, Narayan K, Cadavid D (2004): Genotype determines phenotype in experimental Lyme borreliosis. *Ann Neurol* 56(3), 361-370
- Poeck K: Neurologie. Springer-Verlag, Berlin 1994
- Prader A, Largo RH, Molinari L, Issler C (1989): Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age First Zurich longitudinal study of growth and development. *Helv Paediatr Acta Suppl Jun,52*, 1-125
- Priem S, Burmester GR, Kamradt T, Wolbart K, Rittig MG, Krause A (1998): 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* 57, 118-121
- Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, 260. Auflage, de Gruyter, Berlin 2004, S. 246, s.v. *Blutkörperchensenkung*
- Rand PW, Lubelczyk C, Holman MS, Lacombe EH, Smith RP jr (2004): Abundance of *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae) after the complete removal of deer from an isolated offshore island, endemic for Lyme disease. *J Med Entomol* 41(4), 779-784
- Raucher HS, Kaufmann DM, Goldfarb J, Jacobson RI, Roseman B, Wolff RR (1985): Pseudotumor cerebri and Lyme disease: a new association. *J Pediatr* 107, 931-933
- Ravdin LD, Hilton E, Primeau M, Clements C, Barr WB (1996): Memory functioning in Lyme borreliosis. *J Clin Psychiatry* 57, 282-286
- Riedel M, Straube A, Schwarz MJ, Wilske B, Müller N (1998): Lyme disease presenting as Tourette's syndrome. *Lancet* 1998,351, 418-419
- Roberts ED, Bohm RP Jr, Lowrie RC Jr, Habicht G, Katona L, Piesman J, Philipp MT (1998): Pathogenesis of Lyme neuroborreliosis in the rhesus monkey: the early disseminated and chronic phases of disease in the peripheral nervous system. *J Infect Dis* 178(3), 722-32
- Robertson J, Guy E, Andrews N, Wilske B, Anda P, Granström M, Hauser U, Moosmann Y, Sambri V, Schellekens J, et al. (2000): A European Multicenter Study of Immunoblotting in Serodiagnosis of Lyme Borreliosis. *J Clin Microbiol* 38(6), 2097-2102
- Sachs L: Angewandte Statistik Statistische Methoden und ihre Anwendungen. Springer-Verlag, Berlin 1978
- Salazar JC, Gerber MA, Goff CW (1993): Long-term outcome of Lyme-disease in children given early treatment. *J Pediatr* 122, 591-593

- Schägger H, von Jagov G (1987): Tricine-Sodium Dodecyl Sulfate-Polyacrylamid Gel Electrophoresis for the Separation of Proteins in the Range 1 to 100 kDa. *Anal Biochem* 166, 368-379
- Schaltenbrand G (1966): Durch Arthropoden übertragene Infektionen der Haut und des Nervensystems. *München Med Wochen* 108, 1557-1562
- Schmidt-Wolf I, Sticht-Groh V (1989): Zur Lyme-Krankheit, Teil 2: ELISA/IFT. *Ärztl Lab* 35, 153-164
- Seltzer EG, Gerber MA, Cartter ML, Freudigman K, Shapiro ED (2000): Long-term outcomes of persons with Lyme disease. *JAMA* 283, 609-616
- Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL, Steere AC, Kaplan RF, Berardi VP, Duray PH, Larson MG, Wright EA, Ginsburg KS, et al. (1994): The long-term clinical outcomes of Lyme Disease. *Ann Intern Med* 121, 560-567
- Shadick NA, Phillips CB, Sangha O, Logigian EL, Kaplan RF, Wright EA, Fossel AH, Fossel K, Berardi V, Lew RA, et al. (1999): Musculoskeletal and Neurologic Outcomes in Patients with Previously Treated Lyme Disease. *Ann Intern Med* 131, 919-926
- Shapiro ED, Gerber MA (2000): Lyme disease. *Clin Infect Dis* 31, 533-542
- Smith M, Gettinby G, Granstrom M, Gray JS, Guy EC, Revie C, Robertson JN, Stanek G (1998): The European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis – EUCALB. *Zentralbl Bacteriol* 287(30), 173-276
- Steere AC (2001): Lyme disease. *N Engl J Med* 345(2), 115-125
- Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, Steele FM (1977): Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum* 20, 7-17
- Steere AC, Gross D, Meyer AL, Huber BI (2001): Autoimmune mechanisms in antibiotic treatment-resistant Lyme arthritis. *J Autoimmunity* 16, 263-268
- Steere AC, Falk B, Drouin EE, Baxter-Lowe LA, Hammer J, Nepom GT (2003): Binding of outer surface protein A and human lymphocyte function-associated antigen 1 peptides to HLA-DR molecules associated with antibiotic treatment-resistant Lyme arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003 48(2), 534-40
- Svartz N (1946): Penicillinbehandling vid dermatitis atrophicans Herxheimer. *Nord Med* 32, 2783
- Szer IS, Taylor E, Steere AC (1991): The long-term course of Lyme arthritis in children. *N Engl J Med* 325, 159-163
- Tager FA, Fallon BA, Keilp J, Rissenberg M, Jones CR, Liebowitz MR (2001): A controlled study of cognitive deficits in children with chronic Lyme disease. *J Neuropsych Clin Neurosci* 13, 500-507

- Temple IK, Collin JR (1994): Distichiasis-lymphoedema syndrome: a family report. *Clin Dysmorphol* 3, 139-42
- Tepper SJ, Dahlof CG, Dowson A, Newman L, Mansbach H, Jones M, Pham B, Webster C, Salonen R (2004): Prevalence and diagnosis of migraine in patients consulting their physician with a complaint of headache: data from the landmark study. *Headache* 44, 856-857
- Trollmo C, Meyer AL, Steere AC, Hafler DA, Huber BT (2001): Molecular mimicry in Lyme Arthritis demonstrated at the single cell level: LFA-1 is a partial agonist for outer surface protein A-reactive T-cells. *J Immunol* 166, 2586-5291
- van der Linde MR, Crijns HJ, de Koning J, Hoogkamp-Korstanje JA, de Graaf JJ, Piers DA, van der Galien A, Lie KI (1990): Range of atrioventricular conduction disturbances in Lyme borreliosis: a report of four cases and review of other published reports. *Br Heart J* 63(3), 162-168
- Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED (2003): Long-term neuropsychologic and Health Outcomes of Children With Facial Nerve Palsy Attributable to Lyme Disease. *Pediatrics* 112, 93-97
- Vrethem M, Hellblom L, Widlund M, Ahl M, Danielsson O, Ernerudh J, Forsberg P (2002): Chronic symptoms are common in patients with neuroborreliosis - a questionnaire follow-up study. *Acta Neurol Scand* 106(4), 205-208
- Wang G, Dam AP van, Schwartz I, Dankert J (1999): Molecular typing of *Borrelia burgdorferi sensu lato*: taxonomic, epidemiologic and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 12, 633-635
- Wilke M, Eiffert H, Christen HJ, Hanefeld F (2000): Primarily chronic and cerebrovascular course of Lyme neuroborreliosis: case reports and literature review. *Arch Dis Child* 83, 67-71
- Wilske B, Fingerle V, Herzer P, Hofmann A, Lehnert G, Peters H, Pfister HW, Preac-Mursic V, Soutschek E, Weber K (1993): Recombinant immunoblot in the serodiagnosis of Lyme borreliosis. *Med Microbiol Immunol* 182, 255-270
- Wormser GP, Bittker S, Cooper D, Nowakowski J, Nadelman RB, Pavia C (2000): Comparison of the yields of blood cultures using serum or plasma from patients with early Lyme disease. *J Clin Microbiol* 38, 1648-1650
- Zingg BC, Anderson JF, Johnson RC, LeFebvre RB (1993): Comparative analysis of genetic variability among *Borrelia burgdorferi* from Europe and the United States by restriction enzyme analysis, gene restriction fragment length polymorphism, and pulse-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol* 31(12), 3115-3122
- Zöller L, Burkard S, Schäfer H (1991): Validity of Western Immunoblot Band Patterns in the Serodiagnosis of Lyme Borreliosis. *J Clin Microbiol* 29, 174-182

7 Anhang

7.1 Abkürzungen

Bds.	beidseits
BSG n.W.	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit nach Westergreen
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
d.h.	das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
HAT	Hämagglutinationstest
IFT	Immunfluoreszenztest
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
i.S.e.	im Sinne einer / eines
vgl.	vergleiche
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

7.2 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

7.2.1 Abbildungen

Abbildung 1: Karte von Unterfranken mit den angrenzenden Gebieten. Darin dargestellt die Wohnorte der ehemaligen Patienten zum Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns (schwarze Quadrate).....	25
Abbildung 2: Anzahl der Erkrankungsfälle pro Jahr. Zusätzlich dargestellt die Niederschlagsmenge pro Jahr über den angegebenen Zeitraum nach den Angaben des Deutschen Wetterdienstes, gemessen an der Meßstelle Würzburg (aus Homepage des Deutschen Wetterdienstes www.dwd.de).....	27
Abbildung 3: Auftreten der Erkrankungen im Jahresverlauf.....	27
Abbildung 4: Auftreten der Zecken- bzw. Insektenstiche im Jahresverlauf.	28
Abbildung 5: Verteilung der Zeckenstiche auf Körperbereiche in den dokumentierten Fällen (n=25)..	29
Abbildung 6: Verteilung der klinischen Bilder auf das Patientenkollektiv (n=50).	34
Abbildung 7: Auftreten einzelner Immunglobulin-M-Banden je Patient (n=24) in den archivierten Proben und in den Proben der Nachuntersuchung.....	61
Abbildung 8: Auftreten einzelner Immunglobulin-G-Banden je Patient (n=24) in den archivierten Proben und in den Proben der Nachuntersuchung.....	61
Abbildung 9: Anzahl IgM-Banden je Blot in Abhängigkeit vom Zeitraum, der seit dem Beginn der Symptome vergangen ist. Zur übersichtlicheren Darstellung ist der Logarithmus zur Basis 10 der Zeitspanne in Tagen angegeben. Im Diagramm sind alle Blots dargestellt. (n=73).....	63
Abbildung 10: Anzahl IgG-Banden je Blot in Abhängigkeit vom Zeitraum, der seit dem Beginn der Symptome vergangen ist. Im Diagramm sind alle Blots dargestellt. (n=73).....	63
Abbildung 11: Verteilungshistogramm der Anzahl Patienten je Bandanzahl bei Nachuntersuchung für IgM und IgG.....	64
Abbildung 12: Beispiel für Blotstreifen. Dargestellt sind jeweils die zwei korrespondierenden Nitrocellulose-Streifen für IgM und IgG, die mit Seren vom Krankheitsbeginn (links), ca. 1 Monat nach Krankheitsbeginn (Mitte) und von der Nachuntersuchung, ca. 2 Jahre nach Krankheitsbeginn (rechts) eines Patienten (Nr. 37, männlich) inkubiert wurden.....	66

7.3 Tabellen

Tabelle 1 : Klinische Manifestationen der Lyme-Borreliose (nach Huppertz und Krause 2003).....	9
Tabelle 2: Altersverteilung nach Geschlecht.....	24
Tabelle 3: Anzahl der Patienten, deren Körpermaße zum Zeitpunkt des Krankheitsbeginnes im jeweils angegebenen Perzentilenintervall lagen. Prozentsumme bezeichnet den prozentualen Anteil aller Patienten, deren Körpermaße kleiner oder gleich dem angegebenen Perzentilenintervall war. Bei zwei Patienten war kein Kopfumfang dokumentiert worden (n=48), sonst jeweils n=50. Perz. = Perzentile	26
Tabelle 4: Zusammenfassung von Daten zu Epidemiologie und Exposition	30
Tabelle 5: Grund für die Einweisung in die stationäre Einrichtung.....	31
Tabelle 6: Spektrum klinischer Symptome bei Aufnahme in die stationäre Einrichtung (ohne EM und LCB)	32
Tabelle 7: Entzündungswerte im peripheren Blut während der initialen Erkrankung (bei Aufnahme in die stationäre Einrichtung).....	35
Tabelle 8: Übersicht über die unterschiedlichen antibiotischen Therapieregime und deren unerwünschte Wirkungen.....	39
Tabelle 9: Schulische Ausbildung der ehemaligen Patienten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung..	44
Tabelle 10: Anzahl Patienten, deren Körpermaße bei der Nachuntersuchung in den jeweiligen Perzentilen-Intervallen lagen, sowie die Prozentsumme, d.h. bei wie vielen Patienten die Körpermaße kleiner oder gleich diesem Intervall waren. [Siehe Tabelle 3, S.26]. (Prozentwerte gerundet)	47
Tabelle 11: Anzahl der Patienten mit positiven, negativen oder grenzwertigen Resultaten der serologischen Tests am Institut für Hygiene und Mikrobiologie. ELISA= Enzyme linked immunosorbant assay, IgG= Immunglobulin G, IgM= Immunglobulin M, [*= zur Diskussion siehe 4.3.2.5, S.76]	51
Tabelle 12:Anzahl Patienten mit positivem, negativem oder grenzwertigem Ergebnis in den serologischen Tests im wissenschaftlichen Labor (In-house-test).	51
Tabelle 13: Vergleich des ELISA-Testes auf spezifisches IgG im wissenschaftlichen Labor mit dem entsprechenden Test im Hygieneinstitut.	52
Tabelle 14: Vergleich der Übereinstimmung der Immunoblot-Untersuchungen auf spezifisches IgG zwischen dem wissenschaftlichen Labor und dem Hygieneinstitut (analog Tabelle 13).	52
Tabelle 15: Mediane und Bereiche der Bandenzahl im Immunoblot auf Immunglobulin G und M im wissenschaftlichen Labor. (*= willkürlich festgesetzte Obergrenze, wenn die Beurteilung „multiple Banden“ lautete und die exakte Bandenzahl nicht dokumentiert werden konnte.).....	52
Tabelle 16: Patienten mit persistierender Immunantwort, und wichtige klinische Angaben. (m/w= männlich / weiblich, Altersangabe zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung, J/M= Jahre / Monate, NU=Nachuntersuchung, *= Zeitintervall vom Beginn der Neuroborreliose bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung in Monaten)	54

Tabelle 17: Aufgetretene Banden und deren Häufigkeit in den 49 Serum- oder Liquorproben des Archivs, die von 24 Patienten stammen. Da unterschiedliche Anzahlen von Proben pro Patient (1-4) vorlag, wurde eine Bande jeweils nur einmal gezählt.....	60
Tabelle 18: Patienten, bei denen die Bandenzahl bei Nachuntersuchung gegenüber den vorhergehenden Untersuchungen angestiegen war und wichtige klinische Charakteristika. (m/w=männlich/weiblich, *=Veränderung der Bandenzahl	65
Tabelle 19: Zusammenfassung der beobachteten Residuen (m/w= männlich / weiblich)	74

7.4 Der strukturierte Fragebogen

FRAGEBOGEN

zur Erfassung von Spätfolgen bei Patienten mit Neuroborreliose

Patient/in:

geb:/..... 19.....

Sie wurden wegen einer Lyme-Borreliose in der Universitäts-Kinderklinik stationär behandelt von bis und danach ambulant untersucht am

Wurden Sie danach untersucht (z.B. Blutuntersuchungen, Augenarzt etc.) oder weiterhin behandelt **außerhalb** unserer Klinik ?

Nein.

Wenn ja, bitte Adresse der behandelnden Ärzte:

1.)

2.)

Name:

Strasse:

Ort:

Telefon:

Wir werden mit Ihrer Zustimmung die behandelnden Ärzte anrufen, um weitere Informationen zu erhalten.

Fühlen Sie sich jetzt krank ? nein ja
 - abgeschlagen oder müde ? nein ja
 Haben Sie häufig Fieber, Schnupfen, Husten, Durchfall, Übelkeit,
 Erbrechen, Ameisenlaufen, Frösteln, Herzrasen,
 andere: Nein, keines der genannten Zeichen.

Sind Sie seit Ihrer Erkrankung erneut von Zecken gestochen worden ?
 Nein.
 Ja, und zwar im (Monat/Jahr) ____/19____ (und ____/19____)

Haben Sie Ausschläge oder Hautrötungen ohne direkt erkennbaren Grund beobachtet ?
 nie oder sehr selten manchmal häufig
 wann (Monat/Jahr)? 1.) ____/19____ bis ____/19____
 2.) ____/19____ bis ____/19____
 wo (Körperstellen)?

Ist Ihnen sonst etwas aufgefallen an der Haut ?
 Nein.
 Ja, und zwar:
 wann ? (Monat/ Jahr) ____/ 19____
 wo ?

Haben oder hatten Sie Beschwerden an Gelenken, Rücken, Hals oder Muskeln? Nein.
 Wenn ja, tragen Sie bitte das Gelenk/Körperstelle sowie die Art der Beschwerden in die folgenden Tabelle ein:

Gelenk(e) / Körperstelle(n)	Schmerzen	Rötung	Schwellung	schmerzhafte Einschränkung der Bewegung
1.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Zeitraum: (Monat/Jahr) ____/19____ bis ____/19____			
2.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Von ____/19____ bis ____/19____			
3.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Von ____/19____ bis ____/19____			
4.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Von ____/19____ bis ____/19____			

Haben Sie häufig Kopfschmerzen ?
 selten gelegentlich häufig seit 19 ____
 - Nackensteifigkeit ? nein ja
 - Lichtscheu ? nein ja
 - Übelkeit ? nein ja

Haben Sie öfters eine Kribbelempfindung oder Mißempfindung?

Nein.

Ja, wo ?

Haben oder hatten Sie erneut ähnliche Beschwerden wie zur Zeit der Erkrankung?

Nein.

Ja, wo ?

Von wann bis wann ? ____/19 ____ bis ____/19 ____

Haben Sie oft Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren ?

nein

gelegentlich, bei schwierigen Tätigkeiten

oft, beim Lesen oder Schreiben nach einiger Zeit

immer, bei vielen Tätigkeiten, die Aufmerksamkeit erfordern.

Beispiele:

Haben Sie seit der Erkrankung Schwierigkeiten bei Tätigkeiten des alltäglichen Lebens (z.B. in der Schule oder Beruf, im Sport oder einem früher ausgeübten Hobby) ?

Nein.

Ja, besonders:

Welche Tätigkeit üben Sie zur Zeit aus (Schulart u. Klasse/Beruf) ?

Welchen Schulabschluß haben Sie ?

keinen Quali/Hauptschule Mittl.Reife Abitur Hochschulabschluß

Wie gut ist Ihre körperliche Belastbarkeit ?

gut

normal

mäßig

schlecht

Treiben Sie Sport ?

nein

gelegentlich

mit regelmäßigem Training

Sportart(en):

Treiben Sie seit der Erkrankung weniger Sport ?

mehr

etwa gleich

weniger, warum ?

Haben Sie seit der Erkrankung (zusätzliche) Schwierigkeiten mit den Augen (z.B. stärkere Brille, leichte Ermüdbarkeit, Brennen, häufige Doppelbilder, etc.) ?

Nein.

Ja.

Wurde bei Ihnen eine Augenerkrankung festgestellt ?

- Nein.
- Ja.

Haben oder hatten Sie noch andere Beschwerden oder Schmerzen ?

- Nein.
- Ja, und zwar:
-

Welche anderen Erkrankungen hatten Sie seither ?

Erkrankungen:

.....

.....

Operationen:

.....

Gibt es etwas, was Sie uns zusätzlich mitteilen möchten ?

Haben Sie sich mehr für Lyme-Borreliose interessiert, weil Sie selbst daran erkrankt sind ? Ja. Nein.

Woher haben Sie die meisten/besten Informationen zur Lyme-Borreliose bekommen ?

Was haben Sie nicht verstanden und möchten Sie gerne wissen ?

Würden Sie sich oder Angehörige impfen lassen, wenn es eine Impfung gegen die Lyme-Borreliose gäbe ? Ja. Nein.

Wie würden Sie die Gefährlichkeit der Lyme-Borreliose einschätzen ?
Gefährlichkeit: (0=ungefährlich bis 10 = sehr gefährlich)

FRAGEBOGEN

zur Erfassung von Spätfolgen bei Patienten mit Neuroborreliose

Patient/in:

geb:/..... 19.....

Ihr Sohn/Ihre Tochter wurde wegen einer Lyme-Borreliose in der Universitäts-Kinderklinik stationär behandelt von bis und danach ambulant untersucht am

Wurde Ihre Tochter/Ihr Sohn danach untersucht (z.B. Blutuntersuchungen, Augenarzt etc.) oder weiterhin behandelt **außerhalb** unserer Klinik ?

Nein.

Wenn ja, bitte Adresse der behandelnden Ärzte:

1.)

2.)

Name:

Strasse:

Ort:

Telefon:

Wir werden mit Ihrer Zustimmung die behandelnden Ärzte anrufen, um weitere Informationen zu erhalten.

Fühlt sich Ihre Tochter/Ihr Sohn jetzt krank ? nein ja
 - abgeschlagen oder müde ? nein ja

Hat Ihre Tochter/Ihr Sohn häufig Fieber, Schnupfen, Husten, Durchfall,
 Übelkeit, Erbrechen, Ameisenlaufen, Frösteln, Herzrasen,
 andere: Nein, keines der genannten Zeichen.

Ist Ihre Tochter/Ihr Sohn seit ihrer/seiner Erkrankung erneut von Zecken ge-
 stochen worden ? Nein.
 Ja, und zwar im (Monat/Jahr) ___/19___ (und ___/19___)

Haben Sie Ausschläge oder Hautrötungen ohne direkt erkennbaren Grund beobachtet ?
 nie oder sehr selten manchmal häufig

wann (Monat/Jahr)? 1) ___/19___ bis ___/19___
 2) ___/19___ bis ___/19___

wo (Körperstellen)?

Ist Ihnen sonst etwas aufgefallen an der Haut ?

Nein.
 Ja, und zwar:
 wann ? (Monat/ Jahr) ___/ 19___
 wo ?

Hat oder hatte Ihre Tochter/Ihr Sohn Beschwerden an Gelenken, Rücken, Hals oder Muskeln ?

Nein.
 Wenn ja, tragen Sie bitte das Gelenk/Körperstelle sowie die Art der Beschwerden in die folgenden Tabelle ein:

Gelenk(e) / Körperstelle(n)	Schmerzen	Rötung	Schwellung	schmerzhafte Einschränkung der Bewegung
1.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Zeitraum: (Monat/Jahr) ___/19___ bis ___/19___			
2.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Von ___/19___ bis ___/19___			
3.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Von ___/19___ bis ___/19___			
4.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Von ___/19___ bis ___/19___			

Hat Ihre Tochter/Ihr Sohn häufig Kopfschmerzen ?

selten gelegentlich häufig seit 19 ___
 - Nackensteifigkeit ? nein ja
 - Lichtscheu ? nein ja
 - Übelkeit ? nein ja

Hat Ihre Tochter/ Ihr Sohn öfters Kribbelempfindung oder Mißempfindung?

- Nein.
 Ja, wo ?

Hat oder hatte Ihre Tochter/Ihr Sohn erneut ähnliche Beschwerden wie zur Zeit der Erkrankung?

- Nein.
 Ja, wo ?

Von wann bis wann ? ____/19 ____ bis ____/19 ____

Hat Ihre Tochter/Ihr Sohn oft Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren ?

- nein
 gelegentlich, bei schwierigen Tätigkeiten
 oft, beim Spielen, Lesen oder Schreiben nach einiger Zeit
 immer, bei vielen Tätigkeiten, die Aufmerksamkeit erfordern.

Beispiele:

Wie kommt Ihre Tochter/Ihr Sohn mit Gleichaltrigen zurecht ?

- gut weiß nicht.
 nicht gut, warum ?

Hat Ihre Tochter/Ihr Sohn seit der Erkrankung Schwierigkeiten bei Tätigkeiten des alltäglichen Lebens (z.B. in der Schule oder Beruf, im Sport oder einem früher ausgeübten Hobby) ?

- Nein. Ja, besonders:

Welche Schule/Ausbildung besucht Ihre Tochter/ Ihr Sohn Zeit ?

.....

Wie sind seine/Ihre Schulleistungen ?

- gut mittel mäßig schlecht

Wie gut ist die körperliche Belastbarkeit Ihres Sohnes/ Ihrer Tochter ?

- gut normal mäßig schlecht

Treibt Ihr Sohn/Ihre Tochter Sport ?

- nein gelegentlich mit regelmäßigem Training

Sportart(en):

Treibt Ihr Sohn/ Ihre Tochter seit der Erkrankung weniger Sport ?

- mehr
 etwa gleich
 weniger, warum ?

Hat Ihre Tochter/Ihr Sohn seit der Erkrankung (zusätzliche) Schwierigkeiten mit den Augen (z.B. stärkere Brille, leichte Ermüdbarkeit, Brennen, häufige Doppelbilder, etc.) ?

- Nein.
 Ja.

Wurden bei Ihrem Sohn/ Ihrer Tochter eine Augenerkrankungen festgestellt ?

- Nein.
 Ja.

Hat oder hatte Ihr Sohn/ Ihre Tochter noch andere Beschwerden oder Schmerzen ?

- Nein.
 Ja, und zwar:

Welche anderen Erkrankungen hatte Ihr Sohn/ Ihre Tochter seither ?

Erkrankungen:

Operationen:

Gibt es etwas, das Sie uns zusätzlich mitteilen möchten ?

Haben Sie sich mehr für Lyme-Borreliose interessiert, weil Ihr Kind daran erkrankt ist ? Ja. Nein.

Woher haben Sie die meisten/besten Informationen zur Lyme-Borreliose bekommen ?
.....

Was haben Sie nicht verstanden und möchten Sie gerne wissen ?
.....
.....

Würden Sie Ihr Kind impfen lassen, wenn es eine Impfung gegen die Lyme-Borreliose gäbe ? Ja. Nein.

Wie würden Sie die Gefährlichkeit der Lyme-Borreliose einschätzen ?

Gefährlichkeit: _____ (0=ungefährlich, 10 = sehr gefährlich)

7.5 Das Formblatt für den behandelnden Augenarzt

PD Dr. med. Hans-Iko Huppertz
Universitätskinderklinik

97080 Würzburg, 15.11.07
Josef-Schneider-Straße 2
Tel.: 0931 / 201-3728
Fax: 0931 / 201-3720

Universitätskinderklinik, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg

An den
behandelnden Augenarzt

Sehr geehrte Frau Kollegin!
Sehr geehrter Herr Kollege!

Unser Patient **X,Y**, geb. am **01.11.80** war vor einiger Zeit bei uns in der Kinderklinik in stationärer Behandlung wegen einer Lyme-Borreliose.

Die Lyme-Borreliose, hervorgerufen durch *Borrelia burgdorferi*, ist eine Multi-System-Erkrankung und befällt gerne das Auge. Praktisch alle entzündlichen Veränderungen am Auge können durch *Borrelia burgdorferi* ausgelöst werden: Konjunktivitis, Keratitis, Episkleritis, Iridozyklitis, retinale Vaskulitis, Choroiditis, orbitale Myositis, Neuritis nervi optici, Panuveitis, Panophthalmitis. In den USA sind bei Kindern mit unbehandelter Lyme-Borreliose auch noch viele Jahre nach Verschwinden der Arthritis okuläre Symptome wie Konjunktivitis und Keratitis beobachtet worden.

Das Vorhandensein okulärer Symptome bei Kindern und Jugendlichen mit abgelaufener Borreliose ist bisher in Europa nicht untersucht worden. Diskrete Entzündungen am Auge können aber zu schwerwiegenden Spätschäden führen. Im Rahmen einer Nachuntersuchung von Kindern mit abgelaufener Lyme-Borreliose neurologischer Manifestation möchten wir deshalb diese Kinder untersuchen.

Wir möchten Sie deshalb bitten, unseren Patienten auf das Vorliegen von bestehenden oder früheren Veränderungen hin zu untersuchen, die mit der Lyme-Borreliose in Verbindung stehen könnten.

Im Einzelnen soll untersucht werden:

Vorderabschnittsbefund: (follikuläre) Konjunktivitis
Keratitis
anteriore Uveitis
Episkleritis

Pupillenreaktion: Argyll-Robertson-Pupille
Horner-Syndrom
Okulomotorius-Parese

Motilität: Abduzens-Parese
Okulomotorius-Parese

Fazialis-Parese
Myositis

Gesichtsfeld: Neuritis nervi optici
cerebrale Vaskulitis
Fundus Uveitis posterior/intermedia
retinale Vaskulitis
Neuroretinitis
Papillenödem

Von Ihrem Urteil wird auch abhängen, ob möglicherweise eine erneute antibiotische Therapie notwendig sein könnte. Bitte schicken Sie uns einen ausführlichen Bericht zu.
Wenn Sie daran interessiert sind, schicken wir Ihnen gerne nach Vorliegen der Ergebnisse einen Bericht der Untersuchung zu. Bitte vermerken Sie diesen Wunsch in Ihrem Bericht.

Recht herzlichen Dank !

PD Dr. H.-I. Huppertz
Oberarzt der Universitäts-Kinderklinik

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Huppertz, mittlerweile Klinikdirektor der Prof.-Hess-Kinderklinik des Klinikums Bremen-Mitte, für die Vergabe des Themas und insbesondere für die geduldige, persönliche Betreuung meiner Dissertation, nachdem ich aufgrund meines beruflichen Einstieges und familiärer Umstände diese 3 Jahre beiseite gelegt hatte.

Ferner danke ich Frau Olga Böhler für die praktische Anleitung und Unterstützung zur Durchführung der Immunoblotanalysen im Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg.

Lebenslauf

Geboren am 14. Februar 1971 in Waal, im heutigen Landkreis Ostallgäu, wuchs ich als ältester Sohn des Landwirt-Ehepaares Josef und Annemarie Brennauer neben fünf Geschwistern in der Gemeinde Fuchstal, im Landkreis Landsberg am Lech auf. Nach der Grundschule in Fuchstal besuchte ich das Dominikus-Zimmermann-Gymnasium in Landsberg am Lech und absolvierte 1990 dort das Abitur.

Von September 1990 bis März 1992 unterstützte ich im Rahmen eines „anderen Dienstes im Ausland“ – als Ersatz für Zivildienst – das Projekt „Mariapolis Andrea“ in O´Higgins, Argentinien, welches eine Initiative der internationalen Fokolarbewegung zur interkulturellen Verständigung und Friedensarbeit ist. Daran schlossen sich noch zwei Sozialpraktika bis August 1992 in Neuquén, Argentinien und Mato Grosso, Brasilien an.

Nach Teilnahme am sogenannten Medizinertest im Oktober 1992 und einem viermonatigem Praktikum in einer Augsburger Klinik wurde ich zum Sommersemester 1993 zum Medizinstudium an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität in Würzburg zugelassen, wo ich im März 1995 die ärztliche Vorprüfung, im März 1996 den ersten Teil der ärztlichen Prüfung und im März 1998 den zweiten Teil der ärztlichen Prüfung ablegte.

Am 2. Oktober 1998 heiratete ich Simone Dietz.

Nach Bestehen des dritten Abschnittes der ärztlichen Prüfung am 26.10.1999 trat ich am 1.12.1999 eine Anstellung zunächst als Arzt im Praktikum, später als Assistenzarzt, in der Medizinischen Klinik des Martha-Maria-Krankenhauses unter Herrn Professor O. Bartels in Nürnberg an. In dieser Zeit wurden unser Sohn Benedikt am 14.4.2000 und unsere Tochter Johanna am 14.4.2002 geboren. Ab Februar 2003 sorgte ich für zwei Jahre in Elternzeit für meine Familie, während meine Frau Simone als angestellte Ärztin im Krankenhaus arbeitete. In dieser Zeit nahm ich die Arbeit an der vorliegenden Dissertation wieder auf.

Seit Februar 2005 bin ich wieder als Assistenzarzt der oben genannten Medizinischen Klinik tätig mit dem Ziel die Facharztreihe in Innerer Medizin zu erreichen. Am 15. Juni 2005 wurden unser Sohn Severin und am 31. Dezember 2006 unsere Tochter Aurelia geboren.