

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
am Biederstein

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. J. Ring)

**Serologische Verlaufskontrollen der Lyme-Borreliose im
Früh- und Spätstadium
- diagnostischer Wert neuer Antigene im densitometrisch
ausgewerteten LineBlot -**

Anselm Daniel Holzmüller

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. H. Hofmann

2. Univ.-Prof. Dr. D. Busch

Die Dissertation wurde am 18.05.2009 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.12.2009 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS.....	2
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
1. EINLEITUNG	6
1.1 HISTORISCHER ÜBERBLICK.....	6
1.2 ERREGER DER LYME-BORRELIOSE: BORRELIA BURGENDORFERI-KOMPLEX	7
1.3 RESERVOIR UND VEKTOREN VON BORRELIA BURGENDORFERI.....	9
1.4 EPIDEMIOLOGIE	11
1.5 KLINIK.....	11
1.5.1 STADIUM I - LOKALISIERTE FRÜHINFEKTION.....	12
1.5.1.1 Erythema (chronicum) migrans	12
1.5.1.2 Lymphadenosis benigna cutis (Borrelienlymphozytom.....	13
1.5.2 STADIUM II – DISSEMINIERTE FRÜHINFEKTION	13
1.5.3 STADIUM III – ORGANMANIFESTATIONEN IM SPÄTSTADIUM	14
1.5.3.1 Neuroborreliose.....	14
1.5.3.2 Lyme-Arthritis	15
1.5.3.3 Acrodermatitis chronica atrophicans und Varianten der kutanen Spätborreliose	15
1.6 DIAGNOSTIK.....	16
1.6.1 DIREKTER ERREGERNACHWEIS.....	16
1.6.2 INDIREKTER ERREGERNACHWEIS	17
1.7 THERAPIE.....	19
2. ZIELSETZUNG	22
3. MATERIAL UND METHODEN	24
3.1 SEROLOGISCHE TESTVERFAHREN	24
3.1.1 SONIKAT ELISA.....	24
3.1.2 µ-CAPTURE FLAGELLUM ELISA	26
3.1.3 C6-PEPTID-ELISA	27
3.1.4 LINEBLOT-VERFAHREN	28
3.1.4.1 Densitometrische Auswertung des LineBlots	31
3.1.4.2 Interpretationskriterien.....	32
3.2 PATIENTEN UND KONTROLLGRUPPEN	33
3.2.1 PATIENTEN AUSWAHL	33
3.2.2 DIAGNOSESCORES	37
3.2.2.1 Diagnosescore für kutane Frühinfektionen	37
3.2.2.2 Diagnosescore für Acrodermatitis chronica atrophicans	38
3.3 STATISTISCHE ANALYSE	39

4. ERGEBNISSE	40
4.1 DIFFERENZIERUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS	40
4.1.1 DIAGNOSESCORE KUTANE FRÜHMANIFESTATIONEN.....	40
4.1.2 DIAGNOSESCORE ACA.....	44
4.1.3 GESCHLECHTSVERTEILUNG.....	45
4.1.4 ALTERSVERTEILUNG.....	46
4.1.5 VORBEHANDLUNG UNTER EINER FEHLDIAGNOSE.....	48
4.1.6 EXPOSITION.....	49
4.1.7 ZECKENSTICHE.....	49
4.1.8 ARZTBESUCHE BIS ZUR DIAGNOSESTELLUNG.....	51
4.1.9 DIAGNOSE NACH FACHRICHTUNG.....	52
4.1.10 ANTIBIOTISCHE THERAPIE.....	55
4.2 KLINISCHE ERGEBNISSE	59
4.2.1 SUBJEKTIVE SYMPTOME IM BEREICH DER HAUTVERÄNDERUNG.....	59
4.2.2 LOKALISATION DER HAUTVERÄNDERUNG.....	63
4.2.3 ZEIT VOM AUFTRETEN DER HAUTVERÄNDERUNG BIS ZUR ANTIBIOSE.....	66
4.2.4 GRÖÖE DER HAUTVERÄNDERUNG.....	66
4.2.5 ZEITPUNKT DER REMISSION DER HAUTVERÄNDERUNGEN.....	67
4.2.6 ALLGEMEINSYMPTOME.....	68
4.2.7 GELENKBESCHWERDEN.....	71
4.2.8 MUSKULÄRE BESCHWERDEN.....	73
4.2.9 NEUROLOGISCHE BESCHWERDEN.....	74
4.2.10 GESAMTSYMPТОМАТИК UNMITTELBAR NACH THERAPIE.....	76
4.2.11 THERAPIEERFOLG UND SUBJEKTIVE BEEINTRÄCHTIGUNG.....	79
4.3 SEROLOGISCHE ERGEBNISSE	83
4.3.1 SEROLOGISCHE ERGEBNISSE VOR THERAPIE.....	83
4.3.1.1 Frühinfektionen: Serologische Ergebnisse vor Therapie.....	83
4.3.1.1.1 Erythema migrans - Serologie vor Therapie.....	83
4.3.1.1.2 Erythema chronicum migrans - Serologie vor Therapie.....	87
4.3.1.1.3 Multiple Erythemata migrantia - Serologie vor Therapie.....	91
4.3.1.2 Spätinfektionen - Serologie vor Therapie.....	95
4.3.1.2.1 Neuroborreliose – Serologie vor Therapie.....	95
4.3.1.2.2 Lyme-Arthritis – Serologie vor Therapie.....	99
4.3.1.2.3 Acrodermatitis chronica atrophicans – Serologie vor Therapie.....	103
4.3.2 SEROLOGIE IM VERLAUF.....	107
4.3.2.1 Frühinfektionen – Serologie im Verlauf.....	107
4.3.2.1.1 Erythema migrans - Serologie im Verlauf.....	107
4.3.2.1.2 Erythema chronicum migrans - Serologie im Verlauf.....	112
4.3.2.1.3 multiple Erythemata migrantia - Serologie im Verlauf.....	117
4.3.2.2 Spätinfektionen im Verlauf.....	122
4.3.2.2.1 Neuroborreliose - Serologie im Verlauf.....	122
4.3.2.2.2 Lyme-Arthritis - Serologie im Verlauf.....	127
4.3.2.2.3 Acrodermatitis chronica atrophicans - Serologie im Verlauf.....	132
4.3.3 KONTROLLGRUPPEN UND SPEZIFITÄT DER TESTVERFAHREN.....	138
4.3.4 LINEBLOT: EVALUIERUNG DER DENSITOMETRISCHEN AUSWERTUNG.....	140
4.3.5 FALLBEISPIELE.....	148
4.3.5.1 Fallbeispiel 1: Serologischer Verlauf bei insuffizienter antibiotischer Therapie (Doxycyclin).....	148
4.3.5.2 Fallbeispiel 2: Serologischer Verlauf ohne antibiotische Therapie.....	150
4.3.6 SEROLOGISCHE VERLAUFSGRUPPEN.....	151
4.3.6.1 Verlaufstyp 0.....	154
4.3.6.2 Verlaufstyp A-negativ.....	155
4.3.6.3 Verlaufstyp A-positiv.....	157

4.3.6.4	Verlaufstyp B	158
4.3.6.5	Verlaufstyp C	160
5.	<u>DISKUSSION.....</u>	161
5.1	ZIELSETZUNG.....	161
5.2	KLINIK.....	162
5.2.1	FRÜHINFEKTIONEN – KLINIK	162
5.2.1.1	Lokalisierte Frühinfektionen: EM und ECM	162
5.2.1.2	Disseminierten Frühinfektion: MEM.....	163
5.2.1.3	Kutane Frühinfektion: EM, ECM und MEM.....	164
5.2.2	SPÄTINFEKTIONEN - KLINIK.....	164
5.3	SEROLOGIE.....	165
5.3.1	FRÜHINFEKTIONEN – SEROLOGIE	165
5.3.1.1	Lokalisierte Frühinfektionen: EM und ECM	165
5.3.1.2	Disseminierte Frühinfektionen: MEM	169
5.3.1.3	Kutane Frühinfektionen	171
5.3.2	SPÄTINFEKTIONEN – SEROLOGIE	173
5.3.3	SPEZIFITÄT DER TESTVERFAHREN	175
5.3.4	VERGLEICH DER EVALUIERTEN TESTVERFAHREN:	177
5.3.4.1	Sonikat ELISA und C6 ELISA	177
5.3.4.2	Sonikat ELISA und LineBlot.....	179
5.3.4.3	C6-Peptid-ELISA und LineBlot.....	180
5.3.5	EIGNUNG DER SEROLOGIE ZUR KONTROLLE DES THERAPIEERFOLGS	182
5.3.6	EVALUATION DES DENSITOMETRISCH AUSGEWERTETEN LINEBLOT.....	185
6.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	188
7.	<u>LITERATURVERZEICHNIS.....</u>	191
8.	<u>DANKSAGUNG.....</u>	204
9.	<u>LEBENS LAUF.....</u>	205

Abkürzungsverzeichnis

ABB	Abbildung
ACA	Acrodermatitis chronica atrophicans
AK	Antikörper
ANA	antinukleäre Antikörper
arith. Mittel	arithmetisches Mittel
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
d	Tag
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ECM	Erythema chronicum migrans
EdI	Einheiten densitometrischer Intensität
EIA	Enzym immunosorbent assay
ELISA	Enzym-linked immunosorbent assay
EM	Erythema migrans
EW	Einwohner
HV	Hautveränderung
i.v.	intravenös
Ig	Immunglobulin
kDa	Kilo-Dalton
LA	Lyme-Arthritis
LBC	Lymphadenosis benigna cutis
LB	Lyme-Borreliose
Max.	Maximum
MEM	multiple Erythemata migrantia
Mio.	Million
MIQ	Mikrobiologisch-Infektiologischer Qualitätsstandard
NB	Neuroborreliose
OD	Optische Dichte
Osp	Outer-surface-protein
PAGE	Polyacrylamidgelelektrophorese
PCR	Polymerase Kettenreaktion
p.o.	per os
RT	Raumtemperatur
SD	Standardabweichung
SDS	Natriumdodecylsulfat
TAB	Tabelle
WB	Westernblot
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Historischer Überblick

Die Lyme-Borreliose ist die häufigste durch Zecken übertragene Infektionskrankheit des Menschen. Die Ätiologie der Erkrankung konnte erst 1982 durch Willy Burgdorfer geklärt werden (Burgdorfer et al., 1982) und damit vielfältige, bereits bekannte Krankheitsbilder einer gemeinsamen Entität zugeordnet werden. Buchwald veröffentlichte im Jahre 1883 eine Erstbeschreibung von einem „Fall von diffuser idiopathischer Haut-Atrophie“, der Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) (Buchwald 1883). 1902 führten Herxheimer et al. die Bezeichnung Acrodermatitis chronica atrophicans ein (Herxheimer et al., 1902).

Arvid Afzelius stellte 1909 auf dem schwedischen Dermatologenkongress einen Patienten mit Erythema migrans nach Zeckenstich vor und vermutete bereits einen Zusammenhang des EM mit dem Zeckenstich (Afzelius 1910). Lipschütz schilderte 1913 einen chronischen Erythema migrans Verlauf (Lipschütz 1913). Eine weitere dermatologische Manifestation, die Lymphadenosis benigna cutis, wurde von Bäfverstedt 1943 erstbeschrieben (Bäfverstedt 1943). Bereits 1922 beschrieben Garin und Bujadoux (Garin et al., 1922) sowie 1941 Alfred Bannwarth (Bannwarth 1941) ein Syndrom aus lymphozytärer Meningitis, schmerzhafter Radikulitis und Hirnnervenausfällen. Wegen den umfangreicheren Arbeiten Bannwarths wird dieses neurologische Beschwerdebild auch als Bannwarth-Syndrom oder Meningopolyradikuloneuritis Garin-Bujadoux-Bannwarth bezeichnet. Bereits damals vermutete man eine zugrunde liegende Infektionserkrankung. Erfolgreiche Übertragungsversuche von Acrodermatitis chronica atrophicans, Erythema migrans und Lymphadenosis benigna cutis in den 50er Jahren des vergangenen Jahrhunderts bestärkten den Verdacht, dass es sich um eine Infektionskrankheit handelt (Binder 1955; Gotz 1955; Paschoud 1957).

Obwohl das Ansprechen der Erkrankung auf Penicillin (Hollström 1948 ; Hollström 1951; Thyresson 1949) auf eine bakterielle Infektion hinwies und Lehnhof 1948 der mikroskopische Nachweis von Spirochäten in einer Hautbiopsie aus einem Erythema

migrans gelang (Lennhoff 1948), wurden lange Zeit Viren als Erreger vermutet. In den 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts, wurde der Rheumatologe Allen Steere durch eine Elterninitiative, vor allem durch die Mutter Polly Murray, auf die überzufällige Häufung der juvenilen Arthritis in der Stadt Old Lyme, Connecticut, USA, aufmerksam gemacht. Alan Steere et al. untersuchten Kinder und Jugendliche mit schwerer oligoartikulärer Arthritis bei negativer Rheumaserologie und vermuteten ebenfalls eine durch Zecken übertragene Infektionskrankheit (Steere et al., 1976). 1982 wurden von Burgdorfer und Barbour bislang nicht klassifizierte Spirochäten in Long Island, New York, aus dem Mitteldarm von Zecken des Typs *Ixodes scapularis* isoliert. Diese reagierten mit Antikörpern im Serum von Patienten mit Lyme-Arthritis (Burgdorfer et al., 1982). Zwei Jahre später wurde diese Spirochäte zu Ehren des Erstbeschreibers *Borrelia burgdorferi* benannt.

Es wurde daraufhin versucht, Borrelien in infizierten Organen zu identifizieren. Der Nachweis gelang in Hautproben von Erythema migrans (Ackermann 1983; Neubert et al., 1986; Steere et al., 1983) und Acrodermatitis chronica atrophicans (Asbrink et al., 1985; Neubert et al., 1986; Preac-Mursic et al., 1985; Preac Mursic et al., 1984) und Lymphadenosis benigna cutis-Patienten (Hovmark et al., 1986). Borrelien fanden sich auch im Blut von Erythema migrans-Patienten (Ackermann et al., 1986), im Liquor von Patienten mit Meningopolyradikuloneuritis (Preac Mursic et al., 1984; Steere et al., 1983) und in Synovialgewebe von Patienten mit Lyme-Arthritis (Johnston et al., 1985). Auch bei ungewöhnlichen Organmanifestationen wie Augen und Herz (Preac-Mursic et al., 1993; Reznick et al., 1986; Steere et al., 1985) konnte *Borrelia burgdorferi* nachgewiesen werden.

1.2 Erreger der Lyme-Borreliose:

Borrelia burgdorferi-Komplex

Borrelien gehören zur Familie der Spirochaetaceae. Hieraus sind vor allem die Gattungen *Treponema*, der Erreger der Syphilis (*Treponema pallidum*), *Leptospira*, der Erreger der Leptospirose (*Leptospira interrogans*), sowie die Gattung *Borrelia* als humanpathogene Vertreter zu nennen. Neben *Borrelia burgdorferi*, dem Erreger der Lyme-Borreliose, gibt es weitere klinisch relevante *Borrelia* Spezies. Dabei handelt es

sich um die Verursacher des Rückfallfiebers, in erster Linie *Borrelia recurrentis* und *Borrelia duttonii* (Obermeier 1873).

Borrelia burgdorferi ist ein mikroaerophiles, gramnegatives und unregelmäßig gewundenes Schraubenbakterium mit einer Amplitude von 2–4 µm. Bei einer Länge von 8–30 µm und einem Durchmesser von 0,2–0,3 µm (Burgdorfer et al., 1983) sind sie mikroskopisch im nativen Dunkelfeld darzustellen.

Die Borrelien umgibt eine 2-10 nm dicke, mukoide Außenmembran. Die darunter gelegene trilaminare Membran umschließt einen protoplasmatischen Zylinder. Die Flagellen der Borrelien liegen im periplasmatischen Raum und sind an den gegenüberliegenden Enden der äußeren Zellmembran verankert (Barbour et al., 1986; Wang et al., 2001). Der protoplasmatische Zylinder enthält neben dem linearen Chromosom von etwa 950.000 Nukleotiden bis zu 9 zirkuläre und 12 lineare Plasmide, die in einer oder nur wenigen Kopien vorliegen (Casjens et al., 2000; Fraser et al., 1997). *Borrelia burgdorferi* lässt sich durch molekulargenetische Untersuchungsmethoden in zwölf Genospezies unterteilen: *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia garinii*, *Borrelia afzelii*, *Borrelia spielmanii*, *Borrelia valaisiana*, *Borrelia lusitaniae*, *Borrelia japonica*, *Borrelia tanukii*, *Borrelia turdae*, *Borrelia sinica*, *Borrelia andersonii* und *Borrelia bissettii*.

Von humanpathogener Bedeutung sind in Europa die Spezies *Borrelia garinii*, *Borrelia afzelii*, *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia spielmanii* und *Borrelia valaisiana*. In Nordamerika ist ausschließlich *Borrelia burgdorferi sensu stricto* als Erreger von Bedeutung. *Borrelia burgdorferi sensu stricto* verursacht in den USA überwiegend EM und Arthritiden. Der europäische Stamm *Borrelia afzelii* ist überwiegend mit dem Erythema migrans und im Spätstadium mit der Acrodermatitis chronica atrophicans assoziiert, der europäische Stamm *Borrelia garinii* mit der Neuroborreliose. Die Genospezies *Borrelia spielmanii* und *Borrelia valaisiana* wurden bislang vorwiegend als Erreger des Erythema migrans beschrieben (Richter et al., 2004; Wang et al., 1997). Diese Stämme werden nach ihren membranständigen Lipoproteinen, Outer-surface-protein (Osp), in sieben OspA- und 13 OspC-Serotypen weiter differenziert (Barbour et al., 1984; Wilske et al., 1988). Wegen der ausgeprägten Heterogenität von *Borrelia burgdorferi* bezeichnet man die Gesamtheit der so ermittelten Subspezies als *Borrelia burgdorferi sensu lato* (Wang et al., 1999) oder neuerdings als *Borrelia burgdorferi*-Komplex.

1.3 Reservoir und Vektoren von *Borrelia burgdorferi*

Die Lyme-Borreliose wird entsprechend der Verbreitung von Zecken ausschließlich in der nördlichen Hemisphäre zwischen dem 40. und 60. Breitengrad gürtelförmig um die ganze Welt beobachtet. Die Erkrankung ist in Deutschland wie in ganz Zentraleuropa endemisch. Als Erregerreservoir für *Borrelia burgdorferi* gelten in erster Linie Mäuse und andere kleinere Nagetiere, in welchen die Bakterien Monate bis Jahre persistieren können. Durch Vögel können infizierte Zecken über weite Entfernungen verbreitet werden, wodurch neue Reservoirs in Nagetieren entstehen (Anderson et al., 1986).

Die Übertragung der Lyme-Borreliose erfolgt durch die zu den Spinnentieren (Arthropoden) gehörenden Schildzecken (Ixodidae) als Vektoren, in Europa *Ixodes ricinus*, in Nordamerika *Ixodes scapularis*. Auch aus der amerikanischen Hundezecke *Dermacentor variabilis* und der „lone star tick“ *Amblyomma americanum* konnten zwar Spirochäten isoliert werden (Anderson et al., 1985; Schulze et al., 1984), durch diese Arthropoden übertragene Borrelioseerkrankungen sind jedoch nicht beschrieben. Weitere hämatophage Ektoparasiten kommen als Vektoren in Frage. So konnten bereits Spirochäten in Stechmücken nachgewiesen werden (Magnarelli, Anderson et al. 1986; Halouzka, Wilske et al. 1999) und Stanek et al. beschrieben Fälle von Borreliose-Infektionen nach vorangegangenem Stichereignis durch Insekten der Familie Tabanidae (Stanek et al., 1987).

Die Arthropoden der *Ixodes*-Spezies durchlaufen verschiedene Entwicklungsstadien, wobei eine Übertragung von Borrelien auf den Menschen in allen Stadien möglich ist. In Süddeutschland sind nach Studien von Wilske et al. und Fingerle et al. 20 % der adulten Zecken, 10 % der Nymphen und 1 % der Larven infiziert (Fingerle et al., 1994; Wilske et al., 1987). Als bevorzugte Biotope der Zecken gelten Areale mit ganzjähriger Laubschicht, Waldränder und grundwassernahe Feuchtbiotope (Fingerle et al., 1994). Da die Zecken auf warmes und feuchtes Milieu angewiesen sind, werden in Europa die meisten Zeckenstiche im späten Frühjahr (Anfang April bis Ende Mai) bzw. im Herbst (August bis Oktober) festgestellt (Schmidt et al., 1985). Mit Hilfe des so genannten Hallerschen Organs, mit dem die Zecke Kohlendioxid und andere vom Wirtskörper ausströmende Duftstoffe wahrnimmt, ortet sie potentielle Wirtsorganismen und lässt sich von diesen aus Gras oder Unterholz abstreifen. Nun wandert die Zecke auf der

Suche nach einer geeigneten Stelle für ihre Blutmahlzeit über den Wirt, wobei Körperregionen mit dünner Haut bevorzugt werden. Die Borrelien befinden sich im Mitteldarm der infizierten Zecken. Nach Kontakt mit Säugetierblut wandern die Borrelien aus dem Mitteldarm der Zecke über die Hämolymphe in die Speicheldrüsen. Die Übertragung auf den Wirt erfolgt durch das Einbringen von infiziertem Speichel in den Stichkanal. Sie sezerniert anästhesierenden, blutgerinnungshemmenden und zytolytischen Speichel und saugt den so entstehenden Nahrungspool an. Auch andere pathogene Mikroorganismen wie Frühsommer-Meningoenzephalitis-Viren (FSME) können so durch den Speichel einer infizierten Zecke übertragen werden. In der ruhenden Zecke exprimieren die Borrelien das Oberflächenprotein OspA (Schwan et al., 2000), welches vermutlich der Adhäsion der Erreger an den Mitteldarm von *Ixodes scapularis* und damit dem Überleben im Vektor dient (Pal et al., 2000). Bei Beginn der Blutmahlzeit von *Ixodes scapularis* wird die Expression von OspA gedrosselt (de Silva et al., 1996). Während der Übertragung vom Vektor auf den Wirt und, während der frühen Infektion, im Wirt selbst, exprimieren die Spirochäten das Protein OspC (Schwan et al., 2000; Schwan et al., 2002). Es wird vermutet, dass das OspC dem Erreger den Übertritt vom Mitteldarm in die Speicheldrüse der Zecke erleichtert (Gilmore et al., 2000) und auch an der Besiedelung des Wirtsgewebes beteiligt ist (Schwan 2003).

Da Saugdauer und Infektionswahrscheinlichkeit korrelieren, kann das frühzeitige und fachgerechte Entfernen der Zecke das Infektionsrisiko mindern (Fingerle et al., 2006; Kahl et al., 1998; Piesman et al., 1987; Sood et al., 1997). Nach amerikanischen Studien mit *Ixodes scapularis* sind mindestens 24 Stunden für eine effiziente Übertragung notwendig (Ohnishi et al., 2001; Piesman et al., 1987). Für *Ixodes ricinus* wurde jedoch bereits nach einer Saugdauer von 16 Stunden eine beträchtliche Infektionsrate nachgewiesen (Kahl et al., 1998). Vor diesem Hintergrund scheint eine Infektion durch hämatophage Ektoparasiten mit sehr viel kürzerer Saugdauer, zum Beispiel Stechmücken, als Vektor weniger wahrscheinlich. Das tatsächliche Risiko einer Infektion mit *Borrelia burgdorferi* durch Stechmücken ist jedoch ebenso wie deren tatsächliche Durchseuchung noch nicht abschließend geklärt. Die Durchseuchung von Ixodidae Spezies mit *Borrelia burgdorferi* liegt in Deutschland je nach Region bei bis zu 37,2 % für adulte Zecken und 9,4 % für Nymphen (Fingerle et al., 2005). Jedoch liegt die Wahrscheinlichkeit einer tatsächlichen Übertragung der Borrelien auf den Menschen und einer damit einhergehenden Serokonversion nach der Blutmahlzeit einer

infizierten Zecke, die bis zu 7 Tagen andauern kann, bei 2,6–5,6 %. Zu einer manifesten Erkrankung kommt es jedoch nur bei 0,3–1,4 % der Patienten (Kaiser 1998).

1.4 Epidemiologie

Die Inzidenz der Lyme-Borreliose in Europa wird auf 50–150/100.000 EW geschätzt, sie ist in unterschiedlichen europäischen Ländern jedoch verschieden (Berglund et al., 1995; Hofmann 2005). Die Rate der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland liegt bei etwa 0,5 % der Bevölkerung (Huppertz et al., 1999; Reimers et al., 1992), in endemischen Regionen zeigten Studien bei Forstarbeitern und Orientierungsläufern eine Inzidenz der Lyme-Borreliose von 1,5–2 % im Jahr (Fahrer et al., 1991; Hofmann 1991; Reimer et al., 1999).

Bei 10–20 % der Normalpersonen, sowie bei 20–26 % der beruflich exponierten Personen im süddeutschen Raum, lassen sich erhöhte Antikörperkonzentrationen nachweisen (Hofmann 1991). Besonders hohe Exposition bringt jedoch kein höheres Erkrankungsrisiko mit sich (Hofmann 1991; Reimer et al., 1999).

1.5 Klinik

Bei der Borreliose handelt es sich um eine Multiorganerkrankung, die ähnlich wie die Syphilis, einen stadienhaften Verlauf nimmt. Zahlreiche Organe können betroffen sein, vorwiegend finden sich Manifestationen an der Haut, dem Nervensystem und den Gelenken.

Die klinische Symptomatik ist sehr variabel und reicht von minimalen Allgemeinsymptomen (Fahrer et al., 1988; Nohlmans et al., 1991) über eine kurze Beteiligung nur eines Organsystems bis hin zu neurologischen und muskuloskeletalen Symptomen und sehr selten bis zu dauerhafter Invalidität (Steere 2000).

1.5.1 Stadium I - lokalisierte Frühinfektion

1.5.1.1 Erythema (chronicum) migrans

Kommt es während des Stiches einer infizierten Zecke zur Übertragung von Borrelien in die Haut, so kann es, als Zeichen einer Infektion des Menschen, zu einer Entzündungsreaktion kommen. Nach 3–32 Tagen (Steere 2000) entsteht meist an der Stelle des Zeckenstichs aus einer initialen Papel ein scharf abgegrenztes, sich zentrifugal ausbreitendes Erythem, das zentral oft abblasst. Dies ist das Erythema migrans (EM), das typische Leitsymptom der Lyme-Borreliose im Frühstadium. Es wird bei ca. 13–72 % von Lyme-Borreliose Erkrankten beobachtet (Petersen et al., 1989; Wilske et al., 1989). Diese initiale Hautinfektion ist in ihren Erscheinungsformen jedoch sehr variabel. Sie zeigt sich neben dem typisch migrierenden, randbetonten Erythem auch homogen gerötet, teils von erysipelartiger Morphe oder als zentral vesikulöses Erythem. Meist ist es reizlos, Symptome wie Pruritus, Überwärmung, Kribbelparästhesien und auch brennende Schmerzen sind jedoch möglich. Ohne Therapie blasst das Erythema migrans für gewöhnlich nach ca. 3–4 Wochen ab, Rezidive an der gleichen Körperstelle oder an anderen Bereichen sind jedoch beschrieben (Schwarzenbach et al., 1999).

Hat das Erythem ohne Therapie mehr als 4 Wochen Bestand, spricht man vom so genannten Erythema chronicum migrans (ECM) (Hofmann 1991). Nach Nadelman et al. entwickeln jedoch bis zu 25 % der Borreliosepatienten im Frühstadium keinerlei Hautmanifestationen (Nadelman et al., 1998). So genannte Allgemeinsymptome, also grippeähnliche Symptome wie Fieber, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Lymphknotenschwellungen, Myalgien oder Arthralgien können auftreten. Ob diese als Indiz für eine hämatogene Verbreitung oder eine immunologische Reaktion auf den Erreger zu werten sind und somit für das Vorliegen einer Erkrankung im zweiten Stadium sprechen, wird diskutiert. Für die Stellung der Diagnose ist vor allem das klinische Bild ausschlaggebend (Wilske et al., 2000).

1.5.1.2 Lymphadenosis benigna cutis (Borrelienlymphozytom)

Bei der Lymphadenosis benigna cutis handelt es sich um eine 2–4 cm große, noduläre Hautveränderung, die bevorzugt an gut durchbluteten Gewebsregionen wie Ohrläppchen, Mamillen oder Genitale auftritt.

Die Lymphadenosis benigna cutis ist Folge einer heftigen Reaktion von B- und T-Zellen auf borrelienspezifische Antigene. Das histologische Bild ist geprägt von einer dichten Infiltration der Dermis mit Lymphozyten und Histozyten. Die Ausbildung von Lymphfollikeln und Keimzentren ist möglich (Büchner 1988).

1.5.2 Stadium II – disseminierte Frühinfektion

Das zweite Stadium der Lyme-Borreliose, das Stadium der disseminierten Frühinfektion, manifestiert sich typischerweise kutan oder neurologisch.

Bei kutaner Manifestation kommt es zu multiplen erythematösen Hautveränderungen, möglicherweise mit begleitender Allgemeinsymptomatik. Es handelt sich um eine hämatogene Aussaat der Borrelien in der Haut. Neurologisches Leitsymptom der disseminierten Frühinfektion in Europa ist das nach dem Münchner Neurologen Alfred Bannwarth benannte Bannwarth-Syndrom oder exakter Meningopolyradikuloneuritis Garin-Bujadoux-Bannwarth nach ersten Beschreibungen der Franzosen Garin und Boujadoux. Dabei handelt es sich um eine schmerzhafte Entzündung von peripheren Nerven bzw. deren Nervenwurzeln und Gehirnnerven, die sich meist erst Wochen bis Monate nach einem Zeckenstich manifestieren und oftmals in lokalem Bezug zur Einstichstelle stehen. Nach einem Stichereignis in die untere Extremität sind die zugehörigen ipsilateralen Nervenwurzeln besonders gefährdet (Kristoferitsch 1991).

Bei einer Meningopolyradikuloneuritis Garin-Bujadoux-Bannwarth können sensible, aber auch motorische Ausfälle, sowie heftige Neuropathien beobachtet werden. Die häufigsten Lokalisationen sind Schultergürtel und Lumbalbereich mit Ausstrahlung in die Extremitäten. Zwischen 30–50 % aller Patienten entwickeln zusätzlich Hirnnervenausfälle (Oschmann et al., 1998). Als charakteristisch gilt das Auftreten der radikulitischen Symptome in Intervallen, die vor allem zu starken nächtlichen Schmerzen führen.

Als seltenere Folge einer Infektion mit *Borrelia burgdorferi* Spezies im zweiten Stadium sind Manifestationen an Augen und Herz möglich (Preac-Mursic et al., 1993; Reznick et al., 1986; Steere et al., 1985)

1.5.3 Stadium III – Organmanifestationen im Spätstadium

Dieses chronisch-progrediente Stadium folgt für gewöhnlich erst Monate bis Jahre nach der Infektion. Hauptmanifestationen sind die Neuroborreliose, die Lyme-Arthritis und die Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer.

1.5.3.1 Neuroborreliose

Die Inzidenz der Neuroborreliose wird in Deutschland auf 5,8–10/100000 EW geschätzt (Oschmann et al., 1998). Weil die Borrelien das gesamte Nervensystem befallen können, sind die möglichen Symptome einer Neuroborreliose mannigfaltig. Die Spanne der Symptome reicht von eher diskreten Kopfschmerzen, Beeinträchtigungen der Schlafefigenschaften, des Gemütszustandes und der Gedächtnisleistung, über periphere Neuralgien und Radikulitiden (Halperin et al., 1987; Halperin et al., 1989; Logigian et al., 1990; Logigian et al., 1992), bis zur chronischen Enzephalomyelitis mit Para- bzw. Tetraparesen, Querschnittssymptomatik, psychischen Veränderungen oder Demenz (Kristoferitsch 1991; Pfister et al., 2006). Diese Krankheitsbilder können sowohl isoliert als auch kombiniert auftreten. Letztere sind jedoch glücklicherweise ebenso wie die Komplikation einer zerebrovaskulären Verlaufsform mit apoplektiformer Symptomatik sehr selten (Hansen et al., 1992; Kristoferitsch 1991; Pfister et al., 2006).

1.5.3.2 Lyme-Arthritis

Die Lyme-Arthritis betrifft in Deutschland 8–10 % aller Borreliosekranken, in den USA liegt dieser Anteil bei ca 40 % (Herzer 1988; Herzer et al., 1986; Steere 2000).

Sie kann sich als Mono- oder Oligoarthritis manifestieren, verläuft meist schubweise und betrifft hauptsächlich die großen Gelenke, sowie die Gelenke der Extremitäten. Die betroffenen Gelenke sind während der Schübe geschwollen und überwärmt. Nach antibiotischer Therapie heilen bis zu 90 % der Lyme-Arthritiden folgenlos aus (Christen et al., 1993; Herzer 1991; Herzer et al., 1986), bei den übrigen 10 % kommt es zu persistierenden Immunreaktionen der Synovia. Borrelien oder deren DNS sind nicht mehr nachweisbar. Eine Assoziation mit den HLA-Subtypen DR2 oder DR4 ist für die Entwicklung einer therapierefraktären Lyme-Arthritis beschrieben (Steere et al., 1990).

1.5.3.3 Acrodermatitis chronica atrophicans und Varianten der kutanen Spätborreliose

Die typische Spätmanifestation der Dermatoborreliose ist die 1902 von Herxheimer erstbeschriebene Acrodermatitis chronica atrophicans. Sie ist gekennzeichnet durch ein initial infiltratives Stadium, das durch Atrophie zu haarloser, zigarettenpapierartiger, rötlich-livide verfärbter Haut führt. Diese Veränderungen treten bevorzugt einseitig an den distalen Streckseiten der Extremitäten auf, aber auch beidseitiges Auftreten und Manifestationen im Gesicht sind beschrieben (Hofmann 2005). In 40 % der Fälle besteht außerdem eine periphere Neuropathie. Brennende Schmerzen, Parästhesien, Pruritus, Arthralgien und die Ausbildung von fibroiden Knoten in Gelenknähe sind nicht ungewöhnlich (Kindstrand et al., 1997; Kristoferitsch 1991; Oschmann et al., 1998). Bemerkenswert ist, dass die Acrodermatitis chronica atrophicans in Nordamerika im Gegensatz zu Europa nicht vorkommt, was mit Erkenntnissen über eine Assoziation der Hauterkrankung mit der Subspezies *Borrelia afzelii* (OspA-Serotyp 2) zu erklären ist (Canica et al., 1993; Wilske et al., 1993). Bei sämtlichen Patienten werden hohe Konzentrationen von IgG Antikörpern im Serum nachgewiesen, die Diagnose kann histologisch gestellt werden. Man findet charakteristische perivaskuläre Plasmazellinfiltrate.

1.6 Diagnostik

Für die Diagnostik der Lyme-Borreliose sind neben klinischen Kriterien verschiedene Methoden den Erreger direkt oder indirekt nachzuweisen von Bedeutung.

1.6.1 Direkter Erregernachweis

Borrelia burgdorferi kann in modifiziertem Barbour-Stoenner-Kelly Medium bei 33°C kultiviert und mikroskopisch dargestellt werden (Barbour 1984; Kelly 1971; Stoenner et al., 1982). Um einer Überwucherung der Kultur durch andere Keime entgegen zu wirken, werden dem Medium antibiotisch und antimykotisch wirksame Substanzen zugefügt. Zur Darstellung eignen sich sowohl das native Dunkelfeld-, das Phasenkontrastmikroskop sowie spezifische fluoreszenzmikroskopische Verfahren. Ein kultureller Nachweis des Erregers ist aus Haut- (Preac Mursic et al., 1984; Steere et al., 1983), Liquor (Preac Mursic et al., 1984; Steere et al., 1983) und vereinzelt aus Blutproben (Benach et al., 1983) möglich und gilt als ätiologisch beweisend. Die Menge der in der Patientenprobe erfassten Erreger ist jedoch meist sehr gering und der Nachweis durch kulturelle Anreicherung gelingt zum Teil erst nach Wochen (Schwartz et al., 1993). Am häufigsten gelingt der Erregernachweis in Biopsien aus dem Randbereich eines Erythema migrans und im befallenen Bereich der Acrodermatitis chronica atrophicans (Asbrink et al., 1988). Auch aufgrund der mangelnden Sensitivität, die zwischen 30 % und 70 % für die Hautbiopsie schwankt (Asbrink et al., 1985) und weniger als 5 % für eine Kultur aus Liquor beträgt (Karlsson et al., 1990), schließt eine negative Kultur eine Borreliose nicht aus.

Eine weitere Methode zum direkten Erregernachweis ist die Polymerasekettenreaktion (PCR) aus Hautbiopsaten und Gelenkpunktaten zum Nachweis der Borrelien-DNA. Die Sensitivität der PCR bei Frühinfektionen ist höher als die der Kultur (Brettschneider et al., 1998; Schwartz et al., 1992). Nach Brettschneider et al. nimmt die Sensitivität der PCR im Laufe der Infektion ab und liegt bei 94 % für Patienten mit EM, bei 81 % für Patienten mit ECM und bei 80 % für Patienten mit ACA. Insgesamt sind rund 88 % der Frühinfektionen der Haut PCR positiv (Brettschneider et al., 1998).

1.6.2 Indirekter Erregernachweis

In der Routinediagnostik kommen meist indirekte Nachweismethoden, vor allem der Nachweis spezifischer Antikörper durch ELISA und Westernblot zum Einsatz.

Seit den 90er Jahren sind serologische Testverfahren in zwei Stufen („two tiered“) etabliert. In Europa nach dem Mikrobiologisch-Infektiologischen Qualitätsstandard 12 (MIQ 12) und in den USA nach Richtlinien des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (CDC 1994; Wilske et al., 2000).

Dabei wird als Suchtest ein Enzyme-linked-Immunosorbent-Assay (ELISA) verwendet und bei grenzwertigen Ergebnissen ein Immunoblot-Verfahren als Bestätigungstest. Laut Barbour et al. kann von erfahrenen Laboratorien anstatt des ELISA auch ein Immunfluoreszenz-Test (IFT) als Suchtest durchgeführt werden (Barbour 1988), dieser ist jedoch nicht mehr von praktischer Bedeutung. Darüber hinaus gibt es keinen allgemein gültigen Standard zur Entwicklung serologischer Tests. So sind zahlreiche verschiedene Methoden der Antigengewinnung und Aufbereitung gebräuchlich, z.B. vollständige Zelllysate / -sonikate, partiell aufgereinigte bzw. angereicherte Antigenaufbereitungen oder rekombinant hergestellte Antigene verwendet (Dressler et al., 1993; Grodzicki et al., 1988). Des Weiteren werden die Antigene zum Teil aus verschiedenen Subspezies des Erregers gewonnen und je nach Labor und Testverfahren gelten unterschiedliche Grenzwerte und Befundungskriterien. Selbst bei einheitlichen serologischen Testverfahren sind diese je nach Krankheitsstadium und Krankheitsverlauf von stark unterschiedlichem Wert (Wilske et al., 1990). Wie bereits erwähnt sind sehr frühe Phasen der Erkrankung oft erst durch Anstieg der IgM Antikörper unter Antibiose serologisch nachzuweisen (Hofmann 1996). Falsch positive Ergebnisse entstehen besonders bei Patienten mit Infektionserkrankungen, wie Lues oder Rückfallfieber und auch bei Autoimmunerkrankungen (Wilske et al., 1990). Bei im Krankheitsverlauf sehr früh abgenommenen Seren und bei Seren von bereits anbehandelten Patienten ist eine Infektion mit serologischen Mitteln häufig nicht nachweisbar (Barbour 1988).

Bei Manifestationen der Spätphase der Lyme-Borreliose, die klinisch oft besonders schwer zu diagnostizieren sind, lassen sich stets hohe Konzentrationen von spezifischen Antikörpern der Klasse IgG finden (Steere 1994).

Vorhergehende Studien konnten unter Patienten im ersten Stadium der Lyme-Borreliose positive serologische Befunde je nach Dauer der Infektion in 20–60 % (Berg et al., 1991), im zweiten Stadium 70–90 % und Stadium drei in 90 % bis zu 100 % (Wilske et al., 1990) der Fälle feststellen. Diese Zahlen zeigen, dass vor allem bei frühen Infektionen eine ausgesprochene Heterogenität in der Art der Immunantwort zu finden ist.

Die in der zweiten Teststufe verwendeten Immunoblot-Verfahren sind darüber hinaus in der Lage, die vom Körper gebildeten spezifischen Immunglobuline nach den Antigenen, gegen die sie gerichtet sind, aufzuschlüsseln. Mit modernen optischen Verfahren, wie sie in dieser Studie zum Einsatz kamen, lässt sich zusätzlich die Konzentration der einzelnen Antikörper bestimmen. In früheren Untersuchungen wurde eine Überlegenheit des Immunoblots gegenüber ELISA-Testverfahren in Sensitivität und Spezifität (Craft et al., 1986; Dressler et al., 1993; Grodzicki et al., 1988) festgestellt. Die in dieser Studie erfüllte Forderung von automatisierten, objektivierbaren Methoden zur Befundung (Wilske et al., 1990), wurde in vorhergehenden Studien jedoch nicht umgesetzt.

Die Existenz von verlässlichen Kriterien und spezifischen Aktivitätsmarkern für die floride Infektion, aber vor allem für die Kontrolle des Therapieerfolges fehlen bisher (Dressler et al., 1993; Hauser et al., 1997; Hauser et al., 1999; Zoller et al., 1993).

Aktuell liegt großes Augenmerk auf dem variablen Oberflächenprotein VlsE (Variable major protein like sequence Expressed), das von den Borrelien nur in vivo exprimiert wird. Es hat eine Masse von 34–35 kDa, wird durch ein lineares Plasmid (lp28-1) kodiert und gilt als hoch immunogen (Zhang et al., 1997). Das VlsE enthält variable und invariable Domänen. Im Detail gilt die Funktion des Lipoprotein VlsE als noch ungeklärt (Eicken et al., 2001). Ihm wird jedoch eine Schlüsselrolle bei der Infektion von Säugetieren zugesprochen, da der Verlust des Plasmids lp28-1 mit reduzierter Infektiosität einher geht (Labandeira-Rey et al., 2001).

Liang et al. fanden eine invariable immunodominante Region (IR6) (Liang et al., 1999a), die sich laut Zhang et al. während der verschiedenen Antigenvariationen nicht verändert (Zhang et al., 1997). Die invariable Region 6 (IR6) gilt als besonders immunogen (Lawrenz et al., 1999; Liang et al., 1999a)

Ein synthetisch hergestelltes C6-Peptid aus der IR6 Region des VlsE zeigte im Tierversuch nach Liang et al. ausgeprägte und vor allem zeitnahe immunogene Wirkung (Liang et al., 2000; Liang et al., 1999a; Liang et al., 1999b). Auch 83 % der

europäischen Patienten mit kulturell bestätigtem Erythema migrans und 95 % der europäischen Patienten mit einer histologisch gesicherten Acrodermatitis chronica atrophicans zeigten Antikörper gegen IR6 (Liang et al., 2000).

Die Typisierung der bei diesen europäischen Patienten nachweisbaren Borrelien ergab, dass die Patienten entweder mit *Borrelia garinii* oder *Borrelia afzelii* Stämmen infiziert waren (Liang et al., 2000). Ähnliche Beobachtungen ergaben sich in Nordamerika, wo diese Stämme nicht vertreten sind, so dass angenommen werden kann, dass die IR6 Region des VlsE von allen *Borrelia burgdorferi*-Stämmen exprimiert wird (Liang et al., 1999a).

1.7 Therapie

Es gibt bislang keinen internationalen Konsens über die Richtlinien zur Therapie der Lyme-Borreliose. Die am besten evaluierten Antibiotika zur Behandlung der Lyme-Borreliose sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst (Tabelle 1.7.1–1), wobei die exakte Einhaltung von Dosis und Behandlungsdauer wegen der langen Generationszeit der Spirochäten besonders wichtig ist.

Zur Therapie der Lyme-Borreliose im Frühstadium beim Erwachsenen ist die orale Antibiose mit Doxycyclin 2 x 100mg für 10–21 Tage Mittel der Wahl. Dabei ist zu beachten, dass eine gleichzeitige Einnahme mit Milch- und Milchprodukten, sowie anderen calcium- oder magnesiumhaltigen Arznei- oder Lebensmitteln die Aufnahme von Doxycyclin aus dem Gastrointestinaltrakt durch die Bildung von schwerlöslichen Komplexen vermindern und somit die therapeutische Wirkung reduzieren kann. Als geeignete Ausweichpräparate gelten Amoxicillin 3 x 500 für 10–21 Tage, Cefuroxim 2 x 500 mg für 10–21 Tage und Azithromycin 2 x 500 mg am 1. Tag und 1 x 500 mg für weitere 4 Tage (EUCALB 1998; Hofmann 2005).

THERAPIEMEPFEHLUNGEN BEI LYME-BORRELIÖSE			
Frühinfektion	Erwachsene	Kinder	Dauer in
Antibiotikum (p.o.)	Dosis/Tag	Dosis/kg KG/Tag	Tagen
Doxycyclin	2x 100 mg	Ab 9.Lj 2–4 mg	10–20
Amoxicillin	4x 500 mg	50 mg	10–20
Cefuroxim	2x 500 mg	30 mg	10–20
Azithromycin	2x 250 mg	5–10 mg	5–10
Spätinfektion			
Antibiotikum (i.v.)			
Penicillin G	4x 5 Mio. IE	200.000–500.000 IE	21
Ceftriaxon	1x 2 g	50–80 mg	21
Cefotaxim	3x 2g	100 mg	21
Ohne neurologische Symptome (p.o.)			
Doxycyclin	2x 100 mg	Ab 9.Lj	20–30

Tabelle 1.7.1–1: nach Hofmann, H. (2005). "Lyme borreliosis. Cutaneous manifestation". Hautarzt 56 (8): 783–795

Im Spätstadium kann die Erkrankung ebenfalls oral mit Doxycyclin 2 x 100mg für 21–30 Tage therapiert werden. Beim Vorliegen neurologischer Symptome ist eine intravenöse Therapie mit Ceftriaxon 1 x 2 g für 21–30 Tage erforderlich (Steere 2001), alternativ können Penicillin G 3 x 3 g oder Cefotaxim 3 x 2 g für je 14–30 Tage zur Anwendung kommen (EUCALB 1998; Hofmann 2005).

Für prolongierte Therapien über mehr als 30 Tage liegt kein Beleg für einen Nutzen vor, die Nebenwirkungen steigen aber erheblich. Arthritische Verlaufsformen sprechen auch gut auf eine orale Therapie mit Doxycyclin an.

Der Therapieerfolg einer antibiotischen Behandlung ist in aller Regel sehr gut, vor allem bei Behandlung der Erkrankung in der frühen Phase (Gerber et al., 1996). Dennoch zeigen 20–30 % der Patienten nach behandelter Lyme-Borreliose Symptome

wie Müdigkeit, Arthralgien, Myalgien, Kopfschmerzen etc., die dem Chronic-Fatigue-Syndrom oder der Fibromyalgie sehr ähneln können. Diese als postinfektiöses Syndrom bezeichneten Manifestationen sprechen nicht auf eine antibiotische Therapie an (Dinerman et al., 1992). Ein Versagen der antibiotischen Therapie beruht in den meisten Fällen auf einer fehlerhaften Einnahme von Doxycyclin. Die oben erwähnte mangelnde Resorption und die mangelnde Compliance der Patienten aufgrund von Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten sind dafür meistens verantwortlich. Bei oraler Doxycyclin Therapie von Manifestationen mit neurologischer Symptomatik ist trotz zum Teil erfolgreicher Therapieversuche (Karlsson et al., 1994) eine Erregerpersistenz möglich. Wie bereits beschrieben ist bei Spätinfektionen mit neurologischer Symptomatik deshalb eine intravenöse Therapie erforderlich (Steere 2001).

2. Zielsetzung

Die Lyme-Borreliose ist die häufigste durch Zecken übertragene Erkrankung. Die Behandlungsbedürftigkeit von Frühinfektionen und die Kontrolle des Therapieerfolges lassen sich durch die Antikörpernachweisverfahren nicht eindeutig klären. Im Krankheitsverlauf sehr früh abgenommene Seren von EM-Patienten zeigen häufig eine „diagnostische Lücke“ (Hofmann 1996).

In Proben von bereits antibiotisch anbehandelten Patienten ist eine Infektion mit serologischen Mitteln evtl. nicht nachweisbar (Steere et al., 1983). Spätinfektionen sind durch meist hohe Konzentrationen von spezifischen Antikörpern der Klasse IgG charakterisiert, die schwer von einer so genannten „Seronarbe“ nach abgelaufener Erkrankung zu trennen sind (Steere 1994). In der Routinediagnostik kommen meist indirekte Nachweismethoden, vor allem der Nachweis spezifischer Antikörper durch ELISA und Westernblot zum Einsatz. Empfohlen sind serologische Testverfahren in zwei Stufen („two tiered“) nach den Richtlinien MIQ bzw. CDC (CDC/ASTPHLD 1994; Wilske et al., 2000). Das als Suchtest verwendete Ganzzell ELISA-Verfahren ist sehr sensitiv eingestellt und kann zu falsch positiven Ergebnissen führen, besonders bei Patienten mit rheumatischen oder Autoimmunerkrankungen (Wilske et al., 1990).

Als Schwäche der konventionellen Westernblots gilt, dass, nach SDS-PAGE Auftrennung der Antigene, Banden auftreten können, die unspezifisch und schwer zuzuordnen sind. Sie werden üblicherweise mit bloßem Auge bewertet und subjektiv interpretiert. Darüber hinaus sind sie normalerweise zeitaufwendiger und lassen quantitative Aussagen bezüglich der Antikörperkonzentration nur sehr begrenzt zu. Gefordert werden deshalb automatisierte, objektivierbare Methoden zur Testinterpretation (Wilske et al., 1990).

Verlässliche Kriterien zur Sicherung der Diagnose und spezifische Marker für die Kontrolle des Therapieerfolges fehlen bisher (Dressler et al., 1993; Hauser et al., 1997; Hauser et al., 1999; Zoller et al., 1993).

Diese Arbeit verfolgte folgende Ziele:

1. Klinik

Art und Stärke der empfundenen Symptome vor und nach Therapie sollten festgestellt werden, um den Langzeiterfolg der antibiotischen Therapie zu überprüfen.

2. Serologie vor Therapie:

Sensitivität und Spezifität verschiedener ELISA-Verfahren (IgM und IgG ELISA (Genzyme Virotech GmbH®), μ -capture ELISA (Dako®), C6 ELISA(Immunitics®) und eines neu entwickelten LineBlot (IgM und IgG LineBlot (Viramed Biotech AG®)) mit den geforderten quantitativen und objektiven Interpretationsmethoden sollten an eindeutig definierten Seren ermittelt werden.

3. Serologische Verlaufskontrollen nach Therapie:

Verschiedene ELISA-Verfahren (IgM und IgG ELISA (Genzyme Virotech GmbH®), μ -capture ELISA (Dako®), C6 ELISA(Immunitics®) und der neu entwickelten LineBlot (IgM und IgG LineBlot (Viramed Biotech AG®)) sollten auf Ihre Eignung als Mittel zur serologischen Kontrolle des Therapieerfolgs überprüft werden.

4. Evaluierung des densitometrisch ausgewerteten LineBlot:

(Viramed Biotech AG®)

Das LineBlot-Verfahren sollte mit herkömmlichen Immunoblot-Verfahren verglichen und auf den diagnostischen Wert seiner Antigene untersucht werden. Die Auswertung der Teststreifen wurde mit einem automatisierten Verfahren densitometrisch durchgeführt, um gegenüber der visuellen Auswertung eine Objektivierung und eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen.

3. Material und Methoden

3.1 Serologische Testverfahren

Angewandt wurden verschiedene Testverfahren zum Nachweis *Borrelia burgdorferi* spezifischer Antikörper im Serum:

Einen Sonikat ELISA und ein μ -capture-Flagellum ELISA zum Nachweis von *Borrelia*-Antikörpern der Klasse IgM und ein Sonikat ELISA-Test zum Nachweis von *Borrelia*-Antikörpern der Klasse IgG. Zusätzlich zu den oben genannten Screeningtests wurde jedes untersuchte Serum mit geeigneten Testverfahren der zweiten Protokollstufe auf das Vorhandensein von *Borrelia*-Antikörpern der Klassen IgM und IgG untersucht. Es handelt sich also um ein serologisches Testverfahren in zwei Stufen („two tiered“).

An Stelle des bisher verwendeten konventionellen Westernblot mittels SDS-PAGE sollte ein neues, densitometrisch auswertbares, Line-Assay-Verfahren evaluiert werden. Nach Blutentnahme unter sterilen Bedingungen wurden die Blutproben zentrifugiert und die Seren bei -20°C gelagert. Für die Evaluation des LineBlots und des C6-Peptid-ELISA wurden die Proben aufgetaut und simultan getestet.

3.1.1 Sonikat ELISA

Die zur Anwendung gekommenen Sonikat ELISA-Suchtests verwenden Antigene des europäischen *Borrelia burgdorferi sensu strictu* Stammes Nr. 2591 und dienen dem semiquantitativen und qualitativen Nachweis von Antikörpern der Klassen IgM und IgG gegen *Borrelia burgdorferi sensu lato* in Humanserum.

Zum Testprinzip: Die im Humanserum gesuchten Antikörper bilden mit dem auf der Mikrotiterplatte fixierten Antigen einen Immunkomplex, nicht gebundene Immunglobuline werden durch die Waschprozesse aus der Kavität entfernt. Das zugegebene Konjugat geht eine Verbindung mit diesen Immunkomplexen ein. Anschließend werden nochmals ungebundene Immunglobuline ausgewaschen. Nach

Zugabe der Substratlösung, in welcher TMB (3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin) als Substrat für die Meerrettichperoxidase enthalten ist, schlägt der Farbstoff durch die Enzymaktivität der Meerrettichperoxidase von blau nach gelb um. Durch Zugabe der Stopplösung wird dieser enzymatische Prozess beendet. Die Intensität der Gelbfärbung wird photometrisch erfasst und lässt entsprechend dem Lambert-Beerschen Gesetz Rückschlüsse auf die Konzentration gesuchter Immunglobuline im Serum zu.

Für die Sonikat ELISA-Testverfahren wurden alle Reagenzien zunächst auf Raumtemperatur gebracht, pro Testansatz 100 µl des Verdünnungspuffers, der Negativ-, der Cut-off-, sowie der Positivkontrolle und des verdünnten Patientenserums pipettiert. Die Arbeitsverdünnung der Patientenserum betrug 1+100. Die Cut-off-Kontrolle wurde doppelt angesetzt. Der Pipettierung folgte die Inkubation der abgedeckten Ansätze für 30 Minuten bei 37 °C. Nach Abschluss des Inkubationsprozesses durch vierfaches Waschen mit je 350 bis 400 µl Waschlösung pro Kavität wurden vorhandene Flüssigkeitsreste vollständig über einer Zellstoffunterlage entfernt. Nun wurden 100 µl des Konjugates in alle Kavitäten pipettiert und die abgedeckten Kavitäten erneut für 30 Minuten bei 37°C inkubiert. Nach einem erneuten Waschvorgang (s.o.) wurden 100 µl der TMB-Substratlösung pro Kavität pipettiert, daraufhin wurden die Kavitäten erneut abgedeckt und in Dunkelheit bei 37 °C inkubiert. Nach 30 Minuten wurde der Inkubationsvorgang durch Abstoppen der Substratreaktion mit 50 µl Citrat-Stopplösung pro Kavität wurde die Platte behutsam geschüttelt, bis sich die Flüssigkeiten vollständig vermischt hatten und eine einheitlich gelbe Farbe sichtbar wurde. Im Photometer wurden nun die Extinktionen bei 450/620 nm gemessen. Die photometrische Messung erfolgte innerhalb einer Stunde nach Zugabe der Stopplösung. Als grenzwertig bewertet wurden Ergebnisse zwischen 9,0 und 11,0 OD. Alle darunter befindlichen Werte galten als negativ, alle darüber liegenden als positiv. Dabei ist zu beachten, dass diese serologischen Ergebnisse des Sonikat ELISA-Verfahrens nicht in Parallelltestung erreicht wurden. Bei Wahl eines geeigneten Tests und qualifiziertem Personal zur Durchführung dieses ELISA-Verfahrens, erwiesen sich die gemessenen Abweichungen bei Nachtestungen mit anderen Chargen als gering und kalkulierbar. Die Möglichkeit einer serologischen Kontrolle des Therapieerfolgs ist unter Berücksichtigung geringer Messabweichungen somit gegeben.

3.1.2 μ -capture Flagellum ELISA

Das verwendete μ -capture ELISA-Testverfahren ist ein immunologischer Enzymtest, mit dem Antikörper der Klasse IgM gegen die Flagellen von *Borrelia burgdorferi sensu lato* Spezies aus Humanserum gemessen werden. Dieser Test verwendet als Antigen native, aufgereinigte Flagellen des *Borrelia afzelii* Stammes DK1. Dieses Testantigen wird als besonders immunogen beschrieben und soll eine frühzeitige und anhaltende Immunreaktion hervorrufen (Craft et al., 1986; Hansen et al., 1992; Zoller et al., 1991). Zum Testprinzip: Wie das oben beschriebene Sonikat ELISA-Verfahren, handelt es sich auch beim μ -capture ELISA um einen „enzym-linked-immun-assay“ und funktioniert nach demselben Testprinzip. Es kommen Mikrotiterplatten-Kavitäten mit Antikörpern zum Einsatz, die für μ -Ketten humaner IgM-Antikörper spezifisch sind. Dadurch werden während einer ersten Inkubationsphase alle IgM Antikörper der Probe zunächst gebunden („capture-Prinzip“). Dieser Schritt verhindert eine kompetitive Interferenz durch den IgG Rheumafaktor (RF). Durch den folgenden Waschvorgang werden alle ungebundenen Proteine entfernt, nun werden alle Kavitäten mit dem so genannten Flagellum-Konjugat, welches aus nativen, mit Peroxidase komplexierten *Borrelia*-Flagellen besteht, befüllt. Dieses Flagellum-Konjugat bindet an die spezifischen Anti-Flagellum IgM-Antikörper in der Kavität. Ein weiterer Waschschrift erfolgt. Die gebundene Peroxidase katalysiert durch die Zugabe von Chromogen die Entstehung eines blauen Farbstoffs. Der Lösung wird Schwefelsäure hinzugefügt, wodurch die Reaktion stoppt und der Farbton von blau nach gelb umschlägt. Die photometrisch erfasste Gelbfärbung entspricht auch hier der Konzentration von spezifischen, gegen die Flagellen von *Borrelia burgdorferi*-Subspezies gerichteten Antikörpern. Proben, die im Test eine optische Dichte von weniger als 0,90 OD aufweisen wurden als negativ bewertet. Ab einer optischen Dichte von mindestens 1,10 OD wurde die Probe als positiv betrachtet, alle dazwischen liegenden Werte galten als grenzwertig.

3.1.3 C6-Peptid-ELISA

Das hier angewandte C6-Peptid-ELISA-Verfahren wurde entwickelt, um Infektionen mit allen humanpathogenen *Borrelia burgdorferi*-Stämmen zu erkennen und misst sowohl IgM, als auch IgG Antikörper. Das C6-Peptid ist eine Sequenz von 26 Aminosäuren der IR6 Region des Oberflächenproteins VlsE (siehe 1.6.2). Dieses C6-Peptid repräsentiert einen immundominanten Teil des VlsE. Amerikanische Studien zeigten, dass das C6-Peptid ein sensitiver und spezifischer Marker für Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* und somit für die Serodiagnose der Lyme-Borreliose ist (Philipp et al., 2003; Philipp et al., 2005). Zum Testprinzip: Wie die bereits beschriebenen ELISA-Verfahren nutzt auch dieses Verfahren das Prinzip eines „enzym-linked-immun-assay“. Zuerst werden 100 µl verdünnte Negativkontrolle, 100 µl verdünnte Positivkontrolle und 100 µl verdünnter Kalibrator in je eine Mikrokavität gegeben. Anschließend werden 100 µl jeder verdünnten Patientenprobe in Mikrokavitäten gegeben und für 30 Minuten inkubiert. Es folgen drei Spülgänge mit je 350 µl Waschpuffer, dann werden letzte Flüssigkeitsreste entfernt. In jede Kavität werden nun 100 µl Konjugat gegeben und für 20 Minuten inkubiert. Es folgen weitere Spülgänge mit einfach konzentriertem Waschpuffer und die erneute Entfernung von Flüssigkeitsresten. Nun werden in jede Kavität 100 µl Substrat gegeben und für 4 Minuten inkubiert. 100 µl Stopplösung werden in jede Kavität gegeben und der Inhalt der Kavitäten vermischt. Die optische Dichte soll innerhalb von 5 Minuten bestimmt werden. Die photometrisch erfasste Gelbfärbung entspricht der Konzentration von *Borrelia burgdorferi* spezifischen Antikörpern, die gegen das C6-Protein gerichtet sind. Proben, die im Test eine optische Dichte von weniger als 0,90 OD aufweisen, wurden als negativ bewertet. Ab einer optischen Dichte von mindestens 1,10 OD wurden die Proben als positiv betrachtet, alle dazwischen liegenden Werte galten als grenzwertig. Die Messwerte gelten als positiv, wenn der aus der Probe und einer Positivkontrolle errechnete Index über 1,10 beträgt. Werte zwischen 0,90 und 1,10 gelten als grenzwertig, Werte die unter 0,90 liegen als negativ. Alle Testläufe wurden nach Anweisung des Herstellers durchgeführt.

3.1.4 LineBlot-Verfahren

Der *Borrelia* Virastripe® LineBlot wurde von der Firma Viramed® Biotech AG entwickelt. Er dient ebenfalls zum Nachweis von Antikörpern gegen *Borrelia* Spezies im Humanserum. Der Test ist nach der Richtlinie 98/79/EG hergestellt, erfüllt die DIN 58967-40 und DIN 58969-44 und wird nach den Kriterien der Mikrobiologisch-Infektiologischen Qualitätsstandards 12 (Wilske et al., 2000) ausgewertet. Als LineBlot bietet er klare Vorteile gegenüber einem herkömmlichen SDS-PAGE Westernblot-Verfahren. Durch die positionsspezifische Fixierung der Antigene auf einem Nitrozellulosestreifen ermöglicht dieser Test eine sicherere Identifizierung der Antigen-Antikörperkomplexe und eine erheblich vereinfachte Auswertung. Dieses LineBlot-Verfahren kann densitometrisch ausgewertet werden. Diese densitometrische Auswertung hat gegenüber der visuellen Auswertung den Vorteil der Objektivierbarkeit und Reproduzierbarkeit bei geringem technischem und zeitlichem Aufwand. Darüber hinaus liefert die densitometrische Bestimmung der Bandenintensität quantitative Werte für jedes Antigen statt lediglich eine Befundung nach drei Qualitäten zuzulassen. Die Verwendung des *Borrelia* Virastripe® im Rahmen von High-Throughput-Screening-Verfahren (HTS) mit automatisierter Betriebsführung ist möglich. Es werden aufgereinigte Antigene aus *Borrelia afzelii* (Pko) und *Borrelia burgdorferi sensu strictu*, sowie das rekombinante Antigen VlsE verwendet. Damit werden die Anforderungen der MIQ 12, der DIN-Empfehlung für ein Zwei-Banden-Kriterium (Deutsches Institut für Normung 2004) und DIN 58969-44 für spezielle Anforderungen für den Nachweis von Antikörpern gegen *Borrelia burgdorferi* im Immunoblot (Deutsches Institut für Normung 2004) von diesem Verfahren erfüllt.

Zum Testprinzip: Spezifische Antikörper binden während der Seruminkubation an das auf einem Nitrozellulosestreifen fixierte Antigen. Der Nitrozellulosestreifen besteht aus zwei Abschnitten: Der Kontrollabschnitt auf dem oberen Teil trägt eine Serumkontrolle sowie drei Konjugatkontrollen (IgG, IgA und IgM). Darunter befindet sich der Analyseabschnitt, der die *Borrelia*antigene trägt (Abbildung 3.1.4-1).

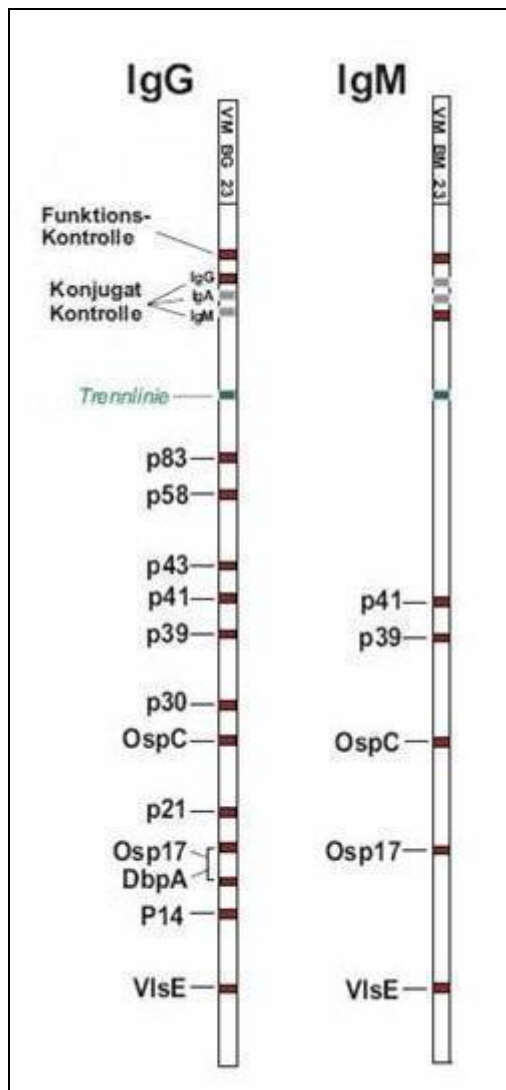


Abbildung 3.1.4-1: *Borrelia Virastripe*® LineBlot

Während der anschließenden, sogenannten Konjugatreaktion bindet das AP-Konjugat an den Antigen-Antikörper-Komplex. Das durch die alkalische Phosphatase umgesetzte Chromogen / Substrat färbt dann den Antigen-Antikörper-Komplex lila ein. Ungebundene Reagenzien werden durch zuvor zwischengeschaltete Waschschriffe entfernt.

Die Intensität der Bandenfärbung wird durch optische Verfahren quantitativ gemessen und in Einheiten densitometrischer Intensität angegeben. Diese Angabe in EdI (Einheiten densitometrischer Intensität) lässt Rückschlüsse auf die Konzentration der gesuchten Antikörper im Serum zu.

Die Intensität der Bandenfärbung wird durch optische Verfahren quantitativ gemessen und in Einheiten densitometrischer Intensität angegeben. Diese Angabe in EdI (Einheiten densitometrischer Intensität) lässt Rückschlüsse auf die Konzentration der gesuchten Antikörper im Serum zu.

Der verwendete **IgM LineBlot** dient zum Nachweis von Immunglobulinen gegen die folgenden fünf Antigene (Nomenklatur nach den Mikrobiologisch-Infektiologischen Qualitätsstandards 12 (MIQ 12); Deutsches Institut für Normung 2004; Wilske et al., 2000).

VisE: Gegen das Variable major protein like sequence Expressed (VisE) gerichtete Antikörper, die als *Borrelia burgdorferi* spezifisch beschrieben werden (Schonberg et al., 1988). Vorhergehende Studien konnten zeigen, dass sich die Sensitivität von

Testverfahren durch die Hinzunahme dieses Antigens verbessern lässt (Hofmann et al., 2006).

p41: Gegen das Flagellin-Protein gerichtete Antikörper (Molekulargewicht 41 kDa), bei welchen Kreuzreaktionen mit anderen Spirochäten und anderen geißeltragenden Bakterien bekannt sind und die deshalb als bedingt spezifisch beschrieben werden (Alfen et al., 1994; Wallich et al., 1990).

p39: Gegen das *Borrelia* membrane proteine A (BmpA) gerichtete Antikörper, die als hochspezifisch beschrieben werden (Aguero-Rosenfeld et al., 1993).

OspC: Gegen das Outer surface proteine C (OspC), von dem mindestens dreizehn verschiedene Immuntypen bekannt sind und das als hochspezifisch beschrieben wird (Aguero-Rosenfeld et al., 1993; Fingerle et al., 1995; Jauris-Heipke et al., 1995; Wilske et al., 1990).

Osp17: Gegen das Decorin binding protein A (DbpA) gerichtete Antikörper, die als spezifisch beschrieben werden (Heikkila et al., 2002; Schulte-Spechtel et al., 2003).

Der verwendete **IgG LineBlot** dient zum Nachweis von Immunglobulinen gegen zwölf verschiedene Antigene (Nomenklatur nach den Mikrobiologisch-Infektiologischen Qualitätsstandards¹² (MIQ 12)).

VlsE: Gegen das Variable major protein-like sequence Expressed Antigen (VlsE) gerichtete Antikörper, die als spezifisch beschrieben werden (Schulte-Spechtel et al., 2003).

p83: Gegen ein Protein der Membran-Vesikel auf der Oberfläche (Molekulargewicht 83 kDa) gerichtete Antikörper, die als hochspezifisch beschrieben werden (Aguero-Rosenfeld et al., 1993; Ditton et al., 1992; Ma et al., 1992).

p58: Gegen das nicht charakterisierte Protein mit dem Molekulargewicht 58 kDa gerichtete Antikörper, die als spezifisch beschrieben werden (Dressler et al., 1993).

p43: Gegen das nicht charakterisierte Protein mit dem Molekulargewicht 43 kDa gerichtete Antikörper, die laut Hersteller als spezifisch gelten (**Viramed®; BorreliaVirastripe TestKit IgG**).

p41: Gegen das Flagellin-Protein gerichtete Antikörper (Molekulargewicht 41 kDa), bei welchen Kreuzreaktionen mit anderen Spirochäten und weiteren geißeltragenden Bakterien bekannt sind und die deshalb als bedingt spezifisch beschrieben werden (Alfen et al., 1994; Ma et al., 1992; Wilske et al., 1990; Zoller et al., 1991)

p39: Gegen das *Borrelia* membrane proteine (BmpA) gerichtete Antikörper, die als hochspezifisch beschrieben werden (Ma et al., 1992); Reimers, Neubert et al. 1992; Aguero-Rosenfeld, Nowakowski et al. 1993).

p30: Gegen das noch wenig untersuchte Protein mit dem Molekulargewicht 30 kDa gerichtete Antikörper, die als sehr spezifisch beschrieben werden (Dressler et al., 1993).

OspC: Gegen das Outer surface proteine C (OspC), von dem mindestens dreizehn verschiedene Immuntypen bekannt sind und das als hochspezifisch beschrieben wird (Aguero-Rosenfeld et al., 1993; Fingerle et al., 1995; Jauris-Heipke et al., 1995; Wilske et al., 1990).

p21: Gegen das nicht näher charakterisierte Protein mit dem Molekulargewicht 21 kDa gerichtete Antikörper, die als spezifisch beschrieben werden (CDC 1994).

Osp17: Gegen das Decorin binding protein A (DbpA) gerichtete Antikörper, die als spezifisch beschrieben werden (Heikkila et al., 2002; Schulte-Spechtel et al., 2003).

p14: Gegen das bei *Borrelia afzelii* als spezifisch immunogen charakterisierte (Hauser et al., 1997) Protein mit dem Molekulargewicht 14 kDa.

3.1.4.1 Densitometrische Auswertung des LineBlots

Die Auswertung der LineBlots durch densitometrische Messverfahren beginnt mit dem Aufbringen der Nitrozellulosestreifen auf ein spezielles Auswertungsprotokoll mit definiert schwarzem Hintergrund. Dabei ist auf die korrekte Positionierung der grünen Trennlinie auf den Nitrozellulosestreifen über der Trennlinie des Protokolls zu achten, sowie auf die parallel, horizontale Ausrichtung der Streifen untereinander. Die Gültigkeit des Testlaufes ist gegeben, wenn jeder Nitrozellulosestreifen, der ein Patientenserum repräsentiert, eine deutliche Bande im Kontrollabschnitt zeigt. Weiterhin muss mindestens eine der drei Konjugat-Kontrollen eine deutliche Bande aufweisen. Entsprechend der Qualitätsrichtlinien im Labor (BÄK 2002) wurde pro Testansatz eine Cut-off-Kontrolle mitgeführt. Als Cut-off-Bande wurde die OspC-Bande verwendet. Ergebnisse von Binnicker et al. zeigen für diese Art der densitometrischen Auswertung des *Borrelia*Virastripe® zu der herkömmlichen Methode der Auswertung mit bloßem Auge vergleichbare Ergebnisse (Binnicker et al., 2008). Durch die densitometrische Auswertung wurden die Subjektivität der Bewertung und der Zeitaufwand pro Testlauf erheblich reduziert (Binnicker et al., 2008).

3.1.4.2 Interpretationskriterien

Bei der Befundung der LineBlot IgM Protokolle gilt der Test als negativ, wenn keine der Banden mindestens 60 EdI Intensität aufweist. Als grenzwertig wurde der Test gewertet, wenn eine oder mehrere Banden über 60 EdI aufweisen, die stärkste Bande jedoch mit einer Intensität von unter 90 EdI gemessen wird. Ist mindestens eine der Banden mit 90 EdI oder höher gemessen worden, gilt der Test als positiv.

Für die Auswertung der IgG Protokolle gilt der Test als positiv, wenn zwei oder mehr Banden eine Intensität von mindestens 90 EdI aufweisen. Andernfalls ist der Test als negativ zu werten.

3.2 Patienten und Kontrollgruppen

In dieser Arbeit wurden klinische Langzeitverläufe von Patienten mit vornehmlich kutanen Manifestationen der Lyme-Borreliose untersucht. Parallel wurden die serologischen Verläufe mit verschiedenen Testverfahren dokumentiert und den klinischen Symptomen gegenübergestellt.

In der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München wurden zwischen 1993 bis 2007 11.400 Patientenseren auf Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* untersucht (Tabelle 3.1.4-1). In diesem Zeitraum konnte bei insgesamt 1.007 Patienten die sichere Diagnose einer Lyme-Borreliose gestellt werden. Das Patientengut wurde nach gesicherten Diagnosen in sechs verschiedene Gruppen unterteilt. Zur Diagnosesicherung von kutanen Frühinfektionen wurde ein Score entwickelt (Tabelle 3.2.2-1). Die Diagnosesicherung von Neuroborreliose und Lyme-Arthritis wurde nach den EUCALB-Kriterien vorgenommen (EUCALB 1998), für die Sicherung der Diagnose ACA wurde ein eigener Score entwickelt (Tabelle 3.2.2-2).

3.2.1 Patienten Auswahl

- 1. Erythema migrans (EM):** Eingeschlossen wurden alle Patienten, die wegen eines, durch den Score zur Diagnosesicherung kutaner Frühinfektionen (Tabelle 3.2.2-1) gesicherten, Erythema migrans behandelt wurden, das zum Zeitpunkt der Therapie vor weniger als 28 Tagen vom Patienten bemerkt worden war.
- 2. Erythema chronicum migrans (ECM):** Eingeschlossen wurden alle Patienten, die wegen eines, durch den Score zur Diagnosesicherung kutaner Frühinfektionen (Tabelle 3.2.2-1) gesicherten, Erythema migrans behandelt wurden, das zum Zeitpunkt der Therapie bereits 28 Tage oder länger Bestand hatte.
- 3. Multiple Erythemata migrantia (MEM):** Eingeschlossen wurden alle Patienten, die wegen multiplen, durch den Score zur Diagnosesicherung kutaner Frühinfektionen (Tabelle 3.2.2-1) gesicherten, Erythemata migrantia behandelt wurden.

4. **Neuroborreliose (NB):** Eingeschlossen wurden alle Patienten, die wegen einer, nach EUCALB-Kriterien gesicherten, Neuroborreliose behandelt wurden.
5. **Lyme-Arthritis (LA):** Eingeschlossen wurden alle Patienten, die wegen einer, nach EUCALB-Kriterien gesicherten, Lyme-Arthritis behandelt wurden.
6. **Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA):** Eingeschlossen wurden alle Patienten, die wegen einer, durch den Score zur Diagnosesicherung der ACA (Tabelle 3.2.2-2) gesicherten, Acrodermatitis chronica atrophicans behandelt wurden.

Die Gruppen 1–3 lassen sich zur Gruppe der Erkrankungen im Frühstadium zusammenfassen.

Die Gruppen 1–2 lassen sich zur Gruppe der lokalisierten Frühinfektionen zusammenfassen und sich der Gruppe 3, den disseminierten Frühinfektionen, gegenüber stellen.

Die gesicherte Diagnose EM war im beschriebenen Zeitraum bei 354 Patienten Grund der Therapie, ECM bei 252, MEM bei 61 und ACA bei 98. Lyme-Arthritis war bei 43 und Neuroborreliose bei 33 Patienten die gesicherte Diagnose (Tabelle 3.2.1-1).

Ein Borrelienlymphozytom war bei 24 Patienten Grund der Untersuchung. Von den übrigen 142 Patienten wurden 131 einer Untersuchung erst nach abgelaufener Lyme-Borreliose unterzogen, 11 Patienten ließen sich keiner der oben genannten Diagnosen eindeutig zuordnen.

Innerhalb dieser Diagnosegruppen wurden ausschließlich Patienten berücksichtigt, von denen:

1. je eine vor Therapiebeginn entnommene Serumprobe vorhanden war.
2. der Krankheitsbeginn möglichst lange, mindestens jedoch ein Jahr, zurücklag.
3. die Seren im Verlauf mit demselben Verfahren untersucht worden sind.
4. ausreichend Probenmaterial für eine Nachtestung vorhanden war.

Diese Kriterien erfüllten letztlich 316 Patienten: 114 Patienten mit EM, 61 mit ECM, 48 mit MEM, 63 mit ACA, 16 mit LA und 14 mit Neuroborreliose (Tabelle 3.2.1-1).

Seren und Patienten Dermatologische Klinik am Biederstein	Seren 1993–2006	Patienten 1993- 2006
Auf LB untersucht	11400	
LB gesichert	3429	1007
EM		354
ECM		252
MEM		61
NB		33
LA		43
ACA		98
Davon Kriterien erfüllt		316
EM		114
ECM		61
MEM		48
NB		14
LA		16
ACA		63
Davon teilgenommen	534	148
EM		43
ECM		40
MEM		21
NB		8
LA		11
ACA		25

Tabelle 3.2.1-1: Auswahl des Patientenkollektivs

Diese 316 Patienten sollten zur Nachuntersuchung einbestellt werden. Davon wurden 200 schriftlich kontaktiert, 116 Patienten wurden telefonisch einbestellt. Einige dieser Patienten schieden aus Altersgründen aus, bei anderen blieb die Kontaktaufnahme erfolglos. So konnten 48 ehemalige EM-Patienten direkt kontaktiert werden, 5 von 48 (10 %) nahmen nicht teil. Bei den 45 telefonisch erreichbaren ECM-Patienten waren es 5 von 45 (11 %). Bei den Patienten mit MEM war der Anteil der nicht teilnehmenden Patienten mit 7 von 28 (25 %) deutlich höher, was an der größeren Zahl von Kindern liegen könnte, denen die Eltern eine medizinisch nicht indizierte Blutentnahme häufig ersparen wollten. ACA-Patienten nahmen insgesamt 25 teil, 7 von 32 (22 %) nicht. Von den 11 kontaktierten LA-Patienten nahmen alle an der Studie teil, ein (11 %) NB-Patient von 9 Kontaktierten nahm nicht teil. Letztendlich erschienen 148 Patienten zur klinischen Nachuntersuchung und zur abschließende serologischen Kontrolle (Abbildung 3.2.1-1). Insgesamt wurden 534 Seren untersucht. Von insgesamt 98

Patienten wurden je 4, von 42 Patienten je 3 und von 8 Patienten je 2 Seren berücksichtigt.

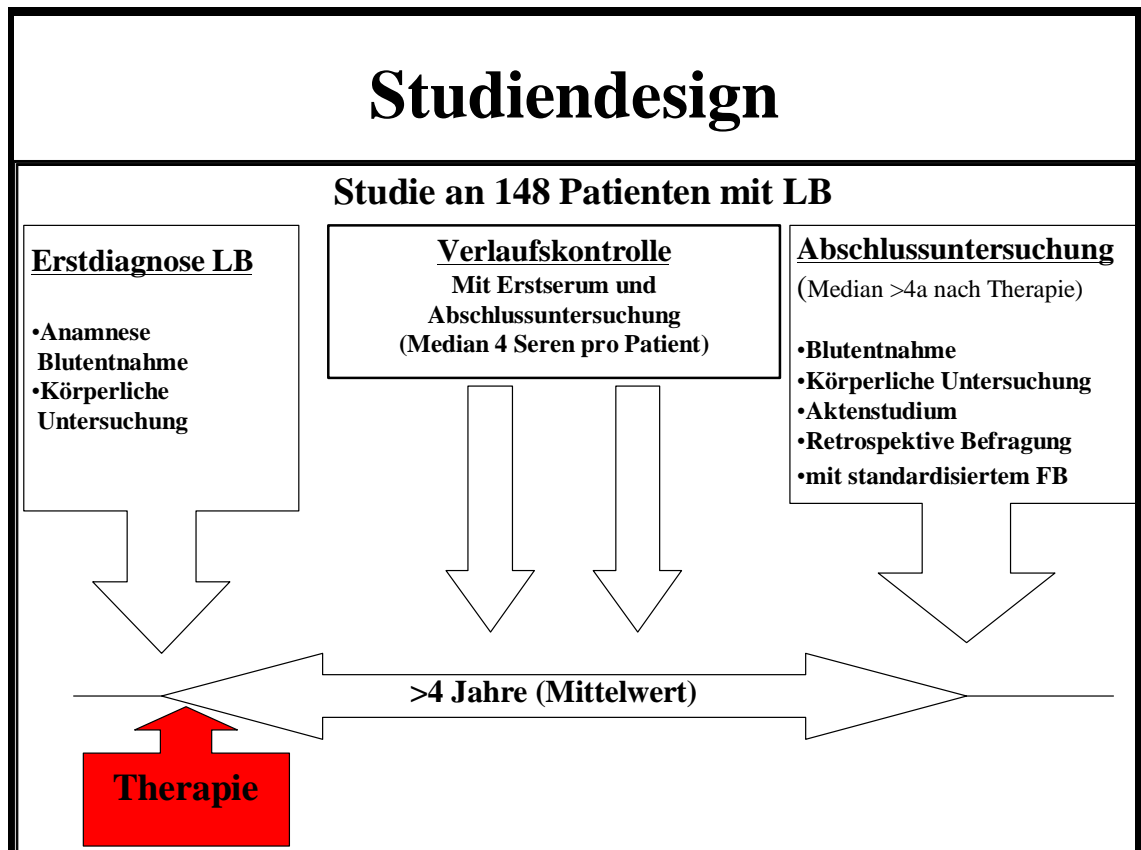


Abbildung 3.2.1-2: Studiendesign: Insgesamt wurden 148 Patienten untersucht und 534 Seren getestet

Zur Evaluierung der Spezifität oben genannter serologischer Verfahren in Bezug auf mögliche Kreuzreaktionen wurden Blutproben von **3 Kontrollgruppen** untersucht:

1. **106** Seren von **Blutspendern** aus einer endemischen Region.
2. **49** Seren von **Lues-Patienten**.
3. **51** Seren mit erhöhten **antinukleären Antikörpern** bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen.

3.2.2 Diagnosescores

3.2.2.1 Diagnosescore für kutane Frühinfektionen

SCORE >5 = Frühinfektion	0	1	2	3	Punkte maximal
Zecke	nicht bemerkt	Stich-Ereignis	Zecke entfernt		2
Hautveränderung	keine	atypisches Erythem		typisches EM	3
IgM	negativ		grenzwertig	positiv	3
IgM Serokonversion				unter Therapie	3
IgG	negativ	positiv			1
PCR Kultur	negativ			positiv	3
Ansprechen auf Therapie	keines		Heilung		2

Tabelle 3.2.2-1: Diagnosescore Frühinfektionen: Ausgewählt wurden Patienten mit 5 oder mehr Punkten

3.2.2.2 Diagnosescore für Acrodermatitis chronica atrophicans

SCORE >5 = ACA	0	1	2	3	Punkte maximal
Zecke / EM in Anamnese	nicht bemerkt			typ.ECM unbehandelt	3
Hautveränderung	keine	persistierendes livides Erythem	typische ACA		2
IgG	negativ			positiv	3
IgM		positiv			1
Histologie		auffällige Histologie	typische Plasmazellen		2
PCR	negativ			positiv	3
Ansprechen auf Therapie	keines	klinische Verbesserung	Heilung		2

Tabelle 3.2.2-2: Diagnosescore ACA: Ausgewählt wurden Patienten mit 5 oder mehr Punkten

3.3 Statistische Analyse

Die Datenauswertung erfolgte unter Zuhilfenahme folgender Software: SPSS for windows 15.0® und Microsoft Excel®.

Die statistische Signifikanztestung erfolgte mittels Student's T-Test.

4. Ergebnisse

4.1 Differenzierung des Patientenkollektivs

Von den 148 in dieser Studie untersuchten Patienten waren 104 (70 %) wegen einer Frühinfektion in Behandlung, davon 43 (29 %) Patienten mit der Diagnose Erythema migrans (EM), 40 (27 %) mit der Diagnose Erythema chronicum migrans (ECM) und 21 mit der Diagnose multiple Erythemata migrantia (MEM).

44 (30 %) Patienten waren aufgrund einer Infektion im Spätstadium in Therapie. Davon 8 (5 %) mit der Diagnose Neuroborreliose, 11 (7 %) mit der Diagnose Lyme-Arthritis und 25 (17 %) mit der Diagnose Acrodermatitis chronica atrophicans.

4.1.1 Diagnosescore kutane Frühmanifestationen

In der vorliegenden Arbeit wurden von 148 Patienten retrospektiv Daten erhoben, die sich zwischen den Jahren 1993 und 2006 an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Technischen Universität München wegen einer gesicherten Lyme-Borreliose in Therapie befanden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Diagnosescore entwickelt (Tabelle 3.2.2-1) um die Diagnose der kutanen Frühmanifestationen mit einem objektivierbaren Instrument zu sichern. Die Ergebnisse des Scores, nach denen die Patientenauswahl getroffen wurde, sind im Folgenden grafisch dargestellt (Abbildung 4.1.1-1 bis 1-4)

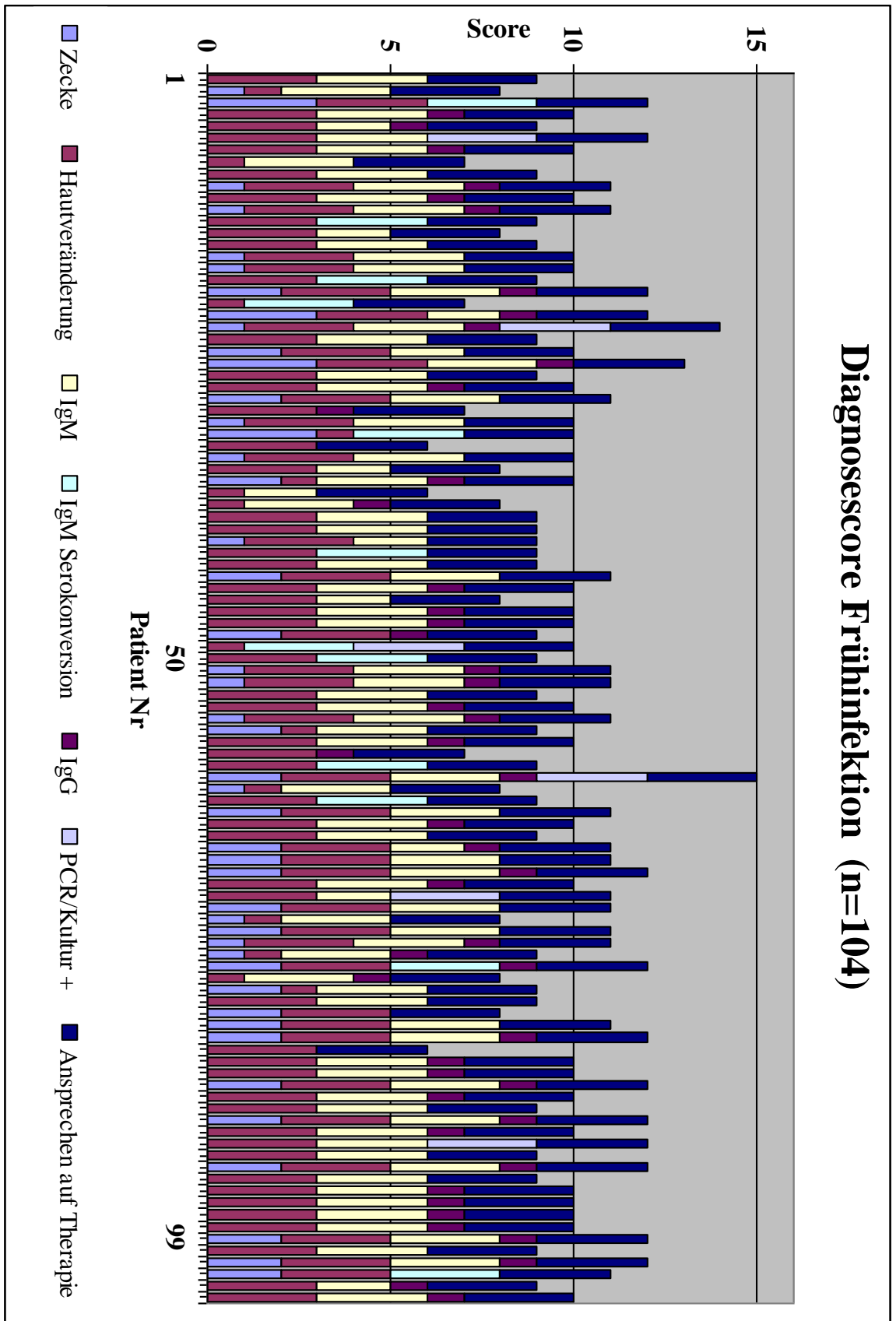


Abbildung 4.1.1-1: Evaluation des Scores für kutane Frühinfektionen an 104 Patienten mit EM, ECM oder MEM. (>5 Punkte = gesicherte Diagnose)

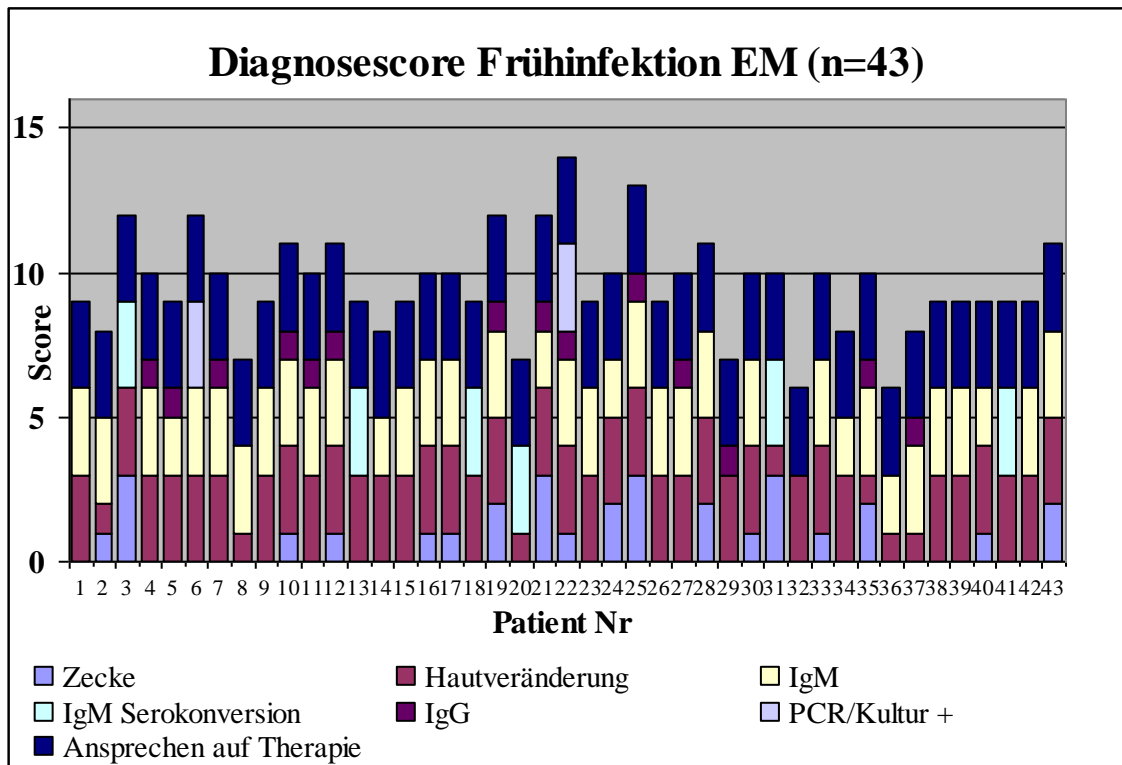


Abbildung 4.1.1-2: Evaluation des Scores für kutane Frühinfektionen an 43 Patienten mit Erythema migrans; >5 Punkte = gesicherte Diagnose

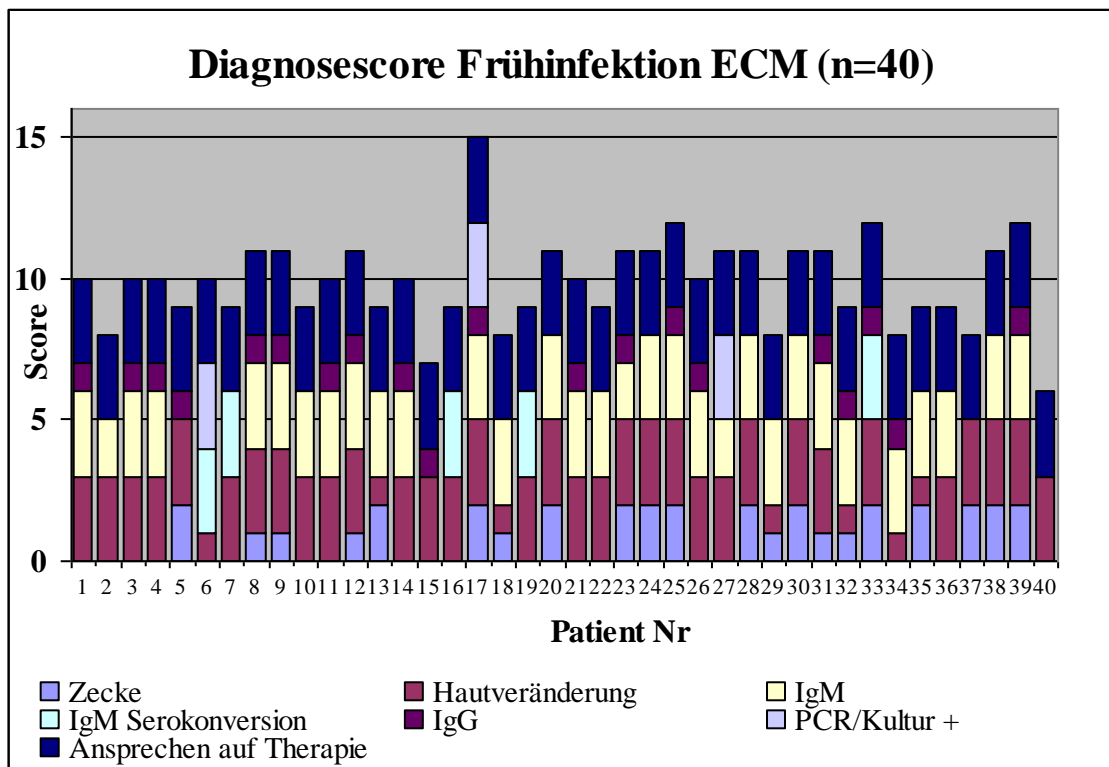


Abbildung 4.1.1-3: Evaluation des Scores für kutane Frühinfektionen an 40 Patienten mit Erythema chronicum migrans; >5 Punkte = gesicherte Diagnose

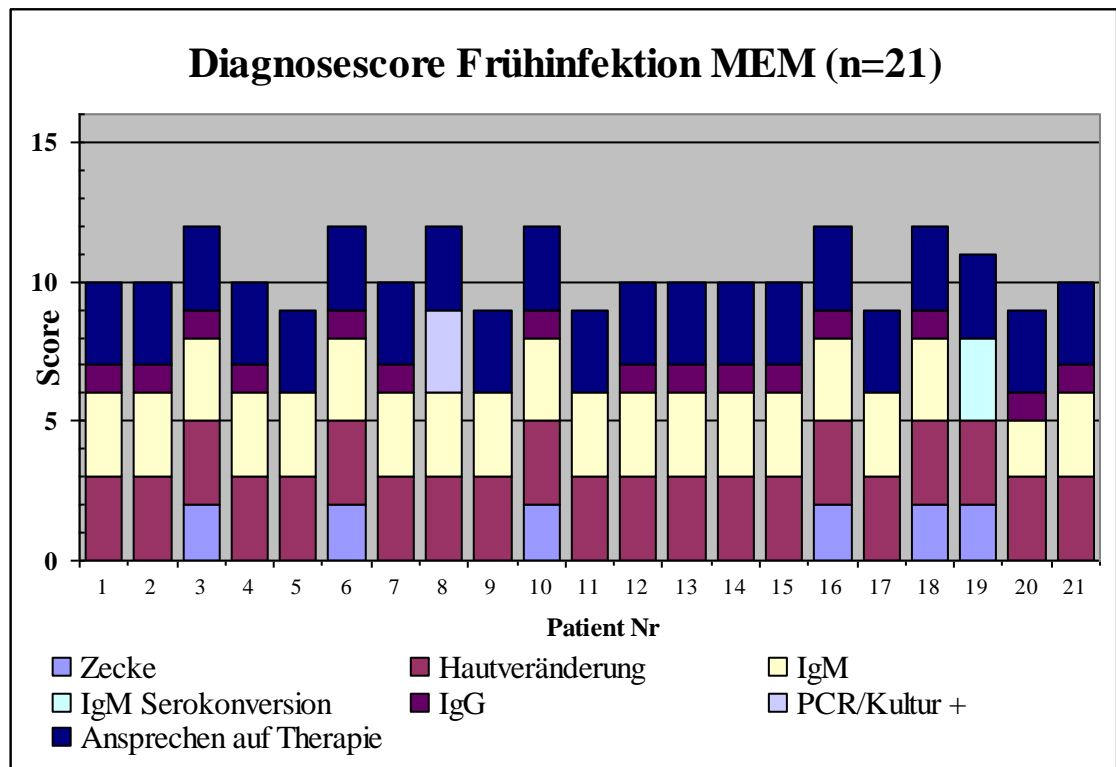


Abbildung 4.1.1-4: Evaluation des Scores für kutane Frühinfektionen an 21 Patienten mit multiplen Erythemata migrantia; >5 Punkte = gesicherte Diagnose

4.1.2 Diagnosescore ACA

Die Diagnosen NB und LA wurde nach den EUCALB-Kriterien gesichert, für die Diagnosegruppe ACA wurde ein eigener Score zur Diagnosesicherung entwickelt (Tabelle 3.2.2–2). Er soll behandelnden Ärzten als objektivierbares Instrument zur Abklärung der Behandlungsbedürftigkeit dienen. Wegen der stark unterschiedlichen Symptome und Befunde ist für die ACA ein gesondertes Schema anzuwenden. Die Ergebnisse der Evaluation des Scores ACA sind im Folgenden grafisch dargestellt (Abbildung: 4.1.2-1).

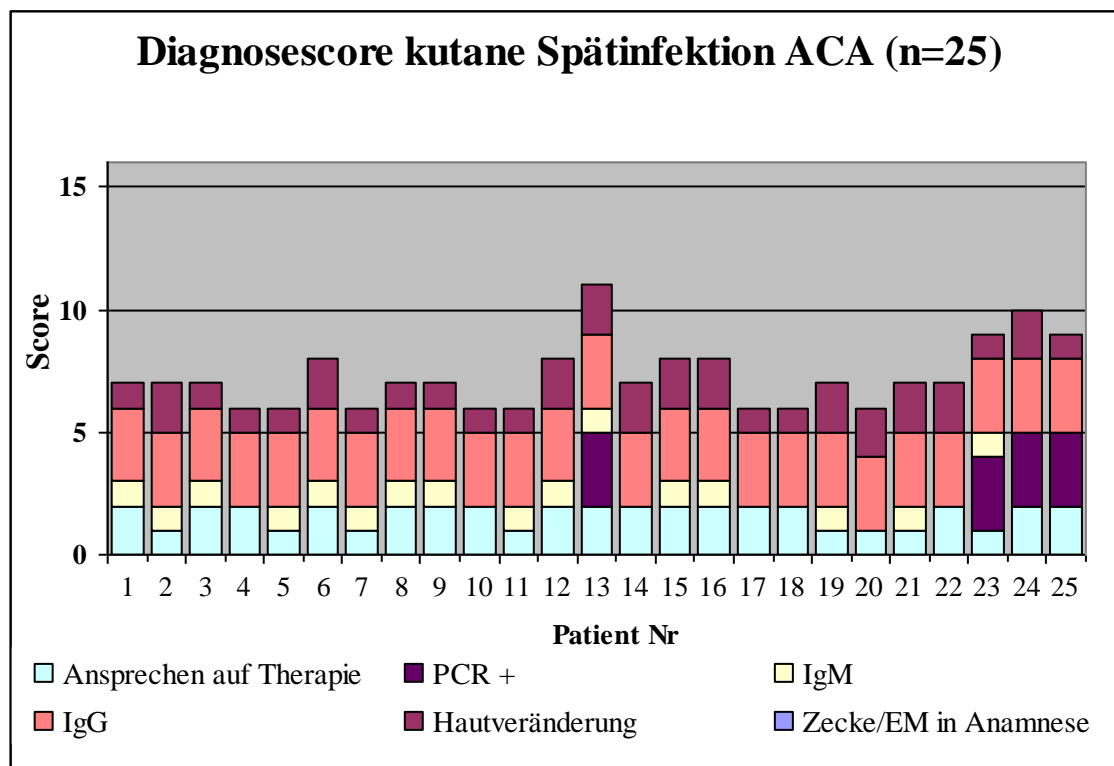


Abbildung 4.1.2-1: Evaluation des Scores für Acrodermatitis chronica atrophicans an 25 Patienten mit ACA; >5 Punkte = gesicherte Diagnose

4.1.3 Geschlechtsverteilung

Die vorgefundene Geschlechtsverteilung innerhalb der Diagnosegruppen ist den folgenden Abbildungen zu entnehmen (Abbildung 4.1.3-1 bis 4.1.3-7).

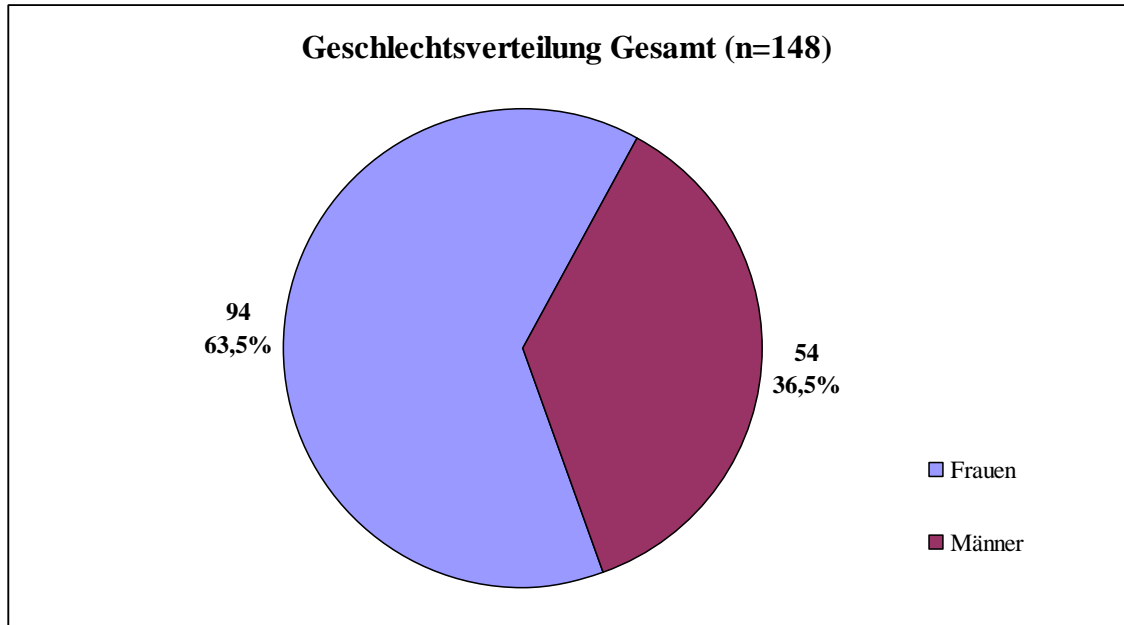


Abbildung 4.1.3-1: Geschlechtsverteilung unter 148 Patienten mit Lyme-Borreliose

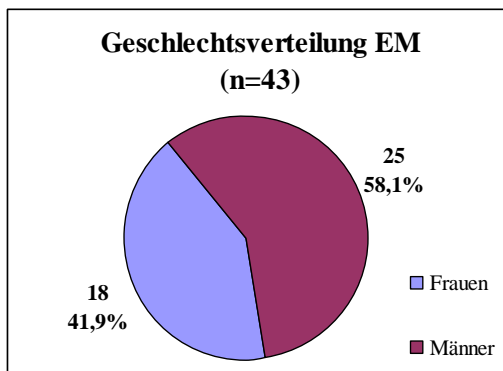


Abbildung 4.1.3-2: Geschlechtsverteilung unter 43 Patienten mit EM

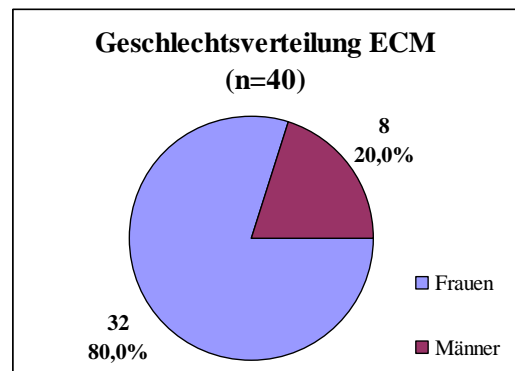


Abbildung 4.1.3-3: Geschlechtsverteilung unter 40 Patienten mit ECM

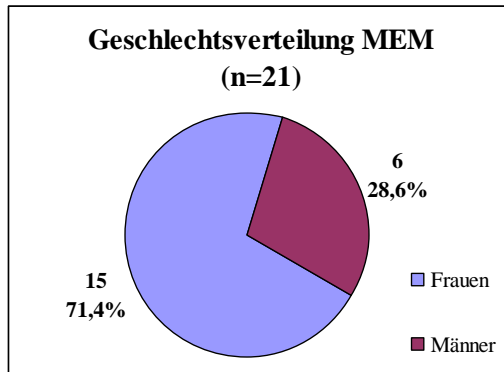


Abbildung 4.1.3-4: Geschlechtsverteilung unter 21 Patienten mit MEM

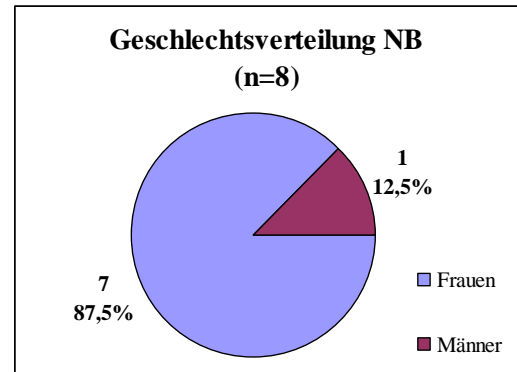


Abbildung 4.1.3-5: Geschlechtsverteilung unter 8 Patienten mit NB

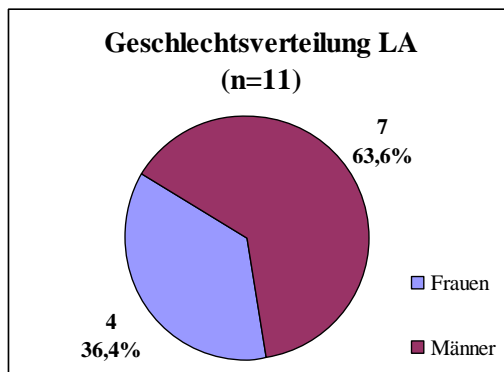


Abbildung 4.1.3-6: Geschlechtsverteilung unter 11 Patienten mit LA

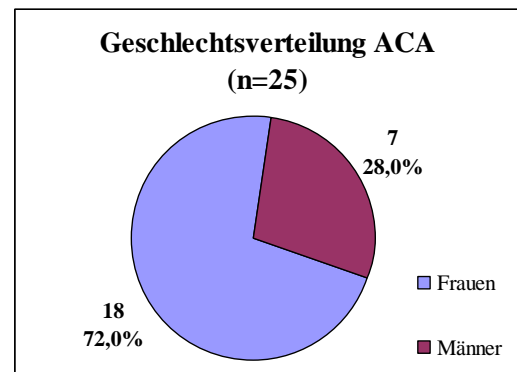


Abbildung 4.1.3-7: Geschlechtsverteilung unter 25 Patienten mit ACA

4.1.4 Altersverteilung

Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Therapie 3 Jahre, der älteste Patient war 83 Jahre alt. Der Mittelwert des Alters betrug 48,35 Jahre, der Median 52,47 Jahre. Die Standardabweichung lag bei 17,78 Jahren.

Der jüngste Patient mit EM war zum Zeitpunkt der Therapie 4 Jahre, der älteste Patient war 83 Jahre alt. Der Mittelwert des Alters betrug 49,35 Jahre, der Median des Alters 52,55 Jahre (Abbildung 4.1.4-1). Die Standardabweichung betrug 16,71 Jahre. Unter den Patienten mit ECM war der jüngste bei Therapiebeginn 3 Jahre, der älteste 75 Jahre alt. Der Mittelwert betrug 48,54 Jahre, der Median des Alters betrug 53,90 Jahre (Abbildung 4.1.4-1). Die Standardabweichung lag bei 17,54 Jahren.

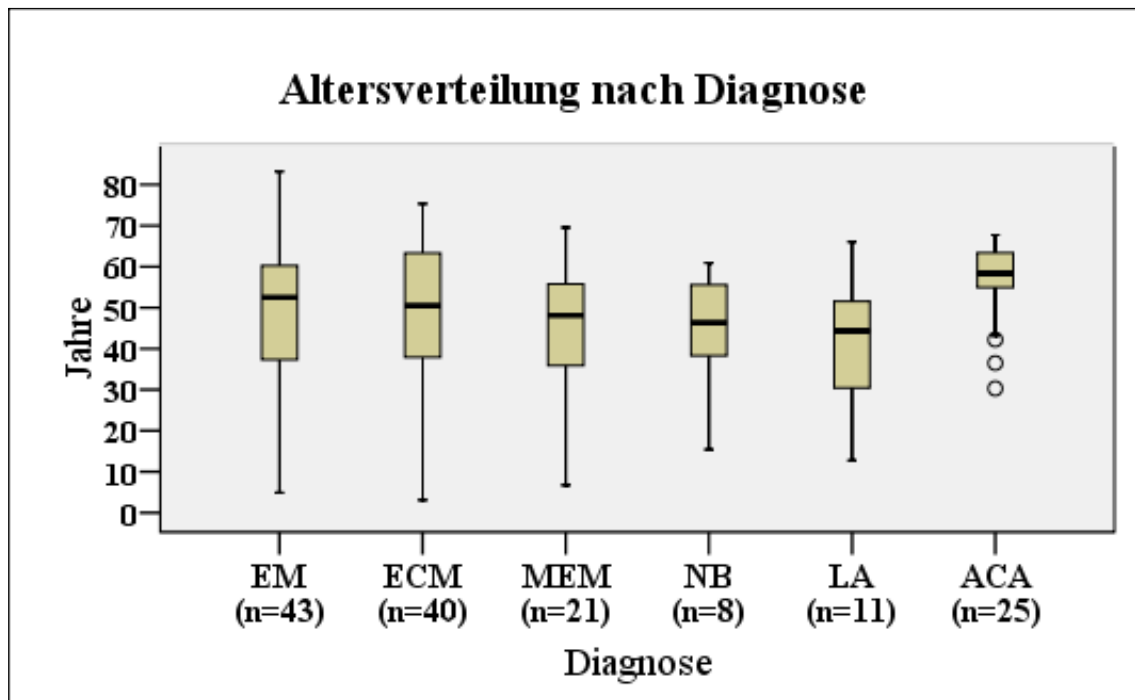


Abbildung 4.1.4-1: Altersverteilung der Patienten nach Diagnose
 (* =Ausreißer, nicht in Box einberechnet; °=Extreme, in Box einberechnet)

Der jüngste Patient mit MEM war zum Zeitpunkt der Therapie 6 Jahre alt, der älteste 69 Jahre. Der Mittelwert des Alters betrug 41,85 Jahre, der Median 48,14 Jahre (Abbildung 4.1.4-1). Die Standardabweichung betrug 20,36 Jahre.

Bei den Patienten mit NB war der zum Zeitpunkt der Therapie jüngste Patient 15 Jahre, der älteste Patient war 60 Jahre alt. Der Mittelwert des Alters betrug 44,61 Jahre, der Median des Alters beträgt 46,36 Jahre (Abbildung 4.1.4-1). Die Standardabweichung betrug 13,56 Jahre.

Der jüngste Patient mit LA war 12 Jahre, der älteste 66 Jahre alt. Der Mittelwert des Alters beträgt 40,90 Jahre, der Median des Alters 44,36 Jahre. Die Standardabweichung betrug 16,98 Jahre. Der jüngste Patient, der wegen einer ACA therapiert wurde, war 30 Jahre, der älteste 67 Jahre alt. Der Mittelwert des Alters betrug 56,28 Jahre, der Median des Alters 58,35 Jahre (Abbildung 4.1.4-1). Die Standardabweichung betrug 9,48 Jahre.

4.1.5 Vorbehandlung unter einer Fehldiagnose

Vor der antibiotischen Therapie wurden 21 (14 %) aller 148 Patienten einer Fehlbehandlung aufgrund einer falschen Diagnosestellung zugeführt (Abbildung 4.1.5-1). Davon entfiel mit 9 (23 %) von 40 der größte prozentuale Anteil auf die Patienten mit der Diagnose eines Erythema chronicum migrans (Definition: EM mit mindestens 28 Tagen Bestand vor Therapie), wobei die zunächst gestellten Fehldiagnosen wohl Ursache für die Entwicklung eines ECM sein dürften.

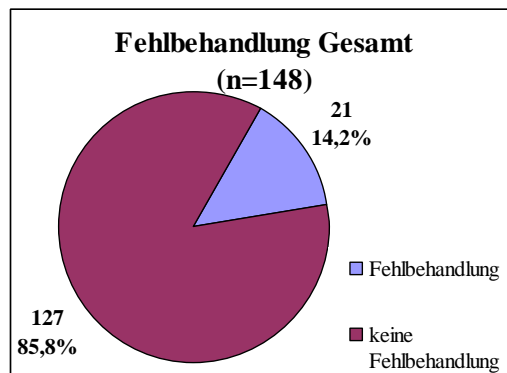


Abbildung 4.1.5-1: Fehlbehandlung durch Fehldiagnose unter 148 Patienten mit Lyme-Borreliose

Bei den 43 Patienten mit EM waren es 4 (9 %), bei den 21 mit MEM 4 (19 %), bei den 8 mit NB 1 (13 %), bei den 11 mit LA 0(0 %) und bei den 25 Patienten mit der Diagnose ACA 4 (12 %), die einer Fehlbehandlung unterzogen worden waren. Bei 13 (9 %) der 148 Patienten wurde ein Hautbefund fotografisch dokumentiert.

4.1.6 Exposition

Die Frage wie häufig sich die Patienten im Freien aufhielten und somit ein potentielles Infektionsrisiko hatten, beantworteten 4 (3 %) mit nie, 37 (25 %) mit selten und 107 (72 %) mit oft (Abbildung 4.1.6-1).

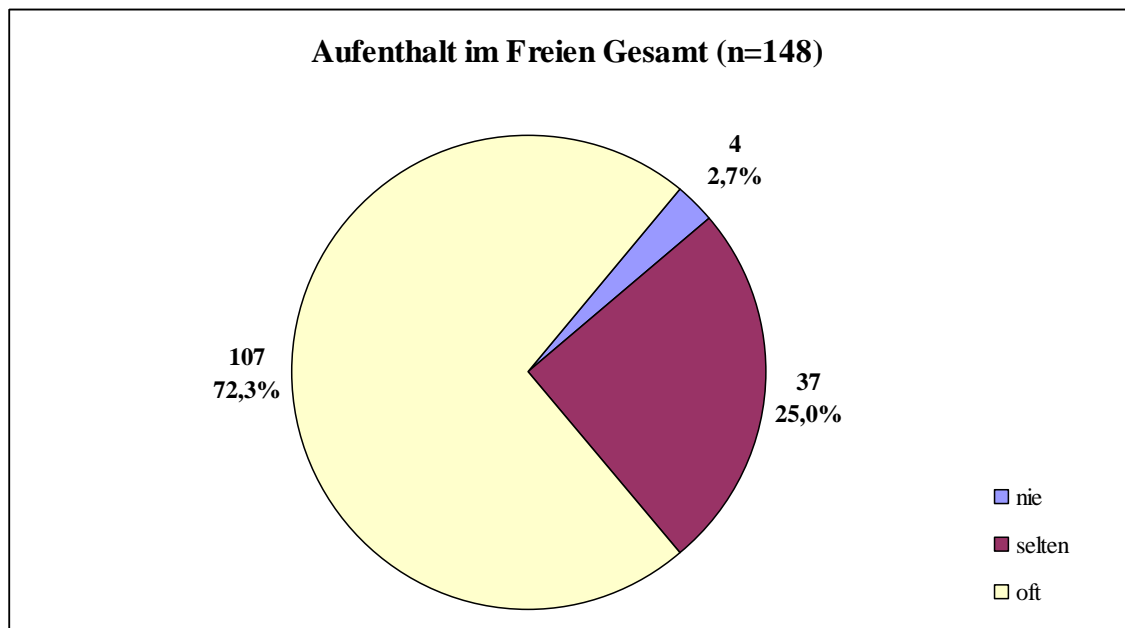


Abbildung 4.1.6-1: Exposition in freier Natur von 148 Patienten mit Lyme-Borreliose

4.1.7 Zeckenstiche

90 (61 %) von allen 148 Patienten gaben an, keine Zecke bemerkt zu haben. Unter den einzelnen Diagnosegruppen waren es beim EM: 25 von 43 (58 %), beim ECM: 19 von 40 (48 %), bei MEM: 15 von 21 (71 %), bei NB: 5 von 8 (63 %), bei LA: 11 von 11 (100 %) und bei ACA: 15 von 25 (60 %).

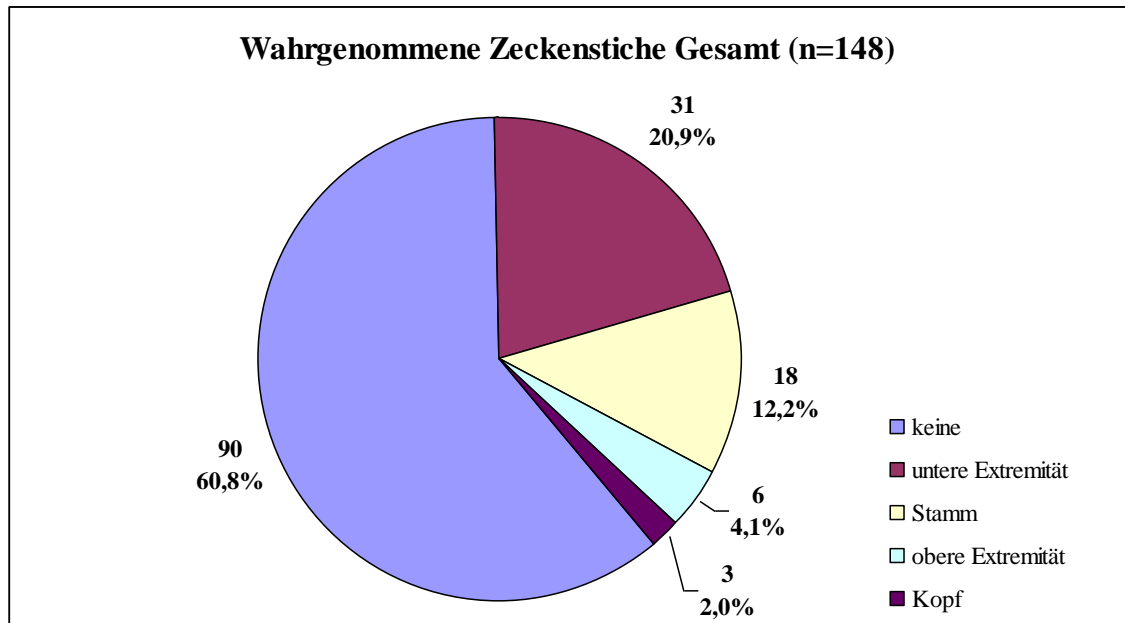


Abbildung 4.1.7-1: Wahrgenommene Zeckenstiche unter 148 Patienten mit Lyme-Borreliose

Die von den Patienten bemerkten Zecken, hatten meist die untere Extremität befallen (Abbildung 4.1.7-1). Dies war bei 31 (21 %) von 148 gesamt, 9 (20 %) von 43 EM, 12 (30 %) von 40 ECM, 3 (14 %) von 21 MEM, 3 (38 %) von 8 NB und 4 (16 %) von 25 ACA der Fall. Die zweithäufigste Lokalisation von Zeckenstichen war im Bereich des Stammes. 18 (12 %) Patienten bemerkten hier eine Zecke (Abbildung 4.1.7-1). 9 von 43 (21 %) Patienten mit EM, 5 von 40 (13 %) Patienten mit ECM, 3 von 21 (14 %) Patienten mit MEM und 5 von 25 (20 %) der Patienten mit ACA. Von den Patienten mit NB und LA bemerkte keiner eine Zecke am Stamm. An der oberen Extremität war in 6 (4 %) von 148 Erkrankungsfällen eine Zecke festgestellt worden (Abbildung 4.1.7-1). Unter den Patienten mit EM waren es 4 von 43 (9 %), beim ECM 1 von 40 (2 %) und bei der ACA 1 von 25 (4 %). Die insgesamt 3 (2 %) Patienten, die angaben, eine Zecke im Bereich des Kopfes bemerkt zu haben, litten alle an einem ECM (3 von 40; 8 %). Die Zeitabstände zwischen dem letzten wahrgenommenen Stichereignis und dem Beginn der Therapie lagen zwischen unter 7 und bis zu ca. 2500 Tagen. Bei EM- und bei MEM-Patienten betrug die Spanne zwischen unter 7 Tagen und fast über einem Jahr (360 Tage), beim ECM von 30 bis 300 Tage, bei der NB 30–1100 Tage und bei der ACA wurden Werte zwischen 7 und 2500 Tagen angegeben.

4.1.8 Arztbesuche bis zur Diagnosestellung

Im Mittel mussten die untersuchten Patienten bis zur Diagnosestellung ca. 1,6 Ärzte aufsuchen, die Spanne reicht von 1 bis 8. Der Median liegt bei 1, die Standardabweichung um 1,09.

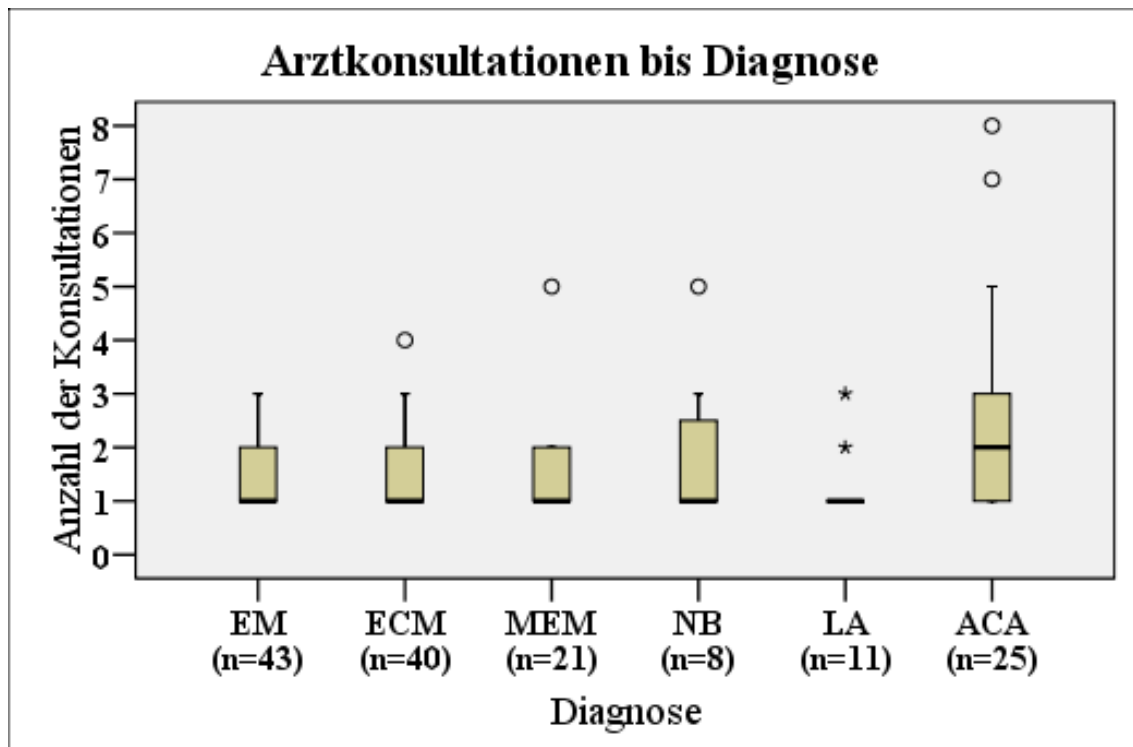


Abbildung 4.1.8-1: Arztkonsultationen bis zur Diagnose Lyme-Borreliose (n=148)
 (* =Ausreißer, nicht in Box einberechnet; °=Extreme, in Box einberechnet)

Für Patienten mit EM lagen die Werte im Mittel bei 1,39 (Median 1), mit einem Minimum von 1 und einem Maximum von 3 aufgesuchten Ärzten bis zur Stellung der Diagnose Lyme-Borreliose. Die Standardabweichung lag bei 0,57 (Abbildung 4.1.8-2). Nach durchschnittlich 1,5 Arztbesuchen (Median 1) wurde die Diagnose ECM gestellt, die Standardabweichung betrug 0,71. Die Spanne reichte von 1 bis maximal 4 (Abbildung 4.1.8-2). Fünf Ärzte musste der MEM-Patient mit den meisten Arztkonsultationen hinzuziehen, bis seine Erkrankung korrekt diagnostiziert wurde. Im Durchschnitt sind es beim MEM jedoch ca. 1,62 (Median 1), die Standardabweichung ist gleich 0,89 (Abbildung 4.1.8-2). Bei Patienten die an einer NB litten, lag die Anzahl der konsultierten Ärzte bei 1,88 im Mittel (Median 1), das Maximum betrug 5, bei einer

Standardabweichung von etwa 1,36 (Abbildung 4.1.8-2). Die LA konnte im Mittel vom 1,27ten Arzt diagnostiziert werden (Median 1), maximal benötigte ein Patient 3 verschiedene Arztbesuche. Die Standardabweichung lag hier bei 0,62 (Abbildung 4.1.8-2). Bei der ACA besuchten die Patienten bis zu 8 Ärzte, bevor die Diagnose Lyme-Borreliose gestellt wurde (Abbildung 4.1.8-2). Das Mittel lag bei 2,36 (Median 2), die Standardabweichung um 1,85.

4.1.9 Diagnose nach Fachrichtung

Bei 73 (49 %) Patienten wurde die Diagnose an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Technischen Universität München gestellt. Bei 36 (24 %) der Patienten waren niedergelassene Dermatologen, bei 26 (16 %) Patienten der jeweilige Hausarzt und bei 13 (9 %) waren sonstige Fachrichtungen, vor allem Neurologen und Orthopäden, für die Erstdiagnose verantwortlich (Abbildung 4.1.9-1).

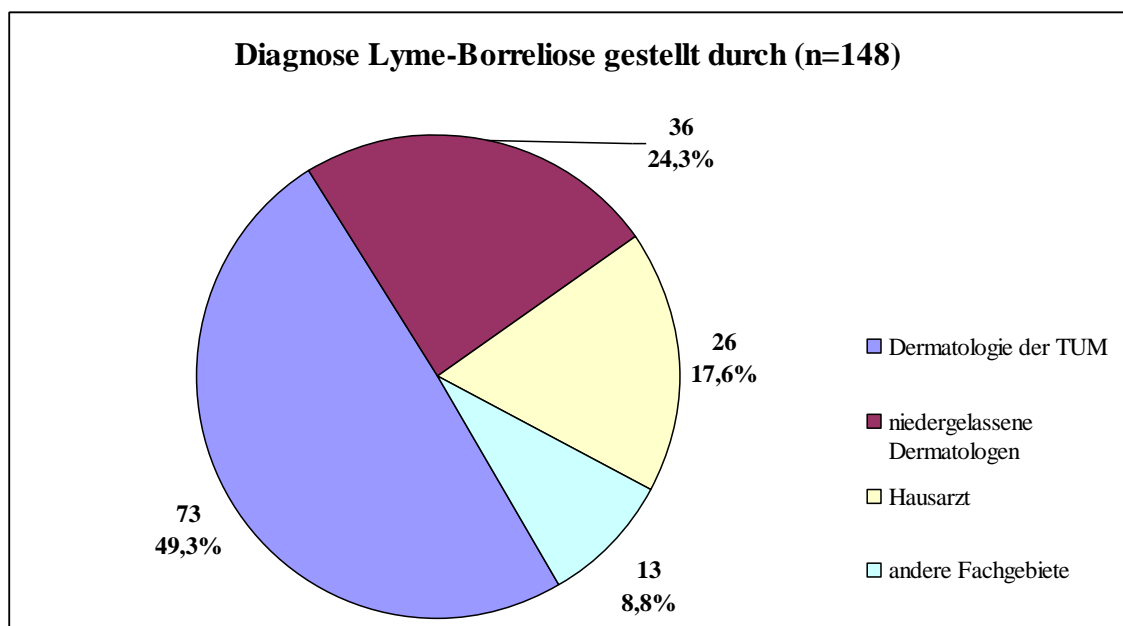


Abbildung 4.1.9-1: Anteil der medizinischen Fachrichtungen an 148 gestellten Lyme-Borreliose Erstdiagnosen

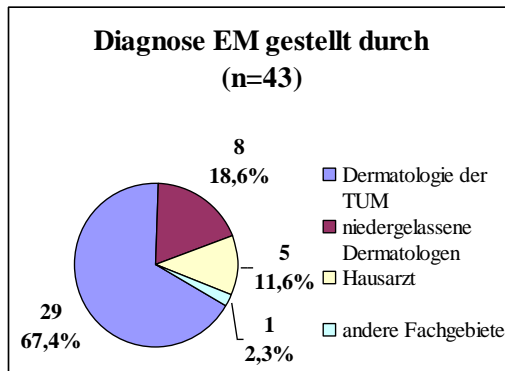


Abbildung 4.1.9-2: Anteil der Fachrichtungen an 43 EM Erstdiagnosen

Die Diagnose EM wurde für 29 (67 %) Patienten in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Technischen Universität München, für 8 (19 %) bei niedergelassenen Dermatologen und für 5 Patienten beim Hausarzt gestellt. Bei einem (2 %) Patienten wurde die Erstdiagnose durch andere Fachärzte gestellt (Abbildung 4.1.9-2).

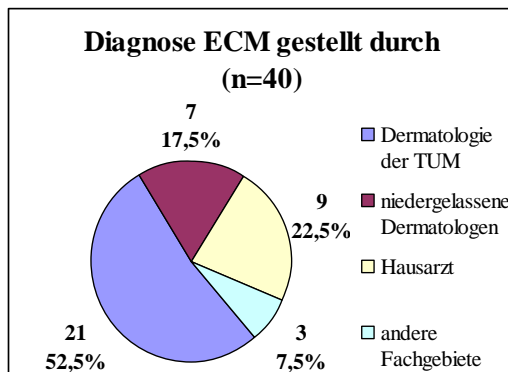


Abbildung 4.1.9-3: Anteil der Fachrichtungen an 40 ECM Erstdiagnosen

Bei ECM war die Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Technischen Universität München für 21 (53 %), niedergelassene Dermatologen für 9 (23 %), Hausärzte für 7 (18 %) und sonstige Fachärzte für 3 (8 %) Diagnosen verantwortlich (Abbildung 4.1.9-3).

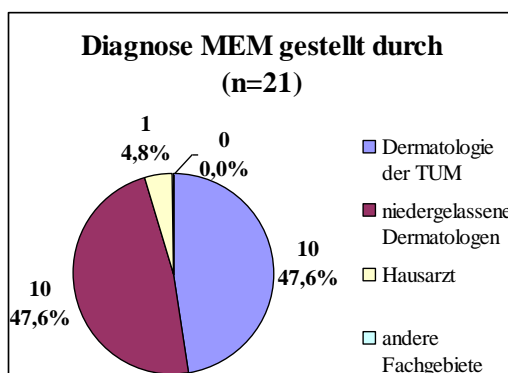


Abbildung 4.1.9-4: Anteil der Fachrichtungen an 21 MEM Erstdiagnosen

Die kutane Manifestation der disseminierten Frühinfektion, das MEM, wurde in je 10 (48 %) Fällen von den Dermatologen der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Technischen Universität München und ihren niedergelassenen Kollegen richtig erkannt. Die Diagnose eines (5 %) MEM wurde durch einen Hausarzt gestellt (Abbildung 4.1.9-4).

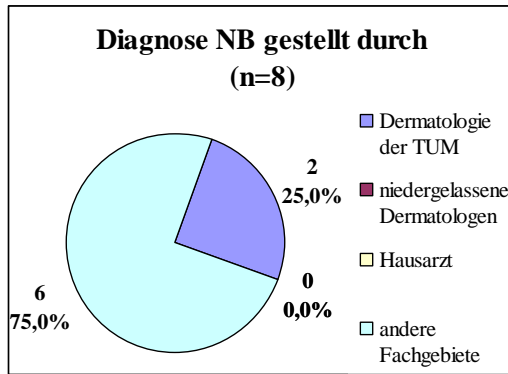


Abbildung 4.1.9-5: Anteil der Fachrichtungen an 8 NB Erstdiagnosen

Bei NB und LA, den extrakutanen Manifestationen der Lyme-Borreliose, war die Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der TU München immerhin in 4 (36 %) von 11 LA und 2 (25 %) von 8 NB Fällen für die Diagnose verantwortlich (Abbildung 4.1.9-5).

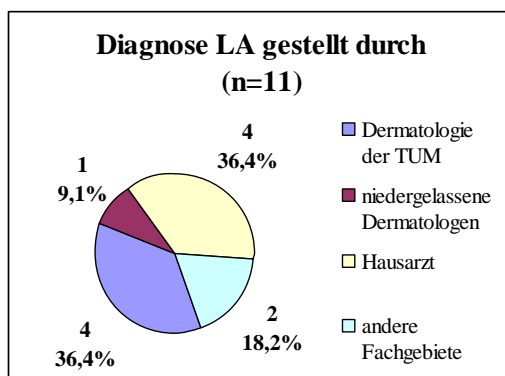


Abbildung 4.1.9-6: Anteil der Fachrichtungen an 11 LA Erstdiagnosen

Eine (9 %) LA wurde durch einen niedergelassenen Dermatologen, 4 (36 %) durch Hautärzte diagnostiziert. Die übrigen 2 (18,18 %) LA sowie die 6 weiteren NB wurden von Ärzten anderer Fachrichtungen als Lyme-Borreliose erkannt (Abbildung 4.1.9-6)

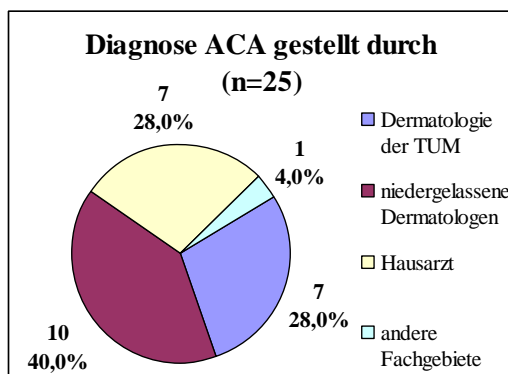


Abbildung 4.1.9-7: Anteil der Fachrichtungen an 25 ACA Erstdiagnosen

Die kutane Spätinfektion der chronischen Lyme-Borreliose wurde in 7 (28 %) Fällen durch die Dermatologen der Klinik für Dermatologie der Technischen Universität München, in 7 Fällen (28 %) von Hausärzten, in 10 (40 %) Fällen durch niedergelassene Dermatologen und in einem Fall durch einen Arzt einer anderen Fachrichtung als ACA erkannt (Abbildung 4.1.9-7).

4.1.10 Antibiotische Therapie

In den meisten Fällen folgte auf die gesicherte Diagnose Lyme-Borreliose eine prompte antibiotische Therapie, der Median lag für alle Diagnosegruppen bei unter einer Woche. In Einzelfällen verging bis zur tatsächlichen Antibiose aber bis zu 21 Tage (EM), 45 Tage (ECM), 14 Tage (MEM) und 700 Tage (ACA). Alle Patienten mit NB oder LA wurden innerhalb einer Woche nach Stellung der Diagnose antibiotisch behandelt.

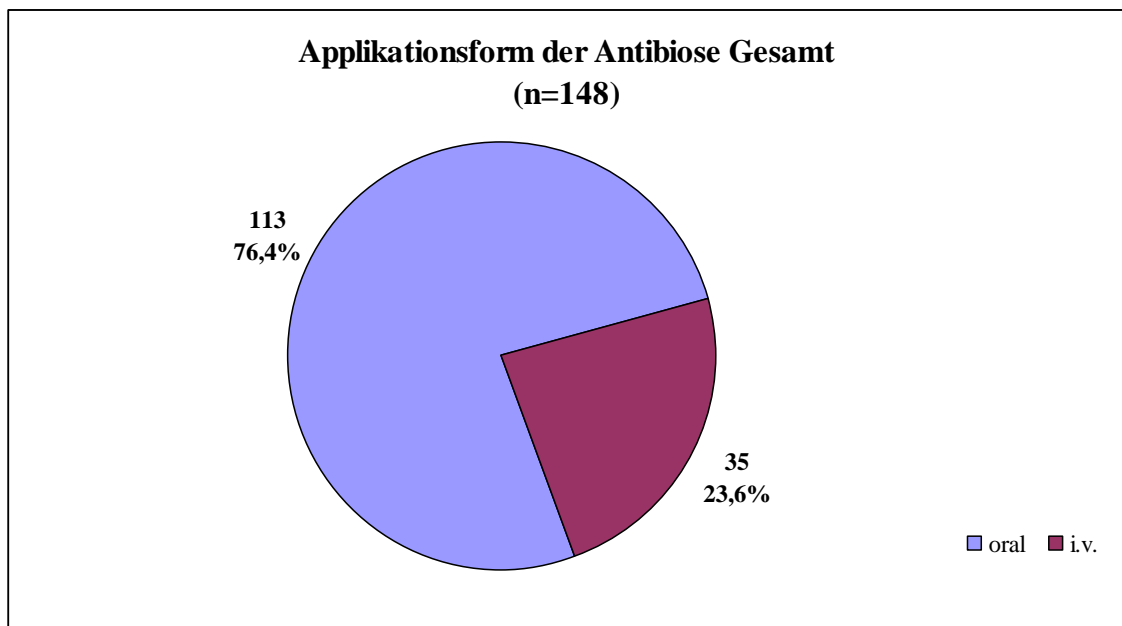


Abbildung 4.1.10-1: Applikationsform der Antibiose bei 148 Patienten mit Lyme-Borreliose

113 (76 %) aller 148 Patienten wurden mittels oraler Antibiose, 35 (24 %) intravenös therapiert (Abbildung 4.1.10-1). Bei den Frühinfektionen war der Anteil der oralen Antibiose mit 40 von 43 (93 %) beim EM, mit 33 von 40 (83 %) beim ECM und mit 17 von 21 (81 %) bei MEM recht hoch. Eine intravenöse Therapie fand hier nur in 3 (7 %) Fällen mit EM, in 7 (18 %) mit ECM und in 4 (19 %) Fällen mit MEM statt (Abbildungen 4.1.10-2 bis 4.1.10-4).

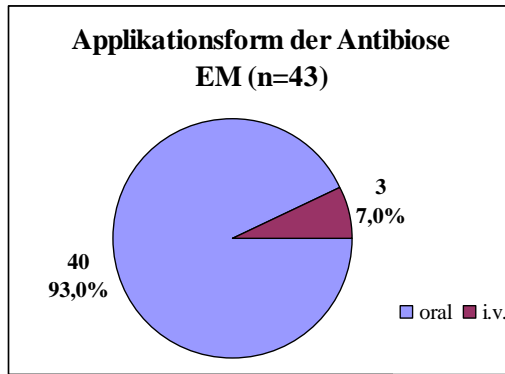


Abbildung 4.1.10-2: Applikationsform der Antibiose bei 43 Patienten mit EM

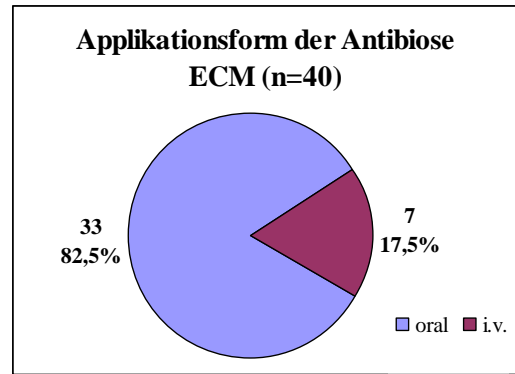


Abbildung 4.1.10-3: Applikationsform der Antibiose bei 40 Patienten mit ECM

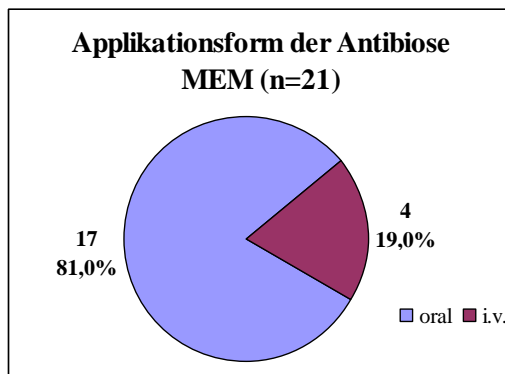


Abbildung 4.1.10-4: Applikationsform der Antibiose bei 21 Patienten mit MEM

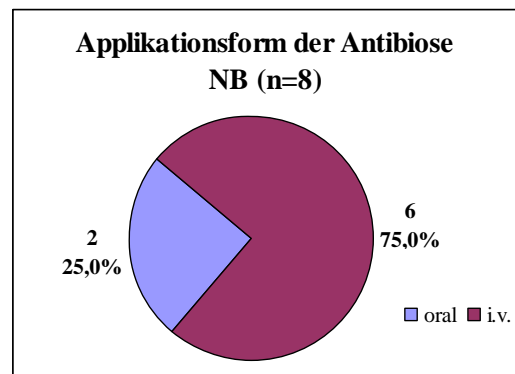


Abbildung 4.1.10-5: Applikationsform der Antibiose bei 8 Patienten mit NB

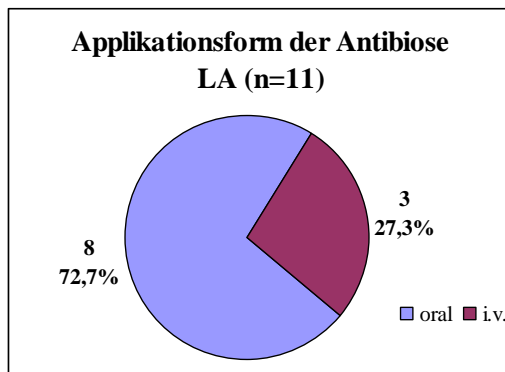


Abbildung 4.1.10-6: Applikationsform der Antibiose bei 11 Patienten mit LA

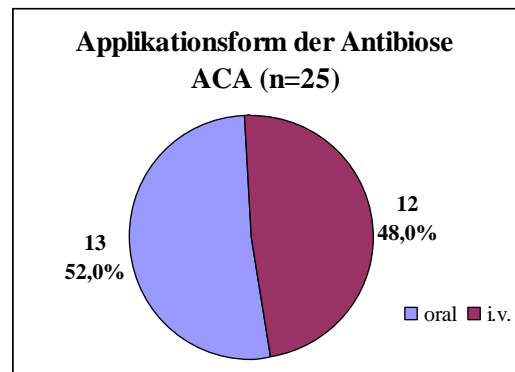


Abbildung 4.1.10-7: Applikationsform der Antibiose bei 25 Patienten mit ACA

Bei der Behandlung der NB wurde nur in 2 (25 %) von 8 Fällen auf eine orale Therapie zurückgegriffen, 6 (75 %) Patienten wurden i.v. behandelt. Bei den anderen Manifestationen im Spätstadium spielte die orale Antibiose eine größere Rolle. Mit 8 (73 %) oral und 3 (27 %) i.v. behandelten Patienten wurde die LA meist per os therapiert. Bei der Behandlung der ACA hielten sich die verschiedenen Arten der

Darreichung mit 13 (52 %) oral und 12 (48 %) i.v. therapierten Patienten ungefähr die Waage (Abbildungen 4.1.10-5 bis Abbildung 4.1.10-7).

Der am häufigsten eingesetzte Wirkstoff war in 88 von 148 Fällen das oral applizierte Doxycyclin (59 %), gefolgt von i.v. verabreichten Ceftriaxon (29 von 148 (20 %)) und dem oral dargereichten Cefuroxim (15 von 148 (10 %)). Amoxicillin (5 von 148 (3 %)) und andere Präparate, wie Penicillin, Minocyclin und Erythromycin, spielten mit 11 von 148 (7 %) eine untergeordnete Rolle (Abbildung 4.1.10-8). Das EM wurde bei 32 von 43 (74 %) Patienten, das ECM bei 27 von 40 (68 %) Patienten mit Doxycyclin therapiert. Beim MEM hielten sich Doxycyclin und Cefuroxim mit je 8 von 21 Patienten (38 %) die Waage, gefolgt von der intravenösen Behandlung mit Ceftriaxon (Abbildungen 4.1.10-9 bis 4.1.10-11). Je einer von 8 (13 %) Fällen mit NB wurde oral mit Doxycyclin bzw. Cefuroxim therapiert, die übrigen 6 i.v. mit Ceftriaxon (Abbildung 4.1.10-12). Bei LA wurde Doxycyclin am häufigsten, in 8 (73 %) von 11 Fällen, eingesetzt. In 3 (27 %) Fällen kam Ceftriaxon zum Einsatz (Abbildung 4.1.10-13). Die ACA wurde zu gleichen Teilen, bei je 12 (48 %) von 25 Patienten, mit Doxycyclin bzw. Ceftriaxon behandelt (Abbildung 4.1.10-14).

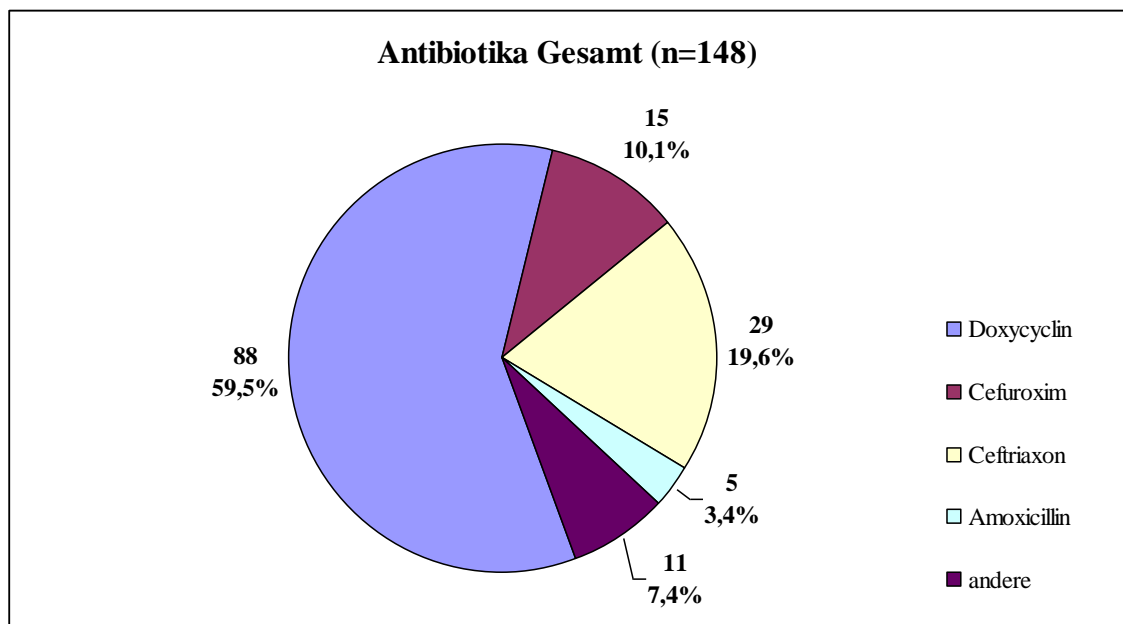


Abbildung 4.1.10-8: Antibiotika zur Therapie von 148 Patienten mit Lyme-Borreliose

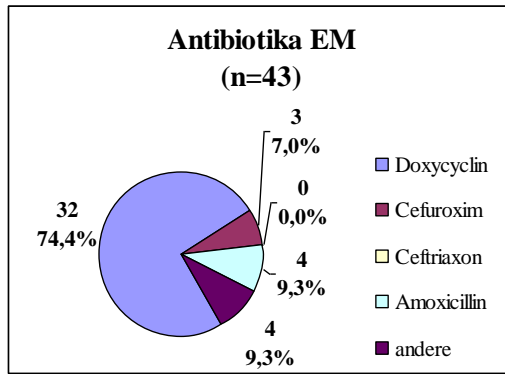


Abbildung 4.1.10-9: Antibiotika zur Therapie von 43 Patienten mit EM

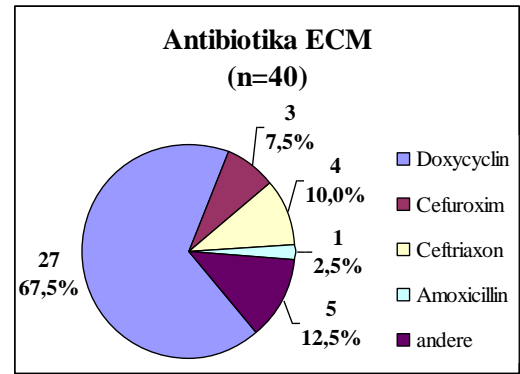


Abbildung 4.1.10-10: Antibiotika zur Therapie von 40 Patienten mit ECM

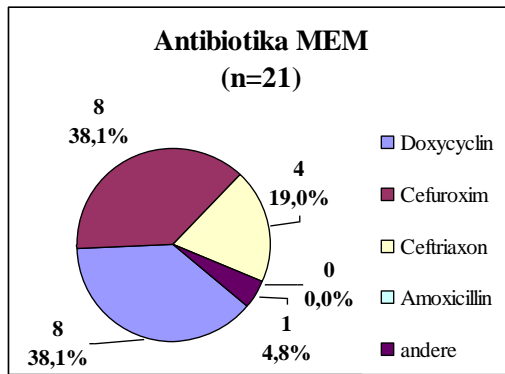


Abbildung 4.1.10-11: Antibiotika zur Therapie von 21 Patienten mit MEM

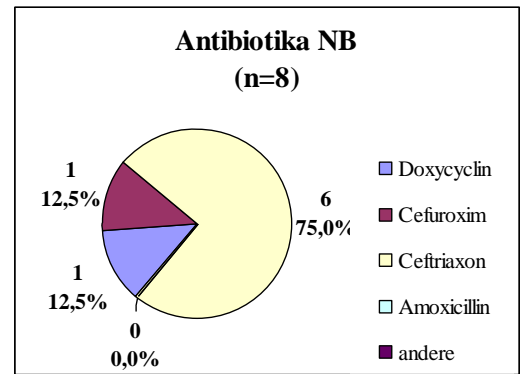


Abbildung 4.1.10-12: Antibiotika zur Therapie von 8 Patienten mit NB

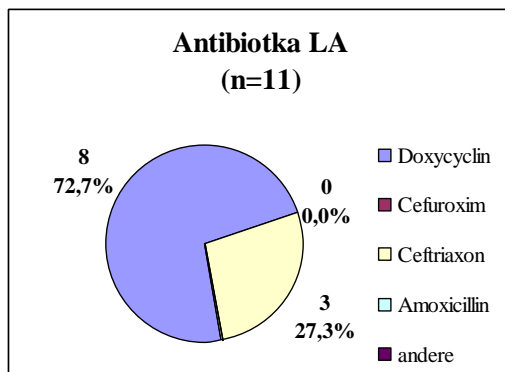


Abbildung 4.1.10-13: Antibiotika zur Therapie von 11 Patienten mit LA

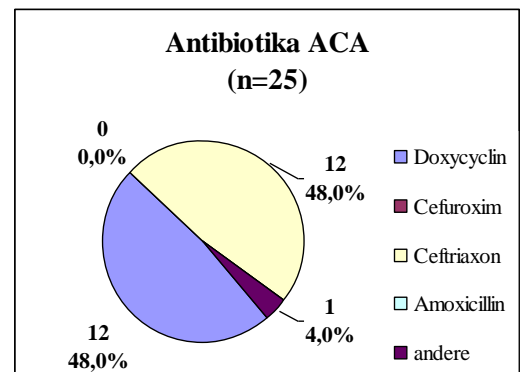


Abbildung 4.1.10-14: Antibiotika zur Therapie von 25 Patienten mit ACA

Die Behandlung mit antibiotisch wirksamen Substanzen wurde im Mittel über 18,89 Tage (Median 21 Tage) fortgeführt, die Behandlungsdauer lag zwischen 5 und 28 Tagen.

4.2 Klinische Ergebnisse

4.2.1 Subjektive Symptome im Bereich der Hautveränderung

Außer bei den Patienten mit dermatologischen Manifestationen, zeigten sich auch bei zwei (25 %) von 8 NB-Patienten ein auffälliger, ECM-artiger Hautbefund. Von damit 131 Patienten mit borreliosespezifischen Effloreszenzen klagten mit 38 (29 %) knapp ein Drittel über Symptome im Bereich der Hautveränderung: 19 (15 %) klagten über Pruritus, 14 über schmerzhaft empfindungen und 5 über Missempfindungen wie Kribbel- oder Taubheitsgefühle. Die restlichen 93 Patienten (71 %) hatten Hautbefunde ohne subjektive Symptome (Abbildung 4.2.1-1).

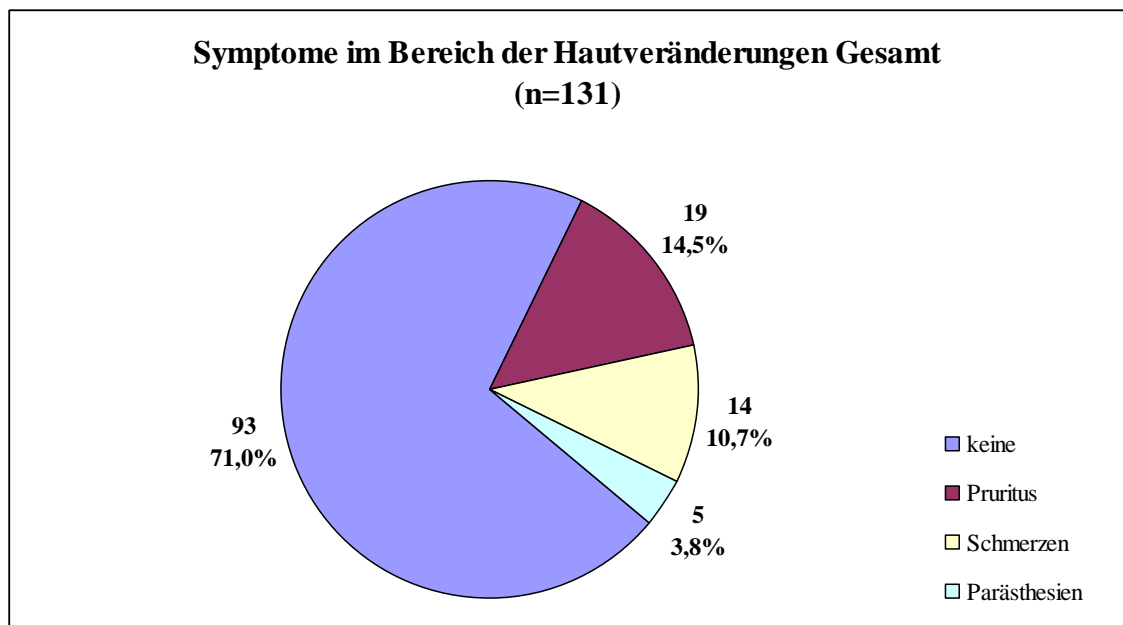


Abbildung 4.2.1-1: Symptome im Bereich der Hautveränderungen nach Angaben von insgesamt 131 Patienten mit EM, ECM, MEM, NB oder ACA.

Über Symptome im Bereich des EM berichteten 10 (23 %) von 43 Patienten, 6 (14 %) litten unter Pruritus, 3 (7 %) unter Schmerzen und ein Patient (2 %) über Parästhesien. 33 (77 %) der untersuchten EM-Patienten gaben an, keinerlei Symptome im Bereich der Hautveränderung verspürt zu haben (Abbildung 4.2.1-2).

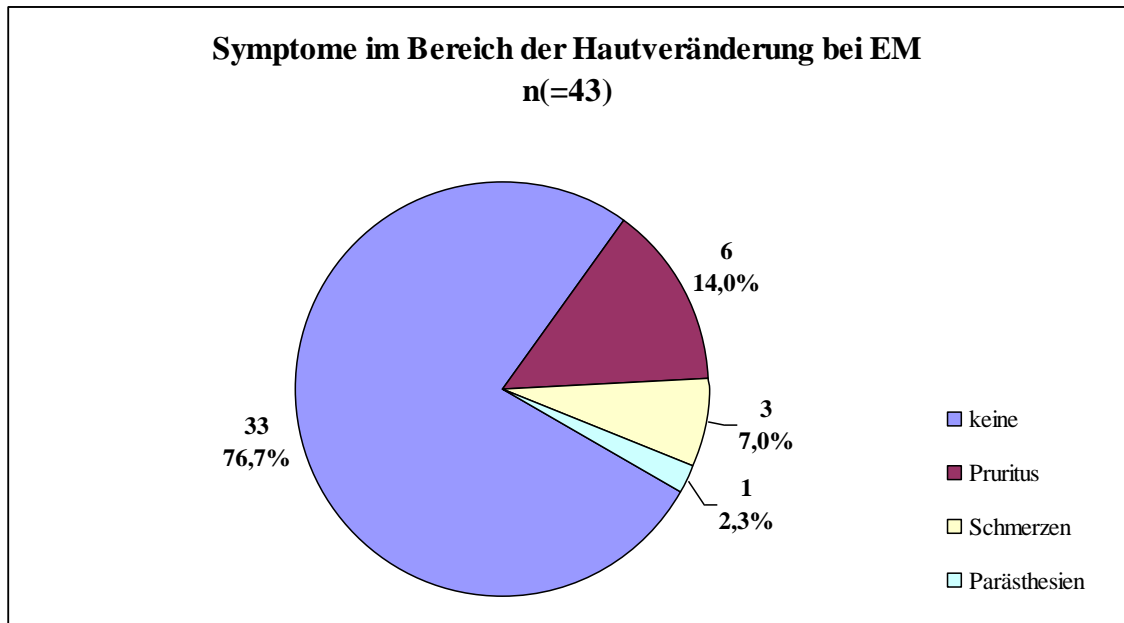


Abbildung 4.2.1-2: Symptome im Bereich des Erythema migrans (n=43)

Beim ECM ist der Anteil der symptomlosen Befunde mit 29 (73 %) von 40 etwas geringer. Hier berichteten 11 Patienten (28 %) über Symptome: 9 (23 %) über Pruritus und 2 (5 %) über Schmerzen (Abbildung 4.2.1-3).

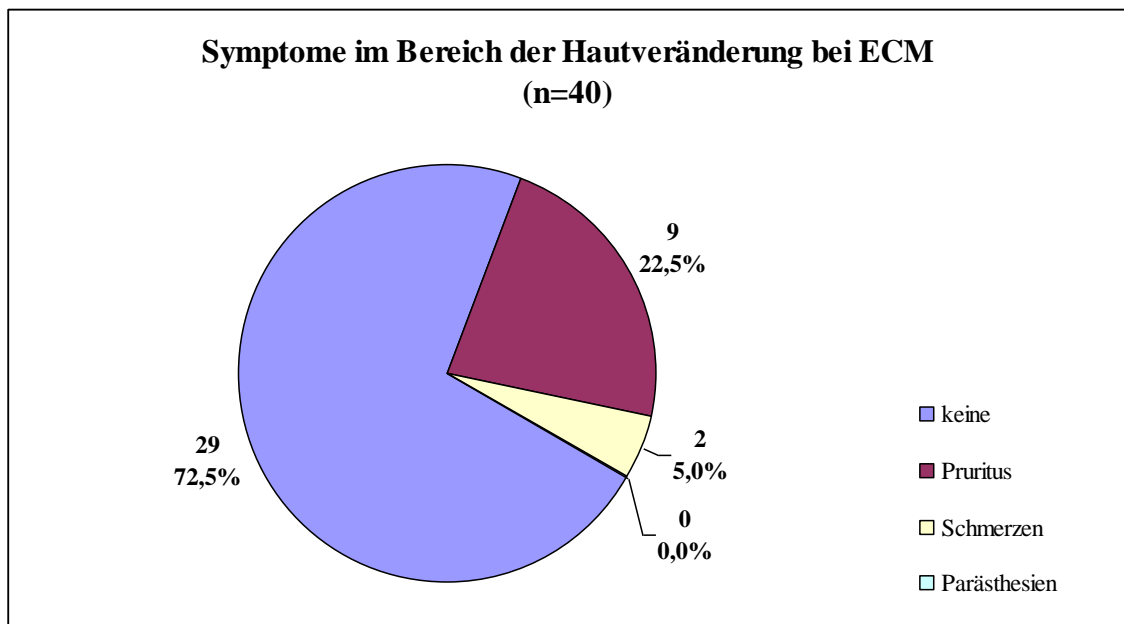


Abbildung 4.2.1-3: Symptome im Bereich des Erythema chronicum migrans (n=40)

Unter den Fällen von multiplen Erythemata migrantia waren 17 (81 %) reizlos, 2 (10 %) schmerzhaft, je 1 (5 %) juckend und 1 (5 %) mit Missempfindungen verbunden (Abbildung 4.2.1-4).

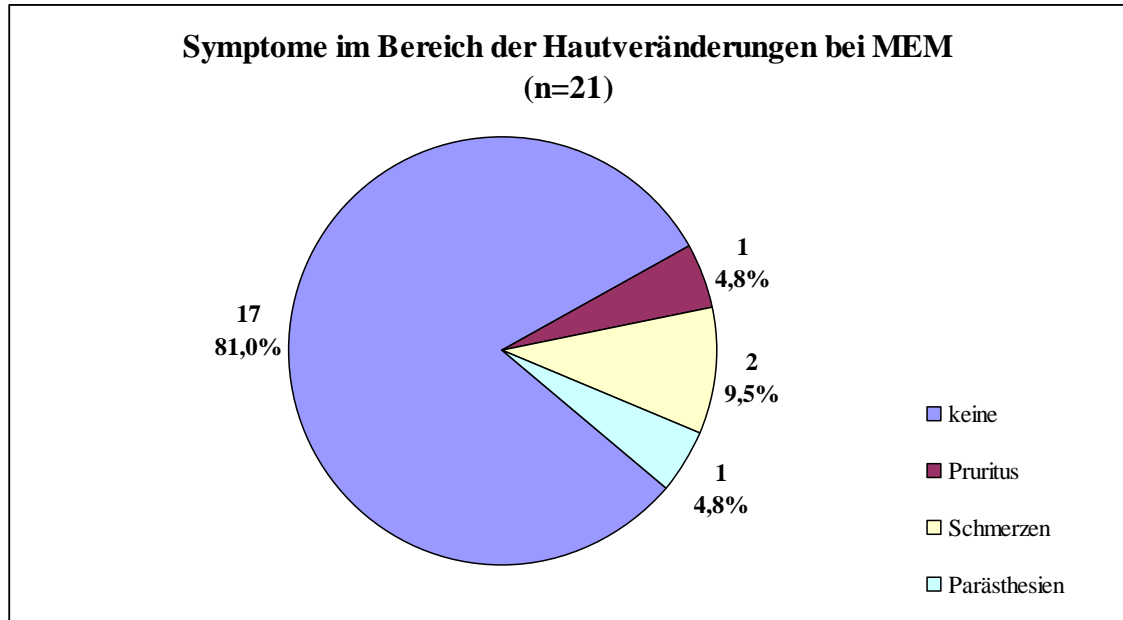


Abbildung 4.2.1-4: Symptome im Bereich von multiplen Erythemata migrantia (n=21)

Von den 2 (25 %) der Patienten mit NB, bei denen eine Hautveränderung festgestellt worden war, berichtete einer (13 %) über Schmerzen und einer (13 %) über Parästhesien. Unter den 25 Fällen von ACA waren 14 (56 %) symptomlos, 3 (12 %) mit Pruritus, 6 (24 %) mit Schmerzen und 2 (8 %) mit Parästhesien verbunden (Abbildung 4.2.1-5).

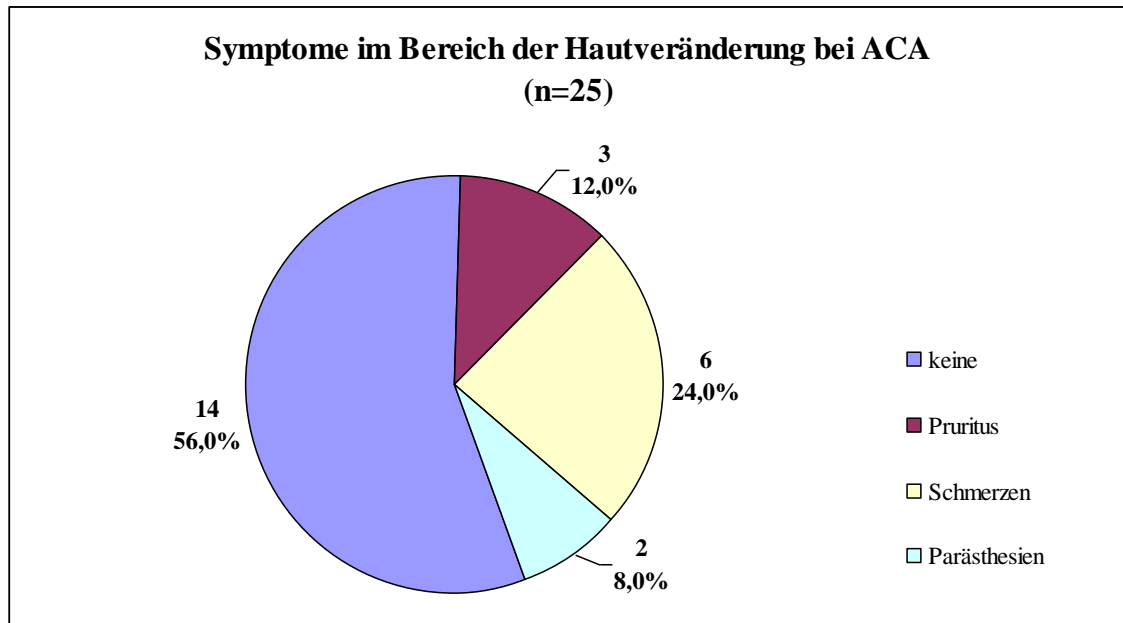


Abbildung 4.2.1-5: Symptome im Bereich der Acrodermatitis chronica atrophicans (n=25)

Befragte man die Betroffenen, wie stark sie sich durch diesen Hautbefund auf einer visuellen Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (sehr starke Beeinträchtigung) insgesamt beeinträchtigt fühlten, so ergaben sich Werte über die komplette Spanne, wobei der Mittelwert 3,54, der Median 3 und die Standardabweichung 2,74 betrug. Aufgeschlüsselt nach Diagnosegruppen zeigte sich, dass beim EM die Werte zwischen 0 und 8, der Mittelwert um 2,21, der Median bei 2 und die SD bei 2,01 lagen. Betrachtet man die Werte für das ECM, ergab sich eine Spanne von 0 bis 10, ein Mittelwert von 3,1, ein Median von 2 und eine SD von 2,64. Bei Werten von 1 bis 10, einem Mittelwert von 4,47, einem Median von 3 und einer SD von 2,75, wie sie für die MEM-Patienten vorlagen, wird deutlich, dass sich auch Patienten ohne Symptome im Bereich der HV durch diese beeinträchtigt fühlten. Bei der ACA reichen die angegebenen Zahlenwerte von 1 bis 10, der Mittelwert lag bei 5,6, der Median bei 6 und die SD bei 2,51. Die beiden NB-Patienten mit vorangegangener Hautveränderung gaben an, die Beeinträchtigung im Bereich der HV habe bei einer Stärke von 5 bzw. 6 gelegen.

4.2.2 Lokalisation der Hautveränderung

Bei 78 (59,54 %) der insgesamt 131 Patienten mit Erythemata bzw. ACA fand sich der Hautbefund an der unteren Extremität, bei 22 (17 %) am Stamm, bei 15 (11 %) an der oberen Extremität, bei 5 (4 %) im Kopf-Halsbereich und bei 11 (8 %) fanden sich Erythemata am gesamten Integument (Abbildung 4.2.2-1).

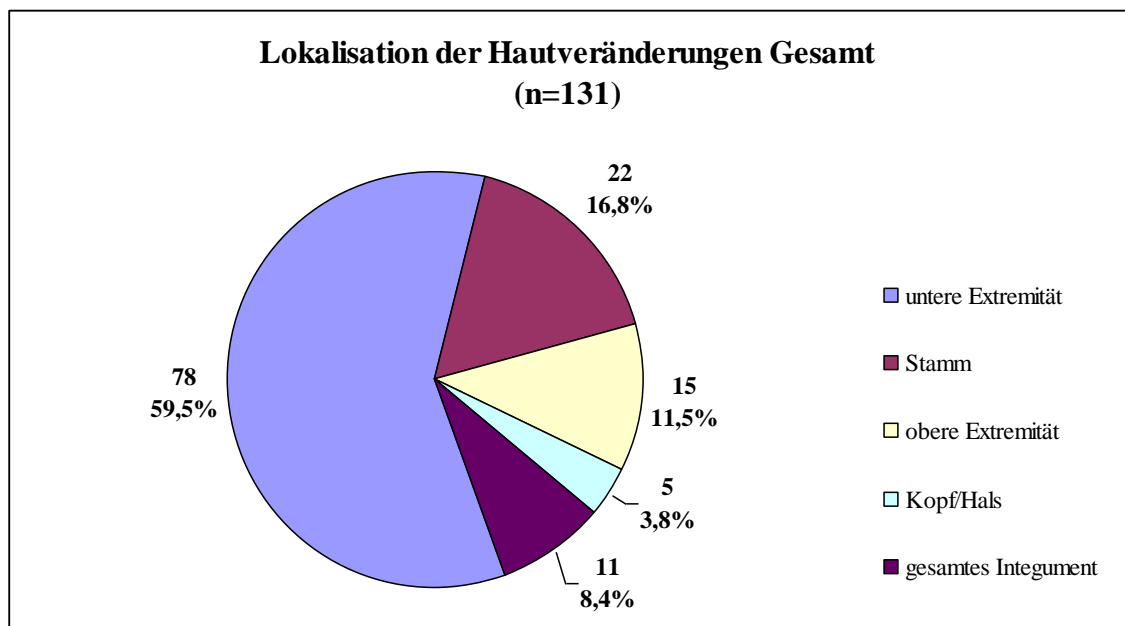


Abbildung 4.2.2-1: Lokalisation der Hautveränderungen bei insgesamt 131 Patienten mit EM, ECM, MEM, NB oder ACA

Die als EM eingestufteten Befunde fanden sich in 26 (60 %) Fällen an der unteren Extremität, in 11 Fällen (26 %) am Stamm, in 5 Fällen (12 %) an der oberen Extremität und in einem (2 %) Fall im Bereich des Kopfes (Abbildung 4.2.2-2).

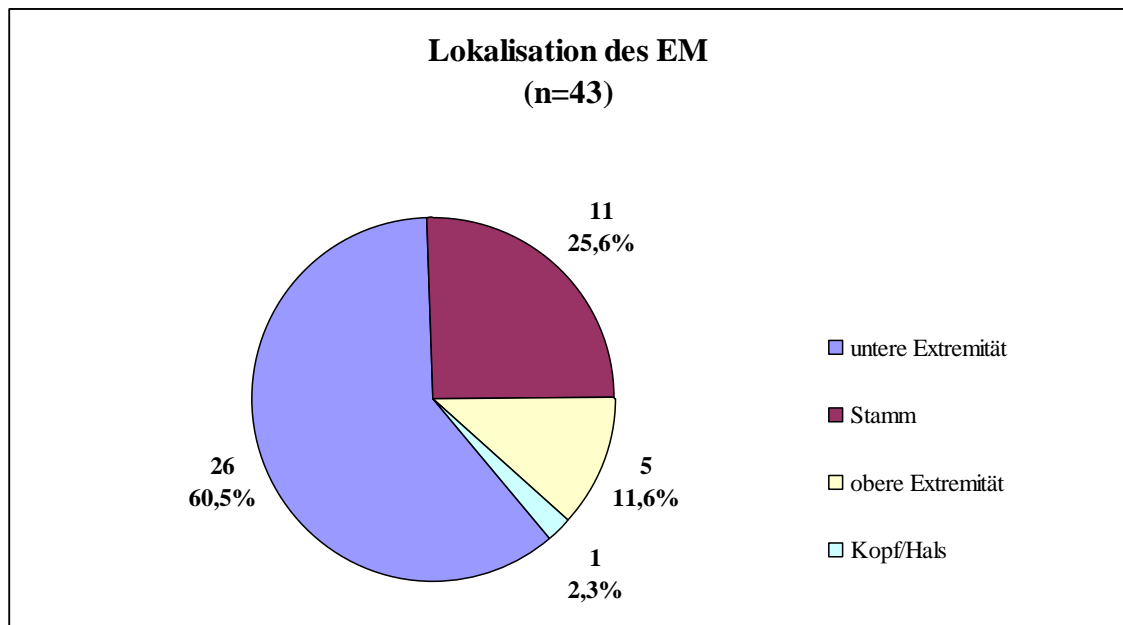


Abbildung 4.2.2-2: Lokalisation des Erythema migrans (n=43)

Vergleichbare Werte lagen mit 27 (68 %) Befunden an der unteren Extremität, 7 (18 %) am Stamm, und je 3 (8 %) an oberer Extremität bzw. am Kopf, für die Diagnose ECM vor (Abbildung 4.2.2-3).

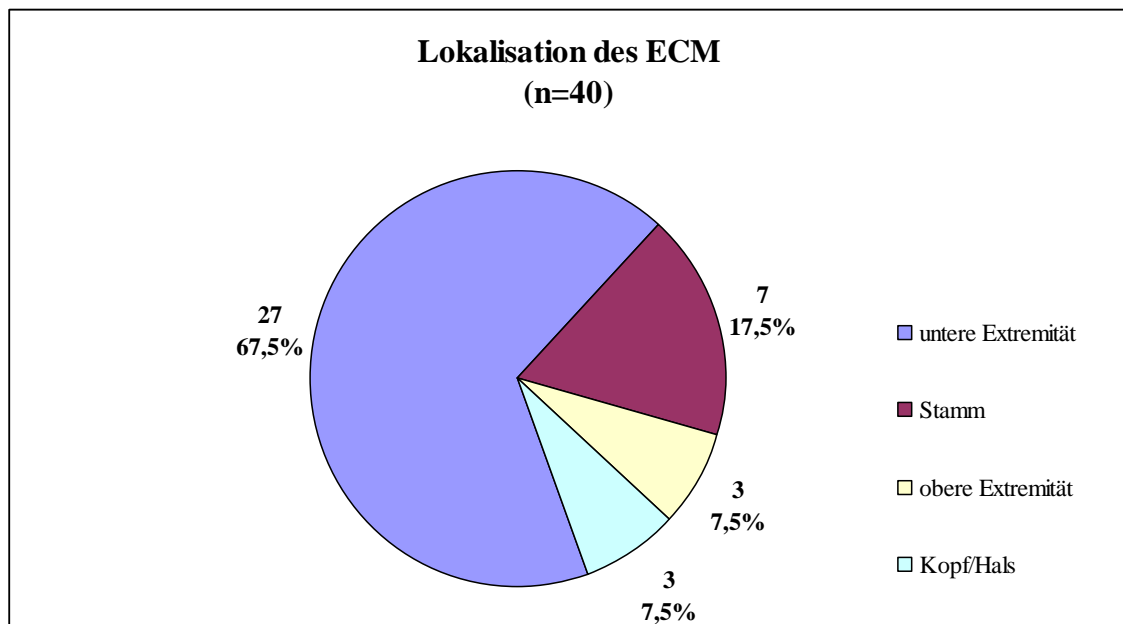


Abbildung 4.2.2-3: Lokalisation des Erythema chronicum migrans (n=40)

Multiple Erythemata migrantia fanden sich bei 11 (52 %) Patienten am gesamten Integument, bei 5 (24 %) nur an der unteren Extremität, bei 4 (19 %) nur am Stamm und

bei einem Patient fanden sich multiple erythemata migrantia nur im Kopfbereich (Abbildung 4.2.2-4).

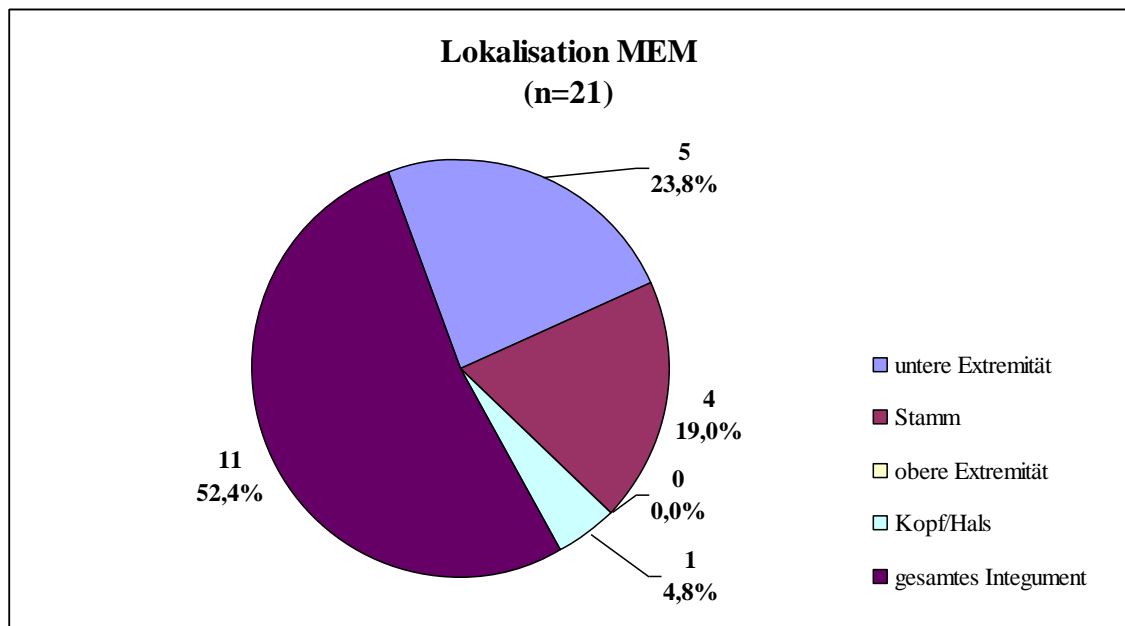


Abbildung 4.2.2-4: Lokalisation der multiplen Erythemata migrantia (n=21)

Die Fälle von ACA waren bei 17 (68 %) Patienten an der unteren, bei den restlichen 7 (28 %) an der oberen Extremität lokalisiert. In einem Fall (4 %) waren beide obere Extremitäten, sowie eine untere Extremität betroffen (Abbildung 4.2.2-5).

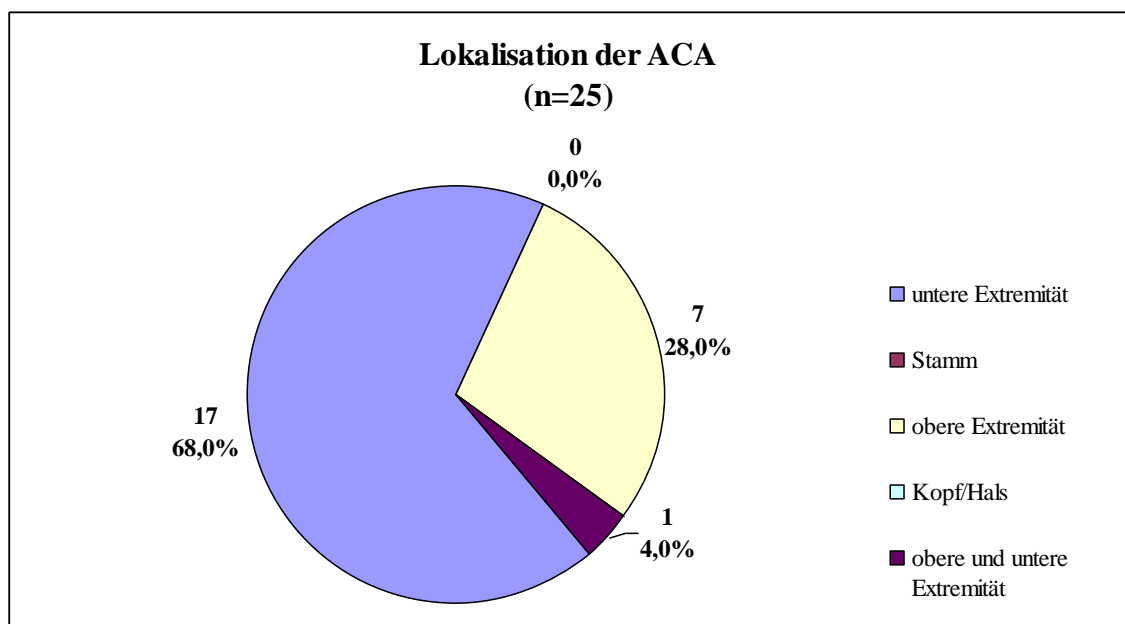


Abbildung 4.2.2-5: Lokalisation der Acrodermatitis chronica atrophicans (n=25)

Bei den Formen der Lyme-Borreliose im ersten Stadium, der lokalisierten Frühinfektion, war pro Patient je eine Effloreszenz zu beobachten. Bei den MEM schwankte die Anzahl gezählter Erythemata zwischen 2 und 20. Der Mittelwert lag bei 6,71, der Meridian bei 4, die Standardabweichung betrug 6,26.

20 (80 %) der ACAs waren auf eine Extremität beschränkt, in 4 Fällen (16 %) waren beide Beine betroffen, und bei einem Patienten (4 %) fanden sich insgesamt 3 befallene Extremitäten.

4.2.3 Zeit vom Auftreten der Hautveränderung bis zur Antibiose

Die Zeitspanne zwischen dem erstem Auftreten der Hautveränderung und dem Beginn der antibiotischen Therapie reichte nach Angaben der Patienten von 1 bis 2500 Tage. Beim EM reichte die Spanne von 3 bis 28 Tage. Beim ECM reichte sie von 28 bis zu 180 Tagen, beim MEM beträgt sie 1 bis 90 Tage. Die ACA wurde frühestens 400, spätestens 2500 Tage nach ihrem Auftreten antibiotisch therapiert. Die beiden Patienten mit NB, die Erytheme bemerkten, wurden 35 bzw. 1100 Tage nach deren Erscheinen therapiert.

4.2.4 Größe der Hautveränderung

Die Größenunterschiede der festgestellten Hautveränderungen waren mit 5 bis über 80 cm beträchtlich. Im ersten Stadium reichten sie von 5 bis zu 60 cm fürs EM und von 5 bis 50 cm Durchmesser fürs ECM. Die kleinste Effloreszenz unter den MEM war 5, die größte ca. 70 cm groß. Die untersuchten Patienten mit ACA zeigten Hautbefunde, die sich bis über eine gesamte, in einem Fall auch über beide untere Extremitäten ausdehnten.

4.2.5 Zeitpunkt der Remission der Hautveränderungen

Bei 97 (74 %) der 131 Patienten heilte die Hautveränderung noch unter Therapie vollständig ab (Abbildung 4.2.5-1).

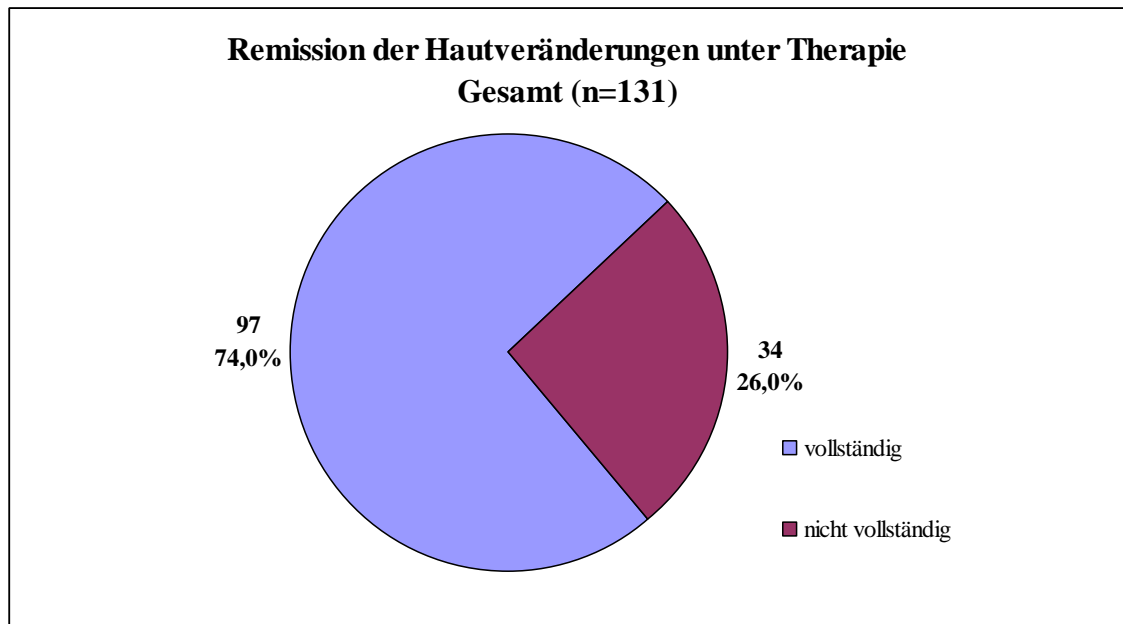


Abbildung 4.2.5-1: Remission der Hautveränderung unter antibiotischer Therapie bei insgesamt 131 Patienten mit EM, ECM, MEM, NB oder ACA

Von den klassischen EMs waren 39 (91 %) bereits zum Ende der Therapie komplett ausgeheilt (Abbildung 4.2.5–2), das letzte EM war noch bis 90 Tage nach Ende der Therapie sichtbar. Bei den ECMs zeigte sich, dass von diesen 28 (70 %) unter Therapie verschwanden (Abbildung 4.2.5–3), spätestens 150 Tage nach Therapie waren alle ECMs komplett abgeheilt.

Beim MEM dauerte dies maximal 60 Tage, 18 (86 %) der MEM-Patienten waren bereits zum Ende der Antibiose frei von Erythemen (Abbildung 4.2.5–4). Die ACA heilte in lediglich 11 Fällen (44 %) noch unter Antibiose komplett ab (Abbildung 4.2.5–5), der letzte Patient war erst 700 Tage nach Therapie ohne auffälligen Hautbefund. Die ECM-artigen Hautbefunde der NB-Patienten heilten unter bzw. wenige Tage nach Therapie restlos aus.

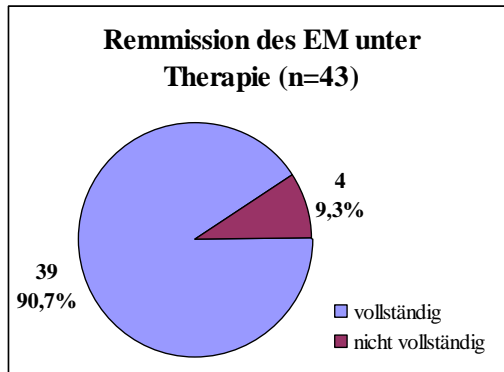


Abbildung 4.2.5-2: Remission des Erythema migrans unter antibiotischer Therapie (n=43)

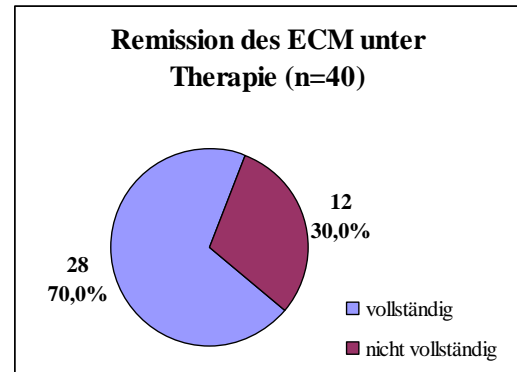


Abbildung 4.2.5-3: Remission des Erythema chronicum migrans unter antibiotischer Therapie (n=40)

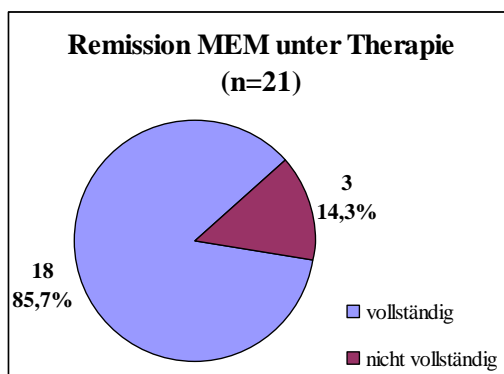


Abbildung 4.2.5-4: Remission multipler Erythemata migrantia unter antibiotischer Therapie (n=21)

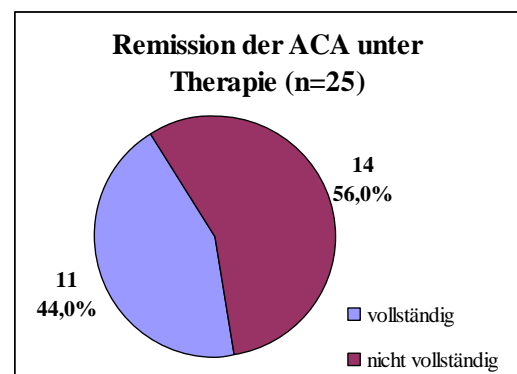


Abbildung 4.2.5-5: Remission der Acrodermatitis chronica atrophicans unter antibiotischer Therapie (n=25)

4.2.6 Allgemeinsymptome

Bis zum Ende der Therapie berichteten 48 (32 %) aller 148 Patienten mit Lyme-Borreliose über Symptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Fieber, Kopfschmerz und Gliederschmerzen, hier unter dem Überbegriff Allgemeinsymptome zusammengefasst (Abbildung 4.2.6-1; 4.2.6-8). Beim Erythema migrans waren es 10 (23 %) Patienten, der Mittelwert lag hier bei 0,67, der Median bei 0, die SD betrug 1,32 (Abbildung 4.2.6-2; 4.2.6-8). Mit 16 (40 %) war der Anteil unter den ECM-Patienten deutlich höher, für den Mittelwert errechnete sich ein Wert von 2,15, der Median war 0 und die SD 3,12 (Abbildung 4.2.6-3; 4.2.6-8).

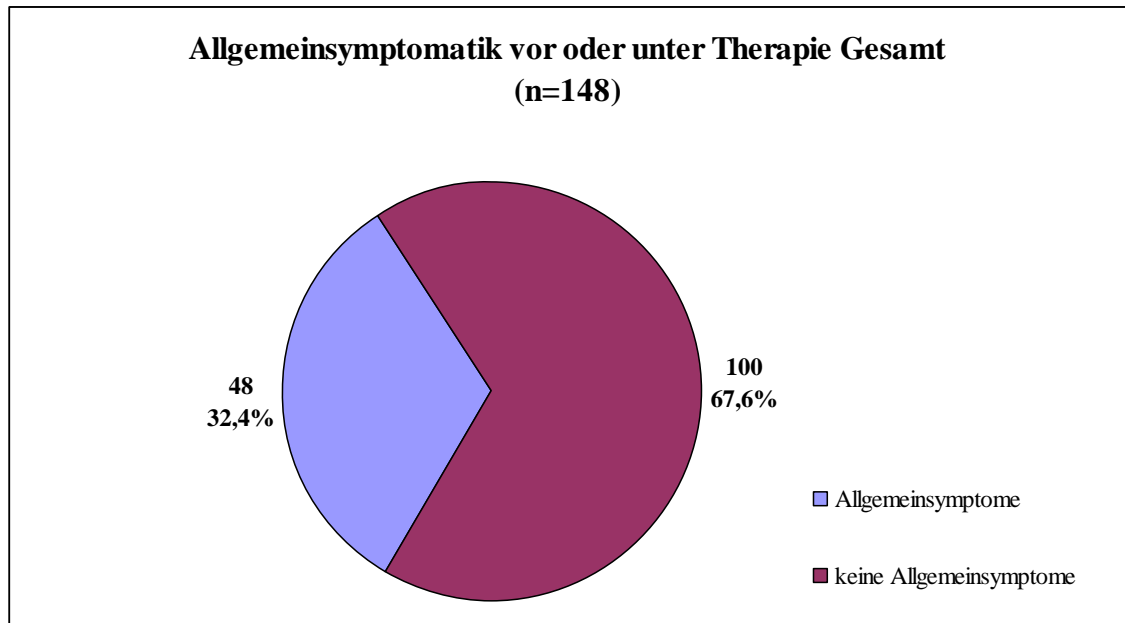


Abbildung 4.2.6-1: Allgemeinsymptomatik vor oder unter Therapie bei Patienten mit Lyme-Borreliose (n=148)

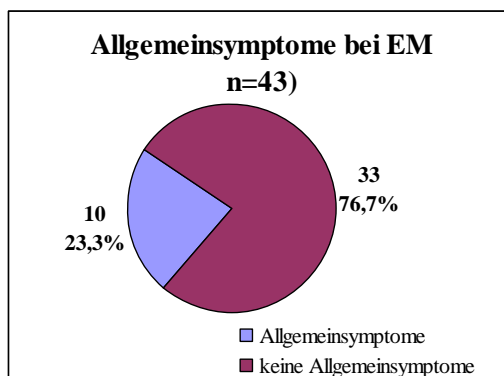


Abbildung 4.2.6-2: Allgemeinsymptomatik vor/unter Therapie bei EM (n=43)

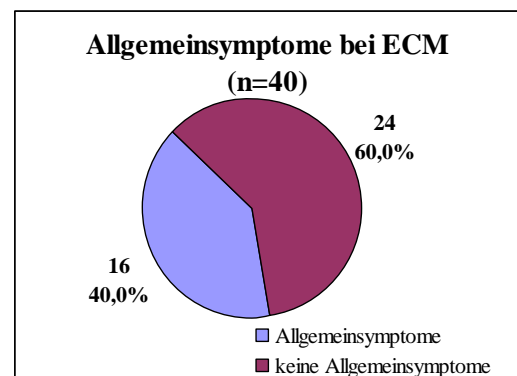


Abbildung 4.2.6-3: Allgemeinsymptomatik vor/unter Therapie bei ECM (n=40)

Bei den Patienten mit MEM klagten 12 (57 %) über Allgemeinsymptome. Die Patienten dieser Diagnosegruppe erreichten einen Mittelwert von 3,29, einen Median von 3 und eine SD von 3,73 (Abbildung 4.2.6-4; 4.2.6-8).

Zwei (25 %) der NB Fälle gaben Allgemeinsymptome an, bei einem Mittelwert von 2,00, einem Median von 0 und einer Standardabweichung von 3,61 (Abbildung 4.2.6-5; 4.2.6-8).

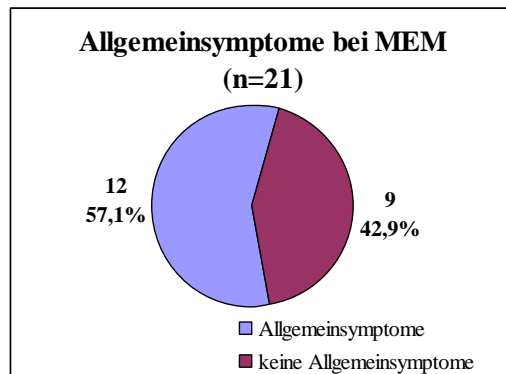


Abbildung 4.2.6-4:
Allgemeinsymptomatik
Therapie bei MEM (n=21)
vor/unter

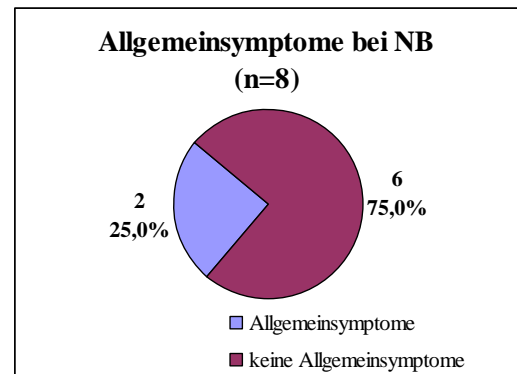


Abbildung 4.2.6-5:
Allgemeinsymptomatik
Therapie bei NB (n=8)
vor/unter

Von den untersuchten Lyme-Arthritiden gingen 3 (27 %) mit solchen Symptomen einher, der Mittelwert betrug hier 1,64, der Median 0 und die SD 2,77 (Abbildung 4.2.6-6; 4.2.6-8).

Von den untersuchten ACA-Patienten berichteten 5 (20 %) über solche Symptome, der Mittelwert lag bei 1,36, der Median bei 0 und die SD bei 2,83 (Abbildung 4.2.6-7; 4.2.6-8).

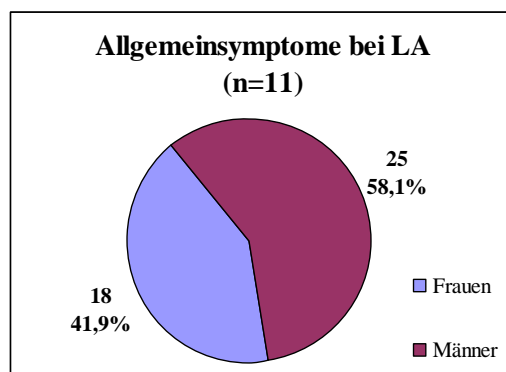


Abbildung 4.2.6-6:
Allgemeinsymptomatik
Therapie bei LA (n=11)
vor/unter

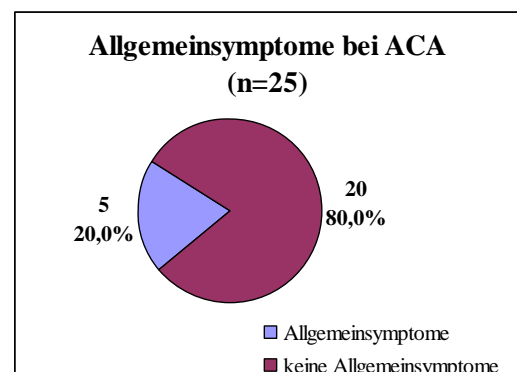


Abbildung 4.2.6-7:
Allgemeinsymptomatik
Therapie bei ACA (n=25)
vor/unter

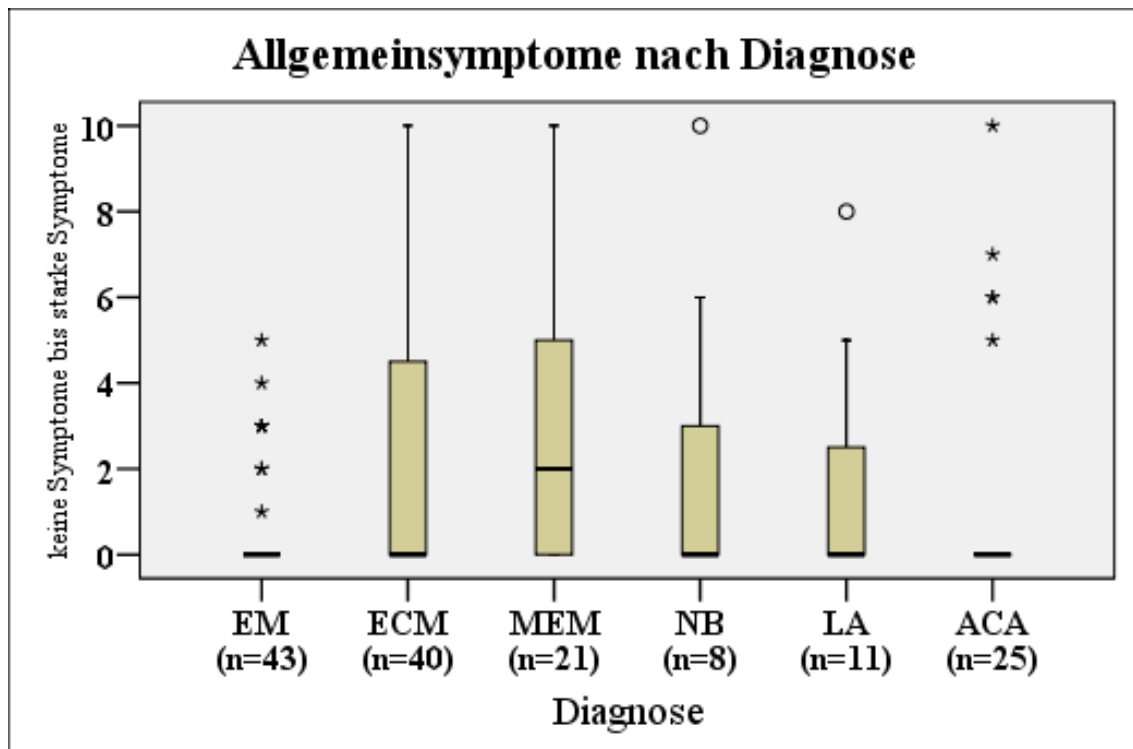


Abbildung 4.2.6-8: Allgemeinsymptomatik bei Therapiebeginn nach Diagnose
 (* =Ausreißer, nicht in Box einberechnet; °=Extreme, in Box einberechnet)

4.2.7 Gelenkbeschwerden

Von allen 148 Patienten gaben vor Therapie 30 (20 %) Gelenkbeschwerden zu Protokoll, nach Therapie waren es noch 18 (12 %). Die Mittelwerte der angegebenen Symptomstärken veränderten sich von 1,10 auf 0,38, der Median blieb 0, die SD lag vor Therapie bei 2,45, danach bei 1,23.

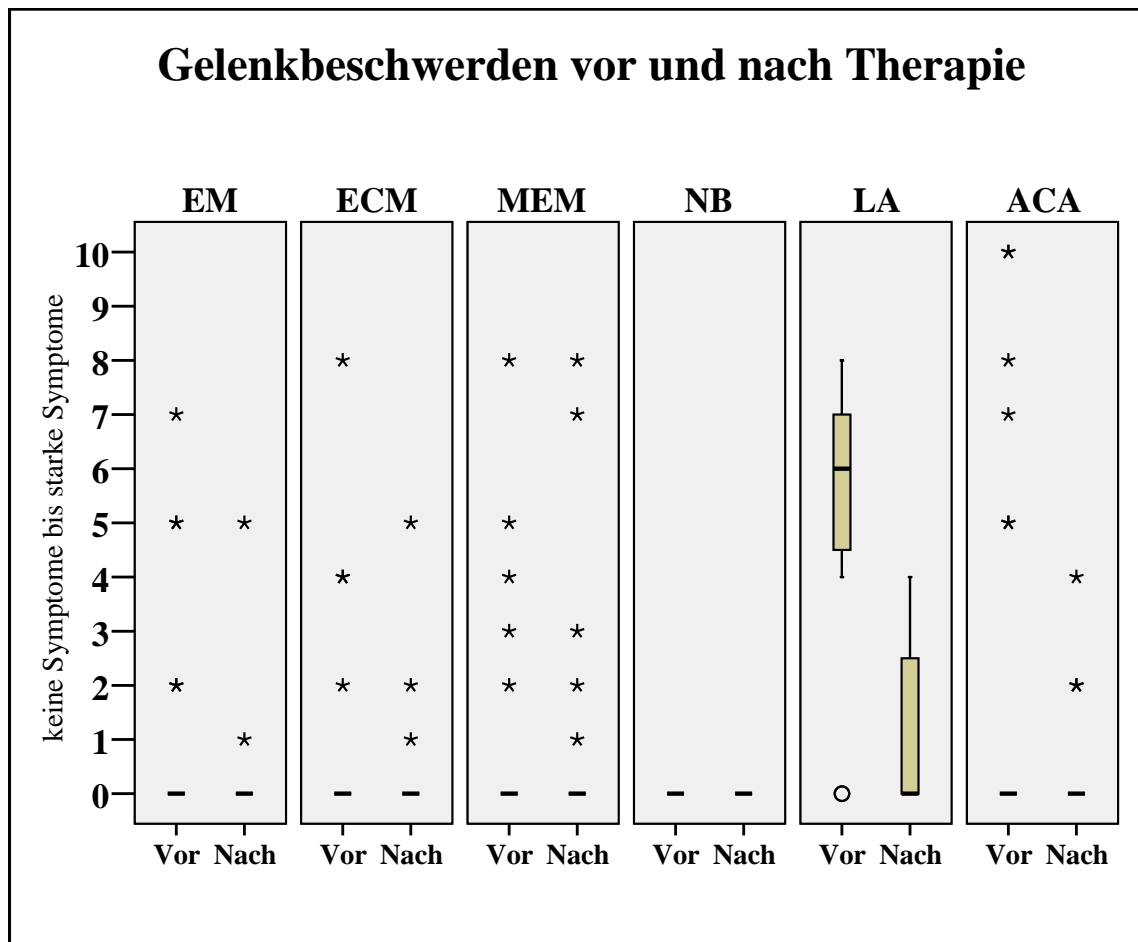


Abbildung 4.2.7-1: Gelenkbeschwerden vor und nach Therapie nach Diagnose
 (* =Ausreißer, nicht in Box einberechnet; °=Extreme, in Box einberechnet)

Unter den 43 Patienten, die wegen eines EM behandelt wurden litten vor Therapie 5 (12 %) und nach Therapie noch 2 (5 %) an Gelenkbeschwerden. Die mittlere Stärke dieser Beschwerden veränderte sich im Therapieverlauf von 0,49 auf 0,14, der Median blieb bei 0, die SD von 1,50 auf 0,77 (Abbildung 4.2.7-1).

An Gelenkbeschwerden litten von 40 ECM-Patienten 4 (10 %) vor und 3 (8 %) nach Therapie. Die mittlere Intensität der Beschwerden sank von 0,45 auf 0,2, die SD von 1,52 auf 0,84, der Median von 0 blieb bestehen (Abbildung 4.2.7-1).

Innerhalb der Diagnosegruppe MEM litten vor und nach Therapie je 5 (24 %) der 21 Personen unter Gelenkschmerzen, deren mittlere Stärke betrug vor Therapie 1,01, nach Therapie 1,00. Auch hier zeigte der Median von 0 keine Veränderung, die SD stieg leicht von 2,13 auf 2,25 (Abbildung 4.2.7-1).

Die NB-Patienten zeigten sich frei von Gelenkbeschwerden. Von den 11 LA-Patienten klagten nach Therapie noch 5 (45 %) über Arthralgien, deren Stärke nahm im Mittel

von 1,55 auf 0,27 ab. Der Median sank von 6 auf 0 und die SD von 2,72 auf 1,47 (Abbildung 4.2.7-1).

6 (24 %) ACA-Patienten litten vor, 3 (12 %) nach Therapie an gelenkspezifischen Symptomen. Die Intensität dieser Symptome lag bei ACA-Patienten im Mittel bei 1,8 vor und 0,32 nach der antibiotischen Behandlung. Der Median betrug unverändert 0, die SD sank von 3,57 auf 0,93 (Abbildung 4.2.7-1).

4.2.8 Muskuläre Beschwerden

Muskuläre Beschwerden gaben von allen 148 Untersuchten 19 (13 %) vor und 12 (8 %) nach Therapie an. Die Intensität der Symptome bezifferten die Patienten durchschnittlich auf 0,70 vor und 0,33 nach Therapie. Der Median blieb bei 0, die SD sank von 1,98 auf 1,25.

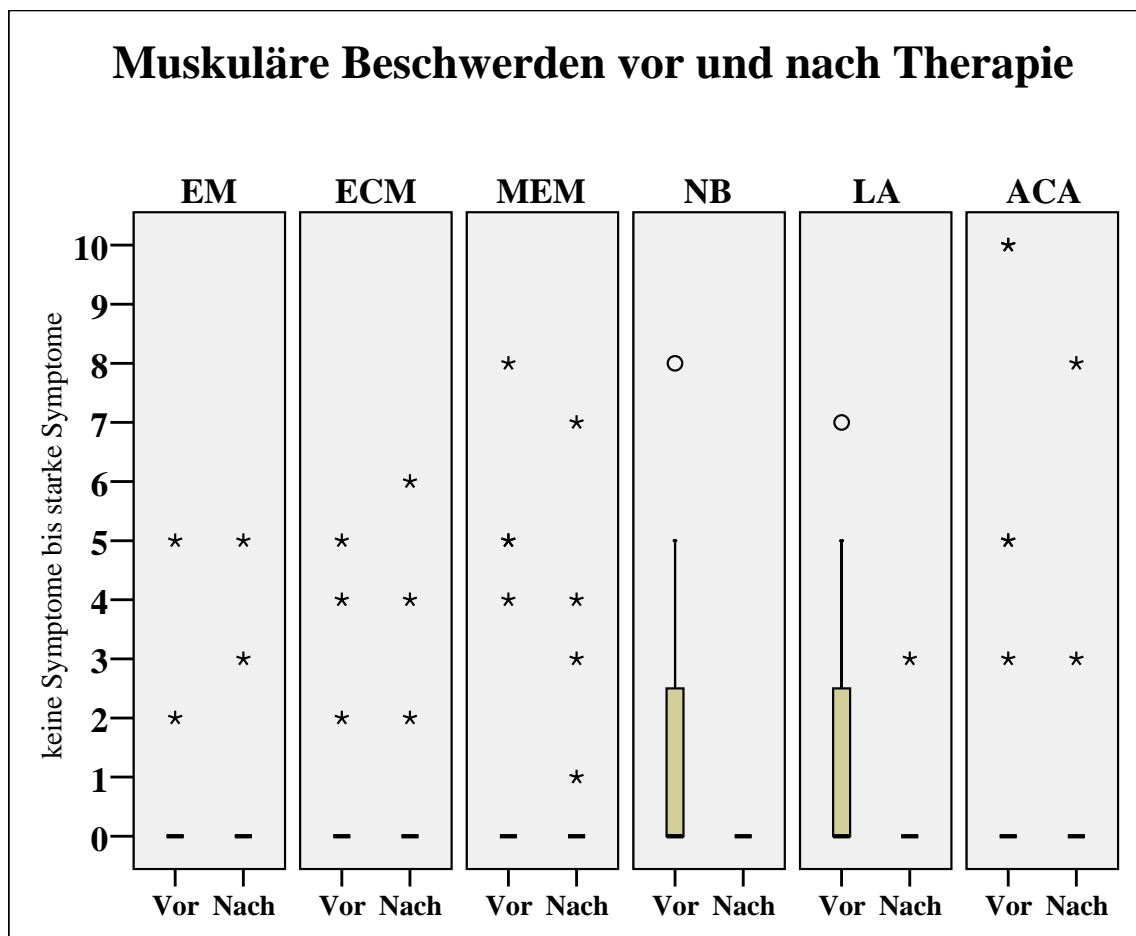


Abbildung 4.2.8-1: Muskuläre Beschwerden vor und nach Therapie nach Diagnose (* =Ausreißer, nicht in Box einberechnet; °=Extreme, in Box einberechnet).

EM-Patienten waren vorher wie nachher 2 (5 %) betroffen, die mittlere Symptomstärke nahm geringfügig von 0,16 auf 0,19 zu. Der Median von 0 blieb unverändert, die SD nahm ebenfalls leicht von 0,80 auf 0,87 zu (Abbildung 4.2.8-1).

4 (10 %) ECM-Patienten gaben an vorher, 3 (8 %) gaben an nach Antibiose Muskelbeschwerden gehabt zu haben. Die Stärke der Symptome war im Mittel mit 0,45 vor bzw. 0,20 nach Therapie deutlich rückläufig (Abbildung 4.2.8-1). Unter den MEM-Patienten befanden sich vor und nach Antibiose je 4 (19 %) mit muskulären Beschwerden. Die Durchschnittliche Symptomintensität wurde mit 1,05 vor und 0,71 nach Therapie angegeben. Es errechnete sich ein Median von jeweils 0 und eine SD die von 2,26 auf 1,75 abfiel (Abbildung 4.2.8-1). Die 2 (26 %) NB-Patienten bei denen vor Therapie Muskelbeschwerden zu beobachten waren, zeigten sich nach Therapie beschwerdefrei. Vor Therapie wurde die Symptomstärke auf einer visuellen Skala im Mittel mit 1,63 angegeben, die SD lag bei 2,91, der Median bei 0. Unter den 11 LA-Patienten waren es 3 vor und 1 nach Therapie, die Stärke lag bei durchschnittlich 1,55 vor und 0,27 nach der Behandlung, die SD bei 2,57 bzw. 0,86 und der Median blieb bei 0. Ein Fünftel (5 (20 %)) der ACA-Patienten litt vor Therapie unter Muskelbeschwerden, nachher waren es noch 2 (8 %). Die mittlere Intensität der Beschwerden fiel von 1,32 auf 0,44 und die SD von 2,94 auf 1,65 (Abbildung 4.2.8-1).

4.2.9 Neurologische Beschwerden

Neurologische Beschwerden von Nackensteifigkeit, Seh- und Bewegungsstörungen, über Missempfindungen, Kopfschmerzen und Taubheitsgefühle, bis zu Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen, Antriebslosigkeit und Müdigkeit gaben vor Therapie 38 (26 %) und nach Therapie 15 (10 %) von 148 Untersuchten an. Die subjektiv empfundene Intensität der Symptome sank im Mittel von 1,78 vor Therapie auf 0,51 nachher, die SD von 3,29 auf 1,81. Der Median blieb 0.

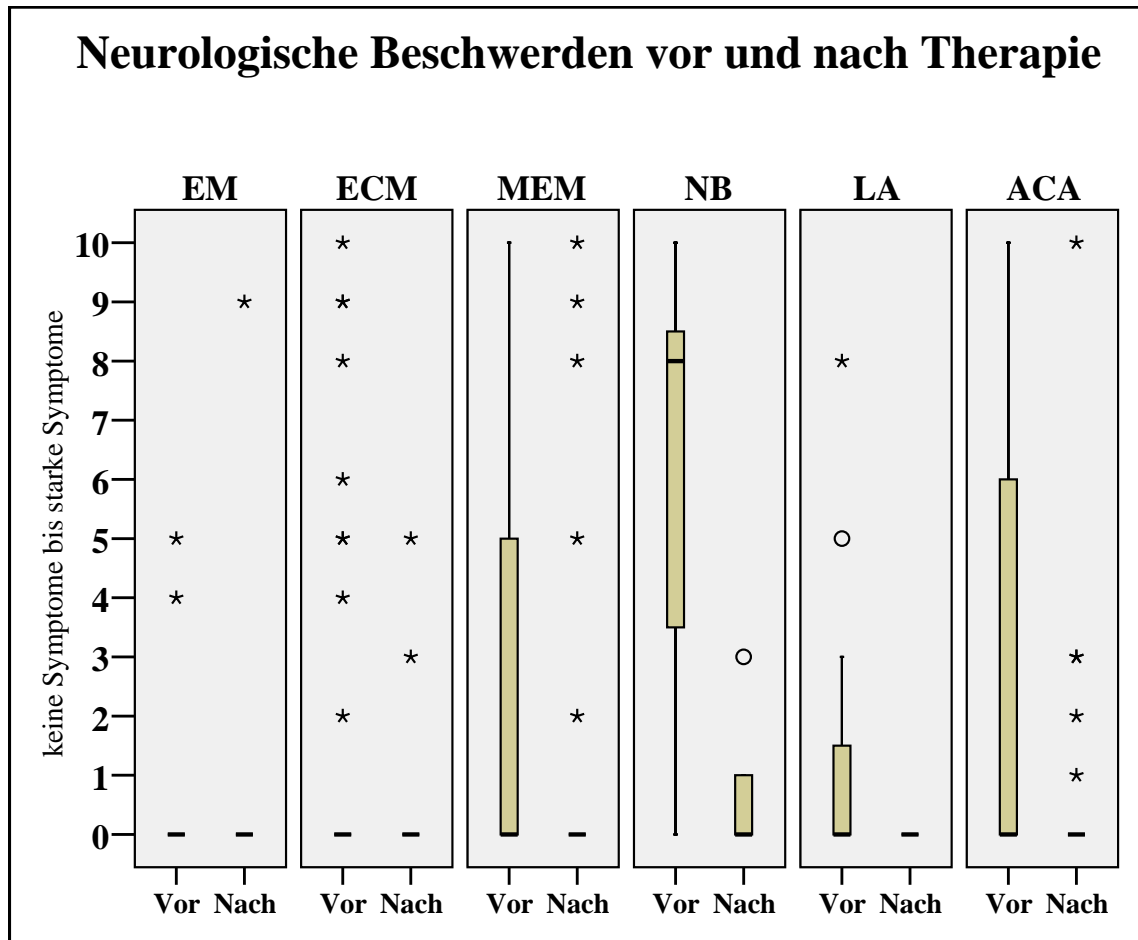


Abbildung 4.2.9-1: Neurologische Symptome vor und nach Therapie nach Diagnose
 (* =Ausreißer, nicht in Box einberechnet; °=Extreme, in Box einberechnet)

Bei den Patienten mit EM waren es 2 (5 %) Patienten vor und 1 (2 %) Patient nach Therapie. Die im Mittel genannte Symptomstärke blieb unverändert bei 0,21, der Median von 0 ebenfalls. Die SD stieg von 0,95 auf 1,36 (Abbildung 4.2.9-1). Mit 9 (23 %) von 40 Fällen waren neurologische Symptome unter den ECM-Patienten vor Therapie deutlich häufiger, nachher waren es noch 2 (5 %). Bei einem gleich bleibenden Meridian von 0 nahm die SD von 2,95 auf 0,9 ab (Abbildung 4.2.9-1). MEM-Patienten waren vor Therapie in 6 (29 %) von 21 Fällen betroffen, nach Therapie waren es 5 (24 %). Die Intensität der neurologischen Symptome sank von 2,52 auf 1,62, der Meridian blieb bei 0 und die SD ging von 3,79 auf 3,23 zurück (Abbildung 4.2.9-1). Bei den Untersuchten der Diagnosegruppe NB reduzierte sich die Zahl der Betroffenen von 8 (100 %) auf 3 (38 %), der Median der angegebenen Symptomstärke von 8 auf 0 und die SD von 1,66 auf 0,99 (Abbildung 4.2.9-1). Vor der antibiotischen Behandlung litten 3 (27 %) Patienten mit LA unter neurologischen Symptomen, bei einer Mittleren Symptomintensität um 1,45, einem Meridian von 0 und einer SD von 2,61. Nachher

waren alle Patienten frei von solchen Beschwerden (Abbildung 4.2.9-1). Bei den ACA-Patienten waren neurologische Beschwerden bei 9 (36 %) Patienten vor und 5 (20 %) Patienten nach der Behandlung zu finden, bei von 2,72 auf 0,76 abfallender Intensität der Symptomatik. Die SD sank von 4,04 auf 2,08, der Meridian lag stets bei 0 (Abbildung 4.2.9-1).

4.2.10 Gesamtsymptomatik unmittelbar nach Therapie

Den Grad der Remission ihrer gesamten Symptome nach der durchgeführten Therapie bewerteten 106 Patienten (72 %) auf einer Skala von 0 (keine Remission) bis 10 (vollständige Remission) mit einer 10. Weitere 24 Patienten (16 %) gaben mit den Werten 8 bzw. 9 nur minimalste Symptomatik zu Protokoll (Abbildung 4.2.10-1). Als arithmetisches Mittel dieser Bewertung errechnete sich ein Wert von 9,24, für die SD ergab sich ein Wert von 1,45. Der Median betrug 10.

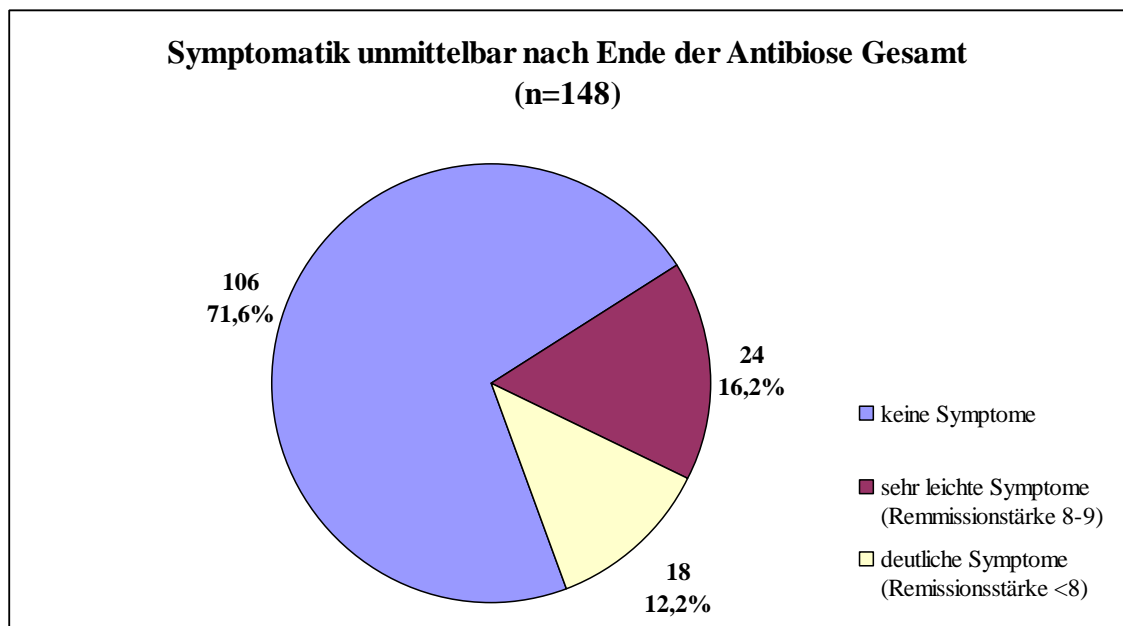


Abbildung 4.2.10-1: Symptomatik unmittelbar nach Ende der Antibiose nach einer Skala von 0 (keine Remission / starke Symptome) bis 10 (vollständige Remission / keine Symptome)

Von den 43 untersuchten EM-Patienten fand sich nach Ende der Antibiose bei 39 (91 %) eine vollständige Remission, bei 3 (7 %) Patienten lediglich eine geringe Symptomatik (Remissionsstärke 8 oder 9). Die mittlere Remissionsstärke betrug 9,81 und die SD 1,54. Der Median lag bei 10 (Abbildung 4.2.10-2).

Des Weiteren stellte sich heraus, dass 31 (78 %) der ECM-Patienten nach Therapie völlig symptomlos waren, weitere 6 (15 %) hatten kaum Beschwerden (Remissionsstärke 8 oder 9). Der Grad der Remission betrug im Mittel 9,81, der Median 10 und die SD 0,62 (Abbildung 4.2.10-3).

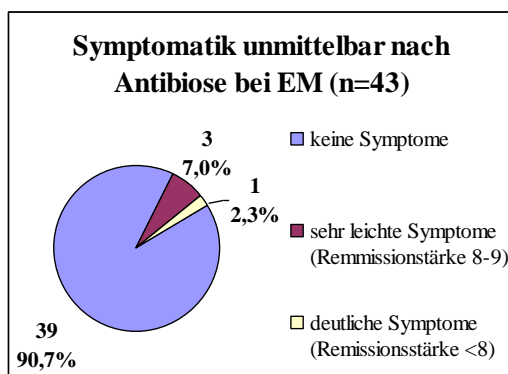


Abbildung 4.2.10-2: Symptomatik unmittelbar nach Ende der Antibiose nach einer Skala von 0 bis 10

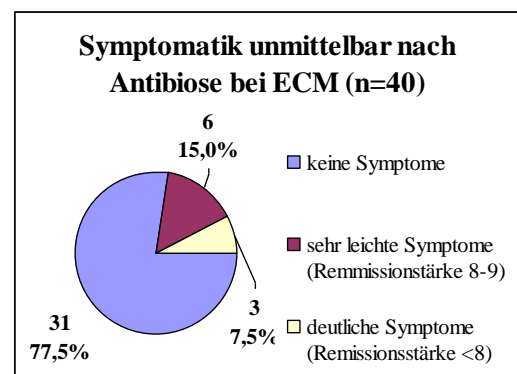


Abbildung 4.2.10-3: Symptomatik unmittelbar nach Ende der Antibiose nach einer Skala von 0 bis 10

Von den 21 MEM-Patienten gaben 13 (62 %) eine vollständige und 3 (14 %) eine beinahe vollständige Remission der Symptome nach Therapie an. Im Durchschnitt lagen die Angaben bei 8,57, der Median war 10 und die SD betrug 0,90 (Abbildung 4.2.10-4). Bei einem NB-Patienten (13 %) lag der Grad der Remission bei 7, 2 Patienten (25 %) gaben Werte von 8 oder 9 an und bei 5 (63 %) waren die Symptome nach Antibiose komplett zurückgegangen. Der Mittelwert lag um 9,25, der Median bei 10 und die SD bei 1,09 (Abbildung 4.2.10-5).

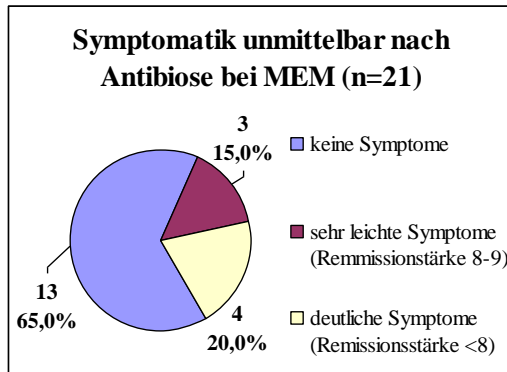


Abbildung 4.2.10-4: Symptomatik unmittelbar nach Ende der Antibiose nach einer Skala von 0 bis 10

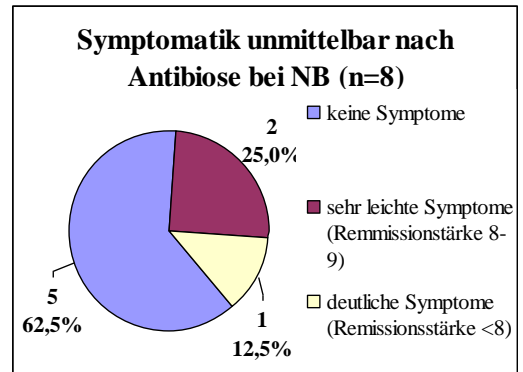


Abbildung 4.2.10-5: Symptomatik unmittelbar nach Ende der Antibiose nach einer Skala von 0 bis 10

Von 11 LA-Patienten bewerteten 6 (55 %) den Grad der Remission ihrer Symptome nach der durchgeführten Therapie auf einer Skala von 0 (keine Remission) bis 10 (vollständige Remission) mit einer 10. Weitere 2 (18%) gaben mit einer Remission von 8 bzw. 9 nur minimalste Symptomatik zu Protokoll, bei einem Mittelwert von 8,91, einem Median von 10 und einer SD von 1,09 (Abbildung 4.2.10-6). Von den ACA-Patienten bewerteten 12 (48 %) den Rückgang der Symptome nach Therapie als vollständig, 8 (32 %) als beinahe vollständig (Abbildung 4.2.10-7). Im Mittel lagen die angegebenen Werte um 8,76, der Median war 9 und die SD betrug 1,56.

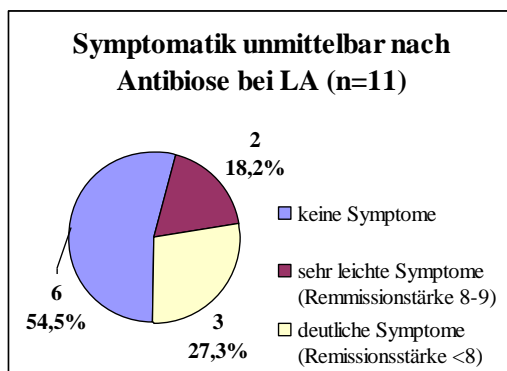


Abbildung 4.2.10-6: Symptomatik unmittelbar nach Ende der Antibiose nach einer Skala von 0 bis 10

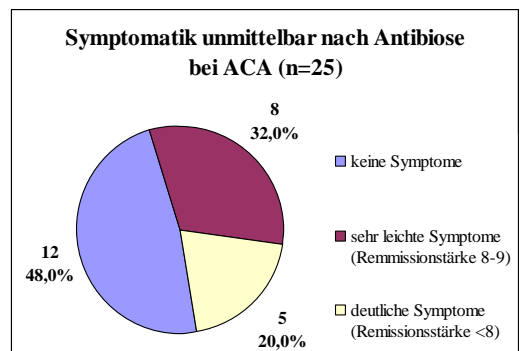


Abbildung 4.2.10-7: Symptomatik unmittelbar nach Ende der Antibiose nach einer Skala von 0 bis 10

4.2.11 Therapieerfolg und subjektive Beeinträchtigung

Auf einer visuellen Skala von 0 (kein Erfolg) bis 10 (vollständiger Erfolg der Antibiose) gaben alle Patienten im Mittel einen Erfolg der antibiotischen Behandlung von 9,42 Punkten (Median 10) an. Dabei sind die Unterschiede zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen gering (Abbildung 4.2.11-1).

25 (17 %) der 148 Patienten gaben an, außer der Antibiose noch weitere Therapiemöglichkeiten zur Behandlung der Lyme-Borreliose in Anspruch genommen zu haben. Dabei handelte es sich meist um alternativmedizinische Präparate und Verfahren. Von den EM-Patienten nahmen 2 (5 %) weitere Therapiemöglichkeiten in Anspruch, von den ECM-Patienten 4 (10 %), von den MEM-Patienten 7 (33 %), von den NB-Patienten 3 (38 %), von den LA-Patienten 4 (36 %) und von den ACA-Patienten 5 (20 %).

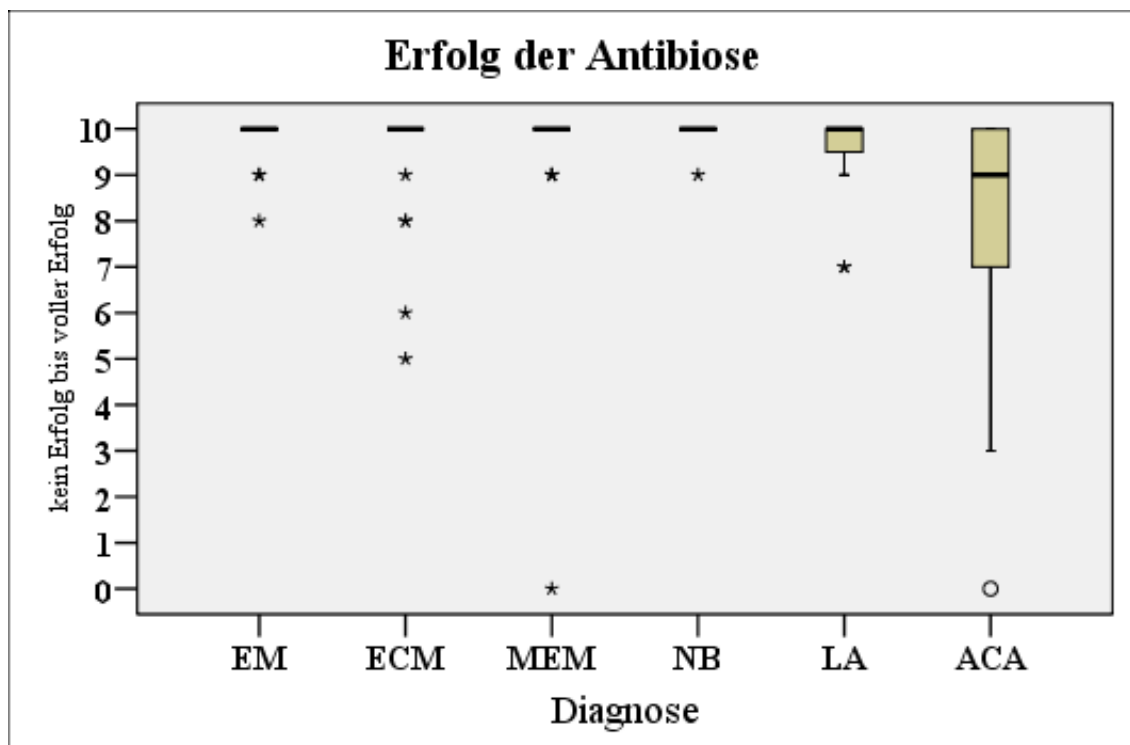


Abbildung 4.2.11-1: Therapieerfolg nach Einschätzung des Patienten (Skala von 1–10)
 (* = Ausreißer, nicht in Box einberechnet; ° = Extreme, in Box einberechnet)

Im Zeitraum zwischen der Borrelioseinfektion und der abschließenden serologischen Untersuchung hatten 42 (28 %) von 148 Patienten weitere Zeckenstiche bemerkt. Das Maximum lag bei 10 bemerkten Zeckenstichen, der Median bei 0 und die SD um 1,90. Bei 24 (16 %) von allen Patienten wurde im Beobachtungszeitraum eine zweite antibiotische Therapie gegen die Lyme-Borreliose durchgeführt. Je ein Dutzend (8 %) wurde oral bzw. intravenös behandelt. Die zweite Behandlung mit antibiotisch wirksamen Substanzen wurde im Mittel über 18,42 Tage (Median 21 Tage) fortgeführt, die Behandlungsdauern lagen zwischen 8 und 21 Tagen. Ein Patient (2 %) wurde wegen einer Neuinfektion, alle anderen wurden zum Ausschluss einer Neuinfektion oder wegen anhaltender Symptome, bzw. mangelndem Ansprechen der Antikörperkonzentrationen auf die Erstantibiose behandelt. Die zweite Therapie wurde von unmittelbar im Anschluss an die Erste bis zu über 3300 Tage danach vorgenommen. Im Mittel betrug die Zeitspanne zwischen Erst- und Zweitantibiose 382,31 Tage, der Median lag um 75 und die SD bei ca 707,25. 3 (7 %) von 43 EM-Patienten mussten nochmals mit Cefuroxim oral therapiert werden, eine i.v. Antibiose erfolgte nicht. Von 40 Patienten mit einem ECM wurden 5 (13 %) ein zweites Mal behandelt, 2 (5 %) oral mit Cefuroxim und 3 (8 %) i.v. mit Ceftriaxon. Die disseminierte Frühinfektion mit MEM machte bei 4 (19 %) von 21 Patienten eine erneute Applikation von Antibiotika erforderlich. Zwei (10 %) bekamen Doxycyclin oral und zwei Ceftriaxon (10 %) i.v. Zu einer abermaligen i.v. Behandlung mit Ceftriaxon kam es auch in 2 (25 %) von 9 Fällen mit NB, eine orale Nachbehandlung erfolgte bei diesen Patienten nicht. Lyme-Arthritiden wurden insgesamt 3 (27 %) von 11 nochmals antibiotisch therapiert, 2 (18 %) oral mit Cefuroxim und 1 (9 %) mit Ceftriaxon i.v.. Schließlich fanden sich 6 (24 %) von 25 ACA-Patienten, die nach der ersten Antibiose eine weiteres mal therapiert wurden: 2 Patienten (8 %) mit Doxycyclin oral und 4 (16 %) mit Ceftriaxon i.v..

Die Patienten mit ACA beobachteten in 8 (32 %) Fällen noch leichte, therapie-resistente Hautveränderungen im Bereich der ACA. Dabei handelte es sich meist um blasse, livide Hypervaskularisierungen, die sich vornehmlich unter Wärmeeinfluss zeigten. Die maximale Intensität dieser Hautbefunde wurde auf einer Skala von 0 (keine Hautveränderung) bis 10 (starke Hautveränderung) mit 2 beziffert, der Median der Intensität lag bei 0. Über zuvor nicht aufgetretene Schlafstörungen klagten nach durchgeführter Therapie 2 (1 %) von 148 Patienten, über Konzentrationsstörungen 4

(3 %) und einer (1 %) klagte über Herzbeschwerden. 18 (12 %) Patienten waren vorübergehend auf die regelmäßige Einnahme von schmerzstillenden Medikamenten angewiesen. Unter den EM-Patienten war dies 1 (2 %), unter den ECM-Patienten 2 (5 %), unter den MEM-Patienten (30 %), unter den NB-Patienten 2 (25 %), unter den LA-Patienten 6 (55 %) und unter den Patienten mit ACA 5 (20 %).

Im Rahmen der Abschlussuntersuchung wurden die Patienten gefragt, ob sie sich im Alltag durch die abgelaufene Lyme-Borreliose beeinträchtigt fühlen, und wenn ja: wie stark (Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (stark beeinträchtigt)) (Abbildung 4.2.11-2). Dabei sagten 125 (84 %) aller 148 Untersuchten aus keinerlei Beeinträchtigung zu verspüren. Die Stärke der Beeinträchtigung wurde im Mittel mit 0,4 angegeben, der Median war 0 und die SD 1,22. Von den 43 EM-Patienten fühlten sich noch 2 (5 %) beeinträchtigt, beim ECM waren es 4 (10 %) von 40, beim MEM 4 (19 %) von 21, bei den 8 Untersuchten mit NB 1 (13 %), bei der LA 8 (73 %) von 11 und der ACA 9 (36 %) von 25. Die Werte dieser Angaben reichten von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (stark beeinträchtigt) (Abbildung 4.2.11-2).

Ein MEM-Patient gab an, die antibiotische Therapie sei keinesfalls erfolgreich gewesen und fühlte sich auch zum Abschluss der Untersuchung noch maximal beeinträchtigt (Abbildung 4.2.11-2). Hierbei handelt es sich um einen 69-jährigen Patienten der unter Morbus Parkinson leidet und für diese Erkrankung die Borrelioseinfektion verantwortlich macht. Eine Koinzidenz von Morbus Parkinson und Lyme-Borreliose ist zwar beschrieben (Cassarino et al., 2003), im konkreten Fall ließen sich jedoch keinerlei Hinweise auf einen ursächlichen Zusammenhang finden.

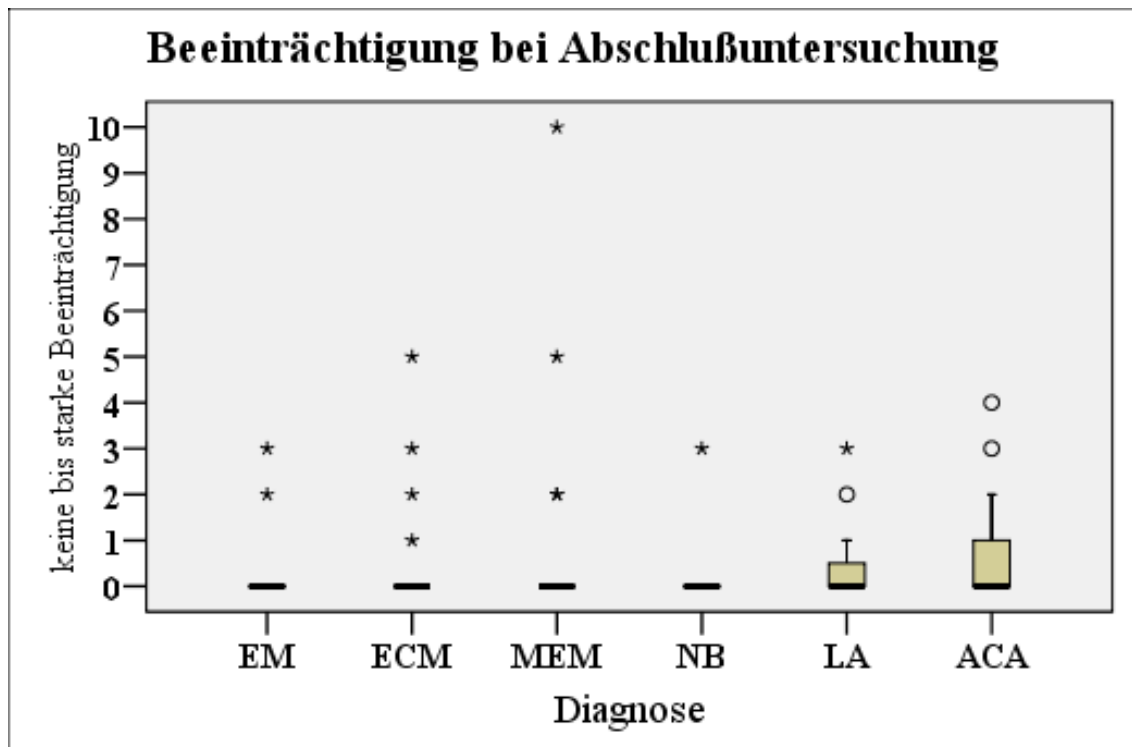


Abbildung 4.2.11-2: Beeinträchtigung bei Abschlußuntersuchung nach Einschätzung des Patienten (Skala von 1–10)

(* =Ausreißer, nicht in Box einberechnet; ° =Extreme, in Box einberechnet)

4.3 Serologische Ergebnisse

Insgesamt wurden 534 Seren von 148 Patienten untersucht. Vor Beginn der Behandlung wurde von jedem Patienten je eine Serumprobe (n=148) entnommen. Aus dem Zeitraum bis 2 Monate nach Beginn der Therapie lagen Seren von 80 Patienten vor. 47 Seren wurden in dem Zeitraum 2 bis 4 Monate nach Therapiebeginn entnommen. 42 Seren waren von 4 bis 8 Monate, 63 Seren von 8 bis 16 Monate und 56 Seren von 16 bis 32 Monate nach Beginn der Antibiose. Aus dem Zeitraum von über 32 Monaten bis zu 14 Jahren (168 Monate) lagen 94 Serumproben vor. Wie erwähnt, wurden von insgesamt 94 Patienten je 4, von 44 Patienten je 3 und von 10 Patienten je 2 Seren berücksichtigt.

4.3.1 Serologische Ergebnisse vor Therapie

4.3.1.1 Frühinfektionen: Serologische Ergebnisse vor Therapie

Zu den Frühinfektionen gehören die Diagnosegruppen Erythema migrans (EM), Erythema chronicum migrans (ECM) und multiple Erythemata migrantia (MEM). Die ersten beiden lassen sich den lokalisierten, das MEM den disseminierten Frühinfektionen zurechnen.

4.3.1.1.1 Erythema migrans - Serologie vor Therapie

Im **Gesamtbefund** des **Sonikat ELISA** waren vor Therapie 74 % (32) der Erythema migrans- (EM-) Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-1), 9 % (4) grenzwertig und 16,5 % (7) negativ. Im **IgM ELISA** waren 67 % (29) der EM-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-1), 14 % (6) grenzwertig und 19 % (8) negativ. Die Spanne betrug 1,16 bis 47,92 OD, der Mittelwert 18,00, der Median 13,66 und die SD 12,26 OD. Im **IgG ELISA** waren 33 % (14) der EM-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-1), 2 % (1) grenzwertig und 65 % (28) negativ. Die Spanne betrug 1,54 bis 40,03 OD, der Mittelwert 10,58, der

Median 5,25 und die SD 10,31 OD. Im **μ -capture ELISA** waren 56 % (24) der EM-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-1), 2 % (1) grenzwertig und 42 % (18) negativ. Die Spanne betrug 0,41 bis 158,39 OD, der Mittelwert 8,64, der Median 1,13 und die SD 24,86 OD. Im **C6-Peptid-ELISA** waren 60 % (26) der EM-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-1), 0 % (0) grenzwertig und 40 % (17) negativ. Die Spanne betrug 0,13 bis 9,17 OD, der Mittelwert 3,6, der Median 2,09 und die SD 3,34 OD.

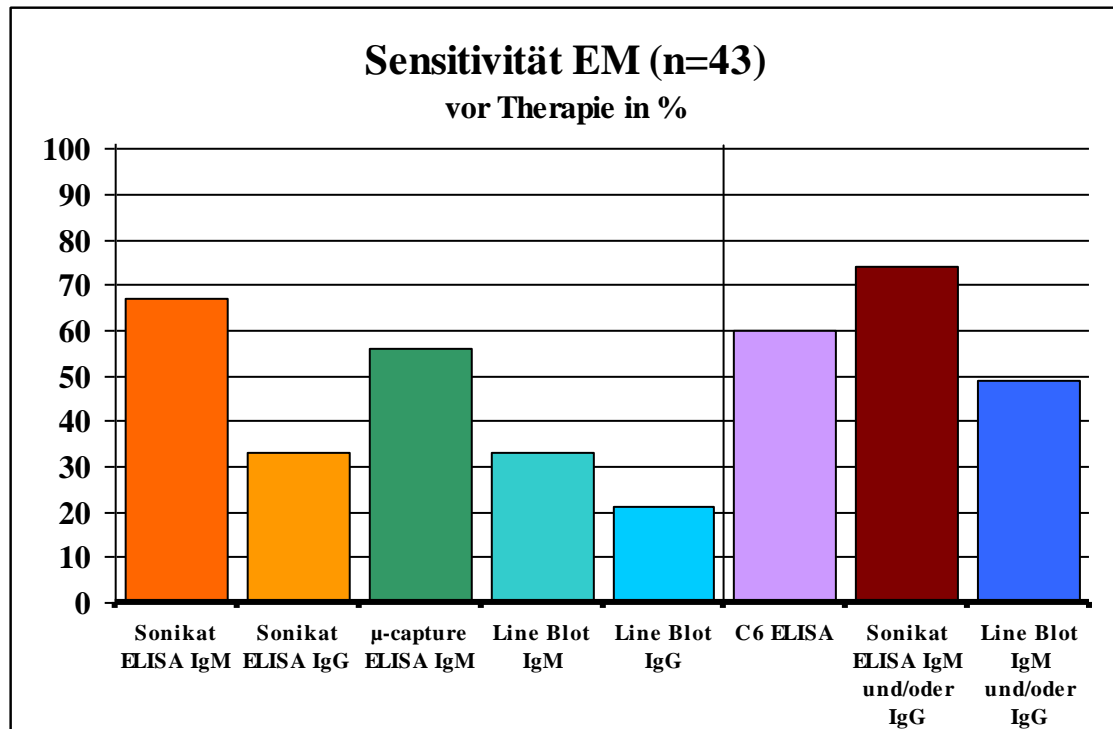


Abbildung 4.3.1-1: Sensitivität verschiedener Testverfahren bei Erythema migrans (n=43)

Im **Gesamtbefund** des **LineBlot** waren 49 % (21) der EM-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-1), 4,5 % (2) grenzwertig und 46,5 % (20) negativ. Im **IgM LineBlot** waren 33 % (14) der EM-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-1; 2), 16 % (7) grenzwertig und 51 % (22) negativ. Die **IgM VlsE** Bande war in 5 % (2) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-2) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 27,70 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 146 EdI, der Median lag bei 22 EdI, die SD bei 30,35 EdI. Die **IgM 17 kDa** Bande war in 0 % (0) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-2) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 14,12 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 34 EdI, der Median lag bei 16 EdI, die SD bei 11,25 EdI. Die **IgM OspC** Bande war in 23 % (10) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-2) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 62,44 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 334 EdI, der Median lag bei 29 EdI,

die SD bei 79,40 EdI. Die **IgM 39 kDa** Bande war in 2 % (1) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-2) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 5,02 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 159 EdI, der Median lag bei 0 EdI, die SD bei 24,37 EdI. Die **IgM 41 kDa** Bande war in 14 % (6) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-2) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 47,88 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 161 EdI, der Median lag bei 38 EdI, die SD bei 37,75 EdI. Summiert man alle Bandenintensitäten und dividiert diese Summe durch die Anzahl der Banden, so ergibt sich die mittlere Intensität pro Bande. Die mittleren Intensitäten aller IgM Banden bewegten sich zwischen 3 und 113,8 EdI, im Mittel erreichten die Patienten einen Wert von 31,43 EdI. Der Median beträgt 23,60 EdI und die SD 24,10 EdI.

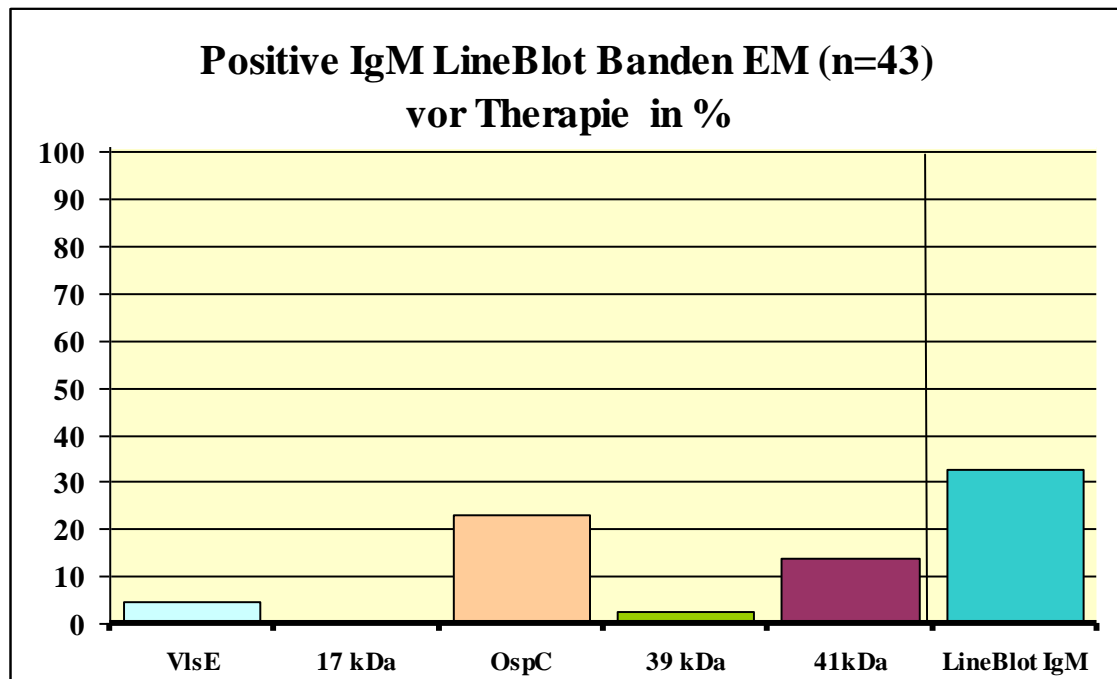


Abbildung 4.3.1-2: Sensitivität IgM LineBlot bei Erythema migrans (n=43)

Im **IgG LineBlot** waren 21 % (9) der EM-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-3) und 79 % (34) negativ. Die **IgG VlsE** Bande war in 49 % (21) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-3) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 124,98 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 483 EdI, der Median lag bei 83 EdI, die SD bei 127,55 EdI. Die **IgG 14 kDa** Bande war in 12 % (5) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-3) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 42,88 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 409 EdI, der Median lag bei 0 EdI, die SD bei 92,67 EdI. Die **IgG DbpA** Bande war in 14 % (6) der Fälle positiv

(Abbildung 4.3.1-3) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 35,74 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 275 EdI, der Median lag bei 14 EdI, die SD bei 59,30 EdI. Die **IgG 17 kDa** Bande war in 12 % (5) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-3) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 35,42 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 265 EdI, der Median lag bei 0 EdI, die SD bei 65,04 EdI. Die **IgG 21 kDa** Bande war in 2 % (1) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-3) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 13,60 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 267 EdI, der Median lag bei 0 EdI, die SD bei 42,68 EdI. Die **IgG 25 kDa** Bande war in 7 % (3) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-3) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 14,84 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 144 EdI, der Median lag bei 0 EdI, die SD bei 35,09 EdI. Die **IgG 30 kDa** Bande war in 0 % (0) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-3) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 3,09 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 55 EdI, der Median lag bei 0 EdI, die SD bei 9,82 EdI. Die **IgG 39 kDa** Bande war in 0 % (0) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-3) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 3,58 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 55 EdI, der Median lag bei 0 EdI, die SD bei 10,30 EdI. Die **IgG 41 kDa** Bande war in 54 % (23) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-3) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 125,81 EdI auf. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 521 EdI, der Median lag bei 104 EdI, die SD bei 104,99 EdI. Die **IgG 43 kDa** Bande war in 2 % (1) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-3) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 6,86 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 140 EdI, der Median lag bei 0 EdI, die SD bei 23,24 EdI. Die **IgG 58 kDa** Bande war in 0 % (0) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-3) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 4,60 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 80 EdI, der Median lag bei 0 EdI, die SD bei 17,25 EdI. Die **IgG 83 kDa** Bande war in 2 % (1) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-3) und wies im Mittel eine densitometrische Intensität von 10,63 EdI auf. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 150 EdI, der Median lag bei 0 EdI, die SD bei 26,41 EdI.

Die mittleren Intensitäten aller IgG Banden lagen zwischen 0 und 49,92 EdI, im Mittel erreichten die Patienten einen Wert von 12,62 EdI. Der Median betrug 9,5 EdI und die SD 11,78 EdI.

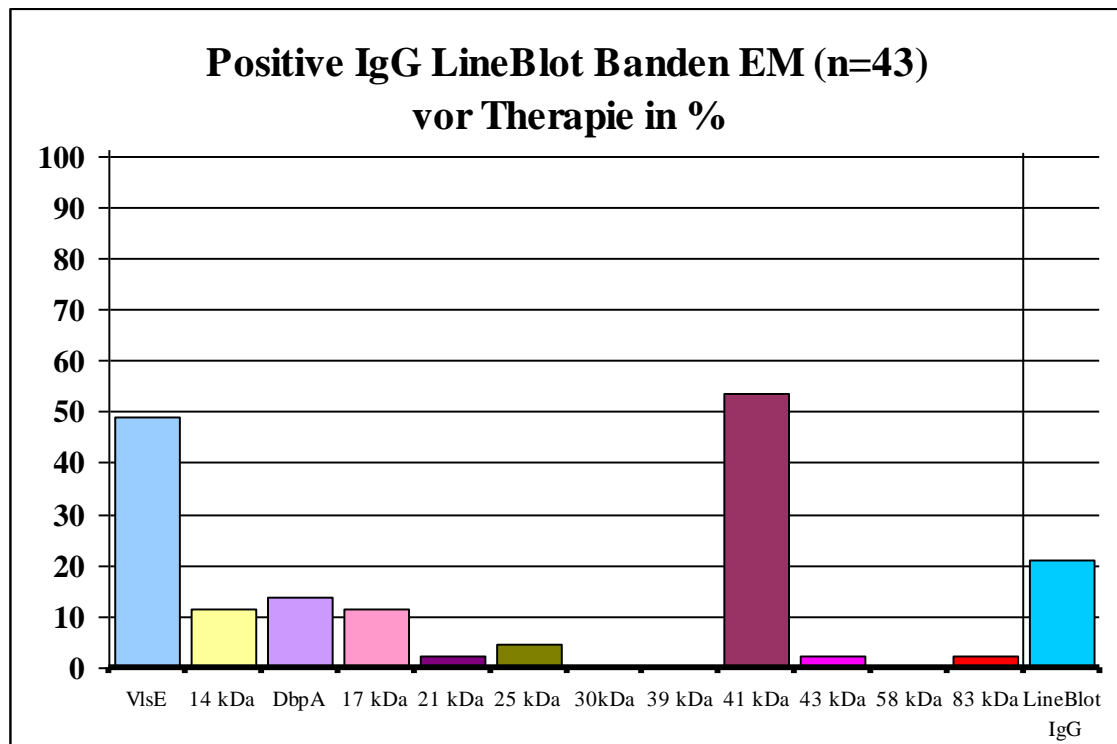


Abbildung 4.3.1-3: Sensitivität IgG LineBlot bei Erythema migrans (n=43)

4.3.1.1.2 Erythema chronicum migrans - Serologie vor Therapie

Im **Gesamtbefund** des **Sonikat ELISA** waren vor Therapie 80 % (32) der Erythema chronicum migrans- (ECM-) Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-4), 8 % (3) grenzwertig und 12 % (5) negativ. Im **IgM ELISA** waren 70 % (28) der ECM-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-4), 7 % (3) grenzwertig und 23 % (9) negativ. Die Spanne betrug 1,99 bis 54,89 OD, der Mittelwert 19,46, der Median 16,11 und die SD 12,88 OD. Im **IgG ELISA** waren 50 % (20) der ECM-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-4), 3 % (1) grenzwertig und 48 % (19) negativ. Die Spanne betrug 1,39 bis 43,81 OD, der Mittelwert 14,33, der Median 11,44 und die SD 10,80 OD. Im **μ-capture ELISA** waren 63 % (25) der ECM-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-4), 3 % (1) grenzwertig und 35 % (14) negativ. Die Spanne betrug 0,07 bis 90,93 OD, der Mittelwert 10,01, der Median 1,53 und die SD 21,49 OD. Im **C6-Peptid-ELISA** waren 75 % (30) der ECM-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-4), 5 % (2) grenzwertig und 20 % (8) negativ. Die Spanne betrug 0,30 bis 8,39 OD, der Mittelwert 3,20, der Median 2,47 und die SD 2,54 OD.

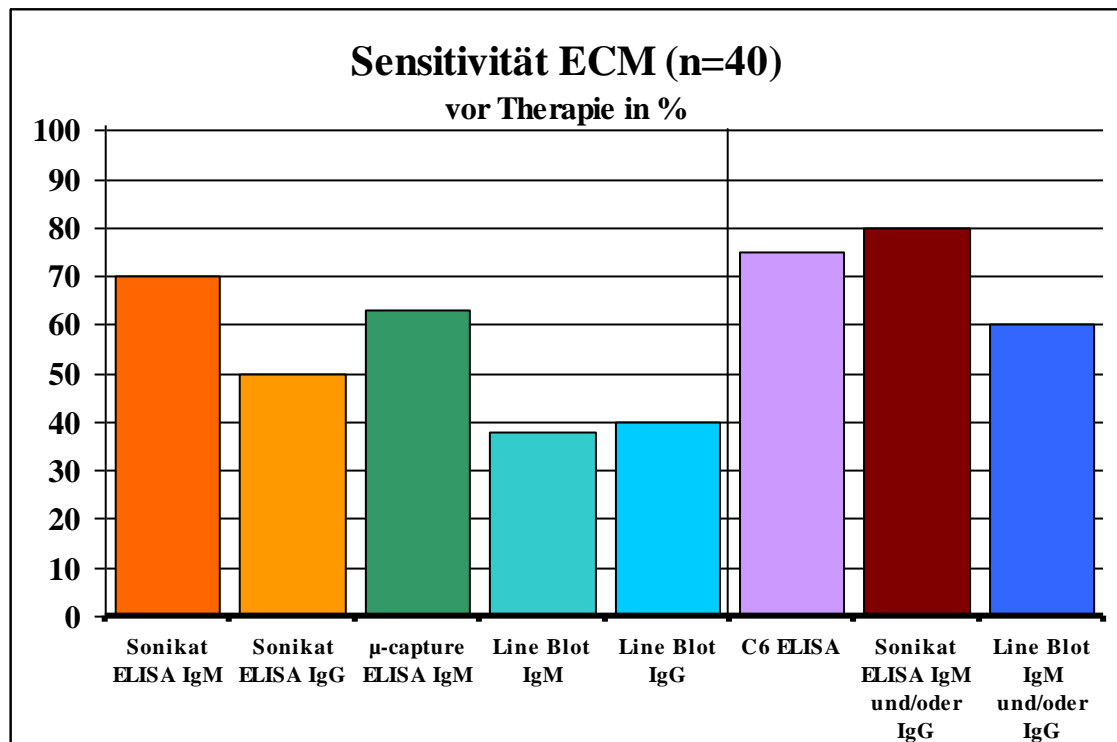


Abbildung 4.3.1-4: Sensitivität verschiedener Testverfahren bei Erythema chronicum migrans (n=40)

Im **Gesamtbefund** des **LineBlot** waren 60 % (24) der ECM-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-4), 10 % (4) grenzwertig und 30 % (12) negativ. Im **IgM LineBlot** waren 38 % (15) der ECM-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-4; 5), 20 % (8) grenzwertig und 43 % (17) negativ. Die **IgM VlsE** Bande war in 5 % (2) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-5) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 25,70 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 121 EdI, der Median lag bei 21 EdI, die SD bei 27,06 EdI. Die **IgM 17 kDa** Bande war in 3 % (1) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-5) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 17,05 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 140 EdI, der Median lag bei 12 EdI, die SD bei 24,78 EdI. Die **IgM OspC** Bande war in 18 % (7) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-5) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 54,03 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 357 EdI, der Median lag bei 25 EdI, die SD bei 81,25 EdI. Die **IgM 39 kDa** Bande war in 0 % (0) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-5) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 2,85 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 45 EdI, der Median lag bei 0 EdI, die SD bei 8,53 EdI. Die **IgM 41 kDa** Bande war in 35 % (14) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-5) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von

75,18 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 260 EdI, der Median lag bei 63,5 EdI, die SD bei 52,34 EdI.

Die mittlere Intensität aller IgM Banden liegt beim ECM vor Therapie zwischen 2,4 und 148,80 EdI. Hierbei ergeben sich eine SD von 29,30 EdI, ein Mittel von 34,96 EdI und ein Median bei 29,30 EdI.

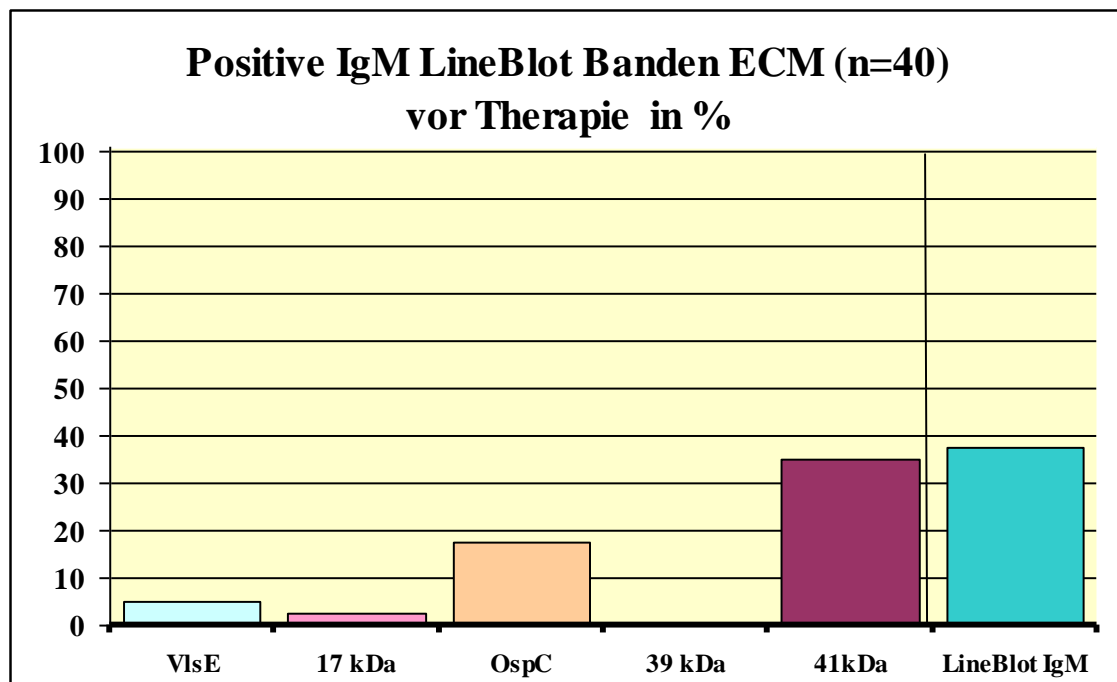


Abbildung 4.3.1-5: Sensitivität IgM LineBlot bei Erythema chronicum migrans (n=40)

Im **IgG LineBlot** waren 43 % (17) der ECM-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-4; 6) und 58 % (23) negativ. Die **IgG VlsE** Bande war in 73 % (29) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-6) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 225,75 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 805 EdI, der Median lag bei 183,5 EdI, die SD bei 205,59 EdI. Die **IgG 14 kDa** Bande war in 25 % (10) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-6) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 81,18 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 611 EdI, der Median lag bei 22 EdI, die SD bei 140,15 EdI. Die **IgG DbpA** Bande war in 13 % (5) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-6) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 38,28 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 277 EdI, der Median lag bei 22 EdI, die SD bei 53,70 EdI. Die **IgG 17 kDa** Bande war in 23 % (9) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-6) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 47,89 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 213 EdI, der Median

lag bei 21 EdI, die SD bei 65,25 EdI. Die **IgG 21 kDa** Bande war in 0 % (0) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-6) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 8,53 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 88 EdI, der Median lag bei 0 EdI, die SD bei 18,55 EdI. Die **IgG 25 kDa** Bande war in 13 % (5) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-6) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 40,40 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 586 EdI, der Median lag bei 0 EdI, die SD bei 113,65 EdI. Die **IgG 30 kDa** Bande war in 0 % (0) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-6) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 3,75 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 38 EdI, der Median lag bei 0 EdI, die SD bei 10,16 EdI. Die **IgG 39 kDa** Bande war in 0 % (0) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-6) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 3,05 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 83 EdI, der Median lag bei 0 EdI, die SD bei 13,54 EdI. Die **IgG 41 kDa** Bande war in 70 % (28) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-6) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 184,93 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 700 EdI, der Median lag bei 161,50 EdI, die SD bei 146,90 EdI. Die **IgG 43 kDa** Bande war in 13 % (5) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-6) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 19,40 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 163 EdI, der Median lag bei 0 EdI, die SD bei 37,60 EdI. Die **IgG 58 kDa** Bande war in 3 % (1) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-6) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 9,98 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 238 EdI, der Median lag bei 0 EdI, die SD bei 38,50 EdI. Die **IgG 83 kDa** Bande war in 5 % (2) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-6) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 12,83 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 159 EdI, der Median lag bei 0 EdI, die SD bei 32,53 EdI. Die Messwerte für die mittlere Intensität aller IgG Banden für das ECM lagen zwischen 0 und 75 EdI. Dabei fand sich eine SD von 16,37 EdI, ein Median von 15 EdI und eine Mittlere Intensität pro Bande von 19 EdI.

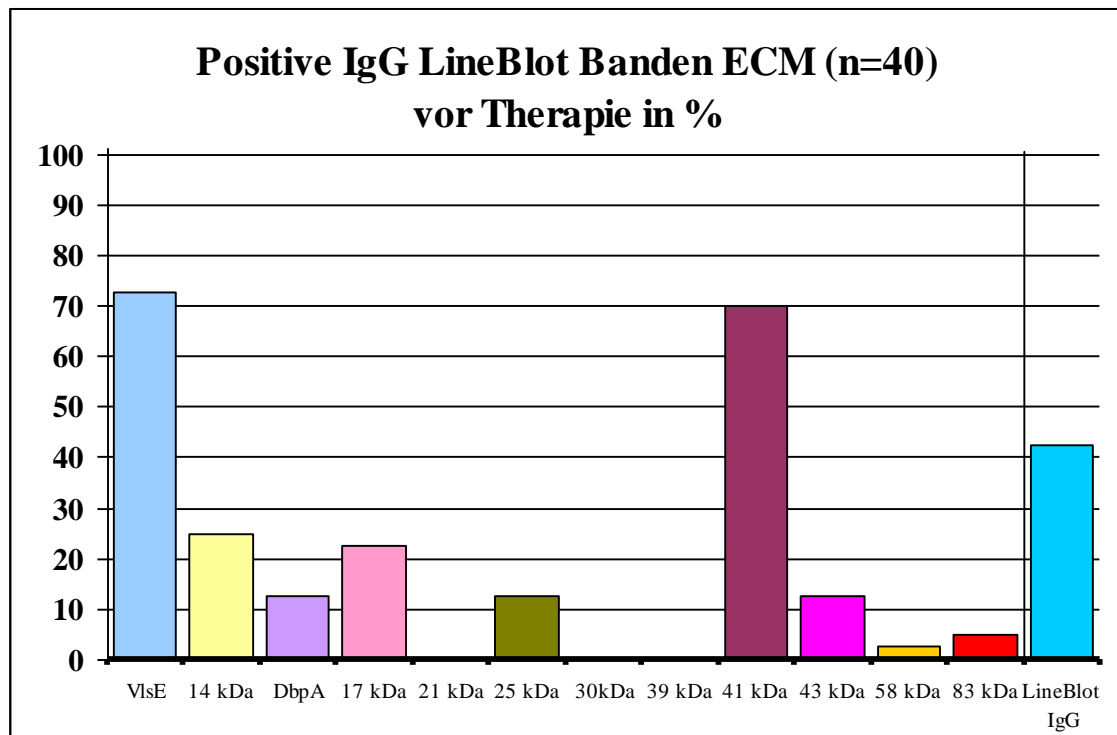


Abbildung 4.3.1-6: Sensitivität IgG LineBlot bei Erythema chronicum migrans (n=40)

4.3.1.1.3 Multiple Erythemata migrantia - Serologie vor Therapie

Im **Gesamtbefund** des **Sonikat ELISA** waren vor Therapie 95 % (20) der Patienten mit multiplen Erythemata migrantia (MEM) positiv (Abbildung 4.3.1-7), 0 % (0) grenzwertig und 5 % (1) negativ. Im **IgM ELISA** waren 90 % (19) der MEM-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-7), 5 % (1) grenzwertig und 5 % (1) negativ. Die Spanne betrug 4,60 bis 84,64 OD, der Mittelwert 34,69, der Median 32,56 und die SD 20,49 OD. Im **IgG ELISA** waren 71 % (15) der MEM-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-7), 5 % (1) grenzwertig und 24 % (5) negativ. Die Spanne betrug 4,68 bis 41,54 OD, der Mittelwert 19,29, der Median 16,11 und die SD 11,65 OD. Im **μ-capture ELISA** waren 71 % (15) der MEM-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-7), 5 % (1) grenzwertig und 24 % (5) negativ. Die Spanne betrug 0,56 bis 229,69 OD, der Mittelwert 20,48, der Median 4,06 und die SD 48,09 OD. Im **C6-Peptid-ELISA** waren 80 % (16/20) der MEM-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-7), 5 % (1/20) grenzwertig und 15 % (3/20) negativ. Die Spanne betrug 0,36 bis 8,91 OD, der Mittelwert 5,32, der Median 6,40 und die SD 3,18 OD.

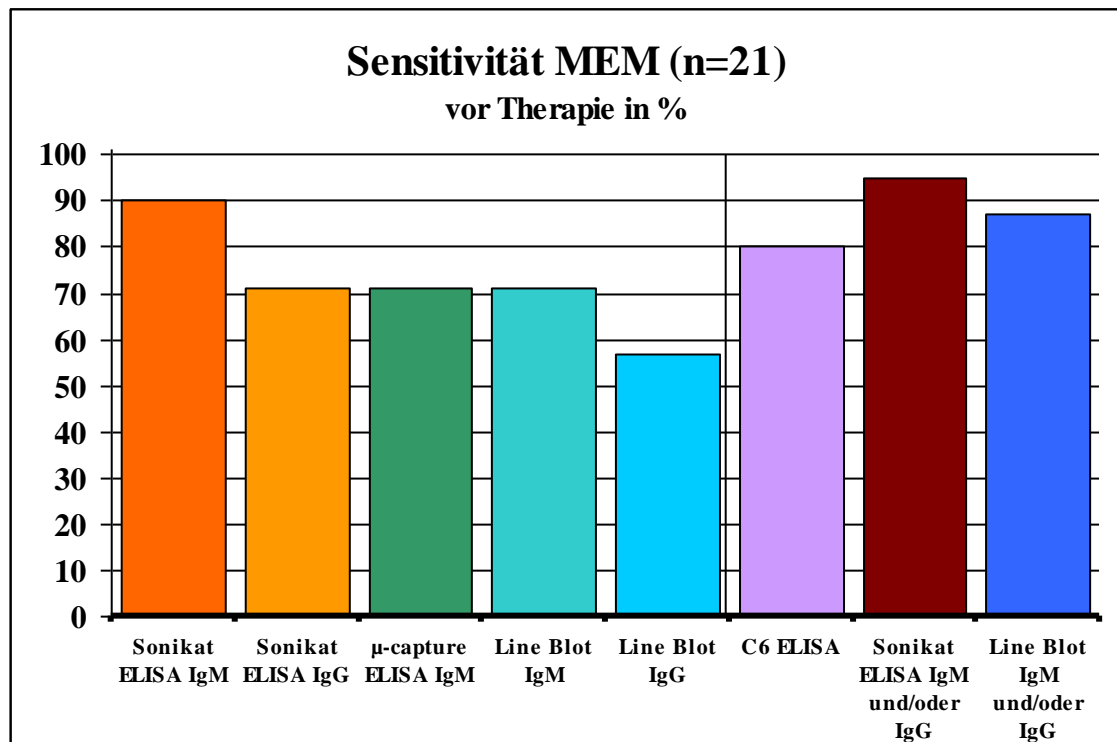


Abbildung 4.3.1-7: Sensitivität verschiedener Testverfahren bei multiplen Erythema migrantia (n=21)

Im **Gesamtbefund** des **LineBlot** waren 86 % (18) der MEM-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-7), 5 % (1) grenzwertig und 10 % (2) negativ. Im **IgM LineBlot** waren 71 % (15) der MEM-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-7; 8), 5 % (1) grenzwertig und 24 % (5) negativ. Die **IgM VlsE** Bande war in 5 % (1) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-8) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 24,48 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 171 EdI, der Median lag bei 17 EdI, die SD bei 37,38 EdI. Die **IgM 17 kDa** Bande war in 5 % (1) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-8) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 29,48 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 148 EdI, der Median lag bei 27 EdI, die SD bei 34,04 EdI. Die **IgM OspC** Bande war in 67 % (14) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-8) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 201,33 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 511 EdI, der Median lag bei 148 EdI, die SD bei 161,54 EdI. Die **IgM 39 kDa** Bande war in 0 % (0) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-8) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 8,90 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 68 EdI, der Median lag bei 0 EdI, die SD bei 19,28 EdI. Die **IgM 41 kDa** Bande war in 57 % (12) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-8) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von

127,00 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 33 bis 292 EdI, der Median lag bei 118 EdI, die SD bei 83,22 EdI.

Für die mittlere Intensität aller IgM Banden ergeben sich Werte von 8,4 bis 166,8 EdI. Der Mittelwert beträgt 78,24 EdI, der Median 72 EdI und die SD 49,47 EdI.

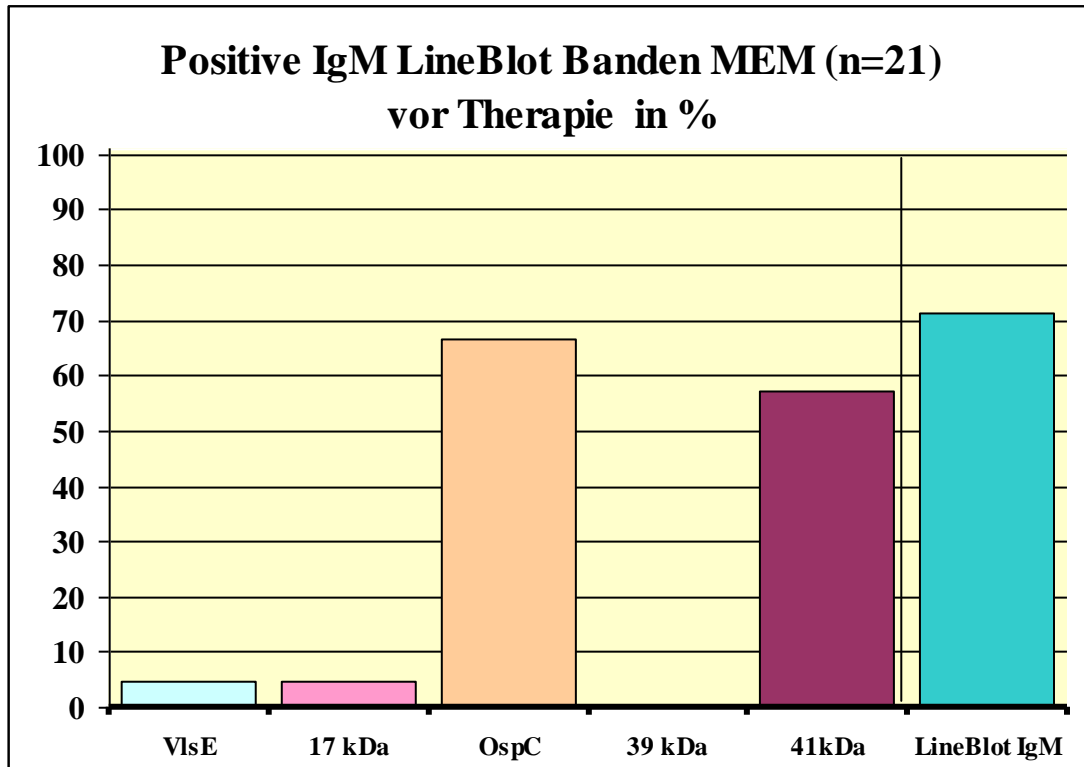


Abbildung 4.3.1-8: Sensitivität IgM LineBlot bei multiplen Erythemata migrantia (n=21)

Im **IgG LineBlot** waren 57 % (12) der MEM-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-7; 9) und 43 % (9) negativ. Die **IgG VlsE** Bande war in 76 % (16) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-9) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 313,67 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 722 EdI, der Median lag bei 314 EdI, die SD bei 219,03 EdI. Die **IgG 14 kDa** Bande war in 76 % (16) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-9) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 152,67 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 590 EdI, der Median lag bei 21 EdI, die SD bei 201,64 EdI. Die **IgG DbpA** Bande war in 10 % (2) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-9) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 66,43 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 604 EdI, der Median lag bei 12 EdI, die SD bei 146,30 EdI. Die **IgG 17 kDa** Bande war in 29 % (6) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-9) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 87,67 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 600 EdI, der Median

lag bei 0 EdI, die SD bei 155,68 EdI. Die **IgG 21 kDa** Bande war in 10 % (2) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-9) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 45,19 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 609 EdI, der Median lag bei 0 EdI, die SD bei 137,37 EdI. Die **IgG 25 kDa** Bande war in 48 % (10) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-9) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 102,14 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 346 EdI, der Median lag bei 86 EdI, die SD bei 103,32 EdI. Die **IgG 30 kDa** Bande war in 5 % (1) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-9) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 15,48 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 204 EdI, der Median bei 0 EdI, die SD bei 44,52 EdI. Die **IgG 39 kDa** Bande war in 5 % (1) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-9) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 10,62 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 131 EdI, der Median lag bei 0 EdI, die SD bei 29,17 EdI. Die **IgG 41 kDa** Bande war in 81 % (17) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-9) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 245,33 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 57 bis 695 EdI, der Median lag bei 232 EdI, die SD bei 152,64 EdI. Die **IgG 43 kDa** Bande war in 10 % (2) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-9) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 40,52 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 381 EdI, der Median lag bei 0 EdI, die SD bei 87,29 EdI. Die **IgG 58 kDa** Bande war in 5 % (1) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-9) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 31,24 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 327 EdI, der Median lag bei 0 EdI, die SD bei 69,97 EdI. Die **IgG 83 kDa** Bande war in 10 % (2) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-9) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 32,76 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 436 EdI, der Median lag bei 0 EdI, die SD bei 95,28 EdI.

Die mittleren Intensitäten aller IgG Banden lagen zwischen 4,75 und 164,17 EdI, im Mittel bei 30,04 EdI. Der Median betrug 19,33 EdI, die SD 33,54 EdI.

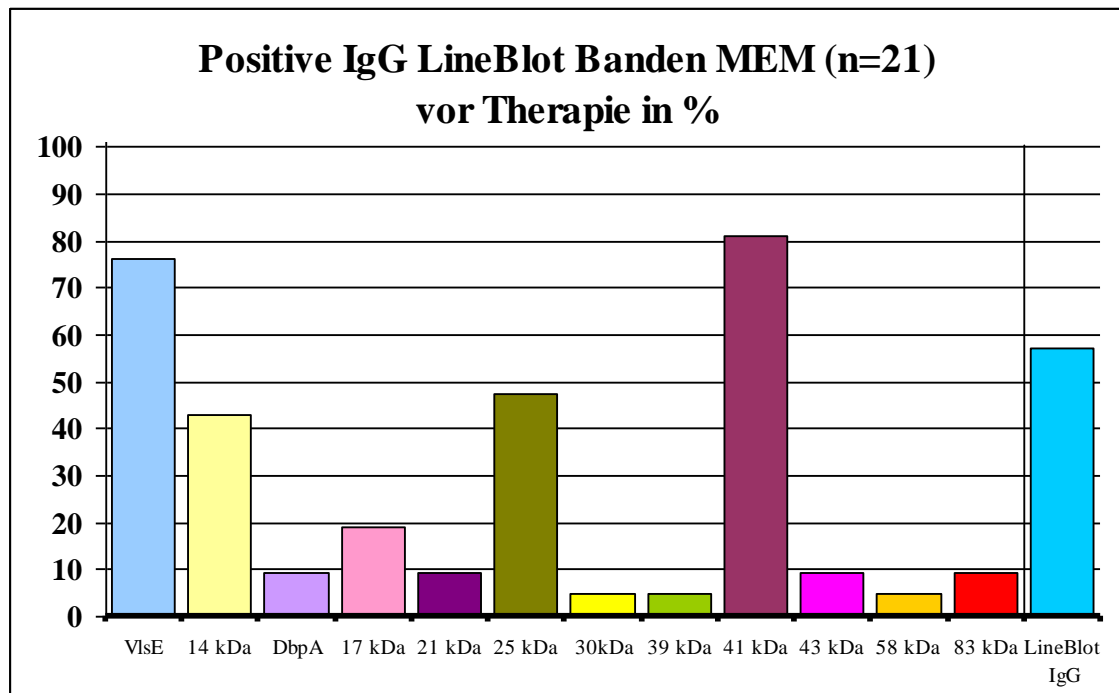


Abbildung 4.3.1-9: Sensitivität IgG LineBlot bei multiplen Erythemata migrantia (n=21)

4.3.1.2 Spätinfektionen - Serologie vor Therapie

Zu den Spätinfektionen zählen die Diagnosegruppen Neuroborreliose (NB), Lyme-Arthritis (LA) und Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA.)

4.3.1.2.1 Neuroborreliose – Serologie vor Therapie

Im **Gesamtbefund** des **Sonikat ELISA** waren vor Therapie 100 % (8) der NB-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-10). Im **IgM ELISA** waren 88 % (7) der Patienten mit Neuroborreliose (NB) positiv (Abbildung 4.3.1-10) und 13 % (1) negativ. Die Spanne betrug 0,40 bis 52,64 OD, der Mittelwert 29,25, der Median 27,48 und die SD 16,03 OD. Im **IgG ELISA** waren 100 % (8) der NB-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-10). Die Spanne betrug 17,48 bis 53,80 OD, der Mittelwert 36,74, der Median 36,32 und die SD 10,87 OD. Im **μ-capture ELISA** waren 63 % (5) der NB-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-10) und 38 % (3) negativ. Die Spanne betrug 0,07 bis 51,53 OD, der Mittelwert 10,09, der Median 1,58 und die SD 16,68 OD.

Im **C6-Peptid-ELISA** waren 100 % (8) der NB-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-10). Die Spanne betrug 2,88 bis 7,90 OD, der Mittelwert 5,51, der Median 5,87 und die SD 1,85 OD. Im **Gesamtbefund des LineBlot** waren 100 % (8) der NB-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-10). Im **IgM LineBlot** waren 75 % (6) der NB-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-10; 11) und 25 % (2) negativ. Die **IgM VlsE** Bande war in 13 % (1) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-11) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 24,00 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 110 EdI, der Median lag bei 16 EdI, die SD bei 34,31 EdI. Die **IgM 17 kDa** Bande war in 13 % (1) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-11) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 14,63 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 94 EdI, der Median lag bei 8,5 EdI, die SD bei 29,75 EdI.

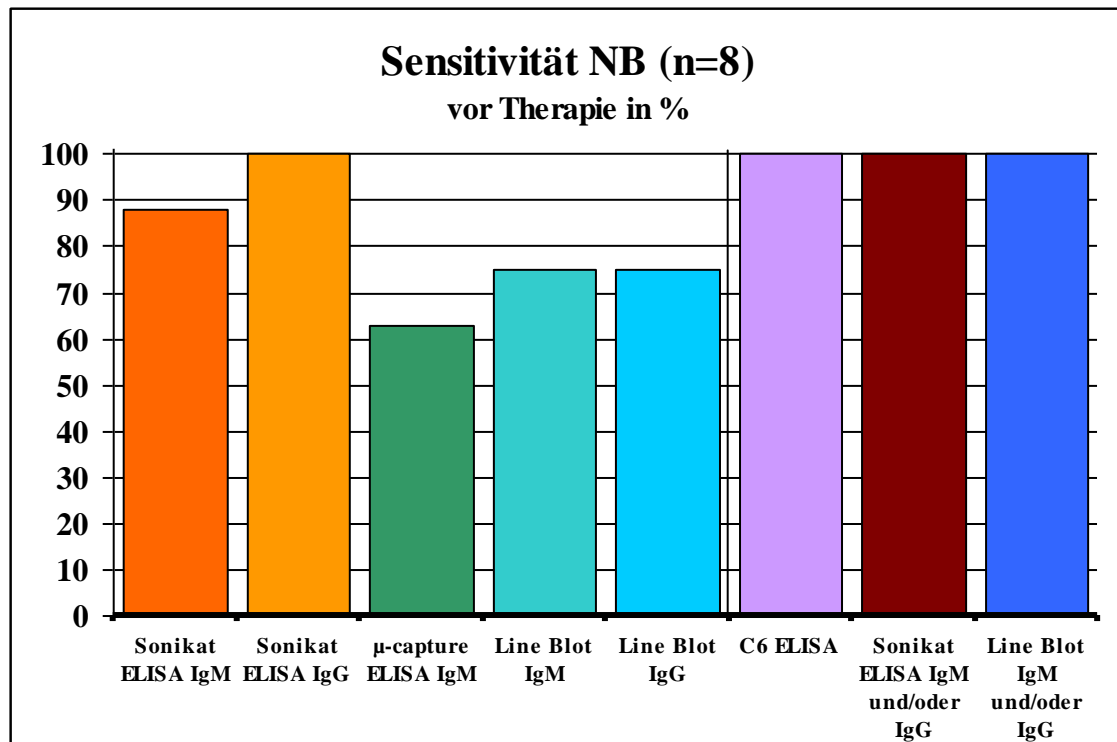


Abbildung 4.3.1-10: Sensitivität verschiedener Testverfahren bei Neuroborreliose (n=8)

Die **IgM OspC** Bande war in 50 % (4) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-11) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 115,88 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 21 bis 285 EdI, der Median lag bei 81,5 EdI, die SD bei 94,04 EdI. Die **IgM 39 kDa** Bande war in 13 % (1) der positiv (Abbildung 4.3.1-11) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 16,25 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 101 EdI, der Median lag bei 0 EdI, die SD bei

32,64 EdI. Die **IgM 41 kDa** Bande war in 50 % (4) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-11) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 87,25 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 12 bis 216 EdI, der Median lag bei 66,50 EdI, die SD bei 64,69 EdI.

Die mittlere Intensität aller IgM Banden zusammen betrug bei der NB 54,93 EdI, der Median 54,30 EdI und die SD 27,60 EdI. Die Spanne mittleren Intensitäten pro Bande reichte von 97,0 bis 15,2 EdI.

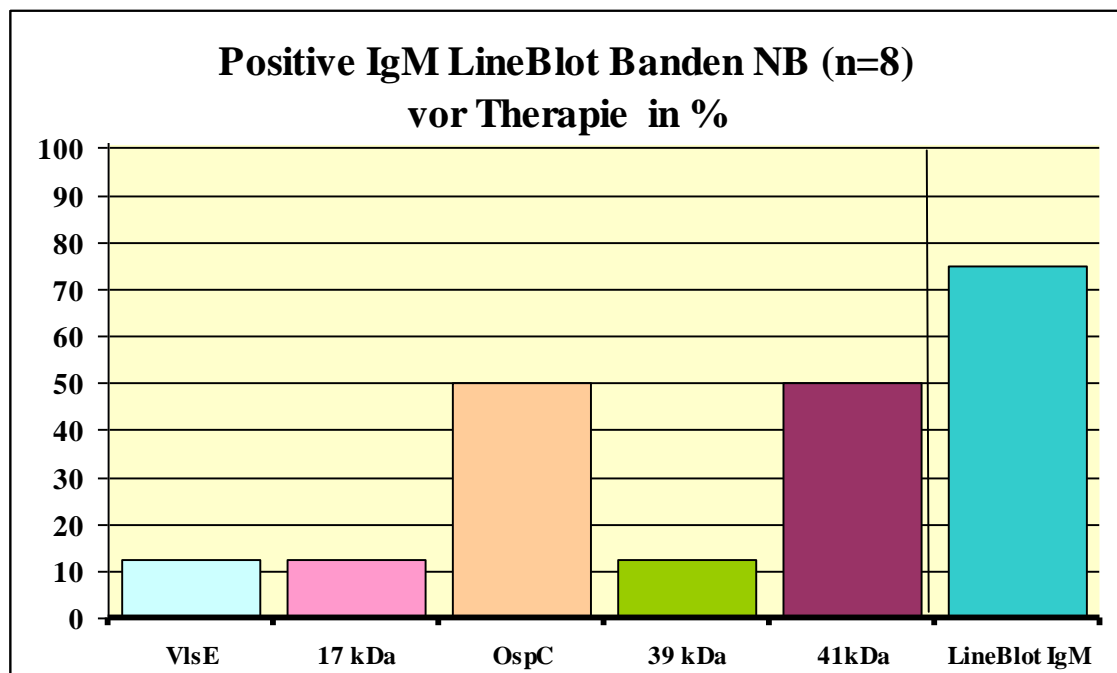


Abbildung 4.3.1-11: Sensitivität IgM LineBlot bei Neuroborreliose (n=8)

Im **IgG LineBlot** waren 75 % (6) der NB-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-10; 12) und 25 % (2) negativ. Die **IgG VlsE** Bande war in 100 % (8) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-12) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 387,88 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 227 bis 566 EdI, der Median lag bei 376 EdI, die SD bei 105,71 EdI. Die **IgG 14 kDa** Bande war in 50 % (4) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-12) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 178,50 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 443 EdI, der Median lag bei 96 EdI, die SD bei 191,35 EdI. Die **IgG DbpA** Bande war in 63 % (5) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-12) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 143,75 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 360 EdI, der Median lag bei 112 EdI, die SD bei 129,74 EdI. Die **IgG 17 kDa** Bande war in 50 % (4) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-12) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität

von 137,13 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 416 EdI, der Median lag bei 87,50 EdI, die SD bei 158,81 EdI. Die **IgG 21 kDa** Bande war in 50 % (4) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-12) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 95,63 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 351 EdI, der Median lag bei 84 EdI, die SD bei 109,55 EdI. Die **IgG 25 kDa** Bande war in 0 % (0) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-12) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 26,13 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 76 EdI, der Median lag bei 26 EdI, die SD bei 23,29 EdI. Die **IgG 30 kDa** Bande war in 13 % (1) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-12) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 19,50 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 156 EdI, der Median lag bei 0 EdI, die SD bei 51,59 EdI. Die **IgG 39 kDa** Bande war in 26 % (2) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-12) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 42,00 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 216 EdI, der Median lag bei 0 EdI, die SD bei 76,60 EdI. Die **IgG 41 kDa** Bande war in 100 % (8) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-12) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 293,25 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 161 bis 616 EdI, der Median lag bei 186,5 EdI, die SD bei 165,43 EdI. Die **IgG 43 kDa** Bande war in 13 % (1) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-12) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 40,38 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 221 EdI, der Median lag bei 6 EdI, die SD bei 72,38 EdI. Die **IgG 58 kDa** Bande war in 13 % (1) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-12) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 45,00 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 218 EdI, der Median lag bei 45 EdI, die SD bei 68,16 EdI. Die **IgG 83 kDa** Bande war in 75 % (6) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-12) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 140,25 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 262 EdI, der Median lag bei 123 EdI, die SD bei 97,33 EdI.

Die mittleren Intensitäten aller Banden lagen zwischen 14,58 und 197,17 EdI. Im Mittel erreichten die Werte 56,94 EdI, der Median beträgt 39,33 EdI und die SD 55,89 EdI.

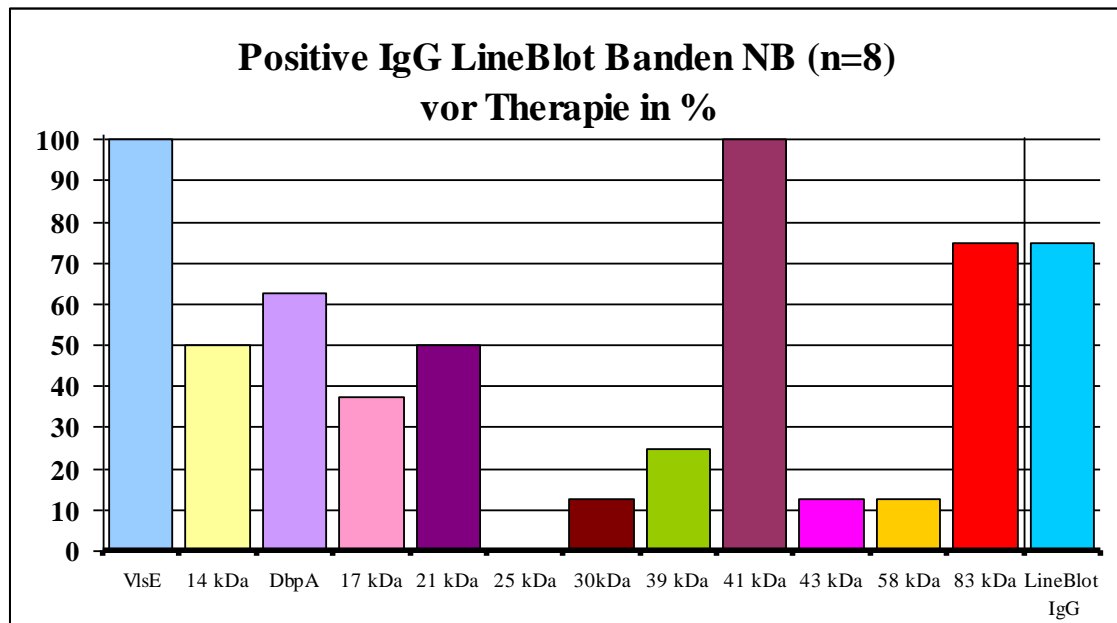


Abbildung 4.3.1-12: Sensitivität IgG LineBlot bei Neuroborreliose (n=8)

4.3.1.2.2 Lyme-Arthritis – Serologie vor Therapie

Im **Gesamtbefund** des **Sonikat ELISA** waren vor Therapie 100 % (11) der Lyme-Arthritis- (LA-) Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-13). Im **IgM ELISA** waren 45 % (5) der Lyme-Arthritis-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-13), 9 % (1) grenzwertig und 45 % (5) negativ. Die Spanne betrug 5,01 bis 23,79 OD, der Mittelwert 11,94, der Median 10,95 und die SD 5,79 OD. Im **IgG ELISA** waren 100 % (11) der LA-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-13). Die Spanne betrug 22,71 bis 44,01 OD, der Mittelwert 34,79, der Median 39,69 und die SD 7,84 OD. Im **μ-capture ELISA** waren 18 % (2) der LA-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-13), 9 % (1) grenzwertig und 73 % (8) negativ. Die Spanne betrug 0,52 bis 1,27 OD, der Mittelwert 0,78, der Median 0,71 und die SD 0,24 OD. Im **C6-Peptid-ELISA** waren 82 % (9) der LA-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-13), 9 % (1) grenzwertig und 9 % (1) negativ. Die Spanne betrug 0,84 bis 8,54 OD, der Mittelwert 5,78, der Median 6,20 und die SD 2,64 OD. Im **Gesamtbefund** des **LineBlot** waren 100 % (11) der LA-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-13). Im **IgM LineBlot** waren 27 % (3) der LA-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-13; 14), 18 % (2) grenzwertig und 54 % (6) negativ. Die **IgM VlsE** Bande war in 10 % (1) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-14) und zeigte im Mittel eine

densitometrische Intensität von 29,45 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 140 EdI, der Median lag bei 17 EdI, die SD bei 36,40 EdI.

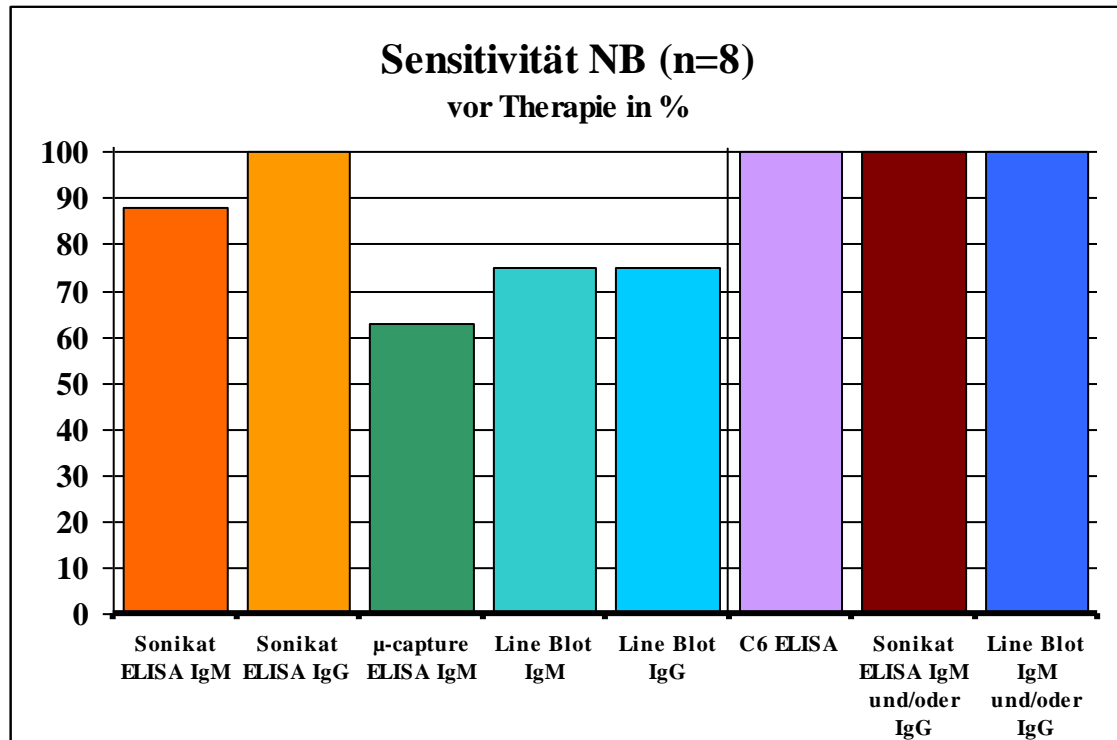


Abbildung 4.3.1-13: Sensitivität verschiedener Testverfahren bei Lyme-Arthritis (n=11)

Die **IgM 17 kDa** Bande war in 0 % (0) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-14) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 15,73 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 74 EdI, der Median lag bei 13 EdI, die SD bei 20,10 EdI. Die **IgM OspC** Bande war in 18 % (2) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-14) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 48,45 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 160 EdI, der Median lag bei 18 EdI, die SD bei 52,85 EdI. Die **IgM 39 kDa** Bande war in 0 % (0) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-14) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 12,18 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 83 EdI, der Median lag bei 0 EdI, die SD bei 25,29 EdI. Die **IgM 41 kDa** Bande war in 0 % (0) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-14) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 43,45 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 12 bis 69 EdI, der Median lag bei 51 EdI, die SD bei 19,75 EdI.

Die mittleren Intensitäten aller Banden lagen zwischen 5,8 und 59,6 EdI. Im Mittel erreichten die Werte 29,85 EdI, der Median beträgt 23,80 EdI und die SD 3,03 EdI.

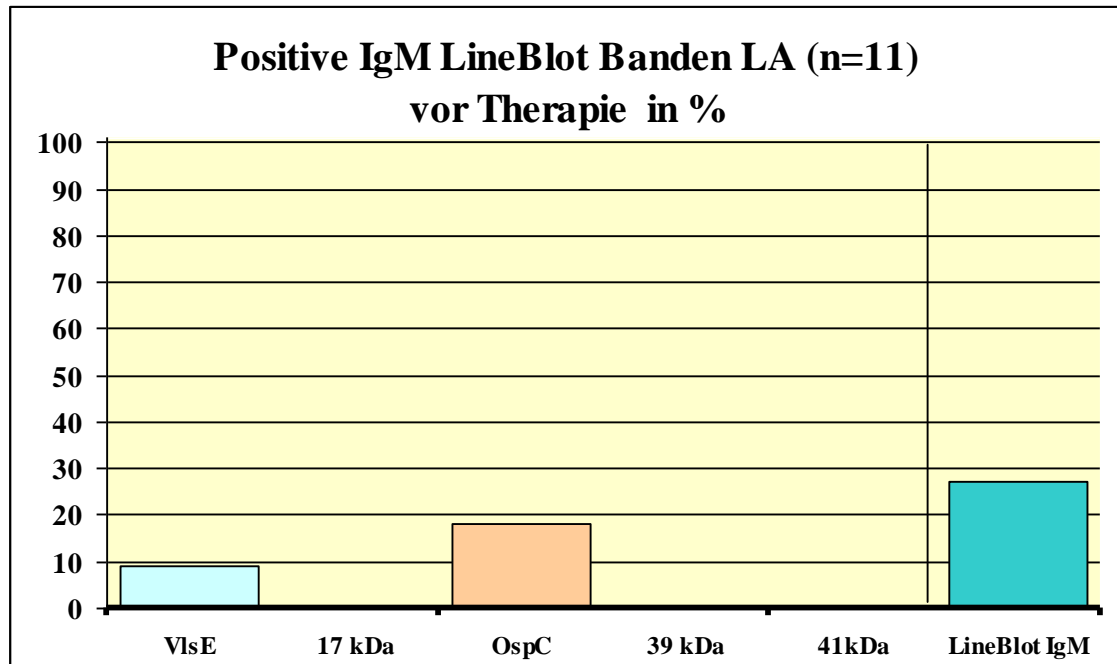


Abbildung 4.3.1-14: Sensitivität IgM LineBlot bei Lyme-Arthritis (n=11)

Im **IgG LineBlot** waren 91 % (10) der LA-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-13; 15), und zu 9 % (1) negativ. Die **IgG VlsE** Bande war in 91 % (10) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-15) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 375,00 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 72 bis 632 EdI, der Median lag bei 400 EdI, die SD bei 175,12 EdI. Die **IgG 14 kDa** Bande war in 64 % (7) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-15) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 228,91 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 415 EdI, der Median lag bei 272 EdI, die SD bei 155,74 EdI. Die **IgG DbpA** Bande war in 64 % (7) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-15) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 222,00 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 22 bis 504 EdI, der Median lag bei 185 EdI, die SD bei 151,96 EdI. Die **IgG 17 kDa** Bande war in 82 % (9) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-15) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 244,91 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 16 bis 528 EdI, der Median lag bei 251 EdI, die SD bei 118,89 EdI. Die **IgG 21 kDa** Bande war in 73 % (8) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-15) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 163,27 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 16 bis 356 EdI, der Median lag bei 129 EdI, die SD bei 97,74 EdI. Die **IgG 25 kDa** Bande war in 27 % (3) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-15) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 64,91 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 232 EdI, der Median lag bei 29 EdI, die SD bei

81,21 EdI. Die **IgG 30 kDa** Bande war in 36 % (4) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-15) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 91,82 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 236 EdI, der Median lag bei 54 EdI, die SD bei 75,26 EdI. Die **IgG 39 kDa** Bande war in 9 % (1) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-15) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 54,36 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 188 EdI, der Median lag bei 40 EdI, die SD bei 47,23 EdI. Die **IgG 41 kDa** Bande war in 82 % (9) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-15) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 335,55 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 54 bis 520 EdI, der Median lag bei 322 EdI, die SD bei 147,17 EdI. Die **IgG 43 kDa** Bande war in 36 % (4) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-15) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 87,64 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 188 EdI, der Median lag bei 72 EdI, die SD bei 72,11 EdI.

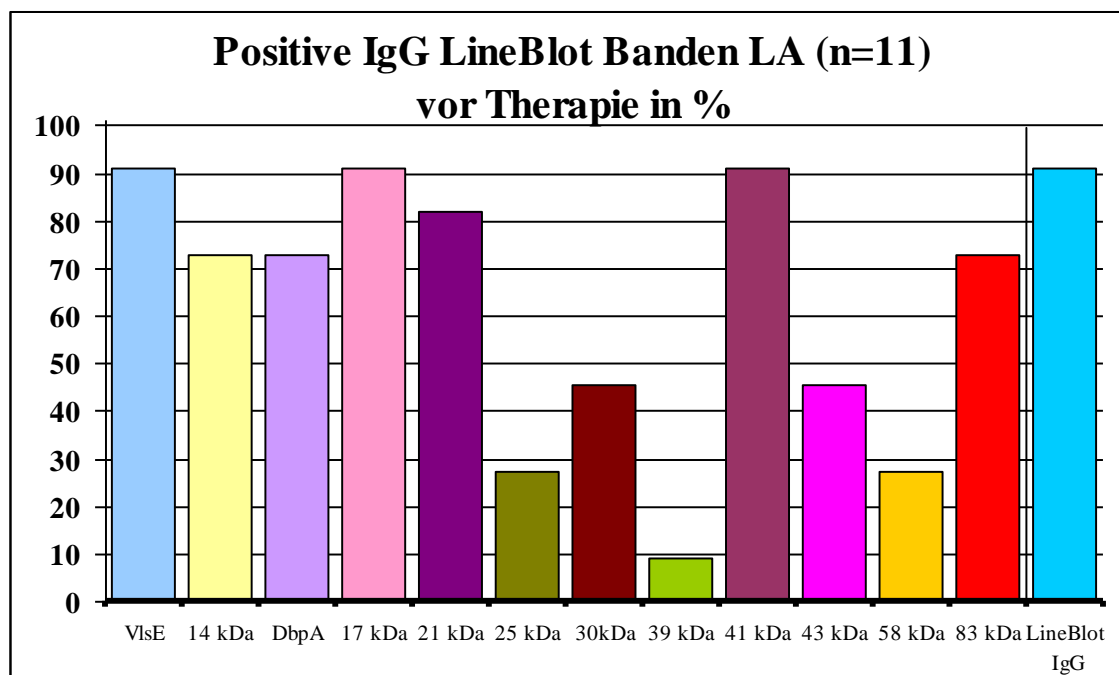


Abbildung 4.3.1-15: Sensitivität IgG LineBlot bei Lyme-Arthritis (n=11)

Die **IgG 58 kDa** Bande war in 18 % (2) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-15) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 73,27 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 284 EdI, der Median lag bei 43 EdI, die SD bei 79,13 EdI. Die **IgG 83 kDa** Bande war in 64 % (7) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-15) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 154,45 EdI. Die

gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 348 EdI, der Median lag bei 134 EdI, die SD bei 94,60 EdI.

Die mittleren Intensitäten aller Banden lagen zwischen 4,5 und 117,67 EdI. Dabei fand sich eine SD von 30,20 EdI, ein Median von 58,33 EdI und eine mittlere Intensität pro Bande von 58,77 EdI.

4.3.1.2.3 Acrodermatitis chronica atrophicans – Serologie vor Therapie

Im **Gesamtbefund** des **Sonikat ELISA** waren vor Therapie 100 % (25) der Acrodermatitis chronica atrophicans-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-16). Im **IgM ELISA** waren 56 % (14) der ACA-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-16), 16 % (4) grenzwertig und 28 % (7) negativ. Die Spanne betrug 4,67 bis 52,46 OD, der Mittelwert 13,92, der Median 11,14 und die SD 9,97 OD. Im **IgG ELISA** waren 100 % (25) der ACA-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-16). Die Spanne betrug 28,52 bis 51,90 OD, der Mittelwert 40,21, der Median 40,71 und die SD 5,46 OD. Im **μ-capture ELISA** waren 16 % (4) der ACA-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-16). Die Spanne betrug 0,48 bis 13,34 OD, der Mittelwert 1,39, der Median 0,72 und die SD 2,48 OD. Im **C6-Peptid-ELISA** waren 100 % (25) der ACA-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-16). Die Spanne betrug 5,06 bis 9,04 OD, der Mittelwert 8,00, der Median 8,48 und die SD 1,33 OD. Im **Gesamtbefund** des **LineBlot** waren 100 % (25) der ACA-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-16). Im **IgM LineBlot** waren 32 % (8) der ACA-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-17), 24 % (6) grenzwertig und 44 % (11) negativ.

Die **IgM VlsE** Bande war in 12 % (3) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-17) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 47,44 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 215 EdI, der Median lag bei 34 EdI, die SD bei 45,43 EdI. Die **IgM 17 kDa** Bande war in 4 % (1) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-17) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 31,84 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 108 EdI, der Median lag bei 26 EdI, die SD bei 28,61 EdI. Die **IgM OspC** Bande war in 8 % (2) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-17) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 42,32 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 277 EdI, der Median lag bei 20 EdI, die SD bei 65,00 EdI.

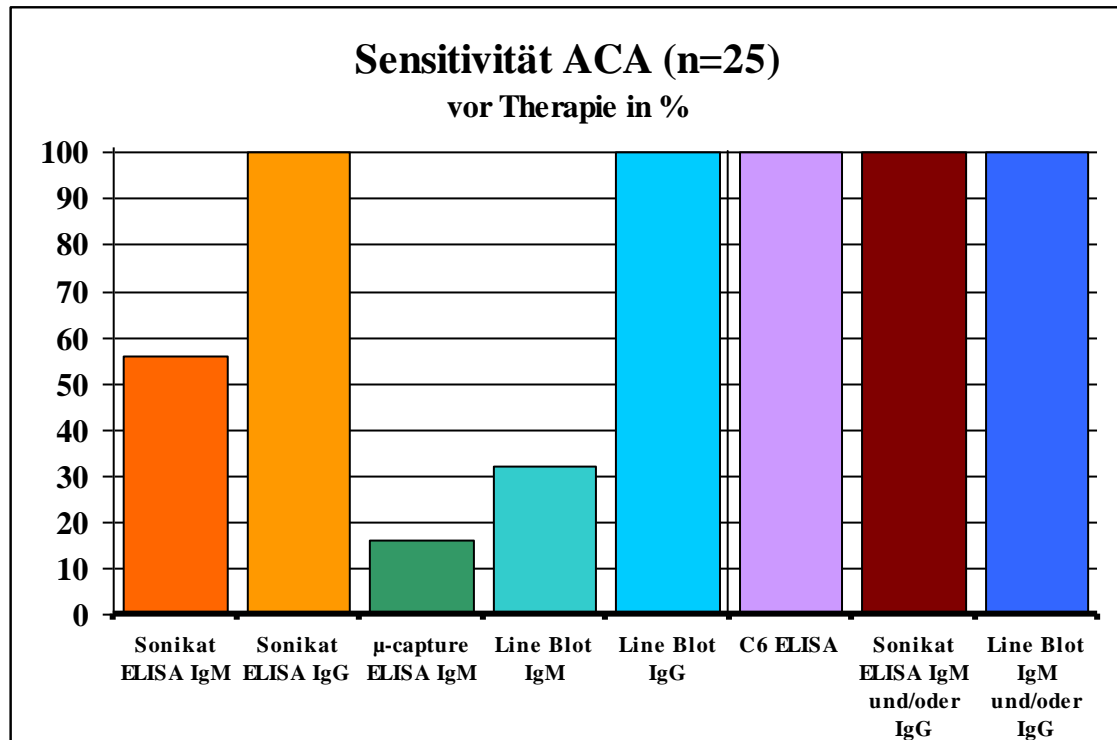


Abbildung 4.3.1-16: Sensitivität verschiedener Testverfahren bei Acrodermatitis chronica atrophicans (n=25)

Die **IgM 39 kDa** Bande war in 8 % (2) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-17) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 27,88 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 315 EdI, der Median lag bei 0 EdI, die SD bei 65,84 EdI. Die **IgM 41 kDa** Bande war in 16 % (4) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-17) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 60,24 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 197 EdI, der Median lag bei 51 EdI, die SD bei 40,29 EdI. Die mittlere Intensität aller IgM Banden liegt bei der ACA vor Therapie zwischen 3,6 und 98 EdI. Hierbei ergaben sich eine SD von 23,37 EdI, ein Mittel von 41,94 EdI und ein Median bei 35,8 EdI.

Im **IgG LineBlot** waren 100 % (25) der ACA-Patienten positiv (Abbildung 4.3.1-16; 18). Die **IgG VlsE** Bande war in 100 % (25) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-18) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 486,40 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 302 bis 690 EdI, der Median lag bei 405 EdI, die SD bei 148,64 EdI. Die **IgG 14 kDa** Bande war in 84 % (21) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-18) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 339,12 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 688 EdI, der Median lag bei 333 EdI, die SD bei 178,56 EdI.

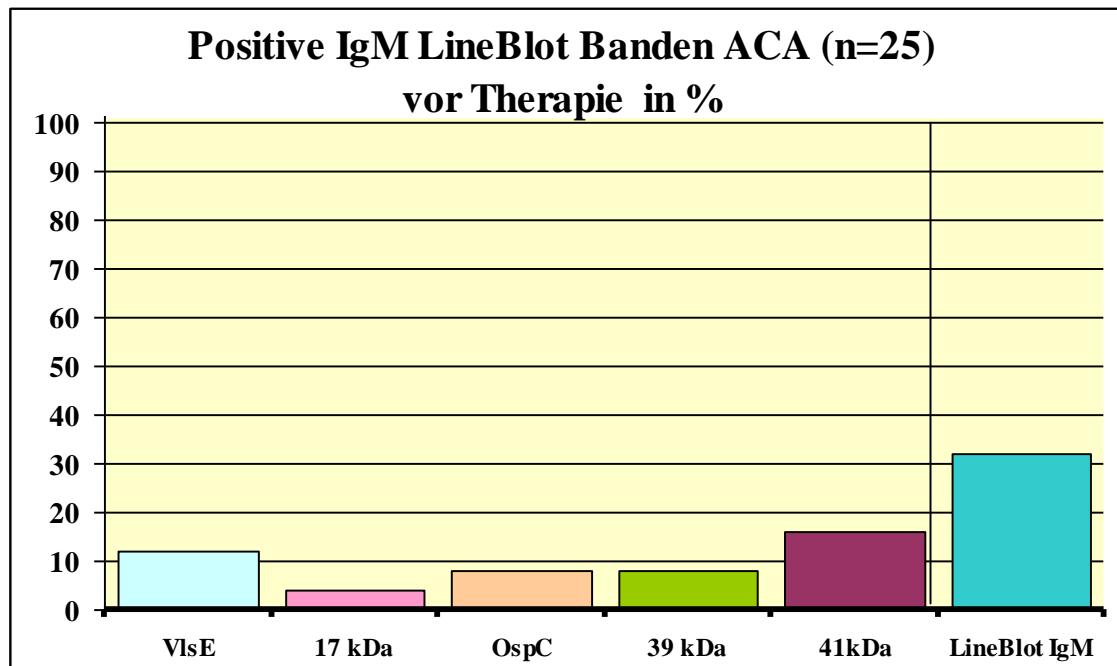


Abbildung 4.3.1-17: Sensitivität IgM LineBlot bei Acrodermatitis chronica atrophicans (n=25)

Die **IgG DbpA** Bande war in 88 % (22) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-18) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 241,32 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 76 bis 627 EdI, der Median lag bei 231 EdI, die SD bei 134,87 EdI. Die **IgG 17 kDa** Bande war in 88 % (22) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-18) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 290,52 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 24 bis 590 EdI, der Median lag bei 292 EdI, die SD bei 124,09 EdI. Die **IgG 21 kDa** Bande war in 76 % (19) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-18) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 168,60 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 41 bis 168 EdI, der Median lag bei 177 EdI, die SD bei 80,97 EdI. Die **IgG 25 kDa** Bande war in 12 % (3) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-18) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 36,36 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 258 EdI, der Median lag bei 15 EdI, die SD bei 59,40 EdI. Die **IgG 30 kDa** Bande war in 48 % (12) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-18) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 103,36 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 28 bis 277 EdI, der Median lag bei 88 EdI, die SD bei 65,21 EdI. Die **IgG 39 kDa** Bande war in 36 % (9) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-18) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 67,92 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 212 EdI, der Median lag bei 68 EdI, die SD bei 47,46 EdI. Die **IgG 41 kDa** Bande war in

100 % (25) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-18) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 402,04 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 120 bis 656 EdI, der Median lag bei 360 EdI, die SD bei 144,59 EdI.

Die **IgG 43 kDa** Bande war in 80 % (20) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-18) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 160,32 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 28 bis 456 EdI, der Median lag bei 132 EdI, die SD bei 101,68 EdI. Die **IgG 58 kDa** Bande war in 60 % (15) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-18) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 99,84 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 300 EdI, der Median lag bei 95 EdI, die SD bei 62,28 EdI. Die **IgG 83 kDa** Bande war in 80 % (20) der Fälle positiv (Abbildung 4.3.1-18) und zeigte im Mittel eine densitometrische Intensität von 163,64 EdI. Die gemessenen Bandenintensitäten reichten von 0 bis 422 EdI, der Median lag bei 172 EdI, die SD bei 90,28 EdI. Die mittlere Intensität aller IgG Banden lag zwischen 21,33 und 156,33, im Mittel bei 74,48 EdI. Der Median beträgt 69,08, die SD 30,24 EdI.

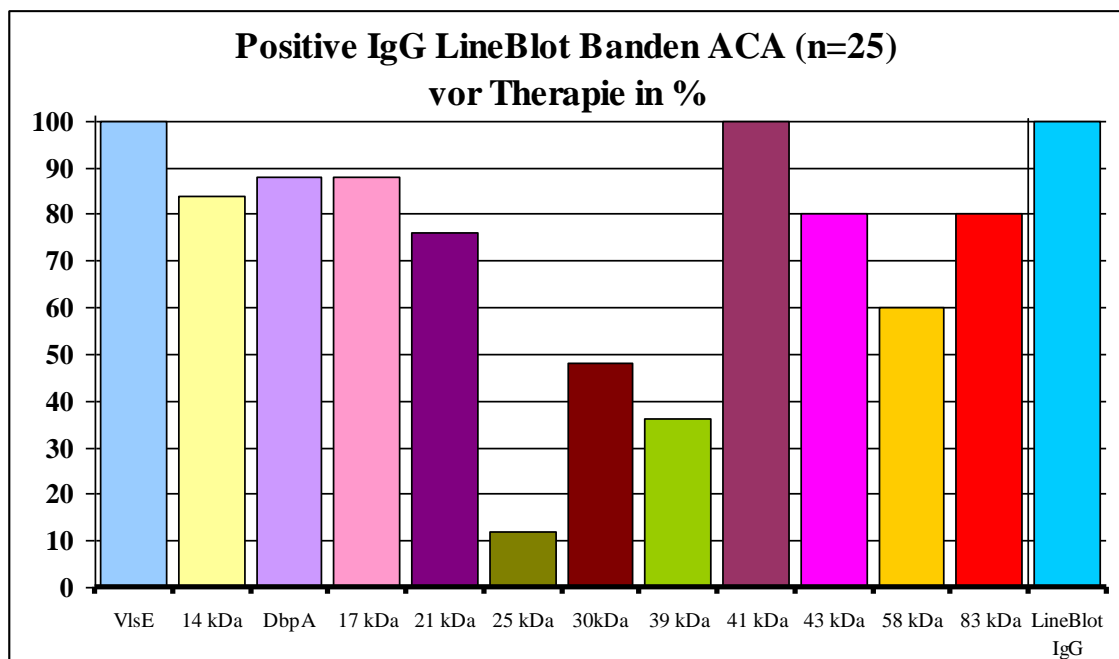


Abbildung 4.3.1-18: Sensitivität IgG LineBlot bei Acrodermatitis chronica atrophicans (n=25)

4.3.2 Serologie im Verlauf

4.3.2.1 Frühinfektionen – Serologie im Verlauf

Die serologischen Werte vor Therapie sollten denen zum Ende des Beobachtungszeitraumes gegenübergestellt werden, wie dies bereits mit den klinischen Befunden geschehen ist. Das Ende des Beobachtungszeitraumes liegt je nach Patient 9 Monate bis nahezu 14 Jahre nach Beginn der Therapie.

4.3.2.1.1 Erythema migrans - Serologie im Verlauf

Die Anzahl der positiven **Gesamtbefunde** des **Sonikat ELISA** sank beim Erythema migrans (EM) von 74,5 % (32) auf 58 % (25) (Abbildung 4.3.2-3). Die Anzahl der positiven **IgM ELISA** Werte sank beim EM von 67 % (29) auf 35 % (15) (Abbildung 4.3.2-3). Der Mittelwert sank von 18,00 auf 10,09 OD, der Median von 13,66 auf 9,62 OD und die SD von 12,26 auf 6,94 OD. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 1,16 bis 47,92 OD zu 2,01 bis 26,96 OD. Die Anzahl der positiven **IgG ELISA** Werte sank beim EM von 33 % (14) auf 23 % (10) (Abbildung 4.3.2-3). Der Mittelwert sank von 10,58 auf 10,21 OD, der Median stieg von 5,25 auf 6,39 OD und die SD von 10,31 auf 11,40 OD. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 1,54 bis 40,03 OD zu 2,19 bis 50,25 OD. Die Anzahl der positiven **μ-capture ELISA** Werte sank beim EM von 56 % (24) auf 5 % (2) (Abbildung 4.3.2-3). Der Mittelwert sank von 8,64 auf 0,98 OD, der Median von 1,13 auf 0,83 OD und die SD von 24,86 auf 0,49 OD. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0,41 bis 158,39 OD zu 0,57 bis 2,89 OD. Die Anzahl der positiven **C6-Peptid-ELISA**-Werte sank beim EM von 60 % (26) auf 40 % (17) (Abbildung 4.3.2-3). Der Mittelwert sank von 3,60 auf 1,58 OD, der Median von 2,09 auf 0,59 OD und die SD von 3,34 auf 2,25 OD. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0,13 bis 9,17 OD zu 0,13 bis 9,07 OD.

Die Anzahl der positiven **Gesamtbefunde** des **LineBlot** sank beim EM von 49 % (21) auf 30 % (13) (Abbildung 4.3.2-3). Die Anzahl der positiven **IgM LineBlot**-Werte sank von 33 % (14) auf 16 % (7) (Abbildung 4.3.2-1). Die Anzahl der positiven **IgM VlsE** Banden sank von 5 % (2) auf 0 % (0) (Abbildung 4.3.2-1). Die mittlere Bandenintensität sank von 27,70 auf 18,42 EdI, der Median von 22 auf 18 EdI und die SD von 30,35 auf 14,01 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 146 EdI zu 0 bis 70 EdI. Die Anzahl der positiven **IgM 17 kDa** Banden blieb im Verlauf unverändert bei 0 % (0) (Abbildung 4.3.2-1). Die mittlere Bandenintensität stieg von 14,12 auf 14,58 EdI, der Median von 16 auf 17 EdI und die SD sank von 11,25 auf 10,83 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 34 EdI zu 0 bis 40 EdI. Die Anzahl der positiven **IgM OspC** Banden sank von 23 % (10) auf 14 % (6) (Abbildung 4.3.2-1). Die mittlere Bandenintensität sank von 62,44 auf 40,44 EdI, der Median von 29 auf 17 EdI und die SD von 79,40 auf 58,99 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 334 EdI zu 0 bis 268 EdI. Die Anzahl der positiven **IgM 39 kDa** Banden blieb unverändert bei 2 % (1) (Abbildung 4.3.2-1). Die mittlere Bandenintensität sank von 5,02 auf 4,33 EdI, der Median blieb bei 0 EdI und die SD sank von 24,37 auf 20,37 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 159 EdI zu 0 bis 134 EdI.

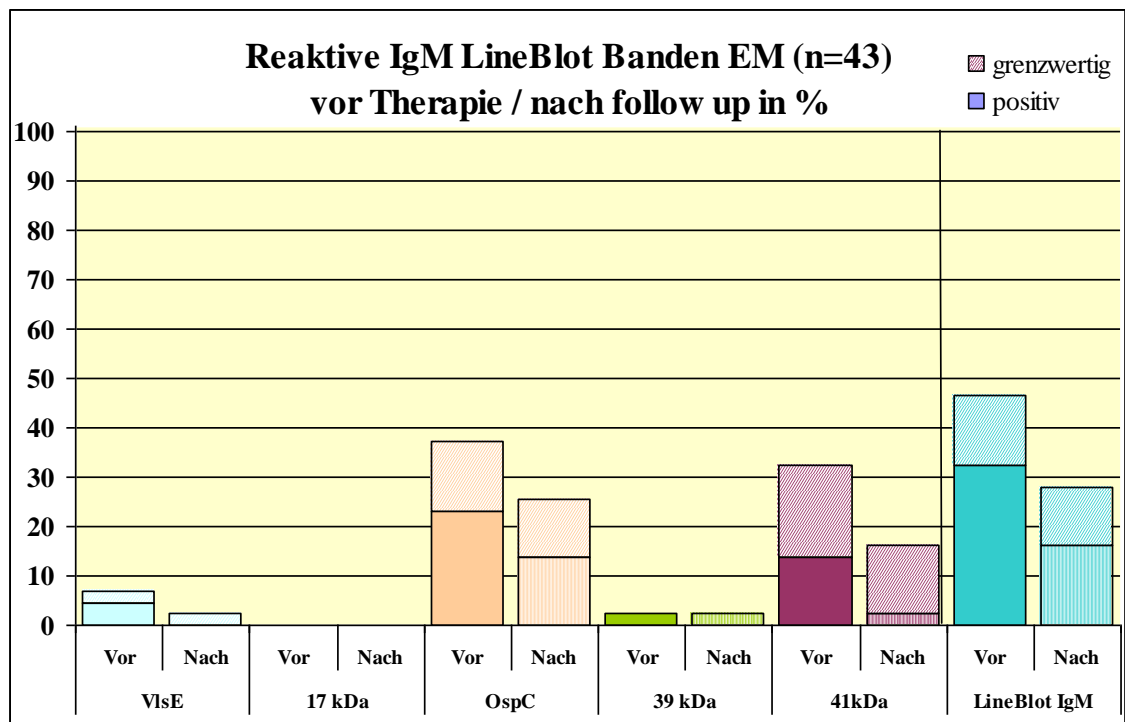


Abbildung 4.3.2-1: Ergebnisse des IgM LineBlot bei Erythema migrans im Verlauf (n=43)

Die Anzahl der positiven **IgM 41 kDa** Banden sank von 14 % (6) auf 2 % (1) (Abbildung 4.3.2-1). Die mittlere Bandenintensität sank von 47,88 auf 29,67 EdI, der Median von 38 auf 21 EdI und die SD von 37,75 auf 23,35 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 161 EdI zu 0 bis 93 EdI. Die mittlere Intensität aller Banden sank beim EM von 31,43 vor Therapie auf 24,30 EdI, der Median von 23,6 auf 17 EdI und die SD von 24,10 auf 21,88 EdI. Der Messbereich der mittleren Intensität pro Bande veränderte sich im Verlauf von 3,00 bis 113,80 auf 0,00 bis 97,84 EdI.

Die Anzahl der positiven **IgG LineBlot**-Werte sank von 21 % (9) auf 16 % (7) (Abbildung 4.3.2-2). Die Anzahl der positiven **IgG VlsE** Banden sank von 49 % (21) auf 23 % (10) (Abbildung 4.3.2-2). Die mittlere Bandenintensität sank von 124,89 auf 78,44 EdI, der Median von 83 auf 32 EdI und die SD von 127,55 auf 120,06 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 483 EdI zu 0 bis 525 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 14 kDa** Banden stieg von 12 % (5) auf 14 % (6) (Abbildung 4.3.2-2). Die mittlere Bandenintensität stieg von 42,88 auf 45,26 EdI, der Median von 0 auf 14 EdI und die SD sank von 92,76 auf 89,15 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 und 409 EdI zu 0 bis 329 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG DbpA** Banden stieg von 14 % (6) auf 19 % (8) (Abbildung 4.3.2-2). Die mittlere Bandenintensität stieg von 35,74 auf 43,47 EdI, der Median von 14 auf 17 EdI und die SD von 59,30 auf 74,24 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 und 275 EdI zu 0 bis 285 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 17 kDa** Banden sank von 12 % (5) auf 7 % (3) (Abbildung 4.3.2-2). Die mittlere Bandenintensität sank von 35,42 auf 25,77 EdI, der Median blieb bei 0 EdI und die SD sank von 65,04 auf 51,59 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 und 265 EdI zu 0 bis 255 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 21 kDa** Banden stieg von 2 % (1) auf 7 % (3) (Abbildung 4.3.2-2). Die mittlere Bandenintensität stieg von 13,60 auf 16,12 EdI, der Median blieb bei 0 EdI und die SD stieg von 42,68 auf 50,46 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 und 267 EdI zu 0 bis 265 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 25 kDa** Banden stieg von 7 % (3) auf 9 % (4) (Abbildung 4.3.2-2). Die mittlere Bandenintensität stieg von 14,84 auf 21,21 EdI, der Median blieb bei 0 EdI und die SD stieg von 35,09 auf 40,43 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 und 144 EdI zu 0 bis 178 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 30 kDa** Banden blieb unverändert bei 0 % (0) (Abbildung 4.3.2-2). Die mittlere Bandenintensität stieg von 3,09 auf 5,74 EdI, der Median blieb bei 0 EdI und die SD stieg von 9,82 auf 17,34 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 und 55 EdI zu 0 bis 89 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 39 kDa** Banden blieb unverändert

bei 0 % (0) (Abbildung 4.3.2-2). Die mittlere Bandenintensität stieg von 3,58 auf 5,02 EdI, der Median blieb bei 0 EdI und die SD stieg von 10,30 auf 13,59 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 und 55 EdI zu 0 bis 64 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 41 kDa** Banden sank von 54 % (23) auf 51 % (22) (Abbildung 4.3.2-2). Die mittlere Bandenintensität sank von 125,81 auf 117,07 EdI, der Median von 104 auf 92 EdI und die SD von 104,99 auf 101,62 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 und 521 EdI zu 0 bis 510 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 43 kDa** Banden blieb unverändert bei 2 % (1) (Abbildung 4.3.2-2). Die mittlere Bandenintensität stieg von 6,86 auf 8,37 EdI, der Median blieb bei 0 EdI und die SD sank von 23,24 auf 22,93 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 und 140 EdI zu 0 bis 132 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 58 kDa** Banden stieg von 0 % (0) auf 2 % (1) (Abbildung 4.3.2-2). Die mittlere Bandenintensität sank von 4,60 auf 7,95 EdI, der Median blieb bei 0 EdI und die SD stieg von 17,25 auf 23,15 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 und 80 EdI zu 0 bis 113 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 83 kDa** Banden stieg von 2 % (1) auf 5 % (2) (Abbildung 4.3.2-2). Die mittlere Bandenintensität stieg von 10,63 auf 13,67 EdI, der Median blieb bei 0 EdI und die SD stieg von 26,41 auf 40,92 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 und 150 EdI zu 0 bis 216 EdI. Die mittleren Intensitäten aller Banden reichten initial von 0 bis 49,92 EdI, im Verlauf von 0 bis 56,08 EdI. Der Mittelwert der mittleren Bandensumme stieg von 12,62 auf 12,67 EdI minimal an, der Median nahm von 9,5 auf 7,92 EdI ab und die SD erhöhte sich von 11,78 auf 13,42 EdI.

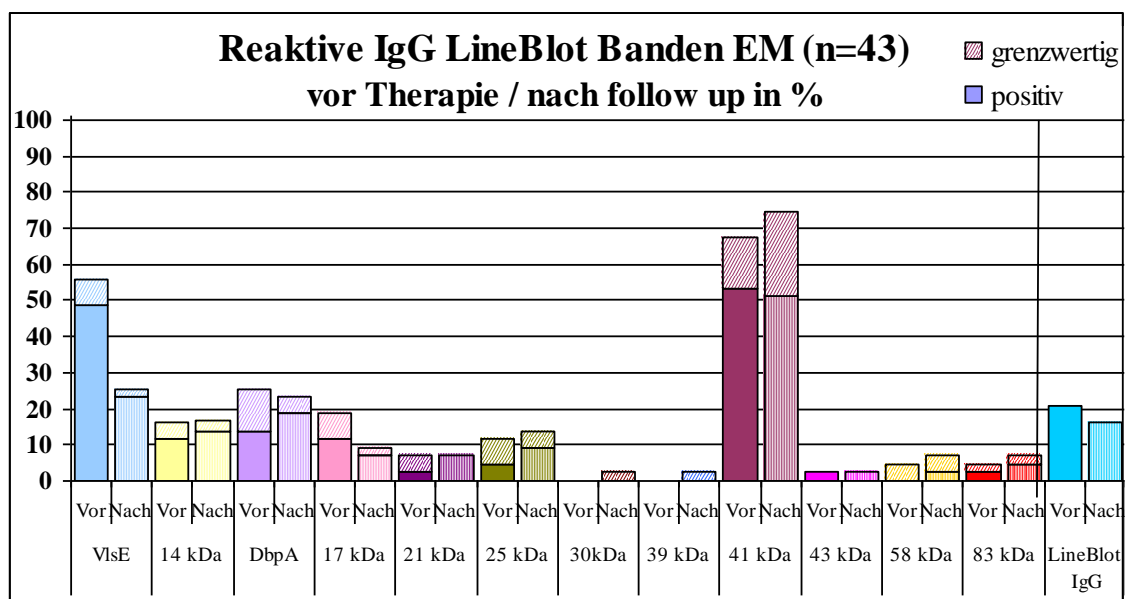


Abbildung 4.3.2-2: Ergebnisse des IgG LineBlot bei Erythema migrans im Verlauf (n=43)

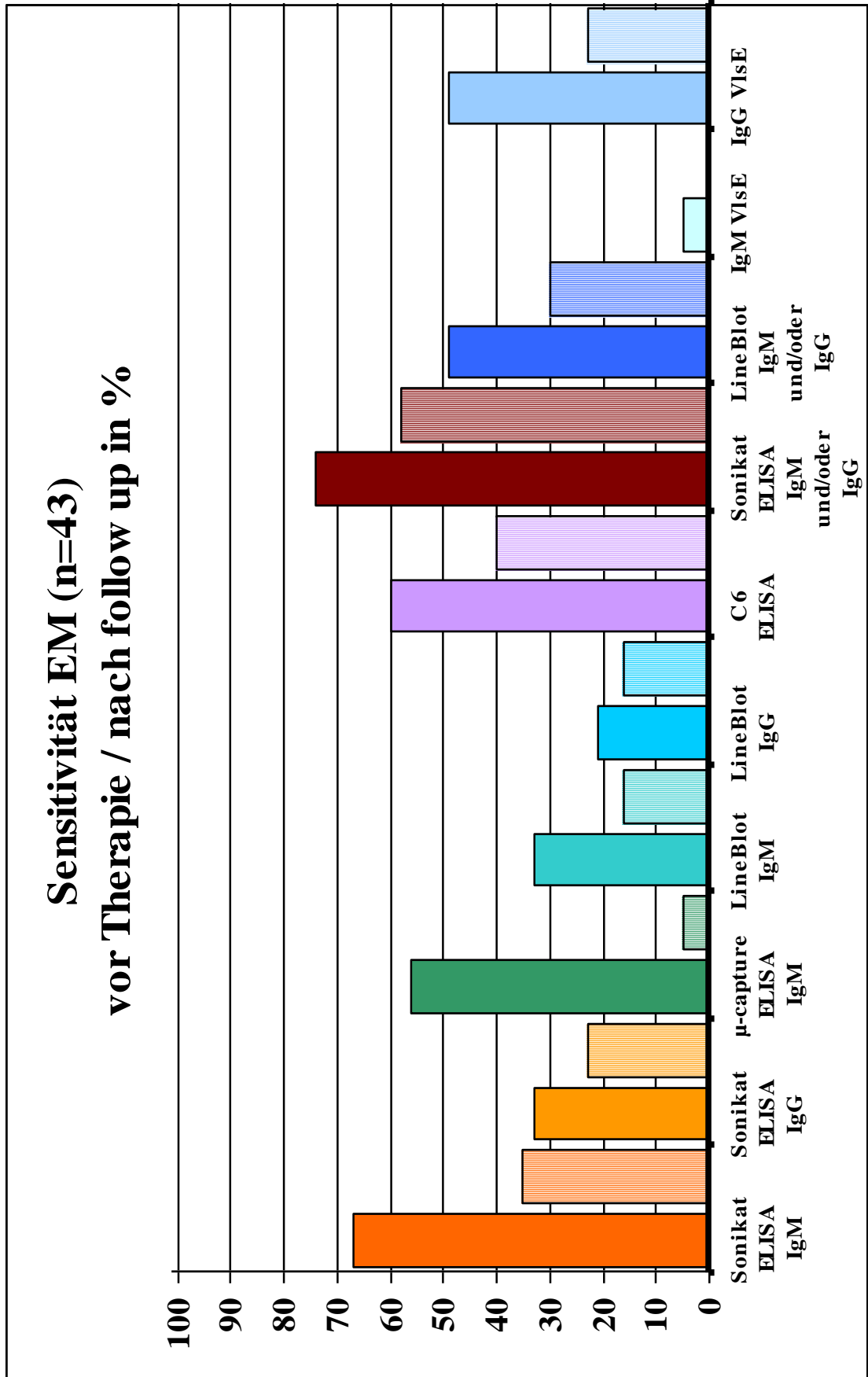


Abbildung 4.3.2-3: Ergebnisse verschiedener Testverfahren bei Erythema migrans im Verlauf (n=43)

4.3.2.1.2 Erythema chronicum migrans - Serologie im Verlauf

Die Anzahl der positiven **Gesamtbefunde** des **Sonikat ELISA** sank beim Erythema chronicum migrans (ECM) von 80 % (32) auf 53% (21) (Abbildung 4.3.2-6). Die Anzahl der positiven **IgM ELISA**-Werte sank beim ECM von 70 % (28) auf 23 % (9) (Abbildung 4.3.2-6). Der Mittelwert sank von 19,46 auf 9,01 OD, der Median von 16,11 auf 7,66 OD und die SD von 12,88 auf 5,99 OD. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 1,99 bis 54,89 OD zu 1,40 bis 36,25 OD. Die Anzahl der positiven **IgG ELISA** Werte sank beim ECM von 50 % (20) auf 30 % (12) (Abbildung 4.3.2-6). Der Mittelwert sank von 14,33 auf 9,73 OD, der Median von 11,44 auf 7,53 OD und die SD von 10,80 auf 7,90 OD. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 1,39 bis 43,81 OD zu 0,95 bis 35,80 OD. Die Anzahl der positiven **μ -capture ELISA**-Werte sank beim ECM von 63 % (25) auf 10 % (4) (Abbildung 4.3.2-6). Der Mittelwert sank von 10,01 auf 1,25 OD, der Median von 1,53 auf 0,91 OD und die SD von 21,49 auf 1,01 OD. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0,07 bis 90,93 OD zu 0,32 bis 5,58 OD. Die Anzahl der positiven **C6-Peptid-ELISA**-Werte sank beim ECM von 75 % (30) auf 25 % (10) (Abbildung 4.3.2-6). Der Mittelwert sank von 3,20 auf 1,27 OD, der Median von 2,47 auf 0,67 OD und die SD von 2,54 auf 1,56 OD. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0,30 bis 8,39 OD zu 0,31 bis 7,88 OD. Die Anzahl der positiven **Gesamtbefunde** des **LineBlot** sank beim ECM von 60 % (24) auf 33% (13) (Abbildung 4.3.2-6). Die Anzahl der positiven **IgM LineBlot**-Werte sank beim ECM von 38 % (15) auf 13 % (5) (Abbildung 4.3.2-4). Die Anzahl der positiven **IgM VlsE** Banden sank von 5 % (2) auf 0 % (0) (Abbildung 4.3.2-4). Der Mittelwert sank von 25,07 auf 16,08 EdI, der Median von 21 auf 16,5 EdI und die SD von 27,06 auf 16,10 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 121 EdI zu 0 bis 60 EdI. Die Anzahl der positiven **IgM 17 kDa** Banden sank von 3 % (1) auf 0 % (0) (Abbildung 4.3.2-4). Der Mittelwert sank von 17,05 auf 13,73 EdI, der Median von 11,5 auf 0 EdI und die SD von 24,78 auf 15,83 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 140 EdI zu 0 bis 48 EdI. Die Anzahl der positiven **IgM OspC** Banden sank von 18 % (7) auf 13 % (5) (Abbildung 4.3.2-4). Der Mittelwert sank von 54,03 auf 34,13 EdI, der Median von 25 auf 20,5 EdI und die SD von 80,25 auf 45,02 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 357 EdI zu 0 bis 227 EdI.

Die Anzahl der positiven **IgM 39 kDa** Banden blieb bei 0 % (0) (Abbildung 4.3.2-4). Der Mittelwert sank von 2,85 auf 1,30 EdI, der Median blieb unverändert bei 0 EdI und die SD von 8,53 auf 4,62 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 45 EdI zu 0 bis 20 EdI. Die Anzahl der positiven **IgM 41 kDa** Banden sank von 35 % (14) auf 5 % (2) (Abbildung 4.3.2-4). Der Mittelwert sank von 75,18 auf 41,30 EdI, der Median sank von 63,5 auf 37 EdI und die SD von 52,34 auf 27,36 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 260 EdI zu 0 bis 117 EdI.

Die Spanne der mittleren Intensität aller IgM Banden änderte sich beim ECM im Verlauf von 2,4 bis 148,8 auf 0 bis 68,80 EdI. Die SD sank von 29,30 auf 15,71 EdI, das Mittel von 34,96 auf 22,34 EdI und der Median von 28,9 auf 19 EdI.

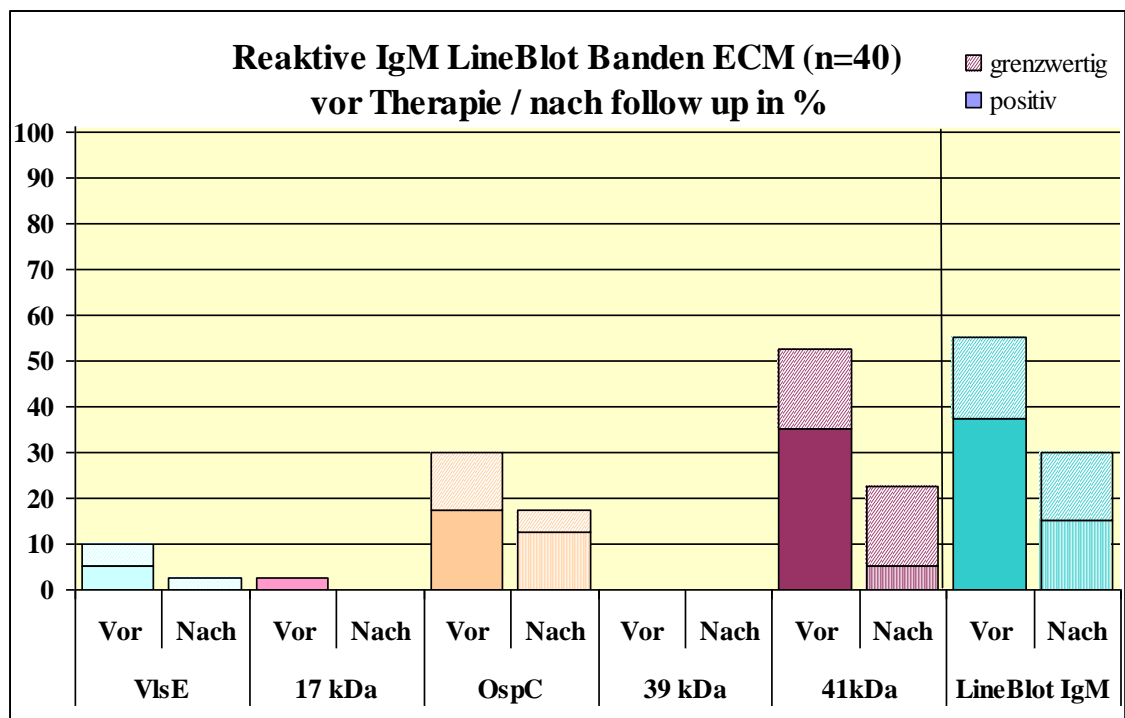


Abbildung 4.3.2-4: Ergebnisse des IgM LineBlot bei Erythema chronicum migrans im Verlauf (n=40)

Die Anzahl der positiven **IgG LineBlot**-Werte sank beim ECM von 43 % (17) auf 23 % (9) (Abbildung 4.3.2-5). Die Anzahl der positiven **IgG VlsE** Banden sank von 73 % (29) auf 13 % (5) (Abbildung 4.3.2-5). Der Mittelwert sank von 225,57 auf 109,33 EdI, der Median von 183,50 auf 53,50 EdI und die SD von 205,59 auf 145,31 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 805 auf 0 bis 722 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 14 kDa** Banden sank von 25 % (10) auf 15 % (6) (Abbildung 4.3.2-5). Der Mittelwert sank von 81,18 auf 55,05 EdI, der Median von 21,50 auf 0 EdI und die

SD von 140,15 auf 108,56 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 611 auf 0 bis 627 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG DbpA** Banden sank von 13 % (5) auf 8 % (3) (Abbildung 4.3.2-5). Der Mittelwert sank von 38,38 auf 31,18 EdI, der Median von 22 auf 7 EdI und die SD von 53,70 auf 47,60 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 277 auf 0 bis 245 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 17 kDa** Banden sank von 23 % (9) auf 8 % (3) (Abbildung 4.3.2-5). Der Mittelwert sank von 47,89 auf 25,10 EdI, der Median von 21 auf 0 EdI und die SD von 65,25 auf 43,16 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 213 auf 0 bis 211 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 21 kDa** Banden blieb bei 0 % (0) (Abbildung 4.3.2-5). Der Mittelwert sank von 8,35 auf 2,33 EdI, der Median blieb unverändert bei 0 EdI und die SD sank von 18,55 auf 8,60 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 88 auf 0 bis 42 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 25 kDa** Banden sank von 13 % (5) auf 8 % (3) (Abbildung 4.3.2-5). Der Mittelwert sank von 40,40 auf 30,90 EdI, der Median blieb unverändert bei 0 EdI und die SD sank von 113,65 auf 82,24 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 586 auf 0 bis 422 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 30 kDa** Banden blieb bei 0 % (0) (Abbildung 4.3.2-5). Der Mittelwert sank von 40,40 auf 30,90 EdI, der Median blieb unverändert bei 0 EdI und die SD sank von 10,16 auf 13,93 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 38 auf 0 bis 83 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 39 kDa** Banden blieb bei 0 % (0) (Abbildung 4.3.2-5). Der Mittelwert sank von 3,05 auf 1,53 EdI, der Median blieb unverändert bei 0 EdI und die SD sank von 13,54 auf 9,52 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 83 auf 0 bis 61 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 41 kDa** Banden sank von 70 % (28) auf 53 % (21) (Abbildung 4.3.2-5). Der Mittelwert sank von 184,93 auf 131,48 EdI, der Median von 161,50 auf 95,50 EdI und die SD von 146,90 auf 102,18 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 700 auf 0 bis 422 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 43 kDa** Banden sank von 13 % (5) auf 3 % (1) (Abbildung 4.3.2-5). Der Mittelwert sank von 19,40 auf 9,08 EdI, der Median blieb unverändert bei 0 EdI und die SD sank von 37,60 auf 20,39 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 163 auf 0 bis 97 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 58 kDa** Banden sank von 3 % (1) auf 0 % (0) (Abbildung 4.3.2-5). Der Mittelwert sank von 9,98 auf 3,48 EdI, der Median blieb unverändert bei 0 EdI und die SD sank von 38,50 auf 10,80 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 238 auf 0 bis 45 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 83 kDa** Banden sank von 5 % (2) auf 3 % (1) (Abbildung 4.3.2-5). Der Mittelwert sank von

12,83 auf 4,38 EdI, der Median blieb unverändert bei 0 EdI und die SD sank von 32,53 auf 16,98 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 159 auf 0 bis 94 EdI.

Die Spanne für die mittlere Bandenintensität änderte sich von 4,75 bis 75,25 EdI auf 2,33 bis 39,33 EdI. Dabei sank die SD von 16,37 auf 9,36 EdI, der Median von 14,50 auf 10,21 EdI und die mittlere Intensität pro Bande von 19,18 auf 12,49 EdI.

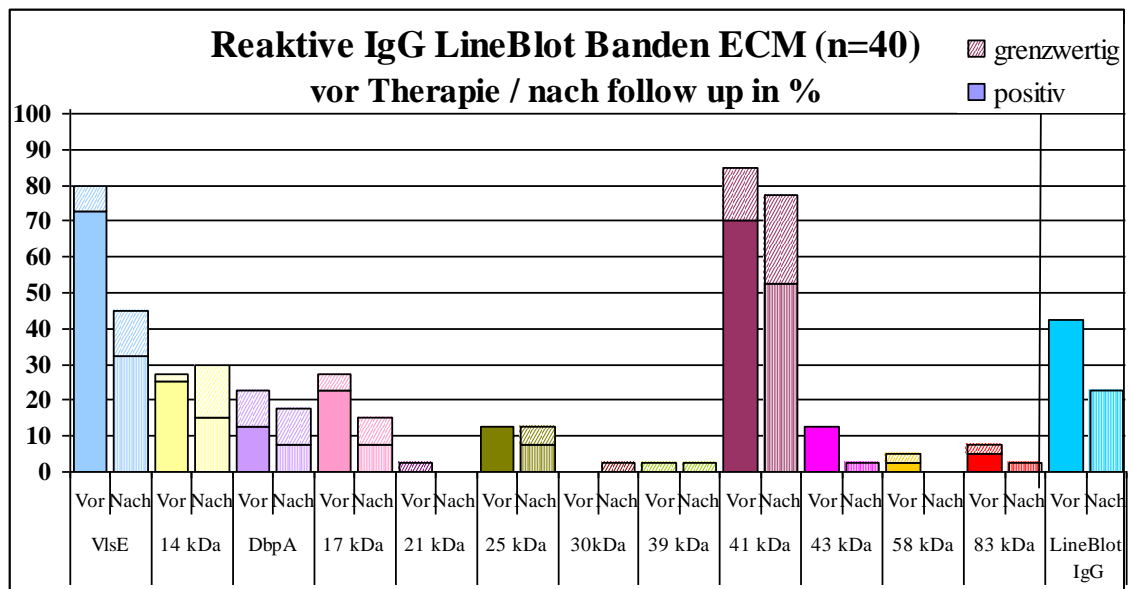


Abbildung 4.3.2-5: Ergebnisse des IgG LineBlot bei Erythema chronicum migrans im Verlauf (n=40)

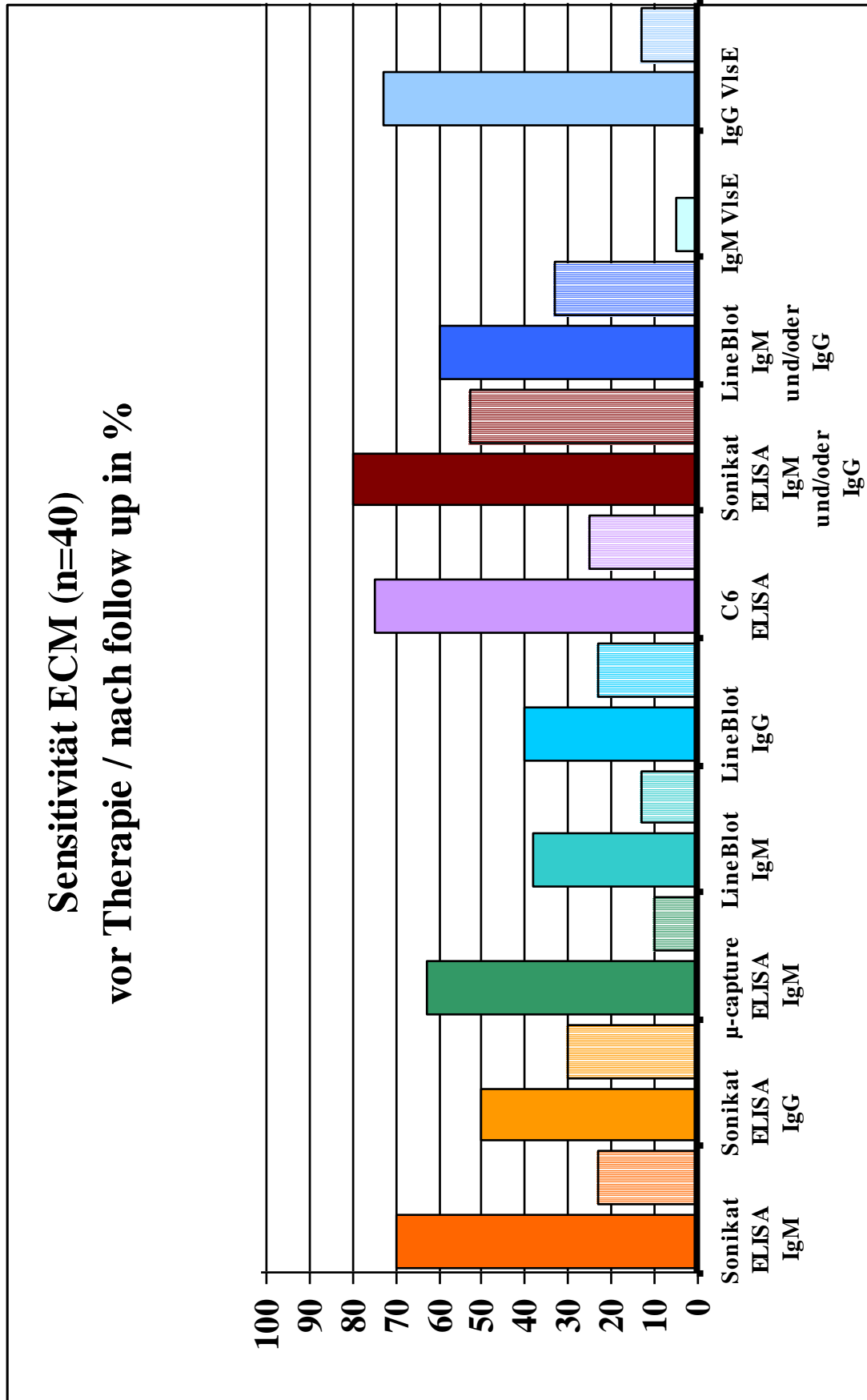


Abbildung 4.3.2-6: Ergebnisse verschiedener Testverfahren bei Erythema chronicum migrans im Verlauf (n=40)

4.3.2.1.3 multiple Erythemata migrantia - Serologie im Verlauf

Die Anzahl der positiven **Gesamtbefunde** des **Sonikat ELISA** sank bei Patienten mit multiplen Erythemata migrantia (MEM) von 95 % (20) auf 38 % (8) (Abbildung 4.3.2-9). Die Anzahl der positiven **IgM ELISA**-Werte sank beim MEM von 90 % (19) auf 24 % (5) (Abbildung 4.3.2-9). Der Mittelwert sank von 34,69 auf 8,42 OD, der Median von 32,56 auf 6,77 OD und die SD von 20,49 auf 5,47 OD. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 4,60 bis 84,64 OD zu 2,22 bis 19,56 OD. Die Anzahl der positiven **IgG ELISA**-Werte sank beim MEM von 71 % (15) auf 14 % (3) (Abbildung 4.3.2-9). Der Mittelwert sank von 19,29 auf 8,62 OD, der Median von 16,11 auf 6,06 OD und die SD von 11,65 auf 7,67 OD. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 4,68 bis 41,54 OD zu 2,02 bis 38,98 OD. Die Anzahl der positiven **μ -capture ELISA**-Werte sank beim MEM von 71 % (15) auf 10 % (2) (Abbildung 4.3.2-9). Der Mittelwert sank von 20,48 auf 1,09 OD, der Median von 4,06 auf 0,76 OD und die SD von 48,09 auf 0,87 OD. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0,56 bis 229,69 OD zu 0,51 bis 4,11 OD. Die Anzahl der positiven **C6-Peptid-ELISA**-Werte sank beim MEM von 80 % (16/20) auf 29 % (6/21) (Abbildung 4.3.2-9). Der Mittelwert sank von 5,36 auf 1,50 OD, der Median von 6,40 auf 0,74 OD und die SD von 48,09 auf 0,80 OD. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0,36 bis 8,91 OD zu 0,24 bis 8,23 OD. Die Anzahl der positiven **Gesamtbefunde** des **LineBlot** sank beim MEM von 87 % (18) auf 38 % (8) (Abbildung 4.3.2-9). Die Anzahl der positiven **IgM LineBlot**-Werte sank beim MEM von 71 % (15) auf 20 % (4) (Abbildung 4.3.2-7). Die Anzahl der positiven **IgM VlsE** Banden sank von 5 % (1) auf 0 % (0) (Abbildung 4.3.2-7). Der Mittelwert sank von 24,48 auf 7,81 EdI, der Median von 17 auf 0 EdI und die SD von 37,38 auf 16,32 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 171 auf 0 bis 71 EdI. Die Anzahl der positiven **IgM 17 kDa** Banden blieb konstant bei 5 % (1) (Abbildung 4.3.2-7). Der Mittelwert sank von 29,48 auf 19,14 EdI, der Median von 27 auf 13 EdI und die SD von 34,05 auf 21,69 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 148 auf 0 bis 60 EdI. Die Anzahl der positiven **IgM OspC** Banden sank von 67 % (14) auf 20 % (4) (Abbildung 4.3.2-7). Der Mittelwert sank von 201,33 auf 62,05 EdI, der Median von 148 auf 45 EdI und die SD von 161,54 auf 56,96 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 25 bis 511 auf 0 bis 247 EdI. Die Anzahl der positiven **IgM 39 kDa** Banden blieb bei 0 % (0) (Abbildung 4.3.2-7). Der Mittelwert sank von

8,90 auf 1,38 EdI, der Median blieb bei 0 EdI und die SD sank von 19,28 auf 6,18 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 68 auf 0 bis 29 EdI. Die Anzahl der positiven **IgM 41 kDa** Banden sank von 57 % (12) auf 10 % (2) (Abbildung 4.3.2-7). Der Mittelwert sank von 127,0 nach 48,0 EdI, der Median von 118 auf 39 EdI und die SD sank 83,22 nach 37,57 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 33 bis 292 EdI auf 0 bis 172 EdI.

Die Spanne der mittleren Bandenintensität sank von 8,4 bis 166,8 auf 3,80 bis 67,40 EdI. Der Mittelwert sank von 78,24 auf 1,48 EdI, der Median von 72 auf 14,80 und die SD von 49,47 auf 17,12 EdI.

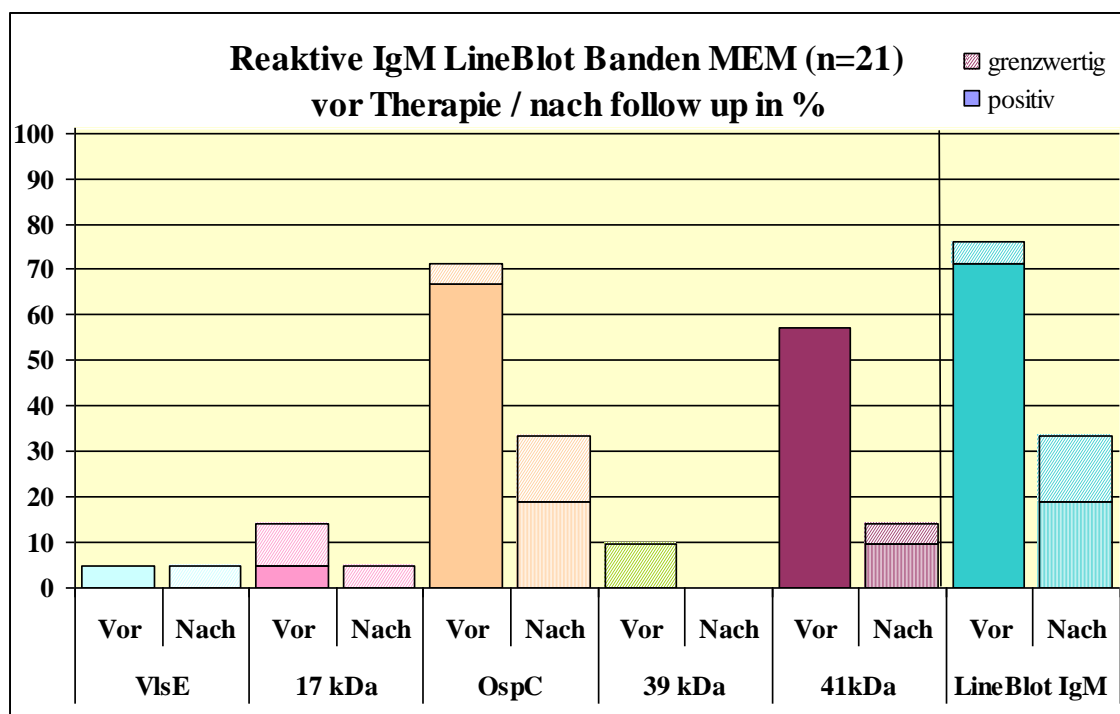


Abbildung 4.3.2-7: Ergebnisse des IgM LineBlot bei multiplen Erythemata migrantia im Verlauf (n=21)

Die Anzahl der positiven **IgG LineBlot**-Werte sank beim MEM von 57 % (12) auf 19 % (4) (Abbildung 4.3.2-8). Die Anzahl der positiven **IgG VlsE** Banden sank von 76 % (16) auf 24 % (5) (Abbildung 4.3.2-8). Der Mittelwert sank von 313,67 auf 114,24 EdI, der Median von 314 auf 35 EdI und die SD von 219,03 auf 177,60 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 722 auf 0 bis 713 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 14 kDa** Banden sank von 43 % (9) auf 24 % (5) (Abbildung 4.3.2-8). Der Mittelwert sank von 152,67 auf 93,24 EdI, der Median stieg von 21 auf 22 EdI und die SD von 201,64 auf 142,58 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 590

auf 0 bis 486 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG DbpA** Banden stieg von 10 % (2) auf 14 % (3) (Abbildung 4.3.2-8). Der Mittelwert sank von 66,43 auf 44,62 EdI, der Median stieg von 21 auf 22 EdI und die SD von 146,30 auf 98,93 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 604 auf 0 bis 390 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 17 kDa** Banden stieg von 29 % (6) auf 10 % (2) (Abbildung 4.3.2-8). Der Mittelwert sank von 87,67 auf 36,10 EdI, der Median blieb bei 0 EdI und die SD sank von 155,68 auf 104,52 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 600 auf 0 bis 490 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 21 kDa** Banden stieg von 10 % (2) auf 5 % (1) (Abbildung 4.3.2-8). Der Mittelwert sank von 45,19 auf 24,00 EdI, der Median blieb bei 0 EdI und die SD sank von 137,37 auf 91,59 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 609 auf 0 bis 427 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 25 kDa** Banden stieg von 48 % (10) auf 0 % (0) (Abbildung 4.3.2-8). Der Mittelwert sank von 45,19 auf 24,00 EdI, der Median von 86 auf 0 EdI und die SD von 102,14 auf 17,19 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 346 auf 0 bis 77 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 30 kDa** Banden blieb bei 5 % (1) (Abbildung 4.3.2-8). Der Mittelwert sank von 15,48 auf 6,29 EdI, der Median blieb bei 0 EdI und die SD sank von 44,52 auf 25,16 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 204 auf 0 bis 118 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 39 kDa** Banden sank von 5 % (1) auf 0 % (0) (Abbildung 4.3.2-8). Der Mittelwert sank von 10,62 auf 5,90 EdI, der Median blieb bei 0 EdI und die SD sank von 29,17 auf 16,63 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 131 auf 0 bis 72 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 41 kDa** Banden sank von 81 % (17) auf 62 % (13) (Abbildung 4.3.2-8). Der Mittelwert sank von 245,33 auf 159,71 EdI, der Median sank von 233 auf 136 EdI und die SD sank von 152,64 auf 128,11 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 57 bis 695 auf 28 bis 550 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 43 kDa** Banden sank von 10 % (2) auf 5 % (1) (Abbildung 4.3.2-8). Der Mittelwert sank von 40,52 auf 25,29 EdI, der Median blieb bei 0 EdI und die SD sank von 87,29 auf 68,89 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 381 auf 0 bis 322 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 58 kDa** Banden blieb bei 5 % (2) (Abbildung 4.3.2-8). Der Mittelwert sank von 31,24 auf 15,10 EdI, der Median blieb bei 0 EdI und die SD sank von 69,97 auf 43,50 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 327 auf 0 bis 190 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 83 kDa** Banden sank von 10 % (2) auf 5 % (1) (Abbildung 4.3.2-8). Der Mittelwert sank von 32,76 auf 27,33 EdI, der Median blieb bei 0 EdI und die SD sank von 95,28 auf 73,92 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 436 auf 0 bis 345 EdI.

Die Spanne der mittleren Intensität aller IgG Banden veränderte sich von 4,75 bis 164,17 auf 2,33 bis 123,25 EdI. Das Mittel der durchschnittlichen Bandensumme sank von 30,04 auf 19,44 EdI, der Median von 19,33 auf 12,50 und die SD von 33,54 auf 25,29 EdI.

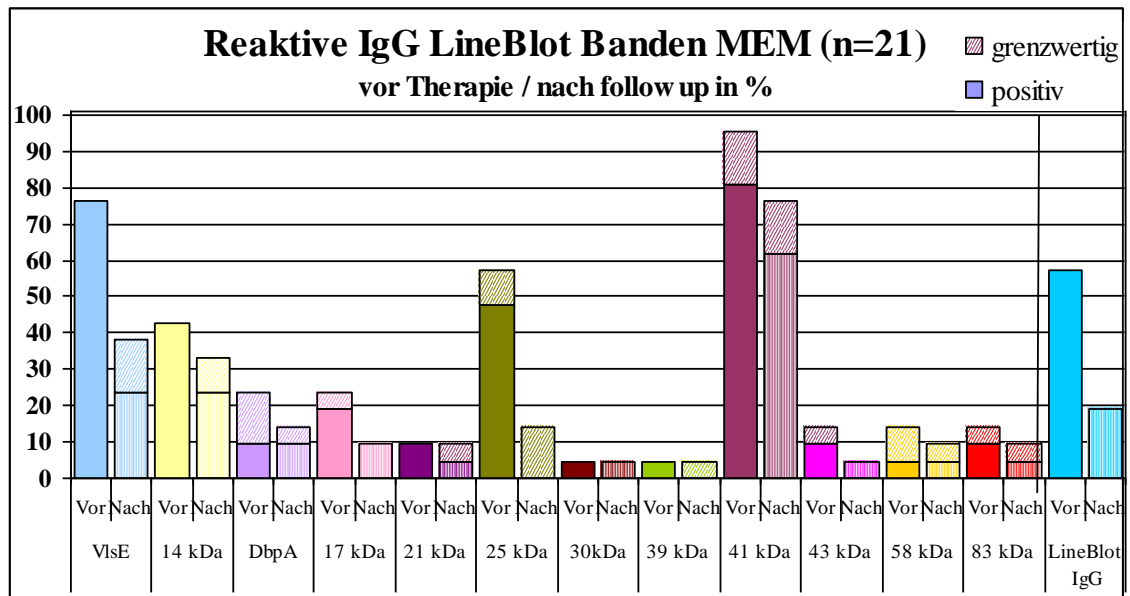


Abbildung 4.3.2-8: Ergebnisse des IgG LineBlot bei multiplen Erythemata migrantia im Verlauf (n=21)

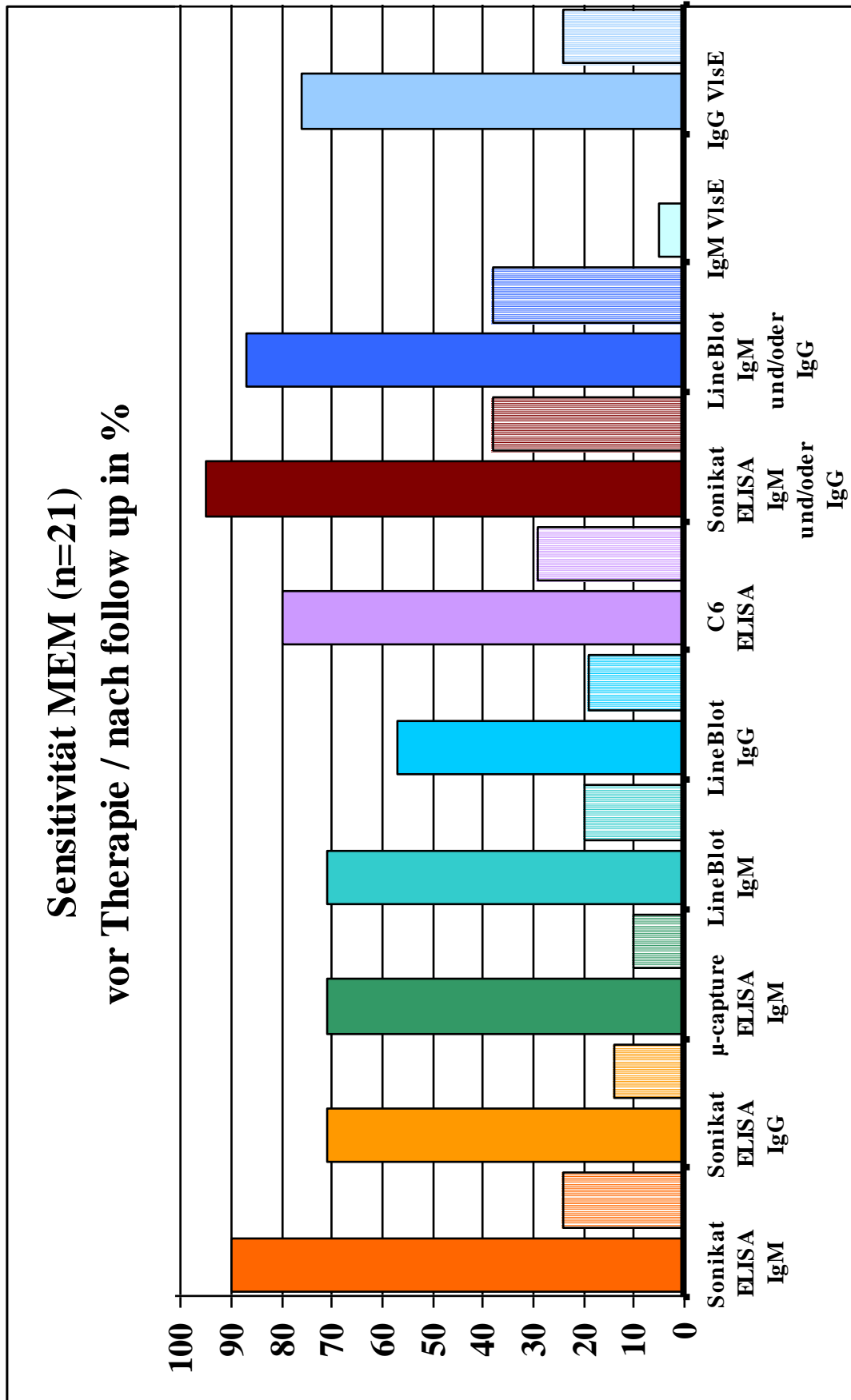


Abbildung 4.3.2-9: Ergebnisse verschiedener Testverfahren bei multiplen Erythema migrantia im Verlauf (n=21)

4.3.2.2 Spätinfektionen im Verlauf

Zu den Spätinfektionen zählen die Diagnosegruppen Neuroborreliose, Lyme-Arthritis und Acrodermatitis chronica atrophicans.

4.3.2.2.1 Neuroborreliose - Serologie im Verlauf

Die Anzahl der positiven **Gesamtbefunde** des **Sonikat ELISA** sank bei Patienten mit Neuroborreliose (NB) von 100 % (8) auf 88 % (7) (Abbildung 4.3.2-12). Die Anzahl der positiven **IgM ELISA** Werte sank bei der NB von 88 % (7) auf 75 % (6) (Abbildung 4.3.2-12). Der Mittelwert sank von 29,25 auf 15,18 OD, der Median von 27,48 auf 14,58 OD und die SD von 16,03 auf 8,37 OD. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0,40 bis 52,64 bis 2,62 bis 31,96 OD. Die Anzahl der positiven **IgG ELISA** Werte sank bei der NB von 100 % (8) auf 75 % (6) (Abbildung 4.3.2-12). Der Mittelwert sank von 36,47 auf 22,80 OD, der Median von 36,32 auf 17,02 OD und die SD von 10,87 auf 13,17 OD. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 17,48 bis 53,80 auf 8,58 bis 46,38 OD. Die Anzahl der positiven **μ-capture ELISA**-Werte sank bei der NB von 63 % (5) auf 13 % (1) (Abbildung 4.3.2-12). Der Mittelwert sank von 10,08 auf 1,23 OD, der Median von 1,58 auf 1,06 OD und die SD von 16,68 auf 0,76 OD. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0,07 bis 51,53 auf 0,64 bis 3,17 OD. Die Anzahl der positiven **C6-Peptid-ELISA**-Werte sank bei der NB von 100 % (8) auf 63 % (5) (Abbildung 4.3.2-12). Der Mittelwert sank von 5,51 auf 2,65 OD, der Median von 5,87 auf 2,28 OD und die SD von 1,85 auf 2,23 OD. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 2,88 bis 7,90 auf 0,42 bis 7,71 OD. Die Anzahl der positiven **Gesamtbefunde** des **LineBlot** sank bei der NB von 100 % (8) auf 50 % (4) (Abbildung 4.3.2-12). Die Anzahl der positiven **IgM LineBlot**-Werte sank bei der NB von 75 % (6) auf 13 % (1) (Abbildung 4.3.2-10). Die Anzahl der positiven **IgM VlsE** Banden sank von 13 % (1) auf 0 % (0) (Abbildung 4.3.2-12). Der Mittelwert sank von 24,00 auf 17,38 EdI, der Median blieb bei 16 EdI und die SD sank von 34,31 auf 16,19 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 110 auf 0 bis 55 EdI. Die Anzahl der positiven **IgM 17 kDa** Banden sank von 13 % (1) auf 0 % (0) (Abbildung 4.3.2-10). Der Mittelwert sank von 18,88 auf 6,88 EdI, der Median von 8,5 auf 0 EdI und die SD

von 29,75 auf 10,22 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 94 auf 0 bis 30 EdI. Die Anzahl der positiven **IgM OspC** Banden sank von 50 % (4) auf 25 % (2) (Abbildung 4.3.2-10). Der Mittelwert sank von 115,88 auf 52,25 EdI, der Median von 81,5 auf 49 EdI und die SD von 94,04 auf 42,54 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 21 bis 285 auf 0 bis 124 EdI. Die Anzahl der positiven **IgM 39 kDa** Banden sank von 13 % (1) auf 0 % (0) (Abbildung 4.3.2-10). Der Mittelwert sank von 16,25 auf 3,50 EdI, der Median blieb bei 0 EdI und die SD sank von 32,64 auf 9,26 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 101 auf 0 bis 28 EdI. Die Anzahl der positiven **IgM 41 kDa** Banden sank von 50 % (1) auf 0 % (0) (Abbildung 4.3.2-10). Der Mittelwert sank von 87,25 auf 39,13 EdI, der Median von 66,5 auf 39 EdI und die SD von 64,69 auf 10,54 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 12 bis 216 auf 24 bis 60 EdI. Die mittlere Bandenintensität sank von 53,50 auf 23,83 EdI, der Median der von 54,30 auf 25,60 EdI und die SD von 34,49 auf 8,67 EdI. Die Spanne dieser Werte veränderte sich von 15,20 bis 90,00 auf 10,00 bis 36,80 EdI.

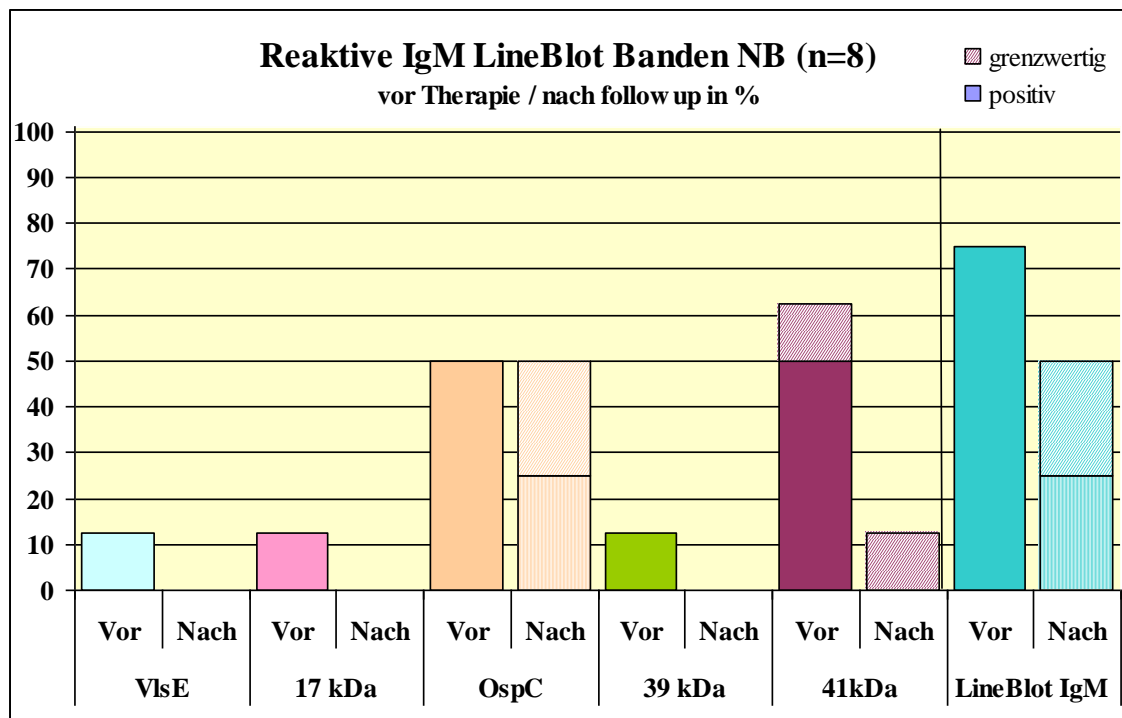


Abbildung 4.3.2-6: Ergebnisse des IgM LineBlot bei Neuroborreliose im Verlauf (n=8)

Die Anzahl der positiven **IgG LineBlot**-Werte sank bei der NB von 75 % (6) auf 50 % (4) (Abbildung 4.3.2-11). Die Anzahl der positiven **IgG VlsE** Banden sank von 100 % (8) auf 75 % (6) (Abbildung 4.3.2-11). Der Mittelwert sank von 387,88 auf 217,00 EdI,

der Median von 376 auf 177,50 EdI und die SD sank von 105,71 auf 140,30 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 227 bis 566 auf 64 bis 454 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 14 kDa** Banden sank von 50 % (4) auf 25 % (2) (Abbildung 4.3.2-11). Der Mittelwert sank von 178,50 auf 101,50 EdI, der Median von 96 auf 0 EdI und die SD sank von 191,35 auf 156,85 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 443 auf 0 bis 429 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG DbpA** Banden sank von 63 % (5) auf 38 % (3) (Abbildung 4.3.2-11). Der Mittelwert sank von 143,75 auf 100,13 EdI, der Median von 112 auf 31,50 EdI und die SD sank von 129,74 auf 132,47 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 360 auf 0 bis 350 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 17 kDa** Banden sank von 37,5 % (3) auf 25 % (2) (Abbildung 4.3.2-11). Der Mittelwert sank von 137,13 auf 107,63 EdI, der Median von 87,50 auf 56,00 EdI und die SD sank von 158,81 auf 136,39 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 416 auf 0 bis 375 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 21 kDa** Banden sank von 50 % (4) auf 25 % (2) (Abbildung 4.3.2-11). Der Mittelwert sank von 95,63 auf 71,25 EdI, der Median von 84 auf 22 EdI und die SD sank von 109,55 auf 100,04 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 351 auf 0 bis 305 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 25 kDa** Banden blieb bei 0 % (0) (Abbildung 4.3.2-11). Der Mittelwert sank von 26,13 auf 5,13 EdI, der Median von 26 auf 0 EdI und die SD sank von 23,29 auf 8,88 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 und 76 auf 0 bis 21 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 30 kDa** Banden blieb bei 13 % (1) (Abbildung 4.3.2-11). Der Mittelwert sank von 19,50 auf 14,75 EdI, der Median blieb bei 0 EdI und die SD sank von 51,59 auf 39,02 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 156 auf 0 bis 118 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 39 kDa** Banden blieb bei 25 % (2) (Abbildung 4.3.2-11). Der Mittelwert sank von 42,00 auf 37,88 EdI, der Median blieb bei 0 EdI und die SD sank von 76,60 auf 66,65 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 216 auf 0 bis 175 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 41 kDa** Banden sank von 100 % (8) auf 88 % (7) (Abbildung 4.3.2-11). Der Mittelwert sank von 293,25 auf 199,25 EdI, der Median von 186,5 auf 174 EdI und die SD von 165,34 auf 118,21 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 161 bis 616 auf 86 bis 464 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 43 kDa** Banden blieb bei 13 % (1) (Abbildung 4.3.2-11). Der Mittelwert sank von 40,38 auf 24,50 EdI, der Median von 6 auf 0 EdI und die SD von 72,38 auf 58,32 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 221 auf 0 bis 178 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 58 kDa** Banden blieb bei 13 % (1) (Abbildung 4.3.2-11). Der Mittelwert sank von 45,00 auf 26,13 EdI, der Median von 23 auf 0 EdI und die SD von

68,16 auf 52,68 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 218 auf 0 bis 162 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 83 kDa** Banden sank von 75 % (6) auf 50 % (4) (Abbildung 4.3.2-11). Der Mittelwert sank von 140,25 auf 91,63 EdI, der Median von 123 auf 91 EdI und die SD von 97,33 auf 81,50 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 262 auf 0 bis 243 EdI.

Die Spanne der mittleren Intensitäten aller Banden veränderte sich von 14,58 bis 197,17 auf 7,17 bis 101,83 EdI. Das Mittel der Bandenintensität sank von 56,94 auf 31,61 EdI, der Median von 39,33 auf 24,00 EdI und die SD von 55,89 auf 28,05 EdI.

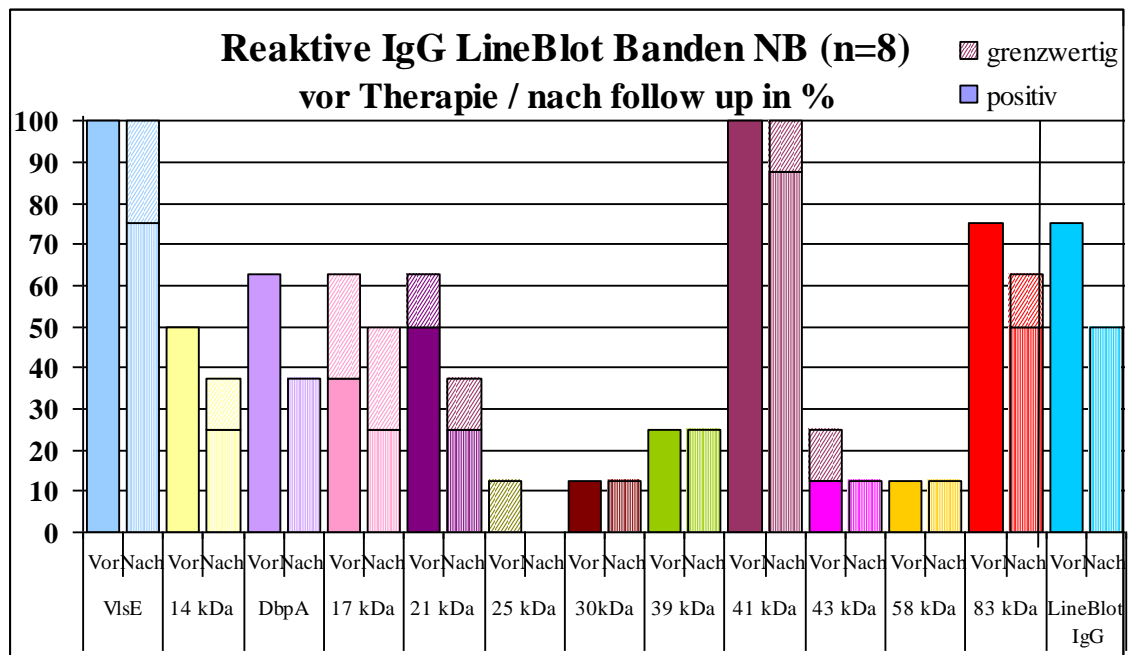


Abbildung 4.3.2-7: Ergebnisse des IgG LineBlot bei Neuroborreliose im Verlauf (n=8)

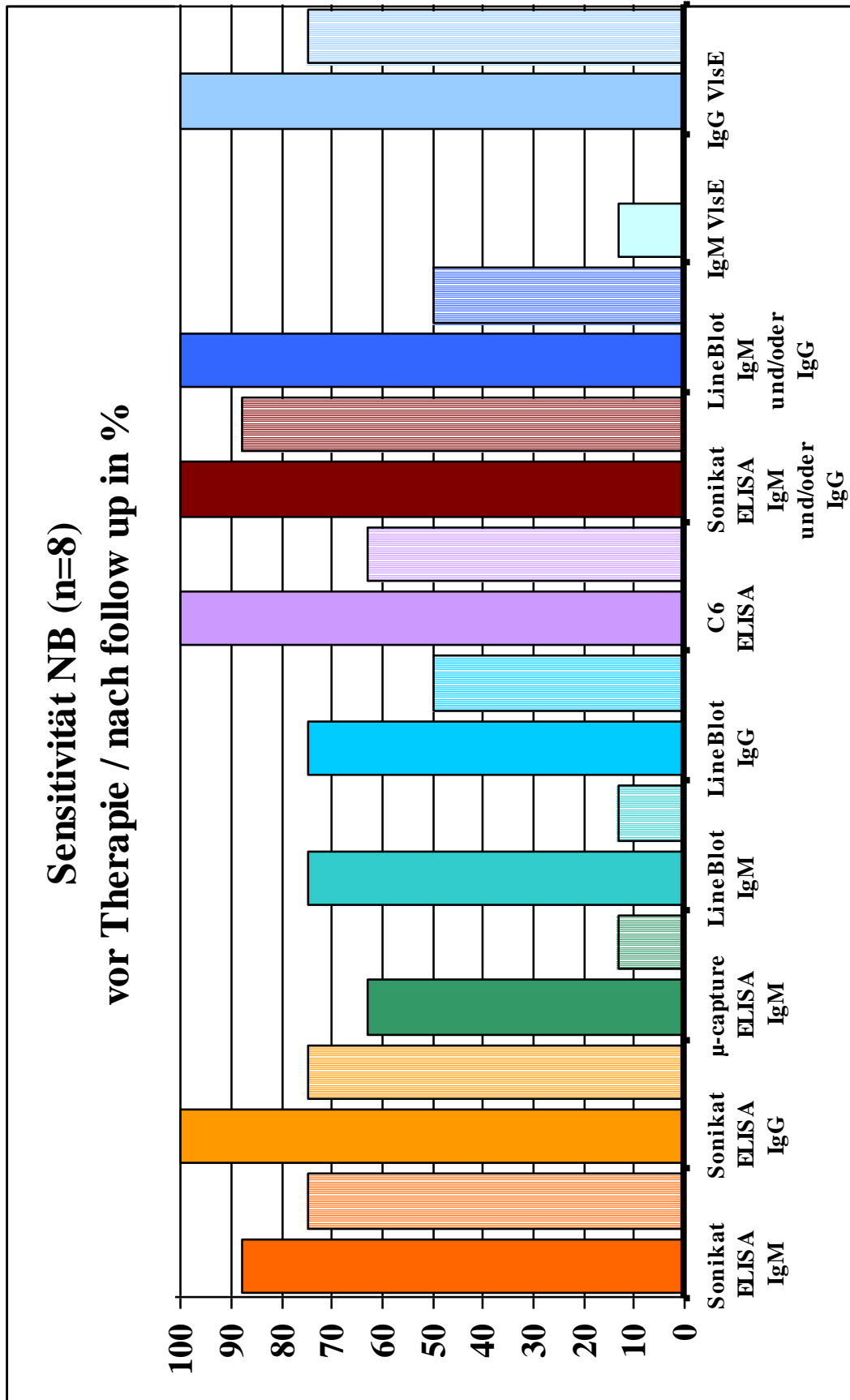


Abbildung 4.3.2-8: Ergebnisse verschiedener Testverfahren bei Neuroborreliose im Verlauf (n=8)

4.3.2.2 Lyme-Arthritis - Serologie im Verlauf

Die Anzahl der positiven **Gesamtbefunde** des **Sonikat ELISA** bei Patienten mit Lyme-Arthritis (LA) blieb bei 100 % (11) (Abbildung 4.3.2-15). Die Anzahl der positiven **IgM ELISA** Werte sank bei den 11 Patienten mit Lyme-Arthritis von 45 % (5) auf 27 % (3) (Abbildung 4.3.2-15). Der Mittelwert sank von 11,84 auf 9,50 OD, der Median von 10,95 auf 6,81 OD und die SD von 5,79 auf 4,67 OD. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 5,01 bis 23,79 auf 5,08 bis 17,35 OD. Die Anzahl der positiven **IgG ELISA** Werte blieb bei der LA bei 100 % (11) (Abbildung 4.3.2-15). Der Mittelwert sank von 34,79 auf 26,46 OD, der Median von 39,69 auf 24,78 OD und die SD von 7,84 auf 6,36 OD. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 22,71 bis 44,01 auf 18,80 bis 34,47 OD. Die Anzahl der positiven **μ -capture ELISA**-Werte sank bei der LA von 18 % (2) auf 10 % (1) (Abbildung 4.3.2-15). Der Mittelwert stieg von 0,78 auf 0,82 OD, der Median von 0,71 auf 0,73 OD und die SD von 0,24 auf 0,29 OD. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0,52 und 1,27 auf 0,50 und 1,64 OD. Die Anzahl der positiven **C6-Peptid-ELISA**-Werte sank bei der LA von 82 % (9) auf 73 % (8) (Abbildung 4.3.2-15). Der Mittelwert stieg von 5,78 auf 3,56 OD, der Median von 6,20 auf 1,97 OD und die SD von 2,64 auf 2,87 OD. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0,77 bis 8,41 auf 0,84 bis 8,54 OD. Die Anzahl der positiven **Gesamtbefunde** des **LineBlot** bei der LA blieb bei 100 % (11) (Abbildung 4.3.2-15). Die Anzahl der positiven **IgM LineBlot**-Werte bei der LA blieb bei 27 % (3) (Abbildung 4.3.2-13). Die Anzahl der positiven **IgM VlsE** Banden sank von 10 % (1) auf 0 % (0) (Abbildung 4.3.2-13). Der Mittelwert sank von 29,45 auf 21,82 EdI, der Median stieg von 17 auf 18 EdI und die SD sank von 36,40 auf 15,09 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 140 auf 0 bis 56 EdI. Die Anzahl der positiven **IgM 17 kDa** Banden blieb bei 0 % (0) (Abbildung 4.3.2-13). Der Mittelwert sank von 15,73 auf 13,36 EdI, der Median stieg von 13 auf 14 EdI und die SD sank von 20,10 auf 11,81 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 74 auf 0 bis 33 EdI. Die Anzahl der positiven **IgM OspC** Banden blieb bei 18 % (2) (Abbildung 4.3.2-13). Der Mittelwert sank von 48,45 auf 39,73 EdI, der Median von 28 auf 19 EdI und die SD von 52,85 auf 42,41 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 160 auf 0 bis 131 EdI. Die Anzahl der positiven **IgM 39 kDa** Banden stieg von 0 % (0) auf 10 % (1) (Abbildung 4.3.2-13). Der Mittelwert stieg von 12,18 auf 17,82 EdI, der Median blieb bei 0 EdI und die SD stieg von 25,29 auf 39,38

EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 83 auf 0 bis 137 EdI. Die Anzahl der positiven **IgM 41 kDa** Banden blieb bei 0 % (0) (Abbildung 4.3.2-13). Der Mittelwert sank von 43,45 bis 36,64 EdI, der Median von 51 auf 36 EdI und die SD stieg von 19,75 auf 21,27 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 12 bis 69 auf 0 bis 70 EdI.

Die Spanne der mittleren IgM Bandenintensität änderte sich von 5,80 bis 59,60 auf 5,20 bis 69,60 EdI. Der errechnete Mittelwert sank von 29,85 auf 25,87 EdI, der Median von 23,80 auf 20,00 und die SD stieg von 17,18 auf 17,28 EdI.

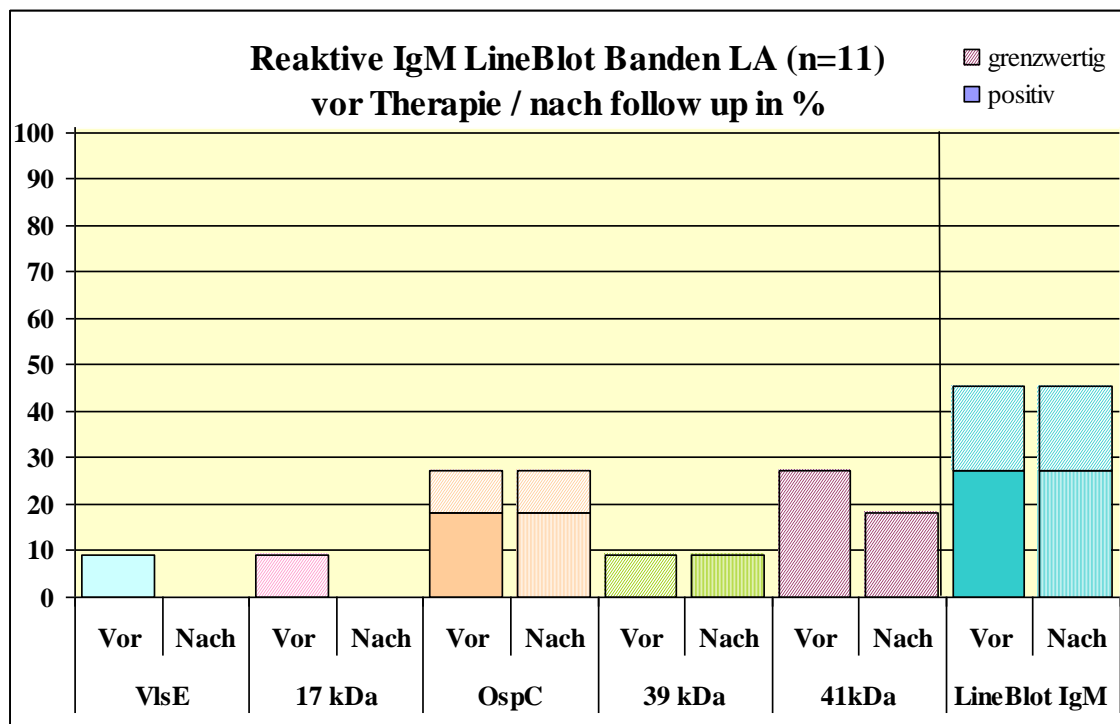


Abbildung 4.3.2-9: Ergebnisse des IgM LineBlot bei Lyme-Arthritis im Verlauf (n=11)

Die Anzahl der positiven **IgG LineBlot**-Werte bei der LA blieb bei 91 % (10) (Abbildung 4.3.2-14). Die Anzahl der positiven **IgG VlsE** Banden sank von 91 % (10) auf 82 % (9) (Abbildung 4.3.2-14). Der Mittelwert sank von 375 auf 310,55 EdI, der Median von 400 auf 300 EdI und die SD von 175,12 auf 169,89 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 72 bis 632 auf 81 bis 632 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 14 kDa** Banden stieg von 64 % (7) auf 73 % (8) (Abbildung 4.3.2-14). Der Mittelwert sank von 228,91 auf 204,18 EdI, der Median von 272 auf 270 EdI und die SD von 155,74 auf 132,25 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 und 415 auf 0 bis 368 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG DbpA** Banden sank von 64 % (7) auf 45 % (5) (Abbildung 4.3.2-14). Der Mittelwert sank von 222 auf 141,91 EdI, der

Median von 185 auf 54 EdI und die SD von 151,96 auf 134,22 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 22 bis 504 auf 21 bis 404 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 17 kDa** Banden sank von 82 % (9) auf 73 % (8) (Abbildung 4.3.2-14). Der Mittelwert sank von 244,91 auf 182,64 EdI, der Median von 251 auf 168 EdI und die SD von 118,89 auf 113,09 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 16 bis 528 auf 22 bis 452 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 21 kDa** Banden sank von 73 % (8) auf 36 % (4) (Abbildung 4.3.2-14). Der Mittelwert sank von 163,27 auf 99,00 EdI, der Median von 129 auf 42 EdI und die SD von 97,74 auf 99,23 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 16 bis 356 auf 0 bis 268 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 25 kDa** Banden sank von 27 % (3) auf 18 % (2) (Abbildung 4.3.2-14). Der Mittelwert sank von 64,91 auf 47,09 EdI, der Median von 29 auf 18 EdI und die SD von 81,21 auf 65,69 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 232 auf 0 bis 213 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 30 kDa** Banden blieb bei 36 % (4) (Abbildung 4.3.2-14). Der Mittelwert sank von 91,82 auf 63,45 EdI, der Median von 54 auf 16 EdI und die SD von 75,26 auf 78,70 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 236 auf 0 bis 238 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 39 kDa** Banden blieb bei 10 % (1) (Abbildung 4.3.2-14). Der Mittelwert sank von 54,36 auf 38,27 EdI, der Median von 40 auf 24 EdI und die SD von 47,23 auf 37,67 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 188 auf 0 bis 124 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 41 kDa** Banden stieg von 82 % (9) auf 91 % (10) (Abbildung 4.3.2-14). Der Mittelwert sank von 335,55 auf 245,64 EdI, der Median von 332 auf 278 EdI und die SD von 140,17 auf 106,37 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 54 bis 520 auf 59 bis 416 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 43 kDa** Banden sank von 36 % (4) auf 27 % (3) (Abbildung 4.3.2-14). Der Mittelwert sank von 87,64 auf 73,91 EdI, der Median von 72 auf 32 EdI und die SD stieg von 72,11 auf 85,44 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 188 auf 59 bis 416 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 58 kDa** Banden stieg von 18 % (2) auf 27 % (3) (Abbildung 4.3.2-14). Der Mittelwert sank von 73,27 auf 46,64 EdI, der Median von 43 auf 24 EdI und die SD von 79,13 auf 54,19 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 284 auf 0 bis 172 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 83 kDa** Banden stieg von 55 % (6) auf 64 % (7) (Abbildung 4.3.2-14). Der Mittelwert sank von 154,45 auf 112,09 EdI, der Median von 134 auf 127 EdI und die SD von 94,60 auf 79,42 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 348 auf 13 bis 268 EdI. Die Spanne der mittleren Intensität aller IgG Banden änderte sich von 4,5 bis 117,67 auf 6,0

bis 72,50 EdI. Dabei sank die SD von 30,20 auf 23,44 EdI, der Median von 58,33 auf 40,67 EdI und die mittlere Intensität pro Bande von 58,77 auf 43,05 EdI.

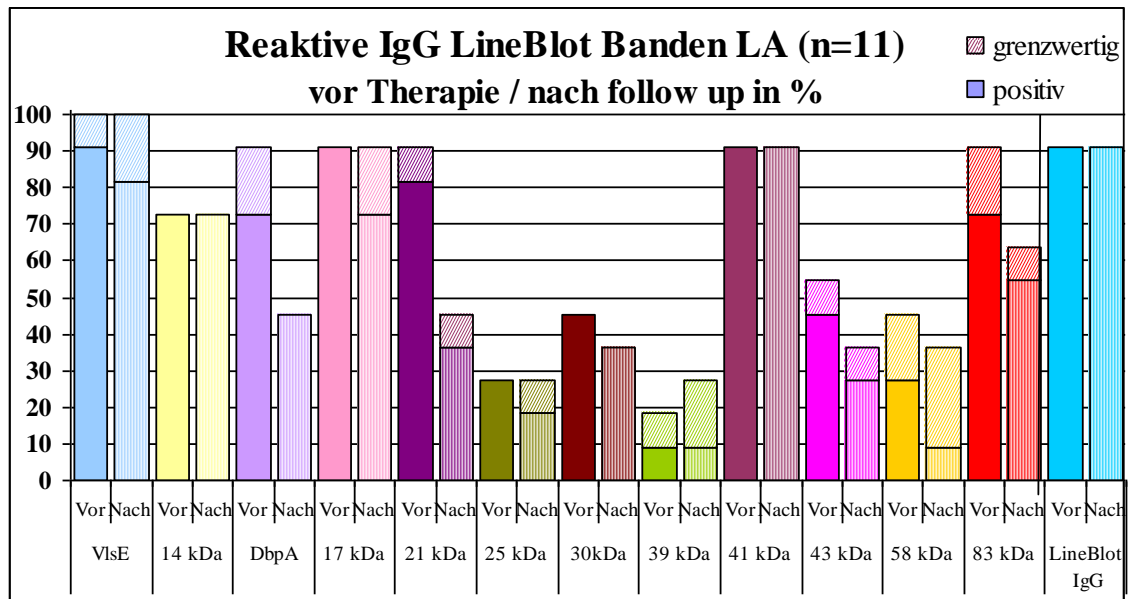


Abbildung 4.3.2-10: Ergebnisse des IgG LineBlot bei Lyme-Arthritis im Verlauf (n=11)

4.3.2.2.3 Acrodermatitis chronica atrophicans - Serologie im Verlauf

Die Anzahl der positiven **Gesamtbefunde** des **Sonikat ELISA** bei den Patienten mit Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) blieb bei 100 % (25) (Abbildung 4.3.2-18). Die Anzahl der positiven **IgM ELISA** Werte sank von 56 % (14) auf 20 % (5) (Abbildung 4.3.2-18). Der Mittelwert sank von 13,92 auf 7,67 OD, der Median von 11,14 auf 6,03 OD und die SD von 9,97 auf 6,07 OD. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 4,67 bis 52,64 auf 0,87 bis 31,96 OD. Die Anzahl der positiven **IgG ELISA** Werte blieb bei 100 % (25) (Abbildung 4.3.2-18). Der Mittelwert sank von 40,21 auf 33,67 OD, der Median 40,71 auf 35,96 OD und die SD von 5,46 auf 9,73 OD. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 28,52 bis 51,90 auf 14,28 bis 45,79 OD. Die Anzahl der positiven **μ-capture ELISA**-Werte sank von 16 % (4) auf 0 % (0) (Abbildung 4.3.2-18). Der Mittelwert sank von 1,39 auf 0,93 OD, der Median stieg von 0,72 auf 0,76 OD und die sank von SD von 2,48 auf 0,53 OD. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0,48 bis 13,34 auf 0,64 bis 3,17 OD. Die Anzahl der positiven **C6-Peptid-ELISA**-Werte sank von 100 % (25) auf 96 % (24) (Abbildung 4.3.2-18). Der Mittelwert sank von 8,57 auf 6,42 OD, der Median 8,60 auf 7,96 OD und die SD von 0,79 auf 2,63 OD. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 5,06 bis 9,38 auf 0,88 bis 9,05 OD.

Die Anzahl der positiven **Gesamtbefunde** des **LineBlot** bei der ACA blieb bei 100 % (25) (Abbildung 4.3.2-18). Die Anzahl der positiven **IgM LineBlot**-Werte bei der ACA sank von 32 % (8) auf 12 % (3) (Abbildung 4.3.2-16). Die Anzahl der positiven **IgM VlsE** Banden sank von 12 % (3) auf 0 % (0) (Abbildung 4.3.2-16). Der Mittelwert sank von 47,44 auf 17,48 EdI, der Median von 34 auf 17 EdI und die SD von 45,43 auf 19,13 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 215 auf 0 bis 68 EdI. Die Anzahl der positiven **IgM 17 kDa** Banden sank von 4 % (1) auf 0 % (0) (Abbildung 4.3.2-16). Der Mittelwert sank von 31,84 auf 12,16 EdI, der Median von 26 auf 0 EdI und die SD von 28,61 auf 14,56 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 108 auf 0 bis 45 EdI. Die Anzahl der positiven **IgM OspC** Banden blieb bei 8 % (2) (Abbildung 4.3.2-16). Der Mittelwert sank von 42,32 auf 22,60 EdI, der Median von 20 auf 0 EdI und die SD von 65,00 auf 39,02 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 277 auf 0 bis 169 EdI. Die Anzahl der positiven **IgM 39 kDa** Banden sank von 8 % (2) auf 4 % (1) (Abbildung 4.3.2-16). Der Mittelwert sank von 27,88 auf 9,72 EdI, der

Median blieb bei 0 EdI und die SD sank von 65,84 auf 30,19 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 315 auf 0 bis 136 EdI. Die Anzahl der positiven **IgM 41 kDa** Banden sank von 16 % (4) auf 0 % (0) (Abbildung 4.3.2-16). Der Mittelwert sank von 60,24 auf 34,16 EdI, der Median von 51 auf 31 EdI und die SD von 40,29 auf 20,37 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 197 auf 0 bis 70 EdI.

Die mittleren Intensitäten aller IgM Banden lagen bei ACA-Patienten vor Therapie zwischen 3,6 und 98, am Ende zwischen 3,60 und 58,00 EdI. Hierbei sank die SD von 23,37 auf 12,00 EdI, das Mittel von 41,94 auf 19,30 EdI und der Median von 35,80 auf 17,60 EdI.

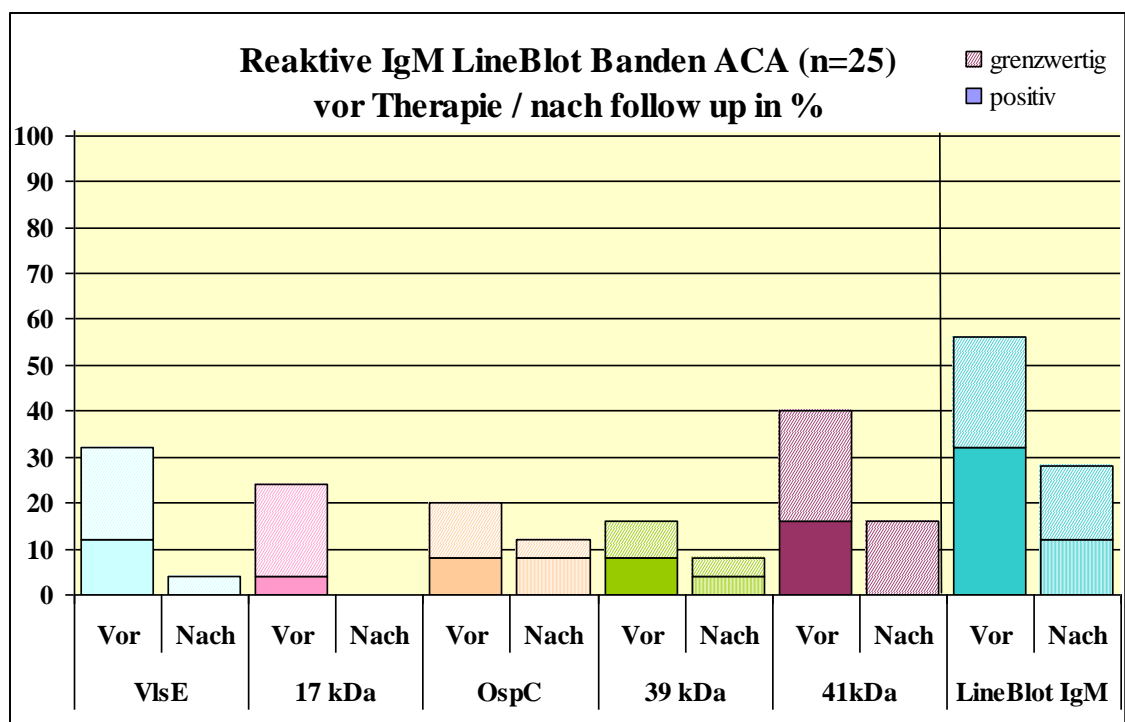


Abbildung 4.3.2-12: Ergebnisse des IgM LineBlot bei Acrodermatitis chronica atrophicans im Verlauf (n=25)

Die Anzahl der positiven **IgG LineBlot**-Werte bei der ACA sank von 100 % (25) auf 92 % (23) (Abbildung 4.3.2-17). Die Anzahl der positiven **IgG VlsE** Banden blieb bei 100 % (25) (Abbildung 4.3.2-17). Der Mittelwert sank von 486,40 auf 410,80 EdI, der Median von 405 auf 365 EdI und die SD stieg von 148,64 auf 154,46 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 302 und 690 auf 104 und 686 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 14 kDa** Banden stieg von 84 % (21) auf 88 % (22) (Abbildung 4.3.2-17). Der Mittelwert sank von 339,12 auf 311,84 EdI, der Median von 333 auf 322 EdI und die SD sank von 178,56 auf 171,35 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0

bis 688 auf 0 bis 622 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG DbpA** Banden sank von 88 % (22) auf 56 % (14) (Abbildung 4.3.2-17). Der Mittelwert sank von 241,32 auf 129,48 EdI, der Median von 231 auf 107 EdI und die SD sank von 134,87 auf 110,23 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 76 bis 627 auf 0 bis 554 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 17 kDa** Banden blieb bei 88 % (22) (Abbildung 4.3.2-17). Der Mittelwert sank von 290,52 auf 213,84 EdI, der Median von 292 auf 192 EdI und die SD sank von 124,09 auf 166,62 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 24 bis 690 auf 0 bis 540 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 21 kDa** Banden sank von 76 % (19) auf 32 % (8) (Abbildung 4.3.2-17). Der Mittelwert sank von 168,60 auf 81,48 EdI, der Median von 177 auf 69 EdI und die SD sank von 80,97 auf 57 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 41 bis 360 auf 0 bis 242 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 25 kDa** Banden sank von 12 % (3) auf 4 % (1) (Abbildung 4.3.2-17). Der Mittelwert sank von 36,36 auf 11,84 EdI, der Median von 15 auf 0 EdI und die SD sank von 59,40 auf 30,98 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 258 auf 0 bis 154 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 30 kDa** Banden sank von 48 % (12) auf 12 % (3) (Abbildung 4.3.2-17). Der Mittelwert sank von 103,36 auf 45,60 EdI, der Median von 88 auf 27 EdI und die SD sank von 65,21 auf 53,60 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 277 auf 0 bis 222 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 39 kDa** Banden sank von 36 % (9) auf 4 % (1) (Abbildung 4.3.2-17). Der Mittelwert sank von 67,92 auf 21,88 EdI, der Median von 68 auf 0 EdI und die SD sank von 47,46 auf 29,84 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 212 auf 0 bis 92 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 41 kDa** Banden sank von 100 % (25) auf 88 % (22) (Abbildung 4.3.2-17). Der Mittelwert sank von 402,04 auf 272,28 EdI, der Median von 360 auf 280 EdI und die SD von 144,59 auf 122,62 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 120 bis 656 auf 19 bis 545 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 43 kDa** Banden sank von 80 % (20) auf 40 % (10) (Abbildung 4.3.2-17). Der Mittelwert sank von 160,32 auf 96,88 EdI, der Median von 132 auf 79 EdI und die SD von 101,68 auf 92,81 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 28 bis 456 auf 0 bis 368 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 58 kDa** Banden sank von 60 % (15) auf 8 % (2) (Abbildung 4.3.2-17). Der Mittelwert sank von 99,84 auf 36,2 EdI, der Median von 95 auf 23 EdI und die SD von 62,28 auf 44,73 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 300 auf 0 bis 200 EdI. Die Anzahl der positiven **IgG 83 kDa** Banden sank von 80 % (20) auf 40 % (10) (Abbildung 4.3.2-17). Der Mittelwert sank von 163,64 auf 85,00 EdI, der Median von

172 auf 64 EdI und die SD von 90,28 auf 82,76 EdI. Die Spanne veränderte sich im Verlauf von 0 bis 422 auf 0 bis 350 EdI.

Der Messbereich der mittleren Intensität aller IgG Banden reichte zu Beginn von 21,33 bis 156,33 EdI, zum Ende der Untersuchung von 11,67 bis 126,83 EdI. Das arithmetische Mittel der durchschnittlichen Bandenintensität sank von 74,48 auf 42,69 EdI, der Median von 69,08 auf 40,00 EdI und die SD von 30,24 auf 25,08 EdI.

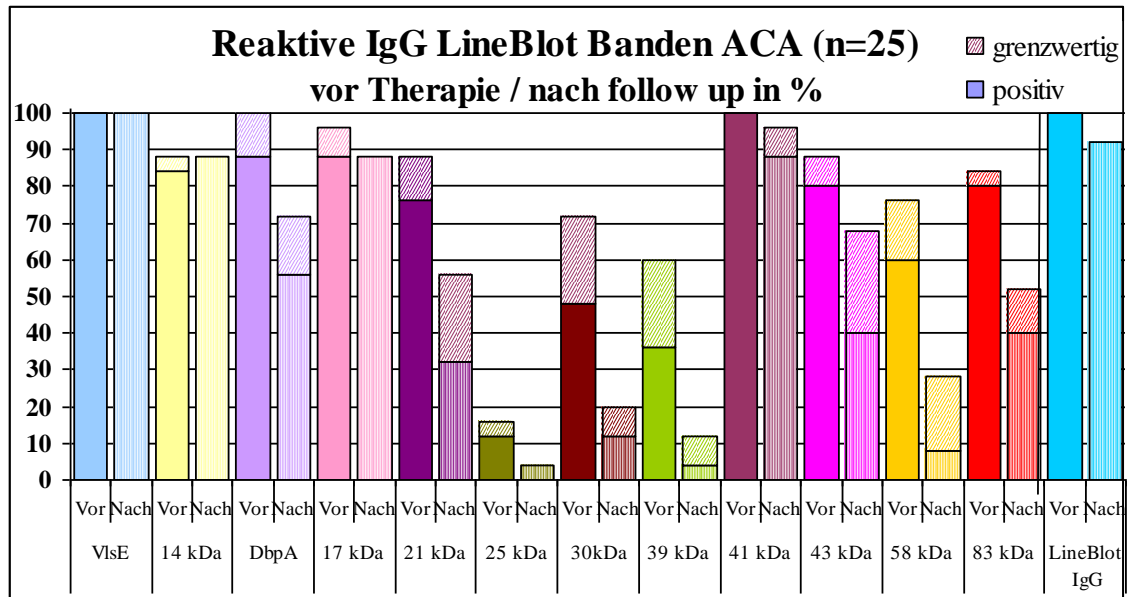


Abbildung 4.3.2-13: Ergebnisse des IgG LineBlot bei Acrodermatitis chronica atrophicans im Verlauf (n=25)

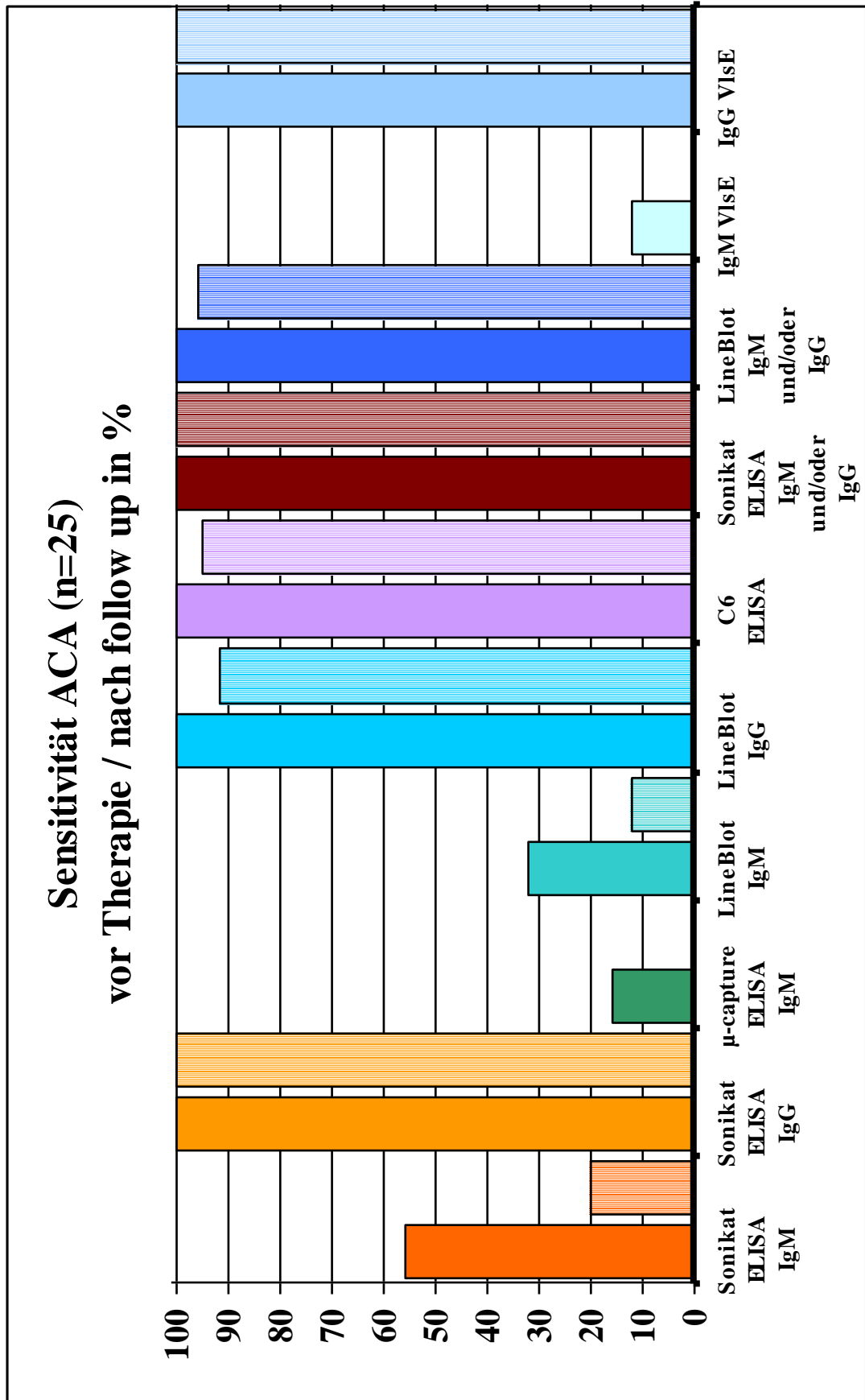


Abbildung 4.3.2-14: Ergebnisse verschiedener Testverfahren bei Acrodermatitis chronica atrophicans im Verlauf (n=25)

Serologie im Verlauf		Diagnose		Sonikat ELISA IgM		LineBlot IgM		µ-capture ELISA IgM		Sonikat ELISA IgG		LineBlot IgG		Sonikat ELISA IgM und/oder IgG		LineBlot IgM und/oder IgG		C6 ELISA IgM und/oder IgG	
		Früh- stadium	n=	% (n) positiv		% (n) positiv		% (n) positiv		% (n) positiv		% (n) positiv		% (n) positiv		% (n) positiv		% (n) positiv	
				vor Therapie	follow up	vor Therapie	follow up	vor Therapie	follow up	vor Therapie	follow up	vor Therapie	follow up	vor Therapie	follow up	vor Therapie	follow up	vor Therapie	follow up
Früh- stadium	EM	43	67% (29)	35% (15)	33% (14)	16% (7)	56% (24)	5% (2)	33% (14)	23% (10)	21% (9)	16% (7)	74% (32)	58% (25)	49% (21)	30% (13)	60% (26)	40% (17)	
	ECM	40	70% (28)	23% (9)	38% (15)	13% (5)	63% (25)	10% (4)	50% (20)	30% (12)	40% (17)	23% (9)	80% (32)	53% (21)	60% (24)	33% (13)	75% (30)	25% (10)	
	MEM	21	90% (19)	24% (5)	71% (15)	20% (4)	71% (15)	10% (2)	71% (15)	14% (3)	57% (12)	19% (4)	95% (20)	38% (8)	87% (18)	38% (8)	80% (16/20)	29% (6)	
	Gesamt	104	73% (76)	28% (29)	42% (44)	15% (16)	62% (64)	8% (8)	47% (49)	24% (25)	37% (38)	19% (20)	81% (84)	52% (54)	61% (63)	33% (34)	70% (72/103)*	32% (33)	
		n=																	
Spät- stadium	ACA	25	56% (14)	20% (5)	32% (8)	12% (3)	16% (4)	0% (0)	100% (25)	100% (25)	100% (25)	92% (23)	100% (25)	100% (25)	100% (25)	96% (24)	100% (25)	96% (24)	
	LA	8	45% (5)	27% (3)	27% (3)	27% (3)	18% (2)	10% (1)	100% (11)	100% (11)	91% (10)	91% (10)	100% (11)	100% (11)	100% (11)	100% (11)	82% (9)	73% (8)	
	NB	11	88% (7)	75% (6)	75% (6)	13% (1)	63% (5)	13% (1)	100% (8)	75% (6)	75% (6)	50% (4)	100% (8)	88% (7)	100% (8)	50% (4)	100% (8)	63% (5)	

Abbildung 4.3.2-15: Serologie im Verlauf - positive Befunde in % (n)

(* von einer MEM Serumprobe war nicht mehr ausreichend Material für einen C6-Peptid-Test vorhanden)

4.3.3 Kontrollgruppen und Spezifität der Testverfahren

Die ELISA und die LineBlot-Verfahren zum indirekten Nachweis von spezifischen Antikörpern wurden an 3 verschiedenen Kontrollgruppen evaluiert.

Die größte Kontrollgruppe setzte sich aus 106 zufällig ausgewählten Blutspendern aus dem süddeutschen Raum, einem Endemiegebiet für Lyme-Borreliose, zusammen. Mittels des Sonikat ELISA-Testverfahrens wurden von diesen 106 Blutspenderseren 8 % (9) als seropositiv befundet. 5 % (5) dieser 109 Seren fielen durch isoliert erhöhte Sonikat ELISA IgM Werte (Tabelle 4.3.3-1) auf, 3 % (3) wiesen nur im Bereich des Sonikat IgG positive Werte auf und 1 % (1) waren sowohl IgM als auch IgG positiv (Tabelle 4.3.3-1). Im IgM und in IgG LineBlot wurden je 5 % (5) der Seren positiv befundet. Die Zusammenschau von IgM und IgG LineBlot ergab eine Anzahl von 8 % (9) Seropositiven. Da sich diese Kontrollgruppe aus einem Gebiet rekrutiert, in dem die Lyme-Borreliose endemisch ist, ist das Vorhandensein einer Seronarbe nach abgelaufener Borrelioseinfektion ohne klinische Erkrankung möglich. Dies entspricht den Testbedingungen unter denen sich serologische Nachweisverfahren in endemischen Gebieten beweisen müssen.

Weiterhin wurden die Testverfahren an einer Kontrollgruppe von 51 Patienten mit Autoimmunerkrankungen evaluiert (Tabelle 4.3.3-1). Hier ergab sich ein Wert von 6 % (3) Seropositiven für den IgM Sonikat ELISA und 12 % (6) für den Sonikat IgG ELISA. Insgesamt wurden durch dieses Verfahren 14 % (7) der Seren von Patienten mit Autoimmunerkrankungen positiv befundet. Der verwendete LineBlot war nur in 8 % (4) der Fälle positiv. Je 4 % (2) der Seren erwiesen sich als positiv im IgM bzw. im IgG LineBlot (Tabelle 4.3.3-1).

Die dritte hinzugezogene Kontrollgruppe bestand aus 49 Patienten, bei denen eine Lues Erkrankung bekannt war. Erwartungsgemäß fand sich hier wegen der Kreuzreaktivität aufgrund der verwandten Erregerspezies der größte Anteil an falsch positiv befundenen Seren (Tabelle 4.3.3-1).

Im Sonikat ELISA waren 43 % (21) positiv. 31 % (15) waren hier IgM und 20 % (10) IgG positiv. Der LineBlot erwies sich hier mit 20 % (10) positiven Befunden als deutlich spezifischer. Im Bereich der IgM Antikörper ergab sich hier ein Wert von 12 % (6), bei den IgG Antikörpern ein Wert von 14 % (7) positiven Seren (Tabelle 4.3.3-1).

Sensitivität		Diagnose		Sonikat ELISA IgM	LineBlot IgM	Sonikat ELISA IgG	LineBlot IgG	Sonikat ELISA IgM und/oder IgG	LineBlot IgM und/oder IgG	C6 ELISA IgM und/oder IgG
		Frühstadium	n=							
	EM	43	67% (29)	33% (14)	21% (9)	33% (14)	21% (9)	74% (32)	49% (21)	60% (26)
	ECM	40	70% (28)	38% (15)	40% (17)	50% (20)	40% (17)	80% (32)	60% (24)	75% (30)
	MEM	21	90% (19)	71% (15)	57% (12)	71% (15)	57% (12)	95% (20)	87% (18)	80% (16/20)
	Gesamt	104	73% (76)	42% (44)	37% (38)	47% (49)	37% (38)	81% (84)	61% (63)	70% (72/103)*
Spätstadium	n=		% (n) positiv	% (n) positiv	% (n) positiv	% (n) positiv	% (n) positiv	% (n) positiv	% (n) positiv	% (n) positiv
	ACA	25	56% (14)	32% (8)	100% (25)	100% (25)	100% (25)	100% (25)	100% (25)	100% (25)
	LA	8	45% (5)	27% (3)	100% (11)	91% (10)	100% (11)	100% (11)	100% (11)	82% (9)
	NB	11	88% (7)	75% (6)	75% (6)	100% (8)	75% (6)	100% (8)	100% (8)	100% (8)
Spezifität		n=	% (n) negativ	% (n) negativ	% (n) negativ	% (n) negativ	% (n) negativ	% (n) negativ	% (n) negativ	% (n) negativ
		Kontrolle	106	95% (101)	94% (100)	97% (103)	96% (102)	97% (103)	92% (98)	92% (97)
	ANA pos	51	94% (48)	96% (49)	96% (49)	88% (45)	96% (49)	86% (44)	92% (47)	92% (47)
	Lues	49	69% (34)	88% (43)	86% (42)	80% (39)	86% (42)	55% (27)	80% (39)	84% (41)

Tabelle 4.3.3-1: Sensitivität und Spezifität der evaluierten Messmethoden:

(* von einer MEM Serumprobe war nicht mehr ausreichend Material für einen C6-Peptid Test vorhanden)

4.3.4 LineBlot: Evaluierung der densitometrischen Auswertung

Bei dieser Arbeit kam ein neues LineBlot-Verfahren zum Einsatz, das so strukturiert ist, dass eine halbautomatische Auswertung möglich ist. Auch ein vollautomatisiertes Verfahren zur densitometrischen Befundung dieses LineBlot ist denkbar. Diese Art der automatisierten, objektivierbaren Befundung beseitigt einen Schwachpunkt der Western- und LineBlot-Verfahren und wird bereits seit langem zur Standardisierung gefordert (Wilske et al., 1990). Wie bereits erwähnt, wurde die genaue Bandenintensität mit Hilfe eines Flachbettscanners densitometrisch bestimmt. Diese Art der Auswertung bietet gegenüber der herkömmlichen manuellen Methode den Vorteil der Objektivität und den der Quantifizierbarkeit der Bandenintensität. Die folgenden Darstellungen zeigen die durchschnittlichen Bandenintensitäten der einzelnen Antigene des verwendeten LineBlot in den vom Hersteller definierten Einheiten densitometrischer Intensität (Abbildungen 4.3.4-1 bis -12):

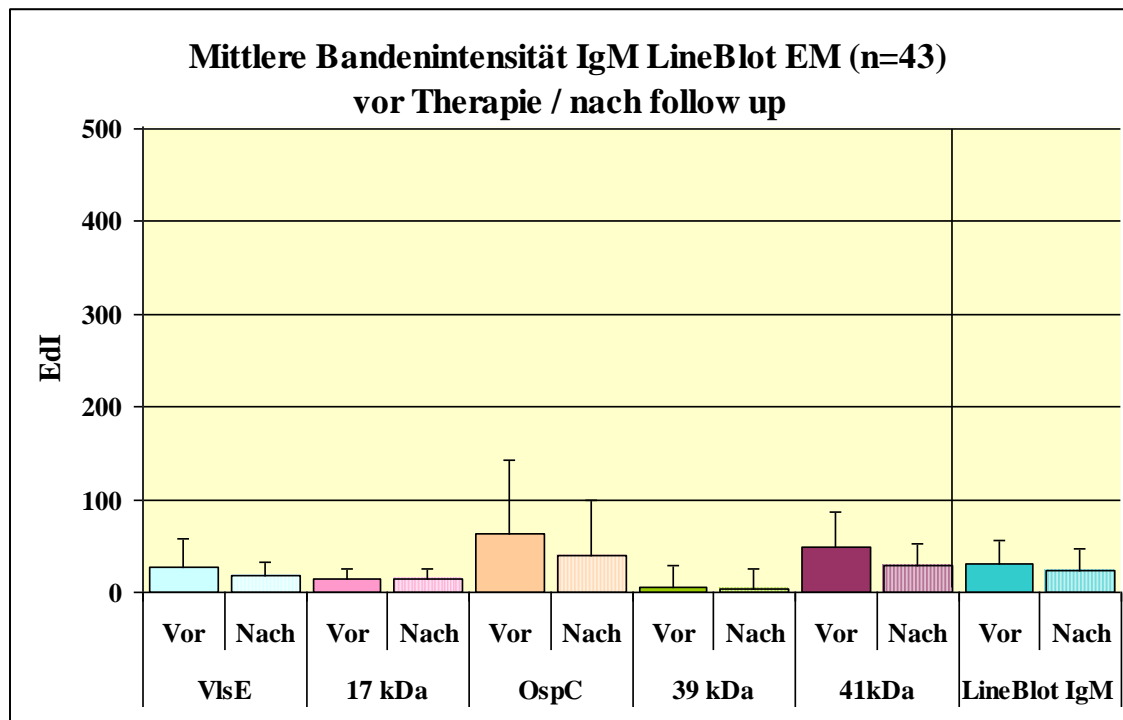


Abbildung 4.3.4-1: Mittlere densitometrische Intensität der IgM LineBlot Banden mit Standardabweichung

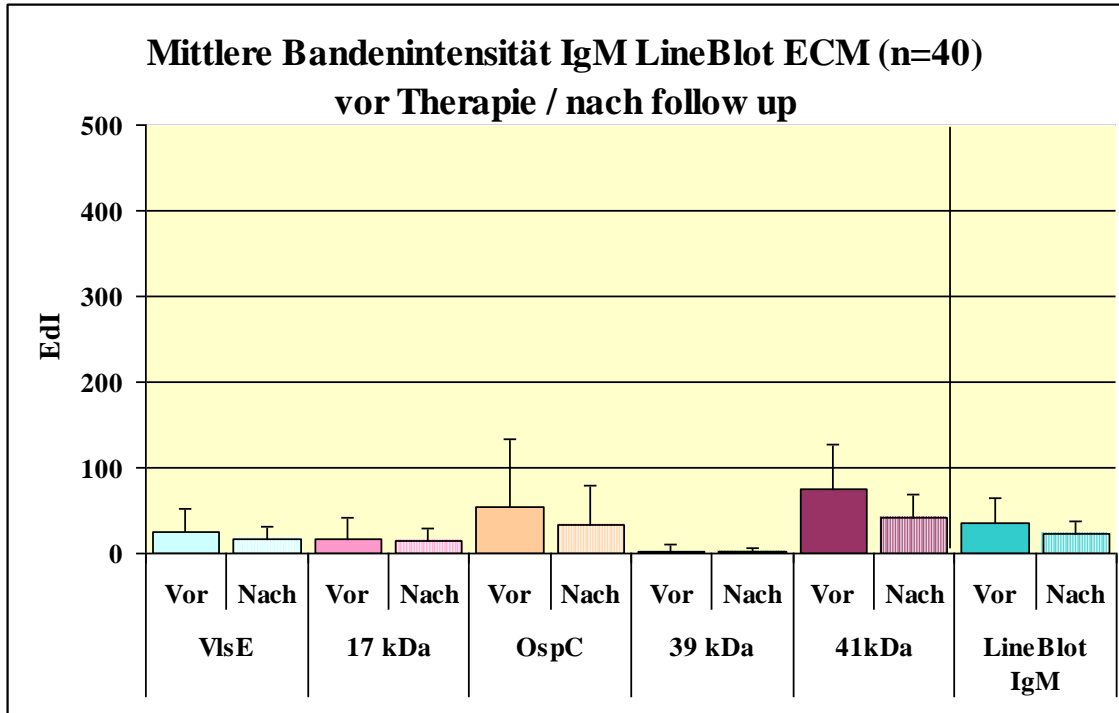


Abbildung 4.3.4-2: Mittlere densitometrische Intensität der IgM LineBlot Banden mit Standardabweichung

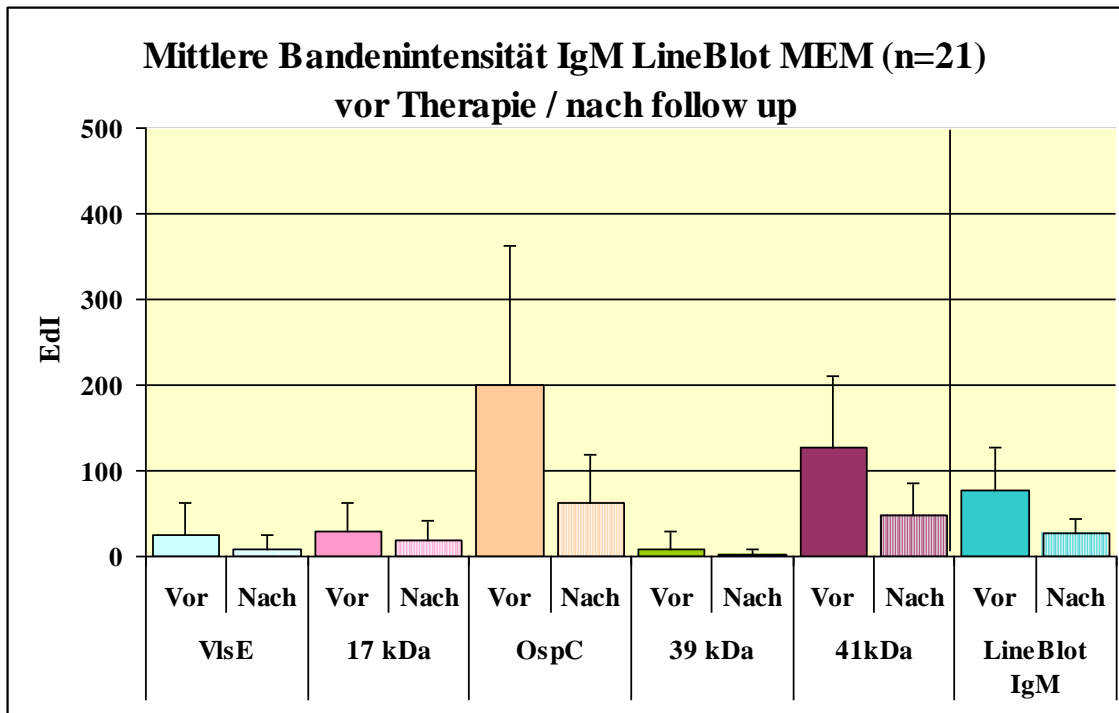


Abbildung 4.3.4-3: Mittlere densitometrische Intensität der IgM LineBlot Banden mit Standardabweichung

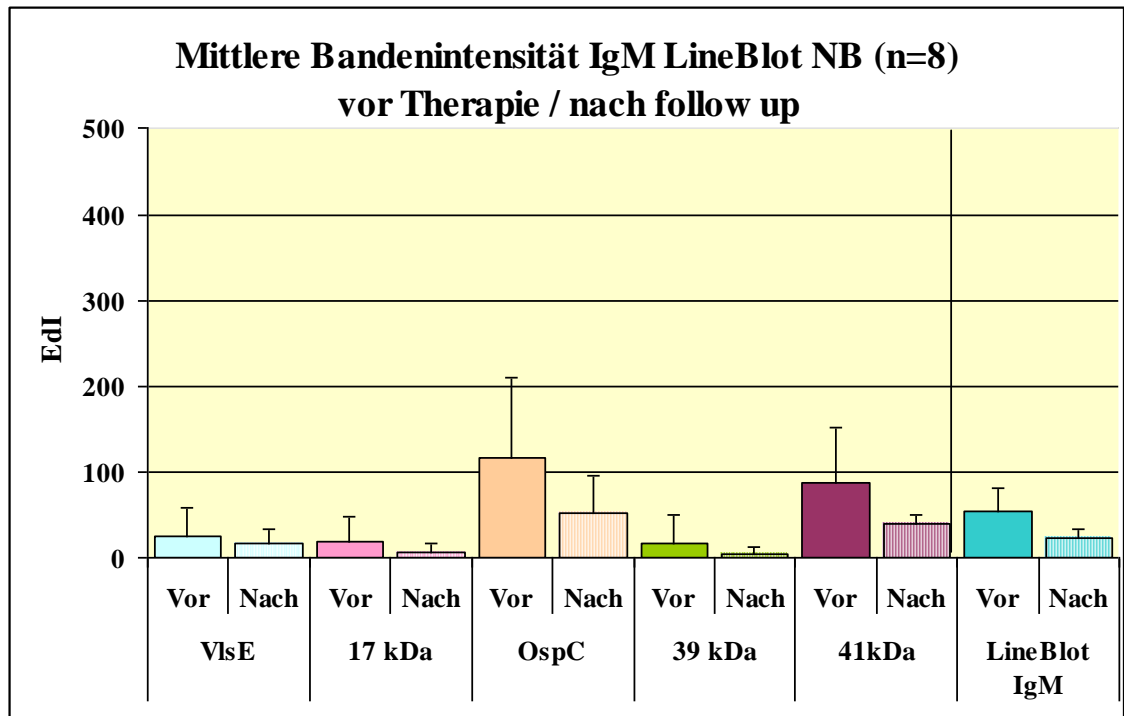


Abbildung 4.3.4-4: Mittlere densitometrische Intensität der IgM LineBlot Banden mit Standardabweichung

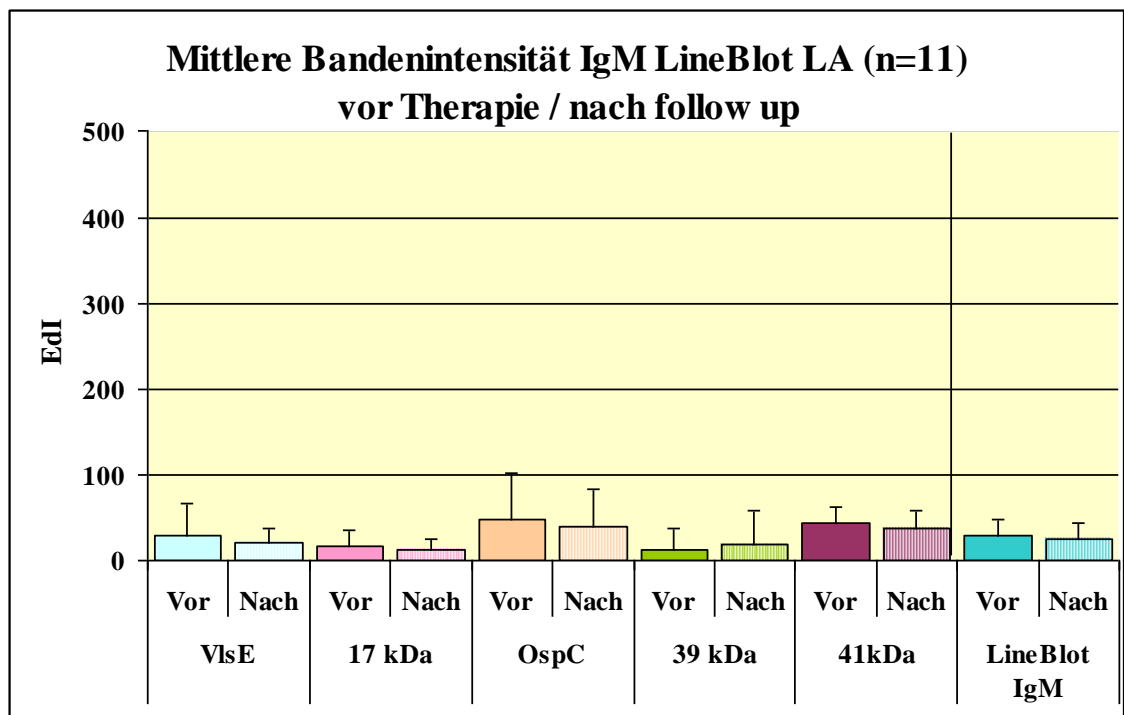


Abbildung 4.3.4-5: Mittlere densitometrische Intensität der IgM LineBlot Banden mit Standardabweichung

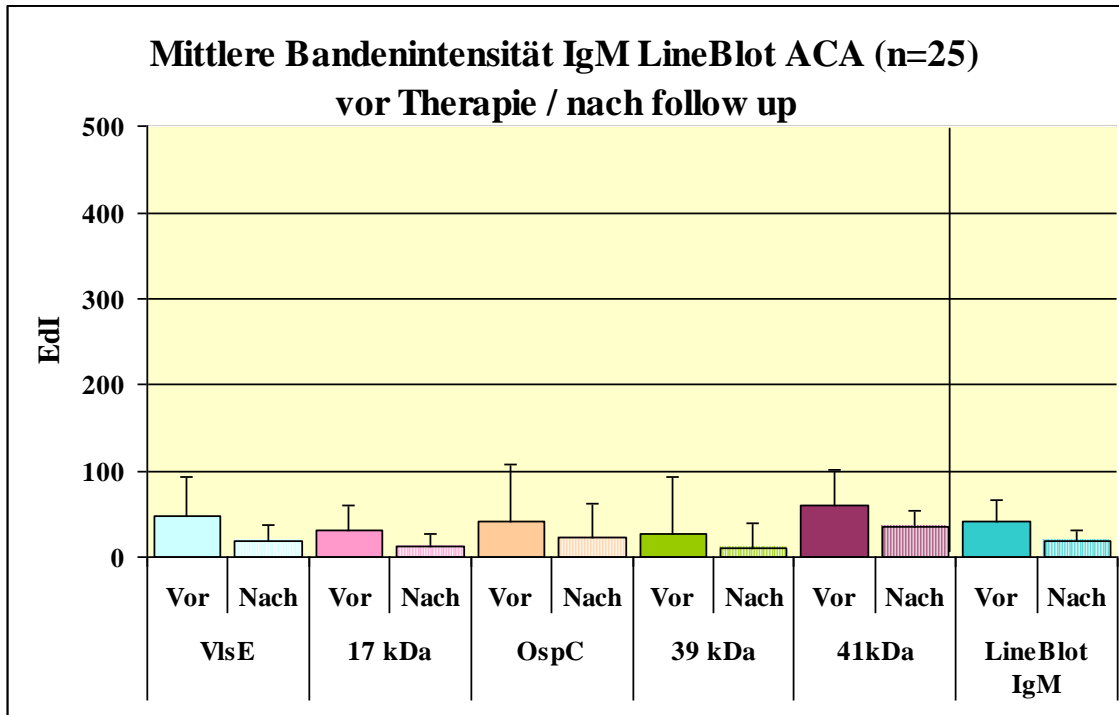


Abbildung 4.3.4-6: Mittlere densitometrische Intensität der IgM LineBlot Banden mit Standardabweichung

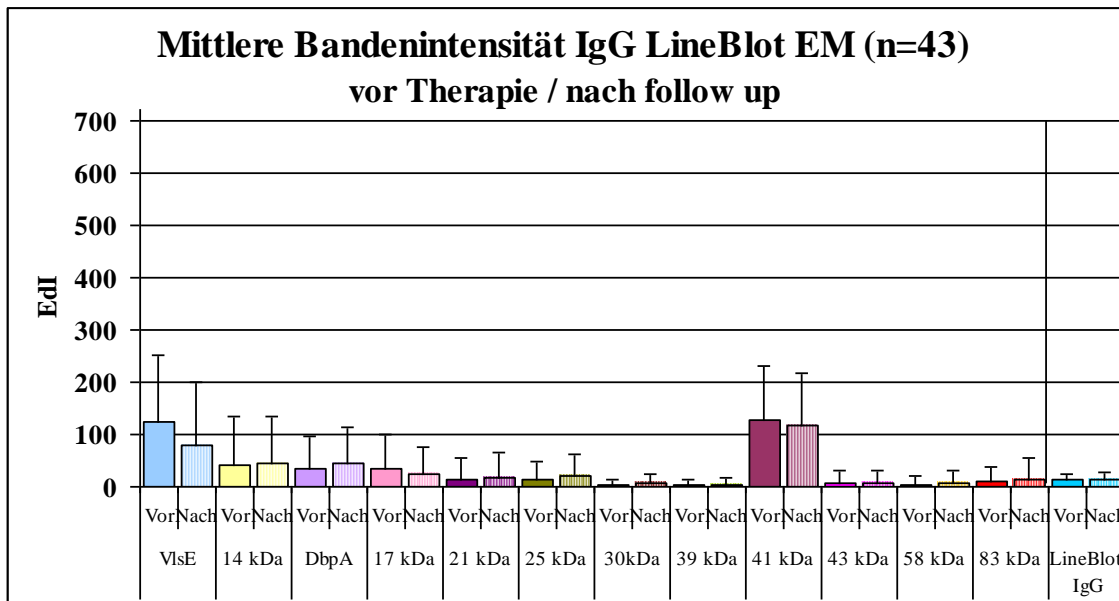


Abbildung 4.3.4-7: Mittlere densitometrische Intensität der IgG LineBlot Banden mit Standardabweichung

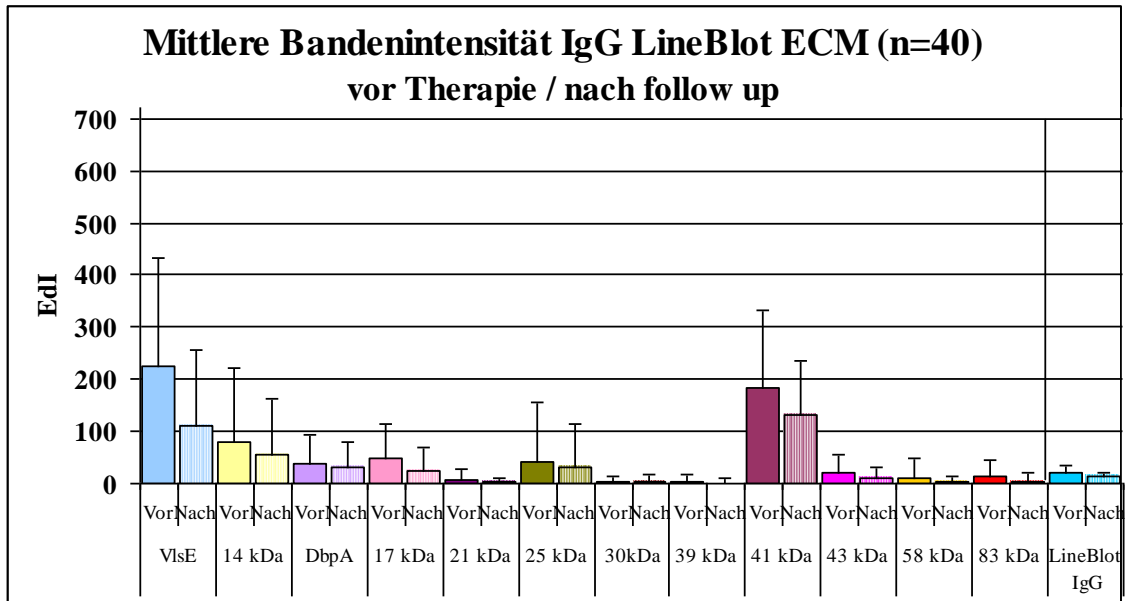


Abbildung 4.3.4-8: Mittlere densitometrische Intensität der IgG LineBlot Banden mit Standardabweichung

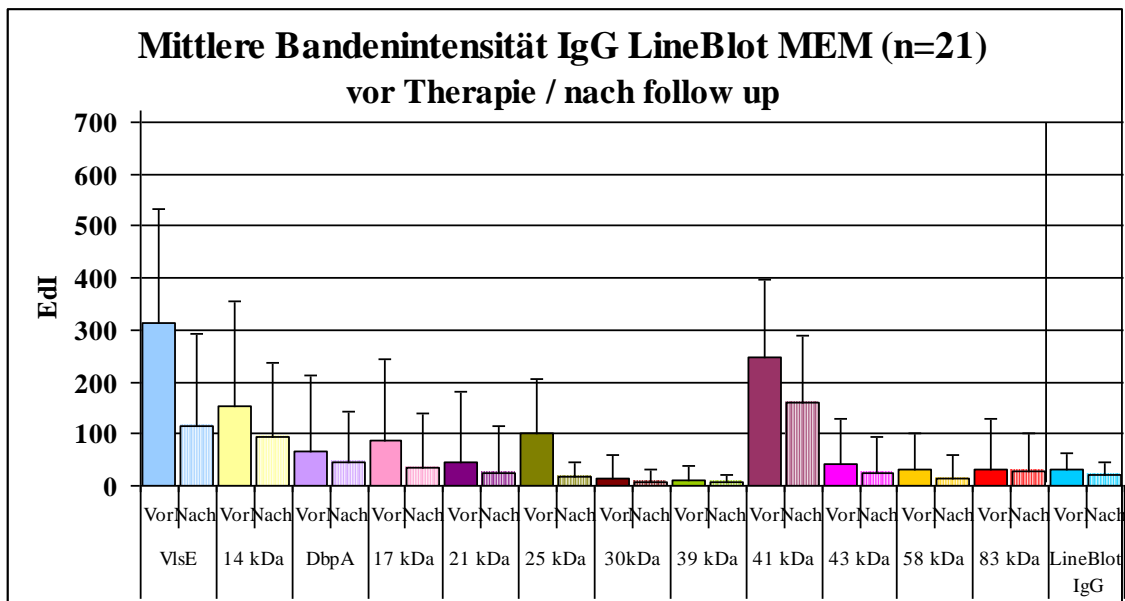


Abbildung 4.3.4-9: Mittlere densitometrische Intensität der IgG LineBlot Banden mit Standardabweichung

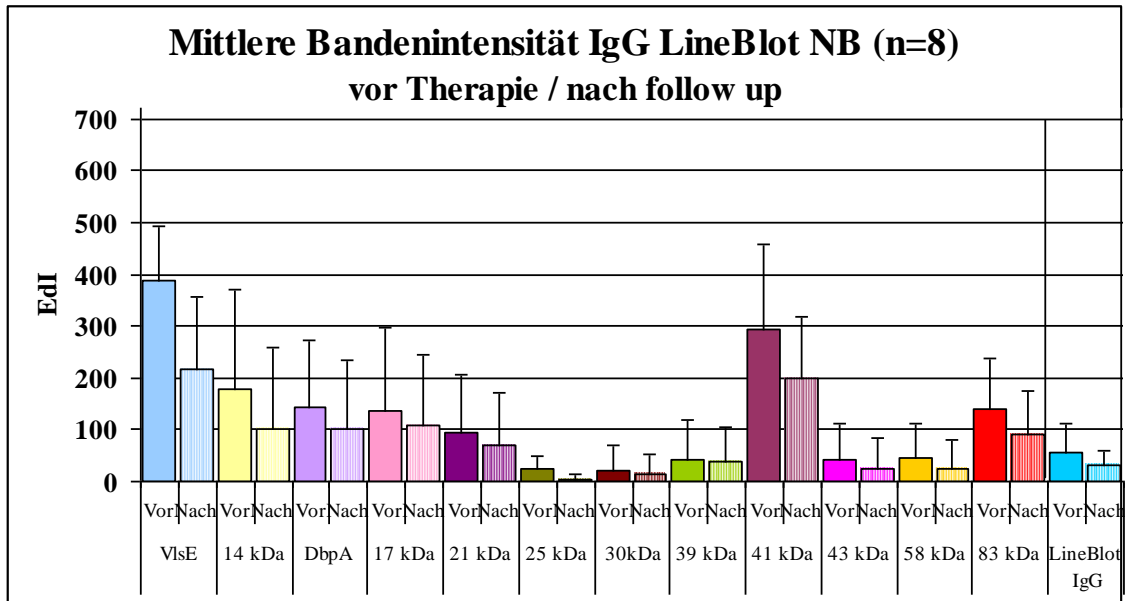


Abbildung 4.3.4-10: Mittlere densitometrische Intensität der IgG LineBlot Banden mit Standardabweichung

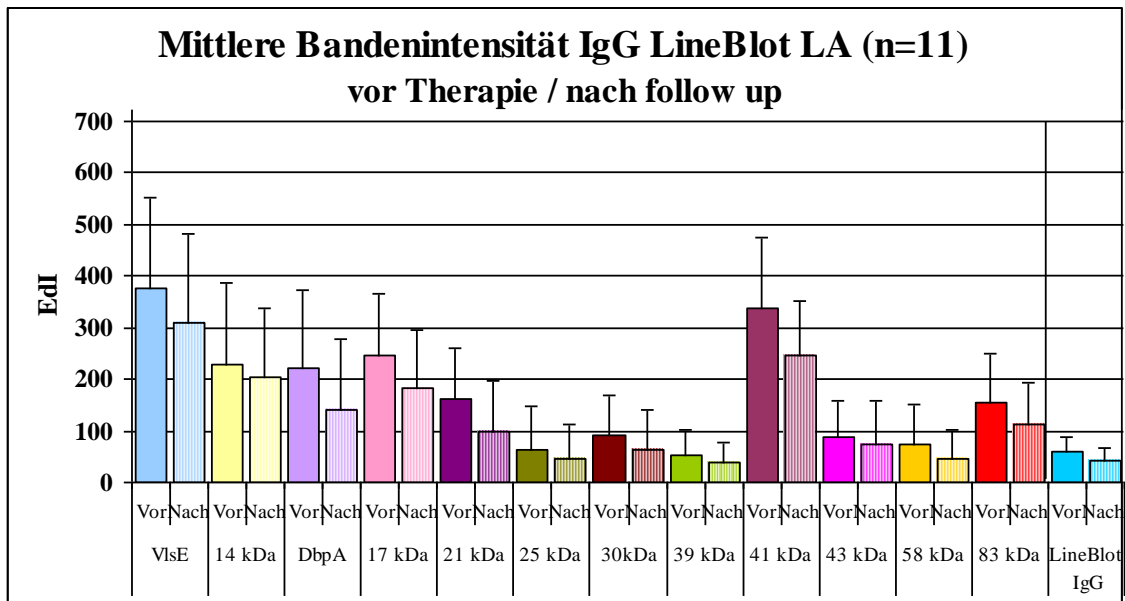


Abbildung 4.3.4-11: Mittlere densitometrische Intensität der IgG LineBlot Banden mit Standardabweichung

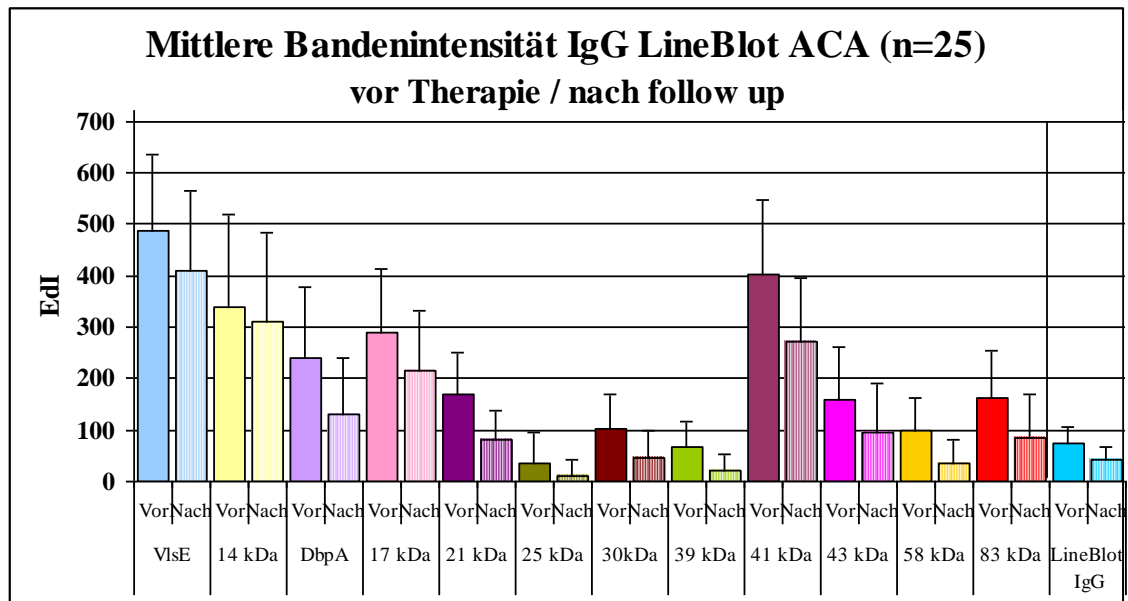


Abbildung 4.3.4-12: Mittlere densitometrische Intensität der IgG LineBlot Banden mit Standardabweichung

Die einzelnen Arbeitsschritte sind bei diesem halbautomatisierten Auswertungsverfahren unter Punkt 3.1.4 beschrieben. Im Folgenden soll auf die Wiederholbarkeit der mit dieser Technik erreichten Ergebnisse eingegangen werden. Bei allen Scanvorgängen wurde ein und dasselbe Gerät verwendet, auch die für das Ergebnis relevanten Faktoren wie Auflösung, dynamischer Messbereich, Lichtquelle und Software wurden nicht verändert.

Reproduzierbarkeit

40 zufällig ausgewählte Streifen, je 20 IgM und 20 IgG LineBlot Streifen wurden zu verschiedenen Zeitpunkten einer densitometrischen Messung unter oben beschriebenen Bedingungen unterzogen. Unter den ausgewählten LineBlot Streifen befanden sich negativ, auffällig und positiv befundene. Alle 40 getesteten Streifen wurden von der verwendeten Analyse-Software stets gleich befundet. Daraus ergibt sich für die Befundung eine Reproduzierbarkeit von 100 %. Üblicherweise werden zur Feststellung der Reproduzierbarkeit 2 Testläufe miteinander verglichen. Dieses Verfahren wurde im Folgenden für die einzelnen LineBlot Banden durchgeführt. Für alle IgM Banden zusammen ergab sich ein Korrelationskoeffizient $r=0,998$, für die IgM VlsE Bande $r=0,980$, für die IgM 17 kDa Bande $r=0,904$, für die OspC Bande $r=0,999$, für die IgM 39 kDa Bande $r=0,997$ und für die IgM 41 kDa Bande $r=0,997$. Beim IgM ergab die Zusammenschau aller Bandenergebnisse in zwei unterschiedlichen Testläufen einen

Korrelationskoeffizient von $r=0,999$. Für die Bande IgG VlsE gilt $r=0,998$, für die Bande 14 kDa $r=0,999$, für die Bande DbpA $r=0,999$, für die Bande IgG 17 kDa $r=0,999$, für die Bande 21 kDa $r=0,999$, für die Bande 25 kDa $r=0,997$, für die Bande 30 kDa $r=0,999$, für die Bande 39 kDa $r=0,999$, für die Bande IgG 39 kDa $r=0,980$, für die Bande 43 kDa $r=0,972$, für die Bande 58 kDa $0,999$ und die Bande bei 83 kDa $r=0,998$. Diese Zahlen zeugen von einer sehr guten Reproduzierbarkeit der Ergebnisse des Scannvorgangs und der computergestützten, densitometrischen Messung und Befundung (Tabelle 4.3.4-1: 2).

Korrelation:		IgM cluster1	IgM cluster2
arithm Mittel:	$r =$	0,97002468	0,96028122
Minimum		0,79253709	0,82018061
Maximum		1	0,99992938
SD		0,05046534	0,05649891

Tabelle 4.3.4-1: Retest Ergebnisse der densitometrischen Auswertung des IgM LineBlot

Korrelation:		IgG cluster 1	IgG cluster 2
arith Mittel:	$r =$	0,97725794	0,97260039
Minimum		0,85708088	0,64697472
Maximum		0,9998842	0,99998305
SD		0,04468209	0,07558827

Tabelle 4.3.4-2: Retest Ergebnisse der densitometrischen Auswertung des IgG LineBlot

4.3.5 Fallbeispiele

4.3.5.1 Fallbeispiel 1: Serologischer Verlauf bei insuffizienter antibiotischer Therapie (Doxycyclin)

Eine 49-jährige Patientin wird mit dem Befund eines ECM bei negativer Borreliose-serologie vorstellig. Aufgrund des klinischen Bildes erfolgt eine orale Antibiose mit Doxycyclin 200mg über 3 Wochen unter serologischer Kontrolle. Die IgM Konzentration nimmt nach initialem Anstieg deutlich ab, es zeichnet sich jedoch ein erneutes Ansteigen der IgM und IgG Konzentration als Zeichen einer insuffizienten Antibiose im Serum ab.

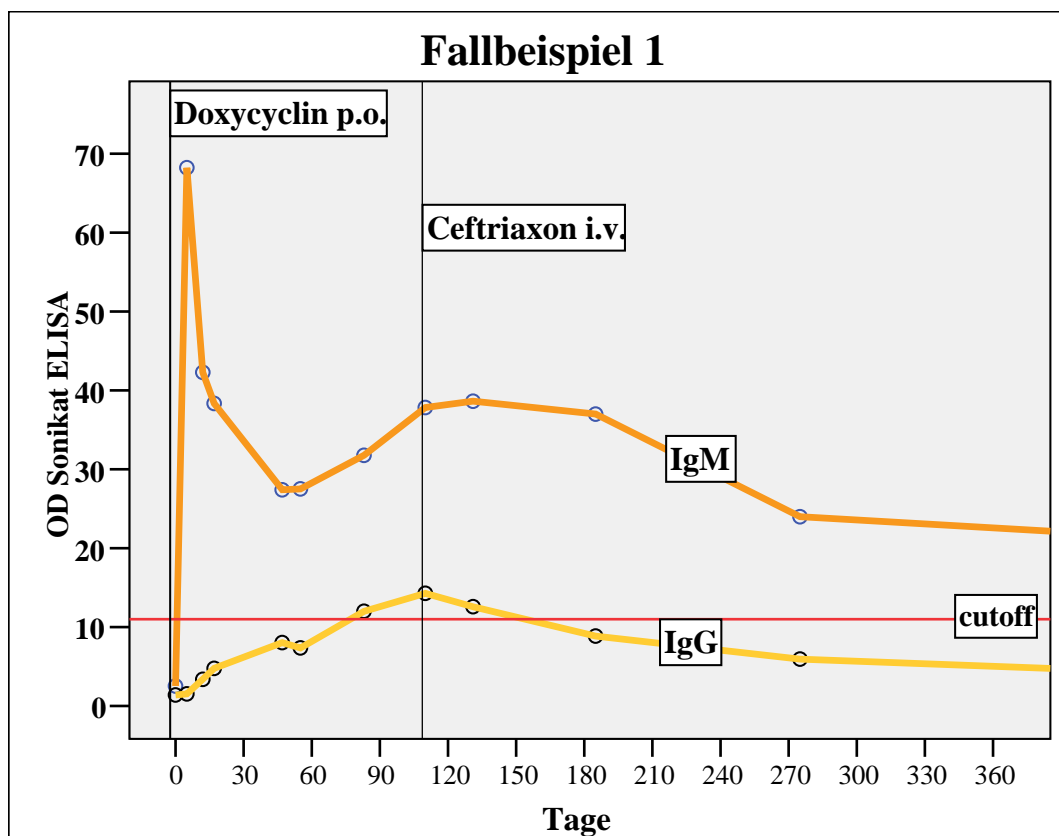


Abbildung 4.3.5-1: Serologischer Verlauf im Sonikat ELISA bei insuffizienter antibiotischer Therapie (Doxycyclin)

110 Tage nach Erstvorstellung wird die Patientin mit Symptomen einer Radikulitis auffällig. Die Patientin wird intravenös mit Ceftriaxon therapiert, worauf sich die

Symptome rasch bessern. Die Konzentrationen der IgM und IgG Borrelien-Antikörper sinken ab, was als Zeichen einer erfolgreichen Therapie gewertet werden kann. Das Therapieversagen der gemäß den geltenden Empfehlungen (EUCALB) durchgeführten oralen Antibiose ist in diesem Fall vermutlich auf mangelnde Resorption des Wirkstoffes zurückzuführen. Die Patientin litt zum Zeitpunkt der Therapie unter einem Malabsorptionssyndrom bei einem BMI von 18 sowie einer extremen Eisenmangelanämie.

4.3.5.2 Fallbeispiel 2: Serologischer Verlauf ohne antibiotische Therapie

Eine 59-jährige Patientin stellt sich bei negativer Borrelienserologie mit einem EM vor, lehnt eine antibiotische Therapie jedoch ab. Es erfolgen weitere serologische Kontrollen, die symptomlose Patientin geht von einer Heilung durch alternativmedizinische Therapien aus. Die Konzentrationen von spezifischen Antikörpern der Klassen IgM und IgG steigen jedoch weiter an.

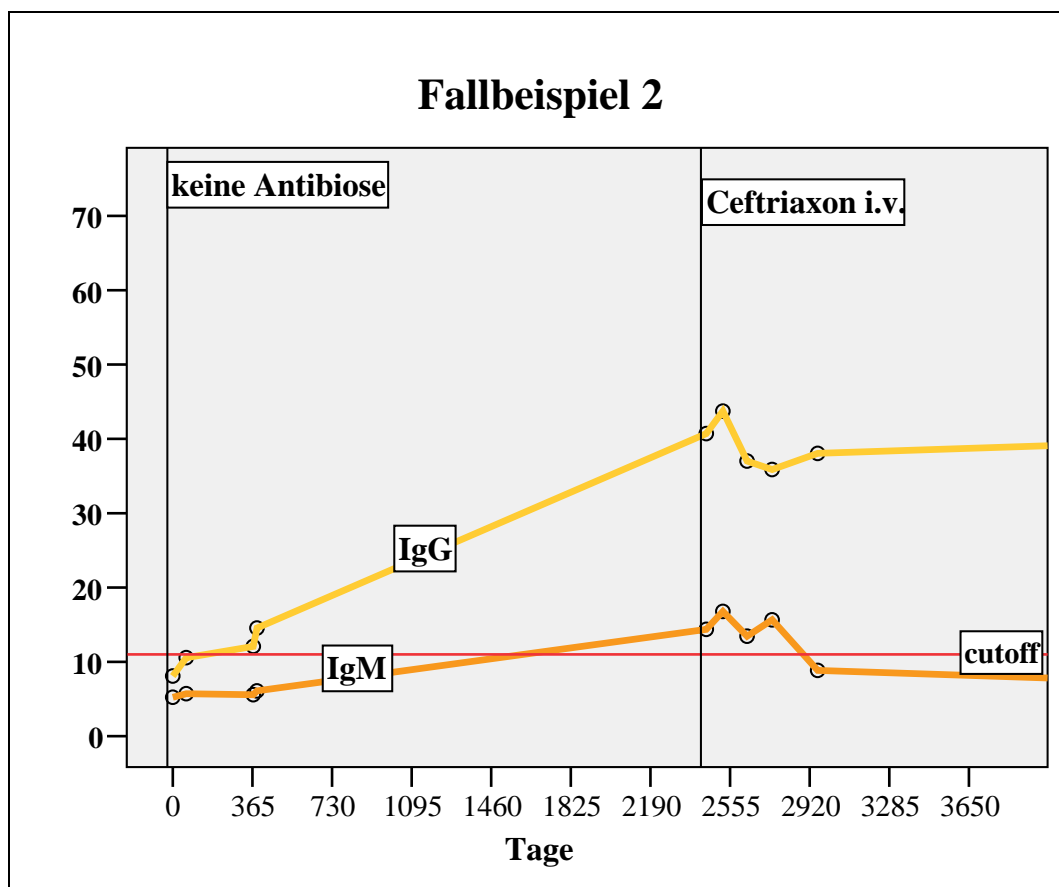


Abbildung 4.3.5-2: Serologischer Verlauf im Sonikat ELISA ohne antibiotische Therapie

6 Jahre nach Erstvorstellung entwickelt die Patientin eine ACA. Bei nun deutlich erhöhten Antikörperkonzentrationen willigt die Patientin schließlich in eine intravenöse Antibiose ein. Nach suffizienter antibiotischer Behandlung sinken die IgM Werte schließlich ab, ein signifikanter Abfall der IgG Konzentrationen ist nicht festzustellen.

4.3.6 Serologische Verlaufsgruppen

In zahlreichen Studien wurde der Versuch unternommen, serologische Parameter für eine erfolgreiche antibiotische Behandlung zu finden, um die Interpretation klinischer Symptome zu unterstützen.

Positive IgM bei negativen IgG Konzentrationen sprechen für eine frische Infektion, eine IgM Produktion in späteren Stadien kann auf die Reaktivierung einer latenten Infektion oder eine unspezifische polyklonale B-Zellstimulierung durch Virus- oder Autoimmunerkrankungen zurückzuführen sein. Eine umgekehrte Konstellation ist bei längerer Infektionsdauer zu erwarten, unabhängig vom Erfolg einer evtl. durchgeführten Behandlung. Eine IgG Antikörperproduktion hingegen kann immer als spezifische Immunantwort gewertet werden, die umso höher ansteigt, je länger die Infektion besteht und nach Therapie über lange Zeit, in niedriger Konzentration lebenslang, nachweisbar bleibt. Auch eine erhöhte Konzentration von IgG Antikörpern ist somit nicht mit Therapiebedürftigkeit gleichzusetzen. Somit können sowohl IgM, als auch IgG Antikörper auch nach erfolgreicher Therapie im Sinne einer Residualimmunität persistieren (Hammers-Berggren et al., 1994; Hilton et al., 1997). Es existieren zwei Arten von immunologischem Gedächtnis, ein antigenabhängiges Kurzzeit- und ein antigenunabhängiges Langzeitgedächtnis (Bernasconi et al., 2002). Wird letzteres aktiviert, so kommt es zu dauerhafter Antikörperproduktion, ohne Anwesenheit spezifischer Antigene. In vielen Fällen werden im Frühstadium erst unter oder nach Antibiose IgM und IgG Antikörper nachweisbar (Hofmann 1996), da *Borrelia burgdorferi*-Antigene in bestimmten Fällen erst durch antibiotische Therapie immunologisch enttarnt und so einer Immunantwort zugänglich werden. Eine Beurteilung des Therapieerfolges aufgrund der alleinigen Befundung serologischer Ergebnisse als positiv oder negativ ist deshalb nicht zur Beurteilung des Therapieerfolges geeignet. Deswegen wird dazu die Kinetik der Antikörperkonzentration herangezogen (Peltomaa et al., 2003; Philipp et al., 2005). Es wird ebenfalls deutlich, dass zur zuverlässigen Unterstützung der Interpretation klinischer Symptome mit serologischen Methoden auf eine Differenzierung zwischen IgM und IgG Antikörpern nicht verzichtet werden kann.

Eine an der Klinik für Dermatologie am Biederstein in München durchgeführte Evaluation verschiedener serologischer Verfahren zur Messung von IgM und IgG Konzentrationen im Serum von Patienten mit kutanen Frühinfektionen, erbrachte für den hier verwendeten Sonikat ELISA die höchste Sensitivität (Hofmann et al., 2001).

Von den evaluierten Methoden scheint der Sonikat ELISA zur Verlaufskontrolle am besten geeignet zu sein. Das verwendete μ -capture-Verfahren ist nicht in der Lage IgG Konzentrationen zu messen, der evaluierte C6-Peptid-ELISA kann als polyvalenter Test nicht zwischen IgM und IgG differenzieren. Der evaluierte LineBlot erreicht hier im IgM-Bereich nicht die Sensitivität des Sonikat ELISA und eignet sich vor allem als zusätzlicher Bestätigungstest.

Es sollte untersucht werden, ob es durch IgM- und IgG-Antikörperkonzentrationsbestimmung im Sonikat ELISA möglich ist, zuverlässige Aussagen über den Behandlungserfolg bei Patienten mit kutanen Frühinfektionen zu treffen. Die Einteilung in Verlaufsgruppen soll zeigen, dass viele serologische Reaktionsmuster die bei Patienten oder behandelndem Arzt für Beunruhigung sorgen können durchaus mit einer erfolgreichen antibiotischen Behandlung vereinbar sind.

Im Verlauf lassen sich die Patienten der frühen Manifestationen nach dem Verhalten der Sonikat ELISA-Werte in verschiedene Reaktionstypen unterteilen (Tabelle 4.3.6-1; Abbildungen 4.3.6-1 bis 4.3.6-14). Wegen möglicher Schwankungen im Messergebnis, welche zum Teil herstellerbedingt sind und zum Teil auch von äußeren Einflüssen abhängen, werden hier Veränderungen von unter 3 units OD oder um weniger als 10 % des bisherigen Maximalwertes nicht berücksichtigt. Legt man diese Kriterien zu Grunde so zeigt sich, dass je nach Diagnose bei 77-95 % der kutanen Frühinfektionen eine serologische Verlaufskontrolle möglich ist.

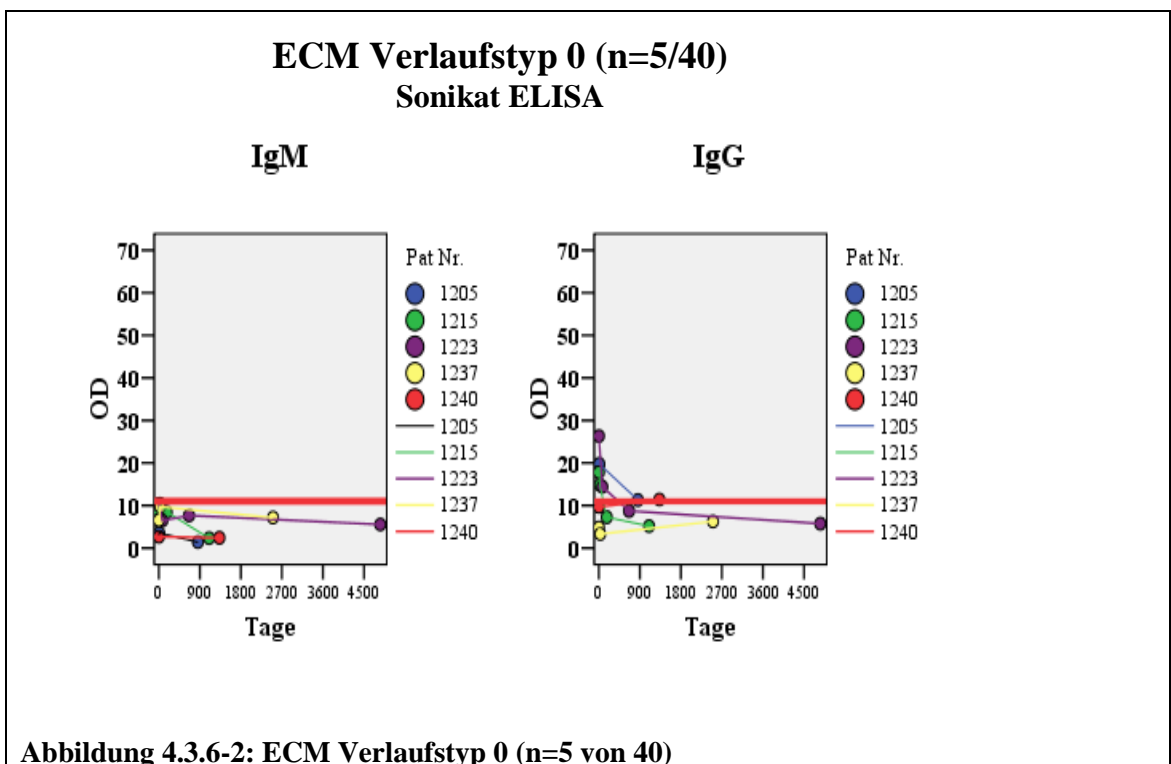
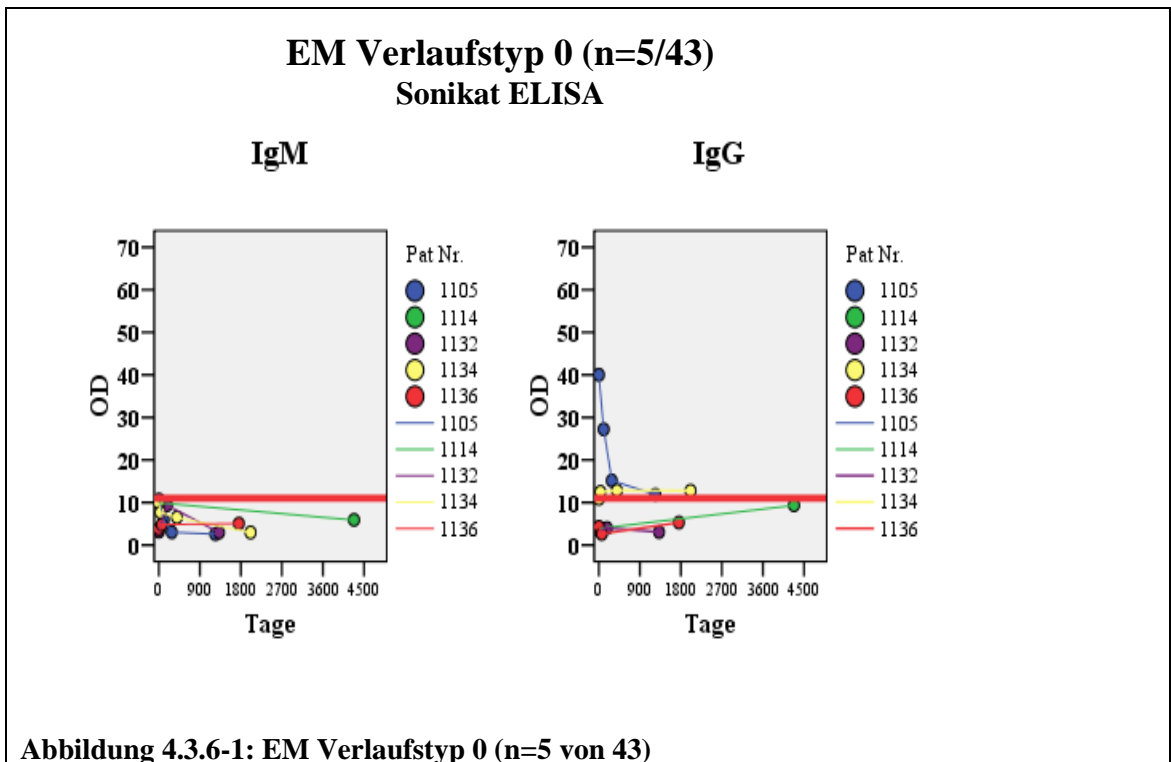
Als Indiz für eine floride Infektion die auf die antibiotische Therapie anspricht kann der akute Anstieg der Antikörperkonzentrationen bei Beginn der Therapie gewertet werden. Für eine ausreichende Behandlung spricht vor allem das mittelfristige, deutliche Absinken der IgM Konzentration bei ausbleibendem IgG Anstieg. Die individuellen Unterschiede in der Immunantwort des einzelnen Patienten sind vermutlich ursächlich für die verschiedenen Reaktionen auf den Kontakt mit *Borrelia* Spezies. In vorhergehenden Untersuchungen konnte kein molekularbiologischer oder kultureller Nachweis von Erregern in der Haut von lege artis therapierten Patienten erbracht werden (Berger et al., 1992).

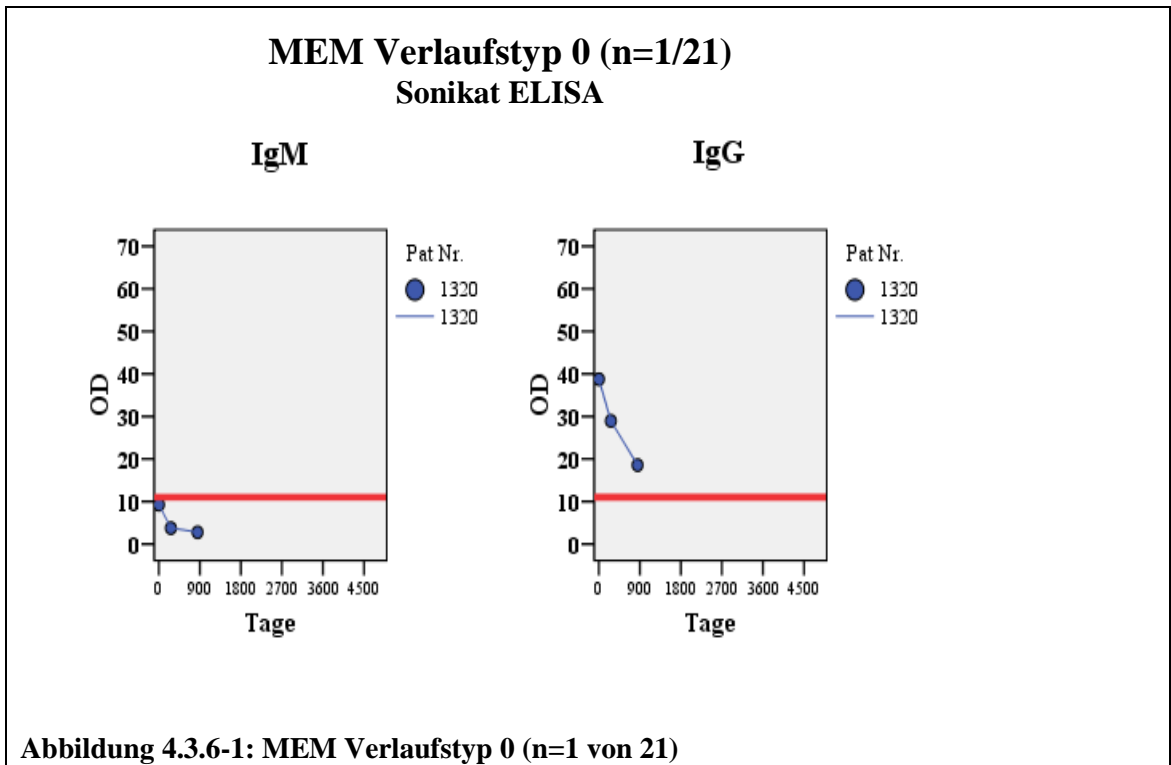
Die verschiedenen Verlaufstypen und deren Häufigkeitsverteilung innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen sind in Tabelle 4.3.6-1 dargestellt. Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Verlaufsgruppen innerhalb der Diagnosegruppen in Alter, Geschlecht und Symptomatik konnten nicht festgestellt werden.

Serologische Verlaufstypen							
Verlaufstyp	Antikörperkinetik im Sonikat ELISA			Diagnose			
	IgM		IgG	EM (n=43)	ECM (n=40)	MEM (n=21)	
0	nie positiv	und	kein deutlicher Anstieg	11,63% (5)	12,50% (5)	4,76% (1)	
A-negativ	vor Therapie negativ	und	kein deutlicher Anstieg	13,95% (6)	12,50% (5)	4,76% (1)	
	im Verlauf deutlicher Anstieg						
	im weiteren Verlauf deutlicher Abfall						
A-positiv	vor Therapie positiv	und	kein deutlicher Anstieg	32,56% (14)	10,00% (4)	4,76% (1)	
	im Verlauf deutlicher Anstieg						
	im weiteren Verlauf deutlicher Abfall						
B	vor Therapie positiv	und	kein deutlicher Anstieg	30,23% (13)	60,00% (24)	88,71% (18)	
	im Verlauf kontinuierlicher Abfall						
C	atypische Kinetik: kein deutlicher Abfall	oder	atypische Kinetik: deutlicher Anstieg	11,63% (5)	5,00% (2)	0,00% (0)	
				Verlaufskontrolle möglich:	76,74% (33)	82,50% (33)	95,23% (20)

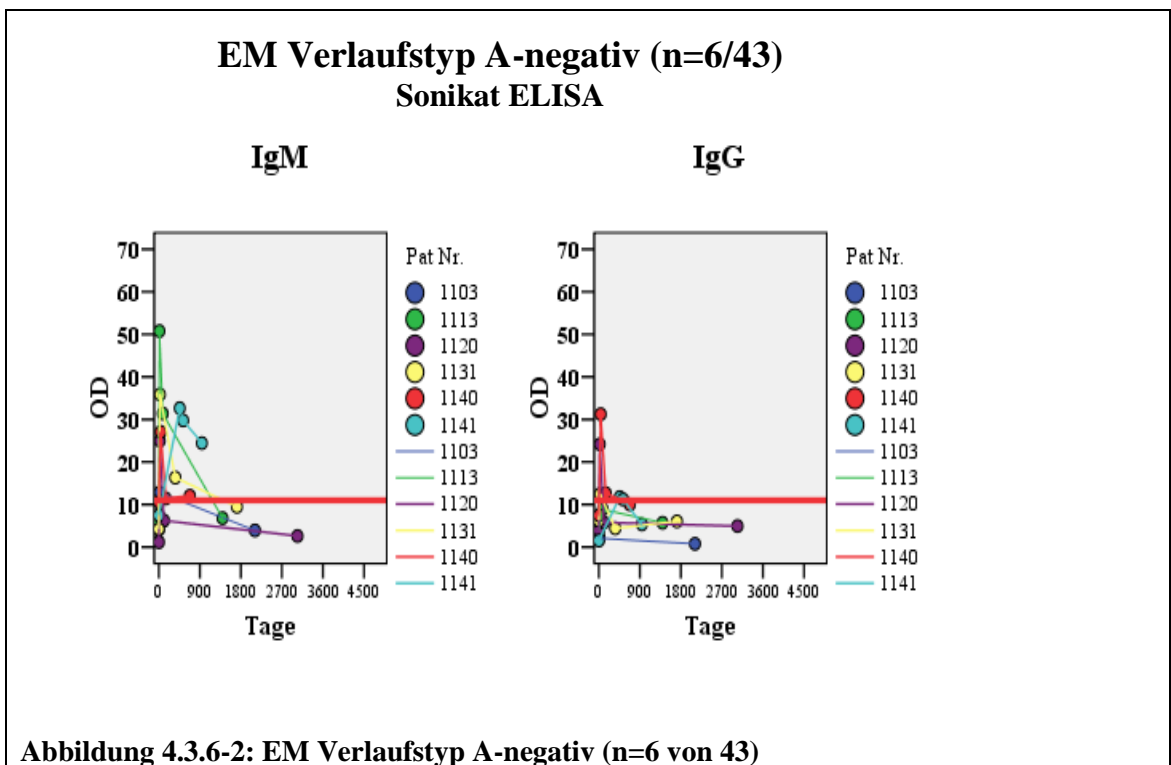
Tabelle 4.3.6-1: Serologische Verlaufstypen, eingeteilt nach Sonikat ELISA IgM und IgG Konzentrationen (deutliche Veränderung = +/- 3 OD und +/- 10 %/max)

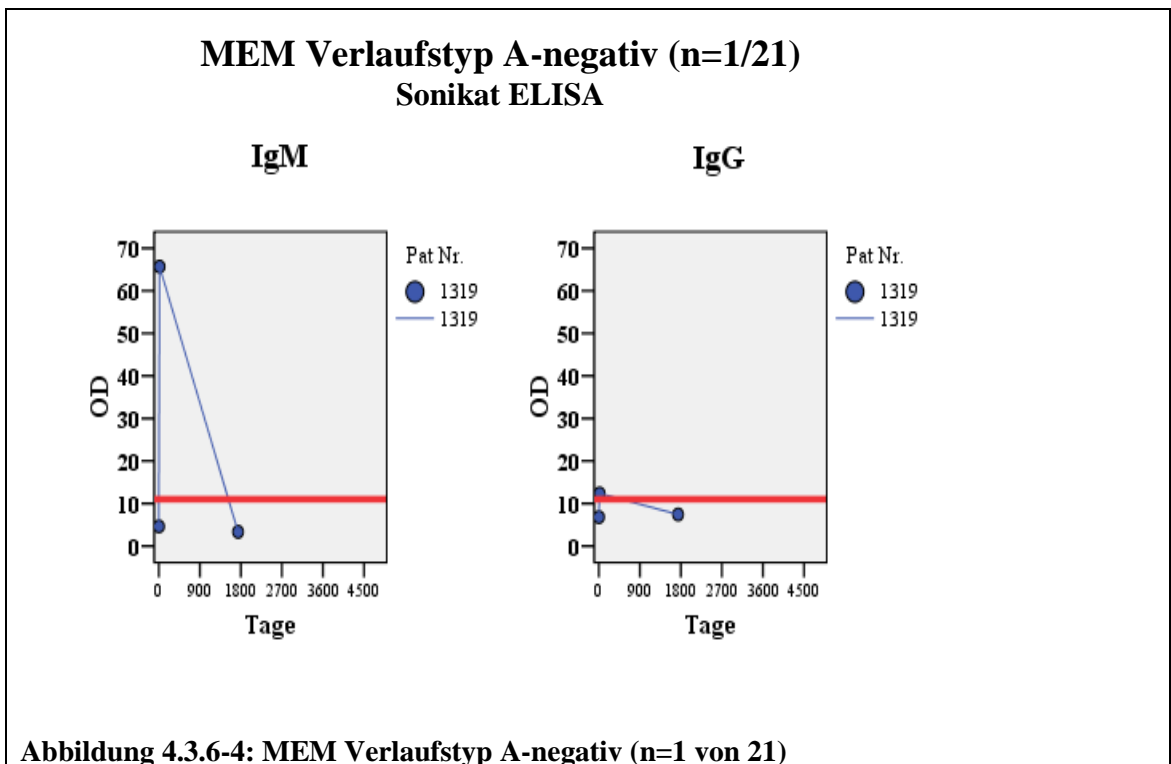
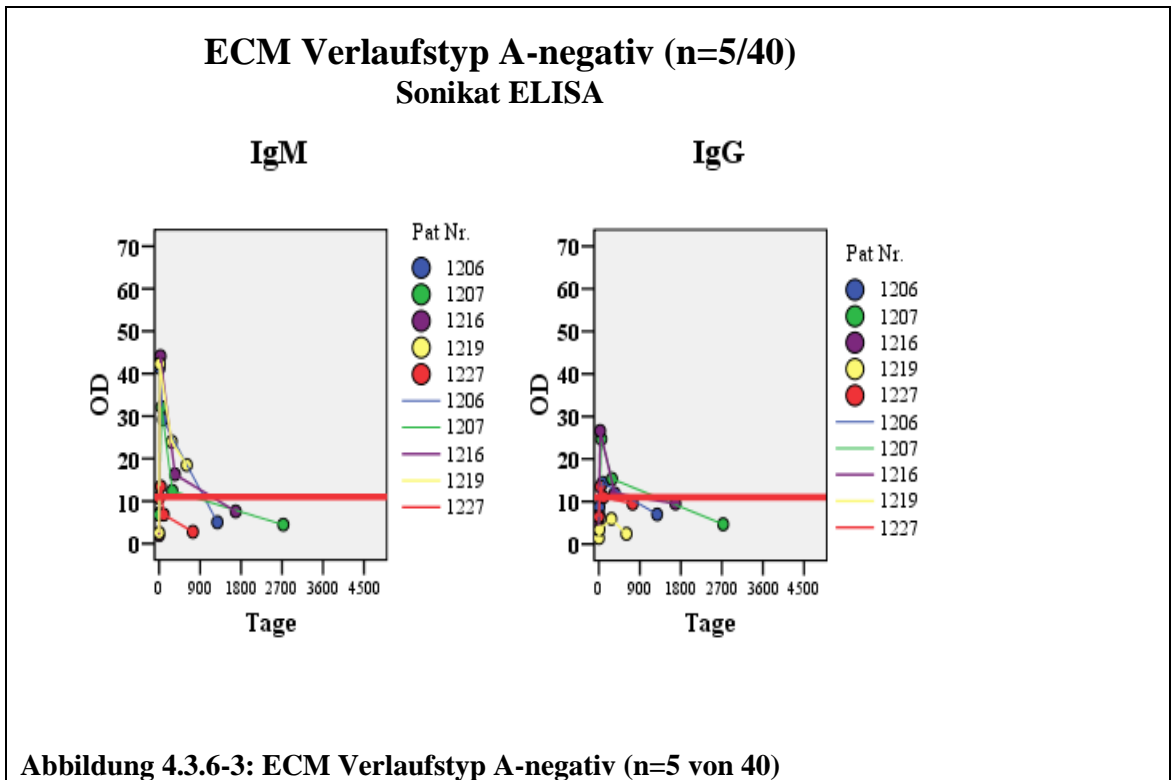
4.3.6.1 Verlaufstyp 0



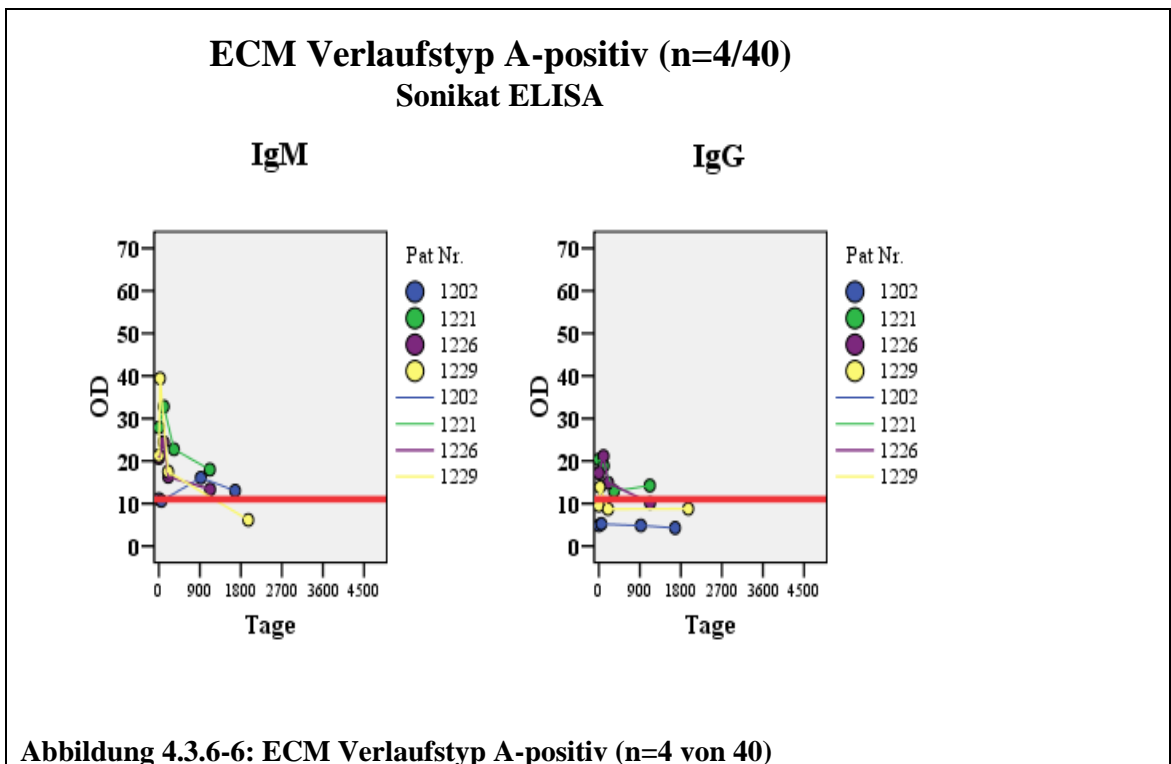
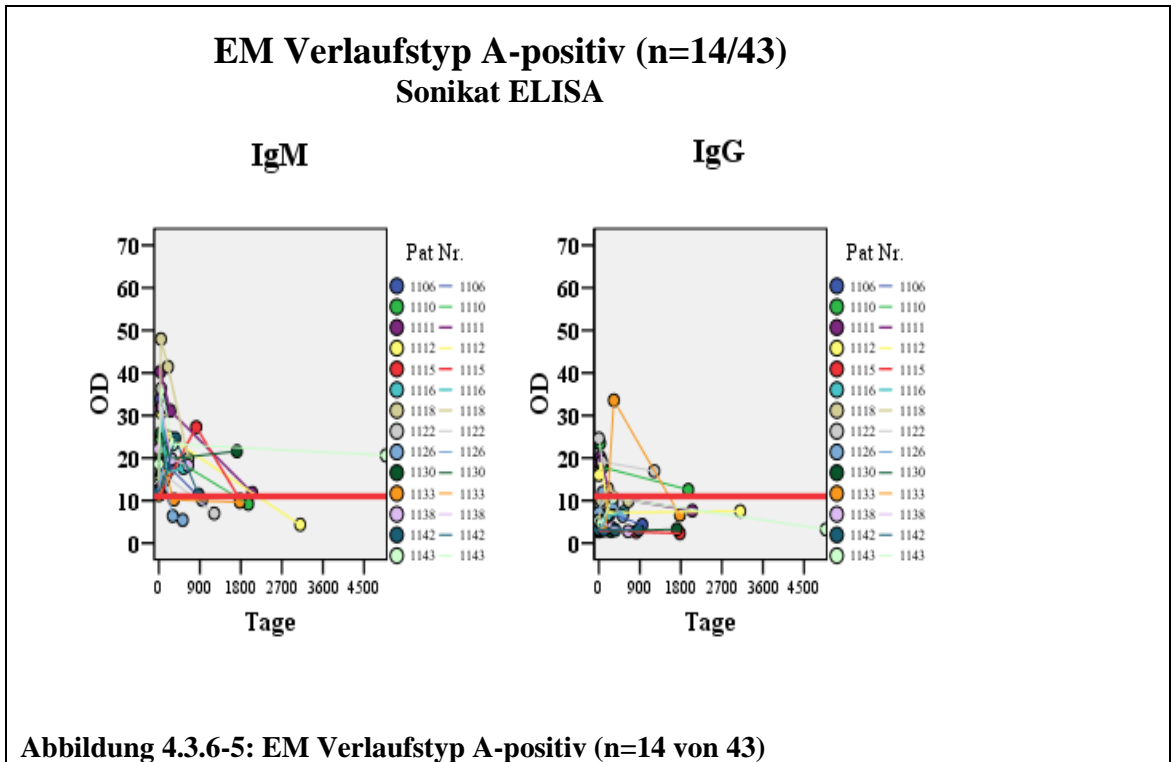


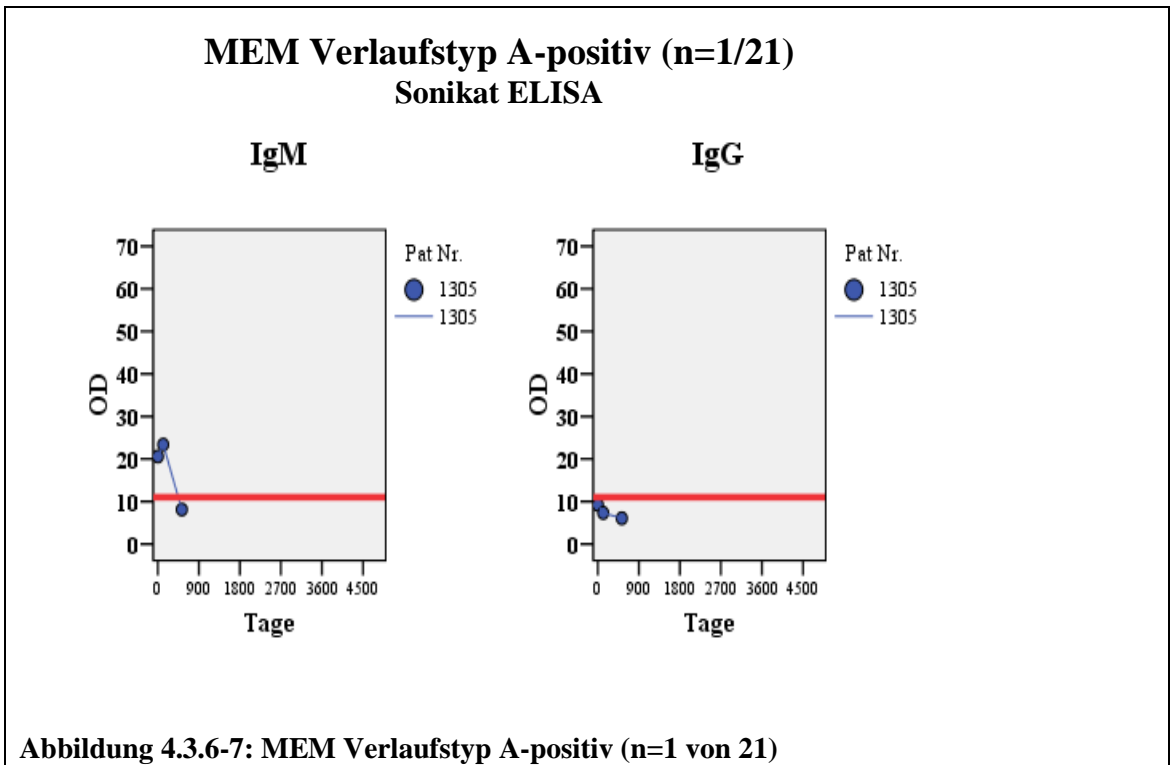
4.3.6.2 Verlaufstyp A-negativ



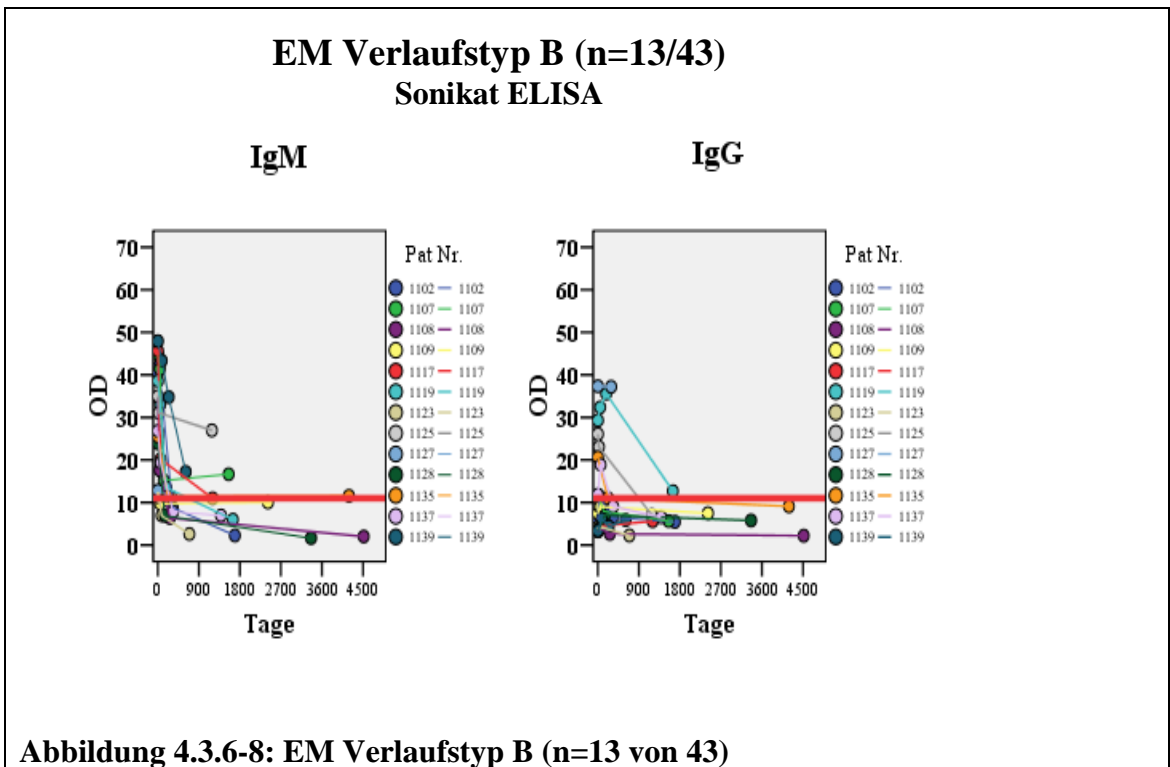


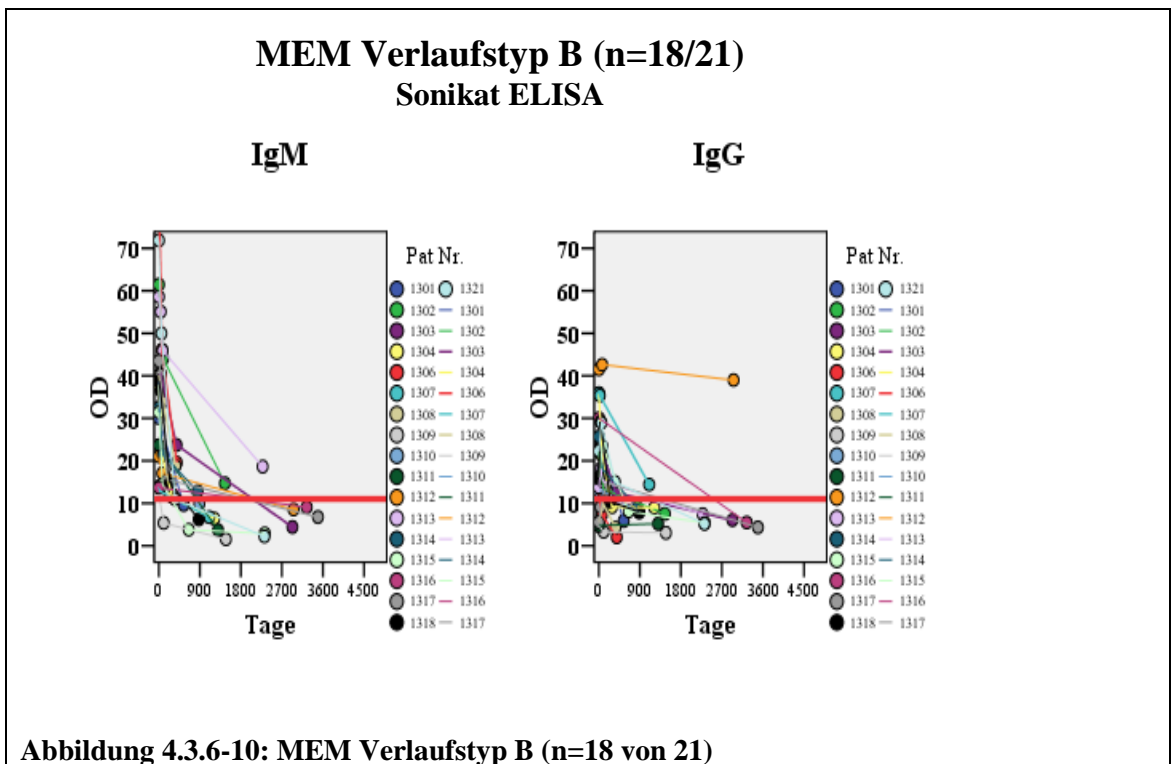
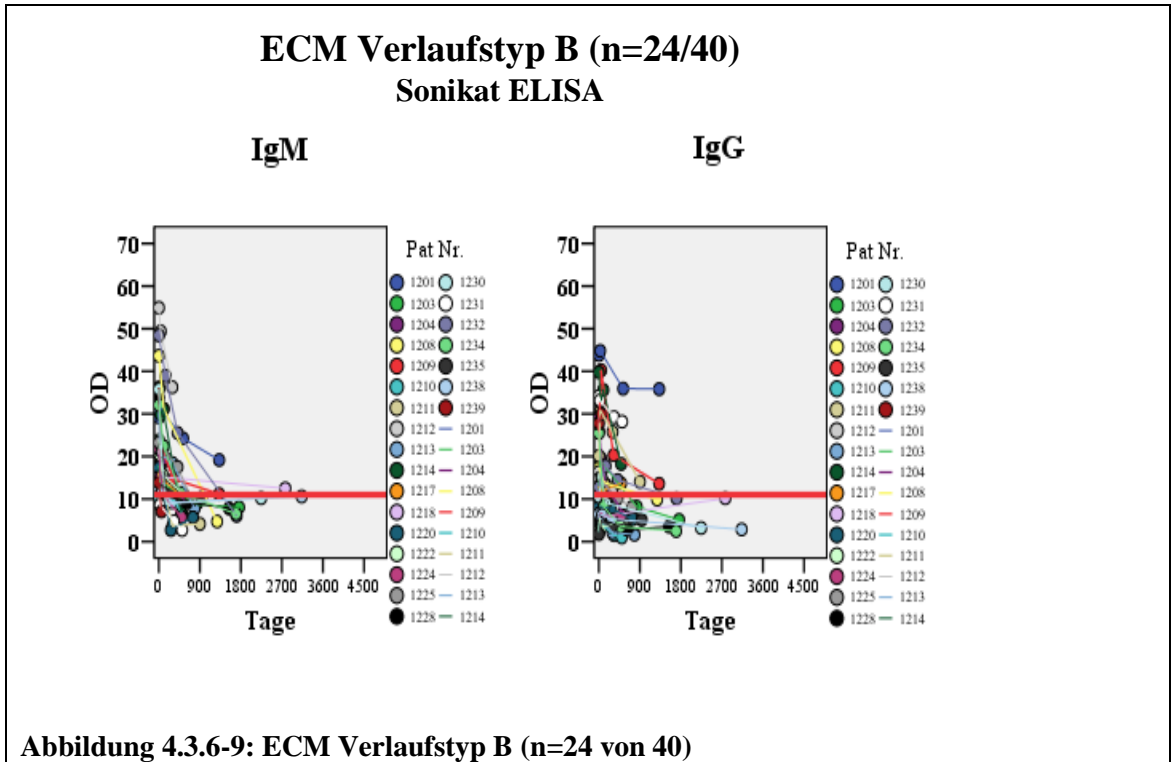
4.3.6.3 Verlaufstyp A-positiv



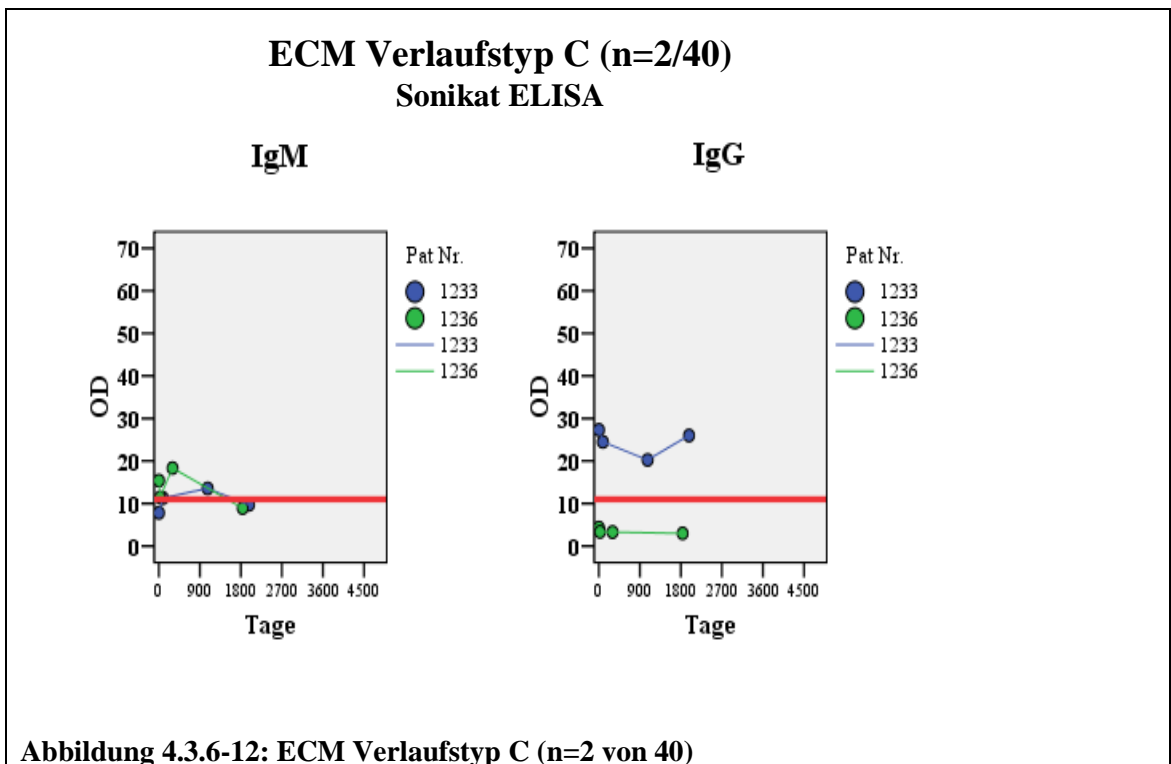
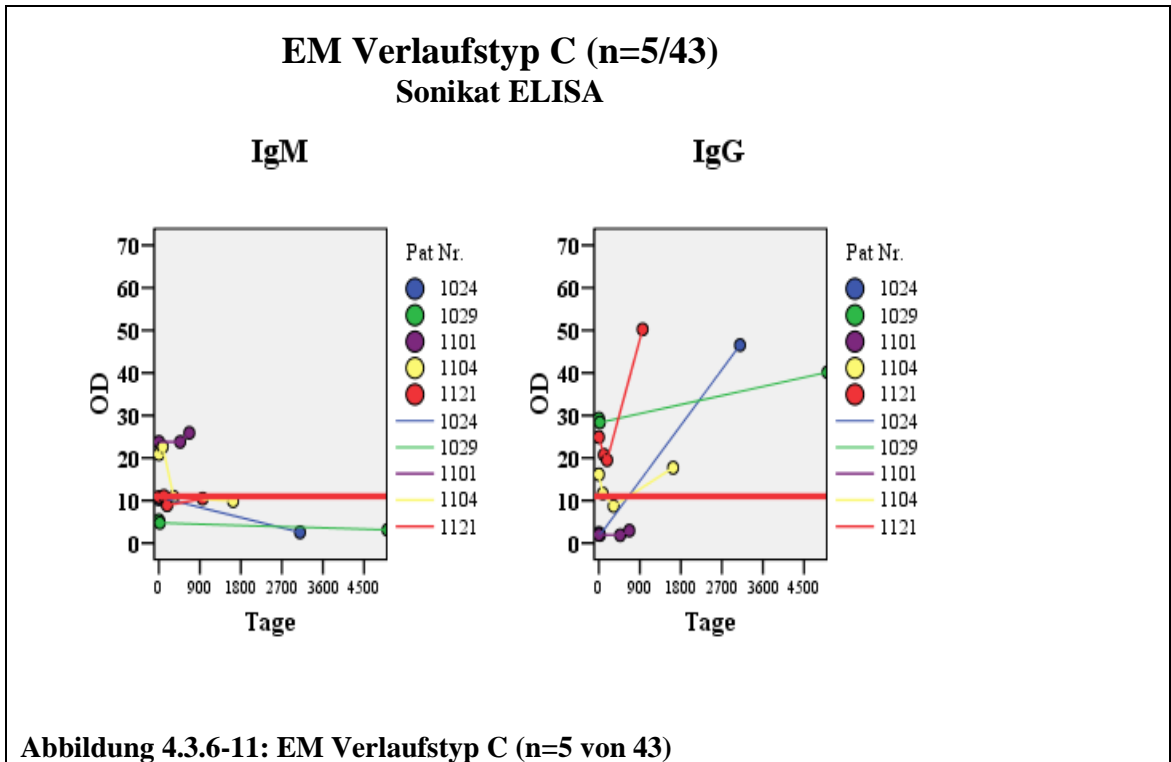


4.3.6.4 Verlaufstyp B





4.3.6.5 Verlaufstyp C



5. Diskussion

5.1 Zielsetzung

Die Diagnose der Lyme-Borreliose basiert vor allem auf dem klinischen Erscheinungsbild und den anamnestischen Angaben der Patienten. Labormedizinische Methoden, wie der Nachweis spezifischer Antikörper und der direkte Erregernachweis aus dem Gewebe mittels Kultur oder PCR, stellen eine wichtige Ergänzung dar. Der Stellenwert dieser Verfahren ist je nach Krankheitsstadium verschieden. Besonders in der Frühphase der Infektion und bei atypischen klinischen Verläufen ist die Diagnostik der Lyme-Borreliose erschwert. Auch die Beurteilung der Behandlungsbedürftigkeit von bereits antibiotisch behandelten Patienten bereitet immer noch Probleme.

Anhand des Patientenguts der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München sollte der klinische Verlauf der Lyme-Borreliose in allen Stadien der Erkrankung beschrieben und entsprechenden serologischen Befunden gegenübergestellt werden. Neben Daten wie Alters- und Geschlechtsverteilung, Art bzw. Dauer der Therapie und Zeckenstichanamnese etc., sollte auch Art und Stärke der subjektiv empfundenen Symptome vor und nach Therapie festgestellt werden. Zur serologischen Untersuchung der Patientenseren wurden Daten vor Therapie und im weiteren zeitlichen Verlauf mittels IgM und IgG Sonikat ELISA (Genzyme Virotech GmbH®), μ -capture-Flagellum ELISA (Dako®), C6-Peptid-ELISA (Immunetics®), IgM und IgG LineBlot (Viramed Biotech AG®) erhoben. Diese verschiedenen Verfahren zur Feststellung von Antikörperkonzentrationen im Serum wurden auf ihre Eignung zur Kontrolle des Therapieerfolgs im zeitlichen Verlauf überprüft. Durch das LineBlot-Verfahren war es möglich, Antikörperkonzentrationen in Patientenseren des Früh- und Spätstadiums densitometrisch zu bestimmen und so detaillierte Erkenntnisse über die Antikörperkonzentration gegen einzelne Antigene zu gewinnen. So sollte auch der diagnostische Wert neuer Antigene im densitometrisch ausgewerteten LineBlot untersucht werden.

5.2 Klinik

5.2.1 Frühinfektionen – Klinik

Mit zunehmender Aufklärung der Bevölkerung über das klinische Bild der Frühinfektion hat der Anteil an lokalisierten Frühinfektionen zugenommen.

In dieser retrospektiven Studie an einem selektierten Krankengut machen kutane Frühformen einen Anteil von 70,3 % aus (104 von 148). Je nach Quelle finden sich in der Literatur stark unterschiedliche Zahlen (Huppertz et al., 1999; Wilske et al., 1987), unsere Ergebnisse decken sich jedoch mit den Ergebnissen einer großen, bevölkerungsbezogenen, prospektiven Studie aus Schweden, die einen Anteil von 77 % angibt (Berglund et al., 1995).

5.2.1.1 Lokalisierte Frühinfektionen: EM und ECM

Der prozentuale Anteil der Patienten, die dem Erythema migrans vorausgegangene Zeckenstiche angaben, liegt in unserer Studie bei 47 %, entsprechend den Daten von Arnez et al., die von 46 % berichten (Arnez et al., 2003). In anderen Studien erreicht dieser Anteil unter den lokalisierten Frühinfektionen bis zu 91 % (Felz et al., 1999). An allgemeinen Symptomen litten 31 % der Patienten mit EM oder ECM. Andere Arbeiten ermittelten hier einen Wert von 26 % (Arnez et al., 2003; Felz et al., 1999). Gut ein Viertel (21 von 83) der hier untersuchten Patienten gaben an, unter Pruritus, Schmerzen oder Parästhesien im Bereich des Erythems gelitten zu haben. Pruritus war darunter mit 18 % das häufigste Symptom unter den lokalisierten Frühinfektionen. Auch bei Felz et al. war unter EM-Patienten aus Georgia, USA, Pruritus mit einem Wert von 35 % (Felz et al., 1999) das häufigste lokale Symptom. Arnez et al. ermittelten einen Anteil von 38 %, auch hier das häufigste lokale Symptom. Dies ist bemerkenswert, da Pruritus gemeinhin als typisches Symptom eines hyperergen Insektenstiches und somit als Unterscheidungsmerkmal zum EM gilt. Beim ECM nahmen Gelenk- und Muskelschmerzen sowie neurologische Symptome im Verlauf ab. Da die meisten EM-

Patienten bereits vor Therapie weder Gelenkschmerzen noch sonstige Symptome angaben, präsentierten sich die Gesamtunterschiede von vor Therapie zu nach Ende des Beobachtungszeitraumes bezüglich der Symptomatik als rechnerisch nicht signifikant.

Vergleicht man lokalisierte Frühinfektionen mit unterschiedlicher Infektionsdauer, so zeigt sich, dass mit zunehmender Infektionsdauer neben der lokalisierten Hautinfektion auch ein allgemeines Krankheitsgefühl vermehrt auftritt. Dies ist als Hinweis auf eine hämatogene Ausbreitung der Infektion zu werten. So konnten Wormser et al. bei 22 % der Patienten mit lokalisierter Frühinfektion Borrelien aus dem Blut und somit eine frühe Disseminierung der Erreger nachweisen (Wormser et al., 2001).

Andere Symptome betreffend ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Diagnosegruppen. Patienten mit lokalisierter Frühinfektion, die unter Allgemeinsymptomen litten, mussten bis zur Diagnosestellung mehr Ärzte aufsuchen und wurden häufiger i.v. therapiert als Patienten ohne Allgemeinsymptome. Sie klagten auch stärker über lokale Symptome im Bereich der Hautveränderung, über neurologische Symptome und einen weniger deutlichen Rückgang der Symptome nach Abschluss der Therapie.

5.2.1.2 Disseminierten Frühinfektion: MEM

Bei multiplen Erythemata migrantia handelt es sich um eine hämatogene Aussaat von Borrelien in die Haut. In den Erythemen lassen sich mit PCR oder Kultur Borrelien oder deren DNS nachweisen. Dementsprechend wurde hier für MEM ein höherer Anteil von Patienten mit Allgemeinsymptomen auch von vorangegangenen Untersuchungen vorgefunden. Patienten, die an einer disseminierten Frühinfektion litten, nahmen häufiger weitere Therapien zusätzlich zur Antibiose in Anspruch, klagten stärker über lokale Symptome im Bereich der Hautveränderungen und vor allem über ein allgemeines Krankheitsgefühl mit grippeartigen Beschwerden, Fieber und Kopfschmerzen.

5.2.1.3 Kutane Frühinfektion: EM, ECM und MEM

Vergleicht man die klinischen Ergebnisse dieser Studie mit Arbeiten, die nicht zwischen lokalisierter und disseminierter Frühinfektion unterscheiden, so liegen die 37 % Patienten mit Allgemeinsymptomatik leicht unter den Angaben der Literatur von 46 % bis 68 % (Aguero-Rosenfeld et al., 1993; Hammers-Berggren et al., 1994; Smith et al., 2002; Vaz et al., 2001). Von vorangegangenen Zeckenstichen berichteten mit 43 % in dieser Studie deutlich mehr Patienten als in den Arbeiten von Hammers-Berggren et al. (19 %), Vaz et al. (26 %) und Aguero-Rosenfeld et al. 24 % (Aguero-Rosenfeld et al., 1993; Hammers-Berggren et al., 1994; Smith et al., 2002; Vaz et al., 2001). Auch die prompte Ausheilung aller Symptome nach lege artis durchgeführter antibiotischer Therapie bei etwa 90 % der Patienten, wie beschrieben (Dattwyler et al., 1997; Gerber et al., 1996; Luft et al., 1996; Luger et al., 1995; Smith et al., 2002), kann bestätigt werden (90 %; 94/104).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die gemäß den Therapieempfehlungen (Tabelle 1.7.1-1) behandelte, kutane Frühinfektion eine sehr gute Prognose besitzt.

5.2.2 Spätinfektionen - Klinik

Betrachtet man die Anteile von NB 5,4 % (8 von 148), von LA 7,4 % und ACA 16,9 % (25 von 148) in dieser Studie im Vergleich zu Berglund et al., so scheint die ACA als speziell dermatologisches Krankheitsbild überrepräsentiert, die nichtdermatologischen leicht unterrepräsentiert. Berglund et al. fanden Anteile von 3 % für die ACA, 16 % für die NB und 7 % für die LA (Berglund et al., 1995). Dies ist durch die Rekrutierung der Patienten an einer dermatologischen Fachklinik zu erklären. Die Patienten mit NB und LA waren nicht zahlreich vertreten, so sind die Ergebnisse für diese Diagnosegruppen nicht so belastbar wie die Zahlen für die ACA-Patienten mit NB litten zum Ende der Untersuchung erwartungsgemäß seltener unter neurologischen Symptomen. Bei den Patienten mit LA ging die Stärke der Gelenkbeschwerden signifikant zurück.

52,27 % aller Patienten, die wegen einer Spätinfektion therapiert wurden, klagten über keinerlei Residualsymptome. Von den übrigen Patienten gaben 27,27 % sehr leichte

Residualsymptome an, dabei handelte es sich meist um therapieresistente, livide Hypervaskularisierungen im Bereich der ACA, die sich vornehmlich unter Wärmeeinfluss zeigen.

Über Residualsymptome welche die Lebensqualität der Patienten spürbar beeinträchtigen wurde noch von 20,45 % der Patienten berichtet. Allerdings sind auch häufig koinzident aufgetretene Erkrankungen die Ursache für diese subjektive Beeinträchtigung.

Der Erfolg der antibiotischen Therapie stellt sich bei Spätinfektionen mit *Borrelia burgdorferi* später ein als bei kutanen Frühinfektionen (Abbildungen 4.2.5–1 bis 5; 4.2.11–1). Die Langzeitprognose ist bei lege artis durchgeführter Therapie (Tabelle 1.7.1–1) jedoch auch bei späten Manifestationen der Lyme-Borreliose als in der Regel gut zu bezeichnen (Abbildung 4.2.11–2).

5.3 Serologie

5.3.1 Frühinfektionen – Serologie

5.3.1.1 Lokalisierte Frühinfektionen: EM und ECM

Die hier erreichten Sensitivitätswerte im **Sonikat ELISA** liegen für die lokalisierten Frühinfektionen bei 69 % für IgM, 41 % für IgG und 77 % für IgM und / oder IgG.

In der Literatur sind für IgM Werte um 36 % (Vaz et al., 2001) angegeben, für IgG zwischen 13 und 40 % (Peltomaa et al., 2003; Vaz et al., 2001) und in der Zusammenschau von IgM und IgG zwischen 23 % und 61 % (Lawrenz et al., 1999; Philipp et al., 2003; Philipp et al., 2005; Vaz et al., 2001) (Abbildung 5.3.1-1). Bei Phillip et al. steigt die Zahl der positiven Befunde nach Therapie beim EM von 26 % auf 27 % an, beim MEM reduziert sich diese Zahl von 81 % auf 11 % (Philipp et al., 2005). Unsere Ergebnisse zeigen eine Abnahme der positiven Werte von 95 % auf 38 % (Abbildung 5.3.1–1). Die deutlich höhere Sensitivität des hier verwendeten Sonikat ELISA im Frühstadium wurde in einer früheren Evaluation von kommerziellen Sonikat

ELISA-Verfahren festgestellt (Hofmann et al., 2001), weshalb dieser als Routinetest eingesetzt wird.

Für die Sensitivitätswerte aller Testverfahren vor Therapie ist die Dauer der Infektion zum Untersuchungszeitpunkt von entscheidender Bedeutung. Je länger die Infektion Bestand hat, desto höhere Antikörperkonzentrationen sind zu erwarten. Für die Beurteilung der Werte nach Therapie ist die Zeit bis zur Nachkontrolle zu beachten. Vaz et al. untersuchten Patienten nach, deren Therapiebeginn im Mittel nur 3 Wochen zurücklag. So ist der Anstieg der Werte nach Therapie zu erklären. Die in dieser Arbeit vorgestellten serologischen Verlaufstypen A-positiv und A-negativ verdeutlichen die Häufigkeit dieser Antikörperkinetik. Bei Phillip et al. fand die Nachuntersuchung 6 bis 12 Monate nach Therapie statt, in dieser Arbeit durchschnittlich 4 Jahre nach Therapie. Darüber hinaus sind die Unterschiede nur bedingt vergleichbar, weil die hier zitierten Studien in Nordamerika durchgeführt wurden, wo andere Immunreaktionen beobachtet werden als in Europa. Die biologischen Unterschiede der Borrelien zwischen den USA, wo nur *Borrelia burgdorferi sensu strictu* vorkommt, und Europa haben Einfluss auf klinische und serologische Aspekte der Lyme-Borreliose. Deshalb kann bei der europäischen Lyme-Borreliose nicht eins zu eins auf alle in den USA gewonnenen Erkenntnisse zurückgegriffen werden, und die amerikanische Literatur zur Lyme-Borreliose ist nur mit Vorsicht auf Europa zu übertragen.

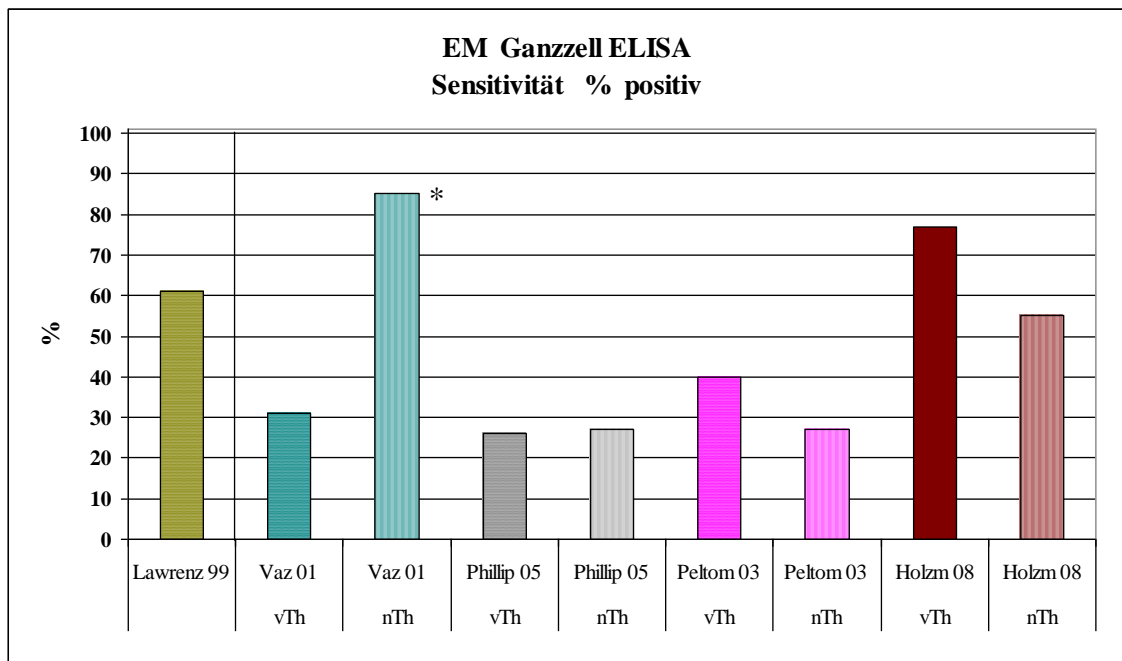


Abbildung 5.3.1–1: Vergleich der Sensitivität an EM/ECM Seren (* follow up ca 3 Wochen nach Therapiebeginn)

Von 83 EM- und ECM-Patienten zeigten sich im μ -capture ELISA 59 % vor Therapie seropositiv, nach follow-up noch 7 %. Mit Hilfe des C6 ELISA konnte für lokalisierte Frühinfektionen eine Spezifität von 67 % vor Therapie erreicht werden. Für singuläre EM sind Sensitivitätswerte im C6-ELISA-Verfahren zwischen 41 und 88 % beschrieben (Embers et al., 2007; Philipp et al., 2003; Philipp et al., 2005). Nach Ende des Beobachtungszeitraumes wurde noch ein Drittel unserer EM/ECM-Seren positiv befundet. In der zitierten Studie von Phillip et al. von 2005 stieg dieser Wert bis zur follow-up-Kontrolle auf 44 % (Abbildung 5.3.1-2).

Zahlreiche Arbeiten wurden mit einem VlsE ELISA durchgeführt. Hier werden für das Erythema migrans Sensitivitäten von 13 % bis 67 % angegeben (Embers et al., 2007; Lawrenz et al., 1999; Peltomaa et al., 2003). Nach Peltomaa et al., die nur IgG-Konzentrationen gemessen haben, sinkt dieser Wert im Verlauf auf 27 % (Abbildung 5.3.1-2).

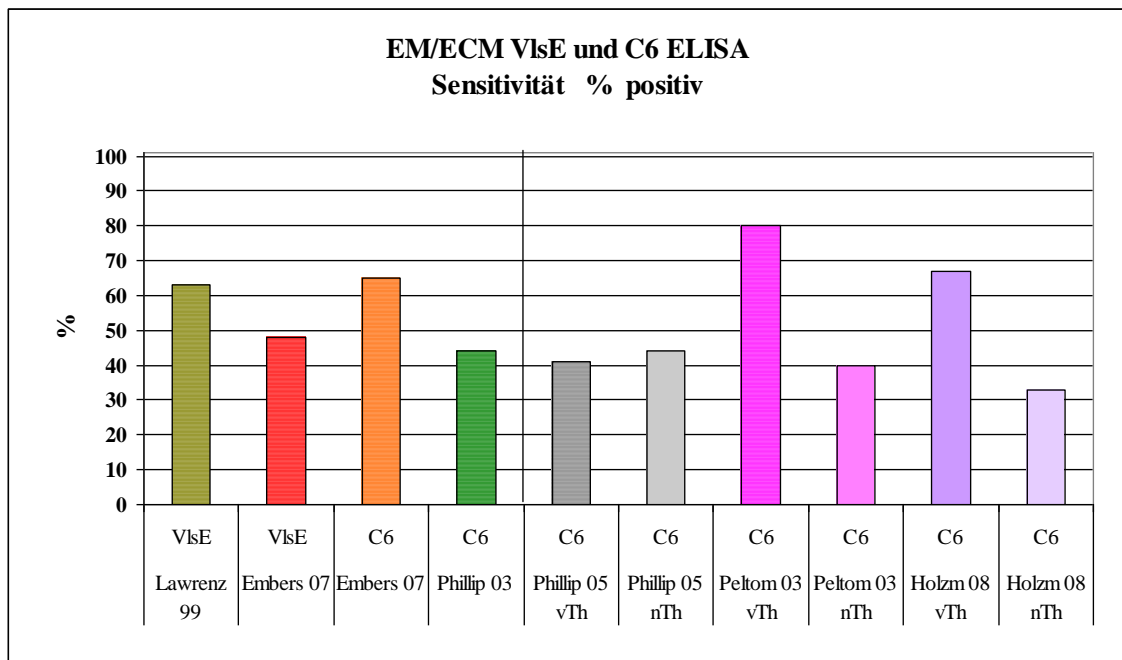


Abbildung 5.3.1-2: Vergleich der Sensitivität an EM/ECM Seren

Fawcett et al. testeten 1999 10 Seren von Patienten mit lokalisierten Frühinfektionen mit einem ImmunoDot-Verfahren. Im IgM ImmunoDot fanden sich 40 % positive, im Bereich des IgG 10 % positive (Fawcett et al., 1998). Von den 83 Patienten mit EM bzw. ECM, die im Rahmen dieser Studie mit einem neuen LineBlot getestet wurden, zeigten sich beim IgM 35 %, beim IgG 31 % seropositiv.

Für lokalisierte Frühinfektionen ermitteln herkömmliche SDS-PAGE-Westernblot-Verfahren je nach Studie Sensitivitätswerte um 70 % für IgM, 40 % für IgG (Fawcett et al., 1998), bzw. 28 % für den gesamten Westernblot (Fawcett et al., 1998; Philipp et al., 2003) (Abbildung 5.3.1-3). Diese sehr hoch erscheinenden Werte sind auch auf die oben beschriebenen Unterschiede zwischen Nordamerika und Europa, sowie auf Unterschiede in der Auswahl der Patientenkollektive zurückzuführen, so dass die Sensitivitätswerte mit den hier ermittelten nur bedingt vergleichbar sind.

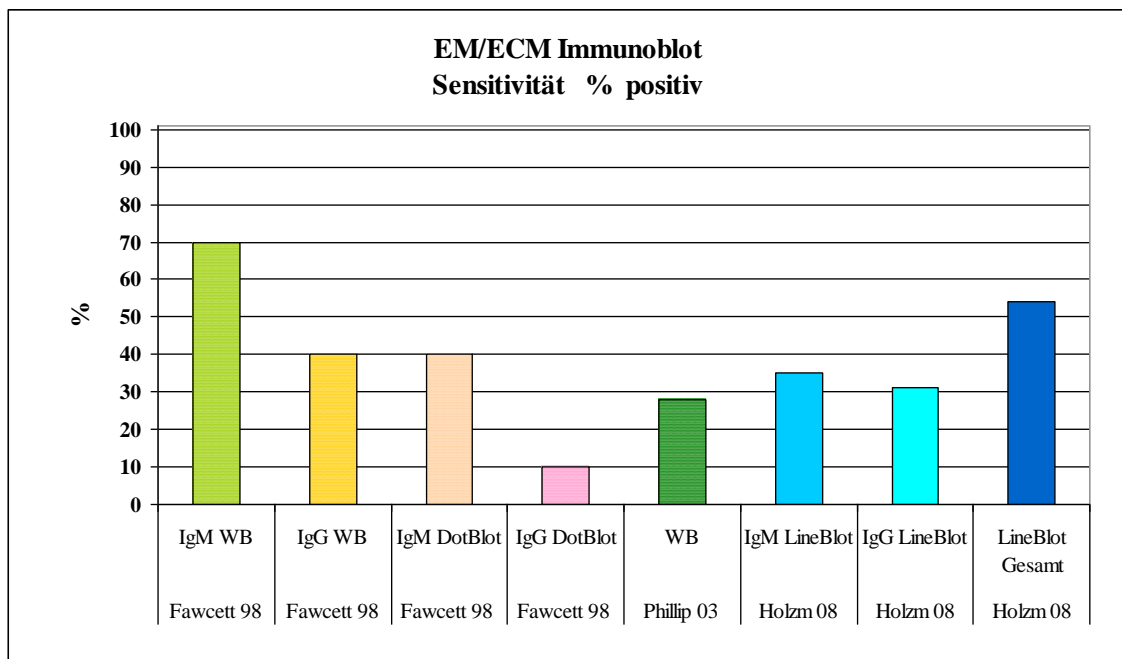


Abbildung 5.3.1-3: Vergleich der Sensitivität an EM/ECM Seren

Die IgM-Konzentrationen sanken im Verlauf jedoch sowohl im Sonikat als auch im μ -capture ELISA signifikant ab (Abbildung 5.3.1-2; 6). Der Rückgang der Sonikat ELISA IgG-Werte war statistisch nicht signifikant. Im LineBlot zeigte sich ein Rückgang der mittleren Bandenintensität in den Banden IgM VlsE und IgM 41 kDa sowie der IgG VlsE Bande (Abbildung 5.3.1-3; 2; 7; 8). Beim ECM war bei der Abschlussuntersuchung bei allen serologischen Parametern außer der mittleren IgM-Bandenintensität, den ELISA-Werten, den einzelnen LineBlot-Banden und der mittleren IgG-Bandenintensitätssumme im LineBlot, ein signifikanter Rückgang zu verzeichnen. Die IgM LineBlot 41 kDa Bande war bei ECM-Patienten tendenziell intensiver, im IgG LineBlot fanden sich signifikant mehr Antikörper gegen die 39 kDa und die 83 kDa Bande. Auch die mittlere Bandenintensitätssumme der LineBlot IgG Banden präsentierte sich bei den ECM-Patienten signifikant höher (Abbildung 5.3.1-7; 8).

5.3.1.2 Disseminierte Frühinfektionen: MEM

Die initial gemessenen Sonikat ELISA-Werte waren beim MEM tendenziell sowohl im IgM als auch im IgG Bereich höher als bei den lokalisierten Frühformen der LB. Die vorbeschriebenen Werte zwischen 81-100 % Sensitivität für IgM und oder IgG werden von unseren Ergebnissen bestätigt (95 %).

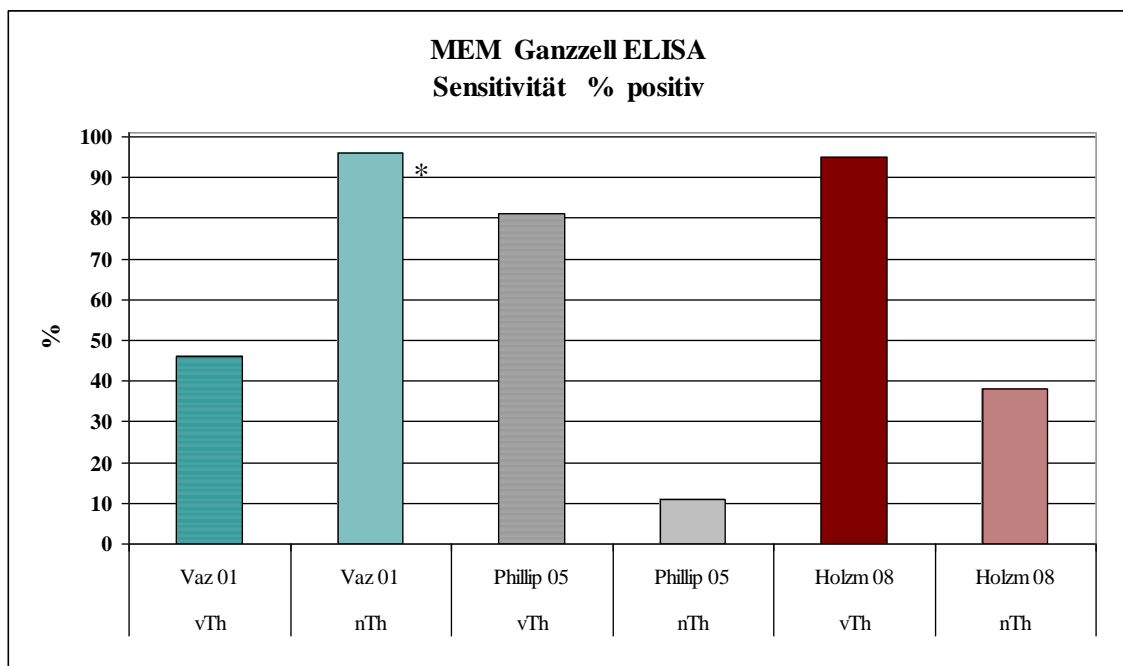


Abbildung 5.3.1-4: Vergleich der Sensitivität an MEM-Seren

(* follow up ca 3 Wochen nach Therapiebeginn)

Mittels des μ -capture ELISA wurden vor Therapie 71 %, zum Ende des Beobachtungszeitraumes 10 % MEM-Patienten positiv getestet. Unter den MEM erreichte der C6-Test eine Sensitivität von 80 %. Je nach Studie werden Sensitivitäten von 85 bis 100 % beschrieben (Embers et al., 2007; Phillip et al., 2003; Phillip et al., 2005) (Abbildung 5.3.1-5).

Nach unseren Daten sinkt dieser Wert im Verlauf auf 29 %, Phillip et al.05 beschreiben ein Absinken von 85 auf 11 %. Dem Absinken dieses Wertes ist es zu verdanken, dass die Anzahl der positiven C6-Werte bei Phillip et al. für alle kutanen Frühinfektionen zusammen nach Therapie sinkt, obwohl dieser bei singulären EM leicht ansteigt (Phillip et al., 2005) (Abbildung 5.3.1-5; -2). In vorangehenden Studien wurden Seren

von MEM-Patienten in 79 bis 92 % der Fälle VlsE ELISA positiv befundet (Embers et al., 2007; Lawrenz et al., 1999).

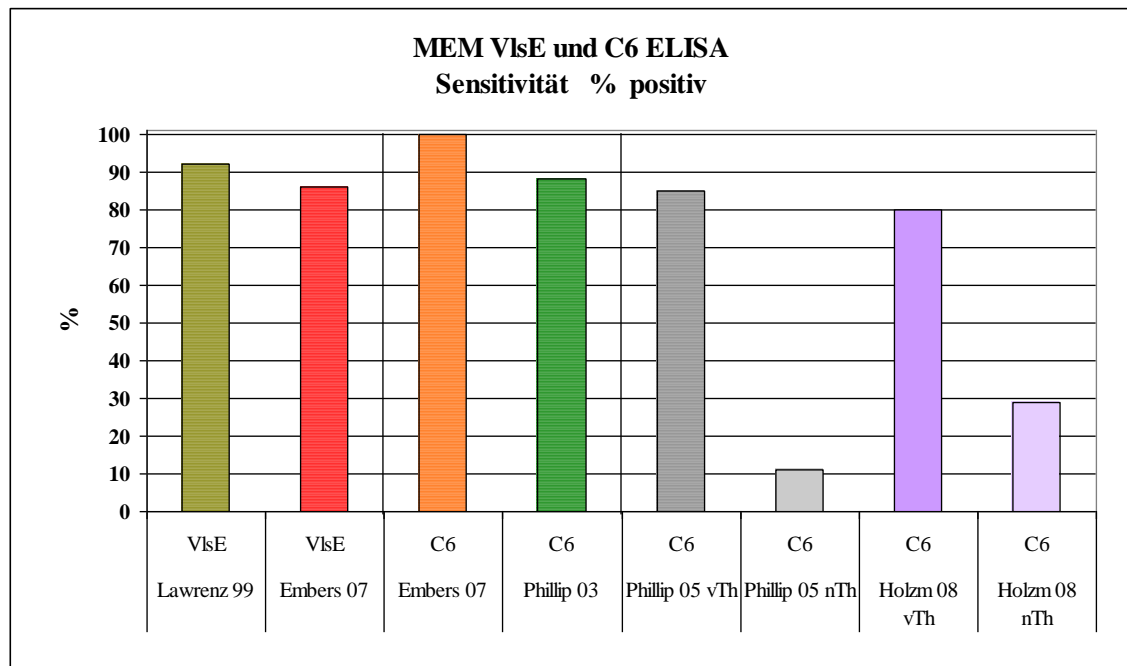


Abbildung 5.3.1-5: Vergleich der Sensitivität an MEM Seren

Unter den MEM Seren fanden wir 71 % IgM und 57 % IgG positive LineBlot Befunde, beim ImmunoDot von Fawcett et al. liegen diese Werte bei 60 % für IgM und 20 % für IgG. Für MEM sind Werte von 30 % IgM Positiven, 0 % IgG Positiven (Fawcett et al., 1998) und 98 % für positive Gesamtbefunde des Westernblot vorbeschrieben (Fawcett et al., 1998; Philipp et al., 2003) (Abbildung 5.3.1-6).

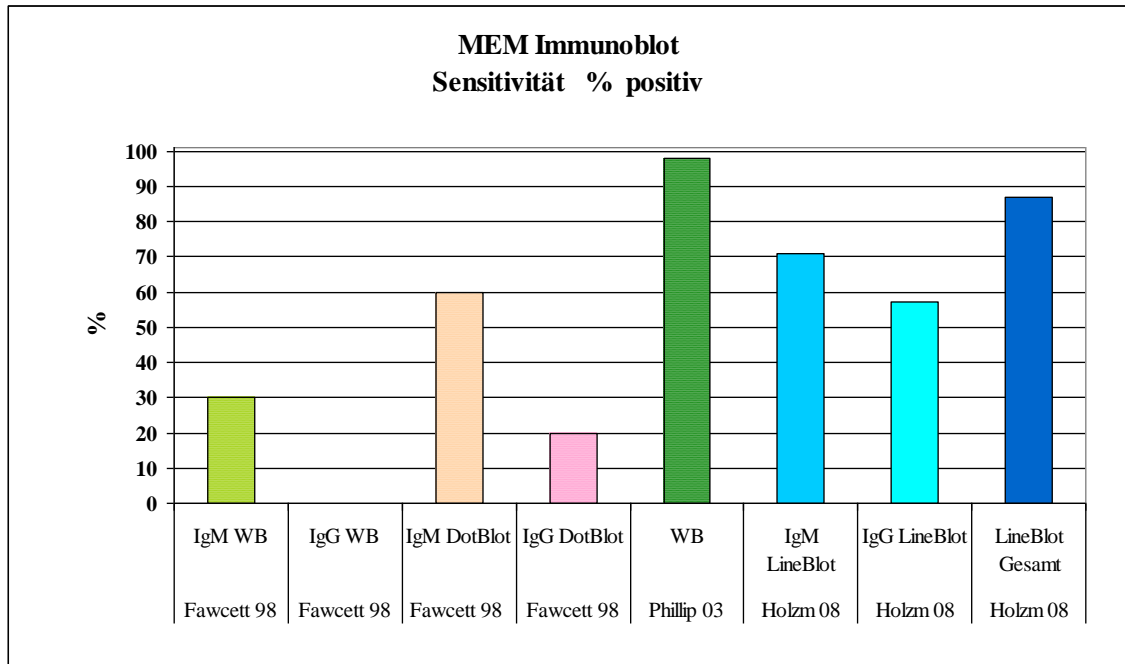


Abbildung 5.3.1-6: Vergleich der Sensitivität an MEM Seren

Bei den MEM-Patienten nahmen die Werte der ELISA-Verfahren im Verlauf des Beobachtungszeitraumes signifikant ab. Die LineBlot IgM Banden VlsE, 17 kDa, OspC, 41 kDa und die mittlere IgM Bandensumme sanken im Verlauf ebenfalls tendenziell ab (Abbildung 5.3.1-3). Betrachtet man die Werte des IgG LineBlots für diese Diagnosegruppe, so findet sich ein signifikantes Absinken der Banden VlsE, 25 kDa und 41 kDa (Abbildung 5.3.1-9). Die initial gemessenen Sonikat-Werte waren beim MEM tendenziell sowohl im IgM, als auch im IgG-Bereich höher als bei den lokalen Frühformen der LB, und auch die IgM Banden OspC und p41 kDa, sowie die mittlere IgM Bandenintensität zeigten sich hier intensiver. Die IgG VlsE Bande und die Bande bei 41 kDa waren hingegen beim MEM durchschnittlich schwächer als bei den lokalen Formen, die IgG Bande bei 25 kDa präsentierte sich im Vergleich intensiver (Abbildung 5.3.1-7; 8; 9).

5.3.1.3 Kutane Frühinfektionen

Für alle kutanen Frühmanifestationen zusammen erreichen wir Sensitivitätswerte für den Ganzzell ELISA von 73 % für IgM, 47 % für IgG und 81 % für IgM und oder IgG. Einen Wert von 35 % seropositiven Patienten konnten Aguero-Rosenfeld et al. vor

Therapie ermitteln, unmittelbar nach Therapie stieg die Sensitivität auf 71 % (Abbildung 5.3.1-7).

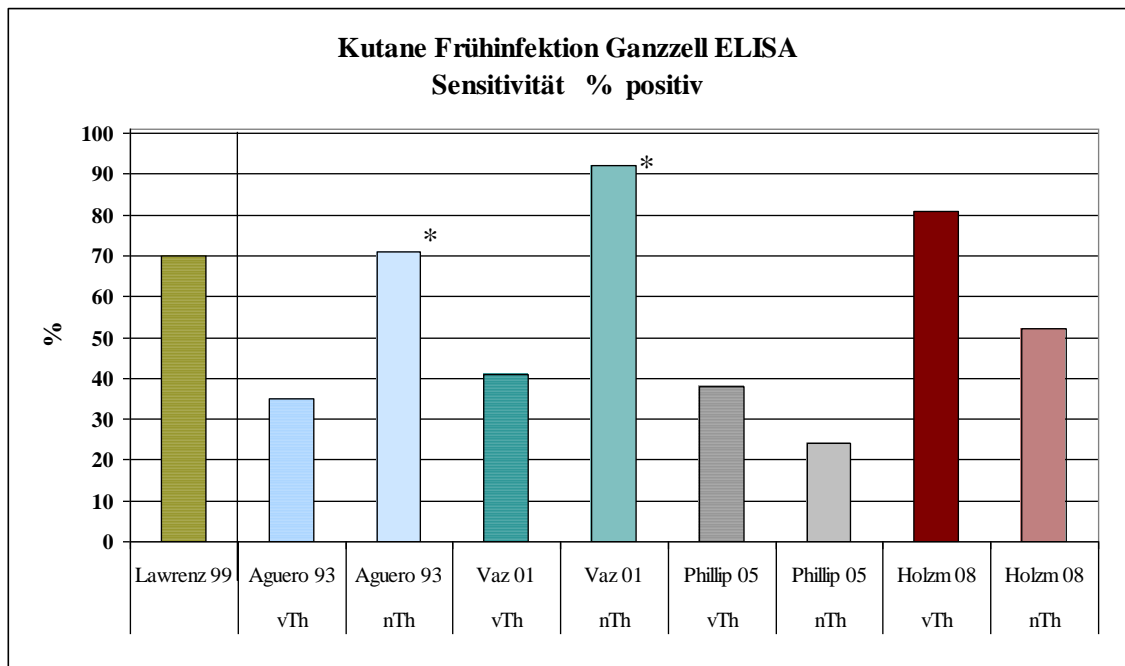


Abbildung 5.3.1-7: Vergleich der Sensitivität an kutanen Frühinfektionen Seren
(* follow up 3-4 Wochen nach Therapiebeginn)

Der μ -capture IgM ELISA erreicht vor Therapie eine Sensitivität von 62 % aller Frühinfektionen. Im Verlauf der Beobachtung sinkt dieser Wert deutlich auf 8 % Seropositive. Hammers-Berggren et al. fanden einen Rückgang der positiven IgM AK-Konzentrationen von 70 auf 13 %.

Betrachtet man die Gesamtheit der kutanen Frühinfektionen so lassen sich dem Wert von 70 % C6 ELISA Sensitivität aus unserer Arbeit, Werte um 51 % (Phillip et al., 2005) bzw. 100 % gegenüber stellen (Mogilyansky et al., 2004).

42 % Prozent der Seren wurden initial im IgM LineBlot positiv befundet, 15 % zum Ende des Beobachtungszeitraumes. Im IgG LineBlot sank die Zahl der Seropositiven im Verlauf von 37 % auf 19 % und die Zahl der und/oder IgM/IgG positiven von 61 % auf 33 %.

Für kutane Frühinfektionen beschriebene Sensitivitäten herkömmlicher Westernblot-Verfahren liegen zwischen 43 und 77 % (Agüero-Rosenfeld et al., 1993; Phillip et al., 2005). Im Bereich des IgM geben Smith et al. Zahlen von 31 %, im Bereich des IgG von 7 % an (Smith et al., 2002). Nach Smith steigen diese Werte im Verlauf von 31 auf 55 % (IgM), bzw. von 7 auf 21 % (IgG). Nach Ablauf des Beobachtungszeitraumes

fanden sich bei Patienten mit kutaner Frühinfektion und allgemeiner Symptomatik vor Therapie im Bereich des IgG LineBlots weniger intensive Banden bei 21 kDa, 30 kDa und 43 kDa. Die übrigen klinischen und serologischen Parameter unterschieden sich nicht signifikant von denen der Patienten ohne Allgemeinsymptome.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die hier erreichten Messergebnisse für die kutanen Frühformen der Lyme-Borreliose unter Berücksichtigung aller oben beschriebenen Unterschiede zwischen den verschiedenen Testverfahren, Patientenkollektiven und den geographischen Unterschieden bezüglich der Biologie von *Borrelia burgdorferi*, durchaus mit den Ergebnissen der wichtigsten Vergleichsstudien vereinbar sind.

Von den hier evaluierten Testverfahren haben der Sonikat ELISA und der vorgestellte neue LineBlot am besten abgeschnitten. Das Sonikat ELISA-Verfahren zeigt hohe Sensitivität und Spezifität (Tabelle 4.3.3-1), der LineBlot bietet den Vorteil der eindeutigen Differenzierung zahlreicher Antigene und der Quantifizierbarkeit der Bandenintensitäten durch das densitometrische Messverfahren und gibt somit Aufschluss über die Zeitdauer der Infektion.

5.3.2 Spätinfektionen – Serologie

Immunglobuline vom Typ IgM spielen bei den Diagnosegruppen LA und ACA eine untergeordnete Rolle. Da das verwendete μ -capture-Verfahren lediglich Immunglobuline vom Typ M nachweist, ist es vor allem für die Diagnostik von Frühformen der Lyme-Borreliose geeignet. Es fällt jedoch auf, dass auch bei diesen, erst Monate bis Jahre nach Infektion auftretenden, Krankheitsmanifestationen noch ein beträchtlicher Anteil von 44 % (14 von 25) der ACA-, bzw. 45 % (5 von 11) der LA-Patienten positive Sonikat ELISA IgM Werte aufweisen.

Eine neu auftretende IgM Antwort in späten Stadien konnte nicht beobachtet werden. Somit fanden sich keinerlei Indizien, welche die Hypothese der Erregerpersistenz mit einem erneuten IgM-Anstieg (Craft et al., 1986; de Silva et al., 1997; Schwan et al., 1995) stützen können.

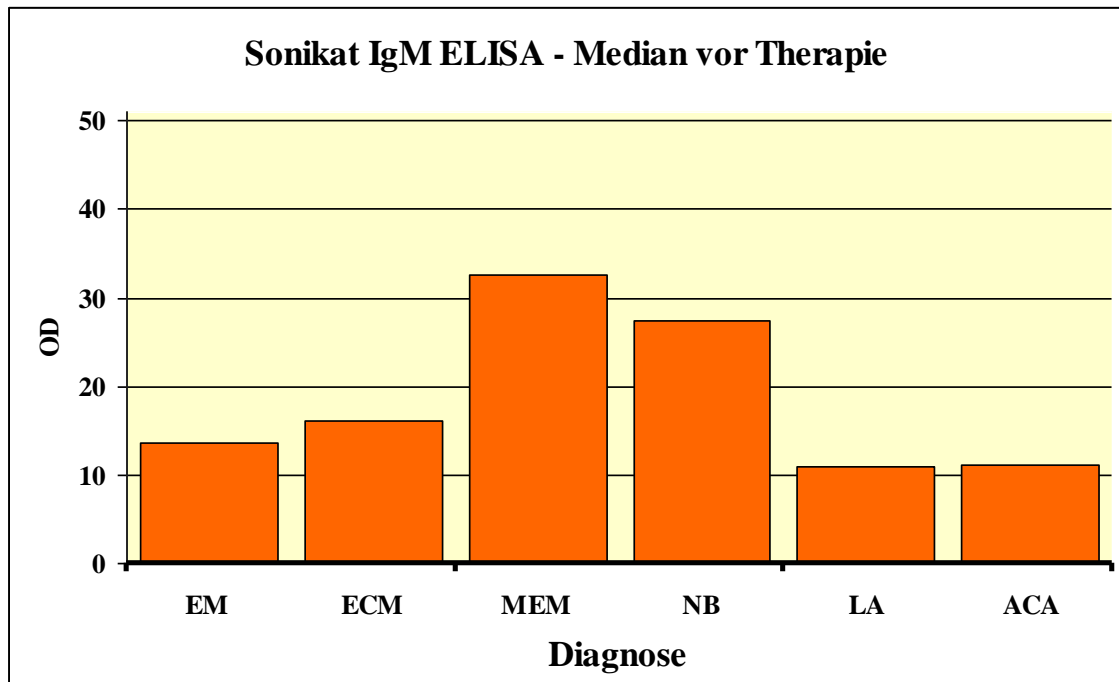


Abbildung 5.3.2-1: Vergleich der IgM Konzentration vor Therapie; Median

Bei der Neuroborreliose liegen die Ergebnisse des Sonikat IgG ELISA mit 100 % Seropositiven deutlich über den in der Literatur zu findenden 24 % bis 63 % (Hansen et al., 1992; Hofmann et al., 1994; Wilske et al., 1989). LA- und ACA-Patienten zeigten sich im Sonikat ELISA IgG, wie bereits beschrieben (Hansen et al., 1989), zu jeweils 100 % seropositiv.

Der hier vorzufindende Anstieg in Spanne und Median (Abbildung 5.3.2-2) der gemessenen IgG-Antikörperkonzentrationen von den lokalen Frühformen, über MEM, bis hin zur ACA, wurde in der Vergangenheit bereits mehrfach beschrieben (Asbrink et al., 1986; Hofmann et al., 1994; Wilske et al., 1987).

Unter Patienten mit Neuroborreliose nahmen die Sonikat ELISA-Werte im Verlauf signifikant ab. Beim IgM LineBlot ließ sich ein statistisch relevanter Rückgang der Intensität der 41 kDa Bande, sowie der mittleren IgM Bandensumme verzeichnen, beim IgG LineBlot war dies für die Banden VlsE und 25 kDa der Fall.

Bei den Patienten mit LA sanken die Sonikat ELISA IgG-Werte im Verlauf deutlich ab. Im LineBlot zeigten sich keine statistisch relevanten Tendenzen.

Bei Patienten mit ACA nahmen die Werte des IgG Sonikat ELISA-Verfahrens im Verlauf ab. Alle anderen Veränderungen erwiesen sich als statistisch nicht signifikant.

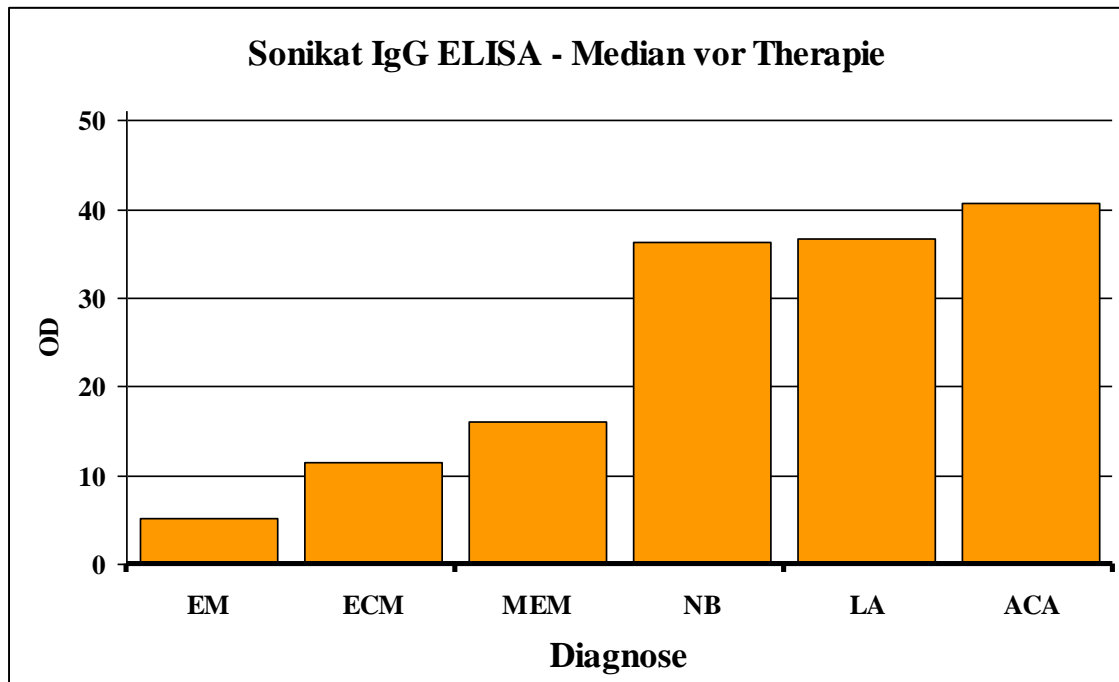


Abbildung 5.3.2-2: Vergleich der IgG Konzentration vor Therapie; Median.

5.3.3 Spezifität der Testverfahren

Bei der Evaluierung des Sonikat ELISA an der besonders relevanten Kontrolle der Blutspenderseren erreicht mit 95 % für IgM und 96 % für IgG die von den MIQ 12 Kriterien für Sonikat ELISA-Verfahren geforderte Spezifität (Wilske et al., 2000) von 80-90 % (Tabelle 4.3.3-1). An 106 Blutspendern aus Süddeutschland erreichte das Verfahren eine Spezifität von 94 %. Bei Seren, in denen bekanntermaßen erhöhte Konzentrationen von Antinukleären- bzw. Lues-Antikörpern zu finden waren, welche häufig zur Kreuzreaktivität zu spezifischen Borrelien-Antikörpern führen (Bruckbauer et al., 1992), erreichte der Test eine Spezifität von 94 % bzw. 88 %.

Auch bei den Kontrollseren mit erhöhten antinukleären Antikörpern erreicht das Sonikat ELISA-Verfahren damit den von den MIQ eingeforderten Wert von 80-90 %. Innerhalb der geforderten Spanne fand sich mit 86 % Spezifität auch die Kombination von IgM und IgG. Bei der Befundung der Kontrollseren von Lues-Erkrankten erwies sich der Sonikat ELISA mit 88 % Spezifität fürs IgM und 80 % fürs IgG als ebenfalls gemäß den MIQ 12 Kriterien spezifisch genug (Tabelle 4.3.3-1). Betrachtet man die IgM und/oder IgG positiven Seren der Lues-Kontrollgruppe, so bleibt der Sonikat ELISA mit einer Spezifität von 55 % deutlich unter dem eingeforderten Bereich.

Lawrenz et al. fanden zwar mit einem Ganzzell ELISA Spezifitäten von 100 % für ein gesundes Kollektiv, dabei wurden jedoch lediglich 20 Serumproben von gesunden Personen aus einer Region untersucht, in der die Lyme-Borreliose nicht endemisch ist. Die Spezifität für Seren mit Antikörpern bei Systemischem Lupus Erythematodes lag in dieser Untersuchung ebenfalls bei 100 %, unter Lues-Patienten wird hier ein Wert von 25 % Spezifität angegeben (Lawrenz et al., 1999). Der getestet C6-Peptid-ELISA erreichte in vorherigen Untersuchungen Spezifitäten von 73 bis 99 % (Liang et al., 1999b; Mogilyansky et al., 2004). Jespersen et al. fanden beim Test eines DotBlot eine Spezifität von 90 % vor. In dem neuen LineBlot, der hier an 106 Blutspenderseren evaluiert wurde, ergaben sich Spezifitätswerte von 94 % für IgM, 97 % für IgG und 92 % für die Gesamtbefundung. Bei den ANA positiven Seren befundet der LineBlot insgesamt 92 %, in den einzelnen AK-Klassen je 96 % der Seren als unauffällig. Bei der Kontrollgruppe der 49 Lues-Patienten übertraf der LineBlot den Suchtest mit einer Spezifität von insgesamt 80 % deutlich. Der IgM LineBlot führte zu einem Wert von 88 %, der IgG LineBlot zu einem Wert von 86 % Spezifität. Fawcett et al. verglichen einen ImmunoDot Blot mit einem Westernblot und berichten von Spezifitäten von 95 % für den ImmunoDot und 76 % für den Westernblot (Fawcett et al., 1998). In anderen Arbeiten werden für herkömmliche kommerzielle Westernblots Spezifitätswerte von 77 bis 100 % für IgM und Werte von 90-97 % für IgG beschrieben (Mogilyansky et al., 2004). Für im Max-von-Pettenkofer-Institut München hergestellte, nicht kommerzielle, rekombinante In-house Line- und Westernblots fanden Goettner et al. Spezifitäten von je 100 % (Goettner et al., 2005).

5.3.4 Vergleich der evaluierten Testverfahren:

5.3.4.1 Sonikat ELISA und C6 ELISA

Von allen hier angewandten Screeningtests zur Erkennung von *Borrelia burgdorferi*-Komplex Antikörpern zeigte der verwendete Ganzzell ELISA die höchste Sensitivität. Im Bereich der gesicherten kutanen Frühinfektionen befundete er mehr Seren positiv als der C6 ELISA.

Die Tabellen 5.3.4-1 und 5.3.4-2 machen deutlich, dass der C6 ELISA bei den EM- und den ECM-Patienten je einen Patienten als seropositiv erkannt hat, der vom Sonikat ELISA als negativ eingestuft wurde. Dem stehen 10 bzw. 4 Patienten gegenüber, die nur der Sonikat ELISA als positiv erkannte.

Bei den MEM-Patienten waren im Sonikat ELISA 2 von 20 Patienten positiv, der C6 ELISA bot hier keine Sensitivitäts-Vorteile.

EM (n=43)		C6			gesamt
		positiv	auffällig	negativ	
Sonikat ELISA IgM/IgG	positiv	51,1% (22)	0% (0)	23,3% (10)	74,4% (32)
	auffällig	7% (3)	0% (0)	2,3% (1)	9,3% (4)
	negativ	2,3% (1)	0% (0)	14% (6)	16,3% (7)
gesamt		60,4% (26)	0% (0)	39,6% (17)	100% (43)

Tabelle 5.3.4-1: EM Sonikat- und C6-Peptid-ELISA-Testergebnisse im Vergleich

ECM (n=40)		C6			gesamt
		positiv	auffällig	negativ	
Sonikat ELISA IgM/IgG	positiv	65% (26)	5% (2)	10% (4)	80% (32)
	auffällig	7,5% (3)	0% (0)	0% (0)	7,5% (3)
	negativ	2,5% (1)	0% (0)	10% (4)	12,5% (5)
gesamt		75% (30)	5% (2)	20% (8)	100% (40)

Tabelle 5.3.4-2: ECM Sonikat- und C6-Peptid-ELISA-Testergebnisse im Vergleich

MEM (n=20*)		C6			gesamt
		positiv	auffällig	negativ	
Sonikat ELISA IgM/IgG	positiv	80% (16)	5% (1)	10% (2)	95% (19)
	auffällig	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
	negativ	0% (0)	0% (0)	5% (1)	5% (1)
gesamt		80% (16)	5% (1)	15% (3)	100% (20)

Tabelle 5.3.4-3: MEM Sonikat- und C6-Peptid-ELISA-Testergebnisse im Vergleich (*Von einem der 21 MEM-Patienten war keine ausreichende Menge Probenmaterial zur C6 Testung vorhanden.)

Wie die unterschiedlichen Ergebnisse von EM und ECM (Tabelle 4.3.3-1) veranschaulichen, können Beobachtungen von Agüero-Rosenfeld et al. bestätigt werden, wonach mit steigender Dauer zwischen Infektion und Therapie, die Wahrscheinlichkeit erhöhte IgM Werte zu finden steigt (Agüero-Rosenfeld et al., 1996). Ebenfalls bestätigt sich, dass diese Wahrscheinlichkeit bei disseminierten Erythemen unabhängig von der Zeit bis zur Behandlung höher ist als bei lokalisierten. Bei Patienten mit ECM erkannte der C6 ELISA zwar insgesamt 2 von 40 Seren mehr als der IgM Sonikat ELISA, in der Zusammenschau von IgG und IgM ist dieser jedoch sensitiver.

Die Tabelle 4.3.3-1 zeigt, dass die höhere Sensitivität des Sonikat ELISA nicht auf Kosten der Spezifität erreicht wird. Die Spezifitäten sind vergleichbar, der Sonikat ELISA scheint leicht im Vorteil zu sein.

BS (n=107)		C6			gesamt
		positiv	auffällig	negativ	
Sonikat ELISA IgM/IgG	positiv	2% (2)	0% (0)	6% (6)	8% (8)
	auffällig	0% (0)	0% (0)	1% (1)	1% (1)
	negativ	7% (7)	1% (1)	84% (89)	92% (97)
gesamt		8% (9)	1% (1)	91% (96)	100% (106)

Tabelle 5.3.4-4: Blutspender Sonikat- und C6-Peptid-ELISA-Testergebnisse im Vergleich

Der C6-Peptid-ELISA ist ein polyvalenter Test, er misst IgM- und IgG-Antikörperkonzentrationen also nicht getrennt. So ist die Überlegenheit der Sensitivität des Sonikat ELISA, bei vergleichbarer Spezifität, für Seren kurzer Infektionsdauer möglicherweise zu erklären.

5.3.4.2 Sonikat ELISA und LineBlot

Vergleicht man den Sonikat ELISA mit dem LineBlot, so erweist sich das ELISA-Verfahren als deutlich sensitiver. Die folgenden Tabellen zeigen, dass 17 von 104 Erstseren im Sonikat-, nicht aber im LineBlot-Verfahren positiv waren. Dem stehen lediglich 2 ECM-Seren gegenüber, die der LineBlot mehr erkannte (Tabelle 5.3.4-6).

EM (n=43)		LineBlot IgM/IgG			gesamt
		positiv	auffällig	negativ	
Sonikat ELISA IgM/IgG	positiv	49% (21)	4,5% (2)	21% (9)	74,5% (32)
	auffällig	0% (0)	0% (0)	9% (4)	9% (4)
	negativ	0% (0)	0% (0)	16,5% (7)	16,5% (7)
gesamt		49% (21)	4,5% (2)	46,5% (20)	100% (43)

Tabelle 5.3.4-5: EM Sonikat ELISA- und LineBlot-Testergebnisse im Vergleich

ECM (n=40)		LineBlot IgM/IgG			gesamt
		positiv	auffällig	negativ	
Sonikat ELISA IgM/IgG	positiv	52,5% (21)	10% (4)	17,5% (7)	79,5% (32)
	auffällig	35% (1)	0% (0)	5% (2)	8% (3)
	negativ	5% (2)	0% (0)	7,5% (3)	12,5% (5)
gesamt		60% (24)	10% (4)	30% (12)	100% (40)

Tabelle 5.3.4-6: ECM Sonikat ELISA- und LineBlot-Testergebnisse im Vergleich

MEM (n=21)		LineBlot IgM/IgG			gesamt
		positiv	auffällig	negativ	
Sonikat ELISA IgM/IgG	positiv	85% (18)	5% (1)	5% (1)	95% (20)
	auffällig	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
	negativ	0% (0)	0% (0)	5% (1)	5% (1)
gesamt		86% (18)	5% (1)	10% (2)	100% (21)

Tabelle 5.3.4-6: MEM Sonikat ELISA- und LineBlot-Testergebnisse im Vergleich

Bei der Kontrollgruppe der 106 Blutspender ließ sich für beide Verfahren eine ähnliche Spezifität ermitteln (Tabelle 4.3.3-1). Bei Evaluierung an den für Kreuzreaktionen bekannten Lues- und ANA-Seren, zeigte sich eine höhere Spezifität für den LineBlot.

Somit ist das LineBlot-Verfahren, wie erwartet, als zusätzlicher Bestätigungstest von Bedeutung.

5.3.4.3 C6-Peptid-ELISA und LineBlot

Die oben gemachten Aussagen zum Vergleich von Sonikat- und LineBlot-Verfahren gelten im Wesentlichen auch für den Vergleich von C6 ELISA und LineBlot (Tabellen 5.3.4-8; -9; -10). Der C6 ELISA erwies sich als sensitiver, der LineBlot als spezifischer. Zu beachten sind die Unterschiede zwischen Sonikat und C6 ELISA, die oben bereits besprochen wurden.

EM (n=43)		C6			gesamt
		positiv	auffällig	negativ	
LineBlot IgM/IgG	positiv	37% (16)	0% (0)	11,5% (5)	48,5% (21)
	auffällig	2,5% (1)	0% (0)	2,5% (1)	5% (2)
	negativ	21% (9)	0% (0)	25,5% (11)	46,5% (20)
gesamt		60,5% (26)	0% (0)	39,5% (17)	100% (43)

Tabelle 5.3.4-7: EM Sonikat- und C6-Peptid-ELISA-Testergebnisse im Vergleich

ECM n=40		C6			gesamt
		positiv	auffällig	negativ	
LineBlot IgM/IgG	positiv	52,5% (21)	2,5% (1)	5% (2)	60% (24)
	auffällig	7,5% (3)	2,5% (1)	0% (0)	10% (4)
	negativ	15% (6)	0% (0)	15% (6)	30% (12)
gesamt		75% (30)	5% (2)	20% (8)	100% (40)

Tabelle 5.3.4-8: ECM Sonikat- und C6-Peptid-ELISA-Testergebnisse im Vergleich

MEM n=20*		C6			gesamt
		positiv	auffällig	negativ	
LineBlot IgM/IgG	positiv	75% (15)	5% (1)	5% (1)	85% (17)
	auffällig	5% (1)	0% (0)	0% (0)	5% (1)
	negativ	0% (0)	0% (0)	10% (2)	10% (2)
gesamt		80% (16)	5% (1)	15% (3)	100% (20)

Tabelle 5.3.4-9: MEM Sonikat- und C6-Peptid-ELISA-Testergebnisse im Vergleich

(*Von einem der 21 MEM-Patienten war keine ausreichende Menge Probenmaterial zur C6 Testung vorhanden.)

5.3.5 Eignung der Serologie zur Kontrolle des Therapieerfolgs

In zahlreichen Studien wurde der Versuch unternommen, serologische Parameter für eine erfolgreiche antibiotische Behandlung zu finden. Sowohl IgM- als auch IgG-Antikörper können nach ausreichender Therapie persistieren (Hammers-Berggren et al., 1994; Hilton et al., 1997). Dabei sprechen positive IgM bei negativen IgG-Konzentrationen für eine frische Infektion. Eine IgM-Produktion in späteren Stadien kann auf die Reaktivierung einer latenten Infektion oder eine unspezifische polyklonale B-Zellstimulierung durch Virus- oder Autoimmunerkrankungen zurückzuführen sein. Eine umgekehrte Konstellation ist bei längerer Infektionsdauer zu erwarten, unabhängig vom Erfolg einer evtl. durchgeführten Behandlung. Eine IgG-Antikörperproduktion hingegen kann immer als spezifische Immunantwort gewertet werden, die umso höher ansteigt, je länger die Infektion besteht und nach Therapie über lange Zeit, in niedriger Konzentration lebenslang, nachweisbar bleibt. Es gibt Spekulationen, persistierend erhöhte AK-Konzentrationen seien auf eine fortdauernde Immunstimulation durch Borrelien im Gewebe zurück zu führen. In vorhergehenden Untersuchungen konnte jedoch kein molekularbiologischer und kultureller Nachweis von Erregern in der Haut von antibiotisch behandelten Patienten erbracht werden (Berger et al., 1992).

Bernasconi et al. beschreiben zwei Arten von serologischem Gedächtnis. Ein antigenabhängiges Kurzzeit- und ein antigenunabhängiges Langzeitgedächtnis (Bernasconi et al., 2002). Wird letzteres aktiviert, so kommt es zu dauerhafter Antikörperproduktion, ohne Anwesenheit spezifischer Antigene. Diese Residualimmunität stellt einen sinnvollen Schutz vor einer erneuten Infektion mit dem gleichen Erregertyp dar, eine erhöhte Konzentration von IgG-Antikörpern ist somit nicht mit Therapiebedürftigkeit gleichzusetzen. Daraus resultiert die Schwierigkeit in der Interpretation von serologischen Befunden. Wegen dieser häufigen Persistenz von Antikörpern hat sich die alleinige Befundung serologischer Ergebnisse für eine verlässliche Aussage über die tatsächliche Aktivität der Infektion als ungeeignet erwiesen. Deswegen wird dazu die Kinetik der Antikörperkonzentration herangezogen (Peltomaa et al., 2003; Philipp et al., 2005). Bei der Erstbehandlung der Lyme-Borreliose sollte deshalb stets eine Serumprobe aus der Akutphase der Infektion aufbewahrt werden.

Weiterhin verdeutlichen oben genannte Unterschiede zwischen IgM und IgG, dass die Differenzierung von IgM und IgG bei der serologischen Beurteilung des Therapieerfolgs von großer Bedeutung ist. Der polyvalente C6 ELISA ist hier deutlich im Nachteil gegenüber dem evaluierten Ganzzell ELISA-Verfahren. Ergebnisse aus den USA, wonach die gesamte Konzentration von spezifischen Antikörpern gegen das C6-Peptid signifikant mit dem Therapieerfolg korreliert (Philipp et al., 2003), können, wie schon in vorhergehenden europäischen Studien, nicht bestätigt werden (Hofmann et al., 2001).

Von den evaluierten Methoden ist der Sonikat ELISA zur Verlaufskontrolle am besten geeignet zu sein. Das verwendete μ -capture-Verfahren ist nicht in der Lage IgG-Konzentrationen zu messen, der evaluierte C6 ELISA kann als polyvalenter Test nicht zwischen IgM und IgG differenzieren. Der evaluierte LineBlot erreicht hier im IgM-Bereich nicht die Sensitivität des Sonikat ELISA und eignet sich vor allem als Bestätigungstest. Es sollte untersucht werden, ob es durch IgM- und IgG-Antikörperkonzentrationsbestimmung im Sonikat ELISA möglich ist, zuverlässige Aussagen über den Behandlungserfolg bei Patienten mit kutanen Frühinfektionen zu treffen. Die Einteilung in Verlaufstypen soll zeigen, dass viele serologische Reaktionsmuster möglich und durchaus mit einer erfolgreichen antibiotischen Therapie vereinbar sind. Dadurch ist die Interpretation schwierig und verunsichert viele Patienten und behandelnde Ärzte. Glatz et al. teilen Patienten mit Lyme-Borreliose in drei Verlaufstypen ein. Die Tatsache, dass nahezu die Hälfte aller von Glatz et al. getesteten Seren auch im Verlauf nicht als positiv befunden wurden, könnte verschiedene Ursachen haben. Neben im Krankheitsverlauf sehr früh abgenommenen Seren sind auch Defizite in der Sensitivität des Testverfahrens oder in der Diagnosestellung als mögliche Ursache denkbar (Glatz et al., 2006). In unserer Studie zeigte sich der zur serologischen Verlaufskontrolle herangezogene Sonikat ELISA sensitiver als der auch von Glatz et al. verwendete (Glatz et al., 2006) μ -capture-Flagellum ELISA (Dako®). In vielen Fällen werden im Frühstadium erst unter oder nach Antibiose IgM- und IgG-Antikörper nachweisbar (Hofmann 1996), da *Borrelia burgdorferi*-Antigene in bestimmten Fällen erst durch antibiotische Therapie immunologisch enttarnt und so einer Immunantwort zugänglich werden.

Die hier vorgestellte Einteilung in 5 Verlaufstypen ist, im Gegensatz zur oben genannten Einteilung von Glatz et al., in der Lage, die zahlreichen Verläufe, die unter Therapie einen deutlichen Anstieg verzeichnen, zu erfassen. Die Verlaufstypen A-

negativ bestätigt, dass sich erhöhte Antikörperkonzentrationen häufig erst unter Therapie entwickeln (Aguero-Rosenfeld et al., 1996; Smith et al., 2002). Knapp ein Drittel (30 %) der serologischen Verläufe von Patienten mit kutaner Frühinfektion, die Verlaufstypen A-negativ und A-positiv, zeigen einen deutlichen IgM-Anstieg unter Therapie. 53 % aller serologischen Verläufe zeigen einen kontinuierlichen Abfall der IgM-Werte, ohne einen weiteren Anstieg der Konzentrationen für IgG-Antikörper. Die Dauer der Infektion korreliert mit erhöhten IgG-Konzentrationen auch nach erfolgreicher Therapie, die verschiedenen serologischen Verlaufgruppen sind vom Therapieerfolg und der Art der Antibiose unabhängig.

Damit können vorhergehende Studien zur jahrelangen Persistenz von IgM- und IgG-Antikörpern im Serum von beschwerdefreien Patienten bestätigt werden (Craft et al., 1984; Feder et al., 1992; Gustafson et al., 1990; Kruger et al., 1989; Steere et al., 1986; Stiernstedt et al., 1985).

Schlussfolgerungen von Glatz et al., wonach die Kontrolle der Antikörperkonzentrationen deshalb überflüssig scheint, können hier nicht nachvollzogen werden (Glatz et al., 2006). Vielmehr stellt sie zusätzlich zur Klinik einen Parameter zur Beurteilung des Therapieerfolges dar. Schließlich kann ein beschriebenes Ansprechen der Antikörperkinetik auf die antibiotische Therapie (Hammers-Berggren et al., 1994), wie es die Verläufe der Verlaufgruppen A-negativ und A-positiv sowie das Fallbeispiel 1 (4.3.5.1) zeigen, beobachtet werden. Hier wird ebenso ersichtlich, dass bei insuffizienter Antibiose die IgG-Antikörper weiter ansteigen.

Die hier vorgestellte Einteilung in Verlaufgruppen stellt nach unseren Ergebnissen die derzeit praktikabelste Methode zur serologischen Kontrolle des Therapieverlaufs von kutanen Frühinfektionen dar.

5.3.6 Evaluation des densitometrisch ausgewerteten LineBlot

Der hier angewandte **LineBlot** bringt gegenüber einem herkömmlichen Westernblot-Verfahren maßgebliche Vorteile. Dazu zählt die digitalisierte, objektive und sehr zuverlässige Begutachtung der Bandenintensitäten ebenso wie deren eindeutige Zuordnung der Banden zu einem bestimmten Antigen durch klar definierte Abstände zwischen den einzelnen Banden. Auch vom Ausschluss von unspezifischen Banden (Dressler et al., 1993; Hansen et al., 1988; Luft et al., 1991; Neubert et al., 1986; Reimers et al., 1992), welche die Interpretation eines herkömmlichen des Immunoblots erschweren (Hauser et al., 1998; Wang et al., 1999), profitiert der Diagnostiker bei Verwendung dieses LineBlots. Ein ebenfalls auf der Hand liegender Vorteil ist, dass sich die Bandenintensität einem genauen densitometrischen Wert zuordnen lässt. Dadurch ist es möglich, auch bei deutlich über dem cutoff liegenden Antikörperkonzentrationen, für jede einzelne Bande eine quantitative Aussage zu machen.

Die Evaluation des neu zum Einsatz gekommenen LineBlot kommt zu dem Ergebnis, dass sich im **IgM LineBlot** initial vor allem Antikörper gegen OspC und 41 kDa finden. Dieser Sachverhalt entspricht Beobachtungen zahlreicher Vorgängerstudien (Aguero-Rosenfeld et al., 1996; Engstrom et al., 1995; Hauser et al., 1997; Hauser et al., 1998; Robertson et al., 2000; Steere 2000). Hierbei ist zu beachten, dass gegen das Protein mit dem Molekulargewicht von 41 kDa gerichtete Antikörper als eher unspezifisch gelten, da sie gegen die Flagellen von Bakterien gerichtet sind, welche sich ebenfalls auf anderen Erregern wie *Helicobacter pylori* befinden (Engstrom et al., 1995; Goossens et al., 1999; Hauser et al., 1997; Magnarelli et al., 1986).

Eine Serokonversion im Bereich p41 kDa während des langen Beobachtungszeitraumes aufgrund von Kontakt mit kreuzreaktiven Erregern, z.B. anderen Spirochäten, ist denkbar. Trotzdem fällt im Vergleich der positiven Bandenzahlen von vor Therapie zum Ende des Beobachtungszeitraumes auf, dass bei 41 kDa eine deutlichere Abnahme zu verzeichnen ist, als beim OspC.

Die in anderen Arbeiten als sensitiv und spezifisch bezeichneten M-Immunglobuline gegen die Antigene bei 17 kDa und 39 kDa (Hauser et al., 1997; Hauser et al., 1998; Hauser et al., 1999; Reimers et al., 1992; Robertson et al., 2000; Steere 2000) spielten

eine untergeordnete Rolle. Die beschriebene hohe Spezifität dieser Antikörper hingegen kann bestätigt werden. Auch IgM-Antikörper gegen das VlsE-Antigen erwiesen sich im Vergleich zu IgG-Antikörpern als eher unbedeutend. Bis auf die, gegen das OspC gerichteten Antikörper, nahm jedoch die Konzentration aller IgM-Antikörper im Verlauf deutlich ab.

Beim **IgG LineBlot** erwiesen sich gegen das Antigen VlsE gerichtete Antikörper als besonders sensitiv. Sind bei den Spätmanifestationen, vor allem bei der ACA, zahlreiche Banden im positiven Bereich, so zeigte sich die IgG-VlsE-Bande mit 49-76 % bei vielen Seren von Patienten, die im Frühstadium behandelt wurden. Mit einem VlsE ELISA-Verfahren gelang es Lawrenz et al. 63 % der lokalisierten und 92 % der disseminierten Frühinfektionen zu erkennen (Lawrenz et al., 1999).

Goettner et al. fanden mit Hilfe eines rekombinanten IgG LineBlots Antikörper gegen VlsE in 80 % aller EM-Seren (Goettner et al., 2005).

Diese Werte belegen die herausragende Rolle des VlsE unter den Banden des IgG LineBlots. Diese hohe Sensitivität im Bereich des VlsE wird darauf zurückgeführt, dass dieses die konservierte immunodominante Region IR-6 beinhaltet (Liang et al., 1999a). Die Aminosäuresequenz des Peptids C6 stammt ebenfalls aus dieser Region. Dennoch können Ergebnisse von Embers et al. bestätigt werden, nach denen die C6-Ergebnisse deutlich von denen des VlsE abweichen (Embers et al., 2007; Liang et al., 1999a). Allerdings wurden in dieser Arbeit Antikörper gegen VlsE und das C6-Peptid mit unterschiedlichen Testmethoden bestimmt.

Auch die im ersten Stadium der Erkrankung als häufig beschriebene IgG-Antikörper gegen das Antigen bei 41 kDa (Engstrom et al., 1995; Steere 2000) zeigten sich hier häufig über cutoff.

Für Patienten mit EM, ECM oder MEM ergaben alle anderen untersuchten Banden Sensitivitäten von deutlich unter 50 %. Wie beschrieben können mit steigender Inkubationszeit mehr und mehr Immunglobuline von Typ IgG gefunden werden. Auch hier ist die Bande des VlsE, gefolgt von den 41 kDa Bändern, am häufigsten positiv. Die Antikörper gegen die Antigene bei 83 kDa, 58 kDa, 21 kDa und 17 kDa (Aguero-Rosenfeld et al., 1996; Cluss et al., 1996; Hauser et al., 1997; Hauser et al., 1998; Hauser et al., 1999; Norman et al., 1996) zeigten sich von unterschiedlicher Sensitivität. Vor allem die Bande bei 58 kDa erreichte nur bei Patienten mit ACA einen Wert von über 50 %. Besonders häufig bleiben die Banden zwischen 25 und 39 kDa unter cutoff. Erwartungsgemäß war bei den IgG-Konzentrationen im Serum ein deutlich geringerer

Abfall zu verzeichnen als bei den IgM-Konzentrationen. Die als besonders guter Marker zur Diagnose später Borreliosemanifestationen beschriebenen Immunglobuline gegen das Antigen bei 83 kDa (Craft et al., 1986; Dattwyler et al., 1989; Reimers et al., 1992) zeigte zwar initial eine geringere Sensitivität als zum Beispiel die Antigene VlsE und 41 kDa, wies jedoch den deutlichsten Rückgang an positiven Befunden im Verlauf auf. Studien, nach denen sich das Muster der nachweisbaren Antikörper mit fortdauernder Erkrankung verändert (Aguero-Rosenfeld et al., 1996; Dykhuizen et al., 1993; Hauser et al., 1998; Magnarelli et al., 1986) lassen sich somit bestätigen. Damit sind Immunoblot-Verfahren zur Unterscheidung zwischen Erkrankungen im Früh- und im Spätstadium von entscheidender Relevanz. Ein einzelnes Antigen als verlässlicher Aktivitätsmarker lässt sich jedoch nicht ausmachen.

6. Zusammenfassung

Wegen der verschiedenen Manifestationsformen und Symptome der Lyme-Borreliose sowie den ausgeprägten individuellen Unterschieden in der Immunantwort der Patienten, gestalten sich Diagnosestellung und Therapiekontrolle oftmals schwierig. Klinik und Serologie müssen in Zusammenschau betrachtet werden.

Aus den hier ermittelten Daten ergibt sich langfristig für Patienten mit Lyme-Borreliose in allen Stadien, nach stadiengerechter Therapie, eine ausgezeichnete Prognose. Im Abschlussgespräch (im Mittel 4 Jahre nach Therapie) gaben 84,46 % aller 148 Untersuchten an, keine Beeinträchtigung mehr zu verspüren. Die noch verspürten Beeinträchtigungen waren meist minimal, häufig wurden bei Erwärmung hyperämische Hautbereiche als Grund der Beeinträchtigung angeführt. Dass die Lebensqualität der Patienten nach Therapie in aller Regel nicht wirklich beeinträchtigt war, zeigt auch die angegebene Beeinträchtigungsstärke. Die Stärke der Beeinträchtigung wurde im Mittel mit 0,4 angegeben, der Median war 0. Das Ergebnis ist sicher durch den Anteil der Patienten mit lokalen Frühinfektionen beeinflusst, die auch vor Therapie keine gravierenden Beschwerden hatten und der vergleichsweise geringen Zahl von nachuntersuchten Patienten mit Spätinfektionen. Das klinische Bild und die Anamnese durch den behandelnden Arzt spielen nach wie vor eine entscheidende Rolle in der Diagnostik der Lyme-Borreliose. Die als schwierig geltende Diagnosesicherung von atypischen Manifestationen und der ACA wird durch den vorgestellten Diagnosescore (Tabelle 3.2-3) verbessert. Beweisend für die Diagnose von atypischen Manifestationen ist jedoch der direkte Nachweis von Borrelien oder Borrelien DNS. Die Sensitivität der PCR liegt bei 10-30 % für Liquorproben und bei 50-70 % für Hautbiopsien (Preac-Mursic et al., 1993; Brettschneider et al., 1998; Wilske et al., 2000).

Gleichwohl stellen serologische Nachweismethoden von spezifischen Antikörpern ein wichtiges Instrument zur Sicherung der Diagnose und zur Verlaufskontrolle dar. Bei Infektionen im lokalisierten Frühstadium sind nicht bei allen Patienten initial erhöhte Antikörperkonzentrationen im Serum nachweisbar. Auch einer von 21 MEM-Patienten war zu Beginn der Therapie im Bereich der IgM-Antikörper serologisch unauffällig, zeigte jedoch unter Therapie einen deutlichen Rückgang der IgG-Konzentrationen

(Verlaufsgruppe 0). Dank des entwickelten Scores (Tabelle 3.2–2) konnte jedoch auch bei diesem Patienten die Diagnose gesichert werden.

Sowohl IgM- als auch IgG-Antikörper können nach ausreichender Therapie persistieren. Dabei sprechen positive IgM- bei negativen IgG-Konzentrationen für eine frische Infektion. Eine erhöhte, aber gleich bleibende oder absinkende IgG-Konzentrationen findet sich bei Spätinfektionen, aber auch bei Patienten mit komplett geheilter Borreliose. Ein direkter Nachweis von Erregern oder deren DNS im Gewebe ist nach *lege artis* durchgeführter antibiotischer Therapie nicht mehr möglich (Berger et al., 1992).

Im Vergleich der ELISA-Verfahren erwies sich der μ -capture ELISA als am wenigsten sensitiv. Der C6 ELISA zeigte als polyvalente Testmethode Schwächen bei der Erkennung von frischen Infektionen, wohl da die Sensitivität im IgM-Bereich nicht ausreicht. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeugen von einer höheren Sensitivität des Sonikat ELISA gegenüber dem verwendeten LineBlot, und von einer besseren Spezifität des LineBlot im Vergleich zum Sonikat ELISA. Der LineBlot zeigte insgesamt weniger Kreuzreaktionen bei Seren von Lues-Patienten und ANA-Positiven. Der LineBlot bietet weiterhin den Vorteil, dass sich die nachgewiesenen Antikörper nach dem Antigen, gegen das sie gerichtet sind, aufschlüsseln lassen. Die reaktivsten Banden bei den Frühmanifestationen lagen für IgM beim OspC und bei 41 kDa, bei Spätmanifestationen zeigten sich, wie erwartet, vor allem IgG-Antikörper. Im IgG LineBlot reagierten das rekombinante VlsE und die Bande bei 21 kDa unabhängig von der Diagnosegruppe am häufigsten positiv. Antikörper der Klasse IgG gegen das Protein VlsE waren sensitiver als der IgG Sonikat ELISA und der gesamte IgG LineBlot. Die Antikörper gegen VlsE von Typ IgM zeigten jedoch nur schwache Reaktivität. Deshalb sind Sonikat ELISA und LineBlot insgesamt sensitiver als die VlsE Bande. Eine zukünftige Änderung der Interpretationskriterien des IgG LineBlot im Sinne einer positiven Gesamtbefundung bei isoliert positiver VlsE-Bande ist zu erwägen. Bei den Frühinfektionen nahm die densitometrisch bestimmte mittlere Bandenintensität in allen Diagnosegruppen ab. Signifikante Veränderungen waren jedoch nur selten zu finden. Bei den ACA-Verläufen konnte serologisch keine signifikante Veränderung gefunden werden. Die für die Diagnosegruppen LA und NB ermittelten Werte sind wegen der geringen Fallzahlen nicht so belastbar sind wie bei den kutanen Manifestationen. Zusammenfassend konnte kein einzelnes Antigen als verlässlicher Aktivitätsmarker der Infektion identifiziert werden. Den größten Vorteil

des hier angewandten LineBlot-Verfahrens bietet die exakte und verlässliche Bestimmung der genauen Bandenintensität im Bereich einzelner, spezifischer Antigene. Diese Attribute machen eine Testung im Zwei-Stufen-Verfahren weiterhin sinnvoll. Der C6-Peptid-ELISA ist wegen seiner Polyvalenz und der geringeren Sensitivität bei frischen Infektionen als alleiniges Testverfahren nicht zu empfehlen. Zudem ist eine Differenzierung des Bandenspektrums zur Unterscheidung von Früh- und Spätinfektionen mit dem C6-Peptid-ELISA als einzigem Testverfahren nicht möglich. Die als schwierig geltende Erstdiagnose von dermatologischen Formen einer Infektion mit *Borrelia burgdorferi*-Stämmen, soll durch die vorgestellten und erfolgreich evaluierten Diagnosescores (Tabellen 3.2–2 und 3.2–3) verbessert werden. Im Verlauf lassen sich die Patienten der frühen Manifestationen nach dem Verhalten der Sonikat ELISA-Werte in verschiedene Reaktionstypen unterteilen. Wegen möglichen Schwankungen im Ergebnis, welche teilweise herstellerbedingt sind bzw. zum Teil auch von äußeren Einflüssen abhängen, muss hier eine Veränderung von unter 3 units OD oder um weniger als 10 % des bisherigen Maximalwertes als nicht signifikant betrachtet werden. Legt man diese Kriterien zu Grunde, so zeigt sich, dass je nach Diagnose bei 77–95 % der kutanen Frühinfektionen eine serologische Verlaufskontrolle möglich ist. Als Indiz für ein Ansprechen auf die durchgeführte Antibiose gilt vor allem das signifikante Absinken der IgM-Konzentration bei ausbleibendem IgG-Anstieg, aber auch ein IgM-Anstieg unter Therapie mit anschließendem deutlichen Rückgang der Werte wurde als solches Indiz gewertet. Ähnliche Vorgehensweisen sind an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München seit Jahren in Gebrauch und haben sich bewährt. Mit dieser Studie wurden diese Kriterien erstmals objektiviert und systematisch evaluiert.

7. Literaturverzeichnis

Ackermann, R. (1983).

"[Chronic erythema migrans and tick-transmitted meningopolyneuritis (Garin-Bujadoux-Bannwarth): Borrelia infections?]."
Dtsch Med Wochenschr 108 (15): 577-80.

Ackermann, R., B. Rhese-Kupper and E. Gollmer (1986).

"Progressive Borrelia Encephalomyelitis."
Zentralbl Bakteriologie 263: 297-300.

Afzelius, A. (1910).

"Verhandlungen der dermatologischen Gesellschaft zu Stockholm."
Arch Dermatol Syph 101: 404.

Anderson, J. F., R. C. Johnson, L. A. Magnarelli and F. W. Hyde (1985).

"Identification of endemic foci of Lyme disease: isolation of Borrelia burgdorferi from feral rodents and ticks (Dermacentor variabilis)."
J Clin Microbiol 22 (1): 36-8.

Anderson, J. F., R. C. Johnson, L. A. Magnarelli and F. W. Hyde (1986).

"Involvement of birds in the epidemiology of the Lyme disease agent Borrelia burgdorferi." Infect Immun 51 (2): 394-6.

Asbrink, E. and A. Hovmark (1985).

"Successful cultivation of spirochetes from skin lesions of patients with erythema chronicum migrans Afzelius and acrodermatitis chronica atrophicans."
Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [B] 93 (2): 161-3.

Asbrink, E. and A. Hovmark (1988).

"Early and late cutaneous manifestations in Ixodes-borne borreliosis (erythema migrans borreliosis, Lyme borreliosis)."
Ann N Y Acad Sci 539: 4-15.

Bäfverstedt, B. (1943).

"Über Lymphadenosis benigna cutis.
Eine klinische und pathologisch-anatomische Studie."
Acta Derm Venerol (Stockh) 23 1-202

Bannwarth, A. (1941).

"Chronische lymphozytäre Meningitis, entzündliche Polyneuritis und
"Rheumatismus". Ein Beitrag zum Problem „Allergie und Nervensystem“."
Arch Psychiatr Nervenkr. 113: 284-376.

Barbour, A. G. (1984).

"Isolation and cultivation of Lyme disease spirochetes."
Yale J Biol Med 57 (4): 521-5.

Barbour, A. G. (1988).

"Laboratory aspects of Lyme borreliosis."
Clin Microbiol Rev 1 (4): 399-414.

Barbour, A. G. and S. F. Hayes (1986).

"Biology of Borrelia species."
Microbiol Rev 50 (4): 381-400.

Barbour, A. G., S. L. Tessier and S. F. Hayes (1984).

"Variation in a major surface protein of Lyme disease spirochetes."
Infect Immun 45 (1): 94-100.

Benach, J. L., E. M. Bosler, J. P. Hanrahan, J. L. Coleman, G. S. Habicht, T. F. Bast, D. J. Cameron, J. L. Ziegler, A. G. Barbour, W. Burgdorfer, R. Edelman and R. A. Kaslow (1983).

"Spirochetes isolated from the blood of two patients with Lyme disease."
N Engl J Med 308 (13): 740-2.

Berg, D., K. G. Abson and N. S. Prose (1991).

"The laboratory diagnosis of Lyme disease."
Arch Dermatol 127 (6): 866-70.

Berger, B. W., R. C. Johnson, C. Kodner and L. Coleman (1992).

"Failure of Borrelia burgdorferi to survive in the skin of patients with antibiotic-treated Lyme disease."
J Am Acad Dermatol 27 (1): 34-7.

Berglund, J., R. Eitrem, K. Ornstein, A. Lindberg, A. Ringer, H. Elmrud, M. Carlsson, A. Runehagen, C. Svanborg and R. Norrby (1995).

"An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden."
N Engl J Med 333 (20): 1319-27.

Binder, E., Doepfmer, R., Hornstein, O. (1955).

"Experimentelle Übertragung des Erythema chronicum migrans von Mensch zu Mensch. in 2 Passagen' "
Klin Wochenschr 33: 727-728.

Brettschneider, S., H. Bruckbauer, N. Klugbauer and H. Hofmann (1998).

"Diagnostic value of PCR for detection of Borrelia burgdorferi in skin biopsy and urine samples from patients with skin borreliosis."
J Clin Microbiol 36; (9): 2658-65.

Büchner, S. A., Flückinger, J.B., Ruffli, T. (1988).

"Infiltrative Lymphadenosis benigna cutis als Borreliose der Haut"
Hautarzt 39: 77-81.

Buchwald, A. (1883).

"Ein Fall von diffuser idiopathischer Haut-Atrophie"
Arch Derm Syph 15: 553-556.

- Burgdorfer, W., A. G. Barbour, S. F. Hayes, J. L. Benach, E. Grunwaldt and J. P. Davis (1982).**
"Lyme disease-a tick-borne spirochetosis?"
Science 216 (4552): 1317-9.
- Burgdorfer, W., A. G. Barbour, S. F. Hayes, O. Peter and A. Aeschlimann (1983).**
"Erythema chronicum migrans-a tickborne spirochetosis"
Acta Trop 40 (1): 79-83.
- Canica, M. M., F. Nato, L. du Merle, J. C. Mazie, G. Baranton and D. Postic (1993).**
"Monoclonal antibodies for identification of *Borrelia afzelii* sp. nov. associated with late cutaneous manifestations of Lyme borreliosis."
Scand J Infect Dis 25 (4): 441-8.
- Casjens, S., N. Palmer, R. van Vugt, W. M. Huang, B. Stevenson, P. Rosa, R. Lathigra, G. Sutton, J. Peterson, R. J. Dodson, D. Haft, E. Hickey, M. Gwinn, O. White and C. M. Fraser (2000).**
"A bacterial genome in flux: the twelve linear and nine circular extrachromosomal DNAs in an infectious isolate of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*."
Mol Microbiol 35 (3): 490-516.
- CDC (1994).**
"Association of State and Territorial Public Health Laboratory Directors (ASTPHLD): Lyme disease Workgroup Recommendations " Dearborn.
- Christen, H. J., F. Hanefeld, H. Eiffert and R. Thomssen (1993).**
"Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. A prospective multicentre study with special regard to neuroborreliosis."
Acta Paediatr Suppl 386: 1-75.
- Craft, J. E., D. K. Fischer, G. T. Shimamoto and A. C. Steere (1986).**
"Antigens of *Borrelia burgdorferi* recognized during Lyme disease. Appearance of a new immunoglobulin M response and expansion of the immunoglobulin G response late in the illness."
J Clin Invest 78 (4): 934-9.
- de Silva, A. M., S. R. Telford, 3rd, L. R. Brunet, S. W. Barthold and E. Fikrig (1996).**
"*Borrelia burgdorferi* OspA is an arthropod-specific transmission-blocking Lyme disease vaccine."
J Exp Med 183 (1): 271-5.
- Dinerman, H. and A. C. Steere (1992).**
"Lyme disease associated with fibromyalgia."
Ann Intern Med 117 (4): 281-5.

Dressler, F., J. A. Whalen, B. N. Reinhardt and A. C. Steere (1993).

"Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease."
J Infect Dis 167 (2): 392-400.

Eicken, C., V. Sharma, T. Klabunde, R. T. Owens, D. S. Pikas, M. Hook and J. C. Sacchettini (2001).

"Crystal structure of Lyme disease antigen outer surface protein C from *Borrelia burgdorferi*." J Biol Chem 276 (13): 10010-5.

EUCALB, E. C. A. o. L. B. (1998).

"EUCALB (European Concerted Action on Lyme Borreliosis)."
Zentralblatt für Bakteriologie 288 (30): 173-276.

Fahrer, H., M. J. Sauvain, S. vd Linden, E. Zhioua, L. Gern and A. Aeschlimann (1988).

"[Prevalence of Lyme borreliosis in a Swiss population at risk]." Schweiz Med Wochenschr 118 (2): 65-9.

Fahrer, H., S. M. van der Linden, M. J. Sauvain, L. Gern, E. Zhioua and A. Aeschlimann (1991).

"The prevalence and incidence of clinical and asymptomatic Lyme borreliosis in a population at risk."
J Infect Dis 163 (2): 305-10.

Fingerle, V., H. Bergmeister, G. Liegl, E. Vanek and B. Wilske (1994).

"Prevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in *Ixodes ricinus* in Southern Germany."
J Spiroch Tick Dis 1: 41-45.

Fingerle, V. and B. Wilske (2005).

"Abschlußbericht zur im Jahr 2004 durchgeführten Studie "Epidemiologische Aspekte zeckenübertragener Erkrankungen in Bayern: Lyme-Borreliose."
Abschlußbericht Gesundheitsinitiative: Bayern aktiv.

Fingerle, V. and B. Wilske (2006).

"[Ticks, tick bites and how best to remove the tick]."
MMW Fortschr Med 148 (25): 30-2.

Fraser, C. M., S. Casjens, W. M. Huang, G. G. Sutton, R. Clayton, R. Lathigra, O. White, K. A. Ketchum, R. Dodson, E. K. Hickey, M. Gwinn, B. Dougherty, J. F. Tomb, R. D. Fleischmann, D. Richardson, J. Peterson, A. R. Kerlavage, J. Quackenbush, S. Salzberg, M. Hanson, R. van Vugt, N. Palmer, M. D. Adams, J. Gocayne, J. Weidman, T. Utterback, L. Watthey, L. McDonald, P. Artiach, C. Bowman, S. Garland, C. Fuji, M. D. Cotton, K. Horst, K. Roberts, B. Hatch, H. O. Smith and J. C. Venter (1997).

"Genomic sequence of a Lyme disease spirochaete, *Borrelia burgdorferi*."
Nature 390 (6660): 580-6.

Garin, C. and C. Bujadoux (1922).

"Paralysie par les Tiques "
J Med Lyon 71: 765-776.

Gerber, M. A., E. D. Shapiro, G. S. Burke, V. J. Parcells and G. L. Bell (1996).

"Lyme disease in children in southeastern Connecticut. Pediatric Lyme Disease Study Group."
N Engl J Med 335 (17): 1270-4.

Gilmore, R. D., Jr. and J. Piesman (2000).

"Inhibition of *Borrelia burgdorferi* migration from the midgut to the salivary glands following feeding by ticks on OspC-immunized mice."
Infect Immun 68 (1): 411-4.

Gotz, H. (1955).

"[Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer as infectious disease; supplement to I.]." Hautarzt 6 (6): 249-52.

Grodzicki, R. L. and A. C. Steere (1988).

"Comparison of immunoblotting and indirect enzyme-linked immunosorbent assay using different antigen preparations for diagnosing early Lyme disease."
J Infect Dis 157 (4): 790-7.

Halperin, J. J., B. W. Little, P. K. Coyle and R. J. Dattwyler (1987).

"Lyme disease: cause of a treatable peripheral neuropathy."
Neurology 37 (11): 1700-6.

Halperin, J. J., B. J. Luft, A. K. Anand, C. T. Roque, O. Alvarez, D. J. Volkman and R. J. Dattwyler (1989).

"Lyme neuroborreliosis: central nervous system manifestations."
Neurology 39 (6): 753-9.

Hansen, K. and A. M. Lebech (1992).

"The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production."
Brain 115 (Pt 2): 399-423.

Hauser, U., G. Lehnert, R. Lobentanzer and B. Wilske (1997).

"Interpretation criteria for standardized Western blots for three European species of *Borrelia burgdorferi* sensu lato."
J Clin Microbiol 35 (6): 1433-44.

Hauser, U., G. Lehnert and B. Wilske (1999).

"Validity of interpretation criteria for standardized Western blots (immunoblots) for serodiagnosis of Lyme borreliosis based on sera collected throughout Europe."
J Clin Microbiol 37 (7): 2241-7.

Herxheimer, K. and K. Hartmann (1902).

"Über acrodermatitis chronica atrophicans."
Arch Dermatol Syph 61: 57-76 & 255-300.

Herzer, P. (1988).

"Lyme arthritis in Europe: comparisons with reports from North America."
Ann Rheum Dis 47 (9): 789-90.

Herzer, P. (1991).

"[The disease spectrum of *Borrelia burgdorferi* (Lyme Borreliosis)]."
Verh Dtsch Ges Inn Med 97: 202-10.

Herzer, P. and B. Wilske (1986).

"Lyme arthritis in Germany."
Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A] 263 (1-2): 268-74.

Hofmann, H. (1991).

Die *Borrelia burgdorferi* Infektion der Haut. Untersuchungen zum
Krankheitsspektrum, zur Labordiagnostik und zur Verbreitung der Infektion im
Saarland
Saarbrücken, medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes.

Hofmann, H. (1996).

"Lyme borreliosis--problems of serological diagnosis."
Infection 24 (6): 470-2.

Hofmann, H. (2005).

"[Lyme borreliosis. Cutaneous manifestation]."
Hautarzt 56 (8): 783-95;

Hofmann, H., Wallich, R., Lorenz, I., Bechtel, M. (2006)

Comparison of a new line assay using purified and recombinant antigens with a
European lysate blot for serodiagnosis of Lyme borreliosis.
Int. Journal of Med. Microbiology (296): 288-290.

Hollström, E. (1948).

"Penicillin treatment of erythema chronicum migrans Afzelius "
Acta dermatol Venereol 28: 295-324.

Hollström, E. (1951).

"Successful treatment of erythema migrans Afzelius."
Acta Derm Venereol 31 (2): 235-43.

Hovmark, A., E. Asbrink and I. Olsson (1986).

"The spirochetal etiology of lymphadenosis benigna cutis solitaria."
Acta Derm Venereol 66 (6): 479-84.

Huppertz, H. I., M. Bohme, S. M. Standaert, H. Karch and S. A. Plotkin (1999).

"Incidence of Lyme borreliosis in the Wurzburg region of Germany."
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 18 (10): 697-703.

Johnston, Y. E., P. H. Duray, A. C. Steere, M. Kashgarian, J. Buza, S. E. Malawista and P. W. Askenase (1985).

"Lyme arthritis. Spirochetes found in synovial microangiopathic lesions."
Am J Pathol 118 (1): 26-34.

Kahl, O., C. Janetzki-Mittmann, J. S. Gray, R. Jonas, J. Stein and R. de Boer (1998).

"Risk of infection with *Borrelia burgdorferi* sensu lato for a host in relation to the duration of nymphal *Ixodes ricinus* feeding and the method of tick removal."
Zentralbl Bakteriologie 287 (1-2): 41-52.

Kaiser, R. (1998).

"[Prevention of early summer meningoencephalitis and Lyme borreliosis before and after tick bites]."
Dtsch Med Wochenschr 123 (27): 847-53.

Karlsson, M., S. Hammers-Berggren, L. Lindquist, G. Stiernstedt and B. Svenungsson (1994).

"Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis."
Neurology 44 (7): 1203-7.

Karlsson, M., K. Hovind-Hougen, B. Svenungsson and G. Stiernstedt (1990).

"Cultivation and characterization of spirochetes from cerebrospinal fluid of patients with Lyme borreliosis."
J Clin Microbiol 28 (3): 473-9.

Kelly, R. (1971).

"Cultivation of *Borrelia hermsi*."
Science 173 (995): 443-4.

Kindstrand, E., B. Y. Nilsson, A. Hovmark, R. Pirskanen and E. Asbrink (1997).

"Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - a late *Borrelia* manifestation." Acta Neurol Scand 95 (6): 338-45.

Kristoferitsch, W. (1991).

"Neurological manifestations of Lyme borreliosis."
Infection 19 (4): 268-72.

Labandeira-Rey, M. and J. T. Skare (2001).

"Decreased infectivity in *Borrelia burgdorferi* strain B31 is associated with loss of linear plasmid 25 or 28-1."
Infect Immun 69 (1): 446-55.

- Lawrenz, M. B., J. M. Hardham, R. T. Owens, J. Nowakowski, A. C. Steere, G. P. Wormser and S. J. Norris (1999).**
"Human antibody responses to VlsE antigenic variation protein of *Borrelia burgdorferi*."
J Clin Microbiol 37 (12): 3997-4004.
- Lennhoff, C. (1948).**
"Spirochaetes in aetiologically obscure diseases."
Acta Derm Venereol 28: 295-324
- Liang, F. T., E. Aberer, M. Cinco, L. Gern, C. M. Hu, Y. N. Lobet, M. Ruscio, P. E. Voet, Jr., V. E. Weynants and M. T. Philipp (2000).**
"Antigenic conservation of an immunodominant invariable region of the VlsE lipoprotein among European pathogenic genospecies of *Borrelia burgdorferi* SL."
J Infect Dis 182 (5): 1455-62.
- Liang, F. T., A. L. Alvarez, Y. Gu, J. M. Nowling, R. Ramamoorthy and M. T. Philipp (1999a).**
"An immunodominant conserved region within the variable domain of VlsE, the variable surface antigen of *Borrelia burgdorferi*."
J Immunol 163 (10): 5566-73.
- Liang, F. T., A. C. Steere, A. R. Marques, B. J. Johnson, J. N. Miller and M. T. Philipp (1999b).**
"Sensitive and specific serodiagnosis of Lyme disease by enzyme-linked immunosorbent assay with a peptide based on an immunodominant conserved region of *Borrelia burgdorferi* vlsE."
J Clin Microbiol 37 (12): 3990-6.
- Lipschütz, B. (1913).**
"Über eine seltenen Erythemform (Erythema chronicum migrans)."
Arch Dermatol Syph 118: 349-356.
- Logigian, E. L., R. F. Kaplan and A. C. Steere (1990).**
"Chronic neurologic manifestations of Lyme disease."
N Engl J Med 323 (21): 1438-44.
- Logigian, E. L. and A. C. Steere (1992).**
"Clinical and electrophysiologic findings in chronic neuropathy of Lyme disease."
Neurology 42 (2): 303-11.
- Nadelman, R. B. and G. P. Wormser (1998).**
"Lyme borreliosis."
Lancet 352 (9127): 557-65.

Neubert, U., H. E. Krampitz and H. Engl (1986).

"Microbiological findings in erythema (chronicum) migrans and related disorders."

Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A] 263 (1-2): 237-52.

Nohlmans, M. K., A. E. van den Bogaard, A. A. Blaauw and C. P. van Boven (1991).

"[Prevalence of Lyme borreliosis in The Netherlands]."

Ned Tijdschr Geneesk 135 (48): 2288-92.

Obermeier, O. (1873).

Die Entdeckung von fadenförmigen Gebilden im Blut von Rückfallfieberkranken.

Klassiker der Medizin. Zeiss, H. Leipzig 31: 26.

Ohnishi, J., J. Piesman and A. M. de Silva (2001).

"Antigenic and genetic heterogeneity of *Borrelia burgdorferi* populations transmitted by ticks."

Proc Natl Acad Sci U S A 98 (2): 670-5.

Oschmann, P. and P. Kraiczy (1998).

Borreliose und Frühsommermeningoenzephalitis

Bremen, UNI-MED Verlag.

Pal, U., A. M. de Silva, R. R. Montgomery, D. Fish, J. Anguita, J. F. Anderson, Y. Lobet and E. Fikrig (2000).

"Attachment of *Borrelia burgdorferi* within *Ixodes scapularis* mediated by outer surface protein A."

J Clin Invest 106 (4): 561-9.

Paschoud, J. M. (1957).

"[Lymphadenosis benigna cutis as a communicable infectious disease; new viewpoints on its course, histology and therapy]."

Hautarzt 8 (5): 197-211.

Petersen, L. R., A. H. Sweeney, P. J. Checko, L. A. Magnarelli, P. A. Mshar, R. A. Gunn and J. L. Hadler (1989).

"Epidemiological and clinical features of 1,149 persons with Lyme disease identified by laboratory-based surveillance in Connecticut."

Yale J Biol Med 62 (3): 253-62.

Pfister, H. W. and T. A. Rupprecht (2006).

"Clinical aspects of neuroborreliosis and post-Lyme disease syndrome in adult patients."

Int J Med Microbiol 296 Suppl 40: 11-6.

Piesman, J., T. N. Mather, R. J. Sinsky and A. Spielman (1987).

"Duration of tick attachment and *Borrelia burgdorferi* transmission."

J Clin Microbiol 25 (3): 557-8.

Preac-Mursic, V., H. W. Pfister, H. Spiegel, R. Burk, B. Wilske, S. Reinhardt and R. Bohmer (1993).

"First isolation of *Borrelia burgdorferi* from an iris biopsy."
J Clin Neuroophthalmol 13 (3): 155-61; discussion 162.

Preac-Mursic, V., B. Wilske, P. Herzer, G. Schierz and M. Bauer (1985).

"[Acrodermatitis chronica atrophicans--a borreliosis!]."
Hautarzt 36 (12): 691-3.

Preac Mursic, V., B. Wilske, G. Schierz, H. W. Pfister and K. Einhaupl (1984).

"Repeated isolation of spirochetes from the cerebrospinal fluid of a patient with meningoradiculitis Bannwarth."
Eur J Clin Microbiol 3 (6): 564-5.

Reimer, B., A. Marschang, V. Fingerle, B. Wilske, F. v Sonnenburg and C. v Hoecke (1999).

"Epidemiology of Lyme borreliosis in South-Eastern Bavaria (Germany)."
Zentralbl Bakteriologie 289: 653-654.

Reimers, C. D., U. Neubert, W. Kristoferitsch, K. H. Pfluger and W. R. Mayr (1992).

"*Borrelia burgdorferi* infection in Europe: an HLA-related disease?"
Infection 20 (4): 197-200.

Reznick, J. W., D. B. Braunstein, R. L. Walsh, C. R. Smith, P. M. Wolfson, L. W. Gierke, L. Gorelkin and F. W. Chandler (1986).

"Lyme carditis. Electrophysiologic and histopathologic study."
Am J Med 81 (5): 923-7.

Richter, D., D. B. Schlee, R. Allgower and F. R. Matuschka (2004).

"Relationships of a novel Lyme disease spirochete, *Borrelia spielmani* sp. nov., with its hosts in Central Europe."
Appl Environ Microbiol 70 (11): 6414-9.

Schmidt, R., J. Kabatzki, S. Hartung and R. Ackermann (1985).

"[Erythema migrans borreliosis in the Federal Republic of Germany. Epidemiology and clinical aspects]."
Dtsch Med Wochenschr 110 (47): 1803-7.

Schulze, T. L., G. S. Bowen, E. M. Bosler, M. F. Lakat, W. E. Parkin, R. Altman, B. G. Ormiston and J. K. Shisler (1984).

"*Amblyomma americanum*: a potential vector of Lyme disease in New Jersey."
Science 224 (4649): 601-3.

Schwan, T. G. (2003).

"Temporal regulation of outer surface proteins of the Lyme-disease spirochaete *Borrelia burgdorferi*."
Biochem Soc Trans 31 (Pt 1): 108-12.

Schwan, T. G. and J. Piesman (2000).

"Temporal changes in outer surface proteins A and C of the Lyme disease-associated spirochete, *Borrelia burgdorferi*, during the chain of infection in ticks and mice."

J Clin Microbiol 38 (1): 382-8.

Schwan, T. G. and J. Piesman (2002).

"Vector interactions and molecular adaptations of Lyme disease and relapsing fever spirochetes associated with transmission by ticks."

Emerg Infect Dis 8 (2): 115-21.

Schwartz, I., S. Bittker, S. L. Bowen, D. Cooper, C. Pavia and G. P. Wormser (1993).

"Polymerase chain reaction amplification of culture supernatants for rapid detection of *Borrelia burgdorferi*."

Eur J Clin Microbiol Infect Dis 12 (11): 879-82.

Schwartz, I., G. P. Wormser, J. J. Schwartz, D. Cooper, P. Weissensee, A. Gazumyan, E. Zimmermann, N. S. Goldberg, S. Bittker, G. L. Campbell and C. S. Pavia (1992).

"Diagnosis of early Lyme disease by polymerase chain reaction amplification and culture of skin biopsies from erythema migrans lesions."

J Clin Microbiol 30 (12): 3082-8.

Schwarzenbach, R. and D. Djawari (1999).

"Multiple Erythemata migratoria bei Borreliose im Stadium 2 "

Monatsschr Kinderheilkd 147: 751-753.

Sood, S. K., M. B. Salzman, B. J. Johnson, C. M. Happ, K. Feig, L. Carmody, L. G. Rubin, E. Hilton and J. Piesman (1997).

"Duration of tick attachment as a predictor of the risk of Lyme disease in an area in which Lyme disease is endemic."

J Infect Dis 175 (4): 996-9.

Stanek, G., H. Flamm, V. Groh, A. Hirschl, W. Kristoferitsch, R. Neumann, E. Schmutzhard and G. Wewalka (1987).

"Epidemiology of borrelia infections in Austria."

Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A] 263 (3): 442-9.

Steere, A. C. (1994).

"Lyme disease: a growing threat to urban populations."

Proc Natl Acad Sci U S A 91 (7): 2378-83.

Steere, A. C. (2000).

Borrelia burgdorferi (Lyme Disease, Lyme Borreliosis). Mandell's Principles and Practice of Infectious Diseases.

Mandell, G. L., Benett, J. E. and Dolin, R., Churchill Livingstone: 2504-2518.

- Steere, A. C. (2001).**
"Lyme disease."
N Engl J Med 345 (2): 115-25.
- Steere, A. C., P. H. Duray, D. J. Kauffmann and G. P. Wormser (1985).**
"Unilateral blindness caused by infection with the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*."
Ann Intern Med 103 (3): 382-4.
- Steere, A. C., E. Dwyer and R. Winchester (1990).**
"Association of chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and HLA-DR2 alleles."
N Engl J Med 323 (4): 219-23.
- Steere, A. C., R. L. Grodzicki, A. N. Kornblatt, J. E. Craft, A. G. Barbour, W. Burgdorfer, G. P. Schmid, E. Johnson and S. E. Malawista (1983).**
"The spirochetal etiology of Lyme disease."
N Engl J Med 308 (13): 733-40.
- Steere, A. C., S. E. Malawista, D. Snyderham and W. A. Andiman (1976).**
"A cluster of arthritis in children and adults in Lyme, Connecticut."
Arthritis Rheum 19: 824.
- Stoener, H. G., T. Dodd and C. Larsen (1982).**
"Antigenic variation of *Borrelia hermsii*."
J Exp Med 156 (5): 1297-311.
- Thyresson, N. (1949).**
"The penicillin treatment of acrodermatitis atrophicans chronica (Herxheimer)."
Acta Derm Venereol 29 (6): 572-621.
- Wang, G., A. P. van Dam, A. Le Fleche, D. Postic, O. Peter, G. Baranton, R. de Boer, L. Spanjaard and J. Dankert (1997).**
"Genetic and phenotypic analysis of *Borrelia valaisiana* sp. nov. (*Borrelia* genomic groups VS116 and M19)."
Int J Syst Bacteriol 47 (4): 926-32.
- Wang, G., A. P. van Dam, I. Schwartz and J. Dankert (1999).**
"Molecular typing of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: taxonomic, epidemiological, and clinical implications."
Clin Microbiol Rev 12 (4): 633-53.
- Wang, G., G. P. Wormser and I. Schwartz (2001).**
Borrelia burgdorferi. Molecular medical microbiology.
Sussman, M. London, Academic Press: 2059–2092.
- Wilske, B., V. Preac-Mursic, V. Fuchs and G. Schierz (1990).**
"Diagnostik der Lyme-Borreliose."
Diagnose & Labor 40: 24-36.

Wilske, B., V. Preac-Mursic, U. B. Gobel, B. Graf, S. Jauris, E. Soutschek, E. Schwab and G. Zumstein (1993).

"An OspA serotyping system for *Borrelia burgdorferi* based on reactivity with monoclonal antibodies and OspA sequence analysis."
J Clin Microbiol 31 (2): 340-50.

Wilske, B., V. Preac-Mursic, G. Schierz, R. Kuhbeck, A. G. Barbour and M. Kramer (1988).

"Antigenic variability of *Borrelia burgdorferi*."
Ann N Y Acad Sci 539: 126-43.

Wilske, B., G. Schierz, V. Preac-Mursic, H.-W. Pfister, K. Weber, K. v Busch and A. Baruschke (1989).

"IgM and IgG immune response to *Borrelia burgdorferi* in erythema migrans and neuroborreliosis."
Zentralbl Bakteriologie 18: 290-298.

Wilske, B., R. Steinhuber, H. Bergmeister, V. Fingerle, G. Schierz, V. Preac-Mursic, E. Vanek and B. Lorbeer (1987).

"[Lyme borreliosis in South Germany. Epidemiologic data on the incidence of cases and on the epidemiology of ticks (*Ixodes ricinus*) carrying *Borrelia burgdorferi*]."
Dtsch Med Wochenschr 112 (45): 1730-6.

Wilske, B., L. Zöller, V. Brade, H. Eiffert, U. B. Göbel, G. Stanek and H. W. Pfister (2000).

MiQ 12: Lyme Borreliosis Quality Standards for the Microbiological Diagnosis of Infectious Diseases.
Mauch, H., Lütticken, R. and Gatermann, S. München Jena Medical lektorate, Urban & Fischer Verlag

Zhang, J. R., J. M. Hardham, A. G. Barbour and S. J. Norris (1997).

"Antigenic variation in Lyme disease borreliae by promiscuous recombination of VMP-like sequence cassettes."
Cell 89 (2): 275-85.

Zoller, L., J. Cremer and M. Faulde (1993).

"Western blot as a tool in the diagnosis of Lyme borreliosis."
Electrophoresis 14 (9): 937-44.

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen, die mich unterstützt haben, für das Gelingen und die Fertigstellung dieser Arbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Frau Professor Dr. H. Hofmann für die Überlassung dieses interessanten Themas und die gute und kontinuierliche Betreuung zu allen Zeitpunkten der Arbeit. Danke für die Unterstützung, Geduld und Hilfe bei allen auftauchenden Problemen.

Dank auch an Herrn Prof. Dr. Dr. J. Ring für die Möglichkeit der Durchführung meiner Promotionsarbeit an seiner Klinik.

Ein ganz besonderes Dankeschön an Frau Ingrid Lorenz für die großartige Unterstützung und die unermüdliche Arbeit im Labor und an Frau Eva Magyar - Vielen Dank für die gute Zusammenarbeit!

Herzlichen Dank an Dr. Martin Kintrop für die großzügige Bereitstellung von Testmaterial und die vielen produktiven Fachgespräche und Anregungen.

Ich danke allen Mitarbeitern der Klinik, ganz besonders den Mitarbeitern der Patientenaufnahme und der Ambulanz, für ihre Unterstützung.

Ein besonderes Dankeschön auch an alle Patienten, die an der Studie teilgenommen haben und an alle Freunde, die mir mit stets mit Rat und Tat zur Seite standen.

Großes Dankeschön an meine Geschwister Anne und Tobias, sowie an meine Schwägerin Ines Holzmüller für ihre Unterstützung und die Korrektur meiner Arbeit und an meine Großeltern für alles was sie für mich getan haben.

Widmen möchte ich die Arbeit meinen Eltern Elisabeth und Josef Holzmüller, die mich immer unterstützt haben und mir das Studium, wie so vieles andere, erst ermöglicht haben.

Vielen Dank!

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Anselm Daniel Holzmüller
Geburtsdatum	26.06.1977
Geburtsort	Stuttgart

Schulbildung

1984 – `89	Grundschule, Burgschule Hegnach
1989 – `92	Staufer-Gymnasium Waiblingen
1992 – `95	Gustav-Stresemann-Gymnasium Schmidlen
1995 – `98	Staufer-Gymnasium Waiblingen
19. 06.1998	Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst

09/98 – 10/99	Zivildienst für die Caritas Stuttgart e.V., Sozialarbeit im Bereich Flüchtlingshilfe
---------------	---

Hochschulstudium

04/01 – 03/03	Vorklinisches Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
14.03.2003	Physikum an der LMU München
03/03 – 05/08	Klinisches Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität München
07.05.2008	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
05.09.2008	Approbation als Arzt

Praktisches Jahr

02/06 – 09/06	Chirurgische Klinik München-Bogenhausen
06/06 – 09/06	Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin München-Bogenhausen
10/06 – 01/07	Klinik für Allergologie und Dermatologie am Biederstein, Technische Universität München