

Vergleich der klinischen Variabilität der Neuroborreliose in Deutschland,  
Schweden und den USA

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereiches Humanmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Giessen

Vorgelegt von Claudia Schäfer  
aus Adenau

Giessen 2000

Aus dem Medizinischen Zentrum für Neurologie und Neurochirurgie  
- Neurologische Klinik -  
Leiter: Prof. Dr. med. M. Kaps  
des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Giessen

Gutachter: Priv. Doz. Dr. med. P. Oschmann

Gutachter: Prof. Dr. med. H. Laube

Tag der Disputation: 3. Juli 2001



<b>3.2. Einteilung in Stadien der Neuroborreliose und in die Syndromgruppen</b>	<b>32</b>
<b>3.3. Krankheitsverlauf der Neuroborreliose</b>	<b>35</b>
3.3.1. Hautmanifestationen: Zeckenstiche und Erythema migrans	36
3.3.2. Prodromalsymptomatik	37
3.3.3. Radikuläre Schmerzen	38
<b>3.4. Fokal neurologische Symptome der Neuroborreliose</b>	<b>40</b>
3.4.1. Paresen und Sensibilitätsstörungen an den Extremitäten	40
3.4.2. Craniale Neuritis	43
3.4.3. ZNS – Manifestationen	45
3.4.3.1. Akute Meningomyelitis	46
3.4.3.2. Akute Meningoenzephalitis	46
3.4.3.3. Zerebrovaskulitis	49
3.4.3.4. Progressive Enzephalomyelitis	50
<b>3.5. Extraneurologische Manifestationen der Neuroborreliose</b>	<b>52</b>
3.5.1. Arthralgien und Arthritis	52
3.5.2. Internistische Manifestationen	52
<b>3.6. Laboranalyse des Liquor cerebrospinalis</b>	<b>54</b>
3.6.1. Unspezifische zelluläre Entzündungsparameter im Liquor	54
3.6.2. Unspezifische humorale Entzündungsparameter im Liquor	55
3.6.3. Erregerspezifische Diagnostik	58
<b>3.7. Das klinische Bild der Neuroborreliose in Europa und den USA im Vergleich</b>	<b>59</b>
<b>4. Diskussion</b>	<b>61</b>
4.1. Aufgabenstellung	61
4.2. Repräsentativität der Kohorten für das Spektrum der Neuroborreliose in den Endemiegebieten	63
4.3. Falldefinitionen	65
4.4. Demographie und Epidemiologie	67
4.5. Anamnese	69
4.6. Klinik	72
4.7. Liquor cerebrospinalis	76
4.8. Schlußfolgerung	77

<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>79</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>83</b>
<b>7. Anhang</b>	<b>94</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>100</b>
<b>Danksagung</b>	<b>101</b>

# 1. Einleitung

## 1.1. Historische Entwicklung des Krankheitsbegriffs

### „Neuroborreliose“ in Europa und den USA

Die Lyme Borreliose ist eine Infektionskrankheit und – mit regionalen Schwerpunkten – fast weltweit verbreitet [60, 40]. Zum Krankheitsbild der Lyme-Borreliose werden heute Erkrankungen verschiedener Organe gerechnet, wie z.B. die Haut (Erythema migrans = EM, Acrodermatitis chronica atrophicans = ACA), das Nervensystem (Neuroborreliose), das Herz (Karditis) und die Leber (Hepatitis). In Europa sind einzelne, der mit der *Borrelia-burgdorferi* – Infektion assoziierten Krankheitsbilder seit vielen Jahrzehnten bekannt.

So beschrieb Buchwald im Jahr 1883 [21] zum ersten Mal die ACA. 1902 [62] wurde sie von Herxheimer und Hartmann ausführlicher dargestellt. 1909 berichtete Afzelius [4] erstmalig von einer Hauterkrankung EM, die durch Zecken übertragen wurde. Im Jahr 1922 schrieb Garin-Bujadoux [44] dann über einen Patienten, der ein EM nach einem Zeckenstich entwickelt hatte und daraufhin an einer Radikulopathie - eine periphere Paralyse eines Armes und eine Meningitis - erkrankte. Ebenso berichtete Hellerström 1930 [61] von Patienten mit einem EM, die manchmal eine zusätzliche Meningitis erlitten. Im Jahre 1941 faßte Bannwarth [10] dann klinische Charakteristika eines Syndroms mit chronischer lymphozytärer Meningitis und Neuritis zusammen. Die Hauptsymptome waren starke radikuläre Schmerzen, eine lymphozytäre Meningitis mit geringfügig meningealen Reizerscheinungen und die Involvierung von peripheren und cranialen Nerven, hier insbesondere des Fazialisnervs. Von einem vorhergehendem Zeckenstich wurde jedoch nie berichtet.

In den nachfolgenden Dekaden schrieben mehrere andere europäische Autoren über Teilsymptome des Krankheitsbildes der Neuroborreliose, welche unterschiedliche Namen erhielten wie Bannwarth Syndrom, Garin-Bujadoux Syndrom, chronische lymphozytäre Meningoradikuloneuritis und durch Zeckenstich entstandene Meningoradikuloneuritis [18, 40, 78,121].

In den USA wurde die Lyme-Borreliose erstmalig in den siebziger Jahren entdeckt. Der erste Fall einer nachweislich auf einen Zeckenstich zurückzuführenden Erkrankung im Sinne eines EM fand man in Wisconsin 1970 [123]. Doch erst die Entdeckung eines Fokus in Lyme Connecticut mit einer ungewöhnlichen Häufung von Arthritiden bei Kindern, die einer juvenilen rheumatoiden Arthritis ähnelten, führte im Jahre 1975 zur systematischen Erforschung dieses Krankheitsbildes. Durch weitere Beobachtungen dieser speziellen Form der Arthritis in Lyme erkannte man, daß neben Gelenkaffektionen bei den betroffenen Kindern zum Teil auch Haut, Herz und das Nervensystem betroffen waren [129]. So berichteten 25 % dieser Patienten von Hauteffloreszenzen circa vier Wochen vor Auftreten der Gelenkbeschwerden. Diese konnten als EM identifiziert werden, entsprechend dem Erythema migrans, welches in Europa erstmalig 1909 beschrieben worden war. Obwohl daraufhin bemerkt wurde, daß es Erkrankungen mit durch Zeckenstich entstandenem EM und den entsprechenden neurologischen Symptomen sowohl in den USA und Europa gab, nahm man zunächst weiterhin an, daß es sich bei der Lyme-Krankheit und dem Bannwarth-Syndrom um verschiedene Erkrankungen handelte. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass bei der Lyme-Krankheit, Gelenk und Herzmanifestationen zunächst im Vordergrund standen [39]. Doch die Entdeckung des Erregers widerlegte diese Annahme. Im Jahr 1982 gelang W. Burgdorfer die Isolierung und Charakterisierung dieses Erregers, eine Spirochäte der Gattung *Borrelia* [22]. In der Folgezeit wurde in verschiedenen amerikanischen und europäischen Zeckenarten diese Spirochäten - Spezies gefunden und nach ihrem Entdecker als *Borrelia burgdorferi* benannt.

Die *Borrelia burgdorferi* ließ sich aus dem Blut oder aus Hautbiopsien von Patienten mit einem EM [126] und aus dem Liquor cerebrospinalis von Patienten, die an einer Meningopolyneuritis Bannwarth litten [113], isolieren. Damit offenbarte sich die Einheit der vielgestaltigen rekurrenden syphilisähnlichen Krankheit.

Die Lyme-Borreliose wird wie die Syphilis in drei (3) verschiedene Stadien eingeteilt. Die klinischen Symptome des Stadiums I treten nach der Infektion durch den Zeckenstich innerhalb einer Inkubationszeit von wenigen Tagen bis zu einigen Wochen auf. Als „Primäraffektion“ kann das EM, das

Kardinalsymptom dieses Stadiums, angesehen werden. Allgemeinsymptome wie Fieber, Abgeschlagenheit und Kopfschmerzen können als eine Frühgeneralisation im Zusammenhang mit der Infektionsausbreitung festgestellt werden. Einige Tage bis Wochen nach dem Zeckenstich kann es zu dem zweiten Stadium mit weiteren Organmanifestationen kommen [101]. Die meisten Patienten mit einer Neuroborreliose werden dem Stadium II zugeordnet. In Europa ist die lymphozytäre Meningopolyneuritis die häufigste klinische Manifestation. Seltener als in den USA tritt auch die Lyme-Arthritis auf [101, 102, 129]. Eine weitere Manifestation ist die Lyme-Myokarditis. Organmanifestationen wie Hepatitis, Vaskulitis, Myositis oder Ophthalmitis sind vereinzelt bekanntgeworden [2, 5, 45, 55, 59]. Gelegentlich werden auch enzephalitische Formen beobachtet [2, 53, 101]. Das Stadium III ist durch progressive Organmanifestationen über mehr als sechs (6) Monate im Sinne einer Chronifizierung der Infektion gekennzeichnet. Beispiele dafür sind zum einen die ACA assoziierte Mono/Polyneuritis oder die chronisch -progressive Enzephalomyelitis [101].

## 1.2. Erreger und Epidemiologie

Die Lyme Borreliose ist die häufigste durch Zecken übertragene Zoonose in Europa und Nordamerika. In Deutschland ist nach Hochrechnungen mit bis zu 60 000 Neuerkrankungen pro Jahr zu rechnen, in Schweden mit 2000 pro Jahr und in den USA mit circa 10 000 pro Jahr. 87% der Fälle in den USA werden aus den Endemiegebieten im Nordosten, mittleren Westen und dem Küstengebiet des Pazifiks berichtet [95, 96, 101].

Der Erreger *Borrelia burgdorferi sensu lato*, ein gramnegatives, spiralförmiges gewundenes Bakterium der Gattung *Borrelia* - benannt nach dem französischen Mikrobiologen A. Borrel - und die Spezies *Borrelia burgdorferi*, die ihre Bezeichnung durch seinen Entdecker Willy Burgdorfer erhielt, ließ sich bislang anhand verschiedener molekulargenetischer Methoden in zehn weitere Genospezies bzw. DNA-Gruppen differenzieren. Das humanpathogene Potential ist allerdings nur für drei Genospezies gesichert:

- 
- |                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| - <i>B. burgdorferi sensu stricto</i> | Vornehmlich in Europa und Nordamerika vertreten                    |
| - <i>B. afzelii</i>                   | vor allem in Europa  |
| - <i>B. garinii</i>                   | Hauptsächlich in Europa und klimatisch gemäßigten Regionen Asiens. |
- 

Darüber hinaus besteht bei allen Spezies ein molekularer Polymorphismus, der sich in einer Heterogenität der Oberflächenproteine äußert. Dies ist für die immunologischen Reaktionen der Infizierten, die Diagnostik mittels serologischer Nachweisverfahren sowie für die regional unterschiedlichen klinischen Manifestationsformen von Bedeutung. So wird in Europa häufiger über die *Acrodermatitis chronica atrophicans* und die Neuroborreliose berichtet. In den USA tritt sie häufiger über die Lyme-Arthritis in Erscheinung [3, 9, 28, 125].

*B. burgdorferi* wird in Abhängigkeit von der geographischen Lage von verschiedenen Spezies der Schildzecken-Familie (Ixodidae) übertragen. Im Osten und mittleren Westen der USA wurde der Erreger der Neuroborreliose vor allem in *Ixodes dammini* und *scapularis*, im Südwesten in *Ixodes pacificus*

als Hauptvektor gefunden [15, 39]. In Europa spielt hingegen die weit verbreitete Schildzecke *Ixodes ricinus* eine entscheidende Rolle [136]. Verschiedentlich wurden auch andere Vektoren wie Moskitos, Stechmücken und Pferdebremsen als Überträger von *Borrelia burgdorferi* diskutiert. Bis jetzt gelang es jedoch noch nicht, die Spirochäte aus solchen Insekten zu isolieren [83].

Das Bakterium wird von der saugenden Zecke mit dem Blut aus einem kompetenten Wirt - z. B. Kleinnager, Rehwild, - aufgenommen, verbleibt dann in deren Verdauungstrakt oder wandert über die Hämolymphe in die Speicheldrüsen und andere Zeckenorgane. Die Rückübertragung von *B. burgdorferi* auf einen Wirt erfolgt während einer erneuten Blutmahlzeit, im Regelfall erst nach ca. 24-48 Stunden, entweder durch Regurgitation aus dem Verdauungstrakt oder durch Einbringen des infizierten Zeckenspeichels in die Blutbahn des Wirtes beim Saugakt. Etwa 10 % bis 15 % aller adulten Zecken sind in Deutschland infiziert. In den USA schwanken die Angaben von 1 bis 100 %. Das Risiko, nach dem Stich einer infizierten Zecke zu erkranken, beträgt etwa 1:100. Es hängt deutlich von der Saugdauer ab, denn zu einer Übertragung kommt es erst nach 24 bis 72 Stunden. Das Infektionsrisiko kann daher durch frühzeitiges Entfernen der Zecke gemindert werden [15, 39, 101]. Entsprechend der Zeiträume mit hoher Zeckenaktivität manifestiert sich die Lyme Borreliose zumeist in den Monaten Juli bis September. Die chronische Lyme-Borreliose kann das ganze Jahr beobachtet werden. Die serologische Prävalenz der Lyme Borreliose liegt bei gesunden Angehörigen der Normalbevölkerung bei 3 – 17 % und ist bei Angehörigen von Hochrisikogruppen wie Waldarbeitern, Waldläufern und Landarbeitern in seroepidemiologischen Studien mit 20 – 47 % deutlich erhöht [36, 48, 99]. Ebenso ist bei diesen Risikogruppen auch die Wahrscheinlichkeit, nach einem Zeckenstich an einer Lyme-Borreliose zu erkranken aufgrund der vermehrten Zeckenexposition um ein Mehrfaches erhöht [36, 48, 96, 101].

### 1.3. Das klinische Bild der Neuroborreliose

Die Neuroborreliose tritt in etwa 10 bis 12 % aller Patienten mit einer Lyme-Borreliose auf. Die Inzidenz liegt in Deutschland bei 5,8 bis 10/100.000, in Schweden bei 0,6 bis 2,4/100.000 [31, 48, 101] und in den USA bei 0,8 (Minnesota) –10 (Connecticut)/100. 000 entsprechend der unterschiedlichen Endemiegebieten [95, 96, 102]. In New York liegt die Inzidenz bei circa 3,5/100.000 und in Wisconsin bei circa 1,5/100.000 Einwohner [69, 96, 102]. Typischerweise entwickelt sich die Neuroborreliose im Stadium II und III der Erkrankung.

B. burgdorferi kann die gesamte Neuroaxis befallen und zu einem breiten Spektrum neurologischer Manifestationen führen:

- Mono(poly)neuritis
- lymphozytäre Meningitis
- Meningoradikulitis
- Meningomyelitis
- Meningoenzephalitis
- progressive Enzephalomyelitis
- zerebrale Vaskulitis.

Alle Syndrome können alleine oder kombiniert beobachtet werden [39, 40, 57, 99, 124, 132]. Die meisten Patienten mit Neuroborreliose erkranken zwischen Juni und Oktober. Alle Altersgruppen können betroffen sein, es finden sich jedoch zwei Altersgipfel zwischen 5 und 15 Jahren sowie über 50 Jahre [13, 60, 95, 96, 101, 125]. Sowohl in Europa als auch den USA ist die Geschlechtsverteilung relativ ausgewogen [1, 17, 33, 47, 95, 96, 99].

Einige Tage bis Wochen nach dem Zeckenstich kann es zum zweitem Stadium mit Organmanifestationen kommen. Dabei ist auf neurologischem Gebiet die Meningoradikulitis - auch Bannwarth-Syndrom genannt - die häufigste klinische Manifestation in Europa. Das Krankheitsbild ist ausführlich beschrieben worden [1, 57, 63]. Meist treten zunächst heftige z.T. wandernde, radikuläre Schmerzen auf, die sich vor allem in der Nacht verstärken. Im weiteren Krankheitsverlauf folgen dann oft Paresen und Sensibilitätsstörungen. Die Verteilung der Defizite ist in Schweregrad und Verlauf asymmetrisch.

Sind Hirnnerven mit beteiligt, so ist der Nervus facialis vorwiegend betroffen. In den USA wird die craniale Neuritis als vermutlich am häufigsten auftretende neurologische Manifestation der akuten Lyme Borreliose beschrieben [39]. Im Abstand von Wochen kann sie bilateral auftreten und erscheint auch ohne entzündliche Liquorveränderungen im Rahmen einer peripheren Neuritis.

Die periphere Neuritis kommt in den USA circa bei einem Drittel der Patienten mit Neuroborreliose vor. Sie tritt in Form von einer Mononeuritis multiplex und Plexitis auf. Elektrophysiologisch handelt es sich um axonale Läsionen. Die sichere Diagnosestellung ist bisher nur möglich, wenn eine pathognomonische Hautveränderung (EM, ACA) vorliegt [72, 102]. Bei den chronischen Verläufen können neben der Haut und den Nerven auch die benachbarten Gelenke betroffen sein. In Europa liegt bei den chronischen Polyneuropathien immer auch eine Acrodermatitis chronica atrophicans vor, die Jahre nach der Infektion in der Umgebung von Gelenken oder an den Streckseiten von Gliedmaßen auftreten. Eine sich parallel entwickelnde Polyneuropathie ist meist asymmetrisch und vorwiegend sensibel [57, 97]. US-amerikanische Autoren schildern eine häufige, zumeist mild verlaufende chronische-axonale Polyneuropathie ohne begleitende Hautveränderungen bei Neuroborreliose [51, 80].

Seltenere Formen der Neuroborreliose sind die akute Meningoenzephalitis und die Meningomyelitis sowie die chronische Form, die progressive Enzephalomyelitis. Die akute Meningomyelitis entwickelt sich in der Regel aus einer bereits bestehenden Meningoradikulitis. Klinisch führend sind spastische Paraparese, supranukleäre Blasenstörung oder ein sensibles Querschnittssyndrom [57, 67]. Die Häufigkeit der Borrelienzephalitis ist umstritten, da die diagnostischen Kriterien unterschiedlich sind. Zur klinischen Symptomatologie gehören leichte psychoorganische Störungen wie auch Herdsymptome. Eine progressive Enzephalomyelitis wurde bisher nur in 92 Fällen sicher beschrieben [97]. Im Gegensatz zu akuten ZNS-Verläufen kommt es in charakteristischer Weise zu einem sich schleichend entwickelndem chronischem Verlauf ohne Schmerzen, der von schubförmigen Verschlechterungen überlagert sein kann.

In der amerikanischen Literatur wird die Lyme-Enzephalopathie noch den chronischen Verläufen zugeordnet. Nach einer akuten Borreliose persistieren

Merkfähigkeits- und Wahrnehmungsstörungen sowie ein chronic fatigue syndrome. Neurophysiologische Tests können diese Defizite laut Literatur belegen, das EEG (Elektroenzephalogramm) und MRT (Magnetresonanztomographie) zeigen meist Normalbefunde [38, 51, 53]. In der europäischen Literatur wird dieses Syndrom nicht beschrieben.

Weitere Verläufe sind eine isoliert auftretende lymphozytäre Meningitis, die in Europa vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen auftritt [31, 57, 101].

Eine zerebrovaskuläre Neuroborreliose kann als Folge einer unbehandelten akuten Borrelienzephalitis oder –meningitis entstehen. Das Syndrom ist extrem selten. Pathoanatomisch entsprechen diese Entitäten einem parenchymatösen und vaskulitischen Verlauf der Erkrankung [86, 100].

## 1.4. Pathogenese

Die Pathogenese der Lyme-Borreliose mit allen ihren klinischen Manifestationen und Verläufen wird derzeit nur unzureichend verstanden. Bereits eine geringe Anzahl von Bakterien der Spezies *Borrelia burgdorferi* sensu lato genügt schon um eine Infektion zu indizieren. Vermutlich geschieht dies durch Induktion immunologischer Mechanismen im Wirt [40, 124]. Das bedeutet, dass auch die Wirtsimmunität eine Rolle bei der Pathogenität des Erregers spielt [119, 122]. Allerdings gibt es einige Unterschiede in den klinischen Manifestationen der Lyme-Borreliose. Diese spiegeln höchstwahrscheinlich die verschiedenen Gewebstropismen der Borrelien-Subtypen wider. [84, 93, 102, 118, 135]

*Borrelia burgdorferi* ist ein vorwiegend extrazelluläres Bakterium. In Vitro konnte gezeigt werden, daß Borrelien an Zellen adhären können und sich zum Teil intrazellulär einlagern [42]. Die Oberflächenproteine dienen allem Anschein nach als Adhäsine [112].

An der Einstichstelle der Zecke entsteht zunächst eine lokale Infektion. Die Expansion eines Erythema migrans repräsentiert eine Entzündungsreaktion durch Spirochäten, die zentrifugal um die Einstichstelle „schwimmen“ [124]. Die Borrelie benutzt zur Ausbreitung im Gewebe (EM) wirtseigene proteolytische Systeme, aufgrund fehlender eigener Proteasen. Über OspA kann Plasminogen und urokinaseähnlicher Plasminogenaktivator (UPA) gebunden werden. Dadurch entsteht auf der Oberfläche der Borrelien bioaktives Plasmin mit hoher Substratspezifität für extrazelluläre Matrix und Basalmembran [71]. Bei ihrer Wanderung überwindet die Borrelie Endothel sowohl über die Interzellularspalten als auch transzytoplasmatisch [29]. Es aktiviert Entzündungsparameter, wodurch z.B. ICAM-1 exprimiert wird [124]. Die Extravasation von Entzündungszellen und möglicherweise Borrelien in das Gewebe wird dadurch erleichtert [19]. Über den weiteren Infektionsverlauf (den intravasalen Transport der Borrelien, den Mechanismus der Borrelienevasion aus dem Gefäßsystem und die Ursachen für die klinisch auffällige Organotropie) gibt es bisher keine gesicherten Kenntnisse. Jedoch

scheint es bereits in einem sehr frühen Stadium der Erkrankung zu einer Spirochätämie zu kommen [43, 81, 112].

Es konnte tierexperimentell, aber auch in vivo nachgewiesen werden, dass der klinische Verlauf der Infektion - egal ob subklinisch, akut oder chronisch - zu einem großen Teil auch von der Wirtsimmunität abhängig ist. Immundefiziente C3H Mäuse, empfindlich für *Borrelia burgdorferi*, zeigten nach der Infektion mit dem Erreger hohe Serumspiegel an Interleukin 2 und Interferon gamma, Th1 induzierte Zytokine sowie einen niedrigen Anteil an Interleukin 4, Th2 induziert. Resistente BALB/c Mäuse hingegen wiesen niedrige Spiegel an Interleukin 2 und Interferon gamma sowie einen hohen Spiegel an Interleukin 4 auf. Dieses Verhältnis an Th1/Th2 Zytokinen findet sich ebenso bei in vivo Experimenten. Ein höherer Anteil an Th1 Zytokinen kann eindeutig mit einer klinisch schwereren Infektion und mit einer kürzeren Erkrankungsdauer in Zusammenhang gebracht werden. [30, 46, 89, 119]

Bei der Mehrzahl der Infektionen werden die eingedrungenen Spirochäten im Verlauf der Entzündungs- und Abwehrreaktionen eliminiert. Bei der Minderheit von Infizierten gelingt es aber den im Entzündungsgebiet angereicherten unspezifischen zellulären und humoralen Abwehrfaktoren (Phagozyten, Komplement) nicht, den Krankheitsprozeß zu beenden. Ursache ist allem Anschein nach auch hier das Verhältnis an Th1/Th2 induzierten Zytokinen zu Gunsten einer Immunantwort durch Th1 Zytokine [46, 89].

Die Virulenz der Borrelien scheint somit von ihrer Fähigkeit abzuhängen im Gewebe zu persistieren - also dem Immunsystem zu entweichen - , und durch direkte und indirekte Interaktionen mit wirtseigenen Zellen die Entzündung zu verstärken [82, 128].

Ein Hinweis für eine mögliche unterschiedliche Pathogenität der drei humanpathogenen Subtypen *Borrelia burgdorferi* s.s., *Borrelia afzelii* und *Borrelia garinii* fanden sich in Studien von Brade und van Dame. In beiden Studien reagierte der Genospezies *B. afzelii* auf Komplement-abhängige Zellyse weniger sensitiv als *B. garinii* und *B. burgdorferi* s.s. [20, 134]. Es ist jedoch anzumerken, dass vielfältige Abwehrmechanismen eine Rolle bei der Ausbreitung der verschiedenen Genospezies spielen. Auch unterschiedliche Oberflächenproteine scheinen die Pathogenität des Erregers zu beeinflussen. In einem Tiermodell mit *Borrelia turicatae* konnte für den Serotyp A eine

schnellere Invasion des ZNS nachgewiesen werden als für den Serotyp B, welcher auch häufiger die Gelenke befiel [24, 108, 109]. Für die drei humanpathogenen Borreliensubtypen wurden pro Subtyp bis zu neun unterschiedliche OspA-Serotypen isoliert. Ein Tiermodell konnte noch nicht mit diesen Erregern etabliert werden [85, 138].

Diese aufgeführten Beispiele stellen nur einen kleinen Teil des Puzzles zur Pathogenese der einzelnen Genospezies und ihres Organotropismus dar.

Nach dem derzeitigen Wissensstand findet man die Genospezies *B. afzelii* nahezu ausschließlich bei chronischen Hautmanifestationen (ACA) [9, 35, 92, 118, 134, 135]. Wie bei Untersuchungen des Liquors bzw. der Hautbiopsate festgestellt wurde können jedoch alle drei humanpathogenen Genospezies die Haut und das Nervensystem infizieren [23, 65]. Die Lyme-Arthritis tritt häufiger in den USA auf. Entsprechend fand man in verschiedenen Studien bei Patienten mit Lyme-Arthritis überwiegend den Erreger *B. burgdorferi* s.s., und nur in einzelnen Fällen auch die beiden anderen Subtypen [65, 118]. Neurologische und Haut-Manifestationen werden häufiger in Europa diagnostiziert [9, 23, 79, 124]. So konnten in einer schwedischen Studie zur Charakterisierung von Borrelien aus Isolaten bei Patienten mit Lyme Borreliose nur die Genospezies *B. garinii* und *B. afzelii* isoliert werden. Nie fand sich der Erreger *B.b.s.s.* - also der einzige Subtyp, der in den USA vorkommt [93]. Bei weiteren Analysen der Proben von Patienten, die an Neuroborreliose erkrankt waren, wurden alle drei Subtypen isoliert. *B. garinii* konnte jedoch am häufigsten nachgewiesen werden [23, 118, 135]. Für diesen Subtyp fanden sich nun auch Hinweise für einen Tropismus zum ZNS bei einer genetischen Analyse des OspA Serotyps 4 [84].

Im Tiermodell kann ebenfalls eine Abhängigkeit zwischen dem Befallsmuster der Organe, dem Schweregrad der Erkrankung von der befallenen Art (Maus, Hamster, Ratte) und Genotyp des Erregers beobachtet werden [11, 120]. So führte eine Infektion mit *B. burgdorferi* s.s. bei Weiss-Fuß-Mäusen zu einer Arthritis und Karditis [88]. Der direkte Nachweis des Erregers als Zeichen der Infektion in den Tiermodellen erweist sich dabei als ebenso problematisch wie die Kultivierung des Erregers [12, 82, 106, 134].

## 1.5. Einführung in die Aufgabenstellung

Seit der erstmaligen Beschreibung des Erregers *Borrelia burgdorferi* 1982 wurden zahlreiche klinische Syndrome dieser Infektionskrankheit zugeordnet. So wurde deutlich, daß es sich bei der Lyme Krankheit, wie sie in den USA beschrieben wurde, mit den vornehmlichen Symptomen Gelenk- und Herzmanifestationen um die gleiche Erkrankung handelte wie bei dem Bannwarth Syndrom, beide also vom gleichen Erreger erzeugt werden. In der Literatur gibt es allerdings Hinweise dafür, daß die Lyme Borreliose in den USA im Vergleich zu Europa unterschiedliche klinische Verläufe nimmt. So ist die darin dokumentierte Häufigkeitsverteilung und die Schwere der Organmanifestationen zwischen Europa und den USA unterschiedlich. Allerdings wurde diese Hypothese bisher nicht zufriedenstellend durch faktische Überprüfung untermauert, da in den einzelnen Studien unterschiedliche Diagnosekriterien zugrunde gelegt wurden.

Die Diagnosestellung bei den einzelnen Manifestationen stellt sich als schwierig dar, da ein direkter Erregernachweis nur in einzelnen Fällen möglich und die Methodik zudem sehr aufwendig ist. Bei der Dermatorreliose sind die Hauterscheinungen pathognomisch, doch diese Manifestation zeigt in den einzelnen Kontinenten kaum Unterschiede [1, 3, 15, 31]. Die Lyme Arthritis scheint in unterschiedlicher Ausprägung aufzutreten [1, 128]. Hier gibt es bisher allerdings keine Standards für die Diagnosestellung. Für die Neuroborreliose wurden hingegen eindeutige Diagnosekriterien festgelegt [52, 127]. Diese werden sowohl von europäischen als auch amerikanischen Wissenschaftlern anerkannt. Ein weiteres Kriterium, daß die Neuroborreliose als Untersuchungsobjekt für diese Studie prädestinierte, ist, daß alle drei humanpathogenen Genospezies der Borreliose neurologische Manifestationen erzeugen. Dies wurde in mehreren Studien bewiesen [35, 39, 47, 51, 57, 132]. In den USA konnte bisher allerdings nur eine Genospezies nachgewiesen werden, in Europa dagegen alle drei Typen. Daher war für die Studie eine wichtige Fragestellung, ob sich im klinischen Erscheinungsbild der Neuroborreliose eventuelle genospezifische Unterschiede widerspiegeln würden.

Um keine unterschiedlichen Resultate bezüglich der Manifestationen und Häufigkeiten der Neuroborreliose aufgrund von differierenden Zuweisungspraktiken in Europa zu erhalten, rekrutierten wir zusätzlich eine Kohorte in Schweden als Vergleich zu den Daten aus Deutschland. Ein weiterer Grund um eine skandinavische Gruppe mit in die Studie einzuschließen war, daß unsere amerikanischen Kohorten vorwiegend aus deutsch und skandinavisch stämmigen Patienten bestand, da Wisconsin und New York bevorzugte Einwanderungsgebiete dieser Bevölkerungsgruppen waren. Somit versuchten wir Unterschiede im Erkrankungsbild durch Rassenunterschiede weitgehend zu vermeiden.

Die oben dargestellte Problematik veranlaßte uns zu der vorliegenden Studie mit dem Schwerpunkt auf folgenden Fragestellungen:

1. Welche klinischen Manifestationsformen und Verläufe der Neuroborreliose gibt es in Deutschland, Schweden und den USA ?
  
2. Wie häufig treten diese auf ?
  
- 3.1. Gibt es Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven der einzelnen Länder in den demographischen, anamnestischen, klinischen und laborchemischen Befunden?
  
- 3.2. Gibt es Hinweise auf unterschiedliche Zuweisungspraktiken in den einzelnen Ländern unter Beachtung der gleichen Diagnosekriterien bei der Zusammenstellung der Kohorten ?
  
4. Gibt es Hinweise im klinischen Bild der Neuroborreliose im Sinne von unterschiedlichen Schweregrade der Symptome und bezüglich extraneurologischer Manifestationen als Hinweis auf verschiedene virulente Subspezies von *Borrelia burgdorferi* in Europa und den USA?

Zur Beantwortung dieser Fragen wurde auf der Basis einer vorab festgelegten Falldefinition ein großes Patientenkollektiv zusammengestellt. Die Falldefinition beruht auf Einzelkriterien bezüglich klinischer, serologischer und laborchemischer Daten, anlehnend an Kriterien zur Diagnosestellung anderer vorhergehender europäischer Studien sowie der European Union Concerted Action on Risk Assessment in Lyme borreliosis und des Quality Standards Subcommittee (QSS) der American Academy of Neurology [52, 127].

**Tabelle 1:** Multivariable Falldefinitionen für die Neuroborreliose ① (Ig Immunoglobuline, ELISA enzyme linked immunosorbent assay, IFT Immunofluorescence Test, EM Erythema migrans, ACA Acrodermatitis chronica atrophicans)

- 
- I - Neurologisches Syndrom unbekannter Ätiologie
    - Liquor: Zellzahl > 4/ $\mu$ l
    - Spezifische intrathekale *Borrelia burgdorferi* Antikörper Synthese (ELISA, IFT, Immunoblot)
  
  - II - Spinale und/oder craniale Radikulitis (Bannwarth Syndrom)
    - Liquor: Zellzahl > 50/ $\mu$ l, Gesamteiweiß >0,5g/l und intrathekale Ig Synthese
    - Positive *Borrelia burgdorferi* Serologie (ELISA, IFT, Immunoblot)
  
  - III - EM② oder ACA
    - Beginn einer Erkrankung des peripheren Nervensystems und eine ärztlich-dokumentierte Dermatoborreliose in den vorangegangenen 3 Monaten
    - Positive *Borrelia burgdorferi* Serologie (ELISA, IFT, Immunoblot)

---

① ein Patient wurde nur in die Studie aufgenommen, wenn er mindestens eine der drei Falldefinitionen erfüllte

② EM ist definiert als ein sich zentrifugal ausbreitendes ringförmiges Erythem mit einem minimalen Durchmesser von 5 cm

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1. Patienten**

Alle Patienten im Rahmen dieser Arbeit wurden retrospektiv erfaßt. Eine Ausnahme stellt die deutsche Kohorte dar, die zum Teil prospektiv rekrutiert werden konnte.

Die verschiedenen Zentren der Studie befinden sich alle in Gebieten mit einer hohen Inzidenzrate für die Lyme Borreliose, wobei in Deutschland und in seinen europäischen Nachbarländern somit auch in Schweden keine entsprechenden Endemiegebiete bzw. Naturherde Borrelien-infizierter Zecken abgegrenzt werden können, mit europaweit circa einigen hunderttausend Fällen von Lyme Borreliose ebenso wie in den USA, hier – hingegen z. T. endemisch auftretend.

Die Kliniken an denen die Untersuchungen für diese Studien stattfanden, versorgen einen großen Teil der Bevölkerung in diesem Gebiet und an jedem dieser Zentren wurden die Archive beziehungsweise Datenbanken bezüglich der Diagnose „Lyme Borreliose“, „Borreliose“, „Neuroborreliose“, „EM“ oder die Labordatenbanken im Sinne einer positiven Lyme Borreliose Serologie entweder durch positive ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay) oder positiven IFT (Immunofluorescence Test) spezifisch für die Suche nach Lyme Antikörpern durchsucht.

ann wurde jeder Fall entsprechend unserer Diagnosekriterien für Neuroborreliose geprüft, jeweils von ein und derselben Person zur Minimierung der möglich auftretenden Bias. Des weiteren wurden nur Patienten in einem Alter von über 14 Jahren in die Studie aufgenommen.

### **2.1.1. Untersuchungsgruppe Deutschland**

In Deutschland konnten die Kohorten jeweils an den Neurologischen Universitätskliniken der Universität Giessen und Würzburg nach den drei Definitionen (Tabelle 1) rekrutiert werden. Aufgrund des Überweisungssystems im deutschen Gesundheitswesens gehe ich davon aus, daß diese Kohorten umfassend das Bild der Neuroborreliose widerspiegeln und repräsentativ für diese Gebiete sind.

So nahm ich in Giessen 120 Patienten aus den Jahren 1984-1994 retrospektiv in die Studie auf, wobei ein Kollektiv von 189 Patienten aus den Jahren 1977-1994 - erfaßt im Rahmen einer Habilitationsarbeit - zu Grunde lag. Eine weitere Zurückverfolgung vor 1984 schien jedoch nicht sinnvoll, da zwischen den Kohorten eine Vergleichbarkeit der betrachteten Zeiträume und der diagnostischen Methoden soweit als möglich bestehen soll. Des weiteren konnten 23 Patienten in den Jahren 1994-1997 prospektiv an der Universitätsklinik rekrutiert werden, die sich dort in stationärer oder ambulanter Betreuung befanden.

An der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg konnten 130 Patienten aus den Jahren 1984 bis 1993 in die Studie aufgenommen werden. 71 Patienten wurden prospektiv zwischen 1984 bis 1987 im Rahmen einer Promotionsarbeit erfaßt. Durch die retrospektive Durchsicht von ca. 15 000 Befunden des Neurochemischen Labors der Jahrgänge 1988 bis 1993 im Rahmen einer Habilitationsarbeit konnten weitere 70 Patienten dem Kollektiv zugefügt werden.

Aus den beiden Patientenkollektiven in Würzburg entsprachen noch 130 Patienten den Falldefinitionen (Tabelle 1). Einige Patienten konnten aufgrund unvollständiger Datensätze nicht übernommen werden.

### **2.1.2. Untersuchungsgruppe Schweden**

Das Kollektiv in Schweden setzt sich aus Patienten zusammen, die an den Infektionskliniken, der Sahlgrenska Universität, Göteborg sowie an der Neurologischen Klinik der Sahlgrenska Universität rekrutiert wurden. Circa ein Drittel der Patienten war zunächst in der Neurologie in Behandlung und wurde nach Diagnosestellung in die Klinik für Infektionskrankheiten überwiesen. Lediglich zwölf (12) Patienten wurden ausschließlich in der neurologischen Klinik behandelt. Mit den Untersuchungen an diesen beiden Kliniken ist auch in Göteborg ein repräsentatives Kollektiv vorhanden, da es sich bei diesen Kliniken um die Zentren der Patientenversorgung im Südwesten Schwedens handelt.

Insgesamt erfüllten nach Durchsicht von ca. 300 Akten 124 Patienten aus den Jahren 1986 bis 1996 die geforderten Einschlußkriterien nach den drei (3) Definitionen, die in Tabelle 1 aufgeführt sind. Auch hier wurden die diagnostischen Methoden zur Bestimmung Borrelien-spezifischer Antikörper begrenzt auf Erkrankungen nach 1986.

### **2.1.3. Untersuchungsgruppe USA**

Die in den USA rekrutierten Patienten setzen sich aus zwei Gruppen zusammen, erfaßt in Western Wisconsin und auf Long Island, beides Zentren in Endemiegebieten und mit einer langen Tradition in der Neuroborreliose Forschung.

24 Patienten wurden retrospektiv aus dem Zeitraum von 1989 bis 1997 in der Umgebung von Eau Claire, Wisconsin erfaßt. Es wurden die Archive in den zwei Hauptkrankenhäusern der Stadt mit seinen regionalen Niederlassungen sowie auch alle Archive der Laboratorien, die die Borrelien-spezifischen Antikörper für die Krankenhäuser bestimmen gesichtet.

In Manhasset auf Long Island konnte ich 38 Patienten ebenfalls retrospektiv aus dem Zeitraum von 1987-1997 in die Studie einschließen. Hier stand mir eine Datenbank von über 600 Patienten zur Verfügung, die mit der Verdachtsdiagnose einer Neuroborreliose überwiesen wurden und daraufhin eine Lumbalpunktion erhielten. Die Archive des Krankenhauses wurden entsprechend überprüft.

## **2.2. Methoden**

### **2.2.1 Bestimmung von *Borrelia burgdorferi* spezifischen Antikörpern**

Zum Nachweis borrelienspezifischer Antikörper wurden der indirekte Immunfluoreszenztest, der Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay, der IgG/IgM Enzyme Immunoassay sowie der Immunoblot verwendet.

#### **2.2.1.1. indirekter Immunfluoreszenztest**

Der IFT wurde am mikrobiologischen Institut der Universität Würzburg und Gießen sowie in Göteborg nach Standardprotokollen durchgeführt. Als Antigen diente in Würzburg vor Ort isolierte Borrelienstämme, in Gießen der B31-Stamm und in Göteborg der DK1-Stamm. Als positiv wurden bei den in Deutschland 48 getesteten Liquor/Serum-Paaren ein Antikörper-Titer  $> 1:64$  (Serum) und in Würzburg ein Antikörper-Titer  $> 1:40$  (Serum) bewertet [99]. In Göteborg galt ein Serum-Antikörper-Titer von  $> 1:320$  als positiv und einer von  $> 1:160$  als grenzwertig [32]. Im Liquor lag die Detektionsgrenze für spezifische Antikörper-Titer bei  $> 1:5$  sowohl in Deutschland als auch Schweden. An Hand dieser Werte konnte dann der Antikörper-spezifische-Index (ASI) für Borrelien Antikörper berechnet werden. Dieser läßt erst eine Aussage über die intrathekale Produktion von spezifischen Antikörpern zu. In Schweden wurden 18 Serum/Liquor-Paare mittels dieses Testes gemessen.

### **2.2.1.2 Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)**

In Deutschland wurde der ELISA bei 80 Proben an der Universitäts-Nervenlinik in Köln und dem Institut für Medizinische Mikrobiologie, Giessen ausgeführt. In Köln kam ein von Prof. Ackermann selbst entwickelter monovalenter ELISA (IgG) unter Verwendung eines vor Ort isolierten Borrelienstammes zum Einsatz. Als positiv wurden Seren mit > 200 Einheiten bewertet. In Giessen fand der SIA<sup>TM</sup> Lyme Disease Sandwich ELISA der Firma Sigma Diagnostics zum Nachweis borrelienspezifischer IgM- und IgG-Antikörper seine Anwendung. Als Antigen wird ein Zellsonikat des Stamms B-31 eingesetzt. Die Durchführung erfolgte nach Protokoll bei Serumproben mit einer Verdünnung von 1:100, bei Liquorproben mit 1:5. Der Normalbereich von unter 161 Einheiten wurde an Hand von 480 Blutspendern ermittelt.[99]

In Schweden kam der kommerzielle ELISA für die Detektion von IgG- und IgM-Antikörpern gegen gereinigtes natives *Borrelia burgdorferi sensu lato* flagellum (Stamm DK-1) der Firma DAKO bei 106 Probenpaaren zum Einsatz. Die cut-off levels für optical density (OD) wurden entsprechend den Herstellerangaben festgelegt und basierten auf Messungen von 200 gesunden Blutspenderseren. Bei Serumproben erfolgte eine Verdünnung von 1:200, im Liquor von 1:5. [56, 131]

Die Proben der Patienten, die am North Shore University Hospital, Long Island für diese Studie rekrutiert wurden und neun (9) Proben von Patienten aus Eau Claire wurden mit einem Standard-ELISA der Firma Dynatech Laboratories, Cambridge, Massachusetts gemessen. Als Antigen wurde auch hier ein Zellsonikat des Stamms B31 eingesetzt. Die Seren wurden im Verhältnis 1:500 und der Liquor im Verhältnis 1:1 verdünnt. Die OD wurde gemessen und mit den Werten von Normalkontrollen verglichen. Nur Werte > 3 Standardabweichungen über dem Mittel wurden als positiv betrachtet. [117] Weitere 10 Proben aus Wisconsin wurden im Labor der Mayo Clinic Rochester ausgewertet. Hier wurde ein polyvalenter Enzym-immuno-Test verwendet.

Alle restlichen Serum/Liquor-Paare (N=5) wurden mit einem IgG/IgM Enzymimmuno-Test der Firma MarDX™ Diagnostics unter Verwendung eines Antigens des Stammes B-31 gemessen. Der Test wird als positiv gewertet, wenn der Lyme Index Wert > 1 ist. Dieser Index errechnet sich aus der OD der Patientenprobe geteilt durch den Mittelwert der OD von Kontrollseren.[87]

### **2.2.1.3 Immunoblot**

In Deutschland wurden bei den 145 durchgeführten Borrelienimmunoblots im Serum und Liquor einheitlich Antikörper gegen 12 Antigene (100-,75-,66-,60-,41-,35-,30-,21-,18-,15-,12-.5 kd) gemessen und an Hand von Ergebnissen aus früheren Studien nach entsprechenden Beurteilungskriterien ausgewertet [99]. Für diese Kriterien wurde eine Sensitivität von 89 % und eine Spezifität von 95 % erzielt.

### **2.2.1.4. Anwendung in der Liquordiagnostik**

Um zu prüfen, ob eine intrathekale Immunantwort vorliegt, muß für einen erregerspezifischen Antikörpernachweis die Liquorkonzentration in die aus dem Blut stammenden und die möglicherweise aus dem ZNS stammende Fraktion differenziert werden. Hierfür gibt es verschiedene methodische Ansätze.

Die Kalkulation einer spezifischen Antikörpersynthese im Liquor erfolgte in Deutschland mittels Antikörperindizes, wobei der spezifische Antikörperquotient sowohl auf den Albuminquotienten als auch auf den IgG-Quotienten bezogen wurde. Als pathologisch galt ein Antikörper-Index für den ELISA von >2 und für die übrigen Testsysteme von > 4. Im Immunoblot wurde der Nachweis einer intrathekalen spezifischen Antikörpersynthese durch eine Antikörperbande nachgewiesen. Diese war entweder nur im Liquor vorhanden

oder stärker als in den entsprechenden Serumverdünnungen, um als positiv zu gelten.

Als Zeichen einer intrathekalen spezifischen Antikörpersynthese wurde in Schweden der cut-off-level bei Liquorproben drei (3) Standardabweichungen über den normalerweise durchschnittlichen OD-Wert von Patienten mit meningealer Entzündung anderer als einer Neuroborreliose gesetzt um falsche positive Ergebnisse auf Grund von Blut-Liquor-Schrankenstörung zu vermeiden.

In Wisconsin und auch auf Long Island wurde zur Bestimmung einer intrathekalen IgG-Synthese ebenso wie in Deutschland ein Lyme Antikörper Index errechnet. Hier wurde der spezifische Antikörperquotient in Bezug zum IgG-Antikörperquotienten gesetzt. Indizes  $> 1$  wurden als positiv gewertet und als spezifische intrathekale Antikörpersynthese gewertet.

## **2.2.2. TPHA (Treponema pallidum Hämagglutinations)-Test und VDRL (Veneral Disease Research Laboratory )-Test**

Der TPHA-Test, der bei allen Patienten in Deutschland durchgeführt wurde erfolgte ebenso nach standardisiertem Protokoll wie der VDRL-Test, der bei den schwedischen und amerikanischen Patienten durchgeführt wurde.

## **2.2.3. Liquordiagnostik**

### **2.2.3.1. Zellzahl**

Die Zellzahlbestimmung im Liquor cerebrospinalis erfolgte an allen drei (3) Zentren in der Fuchs-Rosenthal-Kammer. Zellsedimente wurden entweder mit der Sayk-Kammer oder der Zytozentrifuge hergestellt und mit May-Grünwald gefärbt.

Die Zelldifferenzierung in unstimulierte oder stimulierte Lymphozyten, Plasmazellen, Monozyten und neutrophile Granulozyten erfolgte durch Auszählung von je 100 Zellen pro Sediment und einer prozentualen Angabe.

### **2.2.3.2. Proteinanalytik**

Die Bestimmung von Gesamt-Eiweiß, Albumin, IgG, IgM und IgA wurde jeweils mittels Nephelometrie durchgeführt.

#### **2.2.3.2.1. Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung**

Der Albuminquotient [Albumin (Liquor) / Albumin (Serum)] wurde als Parameter für die Blut-Liquor-Schrankenfunktion angewandt. Zu beachten ist hier die Altersabhängigkeit des Quotienten in Bezug auf die Grenze zwischen

normalen und pathologischen Werten : Normalbereich =  $Q \text{ Albumin} \times 10^3 \leq 6,5$  (von 15 bis 40 Jahre),  $\leq 8$  (über 40 Jahre).

### **2.2.3.2.2. Qualitative und quantitative Bestimmung lokal synthetisierter Immunglobulinfraktionen**

Die quantitative Bestimmung einer lokal synthetisierten Immunglobulinfraktion (IgX  $\rightarrow$  X = G oder M oder A) erfolgte mit dem IgX-Index nach Link: (IgX Liquor/Serum : Albumin Liquor/Serum). Werte größer als 0,7 wurden als positiv gewertet. In Deutschland wurde zusätzlich die quantitative Bestimmung einer lokal synthetisierten Immunglobulinfraktion (mg/l) nach Reiber bestimmt, mit der Formel  $\text{IgX (loc)} = [Q (\text{IgX}) - [a/b \sqrt{Q (\text{Alb})^2 + b^2} - c] \times \text{IgX (Serum)}]$ ; (Q IgX = Liquor/Serum- Konzentrationsquotient für IgX; Q Alb = Liquor/Serum- Konzentrationsquotient für Albumin). Die Konstanten a,b,c haben für verschiedene Immunglobuline unterschiedliche Werte und sind bei Reiber [115] aufgeführt.

Die quantitative Liquorproteinanalytik wurde ergänzt durch den qualitativen Nachweis oligoklonaler Immunglobulin-Banden im Liquor mit der isoelektrischen Fokussierung (IEF)[53, 99, 133, 137].

### **2.2.3.2.3. Laktat und Glukosebestimmung**

In Deutschland wurde im Liquor das Laktat mit dem TDX von Abbott (Wiesbaden, REA Laktidazid Reagens) gemessen. Es erfolgte keine Bestimmung des Glukosegehalts im Liquor.

In Schweden als auch in den USA wurde der Glukosegehalt im Liquor als auch im Serum gemessen.

#### **2.2.4. Klinisch-chemische Parameter im Serum**

Soweit verfügbar wurden bei allen Patienten Leukozyten, Hb, HKT, Leberenzyme (GOT, GPT, Gamma-GT) und Kreatinkinase bestimmt und ausgewertet. Zur Anwendung kamen Standardverfahren. Für den Normalbereich wurden die Angaben des jeweiligen Labors verwendet.

#### **2.2.5. Neuroradiologische Methoden**

Von allen prospektiv erfaßten Patienten mit klinischen Hinweisen auf eine Myelitis oder Encephalitis wurden computertomographische bzw. magnetresonanztomographische Untersuchungen veranlaßt. Bei den retrospektiv erfaßten Patienten wurden die vorhandenen computer- bzw. magnetresonanztomographischen Daten ausgewertet.

## 2.2.6. Skalen

Symptome wie Paresen, Sensibilitätsstörungen und Hirnnervenparesen wurden nach Skalen klassifiziert (Tabelle 4). Die Skalen wurden von mir in Anlehnung an Basisprotokolle zur Darstellung der Behinderung bei MS-Patienten [70] erstellt.

**Tabelle 4:** Klassifikationsskalen für die klinischen Symptome Parese, Sensibilitätsstörung und Hirnnervenparese

---

<b>Paresen :</b>	0	normal
	1	Abnorme Befunde ohne Behinderung
	2	Minimale Behinderung
	3	Leichte Paraparese (Grad 5–3), mittelschwere Monoparese (Grad 3-2)
	4	Mittelschwere Paraparese (Grad 4–3), schwere Monoparese (Grad 3-1), mittelschwere Tetraparese (Grad 5-4)
	5	schwere Paraparese (Grad 3-1), Monoplegie, mittelschwere Tetraparese (Grad 3-2)
	6	Paraplegie, schwere Tetraparese oder –plegie (Grad 1-0)

(Paresen sind nach der Medical Research Council Scale klassifiziert)

<b>Sensibilitäts- störungen:</b>	0	normal
	1	Mißempfindungen ohne objektivierbares Defizit
	2	Mißempfindungen ohne objektivierbares Defizit mit Behinderung oder leichter Sensibilitätsstörung einer Extremität
	3	Mittelschwere Sensibilitätsstörung an einer Extremität oder leichte Sensibilitätsstörung an zwei bis vier Extremitäten
	4	Weitgehender Sensibilitätsverlust an einer oder zwei Extremitäten oder mittelschwere Sensibilitätsstörungen an drei bis vier Extremitäten
	5	Schwerere Sensibilitätsstörungen als mit (4) bewertet

<b>Hirnnerven- paresen:</b>	0	normal
	1	Leichte Funktionsstörung eines Hirnnerven
	2	Leichte Funktionsstörung zwei oder mehrerer Hirnnerven
	3	Mittelschwere Funktionsstörung eines oder mehrerer Hirnnerven
	4	Funktionsverlust eines Hirnnerven
	5	Funktionsverlust mehrerer Hirnnerven

---

### **2.2.7. Statistische Methoden**

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit dem Programm Turbo-Statistik. Da die Zielvariablen in den einzelnen Gruppen nicht normal verteilt waren, kamen die üblichen nicht-parametrischen Tests wie der Chi-Quadrat-Test oder auch der Fischer-Test bei qualitativen Variablen und der Kruskal-Wallis-Test oder der Wilcoxon-Test bei quantitativen Variablen zur Anwendung.

Die graphische Präsentation der statischen Kenngrößen erfolgte mittels Box- und Whisker Plots. Die obere und untere Begrenzung der Box ergeben sich aus dem erstem und dritten Quartil. Sie beinhaltet somit 50 % der Daten. Über und unter der Box liegen jeweils 25 % der Werte. Die Intervalle (Whisker) um die Box entsprechen der Länge der Box, jedoch nicht in Ihrer ganzen Länge. Statt dessen wird jeweils der letzte, gerade noch in diesen Bereich fallende Meßwert als effektive Grenze für die Whiskers gewählt. Durch Box und Whiskers ist quasi ein Bereich unauffälliger Variabilität gekennzeichnet. Der Median wird durch eine horizontale Linie dargestellt, das arithmetische Mittel durch ein Kreuz. Alle Daten, die außerhalb des Whiskers liegen, werden einzeln eingezeichnet, wodurch ein schneller Überblick über auffällige Werte ermöglicht wird.

### 3. Resultate

Ziel dieser Studie war es, die klinische Symptomatik der Neuroborreliose in Europa und USA zu beschreiben und die Unterschiede herauszustellen, die auch als Hinweis für ein unterschiedliches virulentes Potential der Erregersubtypen auf den einzelnen Kontinenten dienen könnten. Zu diesem Zweck wurde erstmalig an fünf verschiedenen Zentren, drei in Europa und zwei in den USA ein Patientenkollektiv an Hand derselben Falldefinitionen (Tabelle 1) rekrutiert.

Insgesamt konnten 459 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Da sich Überschneidungen bei der Zuordnung der Patienten zu den einzelnen Definitionen ergaben, wurden die Falldefinitionen in eine Rangordnung gebracht, in der Reihenfolge: I > II > III.

In Schweden (S) und Deutschland (D) erfüllten die meisten Patienten die Definition I. In den USA konnten nur 48 % dieser Definition zugeordnet werden, 18 % der Definition II und 34 % der Definition III (Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Verteilung der Falldefinitionen für die 459 Patienten mit Lyme Neuroborreliose.

	<b>Deutschlan</b>	<b>Schwede</b>	<b>USA</b>
	<b>d</b>	<b>n</b>	
<b>Definition I</b>	73%	77%	48%
<b>Definition II</b>	20%	3%	18%
<b>Definition III</b>	7%	18%	34%

### 3.1. Demographische Daten

Unter den 459 Patienten mit Neuroborreliose waren 248 (54 %) Männer und 211 (46 %) Frauen. Das durchschnittliche Alter betrug  $51,5 \pm 16$  Jahre (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) (Spannweite: 15 – 86 Jahre). Zwischen den Geschlechtern bestand in der Altersstruktur ein signifikanter Unterschied (Männer:  $50 \pm 16$  Jahre, Frauen:  $53 \pm 16$  Jahre) im Wilcoxon-Test mit  $p = 0,028$ . Berufliche Zeckenexposition bestand bei circa 4 %.

**Tabelle 3:** demographische Daten der Patienten in den 3 Kohorten

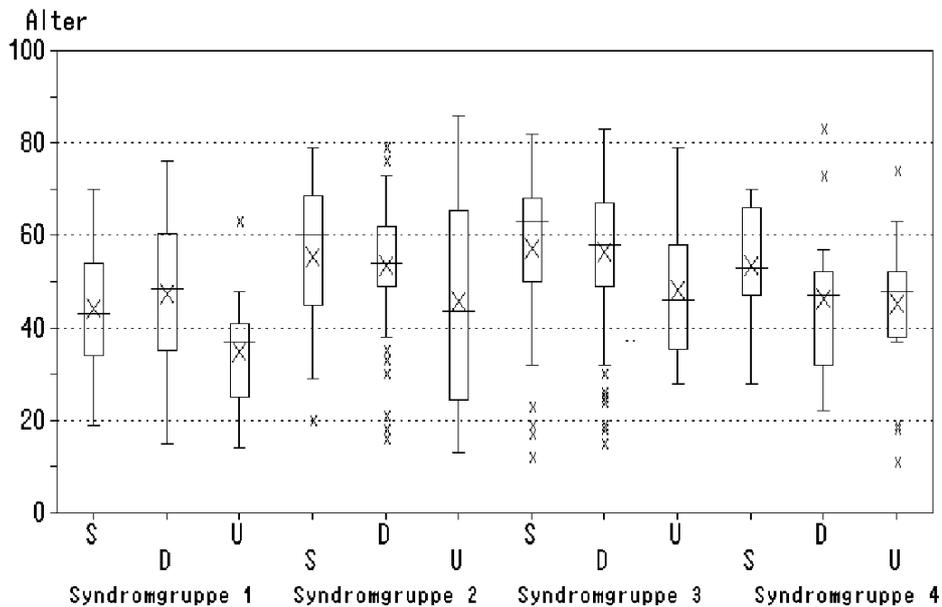
	Schweden	Deutschland	USA
<b>N</b>	124	273	62
<b>Alter:</b> Mittelwert	53 J.	53 J.	42 J.
Median	55J.	55 J.	41 J.
Min.- Max	15 – 82 J	15 – 83 J.	15 – 86 J.
<b>Rasse:</b> eurasisch	100 %	100 %	98 %
negroid	-	-	2 %
<b>Geschlecht:</b> männlich	47,6 %	59,7 %	41,9 %
weiblich	52,4 %	40,3 %	58,1 %
<b>Beruf:</b> Rentner	37 %	31 %	12 %
Angestellter	40 %	24 %	43 %
Arbeiter	13 %	20 %	12 %
Student	4 %	4 %	15 %
Hausfrau	-	13 %	12 %
Med. Personal	4 %	2 %	3 %
Exponierte*	2 %	5 %	3 %

\* Waldarbeiter, Förster, Waldläufer, Landarbeiter, Gärtner usw.

### 3.1.1. Vergleich der demographischen Daten in den einzelnen Kohorten

Die Kohorten in den Ländern Deutschland, Schweden und den USA unterscheiden sich statistisch signifikant bezüglich des Alters und des Geschlechts (Tabelle 3).

Die amerikanischen Patienten waren im Mittel zu Beginn der Erkrankung jünger als die europäischen Patienten (Kruskal-Wallis-Test = 24,2; df = 2,  $p < 0,001$ ). Betrachtet man die Altersverteilung in den einzelnen Syndromgruppen wird der Unterschied insbesondere in der Gruppe der Patienten mit ZNS-Manifestationen mit der Diagnose einer Meningoenzephalitis deutlich. In den USA sind diese Patienten im Durchschnitt 28 Jahre alt, in Schweden circa 57 und in Deutschland rund 54 Jahre alt. Doch auch in der Gruppe Meningoradikulitis findet sich ein signifikanter Unterschied in der Altersverteilung bei den Patienten mit der Diagnose Meningitis und craniale Neuritis. Amerikanische Patienten sind circa sechs (6) bis zehn (10) Jahre jünger als die Europäischen Patienten. (Diagramm 2)

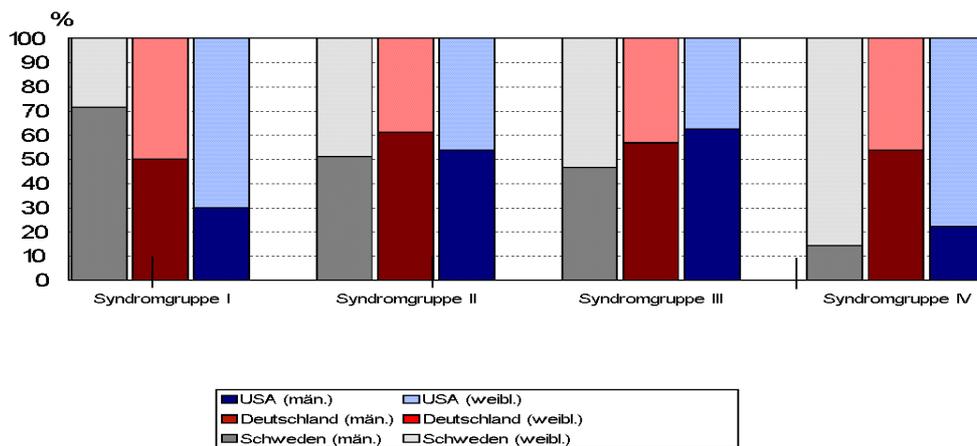


**Diagramm 2:** Altersverteilung der Patienten aus den drei Ländern (S=Schweden, D=Deutschland, U=USA) bezüglich der Syndromgruppen.

Legende betreffend die Diagramme 2 und 3 :

**Syndromgruppe**

- I Meningitis:** entzündete Meningen ohne fokale neurologische Ausfälle
- II Meningoradikulitis:** klinisch und/oder neurophysiologisch erwiesene Beteiligung eines peripheren cranialen und/oder spinalen Nerves und Nervenwurzel assoziiert mit einem entzündlich verändertem Liquor
- III ZNS-Manifestationen:** akute oder chronische Meningomyelitis/encephalitis oder Cerebrovasculitis: klinisch erwiesener vaskulärer oder parenchymale Beteiligung des Myelons oder Enzephalons
- IV Mono/Polyneuritis:** klinisch und/oder neurophysiologisch erwiesene Beteiligung eines peripheren Nerves assoziiert mit einem normalen Liquorbefund



**Diagramm 3:** Geschlechtsverteilung der Patienten aus den drei Ländern bezüglich der Syndromgruppen.

In der Geschlechterverteilung unterschieden sich die untersuchten Gruppen (Chi-Quadrat-Test = 9,27; df = 2; p = 0,097). In Schweden und den USA waren insgesamt mehr Frauen als Männer von dem Krankheitsbild betroffen, in Deutschland mehr Männer als Frauen. Die Männer dominierten in allen drei Ländern in der Syndromgruppe II bei den Diagnosen Meningitis kombiniert mit einer cranialen Neuritis und einer Meningitis kombiniert mit cranialer und spinaler Radikulitis. Des weiteren waren in Deutschland und Schweden die Frauen führend in der Syndromgruppe Mono/Polyneuritis ohne additiver Meningitis (Diagramm 3).

### **3.2. Einteilung in Stadien der Neuroborreliose und in die Syndromgruppen.**

Bei der Lyme Borreliose handelt es sich um eine in Stadien ablaufende Multisystemerkrankung mit vorwiegender Beteiligung der Haut, der Gelenke und des Nervensystems. Die Neuroborreliose entwickelt sich typischerweise im Stadium II und III der Lyme Borreliose. Eine Unterscheidung zwischen Stadium II - auch als „akut, disseminierte Phase“ benannt - und Stadium III, als die „späte, chronische Phase“ definiert - der Lyme Borreliose, ist charakterisiert durch den Zeitverlauf der Erkrankung. Im Stadium II handelt es sich um eine meist selbst limitierende Krankheit im Gegensatz zum Stadium III, einer progressiven, länger als sechs (6) Monate dauernden chronischen Krankheit.

Die Verteilung der Patienten in die zwei Stadien zeigte statistisch gesehen keinen Unterschied (Chi-Quadrat-Test = 3,719; df = 2; p = 0,1558). Es ergaben sich nur minimal verschiedene Prozentzahlen mit 94 - 98 % der Patienten zugehörig zum Stadium II und 2 – 6 % zum Stadium III.

Entsprechend den klinischen Hauptsymptomen und den Ergebnissen der Liquordiagnostik, teilten wir alle Patienten in vier (4) Syndromgruppen ein, wie in Tabelle 4 gezeigt. Über den Rekrutierungszeitraum von 1984-1998 zeigte sich kein Unterschied in der Verteilung der Syndrome als Hinweis für eine veränderte Zuweisungspraktik (Kruskal-Wallis-test: p=0,6784).

**Tabelle 4:** Stadien und Syndrome der Neuroborreliose in Deutschland, Schweden und USA

	<b>Deutsch -land</b>	<b>Schwede n</b>	<b>USA</b>
<b>N</b>	273	124	62
<b>Stadium II</b>	94 %	97 %	98 %
<b>Stadium III</b>	6 %	3 %	2 %
<b>Syndromgruppe:</b>			
<b>I Meningitis</b>	4 %	6 %	16 %
<b>II Meningoradikulitis</b>	75 %	73 %	42 %
<b>III ZNS- Manifestationen</b>	16 %	11 %	13 %
<b>IV Mono/Polyneuritis</b>	5 %	10 %	29 %

**Syndromgruppen:**

- I Meningitis:** entzündete Meningen ohne fokale neurologische Ausfälle
- II Meningoradikulitis:** klinisch und/oder neurophysiologisch erwiesene Beteiligung eines peripheren cranialen und/oder spinalen Nerven und Nervenwurzel assoziiert mit einem entzündlich verändertem Liquor
- III ZNS-Manifestationen:** akute oder chronische Meningomyelitis/encephalitis oder Cerebrovasculitis: klinisch erwiesener vaskulärer oder parenchymaler Beteiligung des Myelons oder Enzephalons
- IV Mono/Polyneuritis:** klinisch und/oder neurophysiologisch erwiesener Beteiligung eines peripheren Nerven assoziiert mit einem normalen Liquorbefund

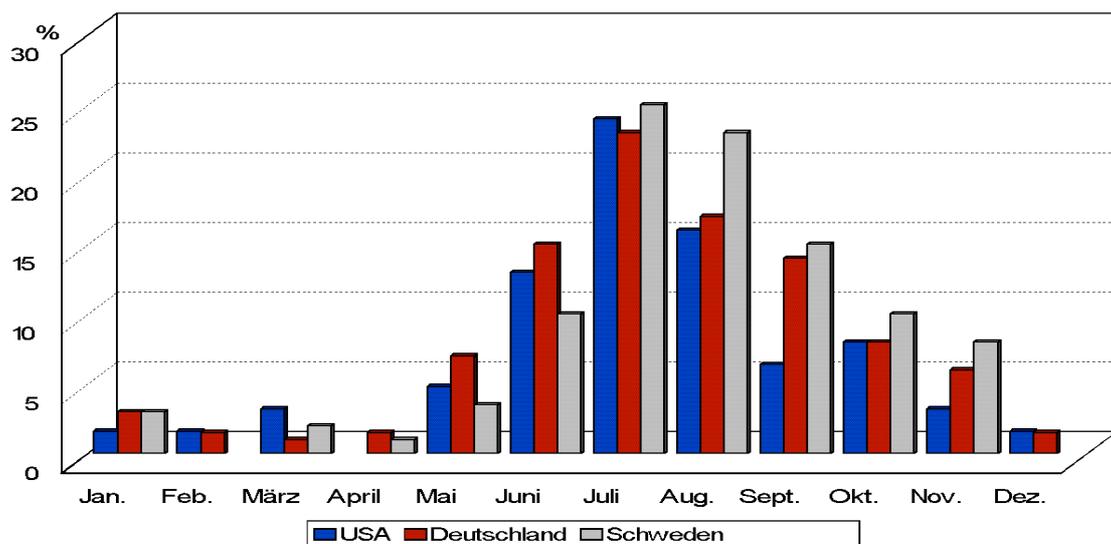
Eine Meningoradikulitis trat nur in 42 % der Patienten aus den USA auf, wohingegen sie in Deutschland mit 75 %, bzw. in Schweden mit 73 % zum häufigsten Syndrom gehörte. Das mit 29 % zweithäufigste Syndrom in den USA war dann eine Mono/Polyneuritis mit nicht-entzündlichem Liquorbefund. In 25 % dieser Fälle war sie assoziiert mit einer Arthritis. In Europa fand sich dieses Syndrom nur in 5 % (Deutschland) und 10 % (Schweden) und ging nur selten mit einer Arthritis einher.

Dass eine Meningitis das einzige Symptom der Erkrankung darstellte, trat in den USA häufiger auf als in Europa mit 16 % versus 4 % (D) und 6 % (S), wohingegen ZNS-Manifestationen der Erkrankung im Stadium II wie eine Meningomyelitis (D: 4,8 %; S: 3,2 %; U: 4,8 %) und eine Meningoenzephalitis (D: 5,1 %; S: 5,6 %; U: 8 %) nahezu in gleicher Häufigkeit beobachtet werden konnten. Eine Zerebrovaskulitis oder die chronisch, progressive Enzephalomyelitis, eine ZNS-Manifestation des Stadiums III konnte in den USA nicht diagnostiziert werden.

Ebenso fand sich in den USA kein Fall einer ACA assoziierten Poly/Mononeuritis, auch ein Syndrom des Stadium III, welches in Europa in 1-5 % Prozent der Patienten auftrat. Allerdings fand man in Europa nie einen Fall mit einer chronischen Mono/Polyneuritis ohne ein assoziiertes ACA und nur mit einem EM zu Beginn der Erkrankung, wie man es in 1,5 % in den USA beobachtete.

### 3.3. Krankheitsverlauf der Neuroborreliose

Der Erkrankungsbeginn, definiert als Auftreten eines klinischen Symptoms der Erkrankung, lag in allen drei Ländern hauptsächlich zwischen Juni und Oktober. Der Peak der Inzidenzrate in Schweden liegt aufgrund der dortigen klimatischen Verhältnisse und dem damit verbundenen Lebenszyklus der Zecke etwas später im Jahr im Juli/August [57]. Von Dezember bis April wurden nur wenige Neuerkrankungen beobachtet. Dies gilt sowohl in den USA als auch in Europa entsprechend der Zeckenökologie (Diagramm 4).



**Diagramm 4:** Jahreszeitliche Verteilung des Krankheitsbeginns der Patienten mit Neuroborreliose in Deutschland, Schweden und den USA

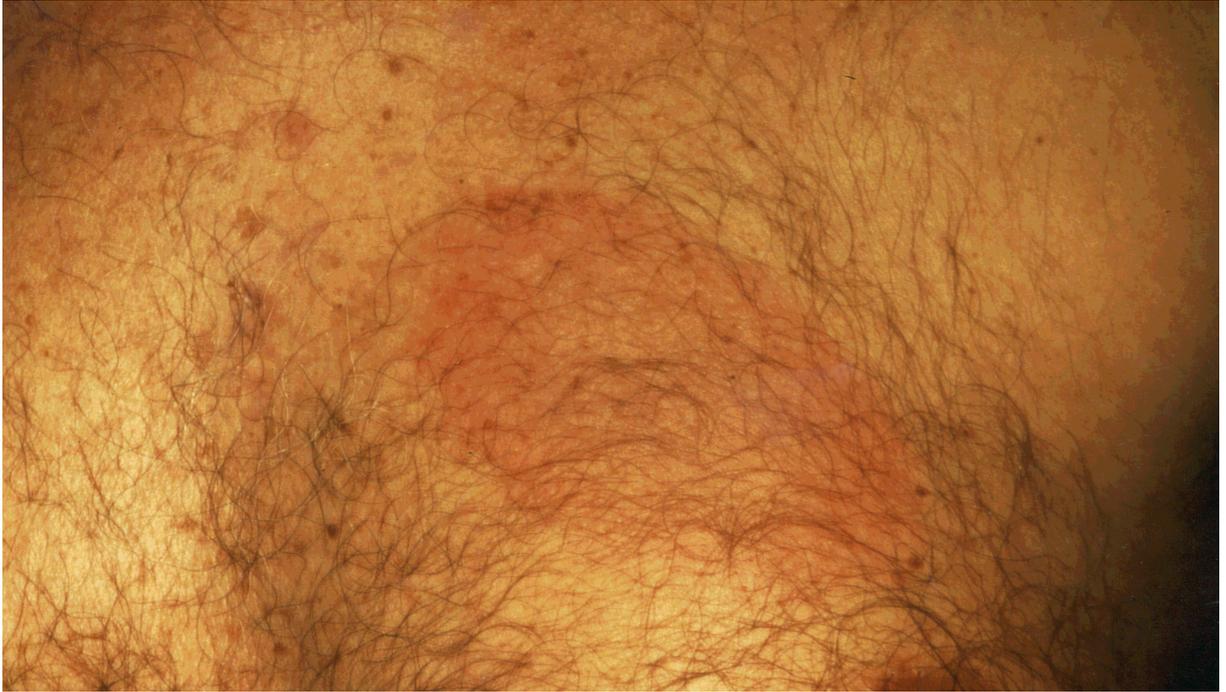
### 3.3.1. Hautmanifestationen: Zeckenstiche und Erythema migrans

An einen vorausgegangenen Zeckenstich konnten sich circa ein Drittel der Patienten sowohl in Schweden, Deutschland als auch in den USA erinnern. Von diesen Zeckenstichen befanden sich die meisten an den unteren Extremitäten wie auch die meisten Erythema migrans, die diagnostiziert wurden. Mehr als die Hälfte der Hauterscheinungen wurden an den unteren Extremitäten, am Thorax oder am Rücken gefunden. Die Diagnose eines EM konnte in Schweden und den USA in etwa 50 % der Patienten gestellt werden, in Deutschland lag der Prozentsatz signifikant niedriger bei 30 % (Chi-Quadrat-Test: 23,99; df = 2;  $p < 0,001$ ).

Etwa bei 20 % der diagnostizierten EM in den USA handelte es sich um multiple EM, die in Europa jedoch nur in 5-6 % Prozent der Fälle gefunden wurden.



**Figur 1 a:** Patient mit multiplen EM am Thorax aus den USA



**Figur 1 b:** Patient mit multiplen EM am Thorax aus den USA

Konnte ein EM diagnostiziert werden, war es in 97 % der Patienten in Deutschland, in 86 % der schwedischen Patienten und in 79 % der amerikanischen Patienten das erste Zeichen der Erkrankung. (Tabelle 5)

### **3.3.2. Prodromalsymptomatik:** Kopfschmerzen, Fieber und Myalgien

Gefolgt vom EM traten allgemeine Krankheitssymptome wie Fieber und Kopfschmerzen auf, die in den USA die initialen Hauptsymptome darstellten. Dort litten 71 % der Erkrankten unter Kopfschmerzen und 59 % an Fieber. Bei den europäischen Patienten traten diese Symptome wesentlich seltener auf (Kopfschmerzen: 20-40 %; Fieber 10-30 %). Über Muskelschmerzen bzw. Myalgien klagten circa ein Fünftel der Patienten in allen Ländern. (Tabelle 5)

### 3.3.3. Radikuläre Schmerzen

In Europa zeigte sich das Symptom der radikulären Schmerzen als führend in den ersten Wochen der Erkrankung . Die Schmerzen begannen oft in der Region eines vorher aufgetretenen Erythema migrans, wanderten dann und manifestierten sich hauptsächlich im Rücken, typischerweise in der Lumbalregion. In Deutschland klagten 70 % der Patienten in den ersten anderthalb Wochen über dieses Symptom, in Schweden 73 %. Im Vergleich dazu kam es in den USA nur bei 34 % der Patienten zu dieser Art von Schmerzen, die auch häufig erst nach zwei bis vier Wochen auftraten. (Tabelle 5)

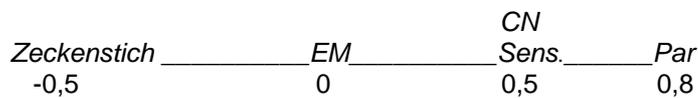
**Tabelle 5:** Prodromalsymptomatik und Häufigkeit von Zeckenstichen EM und ACA bei Patienten mit Neuroborreliose

	<b>Deutschlan</b>	<b>Schwede</b>	<b>USA</b>
	<b>d</b>	<b>n</b>	
◆ Zeckenstich	37 %	45 %	27 %
◆ EM (multiple)	30 % (6 %)	52 %	55% (20
- 1. Symptom der Erkrankung	97 %	(5%)	%)
		86 %	79 %
◆ Kopfschmerzen (KS)	19 %	44 %	71 %
- 1. Symptom der Erkrankung	64 %	40 %	77 %
- Zeit bis zum Auftreten der KS (Mittelwert (Monat))	0,35	0,65	0,77
◆ Fieber (F)	11 %	27 %	59 %
- 1. Symptom der Erkrankung	48 %	45 %	79 %
- Zeit bis zum Auftreten des F (Mittelwert (Monat))	0,31	0,36	0,61
◆ Myalgien (M)	12 %	16 %	22 %
- 1. Symptom der Erkrankung	62 %	45 %	64 %
- Zeit bis zum Auftreten der M (Mittelwert (Monat))	1,0	1,1	0,9

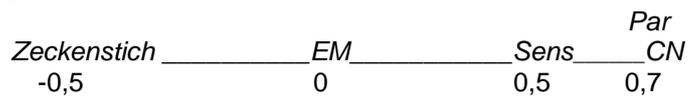
◆ Radikuläre Schmerzen (R)	70 %	73 %	34 %
- 1. Symptom der Erkrankung	61 %	62 %	42 %
- Zeit bis zum Auftreten der R (Mittelwert (Monat))	0,32	0,47	1,4

Zeichen und Symptome der Neuroborreliose entwickeln sich häufig in einer charakteristischen Zeitabfolge:

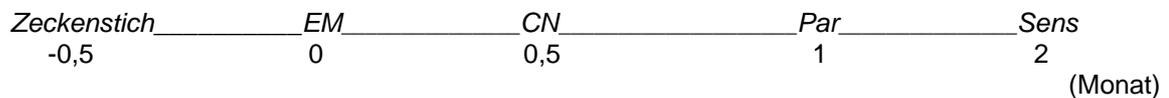
### Deutschland:



### Schweden:



### USA:



**Par** = Parese; **CN** = craniale Neuritis; **Sens.** = Sensibilitätsstörung

**Diagramm 1:** Zeitlicher Verlauf der Krankheitssymptome bei Patienten mit Neuroborreliose

Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Abfolge der Symptome zeigte sich lediglich bei den sensiblen Störungen, welche in den USA deutlich später auftraten als in den europäischen Ländern (Wilcoxon-Test: USA versus Deutschland und Schweden:  $p=0,01$ ).

### **3.4. Fokal neurologische Symptome der Neuroborreliose**

Insgesamt traten bei den Patienten in Deutschland in 79 % der Fälle periphere motorische Paresen auf, in Schweden in 63 % und in den USA in 70 % der Erkrankungsfälle. Eine isolierte Beteiligung der Hirnnerven fand sich in 24 % (D), 22 % (S) und 37 % (U) der Fälle, rein motorische Paresen an den Extremitäten zeigten sich in 11 % (D), 11 % (S) und 4 % (U) der Erkrankungsfälle.

Rein sensible Ausfälle traten in Schweden in 20 %, in den USA in 19 % und in Deutschland nur in 7 % auf. In Deutschland fand sich jedoch häufiger eine Kombination von sensiblen Ausfällen mit Paresen an den Extremitäten und/oder einer Beteiligung der Hirnnerven (D: 42 %, S: 22,5 %, U: 29 %).

#### **3.4.1. Paresen und Sensibilitätsstörungen an den Extremitäten**

Bei der neurologischen Untersuchung fanden sich in der Mehrheit der Fälle eine Beteiligung von multiplen Nervenwurzeln gelegentlich nur nachweisbar durch erloschene oder abgeschwächte Muskeleigenreflexe. Lagen Paresen vor, waren am häufigsten lumbosacrale Wurzeln (D: 67 %; S: 69 %; U: 67 %) betroffen. An den oberen Extremitäten zeigten sich nur in circa  $\frac{1}{4}$  der Fälle Paresen (D: 27 %, S: 28 %, U: 24 %). Paresen der Bauchwand fanden sich nur in geringer Anzahl (D: 6 %, S: 3 %, U: 9 %). Ähnlich verhielt es sich auch mit der Verteilung der sensiblen Defizite mit Bevorzugung der lumbosacralen Wurzeln (D: 60 %, S: 64 %, U: 68 %).

In den USA zeigten sich jedoch die Paresen als auch die sensiblen Defizite signifikant geringer ausgeprägt im Bezug auf die angegebene Schwere der Erkrankung. Dieser Unterschied blieb auch in den einzelnen Syndromgruppen Meningoradikulitis als auch Mono/Polyneuritis bestehen. Des weiteren traten die klinischen Symptome bei den amerikanischen Patienten später in Erscheinung. Bei den Paresen zeigte sich zwar unter statistischen Gesichtspunkten kein signifikanter Unterschied mit durchschnittlich einer Dauer von einem Monat bis zum Auftreten von Paresen im Vergleich zu ca. drei Wochen bei den europäischen Patienten, die Entwicklung der sensiblen Defizite dauerte jedoch signifikant länger mit zwei Monaten versus zwei

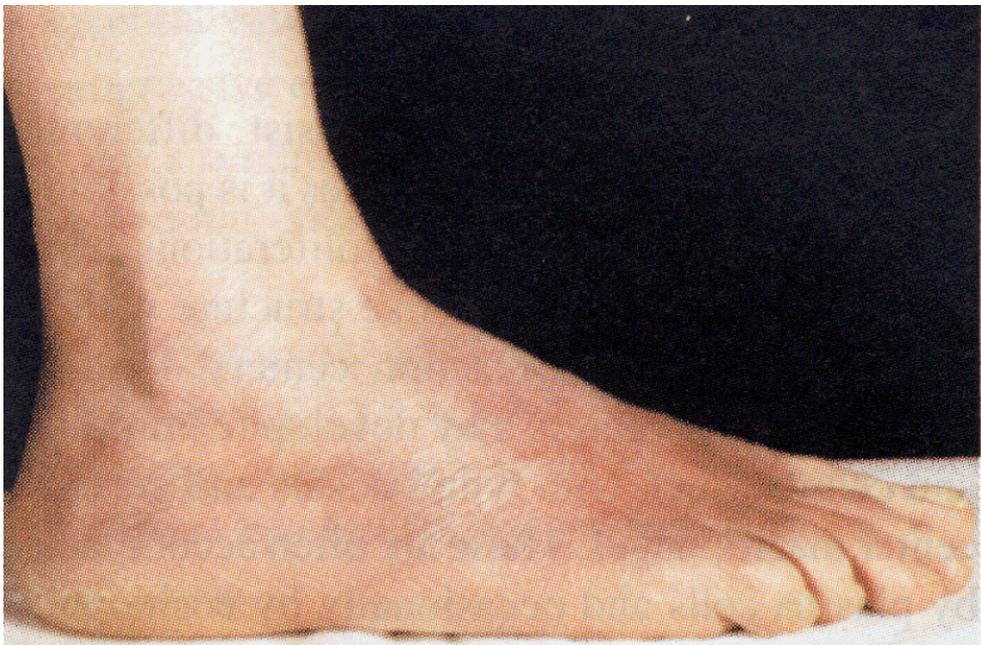
Wochen in Europa (Tabelle 6). Dieser Trend zeigte sich auch bereits bei der Betrachtung der radikulären Schmerzen, die wie die Entwicklung der Paresen und Sensibilitätsstörungen erst nach über einem Monat auftraten. (Tabelle 5)

**Tabelle 6:** Prozentzahlen der Patienten mit Neuroborreliose in Deutschland, Schweden und den USA mit Paresen an den Extremitäten und sensiblen Defiziten

	<b>Deutschland</b>	<b>Schweden</b>	<b>USA</b>
<b>Extremitäten-Paresen:</b>			
N. / %	159/58	42/34	20/32
Peripher / %	131/48	31/25	16/25
Zentral / %	24/9	11/9	3/5
Beides / %	4/1	-	½
Beginn der Erkrankung bis Parese (Median (Monat))	0,8	0,6	1
Kruskal- Wallis-Test : 22,4; 2 df	p = 0,567		
Schweregrad der Parese (Median)	3	3	1
Chi-Quadrat-test :			p<0,001
<b>Sensibles Defizit:</b>			
N./ %	141/52	53/42	35/56
Peripher / %	130/48	50/40	30/48
Zentral / %	10/4	3/2	5/8
Beides / %	1/1	-	-
Beginn der Erkrankung bis sensibles Defizit (Median (Monat))	0,5	0,5	2
Wilcoxon test: Vergleich USA versus Deutschland und Schweden	p=0,01	p=0,01	
Schweregrad des sensiblen Defizits (Median)	2	3	2
Chi-Quadrat-test:			p=0,0039

	Deutschland	Schweden	USA
<b>Acrodermatitis chronica atrophicans</b>	3/1	2/2	
Periphere Paresen	3	2	
Sensibilitätsstörungen	1	1	
Erythema migrans	0	2	

In den europäischen Ländern fand sich außerdem noch eine chronische Form des Syndroms einer Mono/Polyneuritis, welches nur in Kombination mit einer Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) auftrat. Die ACA assoziierte Neuropathie war mild und folgte gewöhnlich der topographischen Ausbreitung der Hautläsion. Es kam zu einer langsam progredienten, symmetrischen, vorwiegend axonalen sensomotorischen Neuropathie, welche in den USA so nur einmal auftrat ohne ein vorheriges ACA und nur mit einem EM in der Vorgeschichte. Auch hier fand sich keine Zellzahlerhöhung im Liquor.



**Figur 2:** Patient mit einer ACA, atrophisches Endstadium

### 3.4.2. Craniale Neuritis

Die Beteiligung der Hirnnerven zeigte in allen drei Ländern eine ähnliche Verteilung. Klinisch führend war eine ein- oder beidseitige Fazialisparese. In Deutschland fand sich diese bei 80 % der Patienten mit Hirnnervenparesen, in Schweden bei 85 % und in den USA bei 75 %. Bei den deutschen Patienten trat in einem Drittel der Patienten eine bilaterale Fazialisparese auf, somit die höchste Rate unter den Kohorten. In Schweden geschah dies in 23 % und in den USA in 28 % der Fälle.

Eine Affektion anderer Hirnnerven trat nur selten auf. Vorwiegend kam es zu einer Beteiligung des III., V. und VIII. Hirnnerven in allen drei Ländern. In den USA und in Deutschland fand sich auch häufiger noch eine Abduzensparese, welche bei den von uns beschriebenen Patienten in Schweden nicht gefunden werden konnte.

Eine craniale Neuritis trat durchschnittlich nach circa zwei (2) Wochen in allen Ländern auf. Betrachtet man allerdings die einzelnen Syndromgruppen fällt auf, dass alle Patienten mit einer zusätzlichen meningealen Beteiligung erst im Median nach circa drei Wochen an einer cranialen Neuritis litten, wohingegen sich in der Gruppe der Patienten ohne meningeale Beteiligung die ersten Symptome bereits im Median nach zehn Tagen diagnostiziert werden konnten. (Tabelle 7)

In den USA nahm die Gruppe der Patienten mit Hirnnervenparesen ohne Meningitis etwa 61 % der Patienten aus der Gruppe Mono/Polyneuritis ein. Hier trat zunächst ein EM mit anschließender Entwicklung einer Fazialisparese auf, und in einem Fall verbunden mit einem Hörverlust. In den europäischen Kohorten fand sich dieses Krankheitsbild wesentlich seltener mit 30 % (n=4) (D) und 21 % (n=3) (S), wobei es hier auch im gleichem Maße zur Beteiligung des III., V., VII. und VIII. Hirnnerven kam ohne Bevorzugung des Fazialisnerven.

**Tabelle 7:** Prozent der Neuroborreliose-Patienten in Deutschland, Schweden und den USA mit cranialer Neuritis

	<b>Deutschland</b>	<b>Schweden</b>	<b>USA</b>
<b>Craniale Neuritis (CN):</b>			
<b>N. / %</b>	134/49	60/44	38/54
<b>I</b>	-	-	1/3
<b>II</b>	1/1	-	1/3
<b>III</b>	5/4	4/7	2/5
<b>V</b>	4/3	2/3	1/3
<b>VI</b>	12/9	-	2/6
<b>VII</b>	107/80	49/85	27/75
- unilateral	75/70	38/77	20/74
- bilateral	32/30	11/23	7/26
<b>VIII</b>	3/2	3/5	2/5
<b>IX</b>	1/1	-	-
<b>X</b>	1/1	-	-
<b>Kombinationen</b>	11/8	5/8	3/8
<b>verschiedener CNs</b>			
<b>Chi-Quadrat-test:</b>	p=0,4019		
<b>Beginn der Erkrankung bis CN</b>			
<b>(Median in Monat): -</b>	0,5 (n=134)	0,7 (n=58)	0,5 (n=36)
<b>insgesamt</b>	0,5 (n=130)	0,8 (n=53)	0,7 (n=25)
- Meningoradikulitis	0,25 (n=4)	0,3 (n=5)	0,3 (n=11)
- Mono/Polyneuritis			
<b>Kruskal-Wallis-test</b>	p=0,1748		
<b>(Vergleich der Patienten insgesamt):</b>			
<b>Schweregrad der CN</b>	3	3	3
<b>(Median)</b>			
<b>Kruskal-Wallis-Test:</b>	p = 0,347		

### 3.4.3. ZNS-Manifestationen

ZNS-Manifestationen fanden sich sowohl im Stadium II der Erkrankung als auch im Stadium III. Im Stadium II fanden sich die Syndrome Meningomyelitis, Meningoenzephalitis und die Zerebrovaskulitis. Im Stadium III konnte die chronisch progressive Enzephalomyelitis beobachtet werden.

**Tabelle 8:** ZNS-Manifestationen in Patienten mit Lyme Neuroborreliose

	<i>Deutschlan d</i>	<i>Schwede n</i>	<i>USA</i>
ZNS-Manifestationen (N./%):	44/16	14/11	8/13
Craniale Radikulitis (N./ %)	16/36	2/14	1/13
Spinale Radiculitis (N./ %)	18/41	7/47	4/50
<b><u>STADIUM II</u></b>			
Myelitis (N./ %)	13/4,8	4/3,2	3/4,8
- Spastische Paraparese	10/76	3/75	2/ 67
- Spinale Ataxie	4/30	1/25	1/33
- Neurogene Blasenstörung	6/46	2/50	2/67
Enzephalitis (N./ %)	14/5,1	7/5,6	5/8
- Psychosyndrome	8/57	5/71	2/40
- Cerebelläre Ataxie	3/21	2/28	4/80
- Hemiparese	1/7	2/28	1/20
Zerebrovaskulitis (N./%)	3/1,1	2/1,6	-
-Media-Anterior-Infarkt		1/50	
-Thalamus-Infarkt		1/50	
-subcorticaler Infarkt	3/100		

### **3.4.3.1. Akute Meningomyelitis**

Patienten mit einer Meningomyelitis traten in allen drei Ländern in 3-5 % der Fälle auf. Sie waren im Mittel 53 Jahre alt mit einer gleichen Häufigkeit von Männern und Frauen. Das klinische Bild der Meningomyelitis glich sich ebenso in Deutschland, Schweden und den USA. Das häufigste Symptom war eine spastische Paraparese gefolgt von einer supranukleären Blasenfunktionsstörung und einem sensiblen Querschnittssyndrom. Die Hinterstränge waren etwa bei einem Drittel der Patienten betroffen, klinisch hauptsächlich auffällig durch eine spinale Ataxie. In den weniger schwer betroffenen Fällen zeigte sich lediglich eine Spastik oder Pyramidenbahnzeichen konnten nachgewiesen werden.

In 70 % aller Fälle fand sich zusätzlich eine Polyradikulitis spinalis und in 31 % der Fälle bei deutschen Patienten konnte eine Polyradikulitis cranialis mit Beteiligung der Hirnnerven VI, VII und IX diagnostiziert werden. In Schweden und den USA kam es bei Patienten mit einer Meningomyelitis nie zu einer zusätzlichen Beteiligung der Hirnnerven. (Tabelle 8)

### **3.4.3.2. Akute Meningoenzephalitis**

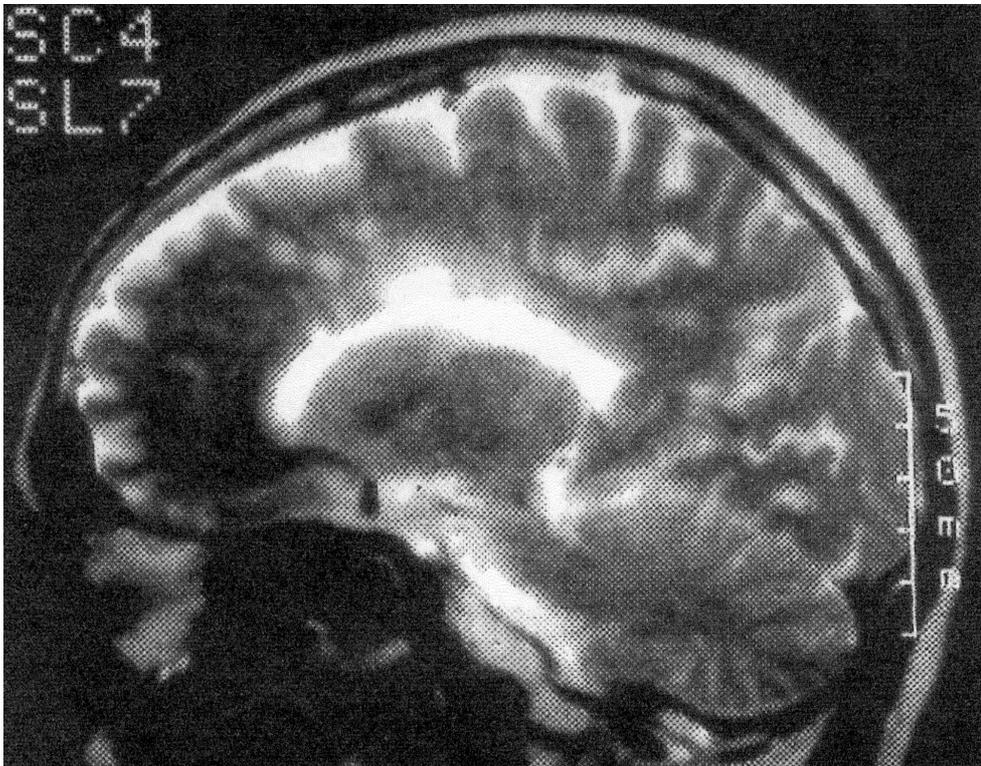
An einer Meningoenzephalitis litten 5 – 8 % der Patienten in Europa und den USA. Die Patienten waren zwischen 25 – 82 Jahre alt mit einem medianen Alter von 54 Jahren, wobei die amerikanischen Patienten signifikant jünger waren (Median = 27 Jahre, Min – Max : 20 – 37 Jahre). Hier waren hauptsächlich Männer betroffen (Männer : n = 4; Frauen : n = 1).

Die klinischen Symptome entwickelten sich typischerweise über Tage bis zu zwei Wochen in den USA, Deutschland und Schweden. Die Symptomatik beinhaltete psychoorganische Störungen (Depression, Desorientiertheit, Gedächtnis- und Denkstörungen) und/oder fokale neurologische Ausfälle (Hemiparese, cerebelläre Ataxie), wobei die amerikanischen Patienten sehr häufig an einer cerebellären Ataxie erkrankten. Ein Parkinson-Syndrom wurde in drei Fällen in Deutschland beobachtet sowie einmal in Schweden. Ein Grand-Mal-Anfall war ein weiteres Leitsymptom bei einem deutschen

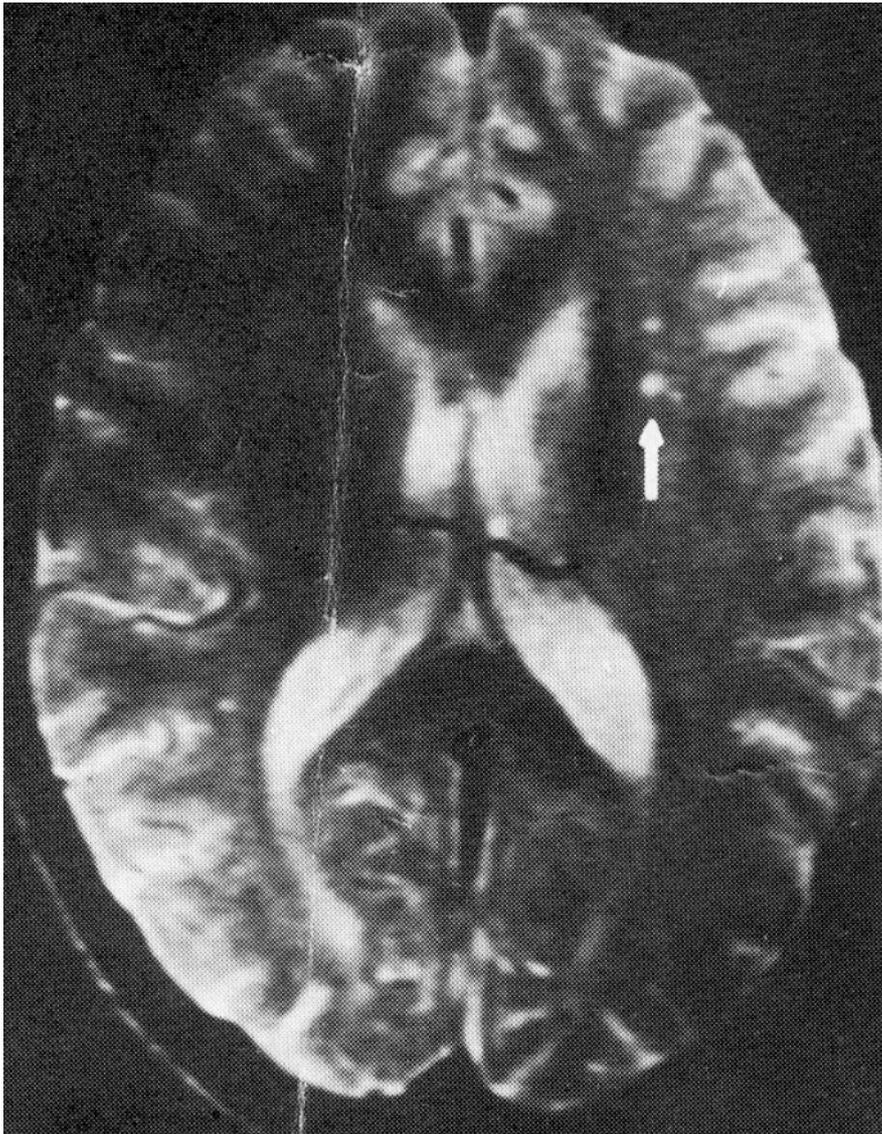
Patienten. Eine zusätzliche spinale Radikulitis konnte in etwa bei der Hälfte der Patienten in allen drei Ländern diagnostiziert werden, eine craniale Radikulitis in 50 % (D), 28 % (S) und in 20 % der Fälle in den USA. Im Gegensatz zu anderen klinischen Syndromen konnten klinische Entzündungszeichen wie Fieber und Muskelschmerzen regelmäßig beobachtet werden. (Tabelle 8)

Neben einer klinisch gesicherten Beteiligung des ZNS zeigten sich im Magnetresonanztomogramm (MRT) aller amerikanischen Patienten pathologische Veränderungen (Figur 4) sowie in drei von fünf schwedischen Fällen im MRT (Figur 3) und zwei von drei Fällen im craniellen Computertomogramm (CCT). In Deutschland wiesen 2 von 7 Patienten MRT Pathologica auf und 8 von 9 CCT.

Das EEG - sofern untersucht -, zeigte sich bei den amerikanischen Patienten (n = 3) ohne pathologischen Befund wie auch bei den schwedischen Patienten (n = 2). Bei den deutschen Patienten war das EEG jedoch in sieben von zehn Fällen pathologisch verändert im Sinne einer leichten bzw. mittelschweren Allgemeinveränderung.



**Figur 3:** 64-jährige schwedische Patientin mit einer Meningoenzephalitis verbunden mit einem Parkinson-Syndrom. MRT: Schädigung der Basalganglien



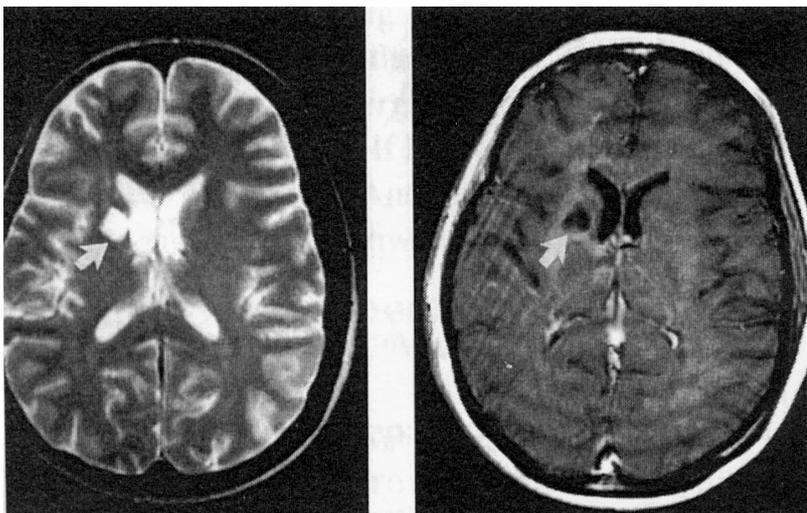
**Figur 4:** 32-jährige amerikanische Patientin mit einer Meningoenzephalitis verbunden mit einer leichten Gangataxie und Hirnnervenbeteiligung. MRT: multiple Schädigungen in der weißen Substanz.

### 3.4.3.3. Zerebrovaskulitis

In drei Fällen in Deutschland und in zwei in Schweden erlitten die Patienten eine Zerebrovaskulitis, wobei die Anamnese vergleichbar war wie bei Patienten mit einer progressiven Enzephalomyelitis. In typischer Weise kam es über ein Stadium unterschiedlich langer Latenz (3-6 Monaten) von klinischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, depressiver Verstimmung und einem hirnganischen Psychosyndrom sowie peripheren Hirnnervenparesen zu zerebrovaskulären Insulten.

In zwei der drei Fälle in Deutschland entsprach der Verlauf einer transitorisch-ischämischen Attacke. Eine Patientin berichtete von rezidivierenden Attacken über mehrere Wochen, die abwechselnd zu einer Halbseitenschwäche der rechten bzw. linken Körperseite geführt hatten. Das kraniale MRT zeigte einen subkortikalen Hirninfarkt (Figur 5).

Einen ähnlichen Fall fand sich in Schweden bei einem 23-jährigen Mann mit einer zunächst fluktuierenden Hemiparese links verbunden mit einem Frontallappensyndrom. In einer Hirnbiopsie konnte dann eine Vaskulitis belegt werden. Im zweiten Fall in Schweden erlitt ein 25-jähriger Mann einen Thalamusinfarkt. Die Angiographie zeigte typische Veränderungen.



**Figur 5:** 41-jährige deutsche Patientin mit zerebrovaskulärer Neuroborreliose. MRT: Hirninfarkt im Bereich des rechten Caput nucleus caudatus, vorderen Schenkels der Capsula interna und des Nucleus lentiformis.

#### **3.4.3.4. Progressive Enzephalomyelitis**

Im Mittel waren die Patienten beim ersten Auftreten der Erkrankung 49 Jahre alt (Min.-Max. = 25-66 Jahre) mit einer ausgeglichenen Verteilung auf die Geschlechter in Deutschland. Der einzige Fall in Schweden war eine Frau im Alter von 30 Jahren.

Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung war es gewöhnlich nicht möglich, den Abstand zwischen Infektionszeitpunkt und Beginn der neurologischen Symptomatik anzugeben. Ein EM trat bei drei deutschen Patienten im Vorfeld auf. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung litten die Patienten bereits seit 6 bis 34 Monaten unter Symptomen der Erkrankung. Kopfschmerzen, radikuläre Schmerzen oder Fieber waren jedoch seltene Symptome zum Beginn der Erkrankung. Einmal begonnen, kam es zu einem kontinuierlichen schmerzlosen Voranschreiten der Erkrankung. Der Krankheitsverlauf war deutlich langsamer als bei den Syndromen des Stadiums II. Remissionen konnten nicht beobachtet werden.

Neurologische Symptome beinhalteten eine spastische Paraparese, Hinterstrangschädigung, zerebelläre Ataxie extrapyramidalmotorische Störung, supranukleäre Blasenstörung, psychoorganische Veränderungen oder Hemiparese. Eine begleitende spinale Radikulitis war selten in Deutschland (28%) ebenso wie eine kraniale Radikulitis (28 %) mit Beteiligung des N. opticus und N. vestibulochochlearis. Die schwedische Patientin litt unter einer spastischen Paraparese der Beine verbunden mit einer supranukleären Blasenstörung mit einer Progredienz der Beschwerden über 16 Monate.

Fortsetzung **Tabelle 8**: ZNS-Manifestationen in Patienten mit Lyme Neuroborreliose  
Stadium III

	<i>Deutschlan</i>	<i>Schwede</i>	<i>USA</i>
	<i>d</i>	<i>n</i>	
<b><u>STADIUM III</u></b>			
Progressive Enzephalomyelitis (N./%)	14/5,2	1/0,8	-
Craniale Radikulitis	4/28	0	
Myelitis	10/71	1	
Spinale Radikulitis	4/28	1	
Spastische Paraparese	9/64	1	
Neurogene Blasenstörung	5/37	1	
Enzephalitis	6/43	0	

Zu einem hohen Prozentsatz waren pathologische Befunde im MRT (7 von 10 Patienten) zu erheben. Bildgebend imponierten neben menigealer Kontrastmittelanreicherung im Bereich des Myelons (Figur 6) sowie der Brücke Signalsteigerungen subkortikal und im Hirnstamm. Nur in einem Fall waren periventrikuläre Herde zu sehen. Das kraniale CT zeigte selten Auffälligkeiten.



**Figur 6:** 24 jähriger Patient mit zunehmender Gangstörung seit acht Monaten. MRT: Gadolinium-Anreicherung im Beteich des distalen Myelons.

### **3.5. Extraneurologische Manifestationen der Neuroborreliose**

Die Lyme Borreliose ist eine Multisystemerkrankung, die neben dem Nervensystem vorwiegend die Haut und Gelenke befällt als auch zu internistischen Komplikationen führen kann.

#### **3.5.1. Arthralgien und Arthritis**

Über Arthralgien klagten 2 – 4 % der Patienten in Europa. Hierbei handelte es sich in über 90 % der Fälle um Schmerzen in allen Gelenken ohne eine Bevorzugung der großen Gelenke.

Eine Arthritis mit typischer Rötung und der Schwellung der Gelenke trat nur in einem Fall in Schweden und drei Fällen in Deutschland auf, wobei vorzugsweise die Kniegelenke betroffen waren. Es kam in einem Fall zu wechselnden Beschwerden der Kniegelenke, die sich in Episoden bemerkbar machten. In den anderen drei Fällen beschränkten sich die Beschwerden auf ein Gelenk.

In den USA gaben 35 % der Patienten Arthralgien an, wobei hier die Schmerzen auch nur in 35 % auf bestimmte Gelenke spezifiziert werden konnten. In 65 % wurden allgemeine Gelenkbeschwerden angegeben.

Bei 8 % aller Patienten entwickelte sich jedoch eine Arthritis (S:1 %; D:1 %). Es waren die Kniegelenke als auch Ellbogengelenke und Sprunggelenke betroffen. In der Mehrzahl der Fälle kam es zu einem episodenhaften Auftreten der Beschwerden, wobei die Gelenkmanifestationen im springenden Verlauf wechselten.

Die Patienten mit einer Arthritis litten zusätzlich in allen Fällen an einer Mono/Polyneuritis ohne meningeale Beteiligung.

#### **3.5.2. Internistische Manifestationen**

Eine kardiale Beteiligung fand sich nur in 3 % der Fälle in den USA und in 1 % der Fälle in Deutschland. Es handelte sich hier um Reizleitungsstörungen im Sinne eines AV-Blocks, der in der Vorgeschichte nicht beschrieben worden war

sowie um intraventrikuläre Leitungsstörungen mit Extrasystolen. Die kardiale Symptomatik war nur von kurzer Dauer (Median: 1 Woche) und zeigte sich gut rückbildungsfähig.

Des Weiteren fand sich im Routinelabor in 28 % der deutschen und 14 % der schwedischen Fälle sowie in 18 % der amerikanischen Erkrankungsfälle eine Erhöhung der Leberwerte als Hinweis auf eine Affektion der Leber bei den Patienten.

Unspezifische Entzündungsparameter waren bei circa 50 % der Patienten gering erhöht (Tabelle 9). Am häufigsten war das CRP in den europäischen Ländern angestiegen. In den USA fehlten diese Angaben (CRP, BSG) meistens. Hier zeigte sich jedoch im Vergleich zu den europäischen Patienten häufiger eine Leukozytose.

Der Kreatinin-Wert als Zeichen einer Beteiligung der Niere zeigte sich nur bei 3-8 % der Fälle als pathologisch.

**Tabelle 9:** Routinelaboruntersuchungen bei Patienten mit Neuroborreliose

	<b>Deutschland</b>		<b>Schweden</b>		<b>USA</b>	
	N*	%path.	N*	% path.	N*	%path.
Leukozyten (µl) Normbereich: 4000 – 11 000	200	<b>6</b>	100	<b>5</b>	45	<b>16</b>
CRP (mg/dl) Normbereich: < 5	73	<b>55</b>	40	<b>50</b>	3	<b>67</b>
BSG (mm n.W.) Normbereich: 3-8	190	<b>11</b>	80	<b>10</b>	-	
GOT/GPT/GGT(U/l) Normbereich:GOT:5-20;GPT:5-23;GGT:4-28	130	<b>28</b>	116	<b>14</b>	49	<b>18</b>
Kreatinin (mg/dl) Normbereich: 0,6 – 1,3	140	<b>8</b>	98	<b>3</b>	30	<b>6</b>

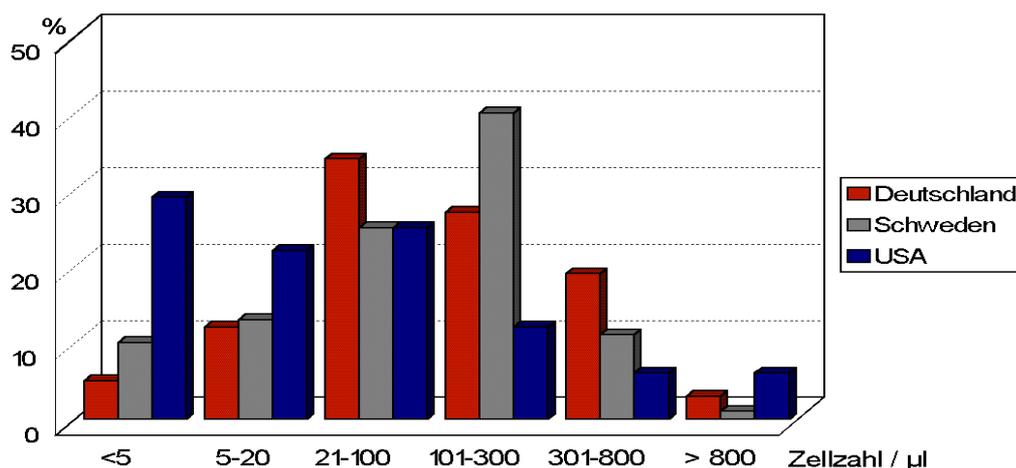
\* N = Anzahl der durchgeführten Untersuchungen

### 3.6. Laboranalyse des Liquor cerebrospinalis

Von allen Patienten in Deutschland und Schweden sowie von 89 % der amerikanischen Patienten wurde zum Zeitpunkt der akuten Symptomatik der Liquor cerebrospinalis untersucht.

#### 3.6.1. Unspezifische zelluläre Entzündungsparameter im Liquor

In 95 % in Deutschland, 90 % in Schweden und 71 % in den USA bestand eine Pleozytose. Der Median war 110 Zellen/ $\mu$ l (D), 126 Zellen/ $\mu$ l (S) und 48 Zellen/ $\mu$ l in den USA, einen statistisch signifikant niedrigeren Wert als in den europäischen Kohorten. Der höchste Wert lag bei 1600/ $\mu$ l (D), 1100/ $\mu$ l (S) bzw. 8000/ $\mu$ l (U). In allen drei Ländern zeigten sich, wenn eine Zytologie der Zellen durchgeführt wurde (in S in 80 %, in D in 20 %, in U in 25 %), immer hauptsächlich Lymphozyten.



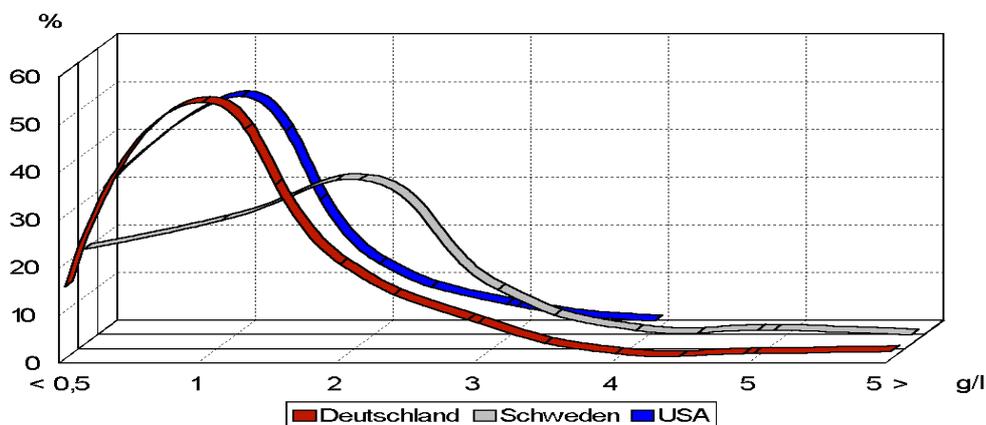
**Diagramm 5:** Häufigkeitsverteilung unterschiedlich ausgeprägter Pleozytosen in Deutschland, Schweden und den USA.

Im Vergleich zwischen den 4 Syndromgruppen zeigte sich jedoch kein Unterschied in der mittleren Zellzahl in der Gruppe Meningitis (D:180/ $\mu$ l, S:113/ $\mu$ l, U:137/ $\mu$ l) und ZNS-Manifestationen (D:120/ $\mu$ l, S:119/ $\mu$ l, U:92/ $\mu$ l).

Untersuchte man die Gruppe Meningoradikulitis näher fiel auf das die amerikanischen Patienten mit einer Meningitis kompliziert mit einer spinalen Radikulitis (D:132/ $\mu$ l, S:137/ $\mu$ l, U:85/ $\mu$ l) oder auch die amerikanischen Patienten mit einer Meningitis kombiniert mit einer cranialen Radikulitis (D:80/ $\mu$ l, S:104/ $\mu$ l, U:55/ $\mu$ l) im Durchschnitt eine etwas niedrigere Zellzahl aufwiesen, doch erst in der Gruppe der Patienten mit einer Meningitis kombiniert sowohl mit einer spinalen als auch cranialen Radikulitis zeigte sich der Unterschied zwischen den amerikanischen und europäischen Patienten statistisch signifikant (D:130/ $\mu$ l, S:126/ $\mu$ l, U:19/ $\mu$ l) (Kruskal-Wallis-Test:  $p=0,023$ ).

### 3.6.2. Unspezifische humorale Entzündungsparameter im Liquor

Eine Erhöhung des Gesamt-Eiweißes lag bei 85 % (D), 80 % (S) und 70 % (U) der Patienten vor mit einem Durchschnittswert von 1,42 g/l (D), 1,74 g/l (S) und 0,8 g/l (U) vor. In Deutschland und den USA lagen circa 70 - 80 % aller Werte unter 1,0 g/l, in Schweden verschob sich dieser Wert nach oben bei etwa 2,0 g/l. Der maximale Wert betrug dort 36,6 g/l, in Deutschland 11 g/l und in den USA 3,65 g/l. (Diagramm 6)



**Diagramm 6:** Häufigkeitsverteilung der Gesamteiweißwerte in den drei Ländern.

Unter Berücksichtigung des altersabhängigen Referenzbereiches für Q Albumin lag bei 82 % (D), 87 % (S) und 71 % (U) der Patienten eine Blut-Liquor-Schrankenstörung vor. Der Median für Q Albumin war 19 (D), 15 (S) und 10 (U).

Eine lokale Immunglobulinsynthese nach Kalkulation des Link-Index zeigten 73 % der deutschen Patienten, 77 % der schwedischen und 48 % der amerikanischen Patienten.

Oligoklonale Banden waren bei 65 % (D), 84 % (S) und 50 % (U) nachweisbar. Durch die zusätzliche Bestimmung der oligoklonalen Banden konnte der Anteil von Patienten mit einer nachgewiesenen lokalen Ig-Synthese um durchschnittlich 20-30 % gesteigert werden.

In Deutschland wurde noch die Laktatkonzentration im Liquor bestimmt, die in 30 % der Patienten pathologisch erhöht war (Maximum = 5,2mmol/l). In Schweden und den USA bestimmte man den Glukosegehalt im Liquor als Hinweis für eine akute bakterielle Infektion. Der Glukosegehalt war in 20 % der schwedischen Patienten und 10 % der amerikanischen Patienten erniedrigt sowie jeweils in 10 % erhöht. (Tabelle 10)

**Tabelle 10:** Resultate der Liquoranalyse in Deutschland, Schweden und den USA.

	Deutschland	Schweden	USA
<b>N.</b>	273	124	55
% pathologischer Resultate	95 %	90 %	71 %
<b>Zellzahl*(/µl):</b>			
Median	110	126	48
Minimum	4	4	4
Maximum	1600	110	8000
<b>Link-Index</b>			
<b>Ig-Synthese :</b>			
% pathologisch	73 %	77 %	48 %
<b>Oligoklonale</b>			
<b>Banden:</b>			
% pathologisch	65 %	84 %	50 %
<b>Gesamteiweiß:</b>			
% pathologisch	85 %	80 %	70 %
Mittelwert	1,42 g/l	1,74 g/l	0,81 g/l
Minimum	0 g/l	0,11 g/l	0,14 g/l
Maximum	11 g/l	36,6 g/l	3,65 g/l
<b>Albuminquotient:</b>			
% pathologisch	82 %	87 %	71 %
Median	19	15	10
Minimum	2	2	4
Maximum	1639	561	42
<b>Laktat</b> /	30 %		
<b>Glukose:</b>		20 %	10 %
% pathologisch		3,3 mmol/l	3,3 mmol/l
Mittelwert	2,2 mmol/l	1 mmol/l	2,2 mmol/l
Minimum	0,93 mmol/l	6 mmol/l	5,3 mmol/l
Maximum	5,2 mmol/l		

\* Die Werte bezüglich der Zellzahl im Liquor beziehen sich auf die pathologisch veränderten Liquores, Normalbefunde wurden hier nicht berücksichtigt.

### 3.6.3. Erregerspezifische Diagnostik

Zum Nachweis einer erregerspezifischen Immunantwort kamen verschiedene spezifische Testverfahren (IFT, ELISA, Immunoblot) zum Einsatz.

In Bezug auf diese erregerspezifische Diagnostik zeigte sich kein Unterschied zwischen den Kohorten der drei Länder. Im Serum fanden sich in 80 – 90 % der Patienten positive Resultate mittels ELISA oder in den früheren Jahren mittels IFT. Im Liquor lag der Prozentsatz etwas niedriger mit 60 % in den USA, 74 % in Schweden und 87 % in Deutschland.

Gelegentlich zeigte sich nur im Liquor ein positiver Befund, der negativen Werten im Serum. In Deutschland geschah dies in 18 % der Patienten, in Schweden in 11 % und in den USA nur in 9 %.

**Tabelle 11:** erregerspezifische Resultate mittels ELISA oder IFT im Serum und Liquor der Erstpunktion sowie in der ersten Kontrollpunktion nach 2 – 4 Wochen

	<b>Liquor:</b> % pathologische Resultate	% pathologischer Resultate <b>nur</b> im Liquor	<b>Serum:</b> % pathologische Resultate
<b>Deutschland</b>	87 %	18 %	82 %
<b>Schweden</b>	74 %	11 %	89 %
<b>USA</b>	60 %	9 %	91 %

### **3.7 Das klinische Bild der Neuroborreliose in Europa und den USA im Vergleich**

Zusammenfassend stellt sich das klinische Spektrum der Neuroborreliose in Europa anders dar als in den USA.

So konnte in Europa in 73 % (Schweden) bzw. 75 % (Deutschland) der Patienten die Diagnose einer Meningoradikulitis, auch als Bannwarth Syndrom beschrieben, gestellt werden. Die mediane Zellzahl im Liquor lag bei diesen Patienten bei 100/ $\mu$ l. In den USA zeigte sich dieses Syndrom nur in circa 40 % der Patienten bei einer medianen Zellzahl von 60/ $\mu$ l.

In 29 % der amerikanischen Patienten fand sich jedoch eine isolierte Neuritis ohne pathologischen Liquorbefund. 50 % dieser Patienten erlitten eine Fazialisparese als Ausdruck der isolierten Neuritis und weitere 25 % klagten über eine zusätzliche Arthritis in den großen Gelenken wie Knie und Ellenbogengelenk. Im Gegensatz dazu wurde in Europa die Diagnose der Mono/Polyneuritis nur in 5-10 % gestellt, chronische und akute Fälle beinhaltend. Eine zusätzliche Arthritis zeigte sich nur selten. Entsprechend der Definition der Syndromgruppe Mono/Polyneuritis haben die Patienten alle eine pathogonische Hautläsion (EM, ACA). Bei der chronischen Form der Mono/Polyneuritis erlitten die europäischen Patienten alle eine zusätzliche ACA. In den USA fand sich ein Fall einer chronischen Mono/Polyneuritis, die jedoch hier lediglich mit einem EM assoziiert war. Eine ACA konnte bei den amerikanischen Patienten nie diagnostiziert werden.

In der Syndromgruppe ZNS-Manifestationen ergab sich bei Analyse der akuten Krankheitsfälle wie Meningomyelitis oder Meningoenzephalitis in allen drei Ländern kein Unterschied auch bei Vergleich der Liquorbefunde. Die Zerebrovaskulitis wurde jedoch in den USA nicht beschrieben und es fand sich kein Fall von einer chronischen progressiven Enzephalomyelitis in unseren amerikanischen Kohorten.

Weiterhin betrug jedoch der Anteil der Patienten in der Syndromgruppe Meningitis ohne zusätzliche neurologische Ausfälle in den USA 16 % in Europa nur 4-6 %. In jeweils einem Fall war die Meningitis von einer Arthritis begleitet.

Insgesamt gesehen ergab sich bei Vergleich aller Patienten, daß Paresen und sensible Defizite bei den europäischen Patienten schwerer ausfielen als bei den amerikanischen Patienten. Dieser Unterschied blieb in den einzelnen Syndromgruppen Meningoradikulitis als auch Mono/Polyneuritis bestehen. Auch traten diese klinischen Symptome in den USA erst später nach drei bis vier Wochen im Vergleich zu ein bis zwei Wochen bei den europäischen Patienten in Erscheinung.

In Europa wurden weiterhin radikuläre Schmerzen als Hauptsymptom bei den Erkrankten angegeben, in den USA gaben die Patienten häufiger Kopfschmerzen und Fieber an.

Bei den extraneurologischen Manifestationen fiel auf, daß in den USA bei 20 % der Patienten multiple EM auftraten, in Europa nur bei circa 5 %. Ebenso fanden sich eine Karditis (3 %) und Arthritis (15 %) in den USA öfter als in Europa (Karditis 1 %, Arthritis 1-2 %). Erhöhte Leberwerte als Hinweis für eine Hepatitis konnten in allen drei Ländern in 14-28 % nachgewiesen werden.

## 4. Diskussion

### 4.1. Aufgabenstellung

Seit der Entdeckung des Bakteriums *Borrelia burgdorferi* 1982, - dem Erreger der Lyme Borreliose -, konnten verschiedene Syndrome wie z.B. das Bannwarth-Syndrom und die Lyme Arthritis diesem Krankheitsbild zugeordnet werden. In der Literatur finden sich jedoch immer wieder Hinweise auf Unterschiede im Erscheinungsbild der Lyme Borreliose. Dies gilt insbesondere im Hinblick auf die verschiedenen Manifestationen als Neuroborreliose und Lyme Arthritis, die jeweils gehäuft in den geographischen Räumen Europa und den USA auftreten [31, 39, 50, 102, 104, 105, 116, 130].

Eine weitere Manifestation der Lyme Borreliose, die unter der Bezeichnung Dermatorreliose als Erythema migrans bekannt ist, findet sich allem Anschein nach gleichermaßen auf beiden Kontinenten.

Die Diagnosestellung bei den einzelnen Manifestationen stellt sich insgesamt schwierig dar, so daß wir uns in dieser Studie auf die Untersuchung der Neuroborreliose beschränken, für die im Gegensatz zur Lyme Arthritis eindeutige Diagnosekriterien vorlagen [52, 57, 97, 127].

Denn eine entscheidende Einschränkung bei der genauen Analyse der verschiedenen Patientendokumentationen aus der Literatur ergab sich aus der fehlenden Affinität und Kohärenz der Daten. So unterschieden sich die Daten über den Zeitraum von 1982 bis in die Gegenwart. Außerdem erwiesen sich die Falldefinitionen der amerikanischen und europäischen Studien aufgrund ihrer unterschiedlichen Gewichtung als inkomparabel. Dadurch blieb die letzte Beweisführung für ein Unterschied im Erscheinungsbild der Neuroborreliose auf den beiden Kontinenten Gegenstand weiterer Forschungsarbeit.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist daher, auf der Basis einer einheitlichen, strengen Falldefinition klinische Manifestationen der Neuroborreliose zu erheben und zu analysieren mit der Frage einerseits ob es unterschiedliche Manifestationen gibt und andererseits ob es Unterschiede in dem Schweregrad der Symptome gibt als Hinweis auf verschiedene Subtypen

der Spezies *Borrelia burgdorferi* und dadurch bedingter differierender Virulenz der einzelnen Subtypen.

Populationsgenetische Unterschiede versuchten wir durch Rekrutierung der Patienten in Deutschland und Schweden sowie in den USA aus Wisconsin und New York zu vermeiden. Wisconsin und New York waren die Haupteinwanderungsgebiete der deutsch- und skandinavisch- Stämmigen in vorigen Jahrhunderten.

## **4.2. Repräsentativität der Kohorten für das Spektrum der Neuroborreliose in den Endemiegebieten**

Die Patienten sind zum größten Teil retrospektiv rekrutiert worden. So konnte in einer vertretbaren Zeitspanne eine möglichst große und damit repräsentative Patientengruppe in die Studie einbezogen werden und gibt ihr eine relevante Aussagekraft. (Inzidenz der Neuroborreliose: 10/100 000 (D) [60, 64, 97], 5/100 000 (S) [31, 47, 48], 0,8-10/100 000 (U) [3, 33, 96]).

Um die Homogenität des ausgewählten Patientenkreises soweit als möglich zu garantieren, wurden nur die Datenbestände solcher Kliniken in die Studie eingearbeitet, die eine langen Tradition und Erfahrung in der Lyme-Borreliose-Forschung haben [31, 32, 33, 39, 40, 51, 52, 53, 63, 98, 99, 100, 103]. Nur dort war gewährleistet, dass die behandelnden Ärzte bei der Diagnose und Dokumentation die erforderliche Sensibilität und Fachkenntnis auch gegenüber atypischen und seltenen Verläufen der Neuroborreliose aufwiesen.

So wurden in Deutschland, die Patienten der zwei großen Neurologischen Universitätskliniken Giessen und Würzburg – die auf dieses Krankheitsbild spezialisiert sind und die durch die Zuweisungspraktik im Gesundheitswesen als Zentren der Maximalversorgung Zugang zu diesen Erkrankungsfällen erhalten - in die Studie aufgenommen.

In Schweden konnten die Kohorten im Department of Infectious Disease und im Department of Neurology rekrutiert werden. Da diese Kliniken die Zentren der Borreliose-Forschung im Südwesten von Schweden – dem Zentrum der Ausbreitung von Borreliose – darstellen, können diese Daten als repräsentativ für das klinische Bild der Neuroborreliose in Schweden betrachtet werden.

Auf Long Island war es möglich die Datenbank von Patienten zu nutzen, die aufgrund einer potentiellen neurologischen Beteiligung bei einer Lyme Borreliose der besagten Klinik zugewiesen wurden. Diese Patienten wurden alle lumbal punktiert. Weiterhin untersuchte ich das Krankenaktenarchiv sowie das Archiv des Krankenhauslabors nach Patienten mit einer möglichen

Neuroborreliose zur Komplettierung des Datenmaterials aus dieser Region. In Wisconsin habe ich die Daten aller Patienten mit einer Neuroborreliose in die Studie eingeschlossen, die aus den archivierten Krankenakten der beiden Krankenhäuser der Region als auch aus den Datenbankbeständen der jeweils beauftragten Laboratorien evaluiert werden konnten.

Somit dürften in allen drei Regionen repräsentative Kollektive der jeweiligen Neuroborreliose-Populationen erfaßt worden sein. Die Evaluierung der notwendigen Diagnosekriterien für dieses Krankheitsbild stützt sich zwar auf die sehr unterschiedliche Dokumentation der Patientendaten in den einzelnen Zentren, eine dadurch mögliche Bias wird jedoch durch die Eindeutigkeit der einzelnen Kriterien der angewandten Falldefinitionen weitestgehend kompensiert.

Da die Erforschung der Erkrankung „Lyme Borreliose“ seit Entdeckung der Krankheit weit fortgeschritten ist, liegt die Vermutung nahe, daß einerseits atypische Verläufe in früheren Jahren nicht registriert wurden und andererseits häufig in Erscheinung tretende Syndromkonstellationen in den letzten Jahren seltener den Fachkliniken zugewiesen wurden. Das Erscheinungsbild der einzelnen Syndrome, sowie deren Verhältnis zueinander haben sich über den Rekrutierungszeitraum von 1984-1998 nach den uns vorliegenden Daten nicht verändert. Dies ist als ein weiteres wichtiges Indiz für die Repräsentativität der von uns ausgewählten Populationen in den einzelnen Gebieten und der entsprechenden Kriterien zu bewerten.

### 4.3. Falldefinitionen

Patienten wurden in die Studie nur bei Erfüllung mindestens einer der drei vorab festgelegten Falldefinitionen aufgenommen (Tabelle 1). Alle 459 Patienten wurden von derselben Person erfaßt.

Die Einschlußkriterien dieser Studie basieren auf den Kriterien aufgestellt von der European Union Concerted Action on Risk Assessment in Lyme Borreliosis [127]. Diese bewährten sich bereits in vielen europäischen Neuroborreliose-Studien [25, 26, 27, 57, 99, 130]. Ebenso erfüllt diese Studien die Kriterien aufgestellt vom Quality Standards Subcommittee (QSS) der American Academy of Neurology [52]. Da es Überschneidungen bei der Zuordnung zu den festgelegten drei Definitionen der Neuroborreliose gab, wurde eine Rangfolge festgelegt: I > II > III.

Definition I fußt auf dem Nachweis einer intrathekalen Synthese erregerspezifischer Antikörper. Krankheitsunabhängige Seronarben können jedoch außer im Serum (4,4 – 7 % in der Normalbevölkerung [8, 91]) auch sehr selten im Liquor vorkommen [54, 75]. Daher mußte zusätzlich eine Pleozytose als Aktivitätsparameter im Liquor vorliegen um einen Patienten in die Studie aufnehmen zu können. Unsere Erfahrungen zeigen, daß die unterschiedlichen Testverfahren (ELISA, IFT, Immunoblot) eine vergleichbare Spezifität von nahezu 100 % in Bezug auf die Detektion einer intrathekalen *Borrelia burgdorferi* spezifischen Immunantwort [68] erreichen. Dieses Resultat steht im Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien. Daher erschien es uns nicht notwendig, klinische Kriterien in die Definition I einzubeziehen.

Wird eine spezifische intrathekale Antikörpersynthese nachgewiesen, hat dies einen hohen prädiktiven diagnostischen Wert, da diese sogar einer Serokonversion vorausgehen kann [56, 57, 58, 130]. Etwa 85 % der Patienten mit Neuroborreliose zeigen nach 3 Wochen positive Werte im Liquor und fast alle weisen diesen positiven Wert nach 2 Monaten auf [56, 66]. Im Serum erreicht dieser Wert nach 3 Wochen je nach Studie bis zu 100 % [57, 99, 101]. So kann man in der Frühphase der Erkrankung trotz einer Infektion auch falsche, z.B. negative Ergebnisse im Liquor erhalten.

Folglich können aufgrund oben beschriebener diagnostischer Lücken bei alleiniger Berücksichtigung der intrathekalen Antikörpersynthese als diagnostisches Kriterium, Patienten mit isolierter Mono- oder Polyneuritis nicht erfaßt werden.

Infolge dessen basieren die Definitionen II und III unserer Studie vornehmlich auf klinischen Kriterien. Die Patienten mußten pathognomische Hautveränderungen (EM, ACA) oder ein Bannwarth-Syndrom in Verbindung mit einem entzündlichen Liquor aufweisen. Weiterhin war der Nachweis spezifischer Antikörper im Serum eine Bedingung der beiden Definitionen.

Es muß in Betracht gezogen werden, dass das Kriterium des serologischen Befundes jedoch weiterhin aufgrund unterschiedlicher Meßmethoden und Cut-off-Werte (2 Standardabweichungen in Europa, 3 Standardabweichungen in den USA) als Diskussionspunkt zur Erklärung der differierenden Verteilung zu den 3 Definitionen der Neuroborreliose in Europa und den USA herangezogen werden könnten. In Europa findet man häufiger als in den USA eine Zuordnung zur Definition I. Diese ist jedoch unabhängig von der Bestimmung spezifischer Antikörper im Serum. Zuordnungen zu den Definitionen II und III waren in den europäischen Ländern seltener trotz „weniger strenger“ Grenzwerte bei Bestimmung der spezifischen Antikörper im Serum mit einem Cut-off-Wert plus 2 Standardabweichungen im Vergleich zu plus 3 Standardabweichungen in den USA. In den USA erfolgte die Zuordnung zu den Definitionen II und III weit aus häufiger. De facto können die unterschiedlichen Cut-off-Werte somit nicht ursächlich für die Ergebnisse in den USA sein.

## 4.4 Demographie und Epidemiologie

Das größte Risiko an einer Neuroborreliose zu erkranken, besteht für Erwachsene in der 5. bis 7. Lebensdekade (Median: 55 Jahre (D+S)), in den USA in der 4. bis 5. Lebensdekade (Median: 42 Jahre)[96, 97]. Ein zweiter demographischer Gipfel findet sich in der Lebensphase Kindheit [96, 98]. Er wird in dieser Arbeit auf Grund fehlender neuropädiatrischer Patienten nicht dargestellt. In einer vergleichbar großen Studie an 187 dänischen Patienten mit serologisch gesicherter Neuroborreliose sinkt der Altersmedian wesentlich (49 Jahre), da einige Kinder in die Untersuchungen mit einbezogen wurden [57]. Eine epidemiologische Analyse über Patienten mit Lyme Borreliose in den USA zwischen 1992 und 1998 zeigt ähnliche Ergebnisse wie in Dänemark in der Altersverteilung. Die Patienten hatten eine serologisch gesicherte Borreliose und eine systemische Manifestation mit einem Altersgipfel in der 4. bis 5. Lebensdekade (Median 49 Jahre) und einem zweiten Gipfel in der Kindheit (5-9 Jahre) [96].

In der oben erwähnten amerikanischen, epidemiologischen Analyse waren Männer und Frauen im Alter bis zu 60 Jahren gleich häufig betroffen, im höheren Alter mehr Männer. In unserer amerikanischen Kohorte gab es ein leichtes Ungleichgewicht zu Gunsten der Frauen bei durchschnittlich gleichbleibenden Altersdurchschnitt. In Schweden waren ebenso mehr Frauen als Männer betroffen, wobei die Männer im Durchschnitt jünger waren. Dies fand sich auch in der deutschen Kohorte wo Männer durchschnittlich jünger waren. Das Geschlechtsverhältnis war jedoch umgedreht Hier waren mehr Männer als Frauen erkrankt. Dies bestätigen auch andere deutsche und dänische Studien [57, 67, 76, 101].

Die von uns und anderen Autoren [47] bei seropositiven Kontrollen beobachtete Dominanz des männlichen Geschlechts läßt ursächlich an eine vermehrte berufliche und private Zeckenexposition der Männer denken. Dies bestätigt die Geschlechtsverteilung der Berufsgruppen. In unserer Studie sind

allein Männer beruflich exponiert. Dies gilt sowohl für die USA, als auch Schweden und Deutschland.

Doch in Schweden und den USA waren insgesamt mehr Frauen als Männer betroffen. Diese Entwicklung läßt sich unter Umständen durch das Freizeitverhalten der Bevölkerung erklären und eine dadurch bedingte häufigere Exposition oder nachlassende Vorsichtsmaßnahmen, worüber uns jedoch keine Daten vorliegen.

In zahlreichen epidemiologischen Studien [14, 37, 47, 49, 77, 90, 91, 94, 96] ist belegt, daß mit zunehmendem Alter, Waldexposition und Zahl der Zeckenstiche unabhängig vom Geschlecht die Inzidenz der Borreliose zunimmt.

## 4.5. Anamnese

Entsprechend der Zeckenaktivität erkrankten die meisten Patienten sowohl in den USA als auch in Europa im Sommer. In der Regel entsteht nach einem Zeckenstich zirka 14 Tage später ein EM, das so gut wie immer Erstsymptom der Erkrankung ist und von 30-55 % der Erkrankten beschrieben wird. Andere Studien berichten einheitlich über Erkrankungshöhepunkte im Juli und August [15, 57, 74, 67, 132] und auch die Angaben über die Häufigkeit von Zeckenstichen (26 – 38 %) und EM (32 – 49 %) schwanken ebenfalls in den von uns gefundenen Bereichen.

Multiple Erytheme als Zeichen der hämatogenen Aussaat werden von Patienten mit Neuroborreliose [57] als auch bei der Lyme Borreliose im allgemeinen [6, 7] in Europa selten berichtet (6 % Schweden und Dänemark) wie auch in unseren anderen europäischen Kohorten bestätigt wurde (D: 5 %; S: 6 %). In amerikanischen Studien über die Inzidenz der Lyme Borreliose berichtete man hingegen bei 17-41 % der Patienten über multiple EM [3, 16, 111]. Pachner *et al.* [105] als auch Finkel *et al.* [39] beschreiben in ihren Studien über ZNS-Manifestationen der Lyme Borreliose ein häufiges Auftreten von multiplen EM, geben jedoch keine exakten Daten an. Wir konnten jedoch entsprechend den Daten der oben genannten amerikanischen Studien bei 20 % der Patienten, bei denen ein EM diagnostiziert wurde, multiple EM finden.

Ein häufiges Leitsymptom der Neuroborreliose sind radikulär verteilte Schmerzen, die von circa 70 % unserer europäischen Patienten angegeben wurden. Andere Forschungen bestätigen dies [57, 74]. In 60 % traten sie am Beginn der Erkrankung auf. Die Patienten beschrieben die Intensität des Schmerzes als fluktuierend mit häufigen nächtlichen Exazerbationen und wechselnder Lokalisation. In den USA fand sich dieses Symptom nur bei 34 % der Patienten, wobei hier die Folge von Zeckenstich, EM und radikulären Schmerzen im größeren Abstand auftraten (zeitlicher Abstand von 1,5 Monaten im Median versus 2 Wochen in Europa) als in unseren europäischen

Kohorten oder auch bei anderen europäischen Studien [57, 101, 111, 132] beschrieben wurde. Jedoch fand sich auch ein enger topographischer Zusammenhang zwischen EM und primärer Schmerzlokalisierung.

Unspezifische Krankheitssymptome wie Kopfschmerzen, Fieber und Muskelschmerzen traten in den europäischen Kohorten relativ selten auf im Vergleich zur amerikanischen Kohorte, wo dies die Hauptsymptome darstellten und auch von anderen amerikanischen Autoren als dominierende Symptome der Neuroborreliose geschildert wurden [105, 107].

Diese Symptome erinnern an Verläufe der Neuroborreliose im Kindesalter [25, 57, 101], wo das Syndrom der alleinigen Meningitis mit Kopfschmerzen (70 %) und Fieber (40 %) und weniger radikuläre Schmerzen im Vordergrund stehen. Entsprechend wurden bei europäischen Erwachsenen Kopfschmerzen und Fieber nur selten geschildert [57, 101].

Da in unseren amerikanischen Kohorten das Durchschnittsalter sehr niedrig lag mit 42 Jahren, liegt es nahe, die Verteilung der Symptome Kopfschmerz, Fieber und radikuläre Schmerzen damit in Zusammenhang zu bringen. Außerdem ist zu erwarten, dass entsprechend mehr Patienten der Syndromgruppe Meningitis zugeordnet werden können. Im Verhältnis zu den europäischen Ländern lag dieser Anteil auch mit 16 % höher als auch bei anderen amerikanischen Studien beschrieben [39, 105, 107]. Dies reicht als einzige Begründung für ein gehäuftes Auftreten von Kopfschmerzen (79%) und Fieber (59%) bei allen amerikanischen Patienten jedoch nicht aus - im Vergleich 19-44% bzw. 11-29% in den europäischen Kohorten -.

Auch gibt es in der Syndromgruppe Meningitis im Ländervergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied im Alter der Patienten.

In der Gruppe Meningoradikulitis und Meningoenzephalitis zeigt sich allerdings, daß die Patienten im Durchschnitt 10 Jahre jünger sind in den USA als in den europäischen Ländern. In der Gruppe Mono/Polyneuritis findet sich kein Unterschied in der Altersverteilung.

So mag die Altersverteilung in den einzelnen Kohorten die unterschiedliche Symptomenverteilung vielleicht unterstützen, kann jedoch keinesfalls als einzige Ursache gewertet werden. Ebenso findet sich auch kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Altersverteilung und der Häufigkeitsverteilung in den Syndromgruppen.

## 4.6. Klinik

Das klinische Spektrum der Neuroborreliose in Europa unterscheidet sich vor allem in der Frequenz und Ausprägung der Syndrome vom klinischen Spektrum in den USA. Die größte Differenz zeigte sich bei Betrachtung der Patienten mit radikulären Schmerzen gefolgt von sensiblen und/oder motorischen Defiziten verbunden mit einem entzündlichen Liquorbefund. Etwa zwei Drittel der europäischen Patienten mit der Diagnose einer Neuroborreliose litten an einer Meningoradikulitis und einer medianen Zellzahlerhöhung im Liquor von 100/μl. Vergleichbare Befunde wurden auch in anderen europäischen Studien erhoben [57, 63, 67, 73, 101].

Jedoch erkrankten nur circa 40 % der amerikanischen Patienten an einer Meningoradikulitis. Die Zellzahlerhöhung im Liquor war zusätzlich signifikant niedriger (60/μl) als bei den europäischen Patienten. Weiterhin zeigte sich, daß wenn Paresen auftraten, diese in Europa stärker ausgeprägt waren als in den USA und im Krankheitsverlauf früher auftraten, im Durchschnitt 2 Wochen nach Krankheitsbeginn. Auch andere europäischen Autoren [31, 57, 73, 101] beschrieben in Ihren Studien das Auftreten von Paresen und Sensibilitätsstörungen circa zwei Wochen nach Erkrankungsbeginn, wohingegen amerikanische Autoren berichteten, daß zum Teil Paresen und sensible Defizite in diesen Kohorten erst nach Wochen bis Monaten auftraten [39, 51, 105, 107].

Ein Hinweis dafür, daß die Neuroborreliose in den USA häufiger die peripheren Nerven betrifft als in Europa, gab die relativ hohe Häufigkeit der Diagnose einer Mono/Polyneuritis ohne entzündliche Beteiligung der Meningen mit einem Drittel der Patienten. Etwa 50 % dieser Patienten erlitten eine Fazialisparese und eine assoziierte Arthritis war relativ häufig. In der amerikanischen Literatur wird ebenfalls immer wieder darauf hingewiesen, daß die „Bell's palsy“ oft auch ohne entzündlichen Liquorbefund als Neuroborreliose nachgewiesen wird und eine der häufigsten Manifestationen dieser Erkrankung ist [34, 39, 40].

Im Gegensatz dazu fand sich eine isolierte Neuritis mit normalem Liquorbefund in den europäischen Kohorten nur in 5-10 % in der akuten oder

chronischen Form. Dies ist vergleichbar mit der europäischen Literatur [31, 57, 67]. Da hier der Nachweis einer intrathekalen *Borrelia burgdorferi* spezifischen Antikörpersynthese fehlt, konnte die Diagnose nur beim Nachweis einer pathognomonischen Hautläsion (EM, ACA) gestellt werden.

Eine chronische distal axonale Polyneuritis war in Europa immer mit einer ACA assoziiert. Dies wurde bereits in einer anderen Studie beschrieben [25]. Amerikanische Autoren [51, 80] beschreiben jedoch eine milde chronische, axonale distale Neuropathie, welche elektrophysiologisch belegt wurde, ohne ein begleitendes ACA. Gleiche Resultate fanden wir auch nur in unserer amerikanischen Kohorten. Andere europäische Autoren [57, 97] berichteten jedoch nie über eine chronische Neuropathie ohne ACA.

Es ist allerdings nicht sehr wahrscheinlich, daß dieses Ergebnis lediglich auf einer fehlenden Diagnosestellung beruht, da jeweils größere Kollektive über einen relativ langen Zeitraum untersucht wurden. Weiterhin wird als Auslöser der ACA am häufigsten der Genotyp *Borrelia afzelii* isoliert, welcher in den USA bisher noch nie gefunden wurde [31, 35, 67, 93].

ZNS-Manifestationen in der akuten disseminierten Phase der Erkrankung stellten sich in allen drei Ländern nahezu gleich dar, außer bei der Diagnose der zerebrovaskulären Neuroborreliose, die in der amerikanischen Population nie gestellt werden konnte.

Das Syndrom der chronischen progressiven Enzephalomyelitis fand sich in einigen Fällen in den europäischen Kohorten, jedoch nie in der Amerikanischen. In früheren amerikanischen Studien wird allerdings über dieses Syndrom berichtet [105], insbesondere als progressive Enzephalitis, definiert durch MRT-Darstellung ohne myelitsche Beteiligung bei lymphozytärer Pleozytose. Die Inzidenz ist aber sicherlich niedriger als in Europa.

Insgesamt zeigt die gegenwärtige Studie, daß die europäischen *Borrelia burgdorferi* Spezies im allgemeinen häufiger eine meningeale Entzündungsreaktion hervorrufen mit einer Meningoradikulitis und durchschnittlich höheren medianen Pleozytose als die *Borrelia burgdorferi* Spezies in den USA. Diese Ergebnisse sind vereinbar mit verschiedenen

genetischen und pathogenetischen Untersuchungen der Erregersubtypen von *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Vor kurzem konnte erst in einer genetischen Analyse des Subtypes *Borrelia garinii* in Assoziation mit der Neuroborreliose ein Tropismus des Erregers für das zentrale Nervensystem nachgewiesen werden [84]. *Borrelia garinii* ist einer der am häufigsten nachgewiesenen Subtypen im Liquor von europäischen Patienten mit Neuroborreliose [5, 23, 118].

*Borrelia burgdorferi sensu stricto*, der bisher einzige nachgewiesene humanpathogene Subtyp in den USA wurde zwar ebenfalls aus Liquores von Neuroborreliosepatienten isoliert, jedoch in einem wesentlich geringeren Prozentsatz (z.B. 11 % versus 58 % [23]). In Tierversuchen führte eine Inokulation der Probanden mit diesem Erreger vordringlich zu einer Arthritis und Karditis [88, 106]. Entsprechend fand man in der Synovialflüssigkeit von Patienten mit Lyme Arthritis in circa 85 % den Subtyp *Borrelia burgdorferi sensu stricto* und in 15 % *Borrelia garinii* [65]. Auch der Test der serologischen Reaktivität von Patienten mit Lyme Arthritis zeigte eine Präferenz zum Subtyp *B. burgdorferi s.s.*, so auch bei Neuroborreliosepatienten für *B. garinii* und bei ACA-Patienten für *B. afzelii* [5, 118, 135].

Weitere Beweise für die Zuordnung der Subtypen zu einzelnen Syndromen sind die extraneurologischen Manifestationen. In Europa fanden sie sich nur zu einem geringen Prozentsatz, bis auf eine hepatitische Beteiligung, die sich hauptsächlich durch erhöhte Leberwerte darstellte. Diese Ergebnisse stimmen mit mehreren kleinen europäischen Neuroborreliose-Fallstudien [55, 67, 76, 101] und einer prospektiven dänischen Studie überein [57]. Amerikanische Studien über Neuroborreliose hingegen berichten über eine assoziierte Arthritis in 24 bis 39 % der Fälle [105, 116] und über eine Karditis in circa 4 % [114]. Vergleichbare Ergebnisse fanden sich auch in unserer amerikanischen Kohorte, jedoch nicht in den europäischen Kohorten.

Die Analyse der routinemäßig durchgeführten Laboruntersuchungen erbrachte keine neuen Erkenntnisse bzw. krankheitstypische Konstellationen von Laborwerten wie auch schon in anderen Studien beschrieben [57, 99, 101].

Unspezifische Entzündungsparameter (BSG, CRP) waren im Blut am häufigsten erhöht.

#### **4.7. Liquor cerebrospinalis**

Die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis ist essentiell für die Diagnose der Neuroborreliose. Hier gab es in den Ergebnissen nur wenig Unterschiede zwischen den einzelnen Ländern. Pathologische Liquores im Sinne einer Pleozytose fanden sich in 90 – 95 % in Europa. Wenn eine Zytologie durchgeführt wurde, zeigten sich hauptsächlich Lymphozyten [63, 72, 101]. In den USA lag der Prozentsatz niedriger mit 71 % pathologischer Liquores, erklärbar durch das häufigere Vorkommen der Syndromgruppe Mono/Polyneuritis wo ein entzündlich veränderter Liquor nicht Bedingung war. Doch bei Analyse der pathologischen Liquores fiel auf, daß die Pleozytose im Durchschnitt bei den amerikanischen Patienten geringer ausfiel, ein möglicher Hinweis für eine geringere Virulenz des dortigen Subtypes von *Borrelia burgdorferi*. Allerdings wurden von anderen Autoren die Beobachtung gemacht, daß es keinen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Entzündungszeichen im Liquor und der Schwere der Symptomatik gibt [63, 72].

## 4.8. Schlußfolgerung

Die hier aufgeführten Unterschiede, die zwischen den beiden Kontinenten gefunden wurden, sind am ehesten auf die differierenden virulenten Eigenschaften der *Borrelia burgdorferi* Subspezies zurückzuführen.

In verschiedenen Studien konnte zum einem ein Tropismus für das zentrale Nervensystem der Subspezies *B. garinii* nachgewiesen werden, Isolate aus Liquores von Patienten mit Neuroborreliose wiesen zu einem höheren Prozentsatz den Erreger *B. garinii* nach im Vergleich zu *B. burgdorferi* s.s.. Die Subspezies *B. afzelii* fand sich zwar auch im Liquor von Neuroborreliose-Patienten, aber insbesondere bei Patienten mit einer ACA.

Tierversuche mit der Subspezies *B. burgdorferi* s.s. führten zu einer Arthritis und Karditis und Isolate aus der Synovialflüssigkeit von Patienten mit Lyme Arthritis enthielten hauptsächlich *B. burgdorferi* s.s., [5, 23, 65, 84, 88, 106] .

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass den einzelnen Subspezies der *B. burgdorferi* s. l. präferierende klinische Symptome zugeordnet werden könnten. In Europa findet man alle 3 Erreger, in den USA nur die Subspezies *Borrelia burgdorferi sensu stricto*.

Wie oben aufgeführt, konnte *B. burgdorferi* s.s. zwar auch bei Patienten mit Neuroborreliose isoliert werden, jedoch vermehrt bei Patienten mit Lyme-Arthritis und –Karditis. Entsprechende Ergebnisse erhoben wir auch in unserer Studie, wo amerikanische Patienten signifikant häufiger an Arthritis und Karditis litten und die Symptome der Neuroborreliose, Paresen und Sensibilitätsstörungen, schwächer ausgeprägter waren. Lag eine Pleozytose im Liquor vor, war die mediane Zellzahlerhöhung niedriger.

Hingegen wird für die Subspezies *B. garinii* ein Neurotropismus [84] beschrieben und dieser Erreger auch gehäuft in Europa bei Neuroborreliose-Patienten gefunden. Auch hier fanden wir entsprechend in Europa mehr Patienten mit einer Meningoradikulitis mit Paresen und Sensibilitätsstörungen von hohem Schweregrad, einer signifikant höheren Pleozytose im Liquor im

Vergleich zu den amerikanischen Patienten und seltener begleitenden Arthritis bzw. Karditis.

Die Subspezies *B. afzelii* wird immer wieder verantwortlich für die ACA gemacht [6, 9], eine Manifestation, die wir auch nur in Europa diagnostizierten.

Populationsgenetische Faktoren konnten durch die Wahl der Kohorten weitgehend ausgeschlossen werden. Hinweise für eine unterschiedliche Wirtsimmunität bzw. unterschiedliche Genotypen der Wirte in den USA und Europa sind möglich, konnten jedoch retrospektiv nicht näher untersucht werden, scheinen allerdings an Hand der Ergebnisse auch nicht sehr wahrscheinlich.

Zusammenfassend konnten verschiedene klinische Syndrome bei Patienten mit Neuroborreliose in Deutschland und Schweden im Vergleich zu den USA gefunden werden. Einige Syndrome variierten auffallend in der Frequenz, während sich andere überraschend ähnlich in der Phänomenologie und Häufigkeit darstellten. Diese Ergebnisse sind auffallend gut vereinbar mit dem unterschiedlichen Auftreten der Borreliensubspezies auf den beiden Kontinenten und ihrer vermutlichen zugeordneten klinischen Manifestationen und könnten als weiteren Beweis für diese Hypothese gewertet werden.

Die Resultate sollten bei epidemiologischen Studien und Therapiestudien der Neuroborreliose nicht außer Acht gelassen werden, insbesondere auch nicht bei der Diskussion über den variierenden Organotropismus der Subspezies der Spirochäte *Borrelia burgdorferi sensu lato*.

## 5. Zusammenfassung

Die Lyme Borreliose ist eine Infektionskrankheit und zu ihr werden heute Erkrankungen verschiedener Organe gerechnet. So wurde nach Entdeckung des Erregers *Borrelia burgdorferi sensu lato* 1982 durch W. Burgdorfer deutlich, daß das EM, die ACA, die Neuroborreliose, die Lyme Arthritis und die Lyme Karditis alles Syndrome dieser Spirochäten der Gattung *Borrelia* sind. Die drei humanpathogenen Genospezies der *Borrelia burgdorferi sensu lato* *B. garinii*, *B. afzelii* und *Borrelia burgdorferi sensu stricto* konnten alle in Europa isoliert werden, in den USA jedoch nur der Subtyp *Borrelia burgdorferi sensu stricto*.

Die Lyme Borreliose wird in drei verschiedene Stadien eingeteilt, wobei die Neuroborreliose eine Manifestation des Stadiums II und III ist. Häufig tritt sie als Meningoradikulitis in Erscheinung, aber auch als lymphozytäre Meningitis, Mono/Polyneuritis, Meningomyelitis und –enzephalitis, selten auch als progressive Enzephalomyelitis und zerebrale Vaskulitis.

Pathogenetisch scheint einerseits die Wirtsimmunität durch unterschiedliche Verhältnisse von TH1 induzierten Zytokinen zu TH2 induzierten Zytokinen eine Rolle bei der Ausbreitung des Bakteriums im Organismus zu spielen, andererseits zeigte sich tierexperimentell auch ein unterschiedlicher Organotropismus der drei Subtypen des Erregers. So konnte für *B. garinii* ein Tropismus zum ZNS nachgewiesen werden, *B. burgdorferi s.s.* wurde vermehrt bei Patienten mit Lyme Arthritis und Karditis isoliert und *B. afzelii* bei chronischen Hautmanifestationen. Alle drei Subtypen können jedoch das Nervensystem und auch die Haut infizieren.

In der Literatur finden sich dementsprechend Hinweise dafür, daß die Lyme Borreliose in den USA im Vergleich zu Europa unterschiedliche klinische Verläufe nimmt. So ist die darin dokumentierte Häufigkeitsverteilung und die Schwere der Organmanifestationen zwischen Europa und der USA verschieden. Allerdings konnte diese Hypothese bisher nicht zufriedenstellend durch faktische Überprüfung untermauert werden, da in den einzelnen Studien unterschiedliche Diagnosekriterien zugrunde gelegt wurden.

Die Diagnosestellung bei den einzelnen Manifestationen stellt sich auch als schwierig dar, da ein direkter Erregernachweis nur in einzelnen Fällen möglich

ist. Für die Neuroborreliose konnten jedoch im Gegensatz zur z.B. Lyme Arthritis eindeutige Diagnosekriterien festgelegt werden. Weiterhin ist die Neuroborreliose eine Manifestation aller drei Subtypen der Spezies *Borrelia burgdorferi sensu lato* und schien uns daher für unsere Studie als geeignetes Untersuchungsobjekt.

Wir untersuchten Patienten mit Neuroborreliose in zwei Gebieten in Europa (Deutschland N = 273; Schweden N = 124) und in zwei Endemiegebieten in den USA (N = 62) um mögliche Unterschiede in klinischen Manifestationen und Verläufen der Neuroborreliose aufzudecken sowie Hinweise auf verschiedene virulente Subspezies von *Borrelia burgdorferi* in Europa und den USA zu finden.

Es wurden folgende Ergebnisse erhoben:

1. In Europa konnte die Diagnose einer Meningoradikulitis in 73 % in Schweden, in 75 % in Deutschland, jedoch nur in 40 % der Patienten in den USA gestellt werden. Die mediane Zellzahl lag in Europa bei diesen Patienten bei 100/ $\mu$ l, in den USA bei 60/ $\mu$ l.
2. In 29 % der amerikanischen Patienten fand sich jedoch eine isolierte Neuritis ohne pathologischen Liquorbefund. 50 % dieser Patienten erlitten eine Fazialisparese als Ausdruck der isolierten Neuritis, in 25 % trat eine zusätzliche Arthritis auf. In Europa wurde die Diagnose der isolierten Neuritis nur in 5-10 % gestellt, eine zusätzliche Arthritis trat selten auf.
3. Bei der chronischen Form der Mono/Polyneuritis erlitten die europäischen Patienten alle eine zusätzliche ACA, welche in den USA nie diagnostiziert werden konnte.
4. Bei Analyse der ZNS-Manifestationen ergab die Analyse der akuten Krankheitsfälle wie Meningoenzephalitis und –myelitis in allen drei Ländern kein Unterschied, auch bei Vergleich der Liquorbefunde.
5. Die chronische ZNS-Manifestation progressive Enzephalomyelitis konnte im Gegensatz zu unserem europäischen Patientengut in den USA nie diagnostiziert werden, ebenso wie die Zerebrovaskulitis.
6. Eine alleinige lymphozytäre Meningitis als Manifestation der Neuroborreliose trat in den USA mit 16 % relativ häufig auf, in Europa jedoch nur in 4-6 %.

7. Symptome wie Paresen und Sensibilitätsstörungen fielen bei den europäischen Patienten schwerer aus als bei den amerikanischen Patienten. Auch traten diese klinischen Symptome in den USA erst später nach drei bis vier Wochen im Vergleich zu ein bis zwei Wochen bei den europäischen Patienten in Erscheinung.
8. Hauptsymptom bei den europäischen Erkrankten waren radikuläre Schmerzen bei über 70 % der Patienten, in den USA gaben die Patienten häufiger Kopfschmerzen und Fieber an, ebenso in über 70 % der Patienten.
9. Die Hautmanifestation der Borreliose, das Erythema migrans, fand sich in 30 – 55 % aller Patienten, in den USA traten jedoch in 20 % der Fälle diese als multiple EM bei einem Patienten auf, in Europa nur in circa 5 %.
10. Weitere extraneurologische Manifestationen wie die Lyme Arthritis und Karditis trat in den USA häufiger auf mit 15 und 3 % als in Europa mit jeweils circa 1 %.

Aus diesen Ergebnissen können folgende Schlußfolgerungen gezogen werden:

Die aufgeführten Unterschiede, die zwischen den beiden Kontinenten gefunden wurden, sind am ehesten auf die differierenden virulenten Eigenschaften der *Borrelia burgdorferi* Subspezies zurückzuführen.

Für *Borrelia burgdorferi sensu stricto* wird z. B. zwar auch bei Patienten mit Neuroborreliose isoliert, jedoch vermehrt bei Patienten mit Lyme Arthritis und Karditis. Entsprechende Ergebnisse erhoben wir auch in unserer Studie, wo amerikanische Patienten signifikant häufiger an Arthritis und Karditis litten. Symptome der Neuroborreliose wie Paresen und Sensibilitätsstörungen waren schwächer ausgeprägt und lag eine Pleozytose vor, war die mediane Zellzahlerhöhung niedriger.

Für die Subspezies *B. garinii*, einer der Subtypen, die in Europa isoliert wurden, wurde ein Tropismus zum ZNS beschrieben. In Europa fanden wir entsprechend mehr Patienten mit einer ausgeprägten Beteiligung des ZNS und einer signifikant höheren Pleozytose im Liquor sowie selteneren anderen Organmanifestationen wie eine begleitenden Arthritis bzw. Karditis.

Die Subspezies *B. afzelii*, die auch nur in Europa und nicht in den USA bisher isoliert wurde, wird immer wieder verantwortlich für die ACA gemacht, welche wir auch nur in Europa diagnostizierten.

Diese Ergebnisse sind auffallend gut vereinbar mit dem unterschiedlichen Auftreten der Borreliensubtypen auf den einzelnen Kontinenten und ihrer vermutlichen zugeordneten klinischen Manifestation und könnten als weiteren Beweis für diese Hypothese gewertet werden.

Die Resultate sollten bei epidemiologischen Studien und Therapiestudien der Neuroborreliose nicht außer Acht gelassen werden, insbesondere auch nicht bei der Diskussion über den variierenden Organotropismus der Subtypen der Spirochäte *Borrelia burgdorferi sensu lato*.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Ackermann, R.: Erythema chronicum migrans und durch Zecken übertragene Meningopolyneuritis (Garin Bujadoux Bannwarth): Borrelien Infektion: DMW 1983; 108: 577- 580
- 2 Ackermann,R.; Gollmer,E.; rehse-Kupper,B.: Progressive Borrelia encephalomyelitis. Chronic manifestation of erythema chronicum migrans disease of the nervous system. DMW 1985; 110(26): 1039- 1042
- 3 Ackermann, R.; Rehse- Kupper B.;Gollmer, E.; Schmitt,R. : Chronic neurologic manifestation of erythema migrans borreliosis; Ann N.Y. Acad. Scr. 1981; 539: 16- 23
- 4 Afzelius, A. : Erythema chronicum migrans. Acta Derm. Venerol. 1921; 2: 120- 125
- 5 Anthonissen, F.M.; De-Kessel, M.; Hoet, P.P.; Bigaignon, G.H.: Evidence for the involvement of different genospecies of Borrelia in the clinical outcome of Lyme diseases in Belgium. Res-Microbiol. 1994; 145(4): 327- 331
- 6 Asbrink, E.; Hovmark, A.; Early and late cutaneous manifestations in Ixodes-borne borreliosis. Ann N Y Acad Sci 1988; 539: 4 -15
- 7 Asbrink, E.; Olsson I.; clinical manifestations of Erythema chronicum migrans Afzelius in 161 patients. Acta Derm Venereol 1985; 65: 43-52
- 8 Atamer, C.; Oschmann, P.; Wellensiek, H.J.; Hornig, C.; Dorndorf, W.; Asymptomatische Borrelia burgdorferi Infektion – Epidemiologie und immunologische Aspekte. J Lab Med 1997; 42: 4 -7
- 9 Balmelli,T.; Piffaretti,J.C.: Association between different clinical manifestations of Lyme diseases and different species of Borrelia b. sensu lato . Res. Microbiol. 1995;146: 329- 340
- 10 Bannwarth,A. : Chronische Lymphozytäre Meningitis, entzündliche Polyneuritis und Rheumatismus. Arkh Psychiatri Nervenkr 1941; 113: 284-376
- 11 Barthold,S.W.; Beck,S.D.; Hansen,G.M.: Lyme Borreliosis in selected strains and ages of laboratory mice. J-Infect.Dis 1990; 162: 133- 138
- 12 Barthold, S.W.; de Souza, M.S.; Janotka, J.L.; Smith, A.L.; Persing, D.H.; Chronic Lyme borreliosis in the laboratory mouse. Am J Pathol 1993; 143(3): 959-71
- 13 Basta, J.; Halkova,B.; Janovska,D.; Plich,J.; Daniel,M.; Hukriska,D.: Lyme borreliosis in the Urban Environment between 1993- 1998

- 14 Belongia, E.; Reed, K.D.; Mitchell, P.D.; Po-Huang, C., Rizner, N.; Finkel, M.F.: Risk factors for early Lyme Disease and Human Granulocytic Ehrlichiosis in Wisconsin. *Clin Infect Dis* 1999 Dec. 29(6);1472-7
- 15 Berger, B.W. : Current Aspects of Lyme disease and other *Borrelia burgdorferi* infections ; *inf. dermatol.* 1997; 15:247- 255
- 16 Berger, B.W.; Dermatologic manifestations of Lyme disease. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 1475
- 17 Berghund, J.; Eitrem,R.; Ornstein, K. et al : An epidemiologic study of Lyme disease in Southern Sweden; *NEJM* 1995; 333:1319- 1327
- 18 Berlit, P.; Pohlmann-Eden, B.; Henningsen, H.; Brown-Sequard Syndrome caused by *Borrelia burgdorferi*. *Eur Neurol* 1991; 31: 18-20
- 19 Boggemeyer,E.; Stehle,T.; Schaible,U.E.; Hahne,M.; Vestweber,D; Simon,M.M.: *Borrelia burgdorferi* upregulates the adhesion molecules E-selection, P-selection, ICAM-1 and VCAM-1 on mouse endothelioma cells in vitro. *Cell-Adhes-Commun.* 1994; 2(2): 145- 157
- 20 Breitner-Ruddock,S.; Wurzner, R.; Schulze,J.; Brade, V. : Heterogeneity in the complement-dependent bacteriolysis within the species of *Borrelia burgdorferi*. *Med Microbiol Immunol* 1997; 185(4): 253-60
- 21 Buchwald,A. : Ein Fall von diffuser idiopathische Haut- Atrophie. *Arch.Derm. Syph.* 1883 18:595- 601
- 22 Burgdorfer,W.; Barbour, A.G.; Hayes, S.F.; Benach, J.L.; Grünwaldt,E.; Davis, J.P.: Lyme disease- a tick-borne spirochetosis? *Science* 216:1317- 1319
- 23 Busch, U.; Hizo-Teufel, C.; Boehmer, R.; Fingerle, V.; Nitschko, H.; Wilske, B.; Preac-Mursic, V.; Three species of *Borrelia burgdorferi* sensu lato identified from cerebrospinal fluid isolates by pulse-field gel electrophoresis and PCR. *J Clin Microbiol* 1996; 34(5): 1072-8
- 24 Cadavid, D.; Thomas, D.D.; Crawley, R.; Barbour, A.G.: Variability of bacterial surface protein and disease expression in a possible mouse model of systemic Lyme borreliosis. *J Exp Med* 1994; 179(2): 631-42
- 25 Christen, H.J.; Bartlau, N.; Hanefeld, F.; Eiffert, H.; Thomssen, R.; Peripheral facial palsy in childhood – Lyme borreliosis to be suspected unless proven otherwise. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79(12): 1219-1224
- 26 Christen, H.J.; Hanefeld, F.; Eiffert, H.; Thomssen, R.; Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. A prospective multicentre study with special regard to neuroborreliosis. *Acta Paediatr Suppl* 1993; 386: 1-75
- 27 Christen, H.J.; Eiffert, H.; Ohlenbusch, A. Hanefeld, F.; Evaluation of the polymerase chain reaction for the detection of *Borrelia burgdorferi* in

- cerebrospinal fluid of children with acute peripheral facial palsy. *Eur J Pediatr* 199; 154(5): 374-377
- 28 Ciesielski, C.A.; Markowitz, L.E.; Horsley, R.; Hightower, A.W.; Russel, H. & Broome, C.V. : Lyme disease surveillance in the United States, 1983- 1986. *Rev. Infect. Dis.*, 1989; 11: 1435- 1441
  - 29 Comstock, L.E.; Thomas, D.D.: Penetration of endothelial cell monolayers by *Borrelia burgdorferi*. *Infect-Immun.* 1989; 57(5): 1626- 1628
  - 30 Dong, Z.; Edelstein, M.D.; Glickenstein, L.J.: CD8+ T cells are activated during the early Th1 and Th2 immune responses in a murine Lyme disease model. *Infect Immun* 1997; 65(12):5334-7
  - 31 Dotevall, I.: On Lyme neuroborreliosis. 1999 PhD-Thesis; Dep. of Infect. Dis. Göteborg, Universität Schweden
  - 32 Dotevall, L.; Hagberg, L.: Penetration of Doxycycline into cerebrospinal fluid in patients treated for suspected Lyme neuroborreliosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1989; 33: 1078-1080
  - 33 Dotevall, L.; Rosengren, L.; Hagberg, I.: Increased cerebrospinal Fluid Levels of Glial Fibrillary Acidic Protein in Lyme Neuroborreliosis. *Infect.* 1996; 24:25- 29
  - 34 Duray, P.H.; Steere, A.C.; clinical pathologic correlations of Lyme disease by stage. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 539: 65-79
  - 35 Eiffert, H.; Christen, H.J.; Ohlenbusch, A.; Laskawi, R.; Matuschka, F.R.; Hanefeld, F.; Thomssen, R.: Association of particular Manifestations of Lyme Disease with certain *Borrelia* Strains. 1996
  - 36 Fahrner, H.; von der Linde, S.M.; Saubain, H.J.; Gern, L.; Zhiona, E.; Aeschlimann, A.: The prevalence and incidence of clinical and asymptomatic Lyme borreliosis in a population at risk. *J.I.D.* 1991; 163:305-310
  - 37 Falco, R.C.; Fish, D.; Ticks parasitizing humans in a Lyme disease endemic area of southern New York State. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 1146-52
  - 38 Fallon, B.J.; Nields, J.A.; Burrascano, J.J.; Liegener, K.; DelBene, D.; Liebowitz, M.R.: The neuropsychiatric manifestations of Lyme borreliosis. 1992
  - 39 Finkel, M.F.: Lyme disease and its neurologic complications. *Arch Neurol* 1988; 45: 99- 104
  - 40 Finkel, M.; Halperin, J.: Nervous System Lyme Borreliosis- Revisited. *Neurol* 1992; 49: 102- 107
  - 41 Franz, J.K.; Priem, S.; Rittig, M.G.; Burmester, G.R.; Krause, A.: Studies on the pathogenesis and treatment of Lyme arthritis. *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111(22-23): 981-4

- 42 Garcia-Monco, J.C.; Fernandez-Villar, B.; Rogers, R.C.; Szczepanski, A.; Wheeler, C.M.; Banach, J.L.: *Borrelia burgdorferi* and other related spirochetes bind to galactocerebroside. *Neurology*. 1992; 42(7): 1341- 1348
- 43 Garcia-Monco, J.C.; Villar, B.F.; Alen, J.C.; Benach, J.L.: *Borrelia burgdorferi* in the central nervous system: experimental and clinical evidence for early invasion. *J Infect Dis* 1990; 161: 1187-93
- 44 Garin-Bujadoux, C.: Paralyse par les tiques. *J Med Lyon* 1922; 3: 765- 767
- 45 Goellner, M.H.; Agger, W.A.; Burgess, J.H.; Duray, P.H.: Hepatitis due to recurrent Lyme disease. *Ann- Intern- Med*. 1988; 108(5): 707- 708
- 46 Gross, D.M.; Steere, A.C.; Huber, B.T.: T helper 1 response is dominant and localized to the synovial fluid in patients with Lyme arthritis. *J Immunol* 1998; 160(2): 1022-8
- 47 Gustafson, R.; Forsgren, M.; Gardulf, A.; Granstrom, M.; Svenungsson, B.: Clinical manifestations and antibody prevalence of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis in Sweden: a study in five endemic areas close to Stockholm. *Scand-J-Infect-Dis*. 1993; 25(5): 595- 603
- 48 Gustafson, R.; Svenungsson, B.; Forsgren, M.; Gardulf, A.; Granstrom, M.: Two years survey of the incidence of Lyme borreliosis and Tick borne encephalitis in a high risk population in Sweden. *Eur. J. Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11(10): 894- 900
- 49 Guy, E.C.; Bateman, D.E.; Martyn, C.N.; Heckels, J.E.; Lawton, N.F.: Lyme disease: prevalence and clinical importance of *Borrelia burgdorferi* specific IgG in forestry workers. *Lancet* 1989; 1(8636): 484-486
- 50 Halperin, J.; Luft, B.J.; Anand, A.K.; Roque, C.T.; Alvares, O.; Volkmann, D.J.; Dattwyler, R.J.: Lyme neuroborreliosis: Central nervous system manifestations. *Neurol* 1988; 39: 753-759
- 51 Halperin, J.; Luft, B.J.; Volkmann, D.J.; Dattwyler, R.J.: Lyme neuroborreliosis peripheral nervous system manifestations. *Brain* 1990; 113: 1207- 1221
- 52 Halperin, J.; Logigian, E.L.; Finkel, M.F.; Pearl, R.A.: Practice parameters for the diagnosis of patients with nervous system Lyme borreliosis (Lyme disease). *Neurol* 1996; 46: 619-627
- 53 Halperin, J.; Volkmann, D.J.; Wu, P.: Central nervous system abnormalities in Lyme neuroborreliosis. *Neurology*. 1991; 41(10): 1571-1582
- 54 Hammers-Berggren, S.; Hansen, K.; Lebech, A.M.; Karlsson, M.: *Borrelia burgdorferi*-specific intrathecal antibody production in neuroborreliosis: a follow-up study. *Neurol* 1993; 43: 169-75

- 55 Hanny,P.E.; Hanselmann,H.J.: Die Lyme Krankheit aus Sicht des Neurologen. Schweiz.Med.Wschr.; 17: 901- 915
- 56 Hansen,K.; Hindersson,P.; Pedersen,N.S.: Measurement of antibodies to the *Borrelia burgdorferi* flagellum improves serodiagnosis in Lyme disease. J Clin Microbiol. 1988; 26: 338- 346
- 57 Hansen,K.; Lebech,A.: The clinical and epidemiological profile of Lyme Neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. Brain 1992; 115: 399- 423
- 58 Hansen, K.; Lebech, A.; Lyme neuroborreliosis: a new sensitive diagnostic assay for intrathecal synthesis of *Borrelia burgdorferi*-specific immunoglobulin G, A and M. Ann Neurol 1991; 30: 197-205
- 59 Hartung,H.P.; Heininger,K.; Schafer,B.; Fierz,W., Toyka,K.V.: Immune mechanism in inflammatory polyneuropathy. Ann.N.Y.Acad.Sci. 1988; 540: 122-161
- 60 Hassler,D.; Zöller,L.; Haude,M.; Hufnagel,H.D., Sonntag,H.G.: Lyme Borreliose in einem europäischem Epidemiegebiet. Dtsch.med.Wschr. 1992; 117: 764- 774
- 61 Hellerström, S.: Erythema chronicum migrans Afzelii. Acta Derm. 1930; 11:315- 321
- 62 Herxheimer,K.; Hartmann,K.: Über Acrodermatitidis chronica artophicans. Arch.Derm.Syph. 1902; 61:57- 76
- 63 Hornig,C.R.; Busse,O., Dorndorf,W.: Characteristic cerebrospinal fluid findings and clinical aspects of Lymphocytic meningorachitis. Klin. Wochenschau 1984;62: 30-34
- 64 Horst, H.; Einheimische Zeckenborreliose (Lyme Borreliose) bei Mensch und Tier. Perimed-Fachbuchgesellschaft 1991
- 65 Jaulhac, B.; Heller, R.; Limbach, F.X.; Hansmann, Y.; Lipsker, D.; Monteil, H.; Sibia, J.; Piemont, Y.; Direct molecular typing of *Borrelia burgdorferi* sensu lato species in synovial samples from patients with Lyme arthritis. J Clin Microbiol 2000; 38 (5): 1895-900
- 66 Karlsson, M.; Stiernsted, G.; Granström, M.; Asbrink, E. Wretlind, B.; Comparisons of flagellum and sonicate antigens for serological diagnosis of Lyme borreliosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990; 9: 169-177
- 67 Kaiser,R.: Variable CSF findings in early and late Lyme neuroborreliosis: a follow-up study in 47 patients. J.Neurol. 1994; 242(1): 26-36
- 68 Kaiser, R.; Leiching, C.A.; Intrathecal synthesis of specific antibodies in neuroborreliosis, comparison of different ELISA techniques and calculating methods. J Neurol Sci 1993; 118: 64-72

- 69 Kazmierczak, J.; Lyme Disease in Wisconsin: 1997 morbidity, serologic testing Practices and geographic distribution of the vector tick. Wisconsin epidemiology Bulletin 1998; 18: 1-3
- 70 Kesselring, J.: Multiple Sklerose. Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer 1989
- 71 Klempner, M.S.; Noring, R.; Epstein, M.P.; McCloud, B.; Hu, R.; Limentani, S.A.; Rogers, R.A.: Binding of human plasminogen and urokinase-Type plasminogen activator to the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. J.Infect.Dis. 1995; 171(5) 1258- 1265
- 72 Kristoferitsch, W.; Sluga, E.; Graf, M.; Partsch, H.; Neumann, R.; Stanek, G. et al: Neuropathy associated with acrodermatitis chronica atrophicans. Clinical and morphological features. Ann.N.Y. Acad. Scie. 1988; 539: 35- 45
- 73 Kruger, H.; Heim, E.; Schuknecht, B.; Scholz, S.; Acute and chronic neuroborreliosis with and without CNS involvement: a clinical, MRI and HLA study of 27 cases. J Neurol 1991; 238: 271-280
- 74 Kruger, H.; Reuss, K.; Pulz, M.; Rohrbach, E.; Pflughaupt, K.W.; Martin, R.; Mertens, H.G.; Meningoradiculitis and encephalomyelitis due to *Borrelia burgdorferi*: a follow-up study of 72 patients over 27 years. J Neurol 1989; 236 (6): 322-328
- 75 Kruger, H.; Kohlhepp, W. König, S.; Follow-up of antibioticly treated and untreated neuroborreliosis. Acta Neurol Scand 1990; 82(1): 59-67
- 76 Kohlhepp, W.; Mertens, H.G.; Oschmann, P.; acute and chronic illness after tick-bite *Borrelia burgdorferi*-infections: results of treatment. Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hay A 1987; 263:365-371
- 77 Kuiper, H.; van Dam, A.P.; Moll van Charante, A.W.; Nauta, N.P. Dankert, J.; One year follow-up study to assess the prevalence and incidence of Lyme borreliosis among Dutch forestry worker. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993; 12 (6): 413-418
- 78 Lipschütz, B.: Über eine seltene Erythenform (*Erythema chronicum migrans*). Arch. Dermatol. Syph. 1941; 118: 349-356
- 79 Liveris, D.; Gazumyan, A.; Schwartz, I.: Molecular typing of *Borrelia burgdorferi sensu lato* by PCR-restriction fragment length polymorphism analysis. J Clin Microbiol 1995; 33 (3): 589-595
- 80 Logigan, L.E.; Kaplan, R.F.; Steere, A.C.: Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. NEJM 1990; 323: 1438- 1444

- 81 Luft, B.; Mudri, S.; Ziang, W.; Dattwyler, R.J.; Gorenica, P.D.; Fischer, T.; Muroz, P.; Dann, J.J.; The 93-kilodalton protein of *Borrelia burgdorferi* an immunodominant protoplasmic cylinder antigen. *Infect Immun* 1992; 60:4309-41
- 82 Ma, Y.; Sturrock, A.; Weis, J.J.; Intracellular localization of *Borrelia burgdorferi* Within human endothelial cells. *Infect Immun* 1991; 59 (2): 671-678
- 83 Magnarelli, L.A.; Anderson, J.F.: Ticks and biting insects infected with the etiologic agent of Lyme disease, *Borrelia burgdorferi*. *J.*
- 84 Marconi, R.T.; Hohenberger, S.; Jauris-Heipke, S.; Schulte-Spechtel, U.; La Voie, C.P.; Ressler, D.; Wilske, B.: Genetic analysis of *Borrelia garinii* OspA serotype 4 strains associated with neuroborreliosis; evidence for extensive genetic homogeneity. *J Clin Microbiol* 1999; 37 (12): 3965-70
- 85 Masuzawa, T.; Wilske, B.; Komikado, T.; Suzuki, H.; Kawabata, H.; Sato, N.; Muramatsu, K.; Isogai, E.; Isogai, H.; Johnson, R.C.; Yanagihara, Y.: Comparison of OspA serotypes for *Borrelia burgdorferi sensu lato* from Japan, Europe and North America. *Microbiol Immunol* 1996; 40(8): 539-45
- 86 Miklossy, J.; Kuntzer, T.; Bogouzlavsky, J.; Regli, F.; Janzer, R.: Meningovascular form of neuroborreliosis. *Acta Neuropathol.* 1990; 80: 568-572
- 87 Mitchell, P.D.; Reed, K.D.: Current status of methodologies available for the detection of antibodies to *Borrelia burgdorferi*, the etiologic agent of Lyme Borreliosis. *Laboratory News Update, Marshfield Medical Center* 1991; 14: 1-5
- 88 Moody, K.D.; Terwilliger, G.A.; Hansen, G.M.; Barthold, S.W.; Experimental *Borrelia burgdorferi* infection in *Peromyscus leucopus*. *J Wildl Dis* 1994; 30 (2): 155-61
- 89 Muller, B.; Gimsa, U.; Mitchison, N.A.; Radbruch, A.; Sieper, J.; Yin, Z.: Modulating the Th1/Th2 balance in inflammatory arthritis. *Springer Semin Immunopathol* 1998; 20 (1-2); 181-96
- 90 Munchhoff, P.; Wilske, B.; Preac-Mursic, V.; Schierz, G.; Antibodies against *Borrelia burgdorferi* in Bavarian forest workers. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg A* 1987; 263 (3): 412-419
- 91 Nadal, D.; Wunderli, W.; Briner, H.; Hansen, K.; Prevalence of antibodies to *Borrelia burgdorferi* in forestry workers and blood donors from the same region in Switzerland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8 (11): 992-995
- 92 Ohlenbusch, A.; Matuschka, F.R.; Richter, D.; Christen, H.J.; Thomssen, R.; Spielmann, A.; Eiffert, H.; Etiology of the ACA lesion in Lyme Disease. *J Infect Dis* 1996; 174: 421-3
- 93 Ornstein, K.; Berghund, J.; Bergström, S.: Molecular Characterization of Lyme

Borreliosis-isolates in Southern Sweden. 1999; P223 Intern. Congress of Lyme Borreliosis, Munich

- 94 Orloski, K.A.; Campbell, G.L.; Genese, C.A.; Emergence of Lyme Disease in Hunterdon County, New Jersey, 1993: a case-control study of risk factors and evaluation of reporting pattern. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 391-7
- 95 Orloski, K.A.; Ettestad, P.E.; Campbell, G.L. et al.: Epidemiologic Analysis of reported Cases of Lyme disease in the United States, 1990-1993; Abstract # C444; VII International Congress on Lyme Borreliosis 1996 San Francisco
- 96 Orloski, K.A.; Hayes, E.B.; Campbell, G.L.; Dennis, D.T.; Surveillance for Lyme Disease – United States, 1992-1998. *Mor Mortal Wkly Rep CDC Surveill Summ* 2000; 49 (3): 1-11
- 97 Oschmann, P.: Diagnostik und Klassifikation der Neuroborreliose. Habilitationsschrift an der JLU Giessen, 1997
- 98 Oschmann P.; Diagnose, Therapie und Verlauf der akuten und chronischen Borreliose. Inaugural Diss. an der Bay. J.Max. Uni. Würzburg, 1989
- 99 Oschmann, P.; Dorndorf, W.; Hornig, C.; Schäfer, C.; Wellensiek, H.J.; Pflughaupt, K.W.: Stages and syndroms of neuroborreliosis. *J. Neurol.* 1998: 836: 2- 11
- 101 Oschmann, P.; Hornig, C.R.; Dorndorf, W.: Zerebrovaskuläre Neuroborreliose. *Akt. Neurol.* 1993; 20: 203- 206
- 102 Oschmann, P.; Kraiczy, P.: Lyme borreliosis und Frühsommer Meningoenzephalitis. 1998; ISBN 3- 89599-408-1
- 103 Oschmann, P.; Kraiczy, P.; Halperin, J.; Brade, V.: Lyme Borreliosis and Tick-Borne encephalitis. Uni-Med Verlag 1999; ISBN 3-89599- 449-9
- 104 Oschmann, P.; Wellensiek, H.J.; Schnettler, A.; Bedeutung der Antikörperproduktion gegen verschiedene *Borrelia burgdorferi*-Partialantigene im Krankheitsverlauf der Neuroborreliose. *Dtsch. Ges. Neurol. Band VI*; 1991: 852-854
- 105 Pachner, A.R.; Spirochetal diseases of the CNS. *Neurol Clin* 1986; 4: 207-222
- 106 Pachner, A.R.; Duray, P.; Steere, A.C.; Central nervous system manifestations of Lyme disease. *Arch Neurol* 1989; 46(7): 790-795
- 107 Pachner, A.R.; Schaefer, H.; Amemiya, K.; Cadavid, D.; Zhang, W.F.; Reddy, K.; O'Neill, T.: Pathogenesis of neuroborreliosis – lessons from a monkey model. *Wien Klein Wochenschr* 1998; 110(24): 870-3
- 108 Pachner, A.R.; Steere, A.C.; The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: Meningitis, cranial neuritis and radiculoneuritis. *Neurol* 1985; 35: 47-53

- 109 Pennington, P.M.; Allred, C.D.; West, C.S.; Alvarez, R.; Barbour, A.G.: Arthritis severity and spirochete burden are determined by serotype in the *Borrelia turicatae*-mouse model of Lyme disease. *Infect Immun* 1997; 65(1):285-92
- 110 Pennington, P.M.; Cadavid, D.; Barbour, A.G.: Characterization of VspB of *Borrelia turicatae*, a major outer membrane protein expressed in blood and tissues of mice. *Infect Immun* 1999; 67(9): 4637-45
- 111 Pfister, H.W.; Einhäupl, K.M.; Wilske, B.; Preac-Mursic, V.; Bannwarth's Syndrome and the enlarged neurological spectrum of arthropod-borne borreliosis. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg* 1986; 263: 343-347
- 112 Pfister, H.W.; Kristoferitsch, W., Meier, C.; Early neurological involvement (Bannwarth's syndrome). 1993; in Weber, K. und Burgdorfer W., *Aspects of Lyme borreliosis*. Springer Verlag New York, Berlin, Heidelberg. P 152-167
- 113 Pfister, H.W.; Wilske, B.; Weber, K.; Lyme borreliosis: basic science and clinical aspects. *Lancet* 1994; 343: 1013-1016
- 114 Preac-Mursic, V.; Schierz, G.; Pfister, H.W.; Einhäupl, K.N.; Wilske, B.; Weber, K.: Isolierung einer Spirochäte aus Liquor cerebrospinalis bei Meningoradiculitis Bannwarth. *Münch.med.Wschr.* 1984; 126: 275- 276
- 115 Rees, J.; Mauch, E.; Kornhuber, H.H.; subacute organic psychosyndrome as a clinical manifestation of infection with stage II *Borrelia burgdorferi* without further neurologic manifestations. *Nervenarzt* 1991; 62: 514-515
- 116 Reiber, H.O.; Lange, P.: Quantification of Virus-Specific Antibodies in Cerebrospinal fluid and serum: Sensitive and specific Detection of Antibody Synthesis in Brain. *Clin.Chem* 1996; 37: 1153- 1160
- 117 Reik, L.J.; Lyme disease and the nervous system. Thieme, Stuttgart, New York 1991
- 118 Russel, H.; Sampson, J.S.; Schmid, G.P.; Wilkinson, H.W.: Enzyme linked immunosorbent assay and indirect immunofluorescence assay for Lyme Disease. *J. Infect. Dis.* 1984; 149: 456- 470
- 119 Ryffel, K.; Peter, O.; Rutti, B.; Suarcel, A.; Dayer, E.; Scored antibody Reactivity determined by immunoblotting shows an association between Clinical manifestations and presence of *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia garinii*, *Borrelia afzelii* and *Borrelia valaisiana* in humans. *J Clin Neurol* 1999; 37 (12): 4086-4092
- 120 Satoskar, A.R.; Elizondo, J.; Monteforte, G.M.; Stamm, L.M.; Bluethmann, H.; Katavolos, P.; Telford, S.R.: Interleukin-4-deficient BALB/c mice develop an enhanced Th1-like response but control cardiac inflammation following *Borrelia burgdorferi* infection. *FEMS Microbiol Lett* 2000; 15:183(2):319-25

- 121 Schaible,U.E.; Kramer,M.D.; Wallich,R.; Simon,M.M.: Experimental *Borrelia burgdorferi* infection in inbred mouse strains: antibody response and association of H-2 genes with resistance and susceptibility to development of arthritis. *Eur,J.Immunol.* 1991; 21(10) 2397- 2405
- 122 Schaltenbrand,G.: Radikulomyelitis nach Zeckenbiß. *Munch.Med.Wochenschrift* 1962; 104: 829- 834
- 123 Schoeler, G.B.; Manweiler, S.A.; Wikel, S.K.: Cytokine responses of C3H/HeN mice infested with *Ixodes scapularis* or *Ixodes pacificus* nymphs. *Parasite Immunol* 2000; 22(1): 31-40
- 124 Scrimenti,R.J.: Erythema chronicum migrans. *Arch.Dermatol* 1970; 102: 104-105
- 125 Sigal,L.Immunologic mechanism in Lyme Neuroborreliosis: The potential role of of Autoimmunity and molecular mimicry. *Sem.Neurol.* 1997; 17: 63-68
- 126 Stanek,G.; Plettschette,M.; Flamm,H. et al: European Lyme Borreliosis. *Ann.N.Y. Acad.Sci.* 1990; 274- 282
- 127 Stanek,G.; Wewelka,G.; Groh,V.; Neumann,R.: Isolation of spirochets from the skin of patients with erythema chronicum migrans in Austria. *Zbl: Bakt.Hyg A* 1985; 260: 88-90
- 128 Stanek, G.; O'Connell, S.; Cimmino, M.; Aberer, E.; Kristoferitsch, W.; Granström, M.; Guy, E.; Gray, J.; European Union concerted action on risk Assessment in Lyme borreliosis; clinical case definitions for Lyme borreliosis. *Wien Klein Wochenschr* 1996; 108: 741-747
- 129 Steere, A.C.; Lyme Disease. *NEJM* 1989; 321: 586-596
- 130 Steere,A.C.; Malawista,S.E.; Harin,J.A.; Ruddy,S.; Askenase,W.; Andimann,W.A.: Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: the enlarging clinical spectrum. *Ann intern Med* 1977; 86: 685-698
- 131 Stiernstedt, G.T.; Tick-borne *Borrelia* infection in Sweden. *Scan J Inf Dis* 1985; 45: 1-70
- 132 Stiernstedt,G.T.; Granström,M.; Hederstedt,B.; Sklödenberg,B.: Diagnosis of spirochetal meningitis by enzyme-linked immunosorbent assay and indirect immunofluorescence assay in serum and CSF. *J Clin Microbiol* 1985; 21: 819-825
- 133 Stiernstedt,G.; Gustafsson,R.; Karlsson,M.; Svenungsson,B.; Sköldenberg,B.: Clinical manifestation and Diagnosis of Neuroborreliosis. *Ann.N.Y. Acad.Sci.* 1988; 539: 46-55
- 134 Tibbling G. Link H. Öhman S. Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. *Scand.J.Clin.Lab Invest.* 1977;37: 385-390

- 135 van Dam, A.P.; Oei, A.; Jaspars, R.; Fijen, C.; Wilske, B.; Spanjaard, L.; Dankert, J.; Complement-mediated serum sensitivity among spirochetes that Cause Lyme Disease. *Infect Immun* 1997; 65 (4): 1228-1236
- 136 Wang, G.; van Dam, A.P.; Schwartz, I.; Dankert, J.; Molecular typing of *Borrelia burgdorferi sensu lato*: Taxonomic, Epidemiological and clinical implications. *Clin Microbiol Review* 1999; 12 (4): 633-653
- 137 Weber, K.; Schierz, G.; Wilske, B. & Preac-Mursic, V.: European erythema migrans disease and related disorders. *Yale J. Biol. Med.* 1984; 57: 13-21
- 138 Wikkelso C. Andersson M. Andersson R. Blomstrand D. Isoelectric focusing followed by silver staining, a suitable method for routine investigation of cerebrospinal fluid proteins. *Eur. Neurol.* 1984;23:306-312
- 139 Wilske, B.; Jauris-Heipke, S.; Lobentanzer, R.; Pradel, I.; Preac-Mursic, B.; Rössler, D.; Soutschek, E.; Johnson, R.C.: Phenotypic analysis of outer surface protein C (OspC) of *Borrelia burgdorferi sensu lato* by monoclonal antibodies: relationship to genospecies and OspA serotype. *J Clin Microbiol* 1995; 33(1): 103-9

## 7. Anhang

### Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACA	Acrodermatitis chronica atrophicans
B. afzelii	Borrelia afzelii
B. garinii	Borrelia garinii
B.b.s.l.	Borrelia burgdorferi sensu lato
B.b.s.s.	Borrelia burgdorferi sensu stricto
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CN	craniale Neuritis
CT	Computertomogramm
D	Deutschland
df	Freiheitsgrad
dl	Deziliter
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EM	Erythema migrans
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
F	Fieber
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalazetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HB	Hämoglobin
HK	Hämatokrit
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
IEF	Isoelektrische Fokussierung
IFT	Immun Fluorescence Test
IgA	Immunglobulin Alpha
IgG	Immunglobulin Gamma
IgM	Immunglobulin Mye
KD	Kilo-Dalton
KS	Kopfschmerzen
M	Myalgie
Max.	Maximum
Med.	medizinisch
mg	Milligramm
Min.	Minimum
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
män.	männlich
N.	Nervus
OD	Optical Density
OspA	Outer surface protein A
OspC	Outer surface protein C
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
Par.	Parese
path.	pathologisch
Q	Quotient

QSS	Quality Standards Subcommittee
R	radikuläre Schmerzen
S	Schweden
Sen.	Sensibilitätsstörungen
sog.	sogenannte
Tab.	Tabelle
Th1	T-Helferzellen Typ 1
Th2	T-Helferzellen Typ 2
TPHA	Treponema pallidum Hämagglutination
U	USA
UPA	Urokinaseähnlicher Plasminogenaktivator
usw.	und so weiter
VDRL	venereal disease research laboratory
weibl.	Weiblich
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem
z.T.	zum Teil

## **Publikationen:**

### **Veröffentlichungen:**

#### **Stages and syndromes of neuroborreliosis**

P. Oschmann, W. Dorndorf, C. Hornig, C. Schäfer, H.J. Wellensiek, K. Pflughaupt;  
Journal of Neurology 1997 836 (1-11)

Comparison of cohorts of neuroborreliosis patients in Germany, Sweden and the  
United States

C. Schäfer, P. Oschmann, L. Dotevall, L. Hagberg, J.J. Halperin, M.F. Finkel, M.  
Kaps  
(eingereicht bei BRAIN 10/00)

Expression of cell surface bound and soluble cellular adhesion molecules in CSF  
and blood in multiple sclerosis: Correlation with disease burden and activity  
assessed by cranial magnetic resonance imaging

J. Kraus, B. Engelhardt, N. Chatzimanolis, R. Bauer, J. Tofighi, B.S. Kühne,  
C. Laske, E. Stolz, C. Schäfer, F. Blaes, H. Traupe, M. Kaps, P. Oschmann.  
(eingereicht bei Neurology 09/00)

### **Fallberichte:**

Cervical myelopathy due to a tumor at the odontoid process in a patient with pseudogout  
J. Kraus, C. Schäfer, A. Wirbatz, K.L. Schmidt, D.K. Böker, H. Traupe, W.  
Schachenmayr, M. Kaps  
(eingereicht bei European Journal of Neurology)

## **Vorträge:**

Klinische Variabilität der Neuroborreliose in Deutschland, Schweden und der USA an Hand von 520 konsekutiv rekrutierten Patienten

C. Schäfer, P. Oschmann, L. Dotevall, J.J. Halperin, K. Pflughaupt, W. Dorndorf;  
2. Frankfurter-Gießener Borrelien-Workshop, Juni 1997, Frankfurt

Treatment of neuroborreliosis: Corticosteroids – effective or not ?

C. Schäfer, P. Oschmann, J.J. Halperin, W. Dorndorf  
ENS, Juni 1997, Nizza

Clinical variability of neuroborreliosis in Germany, Sweden and the United States.

C. Schäfer, P. Oschmann, L. Dotevall, J.J. Halperin, M.F. Finkel, W. Dorndorf;  
VIII. International Conference on Lyme Borreliosis and other Emerging Tick-borne Diseases, Juni 1999, München

Immunodiagnosis of Lyme Borreliosis.

C. Schäfer, P. Oschmann;  
XX. World Congress of Pathology and Laboratory Medicine, Sept. 1999  
Sao Paulo, Brasilien

Expression of cell surface bound and soluble cellular adhesion molecules in CSF and blood in multiple sclerosis: Correlation with disease burden and activity assessed by cranial magnetic resonance imaging

J. Kraus, B. Engelhardt, N. Chatzimanolis, R. Bauer, J. Tofighi, B.S. Kuehne, C. Laske, E. Stolz, C. Schäfer, F. Blaes, H. Traupe, M. Kaps, P. Oschmann.  
European CSF Symposium on Laboratory Diagnosis of Human Brain Injury and Inflammation: New and Old Markers in CSF and Blood, Marburg, 29.-30. September 2000.

## **Beiträge bei wissenschaftlichen Fortbildungsveranstaltungen:**

Indirekte Erregerbestimmung im Liquor.

C. Schäfer  
Fortbildungsveranstaltung der Neurologischen Universitätsklinik Gießen,  
20. Juli 1999

### ***Möglichkeiten der Literaturrecherchen im Gießener Forschungsnetz.***

C. Schäfer  
Fortbildungsveranstaltung der Neurologischen Universitätsklinik Gießen,  
30. Juni 2000

Analgesedierung in der neurologischen Intensivmedizin

C. Schäfer  
Fortbildungsveranstaltung der Neurologischen Universitätsklinik Gießen,  
10. Oktober 2000

## **Poster:**

Comparison of consecutive cohorts of neuroborreliosis patients in Germany, Sweden and the United States

C. Schäfer, P. Oschmann, L. Dotevall, L. Hagberg, J.J. Halperin, K. Pflughaupt, W. Dorndorf;

ENS, Juni 1996, Rhodos

Intrathekale Synthese spezifischer Antikörper bei Neuroborreliose: Vergleich von Immunoblot, indirektem Immunfluoreszenztest und Elisa

P. Oschmann, H.J. Wellensiek, C. Schäfer, S. Zebandt, W. Dorndorf

2. Frankfurter-Gießener Borrelien-Workshop, Juni 1997, Frankfurt

Klinische Variabilität der Neuroborreliose in Deutschland, Schweden und der USA

C. Schäfer, P. Oschmann, J.J. Halperin, L. Dotevall, L. Hagberg, F.M. Finkel, W. Dorndorf;

71. Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Sept.1998, München

### **Correlation of the expression of cell surface ICAM-1 and -3 in blood and lesion load in cranial MRI in patients with Multiple Sclerosis**

J. Kraus, P. Oschmann, B. Engelhardt, C. Schäfer, M. Kaps

52<sup>nd</sup> Annual Meeting of the American Academy of Neurology, San Diego, California (USA), 29. April – 6. Mai 2000.

Correlation of adhesion molecules in blood with disease burden in multiple sclerosis assessed by cranial MRI imaging

J. Kraus, P. Oschmann, B. Engelhardt, B.S. Kühne, J. Tofighi, N. Chatzimanolis, R. Bauer, H. Diehl, C. Laske, E. Stolz, C. Schäfer, H. Traupe, M. Kaps

Tenth Meeting of the European Neurological Society, Jerusalem (Israel), 18.-22. Juni 2000.

CSF levels of soluble ICAM-1 correlate with disease activity of multiple Sclerosis assessed by cranial MRI imaging

J. Kraus, P. Oschmann, B. Engelhardt, B.S. Kühne, N. Chatzimanolis, R. Bauer, J. Tofighi, H. Diehl, C. Laske, E. Stolz, C. Schäfer, H. Traupe, M. Kaps

Tenth Meeting of the European Neurological Society, Jerusalem (Israel), 18.-22. Juni 2000.

Are cytokine levels in serum useful parameters to determine disease burden or activity in MS patients?

J. Kraus, P. Oschmann, B.S. Kühne, H. Diehl, R. Bauer, N. Chatzimanolis, J. Tofighi, C. Laske, E. Stolz, B. Engelhardt, C. Schäfer, H. Traupe, M. Kaps

Tenth Meeting of the European Neurological Society, Jerusalem (Israel), 18.-22. Juni 2000.

Correlation of adhesion molecules in blood with disease burden in multiple sclerosis assessed by cranial MRI imaging

J. Kraus, P. Oschmann, B. Engelhardt, B.S. Kühne, J. Tofighi, N. Chatzimanolis, R. Bauer, H. Diehl, C. Laske, E. Stolz, C. Schäfer, H. Traupe, M. Kaps

16<sup>th</sup> Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Toulouse (Frankreich), 6.-9. September 2000.

Zervikale Myelopathie durch Kalzium-Pyrophosphat-Tophus bei primärer Chondrokalzinose

K.L. Schmidt, U. Lange, J. Kraus, C. Schäfer, A. Wirbatz, D.K. Böker, W. Schachenmayr, H. Traupe, M. Kaps

29. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie  
Aachen, 13.-16. September 2000

Korrelation von Adhäsionsmolekülen im Blut und der „Disease Burden“ im kranialen MRT bei der Multiplen Sklerose

J. Kraus, P. Oschmann, B. Engelhardt, B.S. Kühne, J. Tofighi, N. Chatzimanolis, R. Bauer, H. Diehl, C. Laske, E. Stolz, C. Schäfer, H. Traupe, M. Kaps

73. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Baden-Baden,  
27. September bis 1. Oktober 2000.

Lösliches ICAM-1 im Liquor korreliert mit der Krankheitsaktivität im kranialen MRT der Multiplen Sklerose

J. Kraus, P. Oschmann, B. Engelhardt, B.S. Kühne, N. Chatzimanolis, R. Bauer, J. Tofighi, H. Diehl, C. Laske, E. Stolz, C. Schäfer, H. Traupe, M. Kaps

73. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Baden-Baden 27. September bis 1. Oktober 2000

Sind Zytokinkonzentrationen im Serum nützliche Parameter zur Bestimmung der „Disease Burden“ oder der Krankheitsaktivität bei MS-Patienten?

J. Kraus, P. Oschmann, B.S. Kühne, H. Diehl, R. Bauer, N. Chatzimanolis, J. Tofighi, C. Laske, E. Stolz, B. Engelhardt, C. Schäfer, H. Traupe, M. Kaps

73. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Baden-Baden 27. September bis 1. Oktober 2000

Langzeiteffekte einer immunmodulatorischen Therapie mit Interferon beta-1b auf die Expression zellgebundener Adhäsionsmoleküle

N. Chatzimanolis, R. Bauer, B. Engelhardt, J. Kraus, B.S. Kühne, J. Tofighi, C. Laske, E. Stolz, C. Schäfer, M. Kaps, P. Oschmann

73. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Baden-Baden,  
27. September bis 1. Oktober 2000.

Ernährung über gastrale oder duodenale Magensonden auf der neurologischen Intensivstation und in der intermediated care unit.

C. Schäfer, U. Mittnacht, J. Kraus, M. Jaus, M. Kaps

(eingereicht anlässlich 18. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Neurologischer Intensivmedizin, Innsbruck Januar 2001)

Claudia Schäfer  
Alter Wetzlarer Weg 78  
35392 Giessen  
Tel.: 0641- 2502497  
E-mail: Claudia.schaefer@med.uni-giessen.de

Geburtsdatum: 26. April, 1970 in Adenau  
Familienstand: ledig

## Lebenslauf

### *Schulbildung:*

1980-1989 Megina Gymnasium, Mayen  
26.05.1989 Abitur

### *Berufsausbildung:*

Sept. 89-Feb. 92 Schule für Medizinische Dokumentation, Giessen  
Jun./Jul. 91 Rex Hospital, Raleigh, North Carolina, USA  
Programmentwicklungen für Labor und Verwaltung  
Feb. 92-Aug. 92 E. Merck, Darmstadt, Monitoring von klinischen Studien  
Aug. 92 staatliche Anerkennung als Medizinische Dokumentarin

### *Universitätsausbildung:*

seit Okt.92 Justus-Liebig-Universität Giessen, Humanmedizin  
19.10.1998 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

### *Famulaturen:*

März 95 Gemeinschaftspraxis für Radiologie, Mayen  
April 96 Neurologische Klinik der JLU Giessen  
Juli-Sept. 96 Dept. of Neurology, North Shore University Hospital, NY, USA  
und wissenschaftliche Tätigkeit im Bereich Neuroborreliose

### *Tätigkeiten:*

Sept. 92 Medizinische Dokumentarin, Klin. Forschungsabteilung  
Onkologie, E.Merck  
01.02.99-31.07.00 Ärztin im Praktikum an der Neurologischen Klinik der JLU  
Giessen  
01. Aug. 2000 wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Neurologischen Klinik der  
JLU Giessen

Giessen, den 18.10.00

## **Danksagung**

Bei Herrn PD Dr. P. Oschmann möchte ich mich herzlich für die interessante Themenstellung sowie die ständige kompetente Betreuung bedanken. Insbesondere die fruchtbaren Diskussionen und die positiven Stellungnahmen auf meine Vorschläge waren mir ein zusätzlicher Anreiz.

Ebenso möchte ich mich herzlich bei Herrn Dr. M.F. Finkel für seine Beratung und Unterstützung bei aufwendigen Datensammlung in Wisconsin bedanken sowie für die hilfreichen Diskussionen in Bezug auf meine Arbeit und die Darstellung der Ergebnisse. Durch die freundschaftliche Aufnahme durch Ihn und seine Familie war es mir möglich mich ganz auf meine Arbeit zu konzentrieren und durch seine Erfahrung zu profitieren.

Herrn Dr. J.J. Halperin danke ich für die großzügige Bereitstellung von Daten und gute Einarbeitung sowie die Betreuung in New York und das äußerst angenehme Arbeitsklima und die freundliche Unterstützung dieses Projektes unter anderem auch durch die Bereitstellung von Bildmaterial.

Bei Herrn Dr. L. Dotevall, Dr. L. Hagberg und Prof. C. Wikkelso bedanke ich mich für die gute Zusammenarbeit bei der Datenerhebung in Schweden sowie die freundliche Betreuung und Aufnahme die ich dort gefunden habe und vor allem für die persönlichen Gespräche und die äußerst netten Ratschläge.

Bei Herrn Prof. Dr. Schill möchte ich mich für die freundliche Bereitstellung von Bildmaterial bezüglich der dermatologischen Manifestationen der Borreliose bedanken.

Ein herzliches Dankeschön möchte ich zudem an alle richten, die mir durch Korrektur oder sonstige Hilfestellungen wertvolle Tips bei der Niederschrift dieser Arbeit gaben. Dafür möchte ich mich bei Dagmar Schäfer, Jörg Kraus und Silke Zebandt bedanken.

Nicht zuletzt will ich mich bei meinen Eltern und Freunden bedanken. Nur durch deren großartiges und aufopferungsvolles Engagement war es mir möglich, eine solche Arbeit zu erstellen.