

**Aus dem Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München**

**Prof. Dr. Dr. Jürgen Heesemann**

# **Seroepidemiologische Untersuchungen zur Lyme-Borreliose in Süddeutschland 1991-93**

**Dissertation**

**zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin**

**an der Medizinischen Fakultät der**

**Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

***Vorgelegt von***

**Gudrun Baumann**

***aus***

**München**

**2004**

Mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Bettina Wilske

Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. v. Sonnenburg

Mitbetreuung durch den  
Promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Volker Fingerle

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 24.06.04

# Seroepidemiologische Untersuchungen zur Lyme-Borreliose in Süddeutschland 1991-93

1. Fragestellung der Untersuchung.....	1
2. Einleitung .....	2
2.1. Historischer Überblick .....	2
2.2. Erreger der Erkrankung <i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato .....	3
2.3. Epidemiologie .....	5
2.3.1. Vektor der Erkrankung .....	5
2.3.2. Biologie der Zecken, Übertragung der Borrelien .....	8
2.4. Klinische Manifestationen der Lyme-Borreliose .....	10
2.5. Therapie der Lyme-Borreliose .....	13
2.6. Diagnostik der Lyme-Borreliose .....	15
2.6.1. Direktnachweis der Borrelien .....	15
2.6.2. Kultur der Borrelien .....	15
2.6.3. Nachweis von <i>Borrelia burgdorferi</i> mittels Nukleinsäureamplifikation .....	17
2.6.4. Serologische Untersuchungsverfahren .....	18
3. Material und Methoden .....	20
3.1. Datenerfassung und -auswertung .....	20
3.2. Einschlusskriterien .....	21
3.3. Labordiagnostik der Lyme-Borreliose .....	25
4. Ergebnisse .....	27
4.1. Epidemiologie .....	27
4.1.1. Gesamtpatientenkollektiv, Verteilung der Manifestationsformen der Lyme- Borreliose .....	27
4.1.2. Topographische Verteilung .....	30

4.1.3. Alters- und Geschlechtsverteilung .....	32
4.1.4. Infektionsanamnese .....	39
4.1.5. Inkubationszeiten der Hauptmanifestationen .....	42
4.1.6. Saisonales Auftreten der Manifestationen .....	46
4.2. Serologie .....	53
4.2.1. Serologische Ergebnisse bei Erstuntersuchung .....	53
4.2.2. Serologische Titerverläufe bei antibiotikatherapierten Patienten .....	62
4.3. Liquordiagnostik .....	73
4.3.1. Pos. Liquor/Serum-Index bei Neurolyme-Borreliose Stadium II .....	73
4.4. Positiver Erregernachweis .....	74
5. Diskussion der Ergebnisse .....	76
5.1. Epidemiologie .....	76
5.1.1. Patientenkollektiv .....	77
5.1.2. Topographische Verteilung .....	77
5.1.3. Verteilung der Manifestationsformen .....	78
5.1.4. Alters- und Geschlechtsverteilung .....	83
5.1.5. Infektionsanamnese und Inkubationszeiten der Manifestationen .....	86
5.1.6. Saisonales Auftreten der Manifestationen .....	89
5.2. Serologische Untersuchungsergebnisse .....	90
5.2.1. Serumtiterwerte bei Erstuntersuchung und im Krankheitsverlauf .....	91
5.2.2. Liquor/Serum-Index bei Patienten mit Neurolyme-Borreliose Stadium II .....	94
5.2.3. Positiver Erregernachweis .....	94
6. Zusammenfassung .....	96
7. Literaturverzeichnis .....	100
8. Anhang .....	117
9. Lebenslauf .....	122

**Verwendete Abkürzungen:**

Arth = Lyme-Arthritis

ACA = Acrodermatitis chronica atrophicans

Bb = *Borrelia burgdorferi*, B. = *Borrelia*

Em = Erythema migrans

F = Female = weiblich

I. = *Ixodes*

ITA = intrathekaler Antikörper-Index

LB = Lyme-Borreliose

Lcb = Lymphocytoma cutis benigna

M = Male = männlich

Nlb = Neurolyme-Borreliose, Nlb II = Neurolyme-Borreliose Stadium II

## **1. Fragestellung der Untersuchung**

Anhand von epidemiologischen und serologischen Daten aus den Jahren 1991-93, erhoben am Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Universität München, werden sero-epidemiologische Fragestellungen bearbeitet.

Epidemiologische Auswertekriterien betreffen Alters- und Geschlechtsverteilung, topographische Verteilung der Zeckenstichorte bzw. Wohnorte, Zeckenstichanamnese, Inkubationszeiten und saisonale Verteilung der klinischen Manifestationen.

Serologische Fragestellungen sind Seroreaktivität und Antikörpertiterhöhe bei Ersteinsendung, Titerverlauf bei antibiotisch therapierten Patienten und gesonderte Auswertung der Neurolyme-Borreliose Stadium II mit Beachtung der intrathekalen Antikörperbildung. Die Ergebnisse werden in Zusammenschau mit eigenen Erhebungen und europäischen epidemiologischen Studien diskutiert. Oben genannte Fragestellungen erhalten neue Gewichtung bei zunehmenden Patientenzahlen seit Bekannt werden der Erkrankung Ende der siebziger Jahre, profunderen Erkenntnissen über die klinischen Zusammenhänge und verbesserten mikrobiologischen Testverfahren.

## 2. Einleitung

### 2.1. Historischer Überblick

Die Lyme-Borreliose (LB) ist die häufigste durch Zecken übertragene Infektionskrankheit des Menschen. Die Ätiologie der Erkrankung konnte erst in der jüngsten Vergangenheit geklärt werden (Burgdorfer et al., 1982) und damit vielfältige, bereits bekannte Krankheitsbilder einer gemeinsamen Entität zugeordnet werden.

Schon 1883 veröffentlichte Buchwald eine Erstbeschreibung der Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) (Buchwald, 1883) von Herxheimer folgten 1902 12 weitere Fallbeschreibungen (Herxheimer & Hartmann, 1902). Afzelius stellte 1909 auf dem Dermatologenkongress einen Erythema migrans-Fall nach Zeckenstich vor (Afzelius, 1910), Lipschütz schildert 1913 einen chronischen Erythema migrans-Verlauf (Lipschütz, 1913). Neurologische Symptomatik nach Zeckenstich wurde erstmals von Garin und Bujadoux 1922 beschrieben (Garin & Bujadoux, 1922), den Zusammenhang zwischen Erythema migrans und neurologischen Komplikationen erkannte Hellerström 1930 (Hellerström, 1930). 1941 veröffentlichte Bannwarth unter der Vorstellung einer rheumatischen Erkrankung ausführliche Fallbeschreibungen zur lymphozytären Meningoradikulitis und prägte damit den Begriff „Bannwarth-Syndrom“, der bis heute noch Verwendung findet (Bannwarth, 1941). Bäfverstedt berichtete 1943 von Pseudolymphomen, teilweise in Zusammenhang mit Erythema migrans (Bäfverstedt, 1943).

Eine Arthritisepidemie unter 39 Kinder und 12 Erwachsenen im Jahr 1975 in der Stadt Lyme/USA führte zu weiteren Nachforschungen durch die Gruppe um Steere, angeregt durch betroffene Bürger, vor allem durch Polly Murray (Steere et al., 1976). Sie beschrieben schwere oligoartikuläre Arthritiden bei negativer Rheumaserologie, 13 Patienten berichteten über ein vorausgegangenes Erythema migrans. Daraufhin wurde der Begriff „Lyme-Arthritis“ 1977 zu „Lyme-disease“ erweitert, kardiale Organmanifestationen mit eingeschlossen (Steere et al., 1977).

In den letzten Jahren hat sich zunehmend die Bezeichnung „Lyme-Borreliose“ durchgesetzt, die der infektiösen Genese Rechnung trägt.

Erste Hinweise auf den Erreger finden sich bereits in den Vierziger Jahren. Kahle fand 1942 positive Pallida-Reaktionen im Serum von Acrodermatitis chronica atrophicans-Patienten (Kahle, 1942), Lennhoff konnte 1948 Spirochäten oder ähnliche Gebilde bei

unspezifischer Färbung in Hautproben von Erythema migrans (Em) und Lymphocytoma cutis benigna (Lcb) nachweisen (Lenhoff, 1948). Hauttransplantate von Erythema migrans (Binder et al., 1955) und Acrodermatitis chronica atrophicans (Götz, 1954) erwiesen sich als infektiös, Götz vertrat die Idee einer Virusinfektion (Götz & Nasemann, 1956).

1983 konnten Burgdorfer und Barbour Spirochäten im Darm von *Ixodes dammini*-Zecken nachweisen und als Erreger der Lyme-Borreliose identifizieren. Im Serum von Borreliose-Patienten fanden sich durch Immunfluoreszenz darstellbare Antikörper gegen diese Spirochäten (Burgdorfer et al., 1982).

Es wurde daraufhin versucht, Borrelien in fraglich infizierten Organen zu identifizieren. Der Nachweis gelang in Hautproben von Erythema migrans (Ackermann, 1983; Neubert et al., 1986; Steere et al., 1983), Acrodermatitis chronica atrophicans (Asbrink, 1985; Neubert et al., 1986; Preac-Mursic et al., 1985; Preac-Mursic et al., 1986) und Lcb (Hovmark et al., 1986). Borrelien fanden sich auch im Blut von Erythema migrans-Patienten (Ackermann et al., 1986), im Liquor von Patienten mit Meningoradikulitis (Preac Mursic et al., 1984; Steere et al., 1983) und in Synoviagewebe bei Lyme-Arthritis (Johnston et al., 1985). Auch ungewöhnliche Organmanifestationen konnten durch Erregernachweis in möglichen kausalen Zusammenhang mit einer Infektion durch Borrelien gebracht werden, so fanden sich Berichte über Erreger in Gewebeproben von Herz (Marcus et al., 1985; Reznick et al., 1986), Auge (Preac-Mursic et al., 1993; Steere et al., 1985), Muskel (Atlas et al., 1988), Lunge (Kirsch et al., 1988), Leber (Goellner et al., 1988) und Milz (Cimmino et al., 1989). Der Erregernachweis im Liquor bei chronisch progredienter Enzephalomyelitis steht noch aus.

## **2.2. Erreger der Erkrankung *Borrelia burgdorferi* sensu lato**

Erreger der Lyme-Borreliose ist die gramnegative, schraubenförmige Spirochäte *Borrelia burgdorferi* sensu lato (Abb.1).

Die Länge von *Borrelia burgdorferi* beträgt 8-22 µm bei einer Dicke von 0,25-0,30 µm. Die Borrelien lassen sich direkt nativ in der Dunkelfeldmikroskopie oder nach Anfärbung eines Kulturpräparates nachweisen (Abb.2). Hierbei kann man die typische, korkenzieherartige Beweglichkeit sehen, durch Endflagellen bewirkt, die zwischen äußerer und innerer trilamellärer Membran sitzen (Hayes & Burgdorfer, 1993).

*Borrelia burgdorferi* gehört dem Genus *Borrelia* (*B.*) an, wie auch der Erreger des Rückfallfiebers. Nach molekulargenetischen Untersuchungen lässt sich *Borrelia burgdorferi* in



Abb.1: *Borrelia afzelii*, Kulturpräparat, Fuchsinfärbung (mit freundlicher Genehmigung, B. Wilske)

zehn Spezies unterscheiden: drei humanpathogene Spezies *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii*, *B. garinii*, zwei für den Menschen apathogene Spezies *B. japonica* und *B. andersonii* und die bezüglich der Pathogenität noch nicht einzuordnende Spezies *B. valaisiana*, *B. lusitaniae*, *B. tanukii* und *B. bissetii* (Baranton et al., 1998; Marconi et al., 1995; Wang et al., 1999; Wilske et al., 1993b). Als Überbegriff für die human-

pathogenen Formen wurde der Name *B. burgdorferi sensu lato* vorgeschlagen.

In Europa treten die drei humanpathogenen Genospezies nebeneinander auf, in Nord-

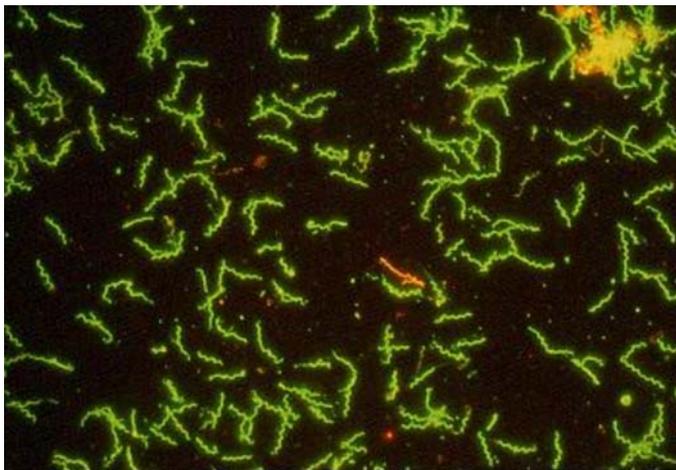


Abb.2: *Borrelia afzelii*, indirekte Immunfluoreszenz (mit freundlicher Genehmigung, B. Wilske)

amerika ist nur *B. burgdorferi s.s.* nachzuweisen, in Asien *B. garinii* und *B. afzelii*. Untersuchungsergebnisse bezüglich Korrelation von bestimmten Spezies zu verschiedenen klinischen Manifestationen werden kontrovers diskutiert (Busch et al., 1996; Demaerschalck et al., 1995; Van Dam et al., 1993; Wilske et al., 1993b). Ein Zusammenhang zwischen *B. afzelii* und Acrodermatitis chronica atrophicans

wird vermutet, da die Hautmanifestation fast nur in Europa auftritt (Canica et al., 1993; Wilske et al., 1988). Wilske et al. konnten in Hautisolaten überwiegend Serotyp 2 nachweisen (Wilske et al., 1988). Ein weitergehender Organotropismus lässt sich bisher nicht nachweisen. Zum Beispiel konnten Eiffert et al mittels PCR keinen Unterschied zwischen Neuroborreliose verursachenden Stämmen und Stämmen aus Zecken vom Wohnort der Patienten finden (Eiffert et al., 1995).

Das Genom von *Borrelia burgdorferi s.s.* wurde vollständig sequenziert. Es besteht aus einem linearen Chromosom mit 853 Genen und elf variablen linearen und zirkulären

Plasmiden mit circa weiteren 430 Genen (Casjens et al., 1997; Fraser et al., 1997; Jungblut et al., 1999). Die Plasmide kodieren u.a. die Oberflächenproteine, die an der äußeren Membran von *Borrelia burgdorferi* nachgewiesen werden konnten (Brandt et al., 1990). Verschiedene der zum Teil heterogenen Oberflächenproteine von *B. burgdorferi* konnten molekulargenetisch charakterisiert werden, u.a. OspA, OspB, OspC, OspD, OspE und OspF (Bergström et al., 1989; Fuchs et al., 1992; Norris et al., 1992; Lam et al., 1994; Jauris-Heipke et al., 1999; Wilske et al., 1988). Im 41-kDa-Bereich liegt das Strukturprotein Flagellin. Das 60-kDa-Protein wird als „common-antigen“ bezeichnet (Hansen et al., 1988). Beide letztgenannten Proteine zeigen breite Kreuzreaktionen auch mit nicht verwandten Spezies (Barbour & Schrupf, 1986; Bruckbauer et al., 1992).

OspA und OspC zeigen in Europa eine große genetische Heterogenität (Jauris-Heipke et al., 1993; Wilske et al., 1993b; Wilske et al., 1993c), was bei Diagnostik und Impfstoffentwicklung Bedeutung erlangt. Es wurden sieben verschiedene OspA-Serotypen beschrieben, die mit der genetischen Speziesklassifikation korrelieren (Wilske et al., 1993b). Von Zhang et al. (Zhang et al., 1997a) wurde das hochvariable VlsE (Variable major protein (*B. hermsii*) like sequence) Gen bei *B. burgdorferi* s.s. beschrieben, dessen Funktion noch weitgehend unklar ist. Durch Rekombination im Wirt (Maus), nicht jedoch in vitro (Kultur) entstehen neue VlsE Varianten. Die Expression scheint – ähnlich wie die von OspA und OspC – durch Umweltfaktoren wie pH- und Temperatur beeinflusst zu werden (Fingerle et al., 2000; Liang et al., 2001; Ohnishi et al., 2001; Philipp et al., 2001; Schwan et al., 1995; Sung et al., 2001).

## **2.3. Epidemiologie**

### **2.3.1. Vektor der Erkrankung**

Die Lyme-Borreliose wird zwischen 40. und 60. Breitengrad gürtelförmig um die ganze Welt beobachtet (Abb.3). Die Erkrankung ist in Deutschland wie in ganz Zentraleuropa endemisch (Hofmann et al., 1994; Schmidt et al., 1985; Wilske et al., 1987).

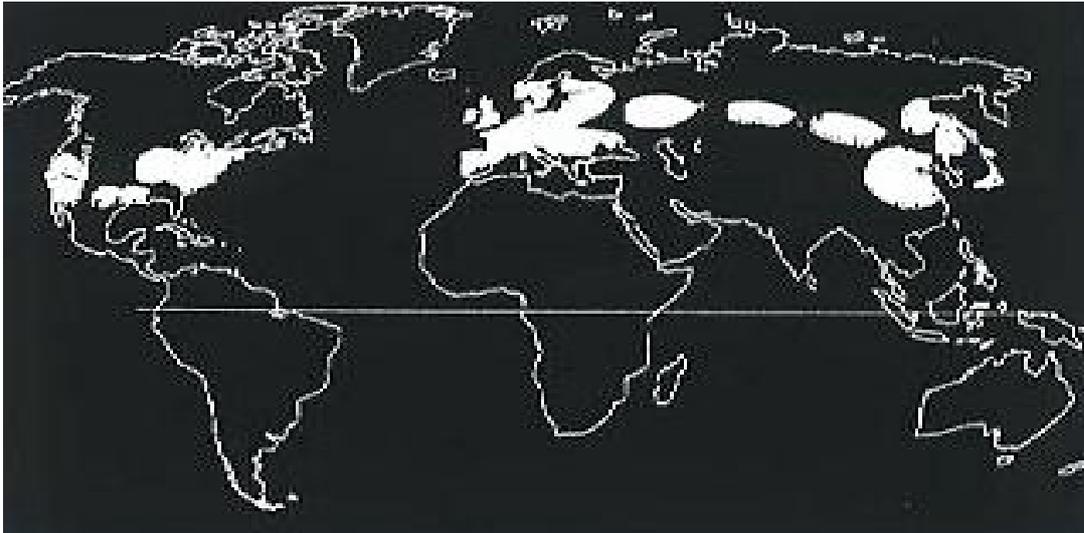
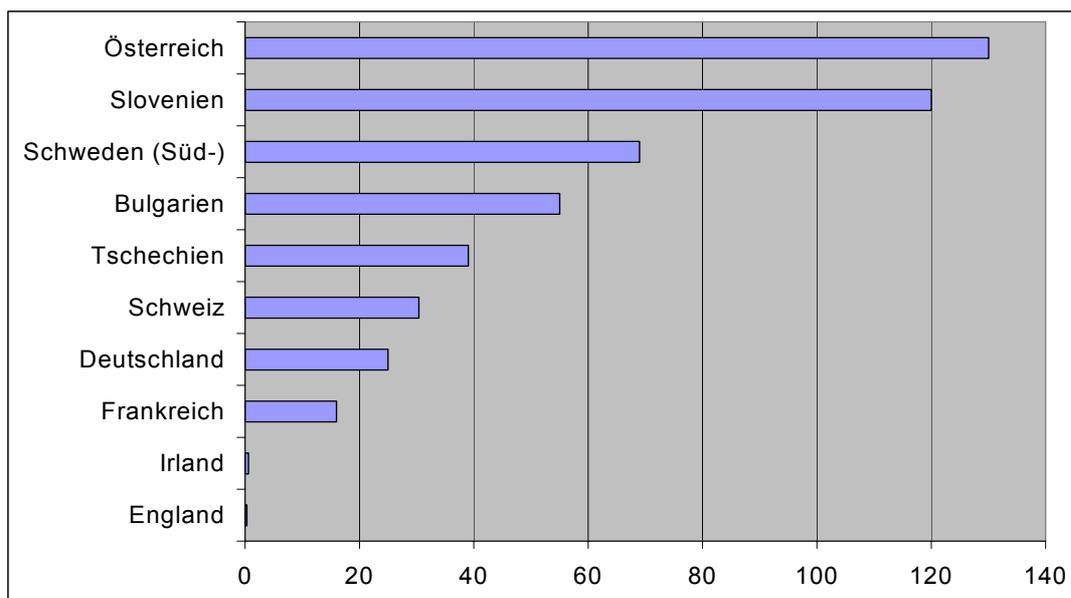


Abb.3: Verbreitungsgebiet der Lyme-Borreliose (modifiziert nach Stanek)

Die Inzidenz der Erkrankung ist in unterschiedlichen europäischen Ländern verschieden, als Orientierung können die von O'Connell (O'Connell et al., 1998) zusammengestellten Häufigkeiten dienen (Tab. 1):



Tab.1: Inzidenz der Lyme-Borreliose in Europa (modifiziert nach O'Connell), Angaben je 100 000 Einwohner (O'Connell et al., 1998)

Hauptvektoren der Erkrankung sind die Schildzecken aus dem *Ixodes (I.) ricinus / I. persulcatus*-Komplex, in Deutschland *I. ricinus*. Taxonomisch zählen die Zecken zur Unterklasse der Acarinae. Sie gehören als Spinnentiere zum Stamm der Gliederfüßler (Arthropoden). Innerhalb der Ordnung der Zecken werden die Familien der Lederzecken (*Argasidae*) und der Schildzecken (*Ixodidae*) unterschieden (Mehlhorn, 1989). Innerhalb der Familie der *Ixodidae* sind etwa 700 Subspezies bekannt. Die medizinisch wichtigste

und in Mitteleuropa beim Menschen in ca. 98% aufgefundene Zecke ist *I. ricinus* (Krampitz & Bark, 1987; Müller, 1989). In Amerika nimmt *I. scapularis* im Süden und Osten eine wichtige Stellung ein (Burgdorfer et al., 1982), im Westen *I. pacificus* (Barbour & Fish, 1993). Hauptvektor im Asien ist *I. persulcatus* (Zhang et al., 1997b). Auch aus *Dermacentor variabilis* und *Amblyomma americanum* konnten Spirochäten isoliert werden (Anderson et al., 1985; Burgdorfer et al., 1985; Schulze et al., 1984).

Magnarelli et al. konnten Spirochäten in Stechmücken nachweisen (Magnarelli et al., 1986), Stanek beschrieb Lyme-Borreliose-Infektionen nach Insektenstich (Stanek et al., 1986). Halouzka et al. konnten *B. afzelii* aus Stechmücken isolieren (Halouzka et al., 1999), somit müssen auch weitere blutsaugende Insekten als potentielle Krankheitsüberträger beachtet werden.

Bevorzugte Biotope der Zecken sind Areale mit ganzjähriger Laubschicht, Waldränder und grundwassernahe Feuchtbiotope (Fingerle et al., 1994; Liebisch, 1993a).

Die Durchseuchungsrate der Zecken für Borrelien wird mit Werten zwischen 1-50% angegeben, in steigender Wahrscheinlichkeit mit dem Entwicklungsstadium der Zecke (Gern et al., 1993). Im süddeutschen Raum waren in einer Studie 20% der adulten Zecken infiziert, 10% der Nymphen und 1% der Larven (Fingerle et al., 1994; Wilske et al., 1987). Die zunehmende Durchseuchung der Zecken mit steigendem Entwicklungsstadium spricht für eine Aufnahme der Borrelien durch den Saugakt am Wirt, eine transovariable Borrelienübertragung findet nur selten statt (Fingerle et al., 1994; Wilske et al., 1986a).

Die Inzidenz der Lyme-Borreliose in Europa wird auf 0,1-0,2% geschätzt (O'Connell et al., 1998). Die jährliche Rate von Neuerkrankungen liegt in Deutschland bei ca. 0,5% der Bevölkerung (Huppertz et al., 1999; Reimers et al., 1992). In einer Studie mit Probanden aus Oberbayern zeigte sich eine auffallend hohe Inzidenz der Lyme-Borreliose mit ca. 1,5% pro Jahr (Reimer et al., 1999). Das Risiko einer Borrelieninfektion nach Zeckenstich beträgt etwa 1%-4% (Paul et al., 1987; Reimer et al., 1999; Schmutzhard et al., 1988).

Dabei ist die Erkrankungswahrscheinlichkeit abhängig von der saisonalen, zweigipfligen Zeckenaktivität mit Höhepunkten im Frühsommer und Herbst und Ruhezeiten im heißen Hochsommer (entfällt bei feuchten Sommern) und in der kalten Jahreszeit (Liebisch, 1993a). Unter Berücksichtigung der Inkubationszeiten ergibt sich ein Erkrankungsgipfel der Lyme-Borreliose in der Jahresmitte (Hofmann et al., 1994; Wilske et al., 1987). Ein zweites Erkrankungsmaximum nach Infektion im Herbst ist nicht klar darzustellen.

### 2.3.2. Biologie der Zecken, Übertragung der Borrelien

*I. ricinus* (Abb.4) ist ein blutsaugender Ektoparasit. Die Entwicklung führt über Ei, sechsbeinige Larve, achtbeinige Nymphe zum achtbeinigen Adulten. Ein Entwicklungszyklus dauert 3-6 Jahre, ab September steht die Metamorphose bis zur nächsten warmen Jahreszeit still.



Abb. 4: *Ixodes ricinus* Zecken, Männchen (links) und Weibchen (rechts) im ungesogenen Zustand (modifiziert nach einer Abbildung von A. Liebisch (Liebisch, 1993a))

Auch Eier können überwintern (Kahl, 1989). Vor jeder Häutung kommt es zum Saugakt, die adulten Männchen sind wohl nur fakultative Sauger. Bei den Männchen wird der gesamte Rücken von einem starren Schild (Scutum) bedeckt, bei den Larven, Nymphen und Weibchen nur das vordere Drittel. Die Männchen haben eine Körperlänge von 2,5 mm, nichtgesogene Weibchen von 3,5mm. Letztere können beim Saugakt bis zu 200-fach an Gewicht zunehmen. Larven sind im ungesogenen



Abb.5: *Ixodes ricinus*-Larve, ca. 3 Tage nach Beginn des Saugaktes an der Bauchhaut. Die zunächst für das menschliche Auge kaum sichtbare Larve hat deutlich an Größe zugenommen, die Umabebuna des Einstiches ist gerötet im Sinne einer lokalen Ent-

Zustand kaum sichtbar, im Verlauf des Saugaktes nehmen sie bis zu einer Größe von mehreren Millimetern zu (Abb.5). Die Kopulation der Zecken findet häufig während der Blutmahlzeit auf dem Wirtstier statt, das Männchen stirbt danach ab. Nach 8-30 Tagen legt das Weibchen bis zu 3000 Eiern, wonach es abstirbt (Liebisch, 1993a).

*I. ricinus* lebt dreiwirtig, d.h. während jedem Entwicklungsstadium (Larve, Nymphe und Adulte) wird jeweils ein Wirtsorganismus befallen. Als Wirte dienen landlebende Vertebraten. Larven bevorzugen wahrscheinlich bei nur geringem horizontalem und vertikalem Aktionsradius dicht über dem Erdboden Kleinsäuger wie z.B. diverse Mäuse

(Matuschka et al., 1994). Nymphen haben ihren Lebensraum in ca. 10-40 cm hoher Grasschicht und erreichen größere Säuger, Vögel und auch den Menschen. In Amerika hat sich der Begriff der „little-boy-disease“ geprägt, da Kinder sich beim Spiel häufig in der halbhohen Gras- und Krautregion aufhalten (Bowen et al., 1984). Adulte Zecken erreichen Wartestellungen zwischen 50-100cm und befallen daher große Säuger wie Wild- und Haustiere und den Menschen.

Die Zecke verharrt zur Wirtstierfindung in einer Warteposition auf niedriger Vegetation. Das vordere Beinpaar wird abgespreizt. Darauf sitzen Sinnesorgane für mechanische, chemische und thermische Reize. Die Zecke reagiert auf vorbeikommende Wirte und haftet sich an. Nach Auffinden einer geeigneten Saugstelle (z.T. erst nach Stunden) ritzt die Zecke mit den paarigen Chelizeren die Haut auf und sticht ihr Mundwerkzeug (Hypostom) ein (Abb.6).

Sie sezerniert anästhesierenden, blutgerinnungshemmenden und zytozytischen Spei-

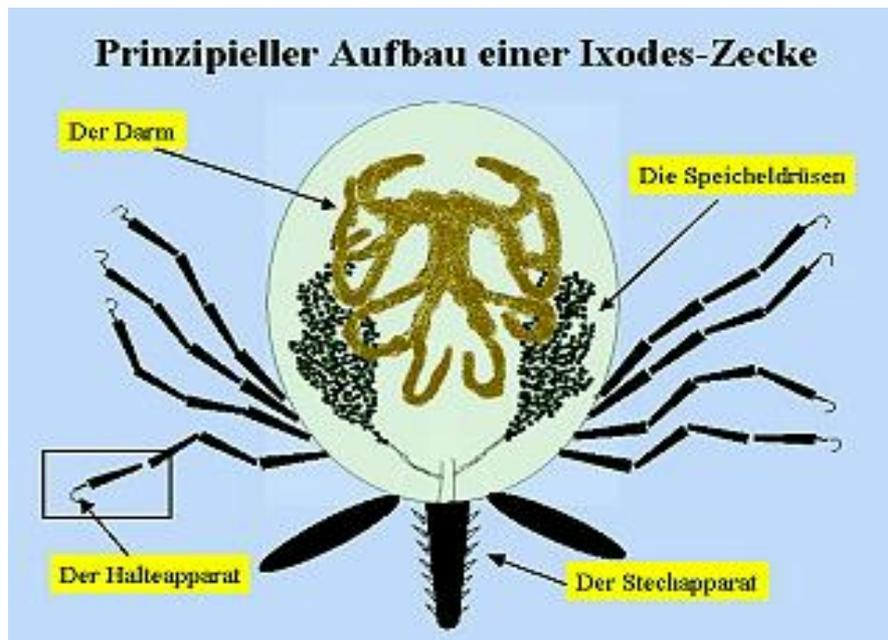


Abb.6: Schematischer Aufbau einer *Ixodes*-Zecke (mit freundlicher Genehmigung aus Wilske et al., 2001)

chel und saugt den so entstehenden Nahrungspool an. Pathogene Mikroorganismen wie z.B. Borrelien, Rickettsien, Theilerien, Trypanosomen (Gern et al., 1993) und Frühsummer-Meningoencephalitis-Virus (FSME) können durch Speichel bei systemisch infizierten Zecken übertragen werden. Der Saugakt kann

bis zu 14 Tagen dauern. Die Wahrscheinlichkeit einer Borrelientransmission ist zeitabhängig. Nach amerikanischen Studien mit *I. scapularis* sind mindestens 24 Stunden für eine effiziente Übertragung notwendig (Ohnishi et al., 2001; Piesman et al., 1991). Kahl et al. konnten für *I. ricinus* nach 16 Stunden schon eine beträchtlich Infektionsrate messen (Kahl et al., 1998).

## 2.4. Klinische Manifestationen der Lyme-Borreliose

Die Lyme-Borreliose kann eine Vielzahl von Organen betreffen. Die Erkrankung nimmt, ähnlich wie die Syphilis, einen stadienhaften Verlauf. Es werden als Frühmanifestationen Stadium I und II, als Spätmanifestation Stadium III unterschieden. Der spontane Verlauf der Erkrankung reicht von milder Lokalinfection bis zur chronisch-persistierenden oder progredienten Infektion (Acrodermatitis chronica atrophicans, Encephalitis, Lyme-Arthritis).

Als Stadium I wird eine lokalisierte Infektion, auftretend Tage bis Wochen nach Erregerübertragung beschrieben.

Das pathognomonische Frühsymptom ist das Erythema migrans, das in ca. 13-72% von



Abb. 7: Erythema migrans linke Flanke mit deutlich sichtbarer zentraler Einstichstelle (mit freundlicher Genehmigung, V. Fingerle)

Lyme-Borreliose-Erkrankten beobachtet wird (Petersen et al., 1989; Wilske et al., 1989). Das reizlose Exanthem beginnt als Rötung rund um die Einstichstelle und breitet sich bei typischem Verlauf zentrifugal mit zentraler Ablassung aus (Abb.7, 8) (Nadelman & Wormser, 1998). Begleitend können allgemeine grippeähnliche Symptome wie Myalgien, Arthralgien, Kopfschmerzen und Fieber auftreten.

Das Erythem zeigt eine gute Spontanheilung und klingt innerhalb von Wochen bis Monaten ab, was nicht Ausdruck der Erregerelimination sein muss. Die Diagnose wird anhand des typischen klinischen Bildes gestellt (Wilske et al., 2000) (siehe auch Tab. 5 in 3.2.). Antikörper sind nur in 20-50% mit Prädominanz von IgM nachweisbar. Borrelien können kulturell oder mittels Polymerase Kettenreaktion (PCR) aus der Hautbiopsie nachgewiesen werden (siehe auch Tab. 3 in 2.6.2.).

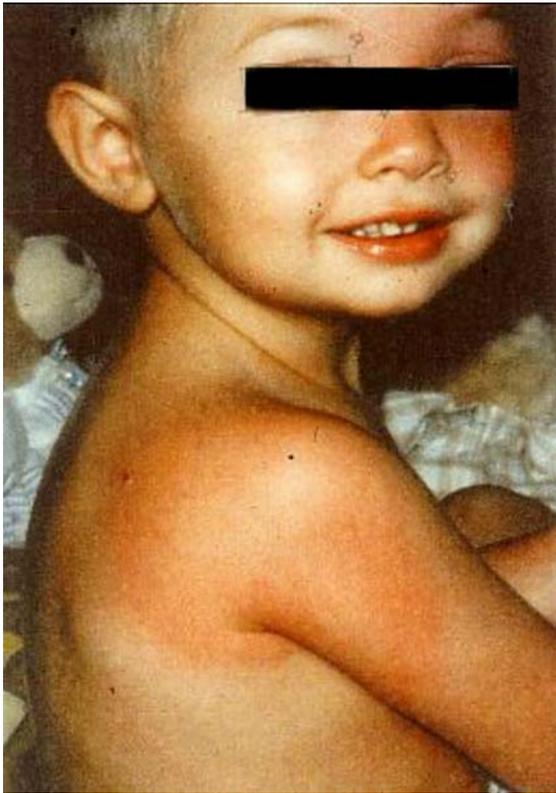


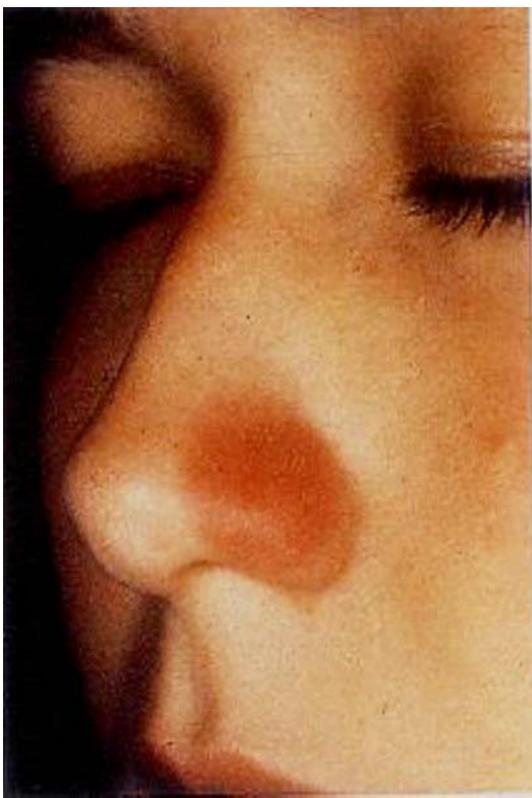
Abb.8: Multiples Erythema migrans rechte Schulter und linkes Auge (mit freundlicher Genehmigung, V. Fingerle)

Folgend nach Wochen bis Monaten kann das Stadium II der Lyme-Borreliose als Ausdruck einer disseminierten Infektion auftreten. Häufigste Manifestation ist die lymphozytäre Meningoradikulitis, auch bekannt als Bannwarth-Syndrom (Bannwarth, 1941; Garin & Bujadoux, 1922; Pfister et al., 1993). Die Patienten beklagen in der Regel heftige, meist nächtlich betonte, radikuläre Schmerzen, die mit sensiblen und/oder motorischen neurologischen Defiziten verbunden sein können. Die Radikulitis ist oligo- bis polysegmental. Hirnnervenparesen, vorzugsweise Fazialis- und Abducensparesen sind häufig. Komplizierend kann eine Meningitis bis hin zur Meningoencephalitis auftreten (Hansen & Lebech, 1991; Kaiser, 1998; Pfister et al., 1994; Wilske et al., 1986).

Neben der typischen klinischen Symptomatik ist diagnostisch eine Liquoruntersuchung mit Nachweis einer Blut-Liquor-Schrankenstörung, lymphozytärer Pleozytose und intrathekaler Antikörperproduktion (s. auch 2.7.4.) zusätzlich zur Serumuntersuchung mit Nachweis von IgM- und IgG-Antikörpern wegweisend (Kaiser, 1994; Steere et al., 1990).

Seltener werden kardiale Manifestationen mit Myoperikarditis und Rhythmusstörungen,

v.a. AV-Block wechselnden Grades gesehen (Bartunek et al., 2001; Linde van der & Ballmer, 1993) Einzelberichte über Patienten mit regionaler oder generalisierter Lymphadenopathie, Splenomegalie, Hepatitis (Chavanet et al., 1987), Orchitis und ophthalmologischen Manifestationen (Konjunktivitis, Iritis, Chorioiditis, Panophthalmitis) (Smith, 1991) sind beschrieben. Als weitere Hautmanifestation wird das Borrelien-Lymphozytom meist ebenfalls dem Stadium II der Lyme-Borreliose zugeordnet. Es handelt sich um livid-rötliche polsterförmige Schwellun-



gen v.a. gut durchbluteter Gewebsregionen wie z.B. der Ohrläppchen, Brustwarzen oder Skrotalhaut. In Abb.9 ist eine Borrelien-Lymphozytom am Nasenflügel zu sehen.

Zugrunde liegt eine lymphoretikuläre Zellproliferation der Kutis und Subkutis (Aberer et al., 1996).

Als typische Manifestation des Stadiums III gilt die Acrodermatitis chronica atrophicans. Die Hautveränderungen treten Monate bis Jahre nach Infektion auf. Es entwickelt sich primär ein fleckiges, unscharf begrenztes, rötlich bis livides Exanthem typischerweise an den Extremitätenstreckseiten (Abb.10).

Abb.9: Borrelien-Lymphozytom am Nasenflügel (nach Aberer et al., 1996)



Abb.10: Acrodermatitis chronica atrophicans, Ober- und Unterschenkelstreckseite rechtes Bein (mit freundlicher Genehmigung, V. Fingerle)

Sämtliche Hautschichten werden zunehmend atroph, haarlos und falten sich typischerweise zigarettenpapierartig (Buchwald, 1983). Die Veränderungen sind irreversibel. Bemerkenswert ist, dass die Acrodermatitis chronica atrophicans nur in Europa, nicht jedoch in den USA auftritt, vereinbar mit der beschriebenen Assozi-

ation der Hauterkrankung mit *B. afzelii* bzw. OspA-Serotyp 2 (Canica et al., 1993; Wilske et al., 1993b). Diagnostisch ist in Ergänzung zum erhöhten Serum-IgG-Titer ein Erregernachweis aus dem Hautbiopsat sinnvoll.

Als weitere Spätmanifestation ist die Lyme-Arthritis bekannt. Es treten rezidivierende Mon- oder Oligoarthritis v.a. der großen Gelenke, insbesondere des Kniegelenkes auf. Die Gelenke sind geschwollen, gerötet und schmerzhaft bewegungseingeschränkt. Die Beschwerden wechseln typischerweise z.B. vom Knie- zum Hüftgelenk, es können jedoch auch kleine Gelenke betroffen sein. Eine Spontanremission ist möglich, rezidivierende Beschwerden bis hin zur Gelenksdestruktion sind bekannt (Herzer et al., 1986; Steere, 1993). Die klinische Einordnung der Lyme-Borreliose kann wegen einer Vielzahl möglicher Differentialdiagnosen schwierig sein. Unterstützend zum serologisch erhöhten IgG-Titer ist der Nachweis von Borrelien-DNA mittels PCR im Gelenkspunktat sinnvoll

(Eiffert et al., 1998; Vasiliu et al., 1998) (s. 3.3b).

In den USA ist die Lyme-Arthritis häufigste Organmanifestation, in Europa tritt sie in ca. 10-15% der Erkrankungen auf (Dattwyler et al., 1987).

Selten werden neurologische Spätmanifestationen als Bild der chronischer Encephalomyelitis mit Querschnittssymptomatik, psychischen Veränderungen, Demenz oder Polyneuropathie beobachtet. Hier ist diagnostisch der Nachweis von intrathekalen Antikörpern (außer bei Polyneuropathie) zur Abgrenzung zu anderen Ursachen zu fordern (Ackermann et al., 1986; Wilske et al., 1991; Wilske et al., 2000).

## **2.5. Therapie der Lyme-Borreliose**

Durch frühe Antibiotikatherapie wird versucht, die Dissemination und Streuung der Borrelien zu vermeiden (Wahlberg et al., 1993). Jede Manifestationsform sollte antibiotisch therapiert werden, die Frühmanifestationen bei typischer klinischer Symptomatik noch vor Erhalt der endgültigen serologischen Untersuchungsergebnisse bzw. auch ohne oder bei negativer serologischer Diagnostik. Die Art und Dauer der Therapie hängt von Stadium und Ausprägung der Lyme-Borreliose ab, aktuelle Therapieempfehlungen sind aus folgender Tabelle (Tab. 2) ersichtlich:

Stadium	Antibiotikum	Dosierung pro Tag	Applikation	Dauer (Tage)
Stadium I	Doxycyclin	1 x 200 mg	p.o.	14
	Amoxicillin	3 x 500 (-750) mg	p.o.	14
	Azithromycin	1 x 500 mg <sup>*2</sup>	p.o.	5
	Ceftriaxon	1 x 1 g	i.m./i.v.	5
	Cefuroxim	2x 500 mg	p.o.	14
	Penicillin V	3 x 1,5 Mega	p.o.	14
Stadium II	Ceftriaxon	1 x 2 g	i.v.	14
	Cefotaxim	3 x 2 g	i.v.	14
	Penicillin G	4 x 5 Mega	i.v.	14
	Doxycyclin <sup>*3</sup>	1 x 200 mg	p.o.	14
	Amoxicillin <sup>*3</sup>	3 x 500 (-750) mg	p.o.	14
Stadium III	Ceftriaxon	1 x 2 g	i.v.	21
	Cefotaxim	3 x 2 g	i.v.	21
	Penicillin G	4 x 5 Mega	i.v.	21
	Doxycyclin <sup>*3,*4</sup>	1 x 200 mg	p.o.	21-28
	Amoxicillin <sup>*3</sup>	3 x 500 (-750) mg	p.o.	21

p.o.: per os, i.m.: intramuskulär, i.v.: intravenös .

Tab.2: Antibiotikatherapie der Lyme-Borreliose bei Erwachsenen, modifiziert nach Weber K. et al. (Weber & Pfister, 1994), <sup>2</sup>: am 1. Tag 2 x 500 mg; <sup>3</sup>: bei leichteren Manifestationen; <sup>4</sup>: bei Lyme-Arthritis 28 Tage, bei Acrodermatitis 21-28 Tage

Eine antibiotische Infektionsprophylaxe nach Zeckenstich wird nicht empfohlen. Entscheidend ist das Tragen von langärmeliger Kleidung, Absuchen des Körpers nach Exposition auch an versteckten Körperstellen und ggf. sofortige Entfernung einer Zecke. Da das Zeckenübertragungsrisiko mit der Dauer des Saugaktes steigt (s. unter 2.3.), ist eine möglichst frühzeitige Zeckenentfernung zu empfehlen. Dazu sollte ein langsamer, gleichmäßiger Zug am Zeckenkopf mit einer Pinzette ausgeübt werden (Abb.11). Das Auftragen von Insektenrepellents ist nur für ca. zwei Stunden wirksam (Wilske & Fingerle, 2000b).

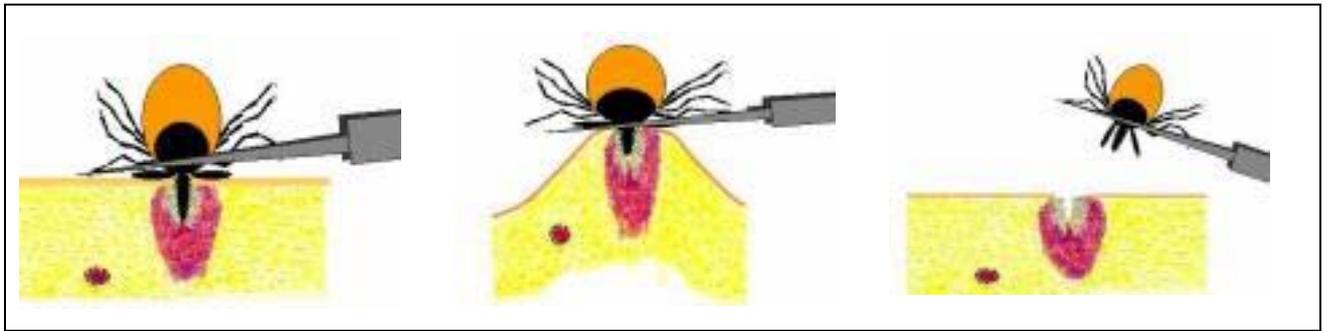


Abb.11: Entfernen einer Zecke durch gleichmäßigen Zug mit einer Pinzette (modifiziert nach Wilske et al. (Wilske et al., 2001))

Im Unterschied zu Europa wird in den USA ein genetisch homogener OspA-Serotyp beschrieben (Wilske et al., 1993b). Auf dieser Basis wurde 1999 ein monovalenter Impfstoff für den amerikanischen Markt entwickelt, der auf ein neuartiges Wirkprinzip aufbaut: die durch die Impfung im Menschen induzierten OspA-Antikörper töten die Borrelien im Verlauf des Saugaktes bereits im Darm der Zecke ab. Somit wird die Übertragung der Borrelien vom Vektor auf den Wirt verhindert (Aguero-Rosenfeld et al., 1999). Wegen der weit größeren genetischen Heterogenität der europäischen *Borrelia burgdorferi*-Stämme ist der Impfstoff für Europa nicht geeignet. Polyvalente Impfstoffe auf der Basis von OspA und OspC sind in Entwicklung.

## 2.6. Diagnostik der Lyme-Borreliose

Für die Diagnose einer Lyme-Borreliose ist insbesondere bei klinisch unklaren Manifestationen häufig eine mikrobiologische Bestätigung notwendig.

### 2.6.1. Direktnachweis der Borrelien

Prinzipiell ist der direkte mikroskopische Nachweis von *B. burgdorferi* s.l. aus Patientenmaterial mittels verschiedener Färbetechniken (z.B. verlängerte Giemsa-Färbung, Silberfärbung) möglich. Allerdings ist die Anzahl der Spirochäten im infizierten Gewebe normalerweise unterhalb der mikroskopischen Nachweisgrenze von ca.  $10^3$ - $10^4$  / ml. Lediglich die Dunkelfeldmikroskopie hat sich für das Monitoring von Kulturborrelien bzw. Anzucht aus Patientenmaterial bewährt.

### 2.6.2. Kultur der Borrelien

*B. burgdorferi* kann, im Gegensatz zu *Treponema pallidum* und den meisten Rückfallfieberborrelien, kulturell angezüchtet werden. Anzüchtung der Erreger gelingt aus Hautbi-

opsien von Erythema migrans (ca. in bis zu 70%) (Asbrink & Hovmark, 1985), von Acrodermatitis chronica atrophicans (bis zu 50%), aus Liquorisolaten (bis zu 10%) (Karlsson et al., 1990) und in Ausnahmen aus Blut (Berger et al., 1994) und Gelenkspunktat (Schmidli et al., 1988).

Für die Anzucht von *B. burgdorferi* s.l. ist das sogenannte modifizierte Kelly Medium (BSK und MKP), welches ursprünglich für die Anzucht von Rückfallfieberborrelien entwickelt wurde, geeignet (Asbrink & Hovmark, 1985; Barbour et al., 1983; Preac-Mursic et al., 1986; Preac-Mursic et al., 1987). Inkubation der Kulturen bei 30 - 34°C unter mikroaerophilen Bedingungen bietet die besten Voraussetzungen. Ein Erregernachweis ist frühestens nach 4 Tagen zu erwarten, im Allgemeinen aber erst nach mehreren Wochen. Kulturen von Patientenproben sollten deshalb mindestens 6 Wochen beobachtet werden. Die Sensitivität der Methode bewegt sich in Abhängigkeit vom Untersuchungsmaterial zwischen <10% und maximal 60% (Preac Mursic, 1993), wie in folgender Tabelle dargestellt (Tab. 3):

Klinische Manifestation	Material für Erregernachweis	Sensitivität Erregernachweis	Material für Antikörpernachweis	Sensitivität Antikörpernachweis
<b>Stadium I</b> (früh/lokalisiert)				20-50% (Prädominanz von IgM)
Erythema migrans	Hautbiopsie	50-70% (Kultur od. PCR)	Serum	
<b>Stadium II</b> (früh/disseminiert)				70-90% (IgM u. IgG, im Verlauf v.a. IgG)
Multiple Erytheme	Hautbiopsie		Serum	
Borrelien-Lymphozytom	Hautbiopsie		Serum	
Lyme-Karditis	(Myocardbiopsie)		Serum	
Neuroborreliose	Liquor	10-30% (Kultur od. PCR)	Liquor/Serum-Paar	Liquor/Serum-Index (70-80%)
Ophthalmoborreliose			Serum	
<b>Stadium III</b> (spät/persistierend)				90-100% (in der Regel nur IgG)
Lyme-Arthritis	Gelenk-Punktat Synovia-Biopsie	50-70% PCR (Kultur selten positiv)	Serum	
Aca	Hautbiopsie	50-70% (Kultur od. PCR)	Serum	
Neuroborreliose Stad. III	Liquor	10-30% (Kultur od. PCR)	Liquor/Serum-Paar	Liquor/Serum-Index (100%)

Tab.3: Untersuchungsmaterial und Sensitivität des Erregernachweises für die Diagnostik der Lyme-Borreliose (modifiziert nach Wilske et al., 2000)

### 2.6.3. Nachweis von *Borrelia burgdorferi* mittels Nukleinsäureamplifikation

Durch Amplifikation erregerspezifischer DNA-Abschnitte aus klinischem Material kann *B. burgdorferi* theoretisch hoch sensitiv und spezifisch nachgewiesen werden. Es wurden eine Vielzahl unterschiedlicher chromosomaler (u.a. 16S rDNA, Flagellin) und plasmidkodierter (u.a. OspA, OspB) Zielsequenzen beschrieben (Schmidt, 1997). Allerdings ist zu betonen, dass weder für die DNA-Extraktion noch für die Durchführung der Polymerase chain reaction (PCR) evaluierte Standardprotokolle vorliegen. Für gezielte

Fragestellungen in Zusammenhang mit dem entsprechenden Untersuchungsmaterial ist die PCR ein hilfreiches Zusatzverfahren (Tab. 3), keinesfalls jedoch als Screeningmethode geeignet. Die Durchführung sollte deshalb auf spezialisierte Laboratorien beschränkt bleiben.

Für die PCR geeignete Untersuchungsmaterialien sind Hautbiopsien (Brettschneider et al., 1998; Hofmeister & Childs, 1995), Liquor (Issakainen et al., 1996; Lebech et al., 1995), Synovia und Synovialis (Nocton et al., 1994) (Tab. 3). Mit Ausnahme von Gelenkpunktaten ist die diagnostische Sensitivität der Methode vergleichbar mit der Kultur. Bei Gelenkpunktaten wurde eine Sensitivität von etwa 50%-70% beschrieben (Eiffert et al., 1998; Priem et al., 1997; Vasiliu et al., 1998).

Ein sinnvoller Einsatz zur Verlaufskontrolle nach Antibiose wird diskutiert (Schmidt, 1997). Versuche zur Differenzierung unterschiedlicher Borrelien-Subtypen mittels PCR wurden vorgeschlagen (Pietila et al., 2000; Postic et al., 1993; Rijpkema et al., 1994).

#### **2.6.4. Serologische Untersuchungsverfahren**

Für die mikrobiologische Diagnostik hat die Serologie die größte Bedeutung. Die serologische Diagnostik muss den zusätzlichen Verfahren zum Erregernachweis stets vorausgehen (Wilske & Fingerle, 2000a; Wilske et al., 2000). Geeignete Testsysteme sind der indirekte Hämagglutinationstest (IHA), ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), IIFT (indirekter Immunfluoreszenz Test) und der Immunblot (Westernblot). ELISA und IIFT können mit Immunglobulinklassen differenzierenden (IgG, IgM) oder polyvalenten Konjugaten durchgeführt werden. Eine Reiter-treponemen Absorption erhöht die Spezifität der Testsysteme.

Mittlerweile wird sowohl für die USA als auch für Deutschland eine Stufendiagnostik empfohlen (Wilske et al., 2000): Das Untersuchungsmaterial soll zunächst mit einem sensitiven Suchtest (vorzugsweise ELISA) untersucht werden. Nur bei positivem oder grenzwertigem Testergebnis soll als Bestätigungstest der Westernblot angeschlossen werden. Unabhängig vom Ergebnis des Bestätigungstestes sollte bei reaktivem Suchtest eine Syphilis-Infektion mit Hilfe des TPHA ausgeschlossen werden.

Probleme für die serologische Diagnostik ergeben sich aus der mangelnden Standardisierung und Evaluierung der zur Verfügung stehenden Testsysteme. Meist stehen keine Daten zur Sensitivität und Spezifität zur Verfügung. Im Bereich des Immunblot konnte gezeigt werden, dass stammspezifische Interpretationskriterien erarbeitet werden müssen (Hauser et al., 1997; Hauser et al., 1999).

Für die Diagnostik der Neuroborreliose ist der Nachweis erregerspezifischer, im Liquor gebildeter Antikörper - als entscheidender Hinweis auf eine Infektion des Zentralnervensystems - von entscheidender Bedeutung. Im Blut zirkulierende Antikörper sind - wenn auch in geringerer Konzentration - auch bei gesunden Menschen im Liquor nachweisbar, d.h., der alleinige Nachweis von spezifischen Antikörpern im Liquor lässt noch keine Aussage über deren Herkunft zu. Die wichtigste Methode zur Darstellung einer intrathekalen spezifischen Antikörperproduktion ist die Bestimmung des Liquor / Serum Index (LSI). Mit einem quantitativ messenden ELISA werden spezifische Antikörper in Blut und Liquor bestimmt (Units) und nach folgender Formel in Beziehung gesetzt:

$$\frac{\text{Liquor}}{\text{Serum}} \text{ Index} = \frac{\text{ELISA Units Liquor} * \text{gesamt IgG Serum}}{\text{ELISA Units Serum} * \text{gesamt IgG Liquor}}$$

Ein positiver LSI ist in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer bei etwa 70-90% der Patienten mit Neuroborreliose Stadium II und in 100% der Patienten mit Stadium III Neuroborreliose zu erwarten (Hansen & Lebech, 1991; Wilske et al., 1986b; Wilske et al., 2000).

Auch andere Berechnungsverfahren wie z.B. auf der Basis von Albumin, sind als weitgehend äquivalent anzusehen (Kaiser & Lucking, 1993; Wilske et al., 1991).

Der Immunglobulin-angeregliche (gematchte) Immunblot erlaubt den Vergleich des Antikörperspektrums gegen die spezifischen Borrelienproteine in Serum und Liquor (Wilske et al., 1986b). Stellen sich unter diesen Bedingungen andere spezifische Banden im Liquor-Immunblot im Vergleich zum Serum-Immunblot dar oder übersteigt im Liquor-Immunblot die Intensität gleicher Banden diejenige des Serums spricht dieser Befund für eine spezifische im Liquor stattfindende Antikörperproduktion.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1. Datenerfassung und -auswertung

In den Jahren 1991-1993 wurde vom Max-von-Pettenkofer Institut der Universität München bei jedem serologisch positiven Testergebnis für Lyme-Borreliose ein Patientenfragebogen zur Gewinnung von epidemiologischen Angaben verschickt. Die Anzahl der auswertbaren Fragebögen lag zwischen 400 und 500 pro Jahr (Tab. 4).

	1991	1992	1993	gesamt
<b>Fragebögen</b>	400	493	475	1368

Tab.4: Zeitlicher Überblick über ausgewertete Fragebögen 1991-93

Die Angaben im Fragebogen bezogen sich auf allgemeine Angaben zur Person wie Name, Alter, Geschlecht, Beruf und Wohnort. Soweit erinnerlich, wurden Zeckenstichort, -zeitpunkt und -körperstelle abgefragt. Die klinische Symptomatik wurde der entsprechenden Manifestationsform der Lyme-Borreliose zugeordnet, mit Angaben zu Erkrankungszeitraum, Lokalisation der erkrankten Körperstelle und ggf. Therapie (Art und Dauer der Therapie (Fragebogenmuster in Anhang 1).

Bei unklar oder unvollständig ausgefüllten Fragebögen wurden umfangreiche telefonische Nacherhebungen bei den behandelnden Ärzten durchgeführt und somit weitere klinische Angaben und Untersuchungsergebnisse ergänzt.

Die Datenerfassung erfolgte standardisiert nach folgenden Inhalten: Patientenummer – Name – Geschlecht – Geburtsdatum - Datum und Ort (mit PLZ) eines Zeckenstiches - Lokalisation der gestochenen Körperstelle - falls kein Zeckenstich erinnerlich, Erfassung des Wohnortes - Manifestation der Erkrankung mit Angabe von Beginn und Ende der Erkrankung – Erfassung der serologischen Untersuchungsdaten unseres Labors mit Angabe von Art des Materials (Serum IgG und IgM, Liquor IgG und IgM, Liquor/Serum-Index mit jeweiliger Titerhöhe, positiver Erregernachweis), positiver TPHA-Test, Datum der Untersuchung.

Aufgenommen wurden pro Patient bis zu drei Manifestationen der Lyme-Borreliose (Mehrfacherkrankungen), serologische Ergebnisse von bis zu acht Materialentnahmen und ggf. ein bakteriologischer Erregernachweis. Die Diagnosen wurden unterteilt in Erythema migrans unilokal, multilokal und kompliziert mit Begleitsymptomatik, Borrelien-

Lymphozytom, Lyme-Karditis, Neurolyme-Borreliose Stadium II mit Unterteilung in Meningoradikulitis, Meningitis, Encephalitis, Radikulitis, Lyme-Arthritis, Acrodermatitis chronica atrophicans, chronische Neuroborreliose. Zusätzlich wurden Allgemeinsymptome (Fieber) aufgenommen, ebenso seltene Manifestationsformen wie Myositis, Lymphadenitis, Panniculitis und psychische Symptomatik.

Angaben zur Therapie erhielten Information über Beginn, Ende und Art der Medikation. (Musterbogen zur EDV-Erfassung in Anhang 2).

Die Datenauswertung erfolgte unter Zuhilfenahme folgender Software: SPSS, Microsoft Word/Excel und Regiograph.

Statistische Signifikanztestung erfolgte mittels Chi-QuadratTest.

### **3.2. Einschlusskriterien**

Im Einzelnen wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

Patienten mit Erythema migrans wurden bei klinisch eindeutigem Hautbefund auch mit negativer Serologie eingeschlossen, die Fragebögen wurden v.a. von einem erfahrenen Dermatologen (Herrn Dr. Weber, München) eingesendet. Neurolyme-Borreliose Stadium II wurde bei klinisch typischen Symptomen und Nachweis von lymphozytärer Pleozytose (Werte zwischen 30/3 und 3000/3 Zellen), Schrankenstörung und oligoklonalen Banden im Liquor auch ohne positive Serumantikörper oder Liquor/Serum-Index (s.u.) aufgenommen. Chronische Neurolyme-Borreliose wurde nur bei positivem Liquor/Serum-Index eingeschlossen.

Patienten mit V.a. Lyme-Arthritis und signifikant erhöhten serologischen Untersuchungswerten wurden in zwei Untergruppen unterschieden: Bei klinisch typischer Symptomatik (s. 2.4.) galt die Diagnose Lyme-Arthritis. War die klinische Symptomatik nicht typisch, wurde in die Untergruppe „frgl. Lyme-Arthritis“ unterteilt. Ggf. wurde die Definition nach telefonischer Rückfrage mit den zuweisenden Ärzten getroffen. Mit der Unterteilung sollte dem häufigen Problem des Durchseuchungstiters in Zusammenhang mit unspezifischer Gelenkbeschwerden Rechnung getragen werden.

Als Kriterien, die bei schwieriger Differentialdiagnose für Lyme-Borreliose sprachen, wurden vorausgegangener Zeckenstich u./o. vorausgegangenes Erythema migrans gewertet.

Patienten mit Acrodermatitis chronica atrophicans und Borrelien-Lymphozytom wurden mit typischem klinischen Bild und serologisch Hinweis auf Lyme-Borreliose aufgenommen. Patienten mit unspezifischen Allgemeinsymptomen oder Lymphadenitis wurden in die Studie aufgenommen, wenn sie im weiteren Krankheitsverlauf eine typische Lyme-

Borreliose-Symptomatik und erhöhte Antikörpertiter entwickelten.

Die Einschlusskriterien entsprechen im Wesentlichen den jetzt gültigen MiQ-Kriterien (Wilske et al., 2000), die in folgender Tabelle (Tab. 5) dargestellt werden. In der letzten Spalte der Tabelle sind die Einschlusskriterien der Studie aufgeführt:

<b>Erkrankung</b>	<b>Klinische Hauptkriterien</b>	<b>Klinische Nebenkriterien</b>	<b>Laborbefunde Hauptkriterien</b>	<b>Laborbefunde Nebenkriterien</b>	<b>Studienkriterien</b>
<b>Erythema migrans</b>	Sich vergrößernder, rötlicher bis bläulich-roter Fleck, zentrale Abblassung, um die Inokulationsstelle lokalisiert, selten disseminiert	Zeckenstich in der Regel an gleicher Stelle vorausgegangen	Keine	Positive Kultur oder PCR aus Hautbiopsie, sign. Anstieg spez. Ak oder Nachweis spez. IgM	Klinisch eindeutiger Hautbefund mit oder ohne pos. Serologie u./o. positive Kultur
<b>Borrelien-Lymphozytom</b>	Schmerzlose bläulich-rote Knoten oder Plaques, gewöhnlich an Ohrläppchen oder – muschel, Brustwarze, Skrotum	Gleichzeitig bestehendes oder vorausgegangenes Em	Nachweis spez. Ak im Serum (IgG u./o. IgM) oder sign. Anstieg spez. IgG-Ak	Histologischer Nachweis eines B-Zell-Pseudolymphoms	Typische Klinik und IgM-u./o. IgG-Ak im Serum u./o. pos. Kultur aus Hautbiopsie
<b>Acrodermatitis chronica atrophicans</b>	Lange bestehende bläulich-rote Hautveränderung, gewöhnlich an den Streckseiten der Extremitäten. Von teigig bis atroph, induriert		Hohe Konzentration spez. IgG-Ak im Serum oder typischer histologischer Befund oder positive Kultur oder PCR aus Hautbiopsie		Typische Klinik und IgM-u./o. IgG-Ak im Serum u./o. pos. Kultur aus Hautbiopsie
<b>Frühe Neuroborreliose</b>	Schmerzhafte Meningo-Radikulitis mit oder ohne Fazialis- oder anderer Hirnnerven-parese, bei Kindern meist Meningitis, isolierte Fazialisparese	Gleichzeitig bestehendes oder vorausgegangenes Em	Lymphozytäre Pleozytose im Liquor und Nachweis intrathekaler spez. Ak oder positive Kultur oder PCR aus Liquor	Spez. oligoklonale Banden im Liquor; sign. Anstieg spez. Ak im Serum	Typische Klinik und positiver Liquorbefund (lymphozytäre Pleozytose u./o. pos. ITA mit oder ohne pos. Serologie im Serum

<b>Chronische Neuroborreliose</b>	Lange bestehende Encephalitis, Meningoenzephalitis, Enzephalomyelitis, Radikulomyelitis		Nachweis intrathekaler spez. Ak und lymphozytäre Pleozytose im Liquor und Nachweis spez. AK im Serum	Spez. oligoklonale Banden im Liquor	Typische Klinik und pos. ITA
<b>Lyme-Karditis</b>	Akut einsetzender AV-Block II.-III., Rhythmusstörungen, selten Myo- oder Pankarditis	Gleichzeitig bestehendes oder vorausgegangenes Em	Nachweis spez. Ak im Serum (IgG und IgM) oder sign. Anstieg spez. IgG-Ak im Serum oder positive Kultur oder PCR aus Herzbiopsie		Typische Klinik und IgM-u./o. IgG-Ak im Serum
<b>Lyme-Arthritis</b>	Wiederkehrende Gelenkschwellungen in einem oder wenigen großen Gelenken, gelegentlich zu chronischer Arthritis führend und vorausgegangene andere Borreliose-Manifestation (innerhalb einem Jahr) und Ausschluss anderer Arthritiden		Hohe Konzentration spez. IgG-Ak im Serum oder hohe Konzentration spez. IgG-Ak im Serum und positive Kultur oder PCR aus Synovia u./o. Synovialflüssigkeit, wenn keine vorausgegangene Borreliose-Manifestation		Typische Klinik und pos. IgM- u./o. IgG-Ak im Serum

Tab.5: Kriterien für die Diagnose der Lyme-Borreliose, modifiziert nach den MiQ-Kriterien 12 / 2000(Wilske et al., 2000), (Abkürzungen: spezifisch (spez.), signifikant (sign.), Antikörper (Ak))

### 3.3. Labordiagnostik der Lyme-Borreliose

#### Kultivierung von *B. burgdorferi*

Biopsiematerial von Organen (v.a. Haut, Synovialis) wurde unter sterilen Bedingungen mit einem Mörser homogenisiert, Punktate bei 14 000 rpm für 20 Min. zentrifugiert, und dann je ca. 100µl des Homogenates bzw. des Pellets in MKP Medium (7ml) ohne und mit Antibiotikazusätze gegeben. Die Kultivierung erfolgte unter mikroaerophilen Bedingungen bei 33°C. Wachstumskontrollen und Subkultivierungen wurden wöchentlich - für bis zu 6 Wochen - durchgeführt. Bei Wachstum erfolgte die Bestätigung der Anzucht von *Borrelia burgdorferi* s.l. mittels OspA-Serotypisierung und Sequenzierung des *ospA*-Gens.

#### Serologische Teste

Die serologische Diagnostik wurde als Stufendiagnostik durchgeführt. Als Screeningtest wurde der polyvalente ELISA Enzygnost Borreliosis® (Behringwerke AG, Marburg) eingesetzt. Nur bei reaktivem Ergebnis wurde ein Immunglobulinklassen differenzierender Immunfluoreszenztest (IFT) zur Bestätigung angeschlossen (Wilske et al., 1993a). Der ELISA wurde folgendermaßen durchgeführt: Die ELISA-Platten waren mit einem OGP Detergenz Extrakt des *B. afzelii* Stammes PKo beschichtet. Pro Auftragsstelle wurden 200µl Probenpuffer vorgelegt, mit 20µl der zu untersuchenden Probe zugegeben und 30 Min bei 37°C inkubiert. Nach viermaligem Waschen mit 0,3ml POD Waschlösung Zugabe von 100µl Konjugat und Inkubation für 30 Min bei 37°C. Nach erneutem viermaligem Waschen mit 0,3ml POD Waschlösung Zugabe der Chromogen Gebrauchslösung, Inkubation bei 37°C für 30 Min und Abstoppen der Immunreaktion durch Zugabe von 100µl POD Stopp-lösung.

Der IFT (IgG und IgM spezifisch) wurde nur bei ELISA reaktiven Untersuchungsproben angeschlossen. Für die Herstellung des IFT wurde eine frühe Passage des *B. afzelii* Stammes PKo verwendet (Wilske et al., 1993b). Die angezüchteten Borrelien wurden nach 3-maligem Waschen in PBS (phosphat buffered saline) pH 7,4 auf 12-well Objektträger aufgetragen (13µl pro Auftragsstelle, eingestellt auf ca. 50 Borrelien pro Blickfeld bei 400-facher Vergrößerung). Die über Nacht luftgetrockneten Objektträger wurden bei Minus 20°C bis zur weiteren Verwendung aufbewahrt. Die Absicherung der Chargenkonstanz (Sensitivität und Spezifität) erfolgte im Vorfeld mittels Immunblot (Expression relevanter immunreaktiver Proteine wie OspC) und IFT mit einer Auswahl negativer (Blutspender) und positiver (definierte Lyme-Borreliose-Erkrankungen) Seren.

Die Untersuchungsmaterialien wurden zunächst mit Reiter Treponemen Ultrasonikat ab-

sorbiert, um kreuzreaktive Antikörper weitgehend zu entfernen (Wilske et al., 1984). Parallel wurde für den IgM-IFT eine Rheumafaktor (RF) Absorption durchgeführt, um unspezifisch positive Reaktionen durch IgM-RF und falsch negative Ergebnisse durch Konkurrenz mit spezifischen IgG Antikörpern zu verhindern. Die Materialien wurden in einer Verdünnungsreihe (ab 1:8 für Seren, ab 1:2 für Liquores) mit 13µl pro Auftragsstelle aufgetragen und 30 Min bei 37°C in der feuchten Kammer inkubiert. Nach drei mal fünf Minuten Waschen in IFT-Puffer, Nachweis der Immunkomplexe durch 30 Minuten Inkubation bei 37°C mit FITC (Fluorescein-iso-thiocyanat)- konjugiertem Anti-human IgM oder IgG (Dakopatts, Kopenhagen, Dänemark). Nach erneutem dreimaligen Waschen wie oben, Eindecken der Präparate mit Glycerin und Deckglas und Ablesen bei 400-facher Vergrößerung (Leitz Laborlux, Objektiv 40, Okkular 10).

Als positiv bei Seren galt  $\geq 1:32$  für IgM und  $\geq 1:64$  für IgG. Liquores galten ab 1:2 für IgG oder IgM als reaktiv.

### **Nachweis der intrathekalen Antikörperbildung**

Für die Bestimmung des erregerspezifischen IgG-Liquor/Serum Index (LSI) wurde ein quantitativ messender ELISA (*B. afzelii* Stamm PKo) verwendet (modifiziert nach (Wilske et al., 1986)). Nach Messung der gesamt-IgG Konzentration in Liquor und Serum wurden die Materialien mit 4 / 2 / 1 / 0,5 mg/dl (Serum) und 2 / 1 / 0,5 / 0,125 mg/dl (Liquor) im ELISA gemessen. Die Höhe der spezifischen Antikörpermenge (Units) wurde anhand der Titration eines Serums mit definierten Units bestimmt. Messwerte, die im linearen Bereich der Titrationskurve des Kontrollserums liegen, konnten zur Bestimmung des LSI verwendet werden. Mathematisch ausgedrückt, wurde der LSI durch den Quotient der spezifischen Antikörperkonzentration von Liquor zu Serum ( $Q_{\text{spez.}}$ ) in Relation zur gesamt-Antikörperkonzentration von Liquor zu Serum ( $Q_{\text{ges.}}$ ) errechnet. Der LSI ist eine dimensionslose Zahl, da die Konzentrationseinheiten durch doppelte Quotientenbildung eliminiert werden:

$$LSI = \frac{Q_{\text{spez.}}}{Q_{\text{ges.}}} = \frac{ELISA\ Units\ Liquor / ELISA\ Units\ Serum}{gesamt\ IgG\ Liquor / gesamt\ IgG\ Serum}$$

Werte  $\geq 2$  gelten als signifikant, Werte  $\geq 4$  als hochsignifikant erhöht. Werte von 1,6 - <2 gelten als grenzwertig.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Epidemiologie

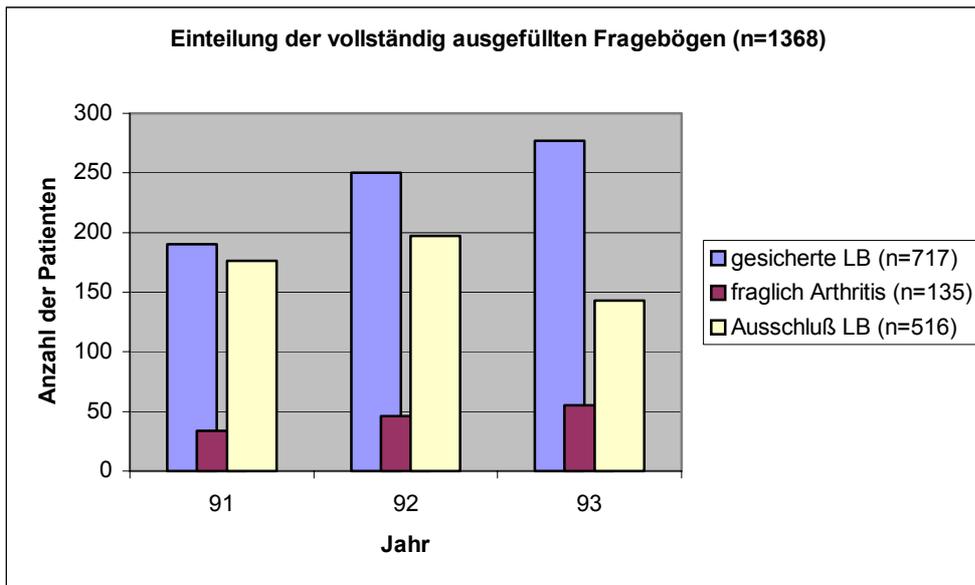
#### 4.1.1. Gesamtpatientenkollektiv, Verteilung der Manifestationsformen der Lyme-Borreliose

Von 1368 auswertbaren Fragebögen (korrekt ausgefüllt) wurden 852 Patienten entsprechend 62% aller Fragebögen in die Studie aufgenommen, davon n=717 als definierte Lyme-Borreliose und n=135 als fragliche Lyme-Arthritis (Tab. 6) (Einschlusskriterien s.u. 3.2.).

Jahr	1991	1992	1993	Gesamtzahl
<b>Gesicherte LB</b>	190	250	277	717
<b>Fragliche Lyme-Arthritis</b>	34	46	55	135
<b>Ausschluss LB</b>	176	197	143	516
<b>Ausgewertete Fragebögen</b>	400	493	475	1368

Tab.6: Ausgewertete Fragebögen, Einteilung in Diagnosegruppen, aufgeteilt nach den Untersuchungsjahren

Durch zusätzliche telefonische Datenerhebung bei den behandelnden Ärzten und somit Ergänzung der Fragebogendaten konnte die klinische Diagnose der frühen Neurolyme-Borreliose Stadium II mit noch nicht messbaren Liquor/Serum-Index-Werten und die Klassifikation von Arthritisbeschwerden verbessert und das Datenmaterial somit erhärtet werden. 519 Patienten wurden daraufhin als nicht mit Lyme-Borreliose erkrankt definiert und aus der Studie ausgeschlossen. Die Anzahl der Patienten mit gesicherter Lyme-Borreliose nahm in den Untersuchungsjahren kontinuierlich zu (Tab. 7).



Tab.7: Einteilung der ausgewerteten Fragebögen nach Diagnosegruppen, aufgeteilt nach den Untersuchungsjahren

Die Verteilung der Manifestationsformen der Lyme-Borreliose ist aus Tab. 8 ersichtlich:

	Erst- manifest.	Zweit- manifest.	Dritt- manifest.	Anzahl	In Prozent aller Er- krankungen
<b>Stadium I</b> Erythema migrans	400	9		409	38,7%
<b>Stadium II</b> Neurolyme-Borreliose Stadium II	136	78	13	227	21,4%
Borrelie-Lymphozytom	20	4		24	2,3%
Lyme-Karditis	2	5	3	10	1%
<b>Stadium III</b> Lyme-Arthritis	59	76	9	144	13,6%
Fragliche Lyme-Arthritis	135	2		137	12,9%
Acrodermatitis chronica atrophicans	82	14	1	97	9,1%
Chron. Neurolyme-Borreliose	7	3	1	11	1%
<b>Sonstige*</b>	11	19		30	2,7%
<b>Gesamt- zahl</b>	852	210	27	1089	100%

Tab.8: Häufigkeit der Erst- bis Drittmanifestationen des Gesamtkollektivs

\*Unter „Sonstige“ wurden 5 Patienten mit Lymphadenitis und 25 Patienten mit Allgemeinsymptomen zusammengefasst.

38% der gesamten Erkrankungsfälle traten im Stadium I der Lyme-Borreliose auf, die Patienten erkrankten an der pathognomonischen Hauptmanifestation Erythema migrans.

70% der Patienten mit Erythema migrans erkrankten mit unilateraler Hautmanifestation, 6% mit multilateraler Hautmanifestation und 24% der Patienten mit Erythema migrans schilderten zusätzlich Allgemeinsymptome.

Ein Viertel der Borrelioseerkrankungen entfielen auf das Stadium II, ein Großteil dieser Patienten erlitt eine Neurolyme-Borreliose Stadium II.

Die Neurolyme-Borreliose Stadium II gliedert sich in folgende Manifestationen (Abb. 12):

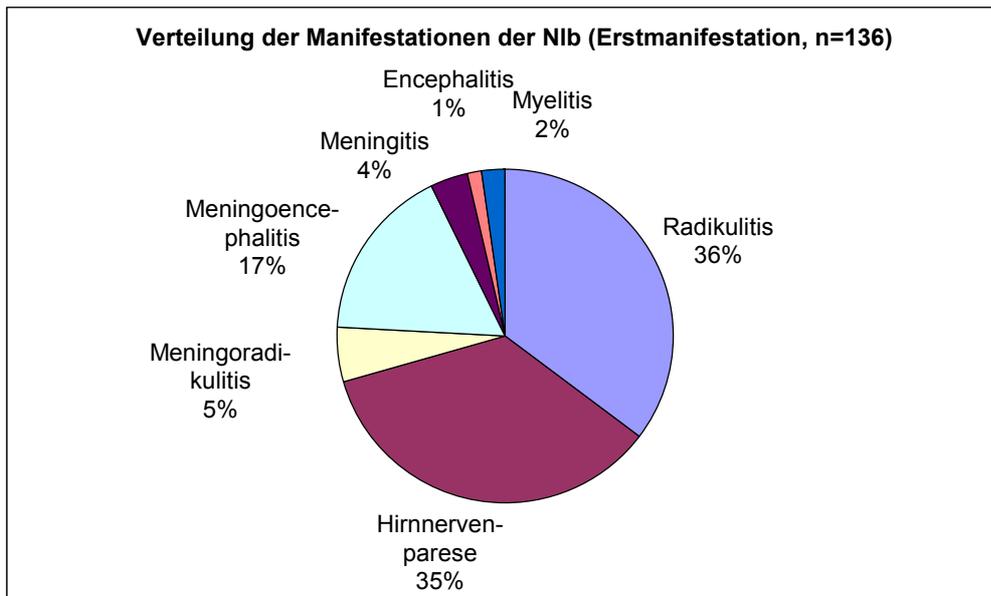


Abb.12: Verteilung der Manifestationen bei Neurolyme-Borreliose Stadium II als Erstmanifestation (n=136)

Hauptmanifestationen sind also die Radikulitis, in etwa der Hälfte der Fälle verbunden mit Paresen, und die Hirnnervenparese. 71% der Neurolyme-Borreliose Stadium II entfallen auf diese Formenkreise. In 22% treten Meningitis und/oder Enzephalitis ohne radikuläre Beteiligung auf. Eine Myelitis mit Querschnittssymptomatik ist selten mit 2%.

Borrelien-Lymphozytom (2%) und Lyme-Karditis (1%) waren seltene Manifestationen (Tab. 8). Fünf Patienten mit Lyme-Karditis als Zweitmanifestation erkrankten vorher an einer Lyme-Arthritis, drei Patienten mit Lyme-Karditis als Drittmanifestation hatten ein Erythema migrans und eine Neurolyme-Borreliose Stadium II in der Vorgeschichte. Bei vier Patienten mit Borrelien-Lymphozytom wird die Erkrankung als Zweitmanifestation beschrieben, drei Patienten hatten vorher ein Erythema migrans, ein Patient eine Neurolyme-Borreliose Stadium II.

Weitere 25% der Patienten gelten als gesicherte Spätmanifestation mit 14% Lyme-Arthritis, 9% Acrodermatitis chronica atrophicans und 1% chronische Neuroborreliose. 13% sind Patienten mit fraglicher Lyme-Arthritis.

Pro Patient wurden bis zu drei Manifestationen (Mehrfacherkrankungen) aufgenommen. Bei 210 Patienten (19%) ergab sich somit eine Zweiorganerkrankung, bei 27 Patienten (2%) eine Dreiorganerkrankung.

Häufigste Zweitmanifestationen sind die Neurolyme-Borreliose Stadium II (37%) und die Lyme-Arthritis (36%). 4% der Patienten mit Acrodermatitis chronica atrophicans hatten in der Anamnese eine frühere Lyme-Borreliose-Manifestation. Hauptanteil der Drittmanifestationen entfällt auf Neurolyme-Borreliose Stadium II (48%), Lyme-Arthritis (33%) und Lyme-Karditis (11%).

73% (n=153) der Patienten mit Zweifacherkrankung, 81% (n=22) der Patienten mit Dreifacherkrankung hatten als Erstmanifestation ein Erythema migrans.

Die neun Patienten mit Zweitmanifestation Erythema migrans hatten in Zeitabständen von drei Monaten bis zu einem Jahr anamnestisch einen erneuten typischen Hautausschlag bemerkt.

#### **4.1.2. Topographische Verteilung**

Zur topographischen Darstellung wurden deutschlandweit Orte des Zeckenstiches (n=320) und, wo diese nicht bekannt waren, die Wohnorte der Patienten (n=463) aufgetragen. Die Eingabe erfolgte nach Postleitzahl.

Einen Überblick über die Verteilung der Zeckenstiche bzw. Patientenwohnorte ergibt die BRD-Übersichtskarte (Abb. 13).

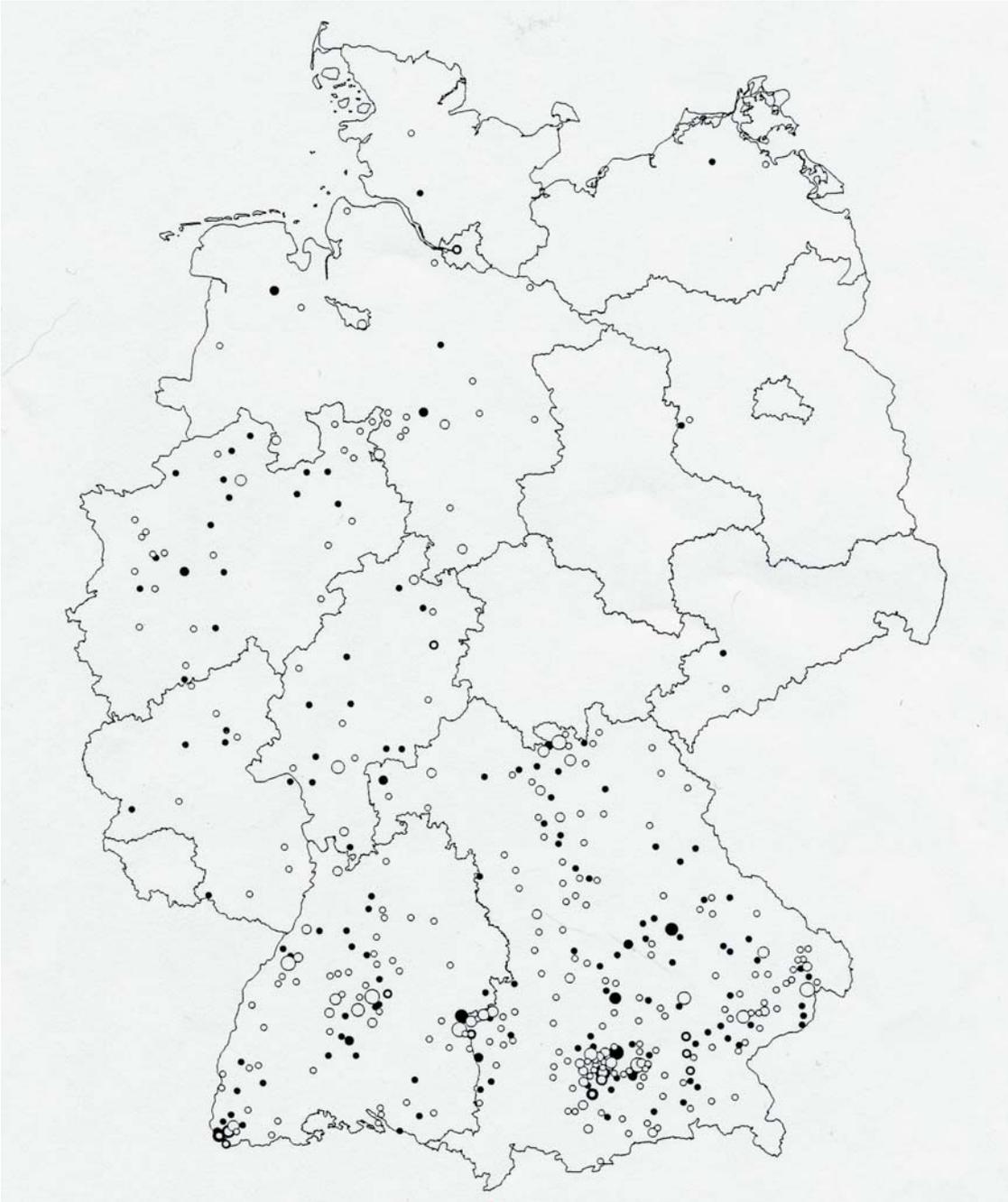


Abb.13: Topographische Verteilung der Zeckenstichorte (Anzahl ● n=1, ● n=2, ● n=3, ● n=4-5, ● n>5) und der Wohnorte der Patienten (Anzahl ◦ n=1, ◦ n=2, ◦ n=3, ◦ n=4-5, ◦ n>5) in Deutschland

Haupteinzugsgebiet ist Süddeutschland mit Gewichtung auf München und Umgebung.

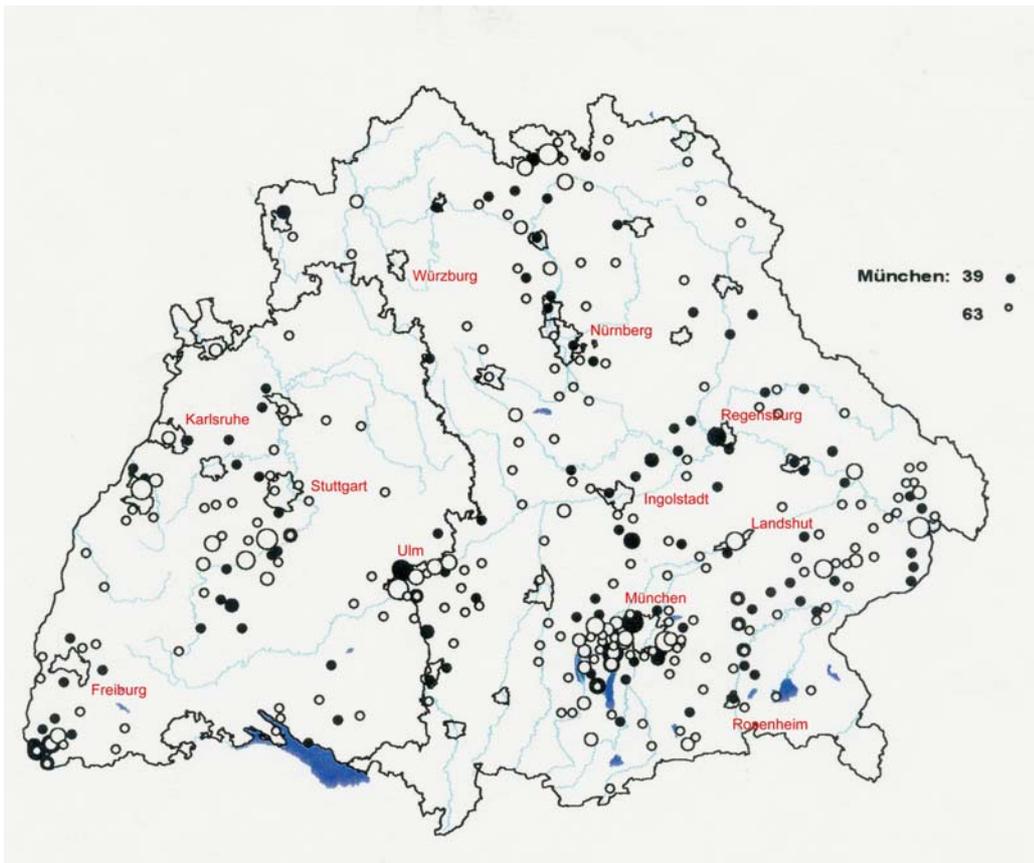


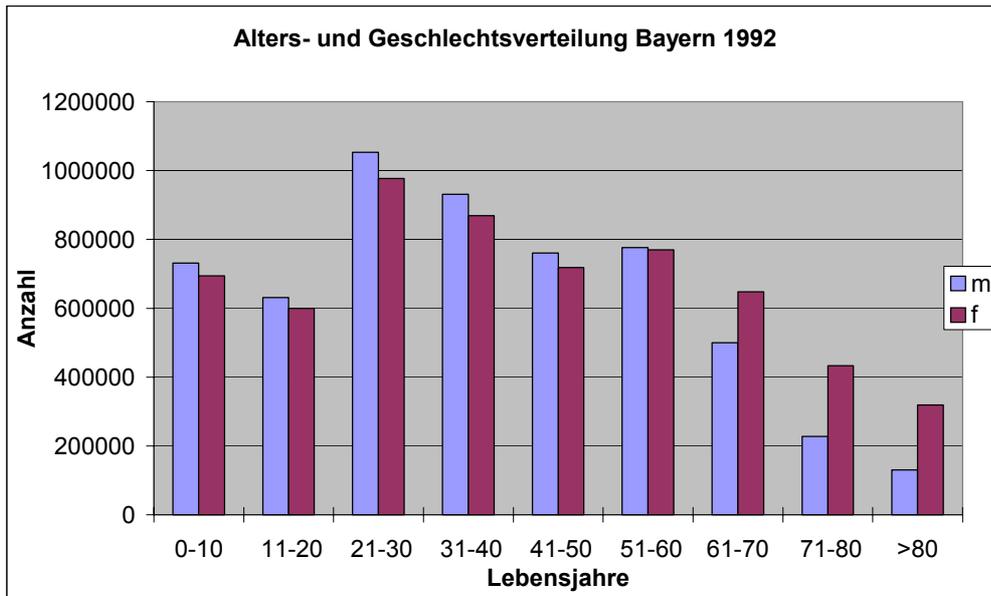
Abb.14: Topographische Verteilung der Zeckenstichorte (Anzahl ● n=1, ● n=2, ● n=3, ● n=4-5, ● n>5) und der Wohnorte (Anzahl ° n=1, ° n=2, ° n=3, ○ n=4-5, ○ n>5) der Patienten in Süddeutschland mit Angabe größerer Städte und Flüsse

320 Patienten (davon 86 % in Süddeutschland entsprechend n=278) konnten den Ort, an dem sie einen Zeckenstich erlitten, erinnern. Es ergeben sich Schwerpunkte um Städte mit ihren Naherholungsgebiete (Abb. 14). Die Verteilung zeigt keine eindeutigen Endemiegebiete. Es besteht eine Häufung um Flussläufe. In den höheren Gebirgslagen von Schwarzwald, Schwäbischer Alb, Fichtelgebirge und den Alpen wurden in unserem Kollektiv keine Zeckenstiche angegeben. Die Höhengrenze ist höher als für FSME (500 – 600 m) anzunehmen und liegt bei ca. 1000m.

#### 4.1.3. Alters- und Geschlechtsverteilung

##### Vergleichskollektiv Bevölkerungsstruktur Bayerns 1992

Als Vergleichskollektiv zu den in der Studie aufgenommenen Patienten wird die Bevölkerungsstruktur Bayerns (Haupteinzugsgebiet der Studie) vom 31.12.1992 gewählt (Tab. 9).

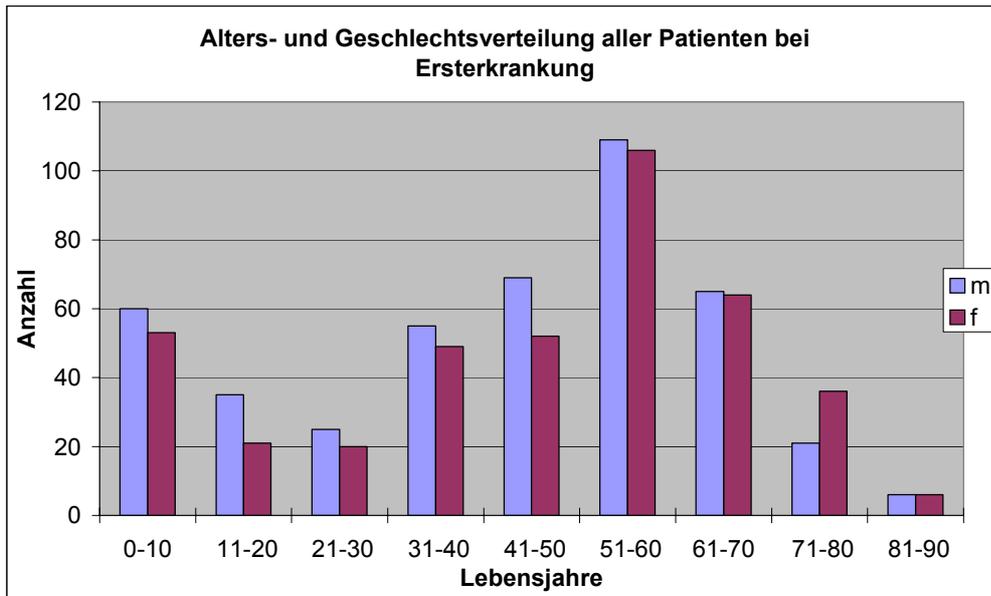


Tab.9: Alters- und Geschlechtsverteilung der Bevölkerung Bayerns, Stand 31.12.92

Es werden die geburtenschwachen Jahrgänge der 0-20-Jährigen, gefolgt von den geburtenstarken Jahrgängen der 20-40-Jährigen deutlich. Mit zunehmenden Alter ändert sich die Geschlechtergewichtung von konstant leicht dominierendem Männeranteil zu deutlichem Überwiegen der Frauen ab dem 61. Lebensjahr.

### **Alters- und Geschlechtsverteilung des Gesamtstudienkollektiv**

Zur Beschreibung des Gesamtstudienkollektives werden alle Patienten mit dem Alter bei Ersterkrankung, getrennt nach Geschlecht, aufgetragen (Tab. 10).



Tab.10: Alters- und Geschlechtsverteilung des Studienkollektives (n=852), Alter aller Patienten bei Ersterkrankung

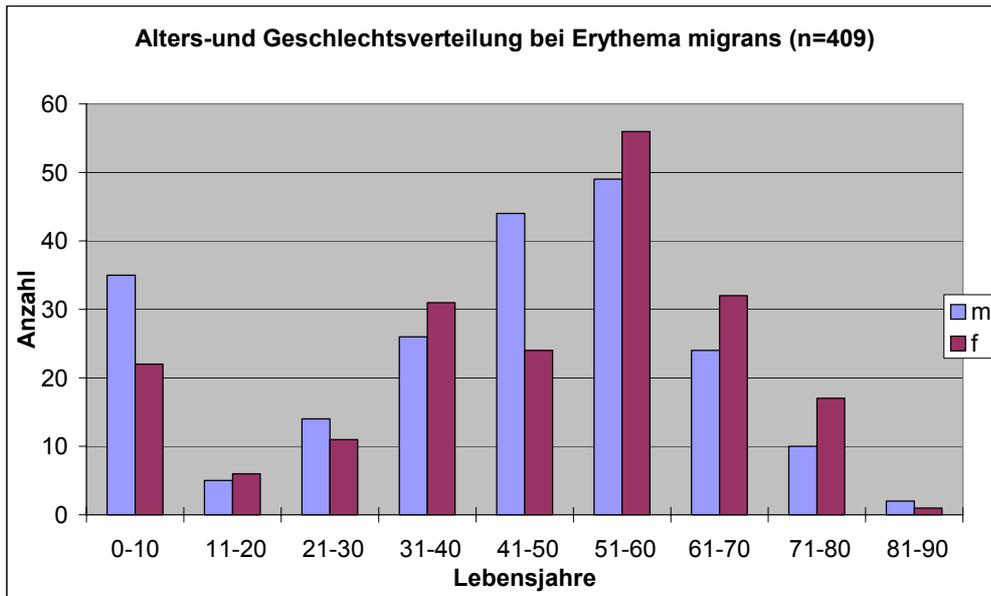
Die Altersverteilung erscheint zweigipfelig mit Spitzen bei den 0-10-Jährigen und den 51-60-Jährigen. Der in der bayerischen Normalbevölkerung sichtbare deutliche Gipfel im Alter von 21-40 Jahren fehlt (Tab. 10). Der Chi-Quadrat-Test ergibt, dass die Altersverteilung der Studie für die 11-20-, 21-30-, 51-60-, 61-70- und die >80-Jährigen mit  $p < 0,0001$  höchst signifikant verschieden zur Bevölkerung Bayerns ist, und zwar mit deutlicher Unterrepräsentation der 11-30- und der >80-Jährigen und deutlicher Überrepräsentation der 51-70-Jährigen.

Bei der Geschlechtsverteilung dominieren die Männer statistisch signifikant mit insgesamt 52,2% (im Vergleichskollektiv 48,8%), deutlicher als in der Normalbevölkerung, bis in die Altersgruppe der 61-70-Jährigen.

Nachstehend folgen Einzeldarstellungen der Manifestationen. Unterschiede zur Gesamtstudienpopulation werden herausgearbeitet. Die Anzahl der Einzelmanifestationen bezieht sich auf alle Erkrankungsfälle, d.h. auf Erst-, Zweit- und Drittmanifestation.

### **Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit Erythema migrans**

Die Altersverteilung bei Erythema migrans ähnelt dem zweigipfeligen Verlauf der Gesamtmanifestationen (Tab. 11):

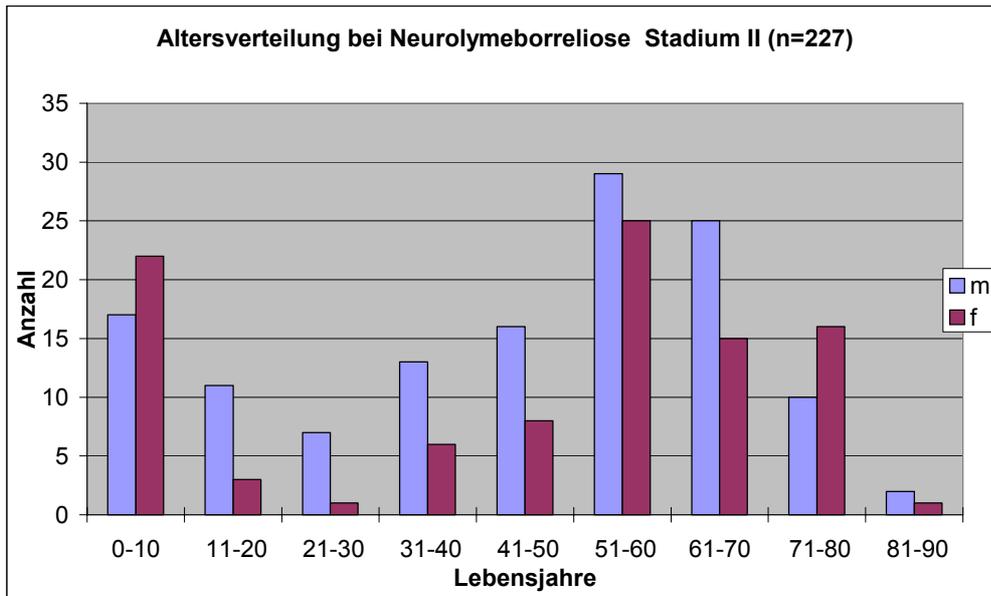


Tab.11: Alters- und Geschlechtsverteilung aller Patienten mit Erythema migrans (n=409)

Es zeigt sich eine statistisch signifikante Dominanz der Männer in der Gruppe der 0-10- und 41-50- Jährigen. Das Durchschnittsalter liegt bei 43,6 Jahren. Insgesamt ist das Zahlenverhältnis von n=209 Männern zu n=200 Frauen ausgewogen (männlich/weiblich = 1,05).

## **Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit Neurolyme-Borreliose Stadium II**

Bei der Neurolyme-Borreliose Stadium II fällt ein deutliches Überwiegen der Männer mit n=130 zu n=97 Frauen auf (männlich/weiblich = 1,34).



Tab.12: Alters- und Geschlechtsverteilung aller Patienten mit Neurolyme-Borreliose Stadium II (n=227)

Bei Betrachtung der wiederum zweigipfeligen zeigt sich ein hoher Männeranteil in den Altersgruppen 11 bis 70 Jahren, besonders deutlich zwischen 21-50 Jahren (männlich/weiblich = 2,4) (Tab. 12).

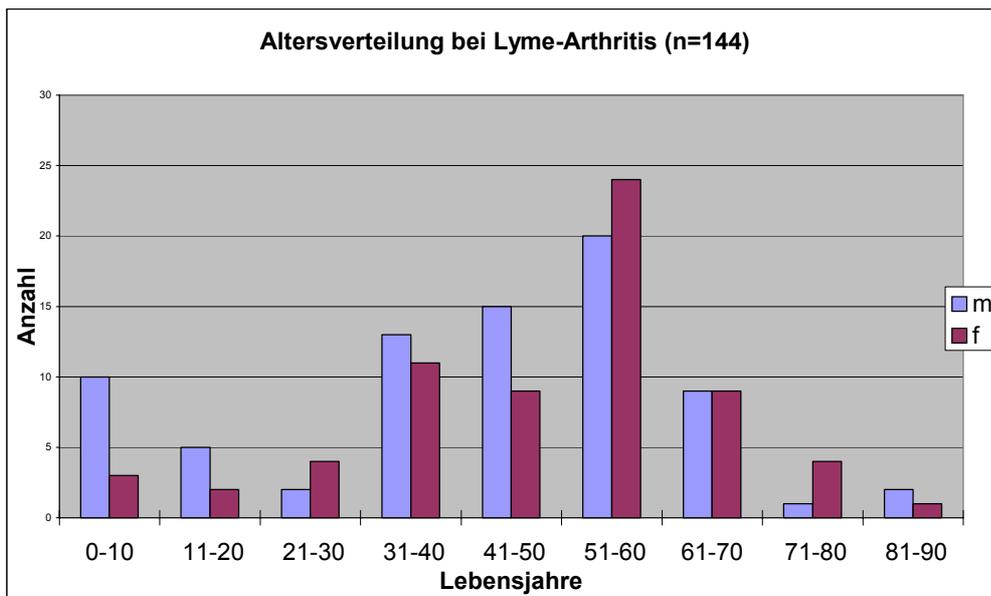
Die Verteilung ist statistisch signifikant unterschiedlich zur Gesamtstudienpopulation und für die Gruppe der 21-50-Jährigen zur Bevölkerung Bayerns.

Für die Altersgruppe der 0-10 und der über 70-Jährigen trifft die männliche Dominanz nicht zu.

Das Durchschnittsalter der an Neurolyme-Borreliose Stadium II-Erkrankten liegt bei 44,6 Jahren.

### **Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit Lyme-Arthritis**

Die Alters- und Geschlechtsverteilung bei Lyme-Arthritis ergibt angedeutet ebenfalls ein zweigipfeliges Bild, nicht so eindrücklich wie bei den Frühmanifestationen (Tab. 13).



Tab.13: Altersverteilung aller Patienten mit Lyme-Arthritis (n=144)

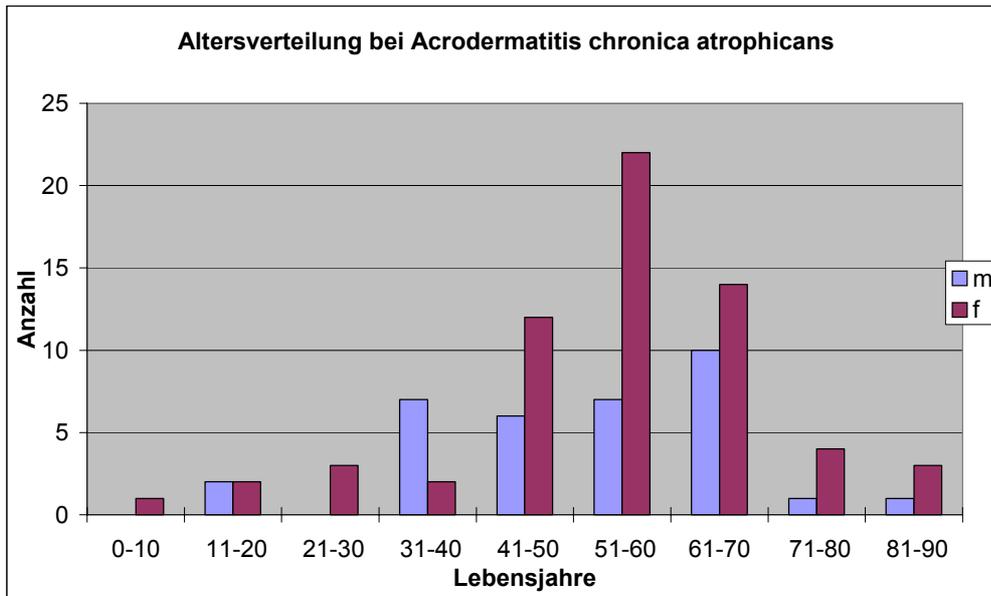
Das Zahlenverhältnis Männer zu Frauen beträgt 1,15 (77/67). Das männliche Geschlecht überwiegt bis zum 50. Lebensjahr, signifikant in der Gruppe der 0-10-Jährigen.

Das Durchschnittsalter bei Lyme-Arthritis ist 44,9 Jahren.

Statistisch ist die Geschlechts- und Altersverteilung aller Patienten mit Neurolyme-Borreliose Stadium II nicht signifikant verschieden von der Normalbevölkerung Bayerns.

### **Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit Acrodermatitis chronica atrophicans**

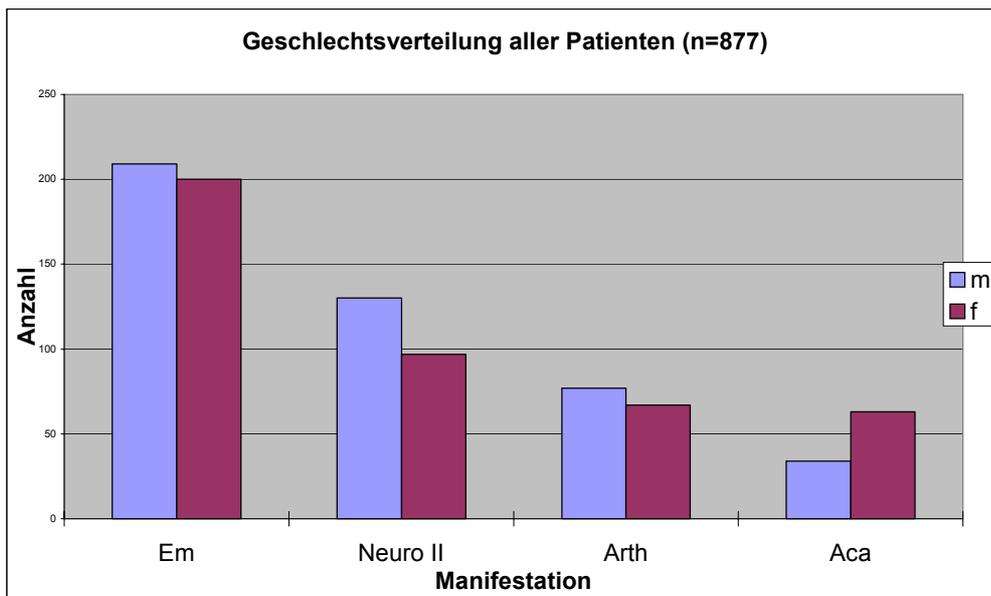
Die Altersverteilung bei Acrodermatitis chronica atrophicans zeigt einen eingipfeligen Verlauf mit Maximum bei den 51-60-Jährigen (Tab. 14). Die Spitze im Kindesalter fehlt. Das Durchschnittsalter liegt mit 52,9 Jahren über dem der anderen Manifestationen.



Tab.14: Alters- und Geschlechtsverteilung aller Patienten mit Acrodermatitis chronica atrophicans (n=97)

Insgesamt fällt mit n=34 Männern zu n=63 Frauen (0,54) ein deutliches Überwiegen der Frauen auf, v.a. in den Altersgruppen ab dem 41. Lebensjahr. Im Vergleich zur Bevölkerung Bayerns ergibt sich im Chi-Quadrat Test mit  $p=0,0015$  ein statistisch hoch signifikanter Unterschied in der Geschlechtsverteilung mit Bestätigung der weiblichen Dominanz bei Acrodermatitis chronica atrophicans.

Zusammenfassend zeigt die Geschlechtsverteilung der Hauptmanifestationen eine statistisch signifikante Dominanz der an Neurolyme-Borreliose Stadium II erkrankten Männer und der an Acrodermatitis chronica atrophicans erkrankten Frauen. Die Geschlechtsverteilung für Erythema migrans und Lyme-Arthritis ist statistisch nicht signifikant verschieden von der Normalbevölkerung (Tab. 15).



Tab.15: Geschlechtsverteilung aller Patienten, aufgeteilt nach den Hauptmanifestationen („Em“: Erythema migrans, „Neuro II“: Neurolyme-Borreliose Stadium II, „Arth“: Lyme-Arthritis, „Aca“: Acrodermatitis chronica atrophicans)

#### 4.1.4. Infektionsanamnese

##### Infektionsanamnese bei den Einzelmanifestationen

Bei 698 von 1061 Erkrankungen (Erst- bis Drittmanifestation), entsprechend 66%, wurden Angaben zur Infektionsanamnese gemacht. Davon konnten sich 70% der Patienten an einen Stich erinnern, 63% gaben einen Zeckenstich an, 7% einen Insektenstich (Insekt nicht genauer klassifizierbar). 30% hatten keinen Arthropodenstich bemerkt. Berechnet auf die Gesamtzahl der Erkrankungen ergibt sich somit eine positive Stichanamnese bei 45% aller Erkrankungen.

	Erythema mi- grans	Neuroborre- liose II	Lyme-Arthritis	Acrodermatitis chron.atroph.	Borrelien- Lymphozytom
Zecke	230	93	73	34	12
Unklassifiziertes Insekt	31	11	7	1	2
Stichanamnese in % der Ge- samtzahl der Erkrankten	64%	46%	55%	36%	58%

Tab.16: Anzahl der Patienten mit positiver Insektenstichanamnese, aufgeteilt nach den Manifestationen. Die Zahl der Patienten mit erinnerlichem Insektenstich wird in Prozent aller Patienten mit entsprechender Manifestation angegeben.

Aufgetragen gegen die Einzelmanifestationen, ergibt sich v.a. für Erythema migrans eine häufige Stichanamnese (Tab. 16). 64% der Patienten mit Erythema migrans können einen Arthropodenstich erinnern, 46 % mit Neurolyme-Borreliose Stadium II, 55% mit Lyme-Arthritis.

Die häufige Zeckenstichanamnese bei Lyme-Arthritis kann durch die Einschlusskriterien beeinflusst sein, da erinnerlicher Zeckenstich als eines von mehreren Kriterien für Lyme-Arthritis bei schwieriger Differentialdiagnose der Arthritis verwendet wurde (s.u. 3.2.).

### **Lokalisation von Zeckenstich und Erstmanifestation**

Bei der Beschreibung der klinischen Beschwerden werden Angaben zur Erkrankungslokalisierung, bezogen auf Körperregionen erhoben. Diese Angaben werden verglichen mit der Lokalisation des Zeckenstiches. Bei 155 Patienten lassen sich die Lokalisation der gestochenen und erkrankten Körperregion eruieren (Tab. 17).

	<b>Erythema migrans</b>	<b>Neurolyme- Borreliose II</b>	<b>Acroderma- titis chron. atroph.</b>	<b>Lyme- Arthritis</b>	<b>Borrelien- Lym- phozytom</b>
<b>Gesamtanzahl der Patienten</b>	409	227	97	144	24
<b>Anzahl mit Stichanamnese</b>	261	55	35	80	8
<b>Lokalisations- angabe Stich/ Erkrankung</b>	127	16	3	7	5
<b>Übereinstim- mung von Stich-/ Erkran- kungslokalisati- on</b>	106	6	1	2	5

Tab.17: Häufigkeit von Patienten mit Zeckenstichanamnese, erinnerlicher Lokalisation von Zeckenstich und erkrankter Körperregion, aufgeteilt nach den Hauptmanifestationen

Bei 75% (n=120) dieser Patienten stimmen Lokalisation von Zeckenstich und Erkrankungsmanifestation überein. Hohe Übereinstimmung von 83% (n=106) lässt sich beim Erythema migrans feststellen. Bei der Neurolyme-Borreliose Stadium II stimmen die Angaben in 37% (n=6) überein. Bei den übrigen Manifestationen lassen die geringen Fallzahlen keine Häufigkeitsangabe zu. Erwähnenswert ist allerdings, dass bei allen 5 Patienten mit Borrelien-Lymphozytom, bei denen Stich- und Erkrankungslokalisierung bekannt sind, diese übereinstimmen.

Bei 22 von 24 Patienten mit Borrelien-Lymphozytom ist eine Lokalisationsangabe der Erkrankung zu eruieren. Die erkrankten Körperstellen verteilen sich wie folgt (Tab. 18):

<b>Lokalisation Borrelien-Lymphozytom</b>	<b>Gesicht</b>	<b>Ohr</b>	<b>Hals</b>	<b>Oberarm</b>	<b>Mamille</b>	<b>Bein</b>
<b>Anzahl</b>	1	13	1	2	1	4

Tab.18: Lokalisation der erkrankten Körperstellen bei Patienten mit Borrelien-Lymphozytom

Das Ohr ist mit 60% am häufigsten (n=13) von dieser Hautveränderung betroffen, die Mamille einmal, sechs Patienten erkranken an den Extremitäten. Bei fünf Patienten ist die Zeckenstichstelle bekannt (einmal Oberarm, je zweimal Ohr und Bein), sie stimmt bei diesen Patienten mit der Erkrankungslokalisierung überein.

Die Lokalisation der Acrodermatitis chronica atrophicans ist aus folgender Tabelle (Tab. 19) zu ersehen:

<b>Lokalisation Acrodermatitis chronica atrophicans</b>	<b>Arm</b>	<b>Bein</b>	<b>Kopf</b>
<b>Anzahl</b>	17	58	1

Tab.19: Lokalisation der erkrankten Körperstellen bei Patienten mit Acrodermatitis chronica atrophicans

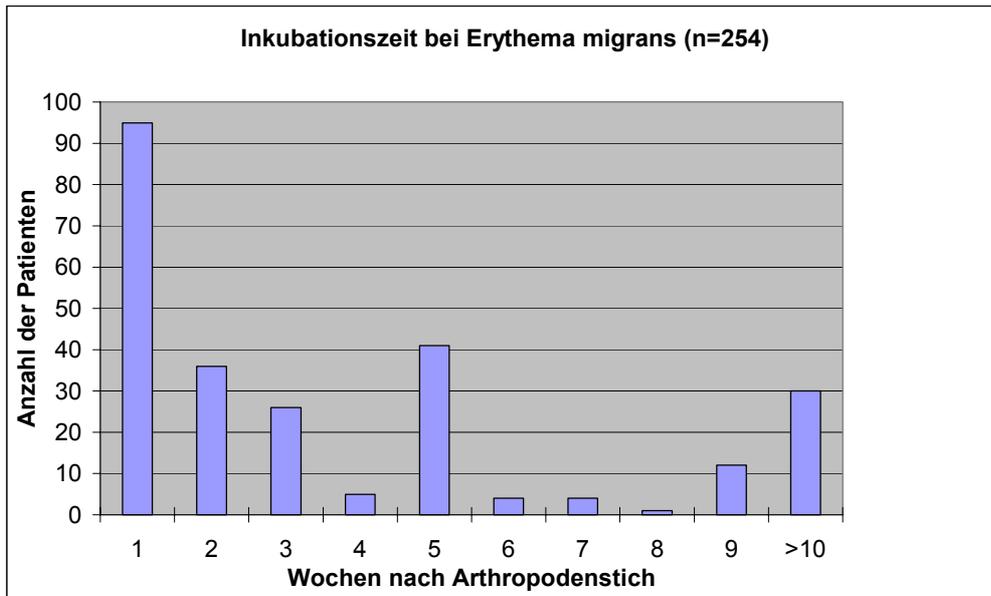
Bei 76 Patienten (78%) ist die Lokalisation der Erkrankung erfasst. Ein Patienten ist am Kopf erkrankt, alle anderen an den Extremitäten mit Betonung der distalen Regionen. Bei 12 von 17 Patienten mit Manifestation am Arm ist die Hand betroffen, bei 33 von 58 mit erkranktem Bein der Unterschenkel und/oder Fuß. Am Rumpf ist keine Acrodermatitis chronica atrophicans in unserem Patientengut beschrieben.

#### **4.1.5. Inkubationszeiten der Hauptmanifestationen**

Bearbeitet werden alle Erkrankungsfälle (Erst- bis Drittmanifestation) der häufigen Manifestationen, bei denen zeitliche Angaben zu Erkrankungsbeginn nach Zeckenstich erhoben werden können. Entsprechend können 62% der Patienten mit Erythema migrans, 46% der Patienten mit Neurolyme-Borreliose Stadium II, 49% der Patienten mit Lyme-Arthritis und 24% der Patienten mit Acrodermatitis chronica atrophicans ausgewertet werden.

##### **Inkubationszeit bei Erythema migrans**

Der Erkrankungsbeginn liegt fast immer innerhalb des ersten Monates nach Zeckenstich, bei 80% (n=203) der Patienten innerhalb der ersten fünf Wochen (Tab. 20)

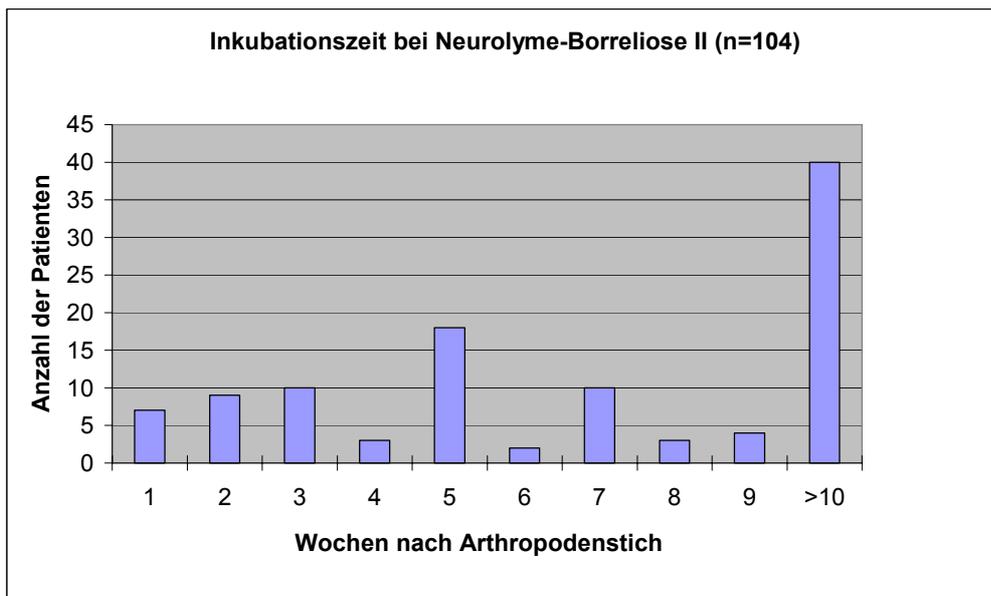


Tab.20: Inkubationszeit bei Erythema migrans (n=254)

Über die Hälfte (51%) der Patienten erkranken innerhalb von zwei Wochen, 37% (n=95) der Patienten bemerken die ersten Symptome innerhalb der ersten Woche. Fasst man die Inkubationszeiten  $\geq 10$  Wochen als Wert = 10 Wochen zusammen, ergibt sich eine durchschnittliche Inkubationszeit bei Erythema migrans von 3,7 Wochen. Eine Manifestation  $\geq 10$  Wochen nach Infektion liegt in 12% vor.

### **Inkubationszeit bei Neurolyme-Borreliose Stadium II**

Bei Neurolyme-Borreliose Stadium II zeichnet sich eine Infektionshäufung in der fünften Woche nach Zeckenstich ab, bis dahin erkranken 44% (n=47) der Patienten. Eine frühe Infektion innerhalb der ersten Woche ist ungewöhnlich. 36% (n=38) der Patienten erkranken  $\geq 10$  Wochen nach Zeckenstich (Tab. 21).

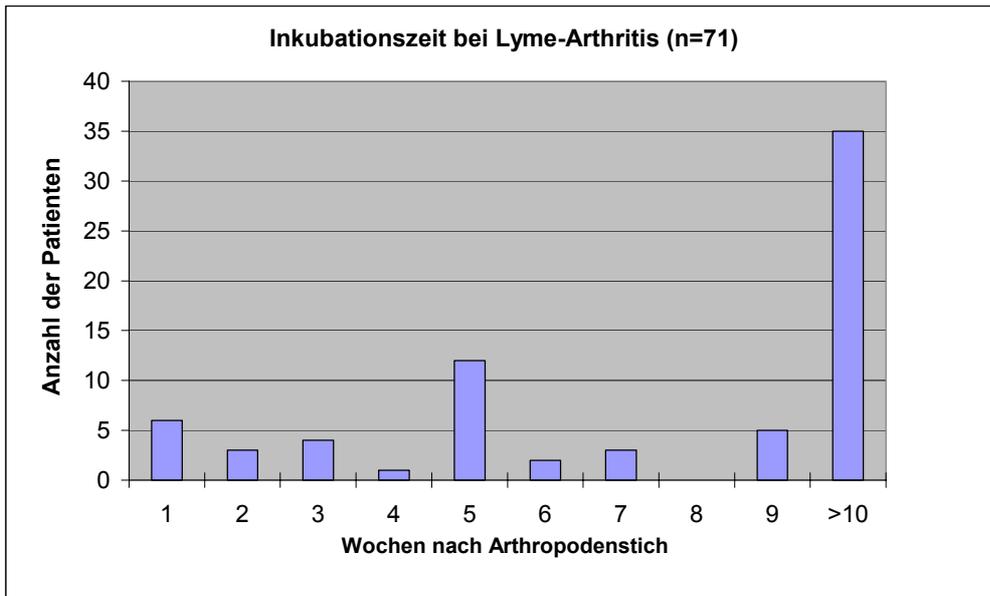


Tab.21: Inkubationszeit bei Neurolyme-Borreliose Stadium II (n=104)

Im Durchschnitt liegt die Inkubationszeit bei 6,6 Wochen.

### Inkubationszeit bei Lyme-Arthritis

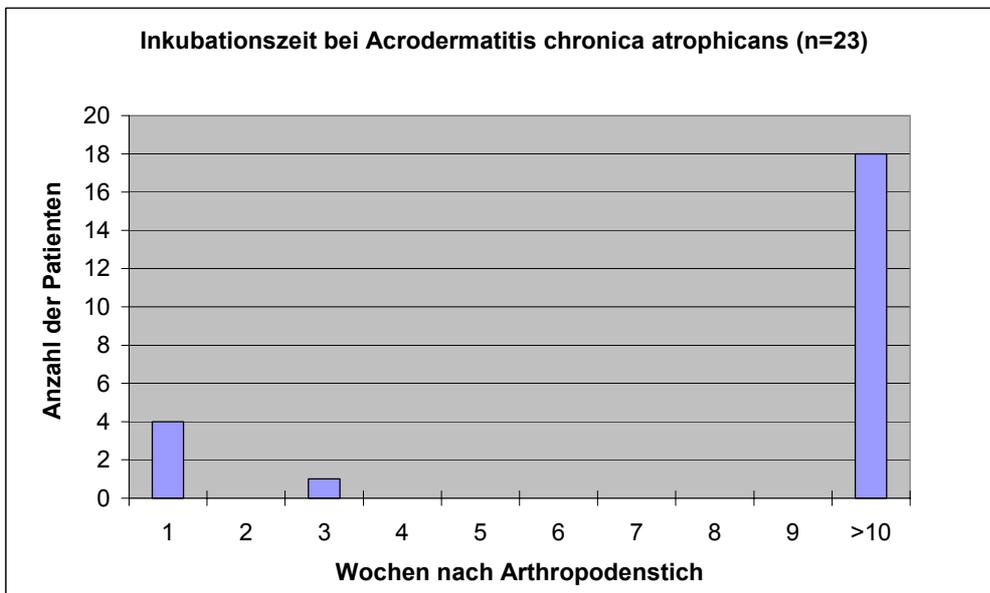
Noch ausgeprägter verschiebt sich die Inkubationszeit bei Lyme-Arthritis, sie liegt im Durchschnitt bei 7,3 Wochen. 37% (n=26) der Patienten erkranken innerhalb von fünf Wochen, 49% (n=35) in mehr als zehn Wochen (Tab. 22).



Tab.22: Inkubationszeit bei Lyme-Arthritis (n=71)

### Inkubationszeit bei Acrodermatitis chronica atrophicans

5 von 23 Patienten gaben ein bis drei Wochen vor Erkrankung einen Zeckenstich an. Hier ist eine Reinfektion oder ein zeitliches Zusammentreffen von Arthropodenstich und Acrodermatitis chronica atrophicans ohne Kausalität zu diskutieren. Bei allen anderen Patienten (n=18, d.h. bei 78%) liegt die Inkubationszeit >10 Wochen (Tab. 23).



Tab.23: Inkubationszeit bei Acrodermatitis chronica atrophicans

Die durchschnittliche Inkubationszeit nach Zeckenstich errechnet sich wie folgt (Tab. 24):

	<b>Erythema migrans</b>	<b>Neurolyme- Borreliose II</b>	<b>Lyme-Arthritis</b>	<b>Acrodermatitis chron. atrophicans</b>
<b>Wochen</b>	3,7	6,6	7,3	8,1

Tab.24: Durchschnittliche Inkubationszeit in Wochen

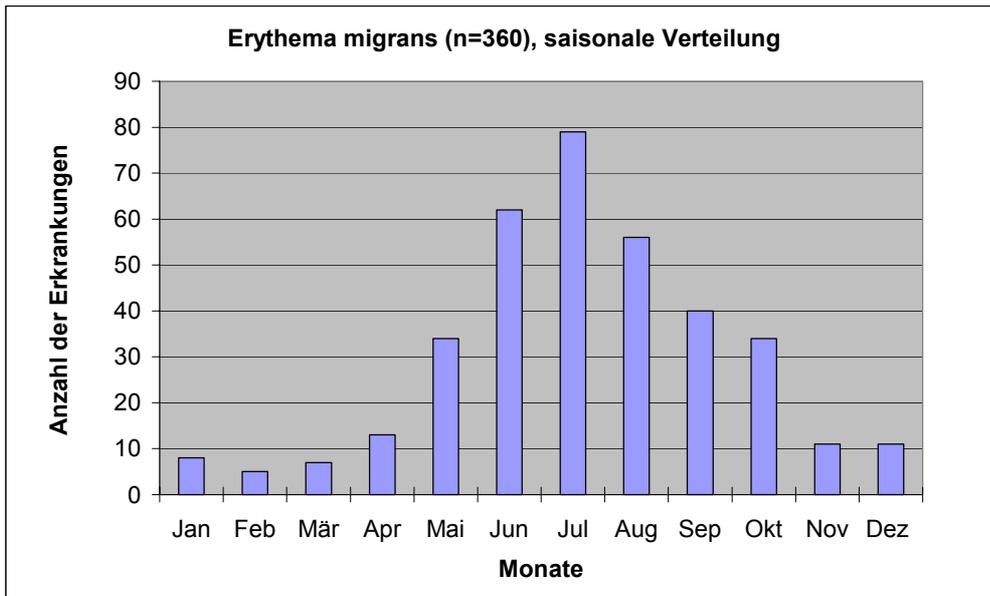
Bei den weiteren Manifestationen wie Borrelien-Lymphozytom, Lyme-Karditis und Neurolyme-Borreliose Stadium III sind keine sinnvollen Auswertungen zur Inkubationszeit möglich, da nur in Ausnahmefällen Zeitpunkt des Zeckenbisses bekannt ist und daher keine Berechnung möglich ist.

#### **4.1.6. Saisonales Auftreten der Manifestationen**

Alle Erkrankungsfälle (Erst- bis Drittmanifestation) der häufigen Manifestationen, bei denen der Erkrankungsbeginn bekannt ist, werden im jahreszeitlichen Auftreten dargestellt.

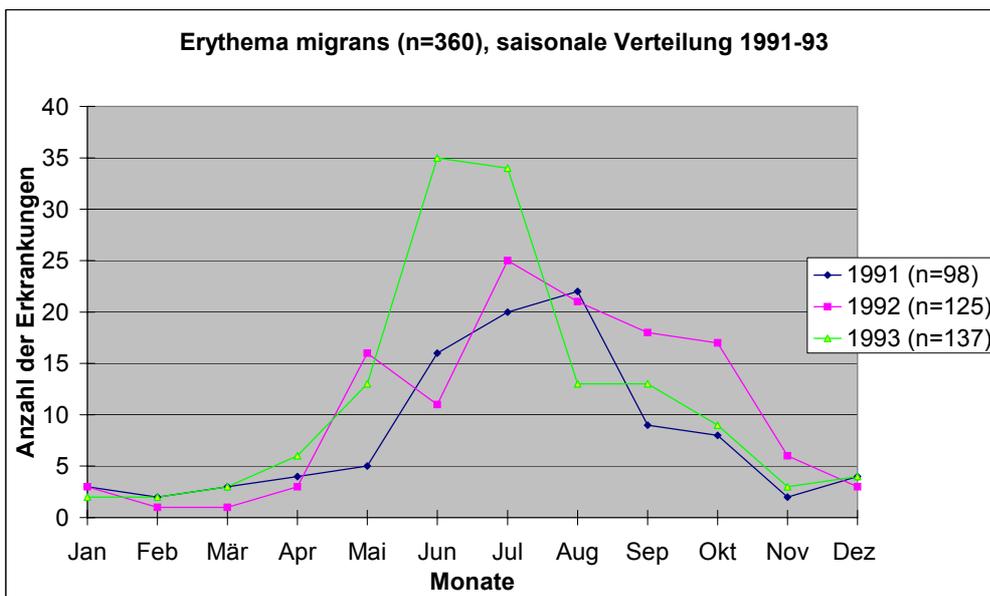
##### **Saisonales Auftreten des Erythema migrans**

Bei 360 Patienten lässt sich der Erkrankungsbeginn des Erythema migrans festhalten. Es fällt eine klare Erkrankungshäufung im Früh- und Hochsommer auf, Infektionen im Winter sind die Ausnahme (Tab. 25).



Tab.25: Erkrankungsbeginn Erythema migrans (n=360), saisonale Verteilung in den Jahren 1991-93

75% (n=271) der Patienten erkranken zwischen Mai und September. Das Maximum wird im Juli erreicht. Im Januar und Februar treten nur Einzelfälle auf.

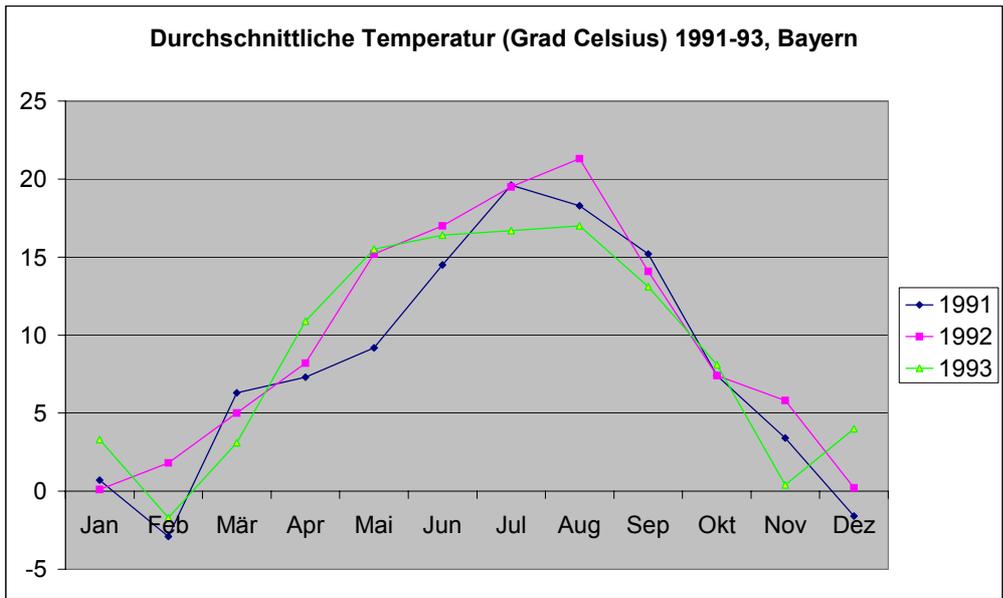


Tab.26: Erkrankungsbeginn Erythema migrans (n=360), aufgeteilt nach den Jahren 1991-93

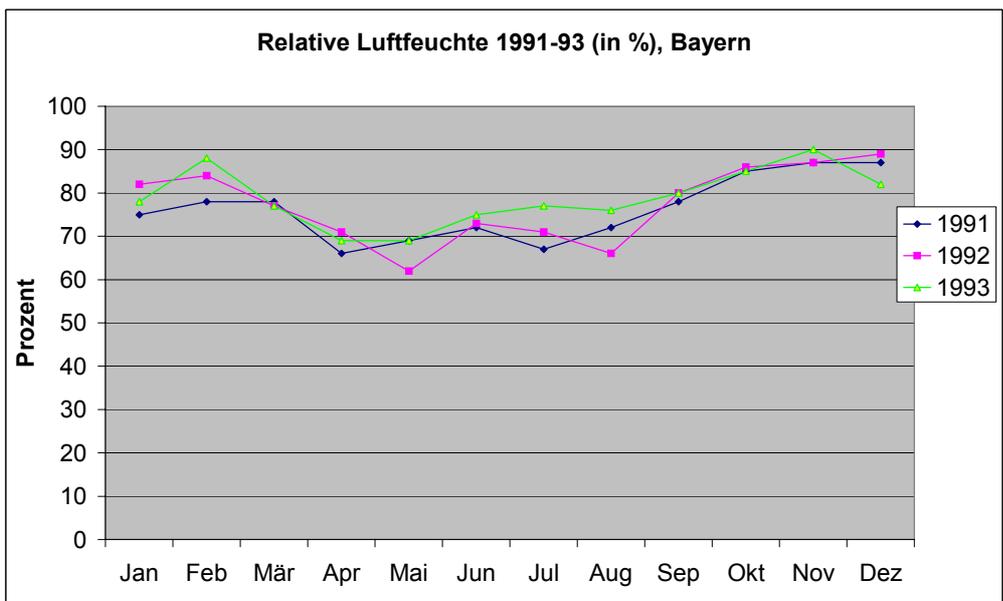
Die typische Verteilung um die Jahresmitte lässt sich in allen Untersuchungsjahren nachvollziehen (Tab. 26). In Hinblick auf die unterschiedliche Verteilung in den Studienjahren werden die Wetterbedingungen dargestellt (Tab. 27-29). Wegen des engen Inkubationsfenster wird die Zuordnung der Erythema migrans-Fälle zu den Wetterverhältnissen untersucht.

Auffällig ist 1991 ein spätes Auftreten der maximalen Erkrankungshäufigkeit im August i.

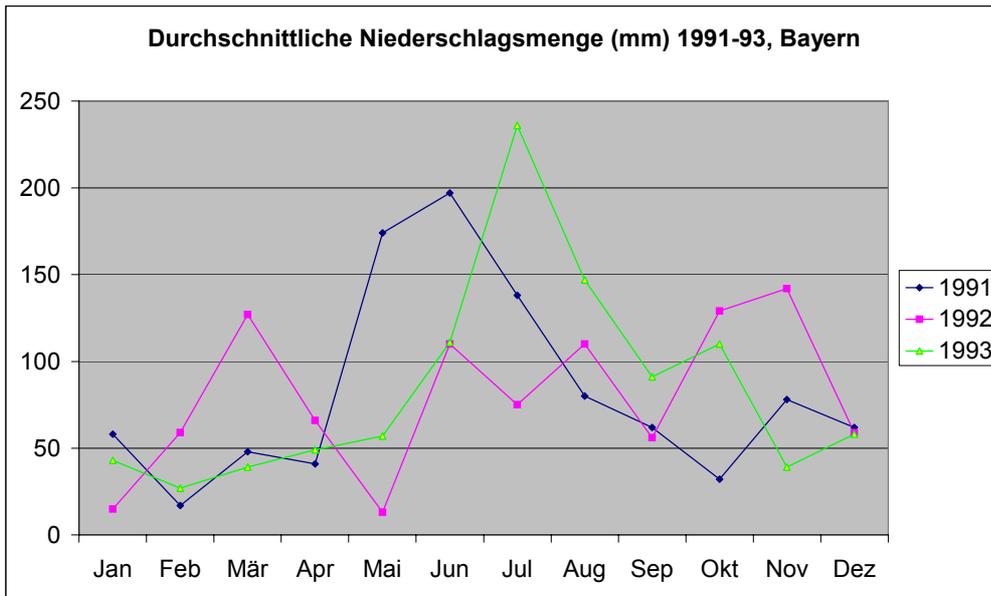
Vgl. zu den folgenden Jahren. Die Gesamtzahl der Patienten mit Erythema migrans ist 1991 mit  $n=98$  am niedrigsten (1992:  $n=125$ , 1993:  $n=137$ ). 1991 war das Frühjahr relativ kühl mit durchschnittlich  $< 10^{\circ}\text{C}$  bis einschließlich Mai. Die relative Luftfeuchte lag im Frühling und Sommer durchgehend unter 80%. Es ist eine verminderte Zeckenaktivität bis zum Juni anzunehmen, da die Zecken als optimale Überlebensbedingungen eine Temperatur  $>10^{\circ}\text{C}$  und eine Luftfeuchte  $>80\%$  benötigen (Gern et al., 1993; Kahl, 1989). 1993 liegt die maximale Erkrankungshäufigkeit deutlich früher bereits im Juni. In diesem Jahr war es im Frühjahr wärmer mit einer durchschnittlichen Temperatur  $>10^{\circ}\text{C}$  ab April (Tab. 27). Die relative Luftfeuchte lag am Jahresanfang höher als in den Vorjahren (Tab. 28). Die durchschnittliche Niederschlagsmenge im Frühjahr 1993 war niedrig, d.h. es war warm und trocken mit hoher Luftfeuchte (Tab. 29). Die Angaben der Luftfeuchte beziehen sich auf das Makroklima, die Zeckenaktivität ist v.a. vom Mikroklima abhängig.



Tab.27: Monatliche durchschnittliche Temperatur (in Grad Celsius) in Bayern in den Jahren 1991-93



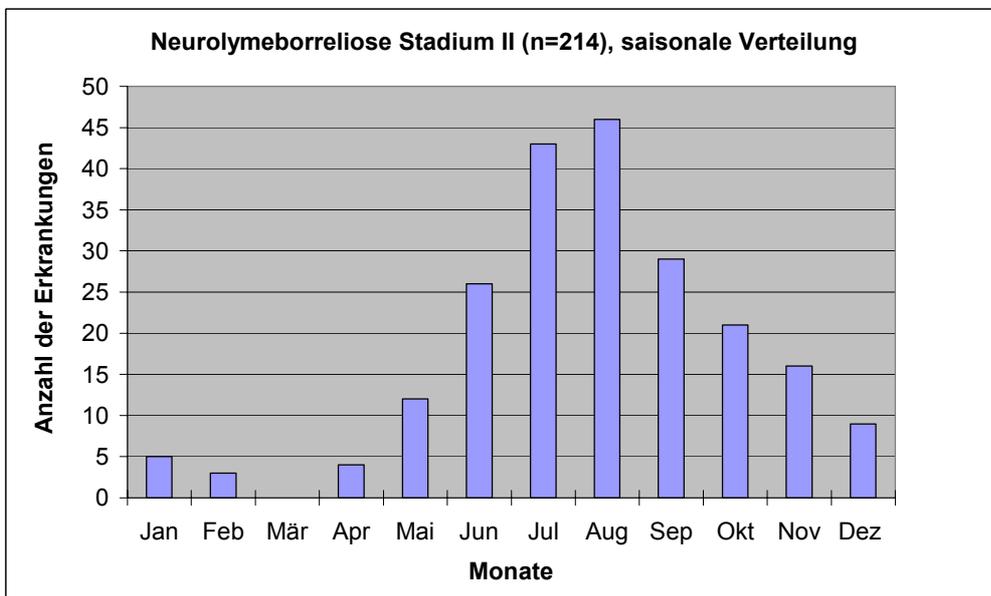
Tab.28: Relative Luftfeuchte (in %) in Bayern in den Jahren 1991-93



Tab.29: Monatliche durchschnittliche Niederschlagsmenge (in mm) in Bayern in den Jahren 1991-93

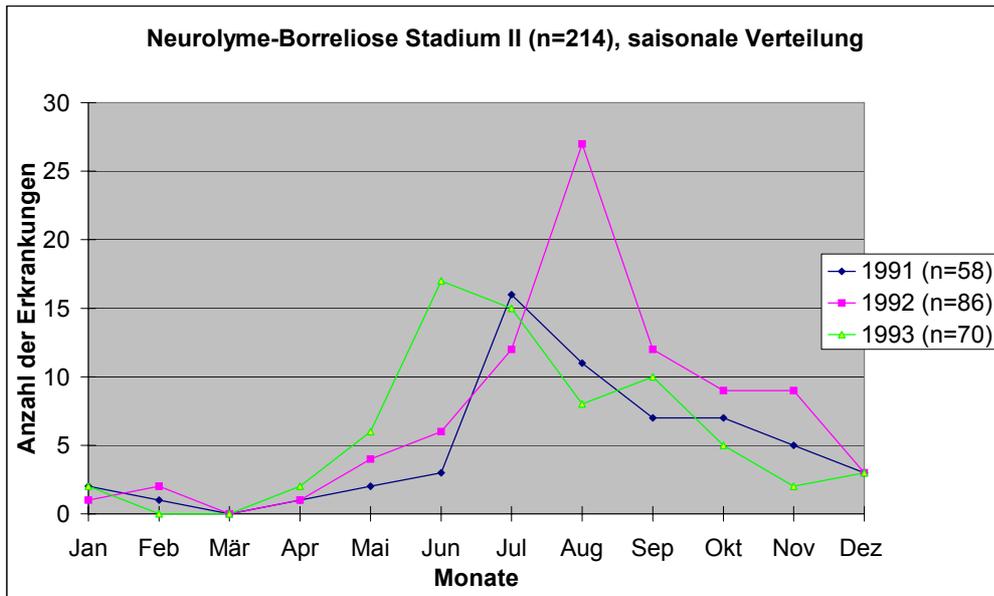
### Saisonales Auftreten der Neurolyme-Borreliose Stadium II

Ein ähnliches Bild ergibt sich für die Neurolyme-Borreliose Stadium II (Tab. 30). Die Erkrankungsspitze ist Richtung Hochsommer verschoben und wird im August erreicht. 73% (n=156) der Erkrankungen beginnen im Mai bis September.



Tab.30: Erkrankungsbeginn Neurolyme-Borreliose Stadium II (n=214), saisonale Verteilung in den Jahren 1991-93

Auch hier entspricht die Verteilung in den einzelnen Untersuchungsjahren der Gesamtverteilung (Tab. 31).

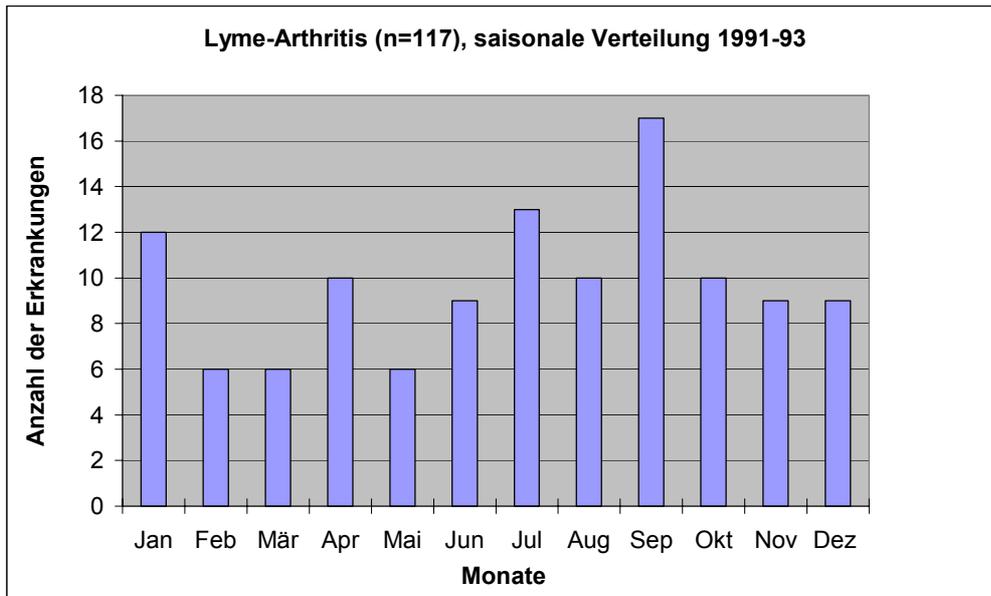


Tab.31: Erkrankungsbeginn Neurolyme-Borreliose Stadium II (n=214), aufgeteilt nach den Jahren 1991-93

Die maximale Erkrankungshäufigkeit wird wie bei Erythema migrans (s. 4.1.6.1.) 1993 früher erreicht wie in den beiden anderen Untersuchungsjahren. 1991 erkrankten weniger Patienten an Neurolyme-Borreliose Stadium II (n=58) als in den anderen Jahren (1992: n=86, 1993: n=70), das Maximum liegt im Juli. Die Jahresverteilung ähnelt somit der Verteilung für Erythema migrans mit der Ausnahme, dass bei Neurolyme-Borreliose Stadium II das Erkrankungsmaximum 1992 am spätesten erreicht wird.

### Saisonales Auftreten der Lyme-Arthritis

Ganz anders sieht das saisonale Verteilungsbild der Lyme-Arthritis aus (Tab. 32).

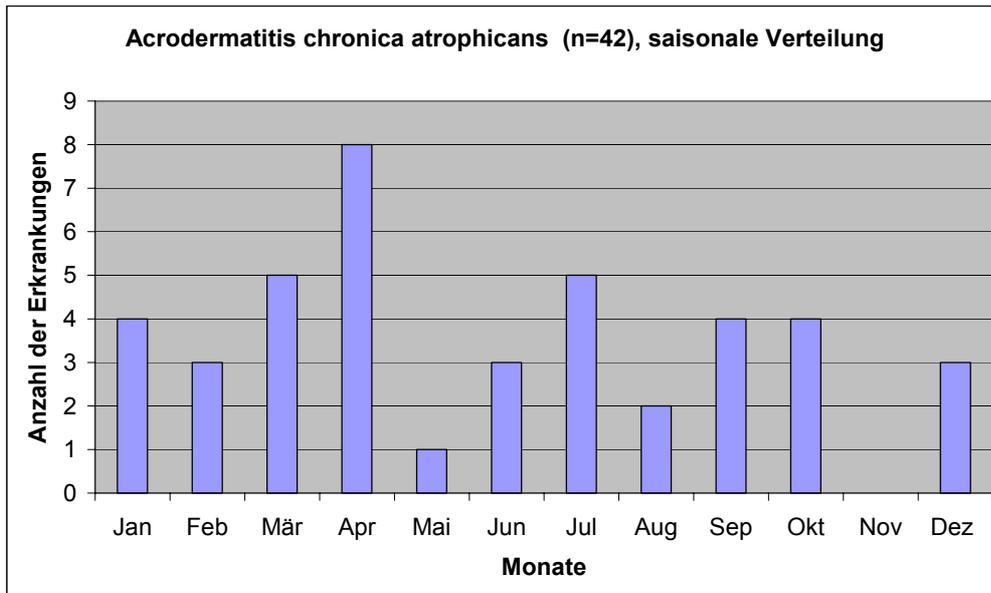


Tab.32: Erkrankungsbeginn Lyme-Arthritis (n=117), saisonale Verteilung in den Jahren 1991-93

In den Monaten Mai bis September manifestiert sich die Lyme-Arthritis bei 47% (n=55) der Patienten. Im Unterschied zum Erythema migrans und zur Neurolyme-Borreliose Stadium II wird diese Manifestation der Lyme-Borreliose auch regelmäßig im Winter diagnostiziert. Eine saisonale Häufung ist allenfalls angedeutet mit Betonung des Spätsommers (September) zu erkennen.

### **Saisonale Verteilung der Acrodermatitis chronica atrophicans**

Noch eindrücklicher verschiebt sich die saisonale Häufung der Diagnosestellung der Spätmanifestation Acrodermatitis chronica atrophicans (Tab. 33).



Tab.33: Erkrankungsbeginn Acrodermatitis chronica atrophicans (n=42), saisonale Verteilung in den Jahren 1991-93

Die jahreszeitliche Häufung in den Sommermonaten fehlt vollständig. Gehäufte Erkrankungen, soweit eine Aussage bei den niedrigen Fallzahlen sinnvoll ist, treten im März/April (n=13) auf.

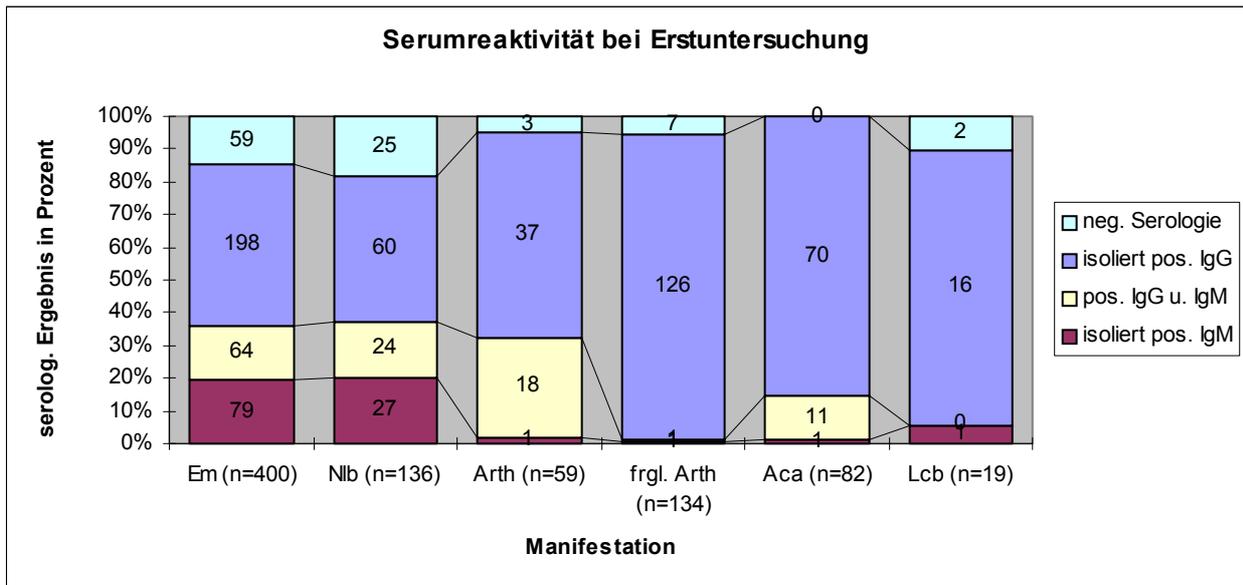
## 4.2. Serologie

### 4.2.1. Serologische Ergebnisse bei Erstuntersuchung

#### Serumreaktivität bei Erstuntersuchung

Untersucht wird die Serumreaktivität bei Ersteinsendung, die Unterteilung erfolgt in Patienten, die isoliert positiv IgG, isoliert positiv IgM und gemeinsam positiv IgG und IgM haben. Manifestationen, die in weniger als fünf Fällen auftreten, werden nicht in die Tabelle aufgenommen (Lyme-Karditis, Lymphadenitis).

Die serologischen Ergebnisse basieren auf dem Immunfluoreszenztest als Bestätigungstest, wie in 3.3. beschrieben. Es ist zu betonen, dass der Immunfluoreszenztest die in der MiQ 12 LB geforderte Spezifität von mindestens 95% (Wilske et al.; 2000) erfüllt. 69% aller Serumproben bei Erstuntersuchung zeigen einen isoliert erhöhten IgG-Wert, 13% einen isoliert erhöhten IgM-Wert, 14% der Serumproben waren positiv für IgG und IgM. Insgesamt ergaben sich in unserem Studienkollektiv bei der Erstuntersuchung in 88% positive serologische Ergebnisse.



Tab.34: Serumreaktivität bei Erstuntersuchung, aufgeteilt nach den Manifestationsformen (Em=Erythema migrans, Nlb=Neurolyme-Borreliose Stadium II, Arth=Lyme-Arthritis, frgl. Arth=fragliche Lyme-Arthritis, Aca=Acrodermatitis chronica atrophicans, Lcb=Lymphozytoma cutis benigna)

Bei 35% der Patienten mit Erythema migrans und 38% bei Neurolyme-Borreliose Stadium II ist IgM bei Erstuntersuchung reaktiv. Im Vergleich zu den Spätmanifestationen ist ein deutlich höherer Anteil von Serumproben festzustellen, der isoliert erhöhte IgM-Werte zeigt. IgG ist bei Erythema migrans in 65%, bei Neurolyme-Borreliose Stadium II in 63% bei Erstuntersuchung erhöht messbar (Tab. 34).

Bei den Frühmanifestationen liegt der Anteil der seropositiven Proben insgesamt (IgM u./o. IgG) bei > 80%, mit im Vergleich zu den Spätmanifestationen höherem IgM-Anteil. Bei den Spätmanifestationen ist die Serologie in nahezu 100% positiv. Bezogen auf die Lyme-Arthritis gilt die Serumreaktivität in vorliegender Studie als Einschlusskriterium und kann somit nicht als Ergebnis gewertet werden kann. Ein Patienten mit Acrodermatitis chronica atrophicans hatte isoliert erhöhtes IgM ohne IgG-Immunantwort. Ähnlich sieht die Immunantwort bei Borrelien-Lymphozytom aus. Der Großteil der Patienten hat erhöhtes IgG, isoliert erhöhtes IgM ist nur bei einem Patienten messbar.

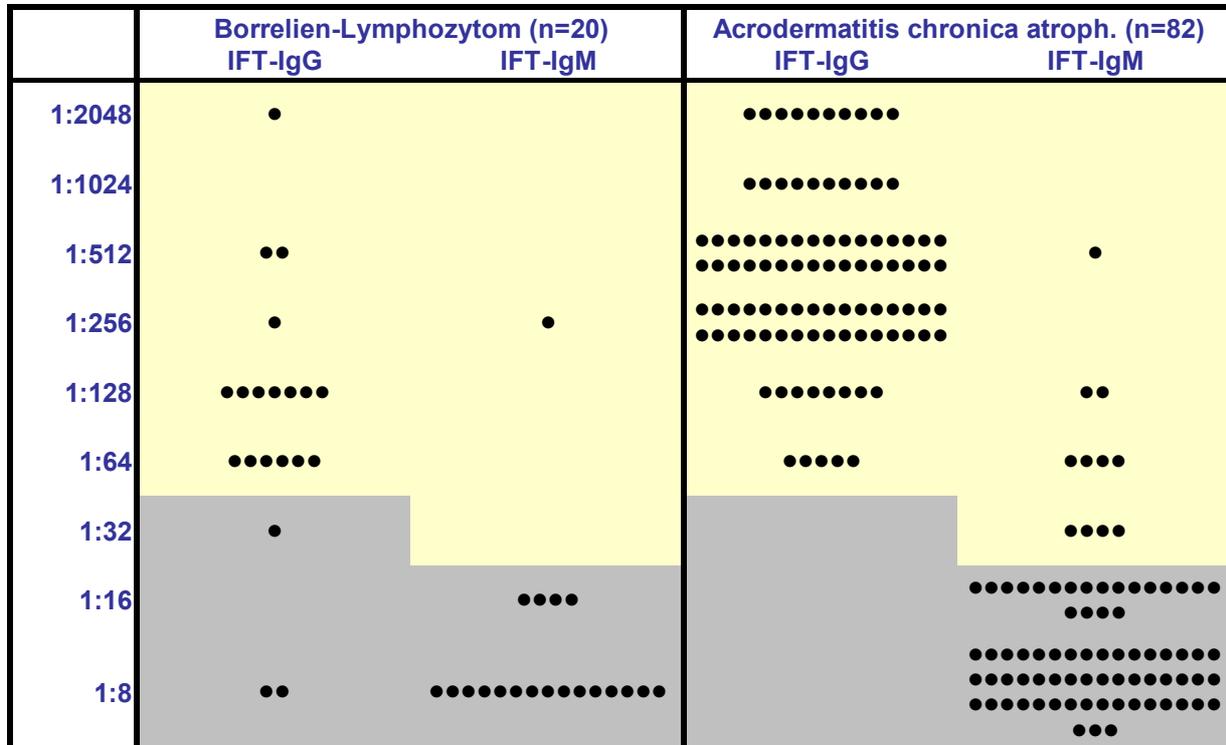
Der IgM-Anteil bei Acrodermatitis chronica atrophicans und Lyme-Arthritis ist v.a. zusammen mit IgG erhöht messbar, bei Acrodermatitis chronica atrophicans in 13%, bei Lyme-Arthritis in 32% der Serumproben. Isoliert erhöhtes IgM fanden wir nur in 2% der Patienten mit Lyme-Arthritis und bei einem Patienten mit Acrodermatitis chronica atrophicans.

**Serumtitерwerte für IgG und IgM bei Erstuntersuchung**

Zur Veranschaulichung der Serumtitерverteilungen für IgG- und IgM-Erstuntersuchung wurden für die einzelnen Manifestationen, von denen mindestens 20 Patienten betroffen sind, folgende Punktediagramme erarbeitet (Tab. 35-37):



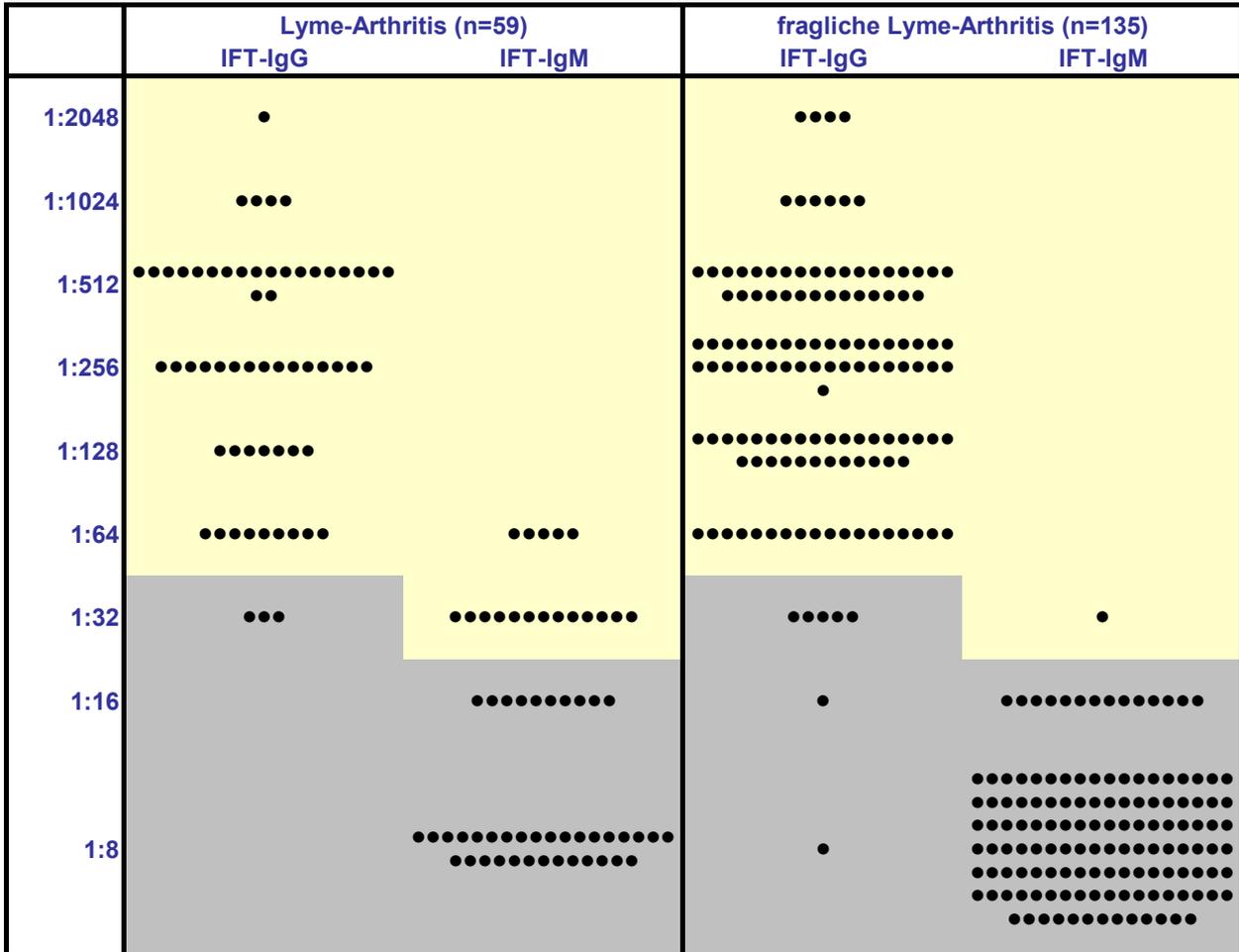
IgM ist bei ca. einem Drittel der Proben erhöht nachweisbar, die positiven Werte liegen v.a. im niedrigen Messbereich von 1:32 bis 1:64.



Tab.36: Serumentiterwerte bei Ersteinweisung, IgG und IgM bei Borrelien-Lymphozytom (n=20) und Acrodermatitis chronica atrophicans (n=82). Der positive Messbereich ist gelb hinterlegt.

Bei der Acrodermatitis chronica atrophicans verschiebt sich die IgG-Titerverteilung nach oben, Werte  $\geq 1:256$  sind die Regel (Tab. 36). Alle Patienten haben eine IgG-Immunantwort entwickelt. IgM ist selten erhöht messbar.

Nur ein Patient mit Borrelien-Lymphozytom hat erhöhtes IgM, 85% der Proben sind positiv für IgG, v.a. im niedrigen Messbereich.



Tab.37: Seruntiterwerte bei Ersteinsendung, IgG und IgM bei Lyme-Arthritis (n=59) und fraglicher Lyme-Arthritis (n=135). Der positive Messbereich ist gelb hinterlegt.

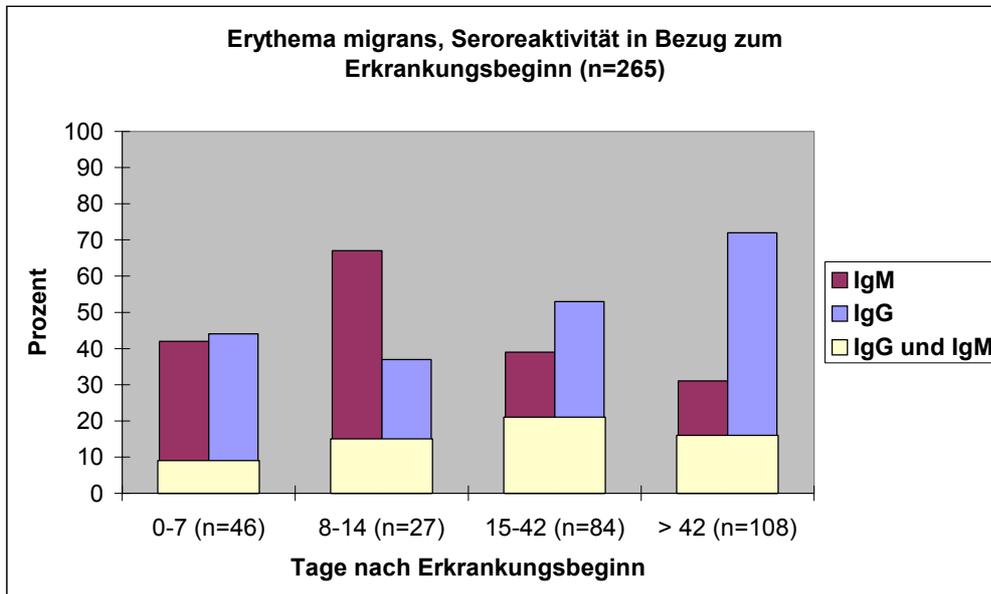
Das Verteilungsmuster der Serumwerte bei Lyme-Arthritis den Großteil der positiven IgG-Werte im Bereich 1:256 bis 1:512. IgM wird im unteren Messbereich von 1:32 bis 1:64 bei einem Drittel der Patienten gemessen.

Die Serumergebnisse bei Lyme-Arthritis werden den Serumwerten bei fraglicher Lyme-Arthritis (siehe unter Einschlusskriterien, 3.2.) gegenübergestellt (Tab. 37). Positive IgM-Werte werden bis auf einen Fall nur bei gesicherter Lyme-Arthritis gemessen. Bezüglich der IgG-Werte ergibt sich ein nahezu identisches Verteilungsmuster.

**Serumreaktivität bezogen auf Erkrankungsbeginn bei Erythema migrans und Neurolyme-Borreliose Stadium II**

Im Rahmen der Studie sind keine standardisierten Zeitpunkte für serologische Untersuchungen festgelegt worden. Um den in Hinblick auf den Krankheitsverlauf unterschiedlichen laborchemischen Untersuchungsergebnissen Rechnung zu tragen, wird die Zeitdifferenz zwischen Datum bei Erstuntersuchung und Datum bei Erkrankungsbeginn errechnet.

In die Auswertung einbezogen werden Patienten mit Erythema migrans und Neurolyme-Borreliose Stadium II als Erstmanifestation, bei denen genaue Zeitangaben zum Beginn der Symptome vorliegen.



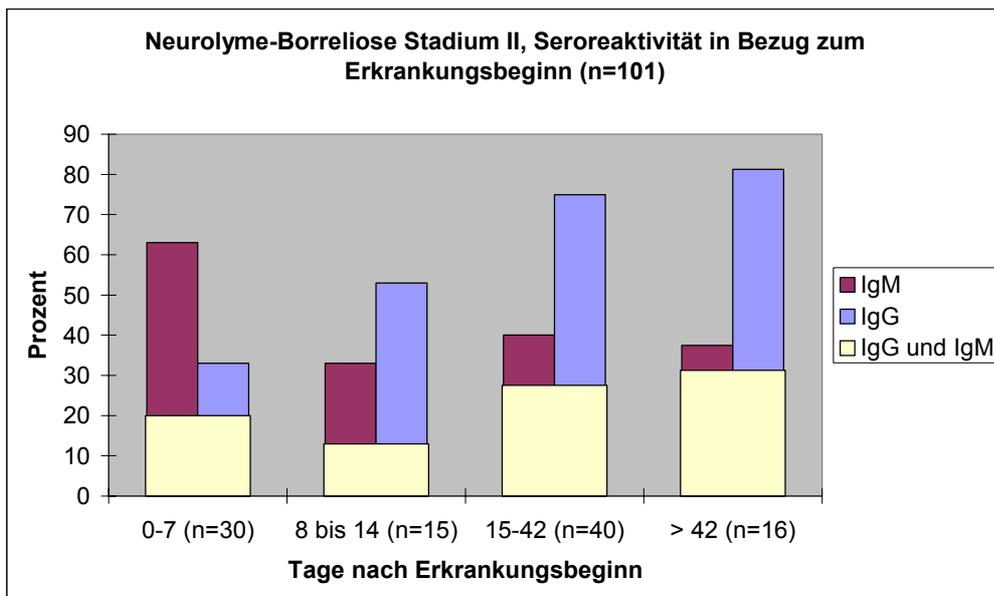
Tab.38: Erythema migrans, positive Seroreaktivität (n=265) in zeitlichem Bezug zum Erkrankungsbeginn in Tagen

Bei Patienten mit Erythema migrans nimmt die IgG-Antikörperbildung im Krankheitsverlauf stetig zu, > 6 Wochen nach Erkrankungsbeginn entwickeln 72% der Patienten von anfänglich 42% eine IgG-Immunantwort (Tab. 38).

Die IgM-Antikörpertiter nehmen im Krankheitsverlauf anfänglich zu, von 42% reaktiven Proben am Krankheitsbeginn steigt der Anteil der positiven Immunantwort auf ein Maximum im Verlauf der zweiten Erkrankungswoche von 67%, um dann auf einen Anteil von 31% abzufallen. Es stellt sich somit ein kurvenförmiger Verlauf der IgM-Antikörperbildung dar (Tab. 38).

Bei Erkrankungsbeginn waren 77% der Patienten seropositiv (IgM u./o. IgG), im Verlauf sind es 87%.

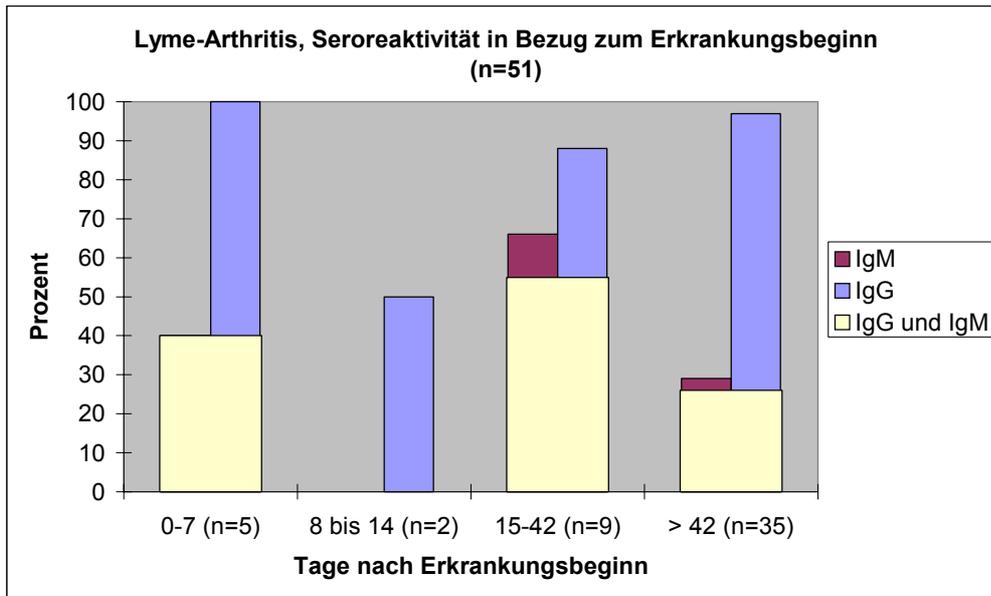
Bei der Neurolyme-Borreliose Stadium II ist der maximale Anteil der reaktiven IgM-Antikörper in der ersten Woche nach Erkrankungsbeginn mit 63% der untersuchten Proben erreicht, im Verlauf nimmt der Anteil ab. Nach sechs Wochen sind 37% der Proben mit erhöhtem IgM messbar, zumeist zusammen mit IgG-Antikörpern (Tab. 39). Isoliert erhöhtes IgM nimmt von 43% in der ersten Woche auf 6% nach sechs Wochen ab.



Tab.39: Neurolyme-Borreliose Stadium II, positive Seroreaktivität (n=101) in zeitlichem Bezug zum Erkrankungsbeginn in Tagen

IgG ist anfänglich bei 33% der Serumproben erhöht messbar, im Verlauf bei über 80%. Es zeigt sich eine kontinuierliche Zunahme ähnlich wie bei Erythema migrans.

Bei Krankheitsbeginn waren 76% der Patienten mit Neurolyme-Borreliose Stadium II seropositiv, im Krankheitsverlauf stieg der Anteil auf 87%.



Tab.40: Lyme-Arthritis, positive Serumreaktivität (n=51) in zeitlichem Bezug zum Erkrankungsbeginn in Tagen

Die Darstellung der Serumreaktivität bei den Spätmanifestationen in Bezug auf den Krankheitsverlauf hat keine mit den Frühmanifestationen vergleichbare Aussagekraft, da die deutliche Mehrheit der Patienten erst zu einem späteren Erkrankungszeitpunkt serologisch untersucht wurde. Es fällt auf, dass bei den Patienten mit Lyme-Arthritis zu allen Erkrankungszeitpunkten ein deutlicher Anteil der Patienten erhöhte IgG- oder IgG/und IgM-Werte aufweist (Tab. 40), was durch die Einschlusskriterien (s. 3.2.) mitbedingt sein kann. Alle Patienten sind im Krankheitsverlauf seropositiv. Isoliert erhöhtes IgM ist die Ausnahme. Es lässt sich keine zeitliche Korrelation zwischen der Bildung von IgM-Antikörpern und dem Krankheitsverlauf der Patienten mit Spätmanifestationen nachweisen.

Bei den anderen Manifestationsformen (Borrelien-Lymphozytom, Lyme-Karditis) werden wegen geringer Fallzahlen keine Titerverläufe dargestellt.

#### 4.2.2. Serologische Titerverläufe bei antibiotikatherapierten Patienten

Bei 648 Patienten des Studienkollektives sind Angaben zu einer erfolgten Antibiotika-Therapie erfasst worden (Tab. 41):

	Penicillin	Erythro- mycin	Tetrazy- klin	Cephalo- sporin	Gyrase- hemmer	Sulfona- mid	gesamt
<b>Em</b>	74	25	131	101	1	2	334
<b>NIb II</b>	6	2	2	113			123
<b>Arth</b>	8	1	11	17			37
<b>frgl. Arth</b>	18	4	31	29			82
<b>Aca</b>	7		20	17			44
<b>Lcb</b>	11	2	3	2			18

Tab.41: Anzahl der therapierten Patienten, aufgeschlüsselt nach Erstmanifestation und Antibiotikum („Em“=Erythema migrans, „NIb“=Neurolyme-Borreliose Stadium II, „Arth“=Lyme-Arthritis, „frgl. Arth“=fragliche Lyme-Arthritis, „Aca“=Acrodermatitis chronica atrophicans, „Lcb“=Lymphozytoma cutis benigna)

In der serologischen Auswertung werden die unterschiedlichen antibiotischen Therapie-schemen zusammenfassend bearbeitet.

Es werden alle Patienten mit zwei oder mehr serologischen Ergebnissen zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten ausgewertet, bei denen Angaben zur Antibiotikatherapie mit zeitlicher Eingliederung erhoben werden konnten.

Die gemessenen Antikörpertiter werden in ein Zeitraster von Tagen vor und nach Therapie eingetragene, das sich aus der Differenz des serologischen Untersuchungsdatums und dem Zeitpunkt des Therapieendes errechnet. Es werden gesonderte Verlaufsdia-gramme für IgG und IgM erstellt, separat für die einzelnen Manifestationen. Der Erstunter-suchungszeitpunkt lag häufig vor Beginn der Therapie, Folgeuntersuchungen fanden in nicht vorgegeben Zeitabständen und in unterschiedlicher Häufigkeit statt.

#### IgG-Titerverlauf, bezogen auf das Therapieende

Von 130 Patienten mit Erythema migrans wurden insgesamt 466 Serumproben unter-sucht, von 50 Patienten mit Neurolyme-Borreliose Stadium II 160 Serumproben, von 14 Patienten mit Lyme-Arthritis 33 Serumproben.

Die IgG-Titerverläufe für Erythema migrans, Neurolyme-Borreliose Stadium II, Lyme-Arthritis und Acrodermatitis chronica atrophicans ergeben folgende Diagramme (Tab. 42-44):

Erythema migrans, Verlauf der IgG, bezogen auf das Therapieende													
	Tage vor Therapieende					Therapie- ende (n=18)	Tage nach Therapieende						
	>57d (n=12)	29-56d (n=35)	15-28d (n=78)	8-14d (n=83)	1-7d (n=27)		1-7d (n=40)	8-14d (n=29)	15-28d (n=27)	29-56d (n=36)	57-90d (n=27)	91-167d (n=19)	>168d (n=31)
1:2048		•	•					••					
1:1024			••••	•							••		
1:512	•	•••••	••••••••	••	••		••	•	•	•	••	•••	••••••
1:256		•••••	••••••	•••••••		••	••••	•••••	•	••••••	•••••••	•••	••••••••
1:128	••	••••	••••••••	••••••••	••	•••	•••••	•••	•••••	•••••	••	••	••••
1:64	•••	••••••••	••••••••	••••••••	••••••••	•••	••••••••	•••	•••••••	••••••••	•	••••	••••••
1:32	•	••	••••••••	••••••••	•••••	•	••	•	••••••	•••••	•••••	•••	•••••
1:16	••	•••	••••••••	••••••••	•••	••	••••••••	•••••	•	••	••	••	•
1:8	•••	••••••	••••••••	••••••••	•••••	•••••••	••••••••	••••••••	•••••	••••••	•••••	••	•

Tab.42: Erythema migrans, zeitlicher Verlauf der IgG-Antikörper, bezogen auf das Therapieende. Angabe der Antikörper mit Titerhöhe, gemessen im IFT. Der positive Messbereich ist gelb hinterlegt.

Neurolyme-Borreliose Stadium II, Verlauf der IgG, bezogen auf das Therapieende													
	Tage vor Therapieende					Therapie- ende (n=7)	Tage nach Therapieende						
	>57d (n=4)	29-56d (n=10)	15-28d (n=35)	8-14d (n=55)	1-7d (n=13)		1-7d (n=16)	8-14d (n=3)	15-28d (n=5)	29-56d (n=1)	57-90d (n=4)	91-167d (n=2)	>168d (n=5)
1:2048			•				•						
1:1024			•	••									
1:512			•••	•••••		•		•	••				
1:256		•	•••	•••••	•••	••			•		•		
1:128	••	••	•••••	••••••	••	•	••••	•			•		•
1:64		•••	•••••	••••••• •••••••	••	•	•••••	•	••		••	••	••
1:32	•	••	•••••••	•••••••	•••	••	••		•				
1:16		•	•••	•••••	•		•						••
1:8	•	•	•••••••	••••••• •	••		•••						

Tab.43: Neurolyme-Borreliose, zeitlicher Verlauf der IgG-Antikörper, bezogen auf das Therapieende. Angabe der Antikörper mit Titerhöhe, gemessen im IFT. Der positive Messbereich ist gelb hinterlegt.

Lyme-Arthritis, Titerverlauf der IgG, bezogen auf das Therapieende													
	Tage vor Therapieende					Therapie- ende (n=1)	Tage nach Therapieende						
	>57d (n=2)	29-56d (n=2)	15-28d (n=6)	8-14d (n=3)	1-7d (n=3)		1-7d (n=1)	8-14d (n=1)	15-28d (n=2)	29-56d (n=3)	57-90d (n=2)	91-167d (n=3)	>168d (n=4)
1:2048													
1:1024												••	
1:512	•		••••	••		•		•	•	•••	•	•	•
1:256	•	•		•	••				•		•		•••
1:128		•	•		•								
1:64													
1:32			•				•						
1:16													
1:8													

Tab.44: Lyme-Arthritis, zeitlicher Verlauf der IgG-Antikörper, bezogen auf das Therapieende. Angabe der Antikörper mit Titerhöhe, gemessen im IFT. Der positive Messbereich ist gelb hinterlegt.

Bei allen Manifestationen fällt auf, dass sich der IgG-Titer nach abgeschlossener Therapie, betrachtet man die Relation positivem zu negativem serologischen Ergebnis, nicht verändert. Zur Verdeutlichung wird der prozentuale Anteil berechnet, der jeweils von der Gesamtprobenanzahl vor bzw. nach Therapieende im positiven Messbereich liegt (Tab. 44).

	Zahl der Serumproben	positives IgG Vor Therapieende	positives IgG Nach Therapieende
<b>Erythema migrans</b>	462	60%	57%
<b>Neurolyme-Borreliose II</b>	160	56%	75%
<b>Lyme-Arthritis</b>	33	94%	94%
<b>Acrodermatitis chronica atrophicans</b>	46	100%	100%

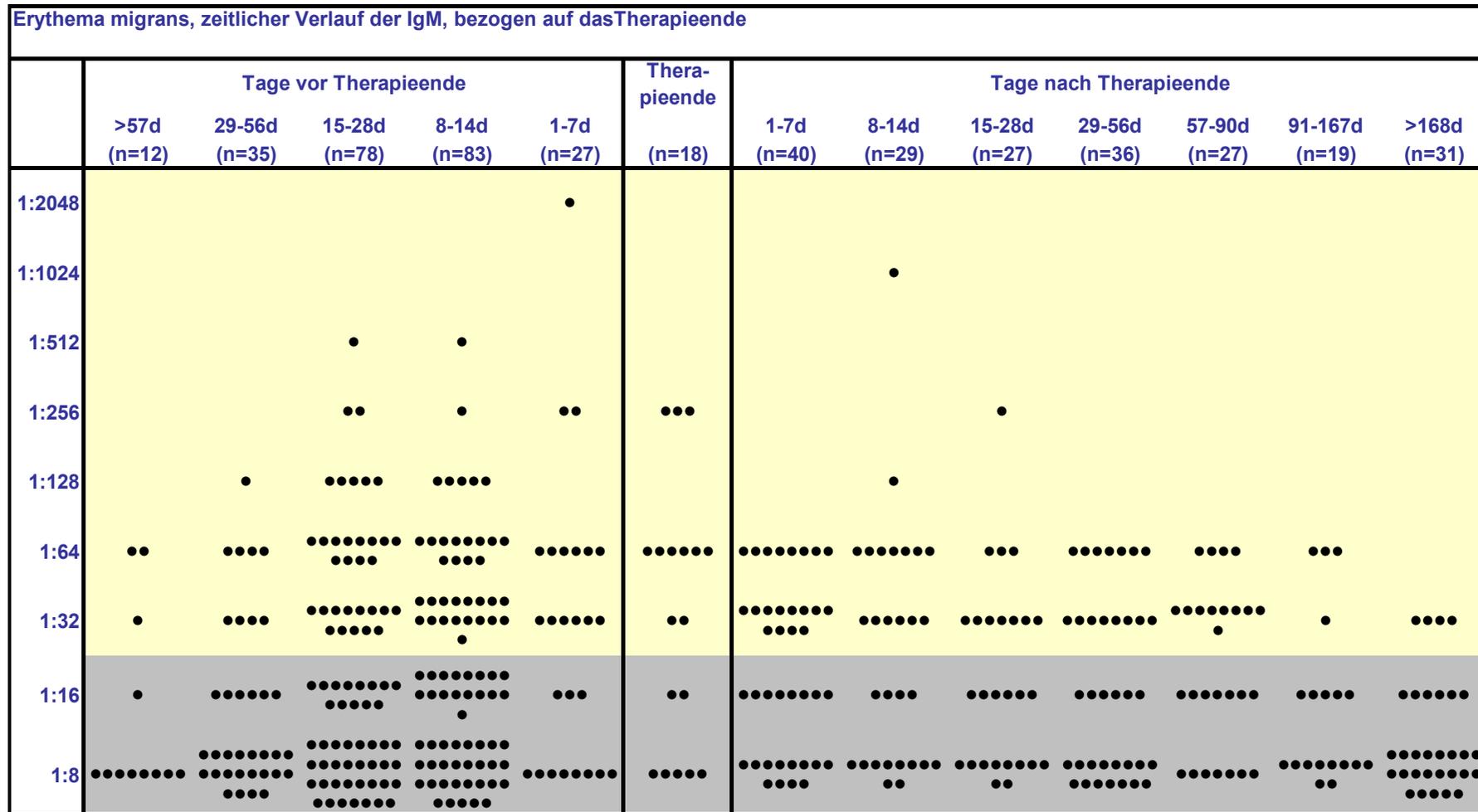
Tab.45: Positiver IgG-Titer, errechnet in Prozent von der Gesamtzahl der Serumproben vor und nach Therapieende

Bei Erythema migrans bleibt der prozentual positive Anteil der Serumproben vor und nach Therapieende gleich, die Höhe der IgG-Titerwerte bleibt in etwa konstant.

Bei Patienten mit Neurolyme-Borreliose Stadium II steigt der Anteil von IgG-positiven im Verlauf, Titerwerte im hohen Messbereich werden im Verlauf über vier Wochen nach Therapieende bei den wenigen noch erfassten Serumproben nicht gemessen. Bei den Spätmanifestationen ist kontinuierlich ein nahezu oder vollständig positiver IgG-Titer häufig mit Werten im höheren Messbereich zu verzeichnen.

### **IgM-Titerverlauf, bezogen auf das Therapieende**

Entsprechende Diagramme werden für den IgM-Titerverlauf in zeitlichen Bezug zum Therapieende erstellt. Die Verteilung der Antikörpertiterhöhe ist in den folgenden Darstellungen zu ersehen (Tab. 45-47):



Tab.46: Erythema migrans, zeitlicher Verlauf der IgM-Antikörper, bezogen auf das Therapieende. Angabe der Antikörper mit Titerhöhe, gemessen im IFT. Der positive Messbereich ist gelb hinterlegt.

Neuro-Lymeborreliose Stadium II, zeitlicher Verlauf der IgM, bezogen auf das Therapieende													
	Tage vor Therapieende					Therapie- ende (n=7)	Tage nach Therapieende						
	>57d (n=4)	29-56d (n=10)	15-28d (n=35)	8-14d (n=55)	1-7d (n=13)		1-7d (n=16)	8-14d (n=3)	15-28d (n=5)	29-56d (n=1)	57-90d (n=4)	91-167d (n=2)	>168d (n=5)
1:2048													
1:1024													
1:512													
1:256													
1:128			•	••	•	•							
1:64		•	••••	••••••••	•		••••				•		
1:32	•	•••	••••••••	••••••••	•	••	•••	•					
1:16		•••	••••••••	••••	•••••	••	••••	•	•		•		
1:8	•••	•••	••••••••	••••••••	•••••	••	••••	•	••••	•	••	••	•••••

Tab.47: Neurolyme-Borreliose Stadium II, zeitlicher Verlauf der IgM-Antikörper, bezogen auf das Therapieende. Angabe der Antikörper mit Titerhöhe, gemessen im IFT. Der positive Messbereich ist gelb hinterlegt.

Lyme-Arthritis, Titerverlauf der IgM, bezogen auf das Therapieende													
	Tage vor Therapieende					Therapie- ende (n=1)	Tage nach Therapieende						
	>57d (n=2)	29-56d (n=2)	15-28d (n=6)	8-14d (n=3)	1-7d (n=3)		1-7d (n=1)	8-14d (n=1)	15-28d (n=2)	29-56d (n=3)	57-90d (n=2)	91-167d (n=3)	>168d (n=4)
1:2048													
1:1024													
1:512													
1:256													
1:128													
1:64													
1:32			•								••		
1:16	•		•••		•								
1:8	•	••	••	•••	••	•	•	••	•••	••	•	••••	

Tab.48: Lyme-Arthritis, zeitlicher Verlauf der IgM-Antikörper, bezogen auf das Therapieende. Angabe der Antikörper mit Titerhöhe, gemessen im IFT. Der positive Messbereich ist gelb hinterlegt.

	Zahl der Serumproben	positives IgM Vor Therapieende	positives IgM Nach Therapieende
<b>Erythema migrans</b>	483	39%	39%
<b>Neurolyme-Borreliose II</b>	159	47%	27%
<b>Lyme-Arthritis</b>	33	6%	14%

Tab.49: Positiver IgM-Titer, errechnet in Prozent von der Gesamtzahl der Serumproben vor und nach Therapieende

Für Patienten mit Erythema migrans ist der prozentual positive Anteil der IgM-Serumproben vor und nach Therapieende gleich (Tab. 48). Allerdings zeigt sich ein deutlicher Rückgang an Zahl und Titerhöhe  $\geq 3$  Monate nach Therapiebeginn, was auf einen sinnvollen Kontrollzeitpunkt nach Therapie hindeutet.

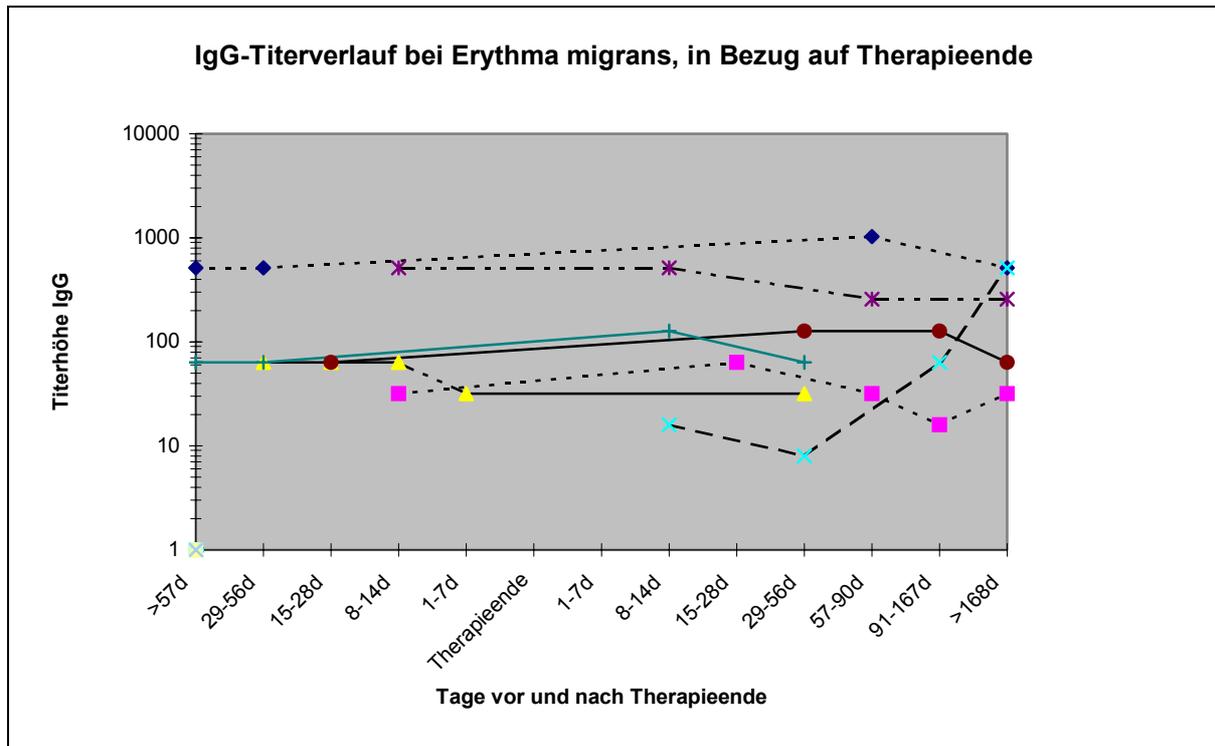
Bei der Neurolyme-Borreliose Stadium II ist ein deutlicher Abfall der positiven IgM-Werte an Zahl und Titerhöhe nach Therapieende festzustellen.

Bei Patienten mit Lyme-Arthritis sind die IgM-Werte nur in drei Proben gering erhöht, davon eine vor, zwei nach Therapieende. Patienten mit Acrodermatitis chronica atrophicans haben in der Regel keine erhöhten IgM-Titer.

Zusammenfassend ist bei Patienten mit Frühmanifestationen eine Abnahme der IgM-Immunantwort im Krankheitsverlauf bei antibiotikatherapierten Patienten festzustellen.

### **Darstellung von einzelnen Titerverläufen**

Herausgearbeitet werden Titerverläufe von sieben Patienten mit Erythema migrans als Erstmanifestation mit mindestens vier serologischen Untersuchungen und zeitlicher Darstellung zu erfolgter Antibiotika-Therapie (Tab. 49).



Tab.50: IgG-Titerverlauf bei 7 Patienten mit Erythema migrans, Titerhöhe dargestellt im zeitlichen Verlauf zum Ende der Antibiotika-Therapie

Bei sechs von sieben Patienten schwankt der Antikörpertiter max. um eine Titerstufe, es liegt somit keine wesentliche Titeränderung vor.

Ein Patienten entwickelt nach Antibiotika-Therapie einen signifikanten Titeranstieg. Er erkrankte zwei Tage nach einem Zeckenstich an einem unkomplizierten Erythema migrans. Zwei Tage nach Erkrankungsbeginn erhielt er für fünf Tage eine Antibiotika-Therapie mit Cotrimoxazol. Die erste serologische Untersuchung 21 nach Erkrankungsbeginn war negativ (IgG 1:16, IgM 1:8), ebenso die Kontrolluntersuchung nach weiteren vier Wochen. Acht Wochen nach Erkrankungsbeginn bzw. sieben Wochen nach Therapieende stieg der IgG-Wert auf 1:64 bei negativem IgM. Fünf Monate nach Erstmanifestation entwickelte der Patient eine Allgemeinsymptomatik. Eine neuerliche Serumkontrolle zeigte einen weiteren IgG-Titeranstieg auf 1:512 (IgM weiter negativ).

Zusammenfassend lässt sich in der Mehrzahl der Patienten ein persistieren der IgG-Antikörper trotz Antibiotika-Therapie feststellen.

### 4.3. Liquordiagnostik

#### 4.3.1. Pos. Liquor/Serum-Index bei Neurolyme-Borreliose Stadium II

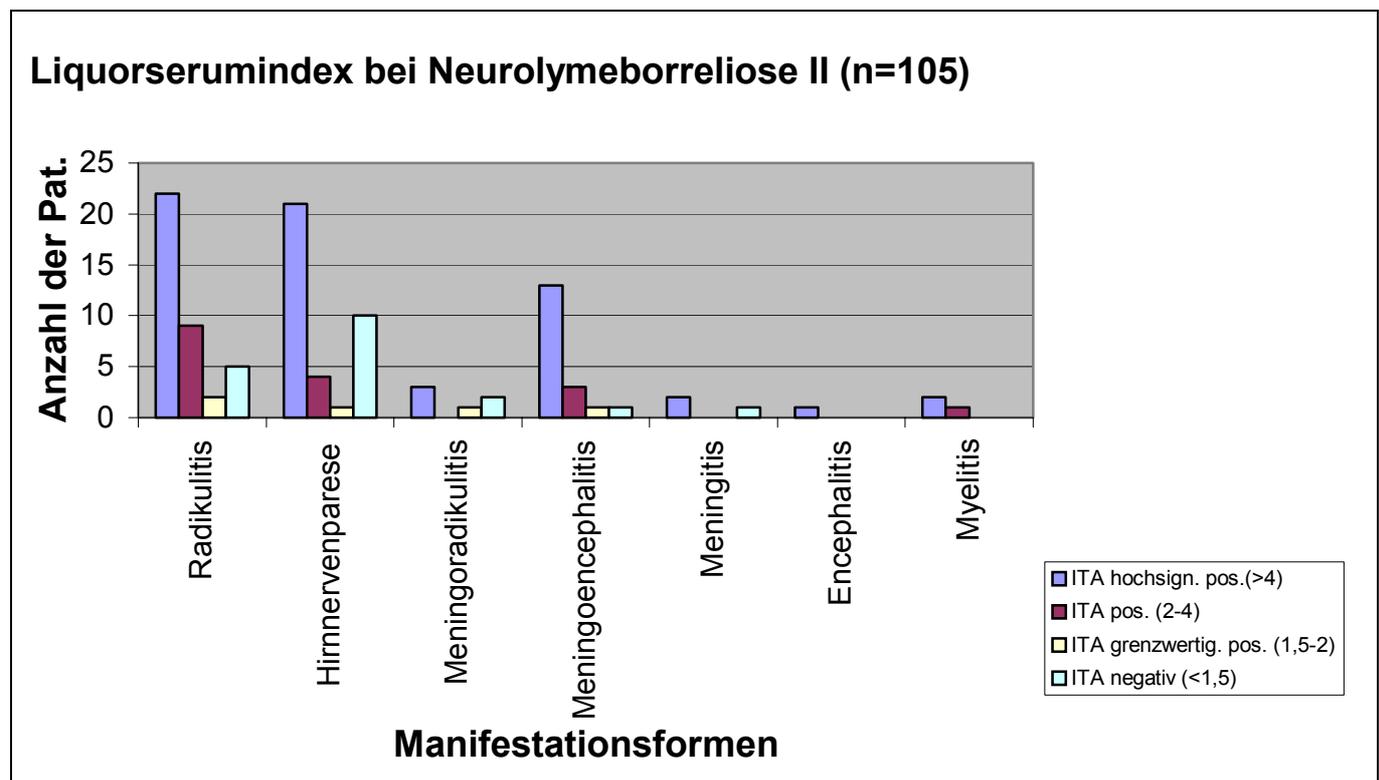
##### II

Bei 105 von 136 Patienten mit Neurolyme-Borreliose Stadium II als Erstmanifestation wurde eine ITA-Bestimmung im Rahmen der Liquorerstbestimmung durchgeführt. Als Maß für die intrathekale Antikörperproduktion gilt (Tab. 50):

ITA	>4	2 bis 4	1,5-2	<1,5
	hochsignifikant positiv	positiv	grenzwertig positiv	negativ

Bewertung der Messergebnisse für ITA

Tab. 51 zeigt die gemessenen Liquor/Serum-Index-Werte, dargestellt für die einzelnen Manifestationen der Neurolyme-Borreliose Stadium II:



Tab.52: Ergebnis des Liquor/Serum-Indexes, aufgeteilt in hochsignifikant positiv (>4), positiv (2-4), grenzwertig positiv (1,5-2), negativ (<1,5), dargestellt für die einzelnen Krankheitsbilder der Neurolyme-Borreliose Stadium II

Von den 105 gemessenen ITA-Werten waren bei Liquorerstuntersuchung 81 (77%) hochsignifikant oder signifikant positiv.

Von den 24 Patienten mit negativ oder grenzwertig positivem Liquor/Serum-Index bei Liquorerstuntersuchung entwickelten weitere sechs Patienten einen positiven

Liquor/Serum-Index im Verlauf. Insgesamt war also bei 83% der Patienten mit Neurolyme-Borreliose Stadium II ein positiver Liquor/Serum-Index nachweisbar.

In 17 von den 81 Patienten mit positiven ITA-Proben (21%) war Serum-IgG und – IgM nicht erhöht. Von diesen seronegativen Patienten war in 11 Fällen IgG im Liquor ebenfalls nicht signifikant erhöht, d.h. bei sechs Patienten war der isolierte IgM-Nachweis im Liquor Hinweis auf eine Lyme-Borreliose. In 11 von 81 Proben (14%) ergab allein der positive ITA laborchemischen Nachweis einer Lyme-Borreliose.

#### **4.4. Positiver Erregernachweis**

Bei 10 Patienten ist ein Erregernachweis dokumentiert. Aus sechs Hautbiopsien ließen sich Borrelien nach kultureller Anzucht nachweisen, davon ein Patient mit Acrodermatitis chronica atrophicans und fünf mit Erythema migrans. Bei drei Patienten gelang der Erregernachweis aus dem Liquor, davon erkrankten zwei Patienten an Meningoencephalitis und ein Patient an Hirnnervenparese. Aus einem Gelenkpunktat bei Lyme-Arthritis ließen sich ebenfalls Borrelien anzüchten.

Ein Patient litt an einer Zweifacherkrankung mit Erythema migrans als Erstmanifestation und nach vier Wochen folgend an einer Meningoencephalitis. Serologisch war IgG auf 1:64 lediglich leicht erhöht, Serum- und Liquor-IgM negativ. In der bakteriologisch positiven Liquorprobe war der Liquor/Serum-Index hochsignifikant erhöht.

Bei den anderen beiden Patienten mit Neurolyme-Borreliose Stadium II war der Liquor/Serum-Index negativ. In einem Fall war Serum-IgG mit 1:512 messbar bei negativem IgM. In dem anderen Fall war Serum-IgM signifikant erhöht auf 1:128 bei (noch) negativem IgG von 1:32. Liquor-IgM war bei beiden Patienten negativ. Von den fünf Patienten mit Erythema migrans war Serum-IgG bei vier Patienten erhöht, bei einem Patienten ebenfalls IgM. Ein Patient war bei der Erstuntersuchung zeitgleich zur bakteriologischen Testung seronegativ, nach zwei Monaten war die Serokonversion nachweisbar mit IgG 1:64. Soweit Angaben zu einer stattgehabten Therapie verfügbar waren, ist anzumerken, dass bei den vier Patienten mit Erythema migrans ohne IgM-Immunantwort zwischen dem Erkrankungsbeginn und Beginn einer antibiotischen Therapie vier bis sieben Monate lagen. Die Entscheidung zur Therapie wurde nach dem positiven Erregernachweis gestellt.

Die Patienten mit Acrodermatitis chronica atrophicans und Lyme-Arthritis waren beide serologisch positiv mit IgG 1:512 und 1:1024, IgM negativ. In dem Gelenkspunktat war IgG in der gleichen Titerhöhe wie im Serum messbar.

Zusammenfassend war bei allen Patienten mit positivem Erregernachweis ein positives serologisches Untersuchungsergebnis nachweisbar, bei einem Patienten jedoch nur im Verlauf. Serum-IgM war nur bei zwei Patienten signifikant erhöht.

## 5. Diskussion der Ergebnisse

Die Lyme-Borreliose ist die häufigste von Zecken übertragene Infektionserkrankung des Menschen in der nördlichen Hemisphäre. Bisher ist in Deutschland kein zentrales Krankheitsregister vorhanden, das Daten zur Lyme-Borreliose erfasst. Epidemiologische Fragestellungen können daher nicht zentral bearbeitet und beantwortet werden. Es sind seit dem Bekanntwerden der infektiösen Genese der Erkrankung 1982 in Deutschland und anderen europäischen Ländern mehrfach Studien veröffentlicht worden, die Aufschluss über die epidemiologische Situation geben. Etliche Arbeiten gründen, wie auch die jetzige Studie, auf seroepidemiologischen Daten (Aeschlimann et al., 1986; Anda et al., 1993; Hofmann et al., 1994; Nahimana et al., 2000; Schmidt et al., 1985; Wilske et al., 1987). Daraus ergibt sich der Vorteil, dass sich die untersuchten Patienten i.d.R. aus Einsendungen von in verschiedenen Fachgebieten tätigen Kollegen zusammensetzen und daher ein breites klinisches Spektrum abgedeckt wird. Ein ähnlich gemischtes Patientenkollektiv ist in Arbeiten aus mikrobiologischen Instituten vertreten, die Patientenauswahl geht nicht von positiver Serologie aus (Aeschlimann et al., 1986; Berglund et al., 1995; Stanek et al., 1986). Im Gegensatz dazu sind klinisch basierte Studien und deren Zielsetzungen naturgemäß durch die entsprechende Fachrichtung der Kollegen geprägt. So setzen sich die verfügbaren Daten zur Lyme-Borreliose-Epidemiologie z.B. aus Arbeiten von neurologisch (Kristoferitsch, 1993), infektiologisch (Hansen & Lebech, 1992; Huppertz et al., 1999; Stiernstedt et al., 1988), dermatologisch (Asbrink & Hovmark, 1993) oder pädiatrisch (Christen et al., 1993) tätigen Kollegen zusammen.

Mit der vorliegenden Arbeit ergänzend zu den vorbestehenden Untersuchungen des Max-von-Pettenkofer Institutes in München aus den Jahren 1985-86 (375 Patienten) (Wilske et al., 1987) und 1987-90 (1210 Patienten) (Hofmann et al., 1994) ist ein Überblick über einen Untersuchungszeitraum von acht Jahren und damit eine wertvolle Ergänzung des bisher erhobenen epidemiologischen Wissens möglich.

## **5.1. Epidemiologie**

### **5.1.1. Patientenkollektiv**

Die vorliegende Studie umfasst 852 Patienten mit Lyme-Borreliose (davon 717 mit gesicherter Lyme-Borreliose und 135 mit fraglicher Lyme-Arthritis) und gibt einen Überblick über seroepidemiologische Daten Süddeutschlands entsprechend dem Einzugsgebiet des Max-von-Pettenkofer Institutes. Die Daten ergänzen die vorhergehenden epidemiologischen Untersuchungen zu den Jahren 1985-86 (375 Patienten) (Wilske et al., 1987) und 1987-90 (1210 Patienten) (Hofmann et al., 1994). Die Anzahl der evaluierten Patienten entspricht mit 200 bis 300 Patienten pro Jahr der Voruntersuchung (Hofmann et al., 1994) und spiegelt damit einen repräsentativen Durchschnitt der im Institut untersuchten Patienten der letzten Jahre wider.

Die Daten von 62% der rückgesendeten Fragebögen konnten in die Studie aufgenommen werden, vergleichbare Auswertbarkeit von Fragebögen konnten Nahimana et al. in der Schweiz vermerken (Nahimana et al., 2000).

Die Patienten wurden weitgehend nach positiven serologischen Untersuchungsergebnissen ausgewählt und können somit die Prävalenz der Erkrankung in der Gesamtbevölkerung nur annäherungsweise widerspiegeln. Die Anteil der Frühmanifestationen an den Erkrankungen, insbesondere des Erythema migrans, das z.T. nur in 15% seroreaktiv ist (Asbrink et al., 1986b), wird durch diese Vorselektion zu niedrig geschätzt.

Dagegen ist die Serumreaktivität bei den Spätmanifestationen Einschlusskriterium. Ein Problem stellt hierbei ein Durchseuchungstiter in Kombination mit unspezifischer Symptomatik dar. Unter der Annahme von 10% Antikörperprävalenz in der gesunden Normalbevölkerung finden sich unter der Vorstellung einer Normalverteilung z.B. im Arthritiskollektiv 10% Patienten mit spezifischen Antikörpern, ohne dass deshalb eine Lyme-Borreliose vorliegt. Dieses Problem wurde durch aufwendige telefonische Rückfragen an die behandelnden Kollegen zur Diagnosesicherung der Lyme-Borreliose minimiert.

### **5.1.2. Topographische Verteilung**

Die topographische Verteilung der Zeckenstichorte und Wohnorte der Patienten spiegeln das Einzugsgebiet unseres Institutes mit Schwerpunkt im süddeutschen Raum wider. Es ist eine Häufung von Zeckenstichen in Städten und Naherholungsgebieten zu ersehen. Eine eindeutige Beziehung zu Flussläufen ergibt sich nicht.

Die Verteilung der Zeckenstich- und Wohnorte entspricht den Voruntersuchungen (Hofmann et al., 1994; Wilske et al., 1987). Die Verteilung entspricht nicht den von der FSME bekannten eindeutigen Endemiegebieten, sondern spiegelt am ehesten das Freizeitverhalten der Bevölkerung wider. Höhere Bevölkerungs- und Arztdichte in den Städten beeinflusst die Krankheitswahrnehmung.

Bemerkenswert ist, dass keine Infektionsgebiete über 1000 Höhenmetern eruiert werden konnten. Bereits Stanek (Stanek et al., 1986) hat eine Relation von Infektionsrate der Zecke abhängig von den Höhenmetern ihres Lebensraumes hergestellt. Er sah eine eindeutige Abnahme der Zeckeninfektionsrate über 700 Höhenmetern, obwohl ihr Lebensraum bis 1500 Höhenmeter reicht. Aeschlimann et al. konnten in der Schweiz eine Borrelienprävalenz in 10% der Zecken bis 700 Höhenmetern nachweisen, von 700 bis 1500 Metern nahm sie deutlich ab, über 1500 Höhenmetern fand er keine Zecken mehr (Aeschlimann et al., 1986). Dass unterhalb von 700 Metern die Höhe keinen Einfluss auf die Borrelienprävalenz in *I. ricinus* hat, wurde in einer Arbeit von Fingerle et al. bestätigt (Fingerle et al., 1994).

### **5.1.3. Verteilung der Manifestationsformen**

Die Verteilung der Manifestationsformen mit ca. 40% Erythema migrans, 20% Neurolyme-Borreliose Stadium II, 14% Lyme-Arthritis, 9% Acrodermatitis chronica atrophicans 2% Borrelien-Lymphozytom, 1% Lyme-Karditis und 1% chronische Neuroborreliose entspricht im wesentlichen der Vorstudie der Jahre 1987-90 (Hofmann et al., 1994). Neu ist die Aufnahme von Patienten in der vorliegenden Studie mit der Diagnose „fragliche Lyme-Arthritis“, so dass die prozentuale Verteilung der Diagnosen in Richtung der Spätmanifestationen verschoben sein kann. Ein weiterer Unterschied besteht in der Anzahl der Patienten mit Neurolyme-Borreliose Stadium II, die in den Vorjahren mit 33% höher lag. In der ersten Auswertung der Fragebogenaktion betreffend die Jahre 1985-86 (Wilske et al., 1987) war dieser Unterschied noch ausgeprägter mit 56% Neurolyme-Borreliose Stadium II zugunsten der neurologischen Erkrankungen. In diesen Jahren wurden die in die Studie aufgenommenen Patienten teilweise aus einer Lyme-Borreliose-Arbeitsgruppe rekrutiert. Es entstand daher eine Vorselektion des Patientengutes. Zusätzlich muss bemerkt werden, dass die serologischen Untersuchungsmethoden, insbesondere die Liquoruntersuchung mit Errechnung des ITA (s. 2.7.4.) die Diagnosesicherheit der Neurolyme-Borreliose Stadium II verbessert hat. Klinisch unklare Fälle wurden in Studien vor dieser Untersuchungsmöglichkeit daher mögli-

cherweise fälschlich als Neurolyme-Borreliose Stadium II aufgenommen.

Die Haupteinsender der serologischen Untersuchungsproben sind Kollegen der Universitätsklinik, weniger niedergelassene Ärzte. Daher sind schwere Verlaufsformen der Infektion vermehrt. Das Erythema migrans, das häufig als Blickdiagnose gestellt und ohne weitere diagnostische Maßnahmen therapiert wird, ist daher unterrepräsentiert.

Einen Überblick über die Manifestationen der Lyme-Borreliose aus einer Auswahl europäischer epidemiologischer Studien mit großer Lyme-Borreliose-Patientenzahl (über 300 Patienten) gibt folgende Tabelle (Tab. 52):

	<b>Em</b>	<b>Nib II</b>	<b>Arth</b>	<b>ACA</b>	<b>Lcb</b>	<b>Kard</b>
<b>Schmidt 1985</b>	56%	49%	7%	8%	0,6%	1,5%
<b>Aeschlimann 1986</b>	45%	25%	31%	15%	wenig	4%
<b>Wilske 1987</b>	21%	56%	13%	9%	wenig	wenig
<b>Hofmann 1994</b>	37%	33%	15%	12%	1,1%	1,3%
<b>Nahimana 2000</b>	46%	14%	5%	5%	1%	wenig
<b>Stanek 1986</b>	61%	23%	wenig	11%	wenig	wenig
<b>Berglund 1995</b>	77%	16%	7%	2%	2%	wenig
<b>Huppertz 1999</b>	89%	3%	5%	1%	2%	wenig

Tab.53: Überblick über eine Auswahl europäischer epidemiologischer Studien mit mehr als 300 Patienten mit Lyme-Borreliose, Angabe der Manifestationen der Lyme-Borreliose in % von den gesamten Patienten (Em=Erythema migrans, Nib II=Neuroborreliose Stadium II, Arth=Lyme-Arthritis, ACA=Acrodermatitis chronica atrophicans, Lcb=Lymphozytoma cutis benigna, Kard=Lyme-Karditis)

Dazu ist anzumerken, dass die fünf in Tab.51 erstgenannten Studien ähnlich konzipiert sind wie vorliegende mit dem Ausgangspunkt der positiven Serologie in der Mehrzahl der Fälle und Erhebung der anamnestischen und klinischen Daten durch Fragebögen. Stanek et al. erarbeiteten eine retrospektive epidemiologische klinisch basierte Studie. Berglund erstellte eine klinisch basierte prospektive Untersuchung über 15 Monate, Huppertz et al. ebenso eine prospektive Studie unter Einbezug aller niedergelassenen Ärzte über 12 Monate.

Beim Vergleich der ähnlich konzipierten seroepidemiologischen Studien fällt bei Schmidt (Schmidt et al., 1985) ein deutlich niedrigerer Anteil von Patienten mit Lyme-Arthritis (7%) auf, wohingegen mehr Patienten mit Erythema migrans erfasst sind. Einschlusskriterien für die Lyme-Arthritis, die ja eine schwierige differentialdiagnostische Herausforderung bedeutet, werden nicht genannt.

Bei Nahimana liegt der Anteil von Patienten mit Neurolyme-Borreliose Stadium II (14%) und Lyme-Arthritis (5%) niedriger als in den anderen Studien (Nahimana et al., 2000). Eine Erklärung hierfür lässt sich aus der Veröffentlichung nicht entnehmen. Auffallend ist jedoch, dass bei den 271 von der Studie ausgeschlossenen Patienten 20% mit Gelenksbeschwerden und 45% Patienten mit neurologischen Symptomen bei positiver Lyme-Serologie waren. Inwieweit dahinter atypische Verlaufsformen der Lyme-Borreliose stecken, ist der Studie nicht zu entnehmen.

Für seroepidemiologisch basierte europäische Studien mit ähnlichem Studiendesign kann ein prozentualer Anteil von 21-56% Erythema migrans, 14-49% Neurolyme-Borreliose Stadium II, 5-15% Lyme-Arthritis und 5-15% Acrodermatitis chronica atrophicans festgestellt werden. Herzbeteiligung und Borrelien-Lymphozytom wird nur in einem niedrigen Prozentsatz bis max. 1,5% gesehen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie entsprechen damit weitgehend den vergleichbaren Untersuchungen dieses Kontinents. Unterschiede begründen sich am ehesten durch unterschiedliche Definition der Einschlusskriterien und durch verschiedene klinische Spektren der einsendenden Kollegen. Möglicherweise unterschiedliche serologische und mikrobiologische Methoden sind ebenfalls zu bedenken.

Deutlich höhere Erkrankungsraten für Erythema migrans sind bei klinischen Studien mit durchschnittlich ca. 70% (Berglund et al., 1995; Petersen et al., 1989; Stanek et al., 1986) bis knapp 90% (Huppertz et al., 1999) festzustellen. Z.T. wird Erythema migrans als Einschlusskriterium definiert und liegt daher prozentual vom Gesamtpatientenkollektiv noch höher (89-100%) (Angelov et al., 1990; Chodynicka & Flisiak, 1998; Dmitrovic et al., 1993). Wie bereits unter 5.1.1. erwähnt, sind die in der Mehrzahl seronegativen Frühmanifestationen in seroepidemiologischen Studien unterrepräsentiert. Als Annäherung an die Prävalenz der Manifestation in der Gesamtbevölkerung sind klinisch basierte Studien wie die von Berglund et al. (Berglund et al., 1995) und Huppertz et al. (Huppertz et al., 1999) besser geeignet. Im Vergleich zwischen dem europäischen und amerikanischen Kontinent fällt in mehrfachen europäischen Studien geringere Prävalenz (unter 10%) der Lyme-Arthritis auf (Berglund et al., 1995; Christiann et al., 1996; Cimmino et al., 1992;

Dmitrovic et al., 1993; Nahimana et al., 2000; Schmidt et al., 1985; Stanek et al., 1986). Hier scheint ein Unterschied zu den USA zu liegen, wo die Lyme-Arthritis deutlich häufiger beschrieben wird. Steere et al. nennt ein Auftreten bei bis zu 60% aller Patienten mit Lyme-Borreliose (Steere, 1989). Gehäuft wird die Lyme-Arthritis in USA auch als Erstmanifestation bei Kindern beschrieben (Gerber et al., 1998; Petersen et al., 1989).

Die Symptomatik der Neurolyme-Borreliose Stadium II wird von verschiedenen Autoren in die einzelnen Unterformen unterschieden. Die Radikulitis ist die Hauptmanifestation, sie wird in 67% (Berglund et al., 1995) bis 86% (Hansen & Lebech, 1992) beschrieben. Häufig ist sie verbunden mit einer Hirnnervenparese, in 24% (Stanek et al., 1986) bis 51% der Patienten mit einer Fazialisparese. Eine Meningitis ist seltener mit 10% (Hansen & Lebech, 1992) bis 22% (Berglund et al., 1995). Eine Encephalomyelitis betrifft 2% (Berglund et al., 1995) bis 8% (Stanek et al., 1986) der Patienten. In vorliegendem Patientenkollektiv bestätigt sich die häufige Radikulitis, z.T. gehäuft mit Hirnnervenparese. Die im Vergleich zu den Vorstudien häufigere Encephalomyelitis mit 17% fällt auf. Einschränkend muss bemerkt werden, dass zusätzlich zur Diagnose zu den Patienten keine weiteren klinischen Angaben vorliegen und daher eine abschließende klinische Beurteilung nicht möglich ist.

Die Manifestation der Neurolyme-Borreliose Stadium II (bis zu 49% der Patienten) ist in europäischen Untersuchungen tendenziell häufiger als in den USA (Anda et al., 1993; Christen et al., 1993; Christiann et al., 1996; Schmidt et al., 1985). Petersen sieht nur bei 8% seiner Patienten eine Neurolyme-Borreliose Stadium II (Petersen et al., 1989), Steere beschreibt bei 15-20% der unbehandelten Patienten eine Neurolyme-Borreliose Stadium II (Steere, 1989). Im Gegensatz zu Europa betont er das häufigere Auftreten einer Meningitis.

Acrodermatitis chronica atrophicans wird in Europa in bis zu 8% der Patienten beschrieben (Asbrink & Hovmark, 1988; Nahimana et al., 2000; Schmidt et al., 1985). In vorliegender Studie ist der Anteil mit über 9% an Acrodermatitis chronica atrophicans ungewöhnlich hoch, was sich durch dermatologische Haupterkrankungen erklärt. Eine Acrodermatitis chronica atrophicans-Erkrankung in den USA ist die Ausnahme (Gerber et al., 1998; Matteson et al., 1992; Petersen et al., 1989; Steere, 1989).

In europäischen Studien mit mehr als 300 Lyme-Borreliose-Patienten wird die Herzbeteiligung, entsprechend unseren Ergebnissen nur in Einzelfällen festgestellt.

In USA beschreibt Steere wesentlich häufiger mit 4-8% der Patienten eine Lyme-Karditis (Steere, 1989; Steere, 2001). Ursache könnte sein, dass in seinen Studien bei einem höheren Anteil der Patienten eine kardiologische Untersuchung einschließlich EKG erhoben wurde. Dabei ist zu bedenken, dass natürlicherweise vorkommende Reizleitungsstörungen als klinische Manifestation der Lyme-Borreliose fehlinterpretiert werden können.

Bei vier Patienten sahen wir ein Borrelien-Lymphozytom als Zweit- bzw. Drittmanifestation. Ein Zeckenstich ist bei diesen Patienten nicht dokumentiert, so dass kein Hinweis für den zeitlichen Zusammenhang zwischen Zeckenstich und Erkrankung aus den Patientendaten zu entnehmen ist. Eine exogene Reinfektion als Genese des Borrelien-Lymphozytoms ist zu diskutieren, so dass es sich bei diesen Patienten nicht um eine Zweit- oder Drittmanifestation nach einem Zeckenstich handeln könnte, sondern um eine erneute Erstmanifestation. Ebenso wäre eine disseminierte Borrelieninfektion und daher die Entwicklung eines Borrelien-Lymphozytoms als Mehrfacherkrankung denkbar. Bei fünf Patienten mit Borrelien-Lymphozytom als Erstmanifestation war die Lokalisation von Zeckenstich und Erkrankung festgehalten. Die Beobachtung, dass die Lokalisation in allen fünf Fällen übereinstimmt, unterstützt die Hypothese eines Borrelien-Lymphozytom als lokalisierte Borrelieninfektion. Nahimana (Nahimana et al., 2000) hat fünf Patienten mit Borrelien-Lymphozytom, alle ohne vorheriges Erythema migrans beschrieben, was ebenfalls als Hinweis auf eine lokalisierte Erstinfektion gewertet werden kann. Hovmark et al. (Hovmark et al., 1993) beschreiben das Borrelien-Lymphozytom sowohl als Früh-, als auch als Spätmanifestation einer Borreliose, z.T. zusammen mit anderen Manifestationen wie Erythema migrans oder Meningoradikulitis.

Zusammenfassend zeigen sich Unterschiede zwischen den Kontinenten für das Auftreten der Acrodermatitis chronica atrophicans, der Lyme-Arthritis und evtl. der Neurolyme-Borreliose Stadium II. Sie könnten in unterschiedlicher geographischer Verbreitung in Kombination mit unterschiedlichem Organotropismus der Genotypen begründet sein. Beispielsweise wird die Acrodermatitis chronica atrophicans nicht in den USA beobachtet, wo es keine *B. afzelii* gibt (Busch et al., 1996; Demaerschalck et al., 1995; Van Dam et al., 1993; Wilske et al., 1993b). Ob entsprechende Unterschiede der Genotypen für die Lyme-Arthritis und die Neurolyme-Borreliose Stadium II existieren, wird kontrovers diskutiert. Eiffert konnte den Erregernachweis aller drei humanpathogenen Borrelien aus Synovialflüssigkeiten erbringen und sieht daher keinen Organotropismus bezüglich der Lyme-Arthritis (Eiffert et al.,

1998). Zu dem gleichen Ergebnis kommt Vasiliu, er konnte ebenfalls heterogene Borreliengenospezies bei Lyme-Arthritis nachweisen (Vasiliu et al., 1998). Infektion mit *B. garinii* ist mit dem Auftreten der Neurolyme-Borreliose Stadium II in Zusammenhang gebracht worden (O'Connell et al., 1998).

Die Hypothese einer Multiorganerkrankung durch die Borrelien wird gestützt durch den Prozentsatz der Patienten mit Zwei- (19%) oder Dreifacherkrankungen (2%), in Übereinstimmung mit vorbestehenden Studien (Hofmann et al., 1994; Schmidt et al., 1985; Wilske et al., 1987). In vorliegender Studie geht in 70-80% der Multiorganerkrankungen ein Erythema migrans als Erstmanifestation voraus. Klinisch unbemerktes Erythema migrans bei Patienten mit anderen Organmanifestationen ist zu bedenken, so dass der Prozentsatz der Multiorganerkrankungen eher unterschätzt wird.

#### **5.1.4. Alters- und Geschlechtsverteilung**

Zur Fragestellung der Altersverteilung sind in den Voruntersuchungen wechselnde Informationen zu gewinnen. Stanek et al. (Stanek et al., 1986) gibt lediglich die Spanne von 2-85 Jahren aller Patienten an. Aeschlimann et al. (Aeschlimann et al., 1986) errechnet ein Durchschnittsalter aller Patienten von 46 Jahren. Schmidt et al. (Schmidt et al., 1985) und Berglund et al. (Berglund et al., 1995) sehen für alle Manifestationen der Lyme-Borreliose zusammengefasst eine biphasische Altersverteilung mit Peak zwischen 0-10 und 40-60 Jahren. Nahimana et al. (Nahimana et al., 2000) sieht das Maximum der Erkrankung ebenfalls zwischen 40-70 Jahren. Den Peak bei Kindern kann er nicht verzeichnen, was an den weiter gewählten Schritten von jeweils 20 Jahren liegen kann. Daher kann der Gipfel zwischen 0-10 Jahren im Abschnitt 0-20 Jahre untergehen.

Eine biphasische Altersverteilung für Patienten mit Erythema migrans, wie in vorliegender Studie festgestellt, bestätigt Ergebnisse aus der Vorstudie von 1987-90 (Hofmann et al., 1994). Die biphasische Altersverteilung der Neurolyme-Borreliose Stadium II mit Gipfel zwischen 0-10 und 40-60 Jahren ist in den Untersuchungen (Hofmann et al., 1994; Wilske et al., 1987), d.h. bei 539 Patienten und z.B. bei 187 von Hansen et al. untersuchten Patienten mit Neurolyme-Borreliose Stadium II (Hansen & Lebech, 1992) vorbeschrieben.

Das für Patienten mit Acrodermatitis chronica atrophicans verzeichnete höhere Durchschnittsalter (52,9 Jahre) wurde von Asbrink et al. vorbeschrieben (Asbrink et al., 1986a). Das Maximum der Erkrankung bei 40-70-Jährigen deckt sich mit Vor-

ergebnissen (Hofmann et al., 1994; Wilske et al., 1987) und spiegelt somit die Alterskurve von insgesamt 288 Patienten mit Acrodermatitis chronica atrophicans wider. In den weiteren o.g. (Tab. 52) seroepidemiologischen Studien werden keine gesonderten Auswertungen bzgl. der Einzelmanifestationen gemacht.

Somit bestätigen die vorliegenden Ergebnisse bzgl. der Altersverteilung bei Erythema migrans, Neurolyme-Borreliose Stadium II und Acrodermatitis chronica atrophicans vorbestehende Arbeiten.

Auffällig ist in dieser Studie eine ebenfalls biphasische Altersverteilung bei männlichen Patienten mit Lyme-Arthritis mit einer Krankheitshäufung bei jungen Buben von 0-10 Jahren, entsprechend der in den USA vorbeschriebenen „little boy disease“ (Gerber et al., 1998; Petersen et al., 1989; Steere, 1989). Diese Altersverteilung findet sich in europäischen Studien nur vereinzelt (Herzer, 1991; Schaad et al., 1986).

Als Erklärung für die biphasischen Altersverteilungen kann einerseits die vermehrte Freizeitaktivität im Freien der entsprechenden Altersgruppen diskutiert werden. Die Frage, warum 20-40-Jährige unterrepräsentiert sind, ist damit jedoch nicht zufriedenstellend beantwortet. Die Hypothese von Hansen et al. (Hansen & Lebech, 1992), Lyme-Borreliose bei Kindern würde wegen ausgeprägter Sorge der Eltern vermehrt diagnostiziert werden und die Symptomatik bei älteren Patienten würde schwerer wiegen, ist ein denkbarer Erklärungsansatz.

Warum die Acrodermatitis chronica atrophicans eher bei älteren Patienten auftritt, ist nicht bekannt.

Bzgl. der Geschlechtsverteilung werten die Untersucher z.T. alle Patienten gemeinsam aus und beschreiben z.B. bei Berglund et al. (Berglund et al., 1995) ein Männer/Frauen-Quotient (m/w) von 1 oder bei Nahimana et al. (Nahimana et al., 2000) von 1,15, d.h. insgesamt ein ausgewogenes Geschlechtsverhältnis bis tendenzielles Überwiegen der Männer. Das entspricht dem vorliegenden Ergebnis von  $m/w = 1,09$ .

Die in unterschiedlichen Studien beschriebene Aufteilung der Geschlechter bezogen auf die einzelnen Manifestationen ist zur Übersicht in folgender Tabelle dargestellt (Tab. 53):

	<b>Erythema migrans</b>	<b>Neurolyme- Borreliose II</b>	<b>Lyme- Arthritis</b>	<b>Acrodermatitis chron. atroph.</b>
<b>Wilske 1987</b>	0,73	1,15	1,18	0,44
<b>Hofmann 1994</b>	0,77	1,4	1,6	0,5
<b>Stanek 1986</b>	0,55	1,09	1,25	0,63
<b>Aeschlimann 1986</b>	-	-	-	0,44
<b>Asbrink 1986</b>	0,4	-	-	0,54
<b>Hansen 1992</b>	-	1,5	-	-
<b>Gerber 1998</b>	-	-	1,7	-
<b>Baumann 2002</b>	1,05	1,34	1,15	0,54

Tab.54: Geschlechtsverteilung der Lyme-Borreliose aus unterschiedlichen Studien, aufgeteilt nach den einzelnen Manifestationen, Angabe als Männer/Frauen-Quotient. In den Feldern mit „ - „ sind keine Angaben vorhanden.

Interessant ist in vorliegender Studie das ausgewogene Geschlechtsverhältnis bei Erythema migrans ( $m/w = 1,05$ ), wie es in wenigen europäischen Studien beobachtet wurde (Berglund et al., 1995; Oteo et al., 1992; Oteo Revuelta et al., 2000). In vielfachen anderen Voruntersuchungen wird ein Überwiegen der weiblichen Patienten bei Erythema migrans beschrieben (Anda et al., 1993; Asbrink et al., 1986b; Hofmann et al., 1994; Stanek et al., 1986; Wilske et al., 1987). Die in der Literatur beschriebene These, in USA würden mehr Männer, in Europa mehr Frauen an Erythema migrans erkranken (Weber & Neubert, 1986), lässt sich durch vorliegende Untersuchung nicht bestätigen.

Ein deutliches Überwiegen der an Acrodermatitis chronica atrophicans erkrankten Frauen ist seit Jahrzehnten vorbeschrieben und wird durch die vorliegende Arbeit bestätigt.

Ein tendenzielles Überwiegen der Männer mit Neurolyme-Borreliose Stadium II und Lyme-Arthritis zieht sich in unterschiedlicher Ausprägung ebenfalls durch die Voruntersuchungen (Tab. 53). Ausgeprägt ist ein Überwiegen der an Lyme-Arthritis erkrankten jungen Buben bei Gerber et al. (Gerber et al., 1998), wie bereits bei der Altersverteilung diskutiert.

Als Erklärung für die vermehrt erkrankten Männer lässt sich am ehesten die berufliche Aktivität im Freien und das geschlechtsspezifische Freizeitverhalten heranziehen. Warum mehr Frauen an Acrodermatitis chronica atrophicans, und laut etlichen Studien an Erythema migrans erkranken, ist bislang ungeklärt.

### **5.1.5. Infektionsanamnese und Inkubationszeiten der Manifestationen**

45% aller Patienten erinnern in vorliegender Studie einen Insektenstich, in der Mehrzahl (42%) einen Zeckenstich. Die positive Stichanamnese schwankt in der Literatur zwischen 26% (Hansen & Lebeck, 1992) und um die 80% (Angelov et al., 1990; Berglund et al., 1995; Dmitrovic et al., 1993). Die Studien mit hoher Anzahl von Stichanamnese sind klinisch ausgerichtet und haben vermehrt Erythema migrans-Patienten in ihrem Studienkollektiv. Auch in unserem Kollektiv ist die Wahrscheinlichkeit, einen Stich zu erinnern, für Patienten mit Erythema migrans (64%) am höchsten. Die wechselnden Angaben bzgl. erinnerlichem Zeckenstich können auch in Stichen von Nymphen und Larven begründet sein, die wegen ihrer geringen Größe seltener bemerkt werden. Die Borreliendurchseuchung ist geringer als bei adulten Tieren, liegt aber laut Fingerle et al. (Fingerle et al., 1994) für Nymphen immerhin bei 9,3% und für Larven bei 1,2%.

Ein interessanter Gesichtspunkt ergibt sich aus der Fragestellung, ob die gestochene Körperregion mit der erkrankten übereinstimmt. Bei 83% der Patienten mit Erythema migrans stimmen in vorliegendem Kollektiv die Stich- und Erkrankungslokalisation überein. Eine hohe Korrelation bei Erythema migrans ist von einzelnen Autoren vorbeschrieben (Ai et al., 1994; Asbrink et al., 1986b; Weber, 1988). Der Begriff der „lokalisierten Infektion“ im Stadium I wird dadurch unterstützt. Zu beachten ist jedoch, dass von verschiedenen Untersuchern in nicht unerheblichem Anteil eine Erregerdissemination bei Erythema migrans festgestellt wurde. Meist werden begleitende Allgemeinreaktionen und/oder multifokale Exantheme beschrieben, so dass die klinische Einordnung in ein kompliziertes Erythema migrans möglich ist. In USA wird eine Erregerdissemination bei ca. 50% der Patienten mit Erythema migrans geschätzt (Steere, 1989), in Europa wurde das komplizierte Erythema migrans weniger häufig gesehen. Asbrink beschreibt bei nur 8% ein multiples Erythema migrans (Asbrink et al., 1986b), Weber bei 5% (Weber & Neubert, 1986). In einer klinisch-prospektiven Studie vergleicht Strle die klinischen Symptome von Patienten mit Erythema migrans aus USA und Slowenien und kommt zu dem

Schluss, dass amerikanische Patienten häufiger Allgemeinsymptome und Seroaktivität entwickeln (Strle et al., 1999). In vorliegender Studie wurde die Unterscheidung zwischen unilokalem, multilokalem und kompliziertem Erythema migrans (d.h. mit Allgemeinsymptomen) getroffen. 70% der Patienten hatte ein unilokales Erythema migrans, 6% eine multilokales und 24% ein Erythema migrans, verbunden mit Allgemeinsymptomen. Fasst man die beiden letzten Gruppen zusammen, ergibt sich bei 30% der Patienten der Hinweis auf eine Erregerdissemination.

In einer prospektiven Erythema migrans-Studie wird ein Patient mit unkompliziertem Erythema migrans und positiver Blutkultur gesehen (Aguero-Rosenfeld et al., 1996), so dass der klinisch unkomplizierte Befund eine Erregerdissemination im Sinne einer systemischen Infektion nicht sicher ausschliesst. In Fällen mit Erythema migrans im disseminiertem Stadium ist die Hauteffloreszenz nicht an der Zeckeneinstichstelle zu erwarten. Das erklärt die nur teilweise Übereinstimmung von Stich- und Erkrankungslokalisation. Aguero-Rosenfeld et al. sehen z.B. eine Übereinstimmung bei 24% der Patienten mit Erythema migrans (Aguero-Rosenfeld et al., 1993). In dieser Studie ist jedoch von einem höheren Anteil von disseminierter Infektion auszugehen, es hatten 13% ein multifokales Erythema migrans und 68% Allgemeinsymptome. Von daher ist der Prozentsatz von übereinstimmender Stich- und Erkrankungsstelle deutlich niedriger wie in vorliegender Studie.

Bei 37% unserer Patienten mit Neurolyme-Borreliose Stadium II stimmen die Lokalisationen ebenfalls überein, v.a. die Radikulitis betreffend. Die von Berglund et al. (Berglund et al., 1995) aufgestellte Beobachtung, gehäuft auftretende Zeckenstiche bei Kindern am Kopf würden vermehrt zu Meningoencephaliden führen, lässt sich in unserem Patientenkollektiv nicht bestätigen. Es gaben lediglich 3 Patienten von 38 Patienten mit Meningoencephalitis einen Stich am Kopf oder Hals an.

Die für Borrelien-Lymphozytom vorbeschriebene Prädilektionsstelle am Ohr (Asbrink, 1991) wird bei den untersuchten Patienten bestätigt, sie findet sich bei 60%. Bei immerhin 27% der Patienten wird jedoch ein Borrelien-Lymphozytom an den Extremitäten beschrieben, was die Differentialdiagnose Lyme-Borreliose bei unklaren Hautmanifestationen auch an atypischen Stellen unterstreicht. Bei 20% der Patienten mit Borrelien-Lymphozytom war die Lokalisation der Zeckeneinstichstelle zu eruieren, sie stimmt in allen Fällen mit der Lokalisation der Hautmanifestation überein. Die Aussage ist bei kleiner Fallzahl (fünf Patienten) nur eingeschränkt zu werten, spricht jedoch eher gegen die Hypothese einer disseminierten Infektion.

Patienten mit Acrodermatitis chronica atrophicans erkranken v.a. an den Extremitäten mit häufigem Beginn an den Füßen (Asbrink, 1985). Diese typische Verteilung bestätigt sich. Bei einem Patienten unseres Kollektivs wurde vom einweisenden klinisch tätigen Kollegen eine Acrodermatitis chronica atrophicans am Kopf beschrieben. Dieser Patient hatte als einziger der erfassten Patienten mit Acrodermatitis chronica atrophicans kein erhöhtes IgG, jedoch IgM mit 1:64. Hier ist zu diskutieren, ob die Diagnose Acrodermatitis chronica atrophicans korrekt ist, oder ob es sich nicht um ein klinisch atypisches Erythema migrans handelt z.B. in Form einer Reinfektion handelt. Alle anderen Patienten erkrankten an den Extremitäten mit Betonung der distalen Regionen.

Die Inkubationszeit mit durchschnittlich 3,7 Wochen bei Erythema migrans ist im Vergleich zu Voruntersuchungen eher lang. Weber et al. (Weber et al., 1996) beschreibt eine durchschnittliche Inkubation innerhalb 1-2 Wochen, Asbrink et al. (Asbrink et al., 1986b) bei einer größeren Patientenzahl von durchschnittlich 2,5 Wochen. In vorliegender Studie geben 10% der Patienten an, länger als 10 Wochen vor Erythema migrans einen Zeckenstich bemerkt zu haben. In diesen Fällen ist die Kausalität des lang zurückliegenden Stiches für die Entwicklung des Erythema migrans in Frage zu stellen.

Die Inkubationszeit für Neurolyme-Borreliose Stadium II wird in der Literatur mit mehreren Wochen (Christen et al., 1993; Pfister et al., 1993; Steere, 1989) angegeben. In einer Voruntersuchung (Hofmann et al., 1994) erkrankten 27% der Patienten  $\geq 10$  Wochen nach Zeckenstich an Neurolyme-Borreliose Stadium II, in vorliegender Studie sind es 36% der Patienten.

Bei den Spätmanifestationen beschränkt sich die Errechnung einer Inkubationszeit durch einen niedrigen Prozentsatz an Patienten, die einen Zeckenstich erinnern. Inwieweit ein festgestellter Stich in Zusammenhang mit der Erkrankung steht, ist letztendlich nicht zu beweisen. Wie bereits dargestellt, werden Stiche insbesondere durch Nymphen und Larven mit Sicherheit häufig übersehen. Trotz dieser Einschränkungen wird die Inkubation für Acrodermatitis chronica atrophicans im Rahmen von Monaten bis Jahren angegeben (Asbrink et al., 1986a), als Ausgangspunkt für die Berechnung wird z.T. ein vorausgegangenes Erythema migrans benutzt (Nahimana et al., 2000). In vorliegender Studie berechnet sich die Inkubationszeit für 78% der Patienten mit mehr als 10 Wochen. Bei dem relativ hohen Prozentsatz von Patienten in unserer Studie (5 von 23), die einen Zeckenstich innerhalb drei Wochen vor Entwicklung eines Acrodermatitis chronica atrophicans be-

merkt haben, ist eine zufällige Koinzidenz von Stich und Symptomatik anzunehmen.

Zur Angabe der Inkubationszeit für Lyme-Arthritis geht Herzer (Herzer, 1993) von Zeckenstich oder Erythema migrans aus und gibt eine durchschnittliche Zeit von sechs Monaten an. Auch Steere et al. (Steere, 1989) geben eher Monate als Wochen an.

Die Angabe der durchschnittlichen Inkubationszeit in vorliegender Studie ist betreffend die Spätmanifestationen nur einschränkend zu verwerfen, da alle Patienten mit Erkrankung  $\geq 10$  Wochen in dieser Rubrik zusammengefasst wurden. Daher ergibt sich eine zu kurz berechnete Zeit.

### **5.1.6. Saisonales Auftreten der Manifestationen**

Das saisonal gehäufte Auftreten von Erythema migrans (Ai et al., 1994; Chodynicka & Flisiak, 1998; Oteo Revuelta et al., 2000) im Früh- und Hochsommer ist aus zahlreichen Untersuchungen bekannt und bestätigt sich in dieser Studie. Ai et al. (Ai et al., 1994) geben ein Maximum für Mai bis Juli an, Stanek et al. (Stanek et al., 1986) von Mai bis Oktober, Chodynicka et al. (Chodynicka & Flisiak, 1998) von August bis Oktober, Hofmann et al. von Mai bis September (Hofmann et al., 1994). Von mehreren Autoren ist ein saisonales Auftreten der Neurolyme-Borreliose Stadium II festgestellt worden, z.B. von Hansen et al. (Hansen & Lebech, 1992) mit Maximum von Juni bis September, von Stanek et al. (Stanek et al., 1986) mit Gipfel von Juli bis September und von Hofmann et al. (Hofmann et al., 1994) von Juni bis September. In vorliegender Studie ergibt sich in Übereinstimmung mit den Vorstudien (Hofmann et al., 1994; Wilske et al., 1987) ein etwas späteres Maximum für das Auftreten der Neurolyme-Borreliose Stadium II, was durch die längere Inkubationszeit erklärt ist.

Ursache für das jahreszeitlich typische Auftreten der Erkrankungen ist die saisonal erhöhte Zeckenaktivität im Frühsommer (s. 2.3.1.). Der schwächer ausgeprägte zweite Aktivitätsgipfel der Zecken im Herbst zeichnet sich nicht in einem entsprechenden Erkrankungsgipfel ab, ist jedoch eine Erklärung für die Erkrankungsfälle im frühen Winter.

In der Vorstudie und auch den jetzigen Untersuchungsjahren fiel eine Verschiebung der jahreszeitlichen Maxima in den einzelnen Untersuchungsjahren auf. Eine Erklärung hierfür wird durch die Untersuchung der allgemeinen Wetterlage möglich. Ein früheres Erreichen der maximalen Erkrankungshäufigkeit für Erythema migrans

und Neurolyme-Borreliose Stadium II und vermehrte Erkrankungen an Erythema migrans im Jahr 1993 könnten mit erhöhter Zeckenaktivität in diesem ungewöhnlich warmen Frühjahr, verbunden mit hoher Luftfeuchtigkeit in Bezug gebracht werden. Späteres Auftreten und niedrigere Zahlen der Erkrankungsfälle 1991 stehen in Korrelation mit wahrscheinlich geringerer Zeckenaktivität bei einem kühlen Frühjahr. Einschränkend ist zu beachten, dass die Angaben sich auf das Makroklima beziehen und nur teilweise Rückschlüsse auf das die Zecken beeinträchtigende Mikroklima möglich sind. Andererseits ist bei warmem Wetter mit niedrigerer Niederschlagsmenge, wie es 1993 der Fall war, mit erhöhter Freizeitaktivität der Menschen und somit erhöhter Infektionsgefahr auszugehen, was die oben beschriebene Entwicklung der Erkrankungsmaxima zusätzlich verstärkt.

Fehlende saisonale Verteilung der Spätmanifestationen (*Acrodermatitis chronica atrophicans*, Lyme-Arthritis) erklären sich durch die variablen und langen Inkubationszeiten (s. 4.1.5.) und bestätigen Voruntersuchungen (Asbrink & Hovmark, 1988; Herzer, 1991).

## 5.2. Serologische Untersuchungsergebnisse

Ein Vergleich der Serumreaktivität mit anderen Studien ist wegen unterschiedlich definierten Einschlusskriterien nicht direkt möglich. Eine Vorselektion des Hauptteiles unserer Patienten durch Serumreaktivität lässt keinen Rückschluss auf die Häufigkeit der Serumantwort bei den einzelnen Manifestationsformen zu. Entsprechende klinische Studien zeigen einen beträchtlichen Anteil v.a. von Patienten mit Frühmanifestationen ohne Serumreaktion. Asbrink et al. (Asbrink et al., 1986b) geben bei Erythema migrans eine Serokonversion bei 15-25% an. Stanek et al. (Stanek et al., 1986) geben eine Seroreaktivität bei 22% der Patienten mit Erythema migrans an.

Steere fand innerhalb der ersten Wochen nach Erkrankungsbeginn bei 20-30% ein Serokonversion (Steere, 2001).

Auf der anderen Seite ist zu bedenken, dass Patienten mit Serumreaktivität ohne Lyme-Erkrankung differenziert werden müssen. Die Durchseuchungstiter werden je nach Risikoprofil der untersuchten Personen unterschiedlich hoch angegeben. So wurden bei 16% Waldarbeitern in Süddeutschland IgG-Titer ohne Lyme-Borrelioseerkrankung (Wilske et al., 1985) gemessen. In der Schweiz untersuchte Fahrer et al. (Fahrer et al., 1991) Bewohner von waldigen Gegenden und konnte bei 26% erhöhten IgG-Titer messen, nur 3% hatten anamnestisch eine Lyme-

Borreliose. Eine asymptomatisch oder subklinisch verlaufende Lyme-Borreliose-Infektion scheint daher häufig zu sein (Hilton et al., 1999; Zhioua et al., 1998), laut Steere in Europa häufiger als in USA, wo er die Rate mit ca. 10% angibt (Steere, 2001). Kürzlich konnten Reimer et al. eine Seroprävalenz von 11% in Ostbayern nachweisen (Reimer et al., 1999).

### **5.2.1. Serumtiterwerte bei Erstuntersuchung und im Krankheitsverlauf**

Die Erstuntersuchung zeigt bei 35% der Patienten mit Erythema migrans erhöhte IgM-Titer. In Vorstudien lagen die Anteile der positiven IgM-Werte bei 52% (Wilske et al., 1987) bzw. 65% (Hofmann et al., 1994). In weiteren Erhebungen waren 25% (Asbrink et al., 1986b), 37% (Berglund et al., 1995) bis 43% (Aguero-Rosenfeld et al., 1996) der Patienten mit Erythema migrans bei Erstuntersuchung IgM-seropositiv. In einer prospektiven Studie von Patienten mit kulturell nachgewiesenem Erythema migrans (Aguero-Rosenfeld et al., 1996) stellte sich bei Patienten mit Erythema migrans ein Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer und Immunantwort heraus: je länger der Zeitabstand zwischen Erkrankung an Erythema migrans und der serologischen Basisuntersuchung war, desto wahrscheinlicher war die Entwicklung von IgM-Antikörpern. Des Weiteren zeigte sich, dass im Serum von Patienten mit lokalisiertem Erythema migrans anfangs nur in 9%, von Patienten mit dissemiertem Erythema migrans in 33% IgM nachweisbar war. Oben genannte in den verschiedenen Arbeiten unterschiedlich hohe Anteile an positiver IgM-Immunantwort bei Erstuntersuchung können daher möglicherweise auf unterschiedlich schwere und lange Erkrankungen mit Erythema migrans zurückgeführt werden, die Studienkollektive sind bezüglich dieser Angaben nicht genauer definiert.

Die IgM-Immunantwort bei Patienten mit Neurolyme-Borreliose Stadium II ist bei Erstuntersuchung mit 38% (Wilske et al., 1987) und 50% (Hofmann et al., 1994) beschrieben und entspricht dem jetzigen Ergebnis.

Die Titerhöhe der IgM-Antikörper liegt bei Frühmanifestationen v.a. zwischen 1:32 und 1:64. Vergleiche der Titerhöhen mit anderen Studien sind wegen unterschiedlichen cut-off-Definitionen der diversen Labors nicht möglich.

IgG war in 65% bei Erythema migrans bzw. 63% bei Neurolyme-Borreliose Stadium II bei Erstuntersuchung positiv. Ergebnisse von seroepidemiologischen Studien zeigen Werte von 65% für Erythema migrans und bzw. 49% bis 63% für Neuroly-

me-Borreliose Stadium II (Hofmann et al., 1994; Wilske et al., 1989; Wilske et al., 1987). Wie bereits unter 5.2. erwähnt, liegen Seroreaktivität bei klinischen Studien aufgrund anderer Einschlusskriterien niedriger. So fanden Hansen et al. (Hansen & Lebech, 1992) nur bei 24% der Patienten mit Neurolyme-Borreliose Stadium II einen positiven IgG-Titer bei Erkrankungsbeginn.

Der IgG-Titer liegt bei den Frühmanifestationen v.a. zwischen 1:64 und 1:128 im Unterschied zu den i.d.R. höheren Messwerten bei den Spätmanifestationen, v.a. der Acrodermatitis chronica atrophicans. Diese typische Verteilung der Höhe der IgG-Werte entspricht den Voruntersuchungen (Hofmann et al., 1994; Wilske & Preac Mursic, 1993; Wilske et al., 1987). Für Acrodermatitis chronica atrophicans ist eine hoher Prozentsatz an positiver IgG-Immunität, häufig mit hohem Titer vorbeschrieben (Asbrink et al., 1986a).

Bei Borrelien-Lymphozytom ist nur eine Probe positiv für IgM, die IgG-Werte liegen um den Bereich 1:128. Serologisch erscheint das Borrelien-Lymphozytom daher wie ein Zwischenstadium zwischen Früh- und Spätmanifestation.

Der Anteil von positiven IgM- und IgG-Werten hängt vom Untersuchungszeitpunkt im Verlauf der Erkrankung ab. Hier zeigt sich, dass bei Patienten mit Erythema migrans die maximale IgM-Immunität in der zweiten Erkrankungswoche erfolgt, im weiteren Verlauf sinken die IgM-Titer. Das Ergebnis deckt sich mit den Voruntersuchungen (Hofmann et al., 1994; Wilske & Preac Mursic, 1993). Entsprechend konnten Autoren einer amerikanischen Arbeit (Aguero-Rosenfeld et al., 1996) eine maximale IgM-Antikörperentwicklung in der zweiten Woche unabhängig von lokalisiertem oder disseminiertem Erythema migrans feststellen. Die Rate der Immunantwort war jedoch abhängig von der Erregerausbreitung, so entwickelten 44% der Patienten mit lokalisiertem, jedoch 100% der Patienten mit disseminiertem Erythema migrans in der zweiten Erkrankungswoche eine IgM-Immunität. Auch Asbrink et al. (Asbrink et al., 1986b) sahen eine hohe Seroreaktivität bei kompliziertem Erythema migrans im Gegensatz zu dem unkompliziertem. Vorliegendes Patientenkollektiv ist, wie bereits erwähnt, aus Patienten mit lokalisiertem und disseminiertem Erythema migrans zusammengesetzt, entsprechend ist die IgM-Antikörperbildung in 67% der Patienten zu erklären. Eine gesonderte Auswertung der Serologie der Erythema migrans-Untergruppen erfolgte nicht.

Persistierende IgM-Antikörper, hier in 30% der Patienten mit Erythema migrans, sind vorbeschrieben. Massarotti et al. konnte bei 56% der Seren von Erythema migrans-Patienten nach 6 Monaten noch erhöhte IgM-Antikörper nachweisen

(Massarotti et al., 1992). Agüero-Rosenfeld et al. (Agüero-Rosenfeld et al., 1996) stellte eine vermehrte Persistenz bei längerer Erythema migrans-Dauer vor Therapiebeginn fest. Steere stellte bei isoliert erhöhtem IgM über 4 Wochen nach Therapie eine falsch positive Messung zur Diskussion (Steere, 2001).

Bei der Neurolyme-Borreliose Stadium II ist in vorliegender Studie die maximale IgM-Immunantwort bereits in der ersten Erkrankungswoche erreicht, das Ergebnis von 1987 bestätigend (Wilske et al., 1987). Vorbeschrieben ist auch ein Maximum in der zweiten Erkrankungswoche mit 71% positiv IgM-Serumproben (Hofmann et al., 1994). Der Anteil von positivem IgM bestätigt weitere Voruntersuchungen, z.B. sieht Christen et al. (Christen et al., 1993) bei Kindern 66% positives IgM bei Erkrankungsbeginn. Stanek et al. (Stanek et al., 1986) beobachtet bei 93% der Patienten mit Neurolyme-Borreliose Stadium II eine Seroreaktivität bei Erkrankungsbeginn, allerdings nicht differenziert in die Immunglobuline.

Die tendenziell früher als bei Erythema migrans messbare IgM-Immunantwort ist durch die längere Inkubationszeit der Neurolyme-Borreliose Stadium II zu erklären. Eine Relation von Erkrankungsdauer bei Lyme-Arthritis und IgM-Antikörperentwicklung lässt sich nicht herstellen.

Die Serokonversion der IgG-Immunglobuline zeigt, ähnlich wie die der IgM-Immunglobuline, eine direkt proportionale Abhängigkeit von der Dauer der Erkrankung. Die IgG-Immunantwort entwickelt sich, wie bei anderen Infektionen auch, generell später. Agüero-Rosenfeld et al. (Agüero-Rosenfeld et al., 1996) fanden am Erkrankungsbeginn bei 3%, nach mehr als 7 Tagen bereits bei 53% der Seren von Erythema migrans-Patienten erhöhtes IgG. Engstrom et al. (Engstrom et al., 1995) sahen bei 80% der Patienten eine Serokonversion für IgM/IgG am 10. Tag, nicht aufgegliedert nach den einzelnen Immunglobulinen. In der Literatur beschriebene Verläufe von Serokonversionen beziehen sich in der Regel auf antibiotikatherapierte Patienten, ca. 60% (Berglund et al., 1995) bis 80% der Patienten entwickeln nach Frühmanifestation eine Immunantwort (Hofmann et al., 1994; Wilske & Preac Mursic, 1993; Wilske et al., 1987).

In Bezug auf die antibiotikatherapierten Patienten soll ein Patient mit Erythema migrans erwähnt werden. Er entwickelte sieben Wochen nach Antibiose mit Cotrimoxazol einen signifikanten IgG-Titeranstieg und nach weiteren vier Monaten neu-erliche Beschwerden im Sinne einer Allgemeinsymptomatik. Hier ist eine Reinfektion bzw. ein Therapieversagen nach Cotrimoxazol zu diskutieren. Cotrimoxazol wird nicht zur antibiotischen Therapie der Lyme-Borreliose empfohlen, ist sogar im

Gegenteil in dem zur kulturellen Anzucht geeigneten „Kelly-Medium“ enthalten (Preac-Mursic et al., 1986).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Serokonversion von der Dauer und der Schwere der Erkrankung abhängt. Bei primär negativer Serologie empfiehlt sich eine Kontrolle nach ca. zwei Wochen, da sich hier die maximale Serokonversion bei Patienten mit Frühmanifestationen herausgestellt hat. Bei weiterbestehender klinischer Symptomatik ist eine weitere Kontrolluntersuchung im Verlauf zu empfehlen. Die Immunantwort bleibt häufig nach Frühmanifestationen und regelmäßig nach Spätmanifestationen über lange Zeit messbar. Bei einem Teil der Patienten bleibt auch der IgM-Antikörpertiter erhöht. Aus dem serologischen Untersuchungsergebnis ergibt sich daher kein sicherer Hinweis auf eine akute Lyme-Borreliose.

### **5.2.2. Liquor/Serum-Index bei Patienten mit Neurolyme-Borreliose Stadium II**

Bei einem Großteil der Patienten mit Neurolyme-Borreliose Stadium II war der Liquor/Serum-Index erhöht, bei einigen Patienten erst bei Verlaufsuntersuchungen, was die Bedeutung von Folgeuntersuchungen bei klinischem V.a. Neurolyme-Borreliose Stadium II und primär negativem Liquorbefund unterstreicht. Hansen et al. (Hansen & Lebech, 1992) sieht bei knapp 6% der Patienten mit früher Neurolyme-Borreliose Stadium II einen positiven Liquor/Serum-Index, die zu diesem Zeitpunkt im Serum noch keinen signifikanten Antikörpertiter entwickelt haben. Das heißt, die intrathekale Antikörperbildung kann der Antikörperbildung im Serum vorausgehen. Das deckt sich mit dem vorliegenden Ergebnis, dass bei 21% der Patienten mit erhöhtem Liquor/Serum-Index kein positiver Serumantikörperbefund erhoben werden konnte. In einem weiteren Teil der Patienten waren auch IgM-Antikörper im Liquor nicht nachweisbar, d.h. in 14% aller Patienten mit positivem Liquor/Serum-Index war dieser Laborparameter der alleinige serologische Hinweis auf eine Lyme-Borreliose. Einschränkend ist zu sagen, dass in einem sehr frühen Erkrankungsstadium auch der Liquor/Serum-Index noch negativ sein kann (Hansen & Lebech, 1991), eine Kontrolle wird in 2-3 Wochen empfohlen.

### **5.2.3. Positiver Erregernachweis**

Nur in einem kleinen Teil (10 Patienten) der 852 Patienten wurde ein positiver Erregernachweis geführt. Betrachtet man den zeitlichen Krankheitsverlauf, so ist bei einem Großteil dieser Patienten eine Krankheitsgeschichte von mehreren Monaten

vom Beginn der Symptomatik, der Diagnosestellung und dann entsprechende Entscheidung zur Therapie auszugehen. Das unterstreicht die Bedeutung der kulturellen Borrelienanzucht bei differenzialdiagnostisch schwierigen Krankheitsverläufen (Wilske & Preac Mursic, 1993). In der vorliegenden Studie ist bei allen zehn Patienten ein positives serologisches Untersuchungsergebnis festzustellen, bei einem Patienten jedoch nur im Verlauf. Positiver Erregernachweis ist auch bei seronegativen Patienten beschrieben (Preac-Mursic et al., 1986; Wilske & Preac Mursic, 1993). Die nur bei zwei Patienten positive IgM-Immunantwort ist am ehesten durch den vorhergehenden prolongierten Krankheitsverlauf zu erklären, IgM nimmt im Krankheitsverlauf häufig ab.

Bei einem Patienten mit Lyme-Arthritis gelang die kulturelle Borrelienanzucht aus Gelenkspunktat. In der Literatur ist die Anzucht aus Synovia nur von Schmidli et al. (Schmidli et al., 1988) vorgeschrieben.

## 6. Zusammenfassung

In vorliegender Arbeit wurden 852 Patienten mit klinisch definierter Lyme-Borreliose aus den Jahren 1991-93 untersucht. Die Auswahl der Patienten erfolgte nach Auswertung eines Fragebogens, der an alle Patienten mit positiver Lyme-Borreliose-Serologie verschickt wurde. Zusätzlich wurden Patienten mit klinisch typischem Befund für Erythema migrans ohne serologischen Hinweis für Lyme-Borreliose aufgenommen. Das Einzugsgebiet des Max-von-Pettenkofer Institutes für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Universität München entspricht weiten Teilen Süddeutschlands und deckt ein breites klinisches Spektrum ab. Zu den Einsendern zählen Krankenhäuser der obersten Versorgungsstufe, somit waren schwere klinische Manifestationen überrepräsentiert.

**Epidemiologische Untersuchungsergebnisse:** Die topographische Verteilung der Zeckenstichorte zeigte eine Häufung um Städte und Naherholungsgebiete und spiegelte am ehesten das Freizeitverhalten der Bevölkerung wider. Über 1000 Höhenmetern wurde keine Lyme-Borreliose-Infektion erworben.

Die Verteilung der Manifestationen der Lyme-Borreliose mit 39% Erythema migrans (n=409), 21% Neurolyme-Borreliose Stadium II (n=227), 14% Lyme-Arthritis (n=144), 9% Acrodermatitis chronica atrophicans (n=97), 2% Borrelien-Lymphozytom (n=24), 1% Lyme-Karditis (n=10) und 1% Neurolyme-Borreliose Stadium III (n=11) entsprach im wesentlichen ähnlich konzipierten europäischen Studien. Die Prävalenz insbesondere unkomplizierter Frühmanifestationen war durch die Einschlusskriterien der seroepidemiologischen Studie und durch Einsendungen der Universitätskliniken als Krankenhäuser der obersten Versorgungsstufe niedriger als bei klinisch basierten Arbeiten. In den USA wird die Lyme-Arthritis häufiger, die Neurolyme-Borreliose Stadium II seltener als in Europa und Acrodermatitis chronica atrophicans nicht gesehen. Eine mögliche Erklärung könnte in geographisch unterschiedlicher Verbreitung verschiedener Spezies von *B. burgdorferi* s.l. liegen.

Die These einer Multiorganerkrankung der Lyme-Borreliose wurde gestützt durch die Anzahl der Patienten mit Mehrfacherkrankung. In 19% stellte sich eine Zwei-, in 2% eine Dreiorganerkrankung heraus, Voruntersuchungen bestätigend. In 80% der Mehrfacherkrankungen ging ein Erythema migrans als Erstmanifestation voraus.

Eine zur Bevölkerung Bayerns unterschiedliche Altersverteilung für Patienten mit Erythema migrans und Neurolyme-Borreliose Stadium II war biphasisch mit einem Gipfel zwischen 0-10- und 40-70-Jährigen. Ähnlich wie aus den USA vorbeschrieben, zeigte sich im Studienkollektiv auch eine biphasische Altersverteilung für Patienten mit Lyme-Arthritis mit einem gehäuften Auftreten der Manifestation bei kleinen Jungen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag für Erythema migrans, Neurolyme-Borreliose Stadium II und Lyme-Arthritis bei etwa 44 Jahren, bei Acrodermatitis chronica atrophicans deutlich höher mit 53 Jahren.

Die Geschlechterverteilung war im Vergleich zur Gesamtbevölkerung Bayerns signifikant unterschiedlich für Acrodermatitis chronica atrophicans mit einem Männer/Frauen-Quotienten (m/w) von 0,54 und für Neurolyme-Borreliose Stadium II mit m/w von 1,15. Für Patienten mit Erythema migrans und Lyme-Arthritis war das Geschlechterverhältnis ausgeglichen.

42% aller Patienten erinnerten einen Zeckenstich. Die Lokalisation von Stich und Erkrankung stimmte bei 83% der Patienten mit Erythema migrans, bei 37% der Patienten mit Neurolyme-Borreliose Stadium II (v.a. Radikulitis) überein. Eine Häufung von Neurolyme-Borreliose Stadium II bei Stich am Kopf, wie in einer Vorarbeit diskutiert, fand sich in unserer Studie nicht. Prädilektionsstellen, wie in der Literatur mehrfach beschrieben, ergaben sich für das Borrelien-Lymphozytom in 60% am Ohr. Ungewöhnlicherweise wurde in vorliegender Studie das Borrelien-Lymphozytom in 30% an den Extremitäten diagnostiziert, was die klinisch schwierigere Differenzialdiagnose bei atypischer Lokalisation betont. Acrodermatitis chronica atrophicans trat fast ausschließlich an den Extremitäten mit Betonung der Unterschenkel auf.

Die durchschnittlichen Inkubationszeiten lagen für Erythema migrans bei 3,7 Wochen und für Neurolyme-Borreliose Stadium II bei 6,6 Wochen. Für die Lyme-Arthritis ergab die Inkubationszeit einen Wert größer 7 Wochen, für die Acrodermatitis chronica atrophicans größer 8 Wochen. Ein durchschnittlicher Wert ließ sich für die Spätmanifestationen nicht berechnen, da alle Erkrankungen  $\geq 10$  Wochen als 10 Wochen zusammengefasst wurden.

Saisonales Auftreten, wie für die Frühmanifestationen vorbeschrieben, bestätigte sich mit Erkrankungsgipfel für Erythema migrans im Juli und für Neurolyme-Borreliose Stadium II im August. Die Lyme-Arthritis und Acrodermatitis chronica atrophicans traten verteilt übers ganze Jahr auf. Verschiebungen in den einzelnen Untersuchungsjahren konnten in der vorliegenden Studie erstmals mit unterschied-

lichen Wetterbedingungen in Beziehung gebracht werden, so schienen gehäuft Frühmanifestationen in einem warmen, trockenen Frühjahr mit hoher Luftfeuchtigkeit aufzutreten.

**Serologischen Untersuchungsergebnisse:** Bei den Frühmanifestationen war in ca. 65% bei Erstuntersuchung IgG erhöht (Titerhöhe 1:64 - 1:128, gemessen mit IFT), im Krankheitsverlauf stieg der Anteil auf über 85%. Die erhöhten IgG-Antikörpertiter blieben über Monate bestehen. Die Rate der Serokonversion zeigte eine direkte proportionale Abhängigkeit von der Dauer und der Schwere der Erkrankung und wurde auch bei antibiotikatherapierten Patienten beobachtet. Die Serumtiter von klinisch gesicherter und fraglicher Lyme-Borreliose unterschieden sich nicht wesentlich, so dass die Serologie zur Differenzialdiagnostik der Arthritis nicht entscheidend betragen konnte. Das Borrelienlymphozytom lag mit IgG-Titerwerten um 1:128 zwischen den Werten der Früh- und der Spätmanifestationen und nahm somit aus serologischer Sicht eine Zwischenstellung ein. Die Spätmanifestationen waren nahezu immer seropositiv. Die Titer der IgG-Antikörper lagen bei Acrodermatitis chronica atrophicans mit meist  $\geq$  1:256 am höchsten.

Die IgM-Antikörperbildung zeigte bei den Frühmanifestationen einen kurvenförmigen Verlauf. Das Maximum der IgM-Immunantwort lag für Erythema migrans in der zweiten Erkrankungswoche (67%), für Neurolyme-Borreliose Stadium II in der ersten Erkrankungswoche (63%) (Titer 1:32 – 1:64). Bei klinischem Verdacht auf eine akute Lyme-Borreliose und primär negativer Serologie empfiehlt sich daher eine Kontrolle nach etwa zwei Wochen. Rund ein Drittel der Patienten mit Erythema migrans, Neurolyme-Borreliose Stadium II und Lyme-Arthritis behielten über Monate erhöhte IgM-Antikörper. Somit waren erhöhte IgM-Antikörpertiter kein sicherer Beweis für eine akute Lyme-Borreliose.

Ein positiver Liquor/Serum-Index wurde bei 21% der Patienten mit Neurolyme-Borreliose Stadium II bei negativem Serumbefund gemessen und konnte daher frühester serologischer Hinweis auf eine Lyme-Borreliose sein. Dies unterstreicht die Notwendigkeit der Bestimmung des Liquor/Serum-Index selbst bei negativen Serumbefunden.

Der positive Erregernachweis war in allen Fällen verbunden mit positiver Lyme-Borreliose-Serologie.

In dieser Studie wurden epidemiologische und serologische Untersuchungsergebnisse eines breiten Einzugspektrums dargestellt. Aus epidemiologischer Sicht ergibt sich daraus eine wertvolle Ergänzung vor allem der europäischen epidemiolo-

gischen Daten, die aufgrund eines fehlenden nationalen und internationalen Meldesystems nur sporadisch zur Verfügung stehen. Somit wird es möglich, weitere Untersuchungen zum Beispiel in Hinblick auf die Verbreitung von Genotypen der Borrelien zwischen den Kontinenten zu unternehmen. Die serologischen Untersuchungsergebnisse haben einen wichtigen Stellenwert zur Diagnostik der Lyme-Borreliose, was 2000 im Rahmen von Qualitätsstandards der mikrobiologischen Diagnostik zusammengefasst wurde (Wilske et al., 2000). Die Lyme-Borreliose stellt auch weiterhin trotz inzwischen fortgeschrittenem Wissen über den Infektionsmodus der Erkrankung eine differenzialdiagnostische Herausforderung dar.

## 7. Literaturverzeichnis

- Aberer, E., Kersten, A., Klade, H., Poitschek, C. and Jurecka, W.** (1996), 'Heterogeneity of *Borrelia burgdorferi* in the skin', *Am J Dermatopathol*, 18, 6, 571-9.
- Ackermann, R.** (1983), '[Chronic erythema migrans and tick-transmitted meningopolyneuritis (Garin-Bujadoux-Bannwarth): *Borrelia* infections?]', *Dtsch Med Wochenschr*, 108, 15, 577-80.
- Ackermann, R., Rhese-Kupper, B. and Gollmer, E.** (1986), 'Progressive *Borrelia* Encephalomyelitis.' *Zentralbl Bakteriol*, 263, 297-300.
- Aeschlimann, A., Chamot, E., Gigon, F., Jeanneret, J.P., Kessler, D. and Walther, C.** (1986), '*B. burgdorferi* in Switzerland', *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]*, 263, 3, 450-8.
- Afzelius, A.** (1910), 'Verhandlungen der dermatologischen Gesellschaft zu Stockholm, 16. Dezember 1909', *Arch Dermatol Syph*, 101, 405-406.
- Aguero-Rosenfeld, M.E., Nowakowski, J., Bittker, S., Cooper, D., Nadelman, R.B. and Wormser, G.P.** (1996), 'Evolution of the serologic response to *Borrelia burgdorferi* in treated patients with culture-confirmed erythema migrans', *J Clin Microbiol*, 34, 1, 1-9.
- Aguero-Rosenfeld, M.E., Nowakowski, J., McKenna, D.F., Carbonaro, C.A. and Wormser, G.P.** (1993), 'Serodiagnosis in early Lyme disease', *J Clin Microbiol*, 31, 12, 3090-5.
- Ai, C.X., Zhang, W.F. and Zhao, J.H.** (1994), 'Sero-epidemiology of Lyme disease in an endemic area in China', *Microbiol Immunol*, 38, 7, 505-9.
- Anda, P., Rodriguez, I., de la Loma, A., Fernandez, M.V. and Lozano, A.** (1993), 'A serological survey and review of clinical Lyme borreliosis in Spain', *Clin Infect Dis*, 16, 2, 310-9.
- Anderson, J.F., Johnson, R.C., Magnarelli, L.A. and Hyde, F.W.** (1985), 'Identification of endemic foci of Lyme disease: isolation of *Borrelia burgdorferi* from feral rodents and ticks (*Dermacentor variabilis*)', *J Clin Microbiol*, 22, 1, 36-8.

- Angelov, L., Aeshliman, A., Korenberg, E., Gern, L., Shereva, K., Marinova, R. and Kalinin, M.** (1990), '[Data on the epidemiology of Lyme disease in Bulgaria]', *Med Parazitol (Mosk)*, 4, 13-4.
- Asbrink, E.** (1985), 'Erythema chronicum migrans Afzelius and acrodermatitis chronica atrophicans. Early and late manifestations of *Ixodes ricinus*-borne *Borrelia spirochetes*', *Acta Derm Venereol Suppl*, 118, 1-63.
- Asbrink, E.** (1991), 'Cutaneous manifestations of Lyme borreliosis. Clinical definitions and differential diagnoses', *Scand J Infect Dis Suppl*, 77, 44-50.
- Asbrink, E. and Hovmark, A.** (1985), 'Successful cultivation of spirochetes from skin lesions of patients with erythema chronicum migrans Afzelius.' *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*, B: 93, 161-163.
- Asbrink, E. and Hovmark, A.** (1988), 'Early and late cutaneous manifestations in *Ixodes*-borne borreliosis (erythema migrans borreliosis, Lyme borreliosis)', *Ann N Y Acad Sci*, 539, 4-15.
- Asbrink, E. and Hovmark, A.** (1993), 'Classification, geographic variations, and epidemiology of Lyme borreliosis', *Clin Dermatol*, 11, 3, 353-7.
- Asbrink, E., Hovmark, A. and Olsson, I.** (1986a), 'Clinical manifestations of acrodermatitis chronica atrophicans in 50 Swedish patients', *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]*, 263, 1-2, 253-61.
- Asbrink, E., Olsson, I. and Hovmark, A.** (1986b), 'Erythema chronicum migrans Afzelius in Sweden. A study on 231 patients', *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]*, 263, 1-2, 229-36.
- Atlas, E., Novak, S.N., Duray, P.H. and Steere, A.C.** (1988), 'Lyme myositis: muscle invasion by *Borrelia burgdorferi*', *Ann Intern Med*, 109, 3, 245-6.
- Bärfverstedt, B.** (1943), 'Lymphadenosis benigna cutis. Eine klinische und pathologisch-anatomische Studie.' *Acta Derm Venereol*, 24, 1-102.
- Bannwarth, A.** (1941), 'Chronische lymphozytäre Meningitis, entzündliche Polyneuritis und "Rheumatismus". Ein Beitrag zum Problem "Allergie und Nervensystem" in zwei Teilen.' *Arch Psychiatr Nervenkr*, 113, 284-376.
- Baranton, G., Marti Ras, N. and Postic, D.** (1998), 'Molecular epidemiology of the aetiological agents of Lyme borreliosis', *Wien Klin Wochenschr*, 110, 24, 850-5.
- Barbour, A., Burgdorfer, W., Hayes, S.F., Peter, O. and Aeschlimann, A.** (1983), 'Isolation of a cultivable spirochete from *Ixodes ricinus* ticks of Switzerland.' *Curr Microbiol*, 8, 123-126.

- Barbour, A. and Schrupf, M.E.** (1986), 'Polymorphisms of major surface proteins of *Borrelia burgdorferi*.' *Zentralbl Bakteriol*, 263, 83-91.
- Barbour, A.G. and Fish, D.** (1993), 'The biological and social phenomenon of Lyme disease', *Science*, 260, 5114, 1610-6.
- Bartunek, P., Mrazek, V., Gorican, K., Bina, R., Listvanova, S. and Zapletalova, J.** (2001), '*Borrelia* infection as a cause of carditis (a long-term study)', *Wien Klin Wochenschr*, 113, 1-2, 38-44.
- Berger, B.W., Johnson, R.C., Kodner, C. and Coleman, L.** (1994), 'Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from the blood of two patients with erythema migrans lesions lacking extracutaneous signs and symptoms of Lyme disease', *J Am Acad Dermatol*, 30, 1, 48-51.
- Berglund, J., Eitrem, R., Ornstein, K., Lindberg, A., Ringer, A., Elmrud, H., Carlsson, M., Runehagen, A., Svanborg, C. and Norrby, R.** (1995), 'An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden', *N Engl J Med*, 333, 20, 1319-27.
- Bergström, S., Bundoc, V. G., Barbour, A. G.** (1989), 'Molecular analysis of linear plasmid-encoded major surface proteins, OspA and OspB, of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*', *Mol Microbiol*, 3, 479-486.
- Binder, E., Doepfmer, R. and Hornstein, O.P.** (1955), 'Übertragung des Erythema chronicum migrans von Mensch zu Mensch in 2 Passagen.' *Klin Wochenschr*, 33, 727-728.
- Bowen, G.S., Schulze, T.L. and Parkin, W.L.** (1984), 'Lyme disease in New Jersey, 1978-1982', *Yale J Biol Med*, 57, 4, 661-8.
- Brandt, M.E., Riley, B.S., Radolf, J.D. and Norgard, M.V.** (1990), 'Immunogenic integral membrane proteins of *Borrelia burgdorferi* are lipoproteins.' *Infect Immun*, 58, 983-991.
- Brettschneider, S., Bruckbauer, H., Klugbauer, N. and Hofmann, H.** (1998), 'Diagnostic value of PCR for detection of *Borrelia burgdorferi* in skin biopsy and urine samples from patients with skin borreliosis', *J Clin Microbiol*, 36, 9, 2658-65.
- Bruckbauer, H.R., Preac-Mursic, V., Fuchs, R. and Wilske, B.** (1992), 'Cross-reactive proteins of *Borrelia burgdorferi*', *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 11, 3, 224-32.
- Buchwald, A.** (1883), 'Ein Fall von diffuser idiopathischer Hauratrophie.' *Vierteljahresschrift*, 10, 553-556.

- Buchwald, A.** (1983), 'Ein Fall von diffuser idiopathischer Hautatrophie.' *Dermatol Vierteljahresschrift*, 10, 553-556.
- Burgdorfer, W., Barbour, A., Hayes, S.F., Benach, J., Grunwald, E. and Davis, J.P.** (1982), 'Lyme disease - a tick-borne spirochetosis?' *Science*, 216, 1317-1319.
- Burgdorfer, W., Lane, R.S., Barbour, A.G., Gresbrink, R.A. and Anderson, J.R.** (1985), 'The western black-legged tick, *Ixodes pacificus*: a vector of *Borrelia burgdorferi*', *Am J Trop Med Hyg*, 34, 5, 925-30.
- Busch, U., Hizo-Teufel, C., Boehmer, R., Fingerle, V., Nitschko, H., Wilske, B. and Preac-Mursic, V.** (1996), 'Three species of *Borrelia burgdorferi* sensu lato (*B. burgdorferi* sensu stricto, *B. afzelii*, and *B. garinii*) identified from cerebrospinal fluid isolates by pulsed-field gel electrophoresis and PCR', *J Clin Microbiol*, 34, 5, 1072-8.
- Canica, M.M., Nato, F., du Merle, L., Mazie, J.C., Baranton, G. and Postic, D.** (1993), 'Monoclonal antibodies for identification of *Borrelia afzelii* sp. nov. associated with late cutaneous manifestations of Lyme borreliosis', *Scand J Infect Dis*, 25, 4, 441-8.
- Casjens, S., Murphy, M., DeLange, M., Sampson, L., van Vugt, R. and Huang, W.M.** (1997), 'Telomeres of the linear chromosomes of Lyme disease spirochaetes: nucleotide sequence and possible exchange with linear plasmid telomeres', *Mol Microbiol*, 26, 3, 581-96.
- Chavanet, P., Pillon, D., Lancon, J.P., Waldner-Combernoux, A., Maringe, E. and Portier, H.** (1987), 'Granulomatous hepatitis associated with Lyme disease', *Lancet*, 2, 8559, 623-4.
- Chodynicka, B. and Flisiak, I.** (1998), 'Epidemiology of erythema migrans in north-eastern Poland', *Rocz Akad Med Bialymst*, 43, 271-7.
- Christen, H.J., Hanefeld, F., Eiffert, H. and 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.
- Christiann, F., Rayet, P., Patey, O. and Lafaix, C.** (1996), 'Epidemiology of Lyme disease in France: Lyme borreliosis in the region of Berry sud: a six year retrospective', *Eur J Epidemiol*, 12, 5, 479-83.

- Cimmino, M.A., Azzolini, A., Tobia, F. and Pesce, C.M.** (1989), 'Spirochetes in the spleen of a patient with chronic Lyme disease', *Am J Clin Pathol*, 91, 1, 95-7.
- Cimmino, M.A., Fumarola, D., Sambri, V. and Accardo, S.** (1992), 'The epidemiology of Lyme borreliosis in Italy', *Microbiologica*, 15, 4, 419-24.
- Dattwyler, R., Volkman, D., Luft, B. and Halperin, A.J.** (1987), 'Lyme disease in Europe and North America.' *Lancet*, 1, 681.
- Demaerschalck, I., Ben Messaoud, A., De Kesel, M., Hoyois, B., Lobet, Y., Hoet, P., Bigaignon, G., Bollen, A. and Godfroid, E.** (1995), 'Simultaneous presence of different *Borrelia burgdorferi* genospecies in biological fluids of Lyme disease patients', *J Clin Microbiol*, 33, 3, 602-8.
- Dmitrovic, R., Djordjevic, D., Djerkovic, V., Drndarevic, D., Antonijevic, B., Zivkovic-Lesic, L., Veljkovic, M., Vasiljevic, Z., Kerimovic-Morina, D., Pavlovic, N. and et al.** (1993), '[Epidemiology of Lyme borreliosis]', *Glas Srp Akad Nauka [Med]*, 43, 11-21.
- Eiffert, H., Karsten, A., Thomssen, R. and Christen, H.J.** (1998), 'Characterization of *Borrelia burgdorferi* strains in Lyme arthritis', *Scand J Infect Dis*, 30, 3, 265-8.
- Eiffert, H., Ohlenbusch, A., Christen, H.J., Thomssen, R., Spielman, A. and Matuschka, F.R.** (1995), 'Nondifferentiation between Lyme disease spirochetes from vector ticks and human cerebrospinal fluid', *J Infect Dis*, 171, 2, 476-9.
- Engstrom, S.M., Shoop, E. and Johnson, R.C.** (1995), 'Immunoblot interpretation criteria for serodiagnosis of early Lyme disease', *J Clin Microbiol*, 33, 2, 419-27.
- Fahrer, H., van der Linden, S.M., Sauvain, M.J., Gern, L., Zhioua, E. and Aeschlimann, A.** (1991), 'The prevalence and incidence of clinical and asymptomatic Lyme borreliosis in a population at risk', *J Infect Dis*, 163, 2, 305-10.
- Fingerle, V., Bergmeister, H., Liegl, G., Vanek, E. and Wilske, B.** (1994), 'Prevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in *Ixodes ricinus* in Southern Germany.' *J Spiroch Tick Dis*, 1, 41-45.
- Fingerle, V., Laux, H., Munderloh, U.G., Schulte-Spechtel, U. and Wilske, B.** (2000), 'Differential expression of outer surface protein A and C by individual

- Borrelia burgdorferi* in different genospecies.' *Med Microbiol Immunol*, 189, 59-66.
- Fraser, C.M., Casjens, S., Huang, W.M., Sutton, G.G., Clayton, R., Lathigra, R., White, O., Ketchum, K.A., Dodson, R., Hickey, E.K., Gwinn, M., Dougherty, B., Tomb, J.F., Fleischmann, R.D., Richardson, D., Peterson, J., Kerlavage, A.R., Quackenbush, J., Salzberg, S., Hanson, M., van Vugt, R., Palmer, N., Adams, M.D., Gocayne, J., Venter, J.C. and et al. (1997),** 'Genomic sequence of a Lyme disease spirochaete, *Borrelia burgdorferi*', *Nature*, 390, 6660, 580-6.
- Fuchs, R., Jauris, S., Lottspeich, F., Preac-Mursic, V., Wilske, B., Soutschek, E. (1992),** 'Molecular analysis and expression of a *Borrelia burgdorferi* gene encoding a 22 kDa protein (pC) in *Escherichia coli*', *Mol Microbiol*, 6, 503-509
- Garin, C. and Bujadoux, C.H. (1922),** 'Paralysie par les tiques.' *J Med Lyon*, 71, 765-767.
- Gerber, M.A., Zemel, L.S. and Shapiro, E.D. (1998),** 'Lyme arthritis in children: clinical epidemiology and long-term outcomes', *Pediatrics*, 102, 4 Pt 1, 905-8.
- Gern, L., Burgdorfer, W., Aeschlimann, A. and Krampitz, H.E. (1993),** 'The ecology of Lyme borreliosis in Europe.' in Weber, K. (ed.), *Aspects of Lyme borreliosis.*, Berlin, Heidelberg, New York, Springer.
- Goellner, M.H., Agger, W.A., Burgess, J.H. and Duray, P.H. (1988),** 'Hepatitis due to recurrent Lyme disease', *Ann Intern Med*, 108, 5, 707-8.
- Götz, H. (1954),** 'Die Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer als Infektionskrankheit.' *Hautarzt*, 5, 491-504.
- Götz, H. and Nasemann, T. (1956),** 'Zur Frage der Virusäthiologie der Akrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer.' *Hautarzt*, 7, 349-353.
- Halouzka, J., Wilske, B., Stunzner, D., Sanogo, Y.O. and Hubalek, Z. (1999),** 'Isolation of *Borrelia afzelii* from overwintering *Culex pipiens* biotype molestus mosquitoes', *Infection*, 27, 4-5, 275-7.
- Hansen, K., Bangsberg, J.M., Fjordvang, H., Pedersen, N.S. and Hindersson, P. (1988),** 'Immunochemical characterization of and isolation of the gene for a *Borrelia burgdorferi* immunodominant 60-kilodalton antigen common to a wide range of bacteria', *Infect Immun*, 56, 8, 2047-53.

- Hansen, K. and Lebech, A.M.** (1991), 'Lyme neuroborreliosis: a new sensitive diagnostic assay for intrathecal synthesis of *Borrelia burgdorferi*-specific immunoglobulin G, A, and M', *Ann Neurol*, 30, 2, 197-205.
- Hansen, K. and Lebech, A.M.** (1992), 'The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production', *Brain*, 115, Pt 2, 399-423.
- Hauser, U., Lehnert, G., Lobentanzer, R. and Wilske, B.** (1997), 'Interpretation criteria for standardized Western blots for three European species of *Borrelia burgdorferi* sensu lato', *J Clin Microbiol*, 35, 6, 1433-44.
- Hauser, U., Lehnert, G. and Wilske, B.** (1999), 'Validity of interpretation criteria for standardized Western blots (immunoblots) for serodiagnosis of Lyme borreliosis based on sera collected throughout Europe', *J Clin Microbiol*, 37, 7, 2241-7.
- Hayes, S.F. and Burgdorfer, W.** (1993), 'Ultrastructure of *Borrelia burgdorferi*.' in Weber, K. (ed.), *Aspects of Lyme borreliosis*, Berlin, Heidelberg, New York, Springer.
- Hellerström, S.** (1930), 'Erythema chronicum migrans Afzelii.' *Acta Derm Venereol*, 11, 315-321.
- Herxheimer, K. and Hartmann, K.** (1902), 'Über Acrodermatitis chronica atrophicans', *Arch Dermatol Syph*, 61, 57-76.
- Herzer, P.** (1991), 'Joint manifestations of Lyme borreliosis in Europe', *Scand J Infect Dis Suppl*, 77, 55-63.
- Herzer, P.** (1993), 'Joint Manifestations.' in Weber, K. and Burgdorfer, W. (eds.), *Aspects of Lyme Borreliosis*, Berlin, Heidelberg, New York, Springer.
- Herzer, P., Wilske, B., Preac-Mursic, V., Schierz, G., Schattenkirchner, M. and Zollner, N.** (1986), 'Lyme arthritis: clinical features, serological, and radiographic findings of cases in Germany', *Klin Wochenschr*, 64, 5, 206-15.
- Hilton, E., DeVoti, J., Benach, J.L., Halluska, M.L., White, D.J., Paxton, H. and Dumler, J.S.** (1999), 'Seroprevalence and seroconversion for tick-borne diseases in a high-risk population in the northeast United States', *Am J Med*, 106, 4, 404-9.
- Hofmann, A., Fingerle, V., Hauser, U., Rieth, K. and Wilske, B.** (1994), 'Epidemiology of Lyme borreliosis in Southern Germany during the years 1987 through 1990.' *J Spiroch Tick Dis*, 1, 90-97.

- Hofmeister, E.K. and Childs, J.E.** (1995), 'Ear biopsy location influences detection of *Borrelia burgdorferi* by PCR, but not by culture in naturally infected *Peromyscus leucopus*', *J Wildl Dis*, 31, 3, 345-51.
- Hovmark, A., Asbrink, E. and Olsson, I.** (1986), 'The spirochetal etiology of lymphadenosis benigna cutis solitaria', *Acta Derm Venereol*, 66, 6, 479-84.
- Hovmark, A., Asbrink, E., Weber, K. and Kaudewitz, P.** (1993), '*Borrelial* Lymphozytoma', in Weber, K. and Burgdorfer, W. (eds.), *Aspects of Lyme Borreliosis*, Berlin, Heidelberg, New York, Springer.
- Huppertz, H.I., Bohme, M., Standaert, S.M., Karch, H. and Plotkin, S.A.** (1999), 'Incidence of Lyme borreliosis in the Wurzburg region of Germany', *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 18, 10, 697-703.
- Issakainen, J., Gnehm, H.E., Lucchini, G.M. and Zbinden, R.** (1996), 'Value of clinical symptoms, intrathecal specific antibody production and PCR in CSF in the diagnosis of childhood Lyme neuroborreliosis', *Klin Padiatr*, 208, 3, 106-9.
- Jauris-Heipke, S., Fuchs, R., Motz, M., Preac-Mursic, V., Schwab, E., Soutschek, E., Will, G. and Wilske, B.** (1993), 'Genetic heterogeneity of the genes coding for the outer surface protein C (OspC) and the flagellin of *Borrelia burgdorferi*', *Med Microbiol Immunol (Berl)*, 182, 1, 37-50.
- Jauris-Heipke, S., Rossle, B., Wanner, G., Habermann, C., Rossler, D., Fingerle, V., Lehnert, G., Lobentanzer, R., Pradel, I., Hillenbrand, B., Schulte-Spechtel, U. and Wilske, B.** (1999), 'Osp17, a novel immunodominant outer surface protein of *Borrelia afzelii*: recombinant expression in *Escherichia coli* and its use as a diagnostic antigen for serodiagnosis of Lyme borreliosis', *Med Microbiol Immunol (Berl)*, 187, 4, 213-9.
- Johnston, Y.E., Duray, P.H., Steere, A.C., Kashgarian, M., Buza, J., Malawista, S.E. and Askenase, P.W.** (1985), 'Lyme arthritis. Spirochetes found in synovial microangiopathic lesions', *Am J Pathol*, 118, 1, 26-34.
- Jungblut, P.R., Zimny-Arndt, U., Zeindl-Eberhart, E., Stulik, J., Koupilova, K., Pleissner, K.P., Otto, A., Muller, E.C., Sokolowska-Kohler, W., Grabher, G. and Stoffler, G.** (1999), 'Proteomics in human disease: cancer, heart and infectious diseases', *Electrophoresis*, 20, 10, 2100-10.
- Kahl, O.** (1989), 'Untersuchungen zum Wasserhaushalt von Zecken im Laufe ihrer postembryonalen Entwicklung unter besonderer Berücksichtigung der aktiven Wasserdampfresorption.' Berlin.

- Kahl, O., Janetzki-Mittmann, C., Gray, J.S., Jonas, R., Stein, J. and de Boer, R.** (1998), 'Risk of infection with *Borrelia burgdorferi* sensu lato for a host in relation to the duration of nymphal *Ixodes ricinus* feeding and the method of tick removal', *Zentralbl Bakteriol*, 287, 1-2, 41-52.
- Kaiser, R.** (1994), 'Variable CSF findings in early and late Lyme neuroborreliosis: a follow-up study in 47 patients', *J Neurol*, 242, 1, 26-36.
- Kaiser, R.** (1998), 'Neuroborreliosis', *J Neurol*, 245, 5, 247-55.
- Kaiser, R. and Lucking, C.H.** (1993), 'Intrathecal synthesis of specific antibodies in neuroborreliosis. Comparison of different ELISA techniques and calculation methods', *J Neurol Sci*, 118, 1, 64-72.
- Karlsson, M., Hovind-Hougen, K., Svenungsson, B. and Stiernstedt, G.** (1990), 'Cultivation and characterization of spirochetes from cerebrospinal fluid of patients with Lyme borreliosis', *J Clin Microbiol*, 28, 3, 473-9.
- Khale, R.H.** (1942), 'Pallida-Reaktion bei peripheren Durchblutungsstörungen der Haut, insbesondere bei Acrodermatitis atrophicans.' *Halle, University of Halle*.
- Kirsch, M., Ruben, F.L., Steere, A.C., Duray, P.H., Norden, C.W. and Winkelstein, A.** (1988), 'Fatal adult respiratory distress syndrome in a patient with Lyme disease', *Jama*, 259, 18, 2737-9.
- Krampitz, H.E. and Bark, S.** (1987), '[Epidemiology of *Ixodes*-Borreliosis in Southern Germany]', *Immun Infekt*, 15, 4, 141-5.
- Kristoferitsch, W.** (1993), 'Neurologic manifestations in Lyme borreliosis', *Clin Dermatol*, 11, 3, 393-400.
- Lam, T. T., Nguyen, T.-P. K., Montgomery, R. R., Kantor, F. S., Fikrig, E., Flavell, R. A.** (1994), 'Outer surface proteins E and F of *Borrelia burgdorferi*, the agent of Lyme disease', *Infect Immun*, 62, 290-298.
- Lebech, A.M., Clemmensen, O. and Hansen, K.** (1995), 'Comparison of in vitro culture, immunohistochemical staining, and PCR for detection of *Borrelia burgdorferi* in tissue from experimentally infected animals', *J Clin Microbiol*, 33, 9, 2328-33.
- Lenhoff, C.** (1948), 'Spirochetes in aetiologically obscure diseases.' *Acta Derm Venereol*, 28, 295-324.
- Liang, F.T., Jacobs, M.B. and Philipp, M.T.** (2001), 'C-terminal invariable domain of VlsE may not serve as target for protective immune response against *Borrelia burgdorferi*', *Infect Immun*, 69, 3, 1337-43.

- Liebisch, A.** (1993a), 'Biologie und Ökologie der Zecken.' in Horst, H. (ed.), *Einheimische Zeckenborreliose (Lyme-Krankheit) bei Mensch und Tier*, Nürnberg.
- Liebisch, A.** (1993b), 'Biologie und Ökologie der Zecken.' in Horst, H. (ed.), *Einheimische Zeckenborreliose (Lyme-Krankheit) bei Mensch und Tier.*, Nürnberg.
- Linde van der, M.R. and Ballmer, P.E.** (1993), 'Lyme Carditis', in Weber, K. and Burgdorfer, W. (eds.), *Aspects of Lyme Borreliosis*, Berlin, Heidelberg, New York, Springer.
- Lipschütz, B.** (1913), 'Über eine seltenen Erythemform (Erythema chronicum migrans).' *Arch Dermatol Syph*, 118, 349-356.
- Magnarelli, L.A., Anderson, J.F. and Barbour, A.G.** (1986), 'The etiologic agent of Lyme disease in deer flies, horse flies, and mosquitoes', *J Infect Dis*, 154, 2, 355-8.
- Marconi, R.T., Liveris, D. and Schwartz, I.** (1995), 'Identification of novel insertion elements, restriction fragment length polymorphism patterns, and discontinuous 23S rRNA in Lyme disease spirochetes: phylogenetic analyses of rRNA genes and their intergenic spacers in *Borrelia japonica* sp. nov. and genomic group 21038 (*Borrelia andersonii* sp. nov.) isolates', *J Clin Microbiol*, 33, 9, 2427-34.
- Marcus, L.C., Steere, A.C., Duray, P.H., Anderson, A.E. and Mahoney, E.B.** (1985), 'Fatal pancarditis in a patient with coexistent Lyme disease and babesiosis. Demonstration of spirochetes in the myocardium', *Ann Intern Med*, 103, 3, 374-6.
- Massarotti, E.M., Luger, S.W., Rahn, D.W., Messner, R.P., Wong, J.B., Johnson, R.C. and Steere, A.C.** (1992), 'Treatment of early Lyme disease', *Am J Med*, 92, 4, 396-403.
- Matteson, E.L., Beckett, V.L., O'Fallon, W.M., Melton, L.J., 3rd and Duffy, J.** (1992), 'Epidemiology of Lyme disease in Olmsted County, MN, 1975-1990', *J Rheumatol*, 19, 11, 1743-5.
- Matuschka, F.R., Eiffert, H., Ohlenbusch, A. and Spielman, A.** (1994), 'Amplifying role of edible dormice in Lyme disease transmission in central Europe', *J Infect Dis*, 170, 1, 122-7.
- Mehlhorn, H.** (1989), 'Grundriß der Parasitenkunde: Parasiten des Menschen und der Nutztiere.' *Grundriß der Parasitenkunde*, Stuttgart, New York, Fischer.

- Müller, H.E.** (1989), *Die Infektionserreger des Menschen: Klinik, Epidemiologie und Nomenklatur*, Berlin, Springer.
- Nadelman, R.B. and Wormser, G.P.** (1998), 'Lyme borreliosis', *Lancet*, 352, 9127, 557-65.
- Nahimana, I., Gern, L., Peter, O., Praz, G., Moosmann, Y. and Francioli, P.** (2000), '[Epidemiology of Lyme borreliosis in French-speaking Switzerland]', *Schweiz Med Wochenschr*, 130, 41, 1456-61.
- Neubert, U., Krampitz, H.E. and Engl, H.** (1986), 'Microbiological findings in erythema (chronicum) migrans and related disorders', *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]*, 263, 1-2, 237-52.
- Nocton, J.J., Dressler, F., Rutledge, B.J., Rys, P.N., Persing, D.H. and Steere, A.C.** (1994), 'Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis', *N Engl J Med*, 330, 4, 229-34.
- Norris, S. J., Carter, C. J., Howell, J. K., Barbour, A. G.** (1992), 'Low-passage-associated proteins of *Borrelia burgdorferi* B31: characterization and molecular cloning of OspD, a surface-exposed, plasmid-encoded lipoprotein', *Infect Immun*, 60, 4662-4672.
- O'Connell, S., Granstrom, M., Gray, J.S. and Stanek, G.** (1998), 'Epidemiology of European Lyme borreliosis', *Zentralbl Bakteriol*, 287, 3, 229-40.
- Ohnishi, J., Piesman, J. and de Silva, A.M.** (2001), 'Antigenic and genetic heterogeneity of *Borrelia burgdorferi* populations transmitted by ticks', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98, 2, 670-5.
- Oteo, J.A., Martinez de Artola, V., Casas, J., Lozano, A., Fernandez Calvo, J.L. and Grandival, R.** (1992), 'Epidemiology and prevalence of seropositivity against *Borrelia burgdorferi* antigen in La Rioja, Spain', *Rev Epidemiol Sante Publique*, 40, 2, 85-92.
- Oteo Revuelta, J.A., Blanco Ramos, J.R., Martinez de Artola, V., Grandival Garcia, R., Ibarra Cucalon, V. and Dopereiro Gomez, R.** (2000), '[Migratory erythema (Lyme borreliosis). Clinicoepidemiologic features of 50 patients]', *Rev Clin Esp*, 200, 2, 60-3.
- Paul, H., Gerth, H.J. and Ackermann, R.** (1987), 'Infectiousness for humans of *Ixodes ricinus* containing *Borrelia burgdorferi*', *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]*, 263, 3, 473-6.

- Petersen, L.R., Sweeney, A.H., Checko, P.J., Magnarelli, L.A., Mshar, P.A., Gunn, R.A. and Hadler, J.L.** (1989), 'Epidemiological and clinical features of 1,149 persons with Lyme disease identified by laboratory-based surveillance in Connecticut', *Yale J Biol Med*, 62, 3, 253-62.
- Pfister, H.W., Kristoferitsch, W. and Meier, C.** (1993), 'Early neurological involvement (Bannwarth's Syndrom).' in Weber, K. (ed.), *Aspects of Lyme borreliosis.*, Berlin, Heidelberg, New York, Springer.
- Philipp, M.T., Bowers, L.C., Fawcett, P.T., Jacobs, M.B., Liang, F.T., Marques, A.R., Mitchell, P.D., Purcell, J.E., Ratterree, M.S. and Straubinger, R.K.** (2001), 'Antibody response to IR6, a conserved immunodominant region of the VlsE lipoprotein, wanes rapidly after antibiotic treatment of *Borrelia burgdorferi* infection in experimental animals and in humans', *J Infect Dis*, 184, 7, 870-8.
- Pietila, J., He, Q., Oksi, J. and Viljanen, M.K.** (2000), 'Rapid differentiation of *Borrelia garinii* from *Borrelia afzelii* and *Borrelia burgdorferi* sensu stricto by LightCycler fluorescence melting curve analysis of a PCR product of the recA gene', *J Clin Microbiol*, 38, 7, 2756-9.
- Preac Mursic, V.** (1993), 'Therapie der Lyme-Borreliose in vivo und invitro Empfindlichkeit von *Borrelia burgdorferi*.' in Zenk, S.u. (ed.), *Durch Zecken übertragbare Erkrankungen*, Berlin, Heidelberg, Immuno GmbH Heidelberg.
- Preac Mursic, V., Schierz, G., Pfister, H.W., Einhaeupl, K., Wilske, B. and Weber, K.** (1984), 'Isolierung einer Spirochäte aus Liquor cerebrospinalis bei Meningoradiculitis-Bannwarth.' *Münch Med Wochenschr*, 126, 275-276.
- Preac-Mursic, V., Pfister, H.W., Spiegel, H., Burk, R., Wilske, B., Reinhardt, S. and Bohmer, R.** (1993), 'First isolation of *Borrelia burgdorferi* from an iris biopsy', *J Clin Neuroophthalmol*, 13, 3, 155-61; discussion 162.
- Preac-Mursic, V., Wilske, B., Herzer, P., Schierz, G. and Bauer, M.** (1985), '[Acrodermatitis chronica atrophicans--a borreliosis!]', *Hautarzt*, 36, 12, 691-3.
- Preac-Mursic, V., Wilske, B. and Schierz, G.** (1986), 'European *Borrelia burgdorferi* isolated from humans and ticks culture conditions and antibiotic susceptibility', *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]*, 263, 1-2, 112-8.
- Preac-Mursic, V.P., Wilske, B., Schierz, G., Holmburger, M. and Suss, E.** (1987), 'In vitro and in vivo susceptibility of *Borrelia burgdorferi*', *Eur J Clin Microbiol*, 6, 4, 424-6.

- Priem, S., Rittig, M.G., Kamradt, T., Burmester, G.R. and Krause, A.** (1997), 'An optimized PCR leads to rapid and highly sensitive detection of *Borrelia burgdorferi* in patients with Lyme borreliosis', *J Clin Microbiol*, 35, 3, 685-90.
- Reimer, B., Marschang, A., Fingerle, V., Wilske, B., v. Sonnenburg, F. and v. Hoecke, C.** (1999), 'Epidemiology of Lyme borreliosis in South-Eastern Bavaria (Germany).' *Zentralbl Bakteriol*, 289, 653-654.
- Reimers, C.D., Neubert, U., Kristoferitsch, W., Pfluger, K.H. and Mayr, W.R.** (1992), '*Borrelia burgdorferi* infection in Europe: an HLA-related disease?' *Infection*, 20, 4, 197-200.
- Reznick, J.W., Braunstein, D.B., Walsh, R.L., Smith, C.R., Wolfson, P.M., Gierke, L.W., Gorelkin, L. and Chandler, F.W.** (1986), 'Lyme carditis. Electrophysiologic and histopathologic study', *Am J Med*, 81, 5, 923-7.
- Schaad, U.B., Flueler, U., Schaub, H., Suter, H., Vischer, D., Caflisch, U., Tschumi, A., Wick, H., Vest, M. and Durrer, D.** (1986), '[Disease (Lyme disease) in pediatric patients in Switzerland caused by spirochetes (*Borrelia burgdorferi*) of *Ixodes ricinus*]', *Schweiz Med Wochenschr*, 116, 42, 1426-30.
- Schmidli, J., Hunziker, T., Moesli, P. and Schaad, U.B.** (1988), 'Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from joint fluid three months after treatment of facial palsy due to Lyme borreliosis', *J Infect Dis*, 158, 4, 905-6.
- Schmidt, B.L.** (1997), 'PCR in laboratory diagnosis of human *Borrelia burgdorferi* infections', *Clin Microbiol Rev*, 10, 1, 185-201.
- Schmidt, R., Kabatzki, J., Hartung, S. and Ackermann, R.** (1985), '[Erythema migrans borreliosis in the Federal Republic of Germany. Epidemiology and clinical aspects]', *Dtsch Med Wochenschr*, 110, 47, 1803-7.
- Schmutzhard, E., Stanek, G., Pletschette, M., Hirschl, A.M., Pallua, A., Schmitzberger, R. and Schlogl, R.** (1988), 'Infections following tickbites. Tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis--a prospective epidemiological study from Tyrol', *Infection*, 16, 5, 269-72.
- Schulze, T.L., Bowen, G.S., Bosler, E., Lakat, M.F., Parkin, W.E., Altman, R., Ormiston, B.G. and Shisler, J.K.** (1984), 'Amblyoma americanum: a potential vector of Lyme disease in New Jersey.' *Science*, 224, 601-603.
- Schwan, T.G., Piesman, J., Golde, W.T., Dolan, M.C. and Rosa, P.A.** (1995), 'Induction of an outer surface protein on *Borrelia burgdorferi* during tick feeding', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92, 7, 2909-13.
- Smith, J.L.** (1991), 'Neuro-ocular Lyme borreliosis', *Neurol Clin*, 9, 1, 35-53.

- Stanek, G., Flamm, H., Groh, V., Hirschl, A., Kristoferitsch, W., Neumann, R., Schmutzhard, E. and Wewalka, G.** (1986), 'Epidemiology of borrelia infections in Austria', *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]*, 263, 3, 442-9.
- Steere, A.C.** (1989), 'Lyme disease', *N Engl J Med*, 321, 9, 586-96.
- Steere, A.C.** (2001), 'Lyme disease', *N Engl J Med*, 345, 2, 115-25.
- Steere, A.C., Berardi, V.P., Weeks, K.E., Logigian, E.L. and Ackermann, R.** (1990), 'Evaluation of the intrathecal antibody response to *Borrelia burgdorferi* as a diagnostic test for Lyme neuroborreliosis', *J Infect Dis*, 161, 6, 1203-9.
- Steere, A.C., Duray, P.H., Kauffmann, D.J. and Wormser, G.P.** (1985), 'Unilateral blindness caused by infection with the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*', *Ann Intern Med*, 103, 3, 382-4.
- Steere, A.C., Grodzicki, R.L., Kornblatt, A.N., Craft, J., Barbour, A., Burgdorfer, W., Schmid, G.P., Johnson, E. and Malawista, S.E.** (1983), 'The spirochetal ethology of Lyme disease.' *N Engl J Med*, 308, 733-740.
- Steere, A.C., Malawista, S.E., Hardin, J., Ruddy, S., Askenase, P.W. and Andiman, W.A.** (1977), 'Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: the enlarging clinical spectrum.' *Ann Intern Med*, 86, 685-698.
- Steere, A.C., Malawista, S.E., Snyderman, D. and Andiman, W.A.** (1976), 'A cluster of arthritis in children and adults in Lyme, Connecticut.' *Arthritis Rheum*, 19, 824.
- Stiernstedt, G., Gustafsson, R., Karlsson, M., Svenungsson, B. and Skolden-berg, B.** (1988), 'Clinical manifestations and diagnosis of neuroborreliosis', *Ann N Y Acad Sci*, 539, 46-55.
- Strle, F., Nadelman, R.B., Cimperman, J., Nowakowski, J., Picken, R.N., Schwartz, I., Maraspin, V., Aguero-Rosenfeld, M.E., Varde, S., Lotric-Furlan, S. and Wormser, G.P.** (1999), 'Comparison of culture-confirmed erythema migrans caused by *Borrelia burgdorferi* sensu stricto in New York State and by *Borrelia afzelii* in Slovenia', *Ann Intern Med*, 130, 1, 32-6.
- Sung, S.Y., McDowell, J.V. and Marconi, R.T.** (2001), 'Evidence for the contribution of point mutations to vlsE variation and for apparent constraints on the net accumulation of sequence changes in vlsE during infection with Lyme disease spirochetes', *J Bacteriol*, 183, 20, 5855-61.
- Van Dam, A., Kuiper, H., Vos, K., Widjojokusumo, A., de Jongh, B.M., Spanjaard, L., Ramselaar, A.C., Kramer, M.D. and Dankert, J.** (1993), 'Different

- genospecies of *Borrelia burgdorferi* are associated with distinct clinical manifestations of Lyme borreliosis.' *Clin Infect Dis*, 17, 708-717.
- Vasiliu, V., Herzer, P., Rossler, D., Lehnert, G. and Wilske, B.** (1998), 'Heterogeneity of *Borrelia burgdorferi* sensu lato demonstrated by an ospA-type-specific PCR in synovial fluid from patients with Lyme arthritis', *Med Microbiol Immunol (Berl)*, 187, 2, 97-102.
- Wahlberg, P., Granlund, H., Nyman, D., Panelius, J. and Seppala, I.** (1993), 'Late Lyme borreliosis: epidemiology, diagnosis and clinical features', *Ann Med*, 25, 4, 349-52.
- Wang, G., van Dam, A.P., Schwartz, I. and Dankert, J.** (1999), 'Molecular typing of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: taxonomic, epidemiological, and clinical implications', *Clin Microbiol Rev*, 12, 4, 633-53.
- Weber, K.** (1988), '[Clinical aspects of erythema migrans (Lyme) borreliosis]', *Z Hautkr*, 63, 4, 314-9.
- Weber, K. and Neubert, U.** (1986), 'Clinical features of early erythema migrans disease and related disorders', *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]*, 263, 1-2, 209-28.
- Weber, K. and Pfister, H.W.** (1994), 'Clinical management of Lyme borreliosis', *Lancet*, 343, 8904, 1017-20.
- Weber, K., Wilske, B., Matuschka, F.R. and Pfister, H.W.** (1996), '[Lyme borreliosis]', *Hautarzt*, 47, 9, 724-32; quiz 733.
- Wilske, B., Bader, L., Pfister, H.W. and Preac-Mursic, V.** (1991), '[Diagnosis of Lyme neuroborreliosis. Detection of intrathecal antibody formation]', *Fortschr Med*, 109, 22, 441-6.
- Wilske, B., Fingerle, V., Herzer, P., Hofmann, A., Lehnert, G., Peters, H., Pfister, H.W., Preac-Mursic, V., Soutschek, E. and Weber, K.** (1993a), 'Recombinant immunoblot in the serodiagnosis of Lyme borreliosis. Comparison with indirect immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assay', *Med Microbiol Immunol (Berl)*, 182, 5, 255-70.
- Wilske, B., Fingerle, V., Herzer, P., Pfister, H.W., Pohl-Koppe, A. and Weber, K.** (2001), 'Casus', *Med Lyme-Borreliose*.
- Wilske, B., Muenchhoff, P., Schierz, G., Preac Mursic, V., Roggendorf, M. and Zoulek, G.** (1985), 'Zur Epidemiologie der *Borrelia burgdorferi*-Infektion bei Waldarbeitern in Oberbayern.' *Muenchner Med Wochenschrift*, 127, 171-172.

- Wilske, B. and Preac Mursic, V.** (1993), 'Microbiological Diagnosis of Lyme Borreliosis.' in Weber, K. and Burgdorfer, W. (eds.), *Aspects of Lyme Borreliosis.*, Berlin, Heidelberg, New York, Springer.
- Wilske, B., Preac-Mursic, V., Gobel, U.B., Graf, B., Jauris, S., Soutschek, E., Schwab, E. and Zumstein, G.** (1993b), 'An OspA serotyping system for *Borrelia burgdorferi* based on reactivity with monoclonal antibodies and OspA sequence analysis', *J Clin Microbiol*, 31, 2, 340-50.
- Wilske, B., Preac-Mursic, V., Jauris, S., Hofmann, A., Pradel, I., Soutschek, E., Schwab, E., Will, G. and Wanner, G.** (1993c), 'Immunological and molecular polymorphisms of OspC, an immunodominant major outer surface protein of *Borrelia burgdorferi*', *Infect Immun*, 61, 5, 2182-91.
- Wilske, B., Preac-Mursic, V., Schierz, G., Kuhbeck, R., Barbour, A.G. and Kramer, M.** (1988), 'Antigenic variability of *Borrelia burgdorferi*', *Ann N Y Acad Sci*, 539, 126-43.
- Wilske, B., Schierz, G., Preac Mursic, V., Pfister, H.W., Weber, K., von Busch, K. and Baruschke, A.** (1989), 'IgM- and IgG immune response to *Borrelia burgdorferi* in erythema migrans and neuroborreliosis.' *Zentralbl Bakteriol*, 18 (Suppl.), 290-298.
- Wilske, B., Schierz, G., Preac Mursic, V., Weber, K., Pfister, H.W. and Einhäupl, K.** (1984), 'Serological diagnosis of erythema migrans disease and related disorders.' *Infection*, 12, 331-337.
- Wilske, B., Schierz, G., Preac-Mursic, V., von Busch, K., Kuhbeck, R., Pfister, H.W. and Einhäupl, K.** (1986), 'Intrathecal production of specific antibodies against *Borrelia burgdorferi* in patients with lymphocytic meningoradiculitis (Bannwarth's syndrome)', *J Infect Dis*, 153, 2, 304-14.
- Wilske, B., Steinhuber, R., Bergmeister, H., Fingerle, V., Schierz, G., Preac-Mursic, V., Vanek, E. and Lorbeer, B.** (1987), '[Lyme borreliosis in South Germany. Epidemiologic data on the incidence of cases and on the epidemiology of ticks (*Ixodes ricinus*) carrying *Borrelia burgdorferi*]', *Dtsch Med Wochenschr*, 112, 45, 1730-6.
- Wilske, B., Zöller, L., Brade, V., Eiffert, H., Göbel, U.B., Stanek, G. and Pfister, H.W.** (2000), 'MiQ 12 Lyme-Borreliose.' in Mauch, H., Lütticken, R. and Gatermann, S. (eds.), *Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik.*, München, Jena, Urban & Fischer.

**Zhang, Y.Q., Mathiesen, D., Kolbert, C.P., Anderson, J., Schoen, R.T., Fikrig, E. and Persing, D.H.** (1997a), '*Borrelia burgdorferi* enzyme-linked immunosorbent assay for discrimination of OspA vaccination from spirochete infection', *J Clin Microbiol*, 35, 1, 233-8.

**Zhang, Z.F., Wan, K.L. and Zhang, J.S.** (1997b), '[Studies on epidemiology and etiology of Lyme disease in China]', *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 18, 1, 8-11.

**Zhioua, E., Gern, L., Aeschlimann, A., Sauvain, M.J., Van der Linden, S. and Fahrner, H.** (1998), 'Longitudinal study of Lyme borreliosis in a high risk population in Switzerland', *Parasite*, 5, 4, 383-6.

## 8. Anhang

### Anhang 1: Fragebogenmuster

#### Fragebogen:

Datum:

Name, Vorname des Patienten: \_\_\_\_\_

geb., Be-

ruf: \_\_\_\_\_

Wohnsitz (bitte unbedingt ausfül-

len): \_\_\_\_\_

 Klinik / Krankenhaus (Adres-

se): \_\_\_\_\_

Stationäre Aufnahme / Behandlungsbe-

ginn: \_\_\_\_\_

Behandelnder

Arzt: \_\_\_\_\_

 Praxis (Adres-

se): \_\_\_\_\_

Erkrankungs- / Behandlungsbe-

ginn: \_\_\_\_\_

#### Epidemiologie:

Hatte der Patient / die Patientin innerhalb 4, 8,  $\geq$  12 \* Wochen vor Auftreten der Erkrankung einen Zeckenstich?

Ja / Nein / Unsicher \*

**Wenn ja**, in welchem Wald ist der Zeckenbefall erfolgt (Ort so genau wie möglich mit nächstgelegener größerer Ortschaft angeben): \_\_\_\_\_

**Wenn nein**, ist der Zeckenstich evtl. nicht bemerkt worden: War in den letzten 4 Wochen überhaupt ein Wald besucht worden?:



- Andere Symptome: \_\_\_\_\_
- Therapie (Antibiotikum): \_\_\_\_\_  
Dosierung: \_\_\_\_\_ Dauer: \_\_\_\_\_

## Lymphozytom (Lymphadenitis cutis benigna Bä-verstaedt)

- Zeckenstich \_\_\_\_\_ Tage\* / Wochen\* vor Auftreten der Hautsymptomatik  
Lokalisation: \_\_\_\_\_
- Hautsymptomatik:  
Beginn (Datum): \_\_\_\_\_ Dau-  
er: \_\_\_\_\_  
Lokalisati-  
on: \_\_\_\_\_
- Andere Sympto-  
me: \_\_\_\_\_
- Therapie (Antibioti-  
kum): \_\_\_\_\_  
Dosierung: \_\_\_\_\_ Dau-  
er: \_\_\_\_\_

## Arthritis (Lyme-Arthritis)

- Zeckenstich \_\_\_\_\_ Monate\* / Jahre\* vor Auftreten der Gelenksymptomatik  
Lokalisation: \_\_\_\_\_
- Erythema migrans \_\_\_\_\_ Tage\* / Wochen\* vor Auftreten der neurologischen Symptomatik
- Betroffene (s) Gelenk  
(e): \_\_\_\_\_  
Gelenksymptomatik seit (Datum): \_\_\_\_\_ Dau-  
er: \_\_\_\_\_
- Weitere Sympto-  
me: \_\_\_\_\_

- 
- \_\_\_\_\_
- Therapie (Antibiotikum): \_\_\_\_\_  
Dosierung: \_\_\_\_\_ Dauer: \_\_\_\_\_  
er: \_\_\_\_\_

## Lymphozytäre Meningoradikulitis Bannwarth oder Meningoencephalitis

- Zeckenstich \_\_\_\_\_ Tage\* / Wochen\* vor Auftreten der neurologischen Symptomatik  
Lokalisation: \_\_\_\_\_
  - Erythema migrans \_\_\_\_\_ Tage\* / Wochen\* vor Auftreten der neurologischen Symptomatik
  - Neurologische Symptomatik, seit (Datum): \_\_\_\_\_ Dauer: \_\_\_\_\_
  - Schmerzsyndrom, Lokalisation: \_\_\_\_\_
  - Fazialisparese: links rechts
  - Weitere Symptome: \_\_\_\_\_
- 

- \_\_\_\_\_
- Liquorbefund: Zellen: \_\_\_\_\_ Eiweiß: \_\_\_\_\_  
Autochtone Immunglobuline: IgG IgM oligoklonale Banden
  - Therapie (Antibiotikum): \_\_\_\_\_  
Dosierung: \_\_\_\_\_ Dauer: \_\_\_\_\_

\*nicht zutreffendes bitte streichen

## Anhang 2: Eingabemaske der Patientendaten

PatNr	name	sex	geb	bite					
Daten zum Arthropodenstich									
j	m	d	PLZ	ortbit	stichlok				
Erkrankung 1					Ende 1				
j	m	d	art	lok	j	m	d		
Erkrankung 2					Ende2				
j	m	d	art	lok	j	m	d		
Erkrankung 3					Ende3				
j	m	d	art	lok	j	m	d		
Therapie									
ther	therbeg	therend							
Serologie									
Material 1				IFT	IFT	EIA	EIA		
m	Nr	Dat	Scr	IgG	IgM	IgG	IgM	ITA	TPHA
Material 2				IFT	IFT	EIA	EIA		
m	Nr	Dat	Scr	IgG	IgM	IgG	IgM	ITA	TPHA
Material 3				IFT	IFT	EIA	EIA		
m	Nr	Dat	Scr	IgG	IgM	IgG	IgM	ITA	TPHA
Material 4				IFT	IFT	EIA	EIA		
m	Nr	Dat	Scr	IgG	IgM	IgG	IgM	ITA	TPHA
Material 5				IFT	IFT	EIA	EIA		
m	Nr	Dat	Scr	IgG	IgM	IgG	IgM	ITA	TPHA
Material 6				IFT	IFT	EIA	EIA		
m	Nr	Dat	Scr	IgG	IgM	IgG	IgM	ITA	TPHA
Material 7				IFT	IFT	EIA	EIA		
m	Nr	Dat	Scr	IgG	IgM	IgG	IgM	ITA	TPHA
Erregernachweis									
entnahm	material	errpos							

## Lebenslauf von Gudrun Baumann

**Name:** Gudrun Baumann, geb. Brettschneider  
**Geboren:** 11.11.1964 in München  
**Familienstand:** Verheiratet, zwei Kinder  
**Wohnort:** Chopinstr. 25, 81245 München  
**Konfession:** Römisch-katholisch  
**Eltern:** Dieter Brettschneider und Elvira Brettschneider, Rentner

### Schulausbildung

1970-74 Grundschule Wofratshausen  
1974-76 Mathematisch-naturwissenschaftliches Gymnasium Geretsried  
1976-80 Mathematisch-naturwissenschaftliches Gymnasium Dorfen  
1980-83 Mathematisch-naturwissenschaftliches Gymnasium Erding, Abitur  
(Note 1,7)

Ab 11/83 **Studium der Human-Medizin** an der Ludwigs-Maximilians-Universität München

8/86 Ärztliche Prüfung, 1. Abschnitt (Note 2,0)

3/89 Ärztliche Prüfung, 2. Abschnitt (Note 2,0)

3/89 Geburt meiner Tochter Sophie, anschließend Erziehungsjahr

10/90-10/91 **Praktisches Jahr:**

Gynäkologie, Universitätsfrauenklinik München, Prof. Dr. Kindermann

Innere Medizin, Städtisches Krankenhaus Neuperlach, Prof. Dr. Dieterle

Chirurgie, Städtisches Krankenhaus Schwabing, Prof. Dr. Prokscha

12/91 Ärztliche Prüfung, 3. Abschnitt (Note 1,0)

1/92-7/92 Mitarbeit als Köchin in einem Vollwertrestaurant

1/92-5/93 Freie Mitarbeiterin der Fa. Stacion, Medizinische Datenverarbeitung

7/92 Geburt meines Sohnes Tim, anschließend Erziehungsjahr

11/94-4/96 Tätigkeit als **Ärztin im Praktikum** in der I. Inneren Abteilung des Krankenhauses III. Orden, Dr. P. Weidinger, München

5/96 **Approbation** als Ärztin

5/96-9/97 Assistenzärztin in der Allgemeinmedizin, Praxis Drs. Hörath und Kropp, Oberschleißheim

seit 10/97 Assistenzärztin in der I. Inneren Abteilung des Krankenhauses III. Orden, Dr. P. Weidinger, München

3/03 Anerkennung als **Internistin**