

Diplomarbeit

Neuroborreliose im Kindesalter

-

Eine klinische und epidemiologische
Charakteristik von Patienten der
Universitätsklinik für Kinder- und
Jugendheilkunde Graz von 2000 bis 2006 im
Vergleich mit internationalen Daten

Eingereicht von

Werner Stütz

Matr. Nr.: 0310162

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med.-univ.)

Ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Graz

Unter Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr. Werner Zenz

.....
(Ort, Datum)

.....
(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

I. Eidesstaatliche Erklärung	V
II. Danksagungen	VI
III. Abstract	VII
IV. Zusammenfassung	VIII
V. Abkürzungsverzeichnis	IX
1. Einleitung	1
1.1 Pathogenese	1
1.2 Epidemiologie.....	3
1.3 Klinisches Bild	3
1.4 Diagnose.....	5
1.5 Therapie	6
2. Methoden	7
2.1 Studiendesign.....	7
2.2 Auswahl der Patienten	7
2.3 Erhobene Daten.....	8
2.3.1 Epidemiologische Daten	9
2.3.2 Klinische Daten	9
2.3.3 Laborparameter.....	9
2.3.4 Verlaufsdaten	10
2.3.5 Eingabeformular.....	10
2.4 Serum- u. Liquordiagnostik.....	10
2.4.1 Borrelien IgG u. IgM Antikörper Nachweis mittels ELISA.....	11
2.4.2 Bestätigungstest mit Immunoblot.....	11
2.4.3 Serum/Liquor-Index	13
2.4.4 Nachweis mittels PCR.....	14
2.4.5 Kultureller Nachweis	14
2.4.6 Zytologischer Liquorbefund	14
2.4.7 Diagnostik anderer Erreger	14
2.5 Klassifizierung der Neuroborreliose	15
2.5.1 Mögliche Neuroborreliose	15
2.5.2 Wahrscheinliche Neuroborreliose.....	15

2.5.3	Gesicherte Neuroborreliose.....	15
3.	Ergebnisse	17
3.1	Epidemiologie.....	17
3.1.1	Inzidenz der Neuroborreliose	17
3.1.2	Fallverteilung während des beobachteten Zeitraums	17
3.1.3	Geschlechtsverteilung	17
3.1.4	Altersverteilung.....	19
3.1.5	Verteilung der Krankheitsfälle nach Monaten	19
3.1.6	Verteilung nach Wohnort	20
3.1.7	Verteilung Stadt / Land.....	22
3.1.8	Häufigkeit nach Klassifikation.....	22
3.2	Klinische Daten	24
3.2.1	Hauptsymptome bei Aufnahme ins Krankenhaus	24
3.2.1.1	Klinische Beschreibung der einzelnen Gruppen.....	24
3.2.1.1.1	Fazialisparese	25
3.2.1.1.2	Rezidivierende Cephalaea.....	27
3.2.1.1.3	Paresen anderer Hirnnerven	29
3.2.1.1.4	Andere Symptome	29
3.2.2	Allgemeine Symptome bei Krankheitsbeginn.....	29
3.2.3	Anamnese von Zeckenstich und EM.....	30
3.2.4	Laborwerte	31
3.2.4.1	Blutbefunde.....	31
3.2.4.2	Borrelienserologie	33
3.2.4.3	Allgemeine Serologie.....	36
3.2.4.3.1	Herpes Simplex Virus	36
3.2.4.3.2	Varizella Zoster Virus	36
3.2.4.3.3	Epstein Barr Virus	36
3.2.4.3.4	Frühsommer Meningo-Encephalitis	37
3.2.4.4	Allgemeine Liquordiagnostik.....	37
3.2.4.5	Erregernachweis im Liquor	39
3.2.4.5.1	Frühsommer Meningo-Encephalitis	40
3.2.4.5.2	Varizella Zoster Virus	40
3.2.4.5.3	Herpes Simplex Virus	40
3.2.5	Radiologie	40

3.2.6	Therapie	41
3.2.7	Outcome.....	41
4.	Diskussion	43
4.1	Epidemiologie.....	43
4.2	Klinik.....	45
4.3	Schlussfolgerungen.....	49
A.	Anhang – Lebenslauf.....	A
B.	Anhang – Poster ESPID 2008.....	C
C.	Referenzen	D

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Eingabeformular MS Access	10
Abbildung 2 - Fälle von Neuroborreliose / Jahr	18
Abbildung 3 – Geschlechtsverteilung	18
Abbildung 4 – Altersverteilung	19
Abbildung 5 - Saisonale Verteilung.....	20
Abbildung 6 - Anzahl der Fälle nach Bezirk.....	21
Abbildung 7 - Verteilung Stadt / Land	22
Abbildung 8 - Verteilung nach Klassifikation	23
Abbildung 9 - Hauptsymptome	24
Abbildung 10 - Lokalisation Fazialisparese	25
Abbildung 11 - Fazialisparese, Serologie	26
Abbildung 12 - Fazialisparese, Liquoruntersuchung	26
Abbildung 13 - Rezidivierende Kopfschmerzen, Serologie	28
Abbildung 14 - Rezidivierende Kopfschmerzen, Liquordiagnostik.....	28
Abbildung 15 - Zeckenstich u. Erythema migrans	31
Abbildung 16 - Anzahl Erythrozyten u. Leukozyten	32
Abbildung 17 - Borrelien Antikörper im Serum	34
Abbildung 18 - Serum / Liquor Antikörperindex.....	35
Abbildung 19 - Leukozyten u. Erythrozyten im Liquor.....	38
Abbildung 20 - Proteine u. Glucose im Liquor	39
Abbildung 21 - Outcome	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Klinische Manifestationen d. Lyme Borreliose	4
Tabelle 2 - Klassifikation der Neuroborreliose	16
Tabelle 3 - Geschlechtsverteilung	18
Tabelle 4 - Örtliche Verteilung	21
Tabelle 5 - Verteilung Stadt / Land	22

Tabelle 6 - Normwerte Blutbefunde.....	31
Tabelle 7 - Borrelien IgM u. IgG im Serum.....	33
Tabelle 8 - Kombination Borrelien IgM u. IgG im Serum	34
Tabelle 9 - IgM u. IgG Indices	35
Tabelle 10 - Kombination IgM u. IgG Index	35
Tabelle 11 - Vergleich mit internationalen Studien	47

I. Eidesstaatliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

.....
(Datum)

.....
(Unterschrift)

Zugunsten der Lesbarkeit verzichte ich in dieser Diplomarbeit darauf, sowohl die männliche als auch die weibliche Form aufzuführen. Wenn die männliche Form der Schreibweise gewählt wurde, sind selbstverständlich auch alle weiblichen Personen inkludiert.

II. Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die mich beim Verfassen der Diplomarbeit und beim Beenden meines Studiums unterstützt haben.

Mein Dank gilt Frau Dr. Bettina Zöhrer, die mich vom Konzept der Diplomarbeit, über das Erfassen der benötigten Daten und deren Auswertung, bis zum Verfassen der eigentlichen Arbeit betreut hat und mir sowohl mit fachlichen als auch persönlichen Tipps zur Seite gestanden ist.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Zenz für die Betreuung während der Diplomarbeit und für die konstruktiven Anregungen und Verbesserungen beim Abschluss der Arbeit.

Meinen Eltern danke ich für die persönliche und finanzielle Unterstützung die es mir und meinen Geschwistern ermöglicht hat, eine fundierte Ausbildung zu erhalten.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Martina für ihren bedingungslosen Rückhalt und ihre Geduld mit der sie mich über das gesamte Studium hinweg unterstützt und begleitet hat.

Danke auch an Harald für das abschließende Korrekturlesen der Arbeit.

III. Abstract

Introduction: We report a retrospective analysis of all inpatients treated for Lyme Neuroborreliosis (NB) at the University Clinic of Paediatrics and Adolescent Medicine Graz between January 2000 and December 2006.

Methods: All medical records with an ICD-diagnosis related to NB at discharge were reviewed systematically concerning demographic data, clinical symptoms, serologic tests and cerebrospinal fluid (CSF) parameters.

Results: Within seven years 81 patients (incidence 6,7 / 100,000 children) aged 23 months to 16.1 years (mean 8.2 years) were treated for NB.

59/81 (72.9%) patients were classified as having confirmed NB according to clinical picture, CSF pleocytosis and either intrathecal antibody synthesis (56/59; 94.9%) or positive CSF *Borrelia* culture (1/59; 1.7%) or both (1/59; 1.7%). One patient (1.7%) had a positive PCR result for *Borrelia* DNA from CSF. In 20/81 (24.7%) children clinical picture, serologic IgM or IgG antibodies and CSF pleocytosis were interpreted as most likely NB. 2/81 (2.4%) patients with clinical symptoms and positive IgM and/or IgG serum antibodies were classified as having possible NB.

60/81 (76.5%) children suffered from facial palsy, which corresponded to 43 (74.2%) confirmed, 16 (24.2%) most likely, one (1.6%) possible NB. 7/81 (8.6%) children with paralysis of other cranial nerves (III, IV, VI) had confirmed NB. In 13/81 (16%) patients recurrent headaches was the leading symptom of 8 (61.5%) confirmed, 4 (30.8%) most likely, one (7.7%) possible NB.

Conclusion: In endemic regions Neuroborreliosis is a common disease in children. Facial palsy is the most frequent symptom of that disease in this age group, followed by recurrent headaches. In children with recurrent headaches and positive *Borrelia* serum antibodies further diagnostic methods should be considered.

IV. Zusammenfassung

Einleitung: An der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz wurden die Daten aller Patienten, die im Zeitraum von Jänner 2000 bis Dezember 2006 stationär mit der Diagnose Neuroborreliose (NB) behandelt wurden, in einer retrospektiven Studie analysiert.

Methoden: Die Krankenakten aller Patienten, die als Entlassungsdiagnose die ICD-Diagnose „Neuroborreliose“ hatten, wurden hinsichtlich ihrer epidemiologischen Daten, der klinischen Symptome und den durchgeführten Tests aus Serum und Liquor (CSF) untersucht.

Ergebnisse: Im beobachteten Zeitraum von sieben Jahren wurden 81 Patienten im Alter von 23 Monaten bis zu 16,1 Jahren (Mittelwert: 8,2 Jahre) stationär wegen NB behandelt. (Inzidenz: 6,7 / 100.000 Kinder u. Jugendliche)

59/81 (72,9%) Patienten wurden auf Grund der entsprechenden Klinik, einer vorhandenen Liquorpleozytose und entweder nachgewiesener intrathekaler Antikörperbildung (56/59; 94,9%) oder positiver Kultur aus dem CSF (1/59; 1,7%) oder beidem (1/59; 1,7%) als gesicherte Neuroborreliose klassifiziert. Bei einem Patienten konnte Borrelien-DNA mittels PCR im CSF gefunden werden (1/59, 1,7%). 20/81 (24,7%) hatten eine entsprechende Klinik, eine positive Borrelienserologie und eine Liquorpleozytose und wurden als wahrscheinliche NB klassifiziert. 2/81 (2,4%) Patienten hatten entweder borrelienspezifische IgM und/oder IgG Antikörper im Serum und wurden bei entsprechender Klinik und verweigerter Lumbalpunktion als mögliche NB klassifiziert.

60/81 (76.5%) Patienten litten an einer Fazialisparese, 7/81 (8.6%) hatten Paresen anderer Hirnnerven (III, IV, VI) und 13/81 (16%) hatten rezidivierende Kopfschmerzen als Leitsymptom.

Diskussion: NB ist in Endemiegebieten eine häufige Erkrankung im Kindesalter. Das häufigste Symptom in dieser Altersgruppe stellt die Fazialisparese dar, gefolgt von rezidivierenden Kopfschmerzen. Bei Kindern mit rezidivierenden Kopfschmerzen und positiver Borrelienserologie sollte in Endemiegebieten ein weiteres diagnostisches Vorgehen in Erwägung gezogen werden.

V. Abkürzungsverzeichnis

AV	Atrioventrikulär
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
B	Borrelia
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein Barr Virus
ELISA.....	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EM	Erythema migrans
FP	Fazialisparese
FSME.....	Früh-Sommer Meningoencephalitis
HNP	Hirnnervenparese
HSV	Herpes Simplex Virus
ICD	International Classification of Diseases
Ig.....	Immunglobulin
i.v.....	intravenös
KBR	Komplementbindungsreaktion
MRT	Magnetresonanztomographie
N.....	Nervus
NB.....	Neuroborreliose
PCR	Polymerase Chain Reaction
p.o.....	per os
VZV.....	Varizella Zoster Virus

1. Einleitung

Die Lyme-Borreliose ist eine Erkrankung, die verschiedene Organsysteme betreffen kann. Sie wird durch eine Infektion mit der Gattung *Borrelia* (*B. burgdorferi sensu lato*) verursacht, einem gram-negativen Bakterium aus der Gruppe der Spirochäten. Der Eigenname „Lyme“ bezieht sich auf den Ort der Erstbeschreibung in den USA mit gehäuftem Auftreten dieser Infektionskrankheit.

Insgesamt sind mindestens 12 Subtypen, die nur zum Teil humanpathogenes Potential besitzen, bekannt. Während eine Borreliose in den USA nur durch den Subtyp *B. burgdorferi sensu stricto* verursacht wird, wird die Erkrankung in Europa zusätzlich vor allem durch die Subtypen *B. garinii* und *B. afzelii* hervorgerufen. (1) 1993 wurde der Subtyp *B. spielmanii* bei kutanen Borrelieninfektion beschrieben. (2) Eine Humanpathogenität von *B. valaisiana*, *B. lusitanae* und *B. bissettii* ist bis dato fraglich.

Die Lyme-Borreliose kann die Haut, das Nervensystem, Gelenke und in seltenen Fällen auch das Herz betreffen. (3) Die neurologische Manifestation mit Parese peripherer Hirn- und selten Rückenmarksnerven bzw. Symptomen einer Meningitis (Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit) wird als Neuroborreliose (NB) bezeichnet.

Steigende Inzidenzzahlen in den letzten Jahren belegen die klinische Bedeutung und zunehmende Kenntnis der Lyme-Borreliose. Diese tritt im Einzugsgebiet der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz endemisch auf und wird dementsprechend häufig beobachtet. Im Gegensatz zum Erythema migrans (EM), dessen Behandlung ambulant erfolgt, werden Patienten mit einer NB stationär aufgenommen.

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, epidemiologische und klinische Charakteristika bei Kindern mit NB in einem Endemiegebiet mit monozentrischer medizinischer Behandlung zu analysieren.

1.1 Pathogenese

Als Vektor der Erkrankung dient die Zecke *Ixodes ricinus*, wobei sowohl die Nymphen als auch die adulten Formen während der Blutmahlzeit den Wirt mit Borrelien infizieren können. (4) In Süddeutschland wurden bei einer Untersuchung

an infizierten Zecken hauptsächlich *B. garinii* (34,3%), *B. afzelii* (25,1%) und *B. burgdorferi sensu strictu* (22,0%) gefunden, während nur 12,7% mit *B. valaisiana* und 5,9% mit *B. spielmanii* infiziert waren. (2) Bereits im Darm des Parasiten beginnt das Bakterium, nach Kontakt mit dem Blut des Wirtes, mittels verminderter Expression von Oberflächenantigenen (z.B. OspA welches zur Adhäsion des Bakteriums an den Darm des Vektors dient), der Immunabwehr zu entkommen. Während der Freisetzung in den Speicheldrüsen der Zecke kommt es wieder zur vermehrten Expression diversere Oberflächenproteine (z.B. OspC), damit das Bakterium an seiner Oberfläche schützende Faktoren binden kann. Im Körper des Wirts kommt es zu einer weiteren Modifikation der Oberflächenantigene (Downregulation von OspC) und *B. burgdorferi* dringt mittels Metalloproteasen vorwiegend in die extrazelluläre Matrix ein und profitiert von der dort verminderten Immunabwehr. (5, 6) Diese Vorgänge sind für das Überleben des Erregers im Körper von hoher Bedeutung. So ist es für Bakterien mit fehlender Downregulation von OspC- oder OspA-Antigenen nicht möglich im Körper zu persistieren. (7)

Der zugrunde liegende Pathomechanismus, der zur Infektion des Zentralnervensystems führt, ist noch nicht geklärt. Es wird sowohl eine hämatogene Streuung der Bakterien mit Überwindung der Blut-Hirn Schranke, als auch eine retrograde Invasion über infizierte periphere Nerven diskutiert. Es ist weder geklärt, wie das Bakterium die Blut-Hirn Schranke passieren kann, noch wie ein eventueller Transport entlang peripherer Nerven funktionieren könnte. (6) Weiter ist noch nicht geklärt, inwiefern die verschiedenen Subspezies von *B. burgdorferi* mittels den selben Mechanismen ins Gehirn gelangen. (6)

Bisher konnten bei Patienten mit NB nur die Subtypen *B. burgdorferi sensu strictu*, *B. garinii* und *B. afzelii* regelmäßig im Liquor mittels PCR nachgewiesen werden. Über den Nachweis von anderen Subtypen im Liquor mit fraglichem humanpathogenem Potential wie *B. valaisiana* gibt es bis jetzt nur vereinzelte Fallberichte und der Typ *B. spielmanii* konnte bisher nicht bei Patienten mit NB isoliert werden. (2, 8)

1.2 Epidemiologie

Eine in Würzburg durchgeführte prospektive Studie berichtet eine Gesamtinzidenz der Borreliose von 111 / 100.000 Einwohner. (9) Dabei fand sich eine unterschiedliche Altersdistribution, wobei vor allem Kinder und über 60-Jährige eine bedeutend höhere Inzidenz aufwiesen. Ungefähr $\frac{3}{4}$ der Kinder zeigten als alleiniges Symptom ein EM, 5% zeigten ein Lymphozytom, 11% litten an einer Arthritis und 7% an einer NB. (9) Im Vergleich zu den Daten bei Erwachsenen lag somit ein deutlich häufigeres relatives Auftreten von NB und Arthritiden vor. Die Inzidenz für NB im Kindesalter wurde in einer prospektiven Studie aus Niedersachsen aus dem Jahr 1993 mit 5,8 / 100.000 angegeben. (10) In einer aktuell durchgeführten Studie aus Skandinavien zeigte sich eine noch bedeutend höhere Inzidenz von 21 / 100.000, wobei in der Altersgruppe zwischen dem 6. und 7. Lebensjahr die höchste Inzidenz von 52 / 100.000 beschrieben wurde. (11)

In einer prospektiven Studie aus Finnland wurde die Häufigkeit der NB mit 14 % aller Infektionen des Zentralnervensystems (ZNS), die zu einer stationären Aufnahme führten, angegeben. Nach viralen Meningoenzephalitiden und bakteriellen Meningitiden war die NB die dritthäufigste klinische Manifestation einer ZNS-Infektion. (12)

1.3 Klinisches Bild

Entsprechend dem Zeitpunkt des Auftretens der Symptome werden bei der Lyme-Borreliose Früh- und Spätformen unterschieden. Das EM, ein zentrifugal wanderndes, zentral ablassendes ringförmiges Erythem im Bereich der Zeckeneinstichstelle, ist in allen Altersgruppen die häufigste Frühmanifestation. Eine andere seltenere Frühmanifestation der Erkrankung stellt das Borrelienlymphozytom dar, das bei Kindern vor allem am Ohrläppchen, an der Brustwarze und im Genitalbereich auftreten kann. (3)

Nach dem EM ist die NB die zweithäufigste Frühform der Erkrankung im Kindesalter, deren häufigstes Symptom die FP ist. (3, 10) Neben dem siebten Hirnnerv können auch andere Hirnnerven wie der N. oculomotorius (13), der N. trochlearis (14) und der N. abducens (13) von einer Parese betroffen sein. Zusätzlich zur Parese, aber auch isoliert, treten rezidivierende Kopfschmerzen,

diskreter Meningismus und allgemeine Müdigkeit mit niedrigem Fieber, im Rahmen einer Meningitis mit milder Symptomatik auf. (3, 10, 15) Im Gegensatz zu Meningitiden viraler Ursache sind für die NB vor allem der deutlich geringer ausgeprägte Meningismus und ein geringeres Krankheitsgefühl charakteristisch.

Das Bannwarth-Syndrom, eine lymphozytäre Meningoradikulitis peripherer Nerven, die sich in Form von brennenden vor allem nachts auftretenden radikulären Schmerzen bemerkbar macht, tritt im Vergleich zum Erwachsenenalter bei Kindern nur sehr selten auf. (11)

Eine weitere, äußerst seltene Frühsymptomatik ist die Lyme-Karditis die mit Herzrhythmusstörungen und AV-Blöcken unterschiedlichen Grades einhergeht und nur in weniger als 1% der Fälle beobachtet wird. (16)

Tabelle 1 - Klinische Manifestationen d. Lyme Borreliose

	Frühmanifestation	Spätmanifestation
Haut	Erythema migrans Lymphozytom	Acrodermatitis chronica et atrophicans
Nervensystem	Lymphozytäre Meningitis mit/ohne Hirnnervenparese Bannwarth-Syndrom	Chronische Neuroborreliose
Gelenke		Lyme-Arthritis
Herz	Lyme-Karditis	

Die Lyme-Arthritis mit intermittierenden Entzündungen von einem oder mehreren großen Gelenken ist die einzige chronische Manifestation, die im Kindesalter gelegentlich auftritt. (17)

Die Acrodermatitis chronica et atrophicans, bei der es zu einer Atrophie der Epidermis an den Extremitäten oder über den großen Gelenken mit Verlust der Behaarung kommt, stellt im Kindesalter eine absolute Rarität dar. (10) Das Auftreten einer chronischen NB, bei der es zu einer Reaktivierung einer NB mit progredientem Verlauf kommt, ist ebenfalls eine äußerst seltene Manifestation der Borreliose. Deren Auftreten im Kindesalter wird nur vereinzelt berichtet. (18)

Bei allen Manifestationen können - zusätzlich zum Leitsymptom - diverse Allgemeinsymptome wie Fieber, verminderter Appetit, Muskel-, Nacken- und Kopfschmerzen sowie Müdigkeit auftreten.

1.4 Diagnose

Für die Diagnose einer NB stehen neben dem klinischen Bild und den typischen entzündlichen Liquorveränderungen in Form von Pleozytose, mehrere molekulardiagnostische Verfahren zur Verfügung, die von unterschiedlicher Relevanz sind. Bei den direkten Verfahren werden sowohl die kulturelle Anzuchtung als auch der Nachweis mittels PCR verwendet. Der kulturelle Nachweis von *B. burgdorferi* ist aus Hautmaterial und Körperflüssigkeiten grundsätzlich möglich, dauert jedoch bis zu mehreren Wochen. Im Liquor gelingt jedoch meist trotz bestehender Infektion des Zentralnervensystems keine kulturelle Vermehrung von *B. burgdorferi*. (19)

Bei den indirekten Nachweisverfahren stehen ELISA, Westernblot und der Serum/Liquor-Index zur Verfügung. Zum Nachweis der NB soll zum selben Zeitpunkt sowohl Serum als auch Liquor entnommen werden, um anschließend Aussagen über die intrathekale Antikörperproduktion treffen zu können. (19, 20) Mittels ELISA können sowohl IgG- als auch IgM-Antikörper gegen Borrelien indirekt nachgewiesen werden, wobei der Test über eine hohe Sensitivität verfügt. In anderen Studien wird berichtet, dass bei über 90% der Patienten mit NB borrelienspezifischen Antikörper im Serum nachgewiesen werden konnten. (19, 21) Gleichzeitig kommt es jedoch auch zum Auftreten von falsch positiven Ergebnissen, vor allem bei isolierter IgM-Erhöhung, (21) und deshalb ist bei positivem IgM im ELISA-Test ein Immunoblot empfohlen, um falsch positive Ergebnisse auszuschließen. Mittels Immunoblot können auch Schätzungen über die Dauer der Infektion getroffen werden, weil in bestimmten Infektionsstadien bestimmte Proteine unterschiedlich stark exprimiert werden. Mit Hilfe der Berechnung des Serum/Liquor-Index kann bestimmt werden, ob im Liquor vorhandene Antikörper tatsächlich im Zentralnervensystem gebildet wurden oder ob diese durch eine Störung der Blut-Hirn-Schranke in die Cerebrospinalflüssigkeit gelangt sind. (22)

Im Untersuchungsmaterial kann mittels Realtime-PCR das Vorhandensein von Borrelien-DNA nachgewiesen werden, welche für spezifische Teile des Bakteriums, wie OspA oder Flagellin, codierend ist. Die Sensitivität dieser Nachweismethode ist bis auf den Nachweis in Gelenksflüssigkeit ähnlich niedrig wie bei der Kultur. Im Gegensatz zu anderen diagnostischen Möglichkeiten ist es mittels PCR jedoch möglich, die einzelnen Spezies von *B. burgdorferi* sensu lato zu unterscheiden. Beim Einsatz der PCR ist darauf zu achten, dass alle humanpathogenen Subgruppen miterfasst werden. Insgesamt kann mit direkten Nachweisverfahren nur eine Sensitivität von 10-30% erreicht werden. (23, 24)

Ein neuer, vielversprechender Marker für das Vorhandensein einer NB ist das Chemokin CXCL13, welches im Liquor bestimmt wird. Obwohl großangelegte prospektive Studien fehlen, zeigen kleinere Studien, dass das Chemokin über eine gute Sensitivität und Spezifität für die Diagnose der NB besitzt. Darüber hinaus persistiert CXCL13 - im Gegensatz zum positiven Antikörperindex - in den meisten Fällen nicht nach erfolgreicher Therapie der Erkrankung. (25, 26)

1.5 Therapie

Die Wirksamkeit einer antibiotischen Therapie ist bei Erwachsenen für Penicillin G i.v., Ceftriaxon i.v., Cefotaxim i.v. und Doxycyclin p.o. nachgewiesen. (27) Einige Studien weisen auf eine gleiche Wirksamkeit von oraler und intravenöser Therapie hin, allerdings wurden dabei hauptsächlich Patienten im Erwachsenenalter untersucht. (28) Die übliche Behandlungsdauer beträgt bei intravenöser Therapie 14 Tage und bei oraler Therapie 21 Tage.

Bei der Behandlung im Kindesalter ist zu beachten, dass die Gabe von Doxycyclin erst nach dem Abschluss der Dentition, d.h. erst ab dem 9. Lebensjahr zulässig ist. Da die oben genannten Cephalosporine im Gegensatz zu Penicillin G nur einmal pro Tag verabreicht werden müssen, werden diese gegenüber letzterem bevorzugt. (29)

2. Methoden

An der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz werden zahlreiche Erkrankungsfälle nach einer Infektion mit Borrelien beobachtet. Während die meisten Infektionen als klinisches Bild ein EM zeigen und in weiterer Folge ambulant mit oraler Antibiotikagabe behandelt werden können, erfolgt die Therapie bei Patienten mit NB stationär. Zur Sicherung der Diagnose wird bei diesen Patienten eine Lumbalpunktion mit Analyse des Liquors durchgeführt. Aus diesem Ablauf ergeben sich klinische und labordiagnostische Daten, die im Rahmen dieser Diplomarbeit ausgewertet wurden.

2.1 Studiendesign

Die Datenerhebung wurde retrospektiv in Form einer anonymisierten Studie über die epidemiologischen, klinischen und labordiagnostischen Daten aller Patienten zwischen 0 und 18 Jahren, die im Zeitraum von 2000 bis 2006 stationär an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz wegen NB behandelt worden waren, durchgeführt.

Das Ziele der Studie sind einerseits epidemiologische Daten bezüglich der Inzidenz, Altersverteilung, saisonaler und geschlechtsspezifischer Verteilung im Einzugsgebiet der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde zu ermitteln und andererseits die Häufigkeit von klinischen Symptomen und das Verhalten von labordiagnostischen Parametern bei Erkrankten zu analysieren. Zu diesem Zweck wurde folgendes in einer Datenbank erfasst und anschließend ausgewertet: die anonymisierten Patientendaten, die Symptome bei Erstaufnahme, die Laborparameter, zusätzlich durchgeführte Untersuchungen und die Therapie der Patienten.

2.2 Auswahl der Patienten

Da alle Patienten mit NB stationär am Klinikum behandelt werden, wurden für die Auswahl der Patienten sämtliche Kinder und Jugendliche herangezogen, die im Zeitraum vom Jahr 2000 bis zum Jahr 2006 stationär behandelt worden waren. Sämtliche ambulant behandelten Borrelieninfektionen wurden in der retrospektiven Studie nicht berücksichtigt.

Anhand der bei Entlassung festgelegten Codierung der Erkrankung im ICD-10 System wurden alle Patienten mit folgenden Codes bezüglich einer NB überprüft:

- **A 96.9** Borreliose
- **A 69.2** Neuroborreliose
- **A 68.1** Arthritis d. Borrelien, Borreliose sonstige Formen
- **G 51.0** Fazialisparese (peripher, zentral, postoperativ, idiopathisch)
- **G 51.1** Fazialisparese (peripher mit Entzündung)
- **S 04.5** Fazialisparese (posttraumatisch)
- **H 49.2** Lähmung des N. abducens (VI)
- **H 49.1** Lähmung des N. trochlearis (IV)
- **H 49.0** Lähmung des N. oculomotorius (III)
- **G 93.2** Pseudotumor cerebri (benigne intrakranielle Hypertension)

Die Codierung im ICD-10 System beinhaltet neben der für NB typischen Codierung „A69.2 Neuroborreliose“ noch andere Codes mit nicht näher spezifizierten Borreliosen sowie weitere, laut Literatur (10, 15) häufige Symptome der Erkrankung (FP, Parese anderer Hirnnerven, Pseudotumor cerebri). Daher wurden auch diese Codes in die Abfrage nach einer NB eingeschlossen. Zusätzlich wurde in den Entlassungsbriefen der Patienten im Diagnosefreitext nach den oben angeführten Diagnosen gesucht, um Fälle bei denen noch keine Codierung der Erkrankung durchgeführt worden war, ebenfalls zu berücksichtigen.

Danach wurden alle ausgewählten Patienten anhand der in Kapitel 2.5 vorgestellten Klassifizierung in gesicherte, wahrscheinliche und mögliche NB eingeteilt. (20, 30) Alle Patienten, die die Kriterien der Klassifizierung nicht erfüllten, wurden in der Studie nicht berücksichtigt. Sie gehörten jener Diagnosegruppe an, die zum Ausschluss von Fehlcodierungen mitselektiert worden war.

2.3 Erhobene Daten

Die Daten wurden entweder mit dem auf SAP basierenden System MEDOCS bzw. bei älteren Erkrankungsfällen direkt aus den archivierten Krankengeschichten erhoben und mit Hilfe eines Eingabeformulars in eine MS Access Datenbank gespeichert. Folgende Daten wurden dabei ermittelt bzw. berechnet:

2.3.1 Epidemiologische Daten

- Geburtsdatum
- Alter
- Geschlecht
- Aufnahmedatum
- Aufnahmemonat
- Postleitzahl
- Hauptdiagnose

2.3.2 Klinische Daten

- Bestehende FP (Seite, Beginn der Parese, Peripher/Zentral)
- Schmerzsymptomatik (Kopf, Nacken, Ohren, Hals u. Gelenke)
- Zeckenstich in der Anamnese
- EM (anamnestisch und bei Aufnahme vorhanden)
- Meningismus
- Fieber über 38,5°C
- Augenmuskelparesen
- Erbrechen
- Generelles Müdigkeitsgefühl, Abgeschlagenheit
- Weitere Symptome

2.3.3 Laborparameter

- Blutbild (Erythrozyten, Leukozyten)
- C-reaktives Protein (Normalwert – 8 mg/l)
- Borrelien IgG u IgM im Serum
- IgG u. IgM für andere Erreger im Serum (EBV, VZV, HSV, FSME)
- Leukozyten, Erythrozyten, Eiweiß und Glucose im Liquor
- Borrelien IgG u. IgM im Liquor inklusive Serum/Liquor Index
- IgG u. IgM für andere Erreger im Liquor (EBV, VZV, HSV, FSME)
- Zytologischer Befund des Liquors

2.3.4 Verlaufsdaten

- Therapie
- Radiologischer Befund
- Outcome

2.3.5 Eingabeformular

The screenshot shows a complex medical data entry form with several sections:

- Allgemeine Daten:** Name, Geburtsdatum (27.04.1983), Aufnahme datum (10.06.2002), Geschlecht (weiblich), PLZ (8402), Adresse, Hauptdiagnose (Neuroborreliose, Cephalae, Zöliakie, IgA-Mang), Neuroborreliose status (Gesicherte).
- Klinik:** Facialisparese (Keine), Schmerzen (Kopf: Nacken, Ohren, Hals, Atrhalgie), Zeckenstich Erwähnt, Erythema Chronicum Erwähnt, Augenmuskelparese, MMA, Weitere Symptome (intermittierendes Erbrechen, 4kg Gewichtsverlust in 1/2 Jahr).
- Labor (Blut):** Leukozyten (5,9), Erythrozyten (4,72), CRP (<5), Borrelien IgG (46), EBV IgG (1:256), VZV KBR (1:<10), HSV KBR (1:<10), Borrelien IgM (neg.), EBV IgM (pos.), VZV IgG (pos.), VZV IgM (pos.), HSV IgG (pos.), HSV IgM (pos.), FSME IgG (pos.).
- Labor (Liquor):** Leukozyten (433), Erythrozyten (1), Borrelien IgG (neg.), Borrelien IgM (neg.), Borrelien Kultur (pos.), HSV IgM (pos.), HSV IgG (pos.), VZV IgM (pos.), VZV IgG (pos.), FSME IgG (pos.).
- Radiologie:** Untersuchungsmethode (MR), Befund (Unauffällig).
- Therapie:** Cephalosporin, Penicillin, Retard Penicillin, Parkemed, Elomel, Tramal, Mexalen, Kortison, Zovirax.
- Diagnose/Pathologie:** Liquor Labor KIK Zytologie (Text): viele Lymphozyten, einige Monozyten. Liquor Pathologie Zytologie (Diagnose): Beton lymphomonozytäre Entzündung mit diskreten Hinweisen auf Parenchyembeteiligung und diskreten Blutungsresiduen. Zytologisches Bild spricht für Neuroborreliose.
- Serum/Liquor Indices:** Borrelien IgG Index (12,9), Borrelien IgM Index (25,3).
- Fazit:** Ursache (Neuroborreliose), Outcome (Besserung).
- Kommentar:** Gesicherte Neuroborreliose; Cholestein 256, Während stationärem Aufenthalt ständiger Anstieg der Borrelientiter.

Abbildung 1 - Eingabeformular MS Access

2.4 Serum- u. Liquordiagnostik

Im klinischen Alltag der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz werden bei Patienten mit Verdacht auf NB verschiedene Verfahren zur Erregerdiagnostik eingesetzt. Mittels eines rekombinanten ELISA wird der Spiegel der borrelienspezifischen Antikörper in Serum und Liquor bestimmt. Bei einem isolierten Nachweis von IgM Antikörpern bzw. bei grenzwertig positiven IgG Antikörpern wird zum Ausschluss von falsch positiven Ergebnissen ein Immunoblot als Bestätigungstest angeschlossen. Wichtig ist die simultane Entnahme von Liquor- und Serumprobe, um den Serum/Liquor-Index zum Nachweis einer intrathekalen Antikörperproduktion berechnen zu können, wodurch

eine Erhöhung von Antikörpern im Liquor durch entzündliche Störung der Blut-Hirn-Schranke abgegrenzt werden kann.

Darüber hinaus erfolgt eine zytologische Beurteilung des Liquors am Institut für Pathologie sowie die Beimpfung eines speziellen Kulturmediums zur Anzucht von Borrelien. Zum Ausschluss einer Infektion anderer Genese werden im Liquor Antikörper gegen neurotrope Viren (Varizella zoster Virus (VZV), Herpes simplex Virus (HSV), Epstein Barr Virus (EBV), Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus (FSME) bestimmt.

2.4.1 Borrelien IgG u. IgM Antikörper Nachweis mittels ELISA

Als erster Test zum Nachweis von Antikörpern gegen *B. burgdorferi* wird ein ELISA Test durchgeführt. Hierbei wird aktuell der Test „recomWell Borrelia IgM/IgG“ der Firma MIKROGEN verwendet. Rekombinant hergestellte borrelienspezifische Oberflächenantigene werden auf die Beschichtung des Testsets aufgetragen. Anschließend wird mit verdünntem Patientenmaterial inkubiert und es lagern sich die spezifischen Antikörper an den Antigenen an. Im nächsten Schritt wird erneut mit Peroxidase konjugiertem Anti-Human-IgG- bzw. – IgM inkubiert. Durch die enzymatische Reaktion der Peroxidase verfärben sich die gebundenen Antikörper und die Farbintensität korreliert mit der Anzahl der gebundenen Antikörper. Die Intensität wird anschließend fotometrisch gemessen und man erhält die Höhe des Antikörpertiters. Eine Infektion mit Borrelien kann trotz negativem Ergebnis vorliegen (vor allem bei erst seit kurzem bestehender Infektion) und bei einem positiven Ergebnis sollte, vor allem bei alleinigem Nachweis von IgM-Antikörpern, ein Bestätigungstest mittels Immunoblot durchgeführt werden. (31)

2.4.2 Bestätigungstest mit Immunoblot

Als Bestätigungstest wird ein indirekter Erregernachweis mittels des Immunoblot „recomBlot Borrelia IgM/IgG“ der Firma MIKROGEN verwendet. Die für den Test verwendeten Antigene werden rekombinant hergestellt und weisen gegenüber Antigenen, die aus lysierten Borrelien gewonnen werden, mehrere Vorteile auf. Mittels rekombinanter Herstellung können gezielt Oberflächenantigene, welche von Borrelien *in vivo* hauptsächlich exprimiert werden, durch den Test

nachgewiesen werden (z.B. OspC, p100, p38 und VlsE). In älteren Testverfahren bei deren Herstellung lysierte Borrelien als Grundlage verwendet werden, sind jene Oberflächenantigene stark unterrepräsentiert und führen somit zu einer niedrigeren Sensitivität.

Ebenfalls als Vorteil zeigt sich das Fehlen von gemeinsamen Antigenen wie z.B. von Heat Shock Proteinen, die zu einer höheren Rate an Kreuzreaktionen führen würde.

Im Test werden mit spezifischen Antigenen beladene Teststreifen mit verdünntem Patientenmaterial inkubiert. In diesem Schritt lagern sich die spezifischen Antikörper an die Antigene an. Danach erfolgt ein zweiter Inkubationsschritt, der mit enzymmarkiertem Anti-Human-IgG bzw.-IgM durchgeführt wird, welches sich an die Antikörper anlagert. Durch die enzymatische Reaktion kommt es zu einer schwarzen Färbung der Banden, welche anhand von Positiv- und Negativkontrolle beurteilt wird.

Mit Hilfe des Musters der positiv reagierenden Antigene lässt sich auch eine Aussage über das Stadium der Infektion treffen. OspC und p41 sind Marker für ein frühes Infektionsstadium, und die beiden Proteine sind vor allem für die Ausprägung der IgM-Antikörper verantwortlich. Nach der Frühphase reagiert zunächst VlsE, welches bereits überwiegend eine IgG-Antwort hervorruft. Zuletzt stellen die Antigene p100, p39 und p18, welche ebenfalls zu einer IgG-Antwort führen, Hinweise für eine länger bestehende Infektion mit *B. burgdorferi* dar.

Ein negatives Testergebnis schließt eine Infektion mit *B. burgdorferi* nicht aus, weil vor allem im Frühstadium der Infektion noch keine Antikörper vorhanden sein müssen. Umgekehrt bedeutet ein positives Ergebnis keine eindeutige Bestätigung einer aktiven Infektion, weil auch bis zu Jahre nach einer ausgeheilten Erkrankung sowohl IgM- als auch IgG-Antikörper persistieren können. Zusätzlich kann es auch zu Kreuzreaktionen kommen, wobei vor allem bei einer Infektion mit EBV falsch positive Ergebnisse möglich sind. (32)

Im klinischen Alltag der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz wird bei entsprechender Symptomatik und positivem ELISA Test eine

Lumbalpunktion und Antikörper-Index-Berechnung durchgeführt. Der Immunoblot wird nur bei speziellen Fragestellungen verwendet.

2.4.3 Serum/Liquor-Index

Zum Nachweis einer intrathekalen Antikörpersynthese ist es wichtig, einerseits borrelienspezifische Antikörper im Liquor festzustellen und andererseits eine Schrankenstörung auszuschließen. Zu diesem Zweck wird mittels des „IDEIA Lyme Neuroborreliosis“ Testkits der Firma OXOID der Serum/Liquor-Index für IgM und IgG bestimmt, der auf Basis eines Capture-ELISA funktioniert.

Dabei sind die Testkits mit Human-IgG bzw. -IgM spezifischen Antikörpern beschichtet, die sowohl mit verdünntem Serum als auch mit Liquor in zwei Kavitäten in Verbindung gebracht werden. Somit wird sichergestellt, dass die beiden Kavitäten maximal mit Human-IgG bzw. -IgM aufgesättigt werden.

Im zweiten Schritt werden die Proben mit Borrelienflagellen in Verbindung gebracht, die mit einem Enzym zur Umwandlung von Farbstoffen verbunden sind. Die Borrelienflagellen haften nur an den borrelienspezifischen Antikörpern und im dritten Schritt werden die spezifischen Antikörper durch die Zugabe von inaktivem Farbstoff sichtbar gemacht. Durch die enzymatische Umwandlung des Farbstoffes kann die Konzentration der spezifischen Antikörper in beiden Proben, mittels fotometrischer Bestimmung der Extinktion, gemessen und anschließend verglichen werden. Die Indexberechnung erfolgt anschließend nach folgendem Schema:

$$\text{Index} = \frac{\text{Extinktion Liquor}}{\text{Extinktion Serum}} \times (\text{Extinktion Liquor} - \text{Extinktion Serum})$$

Da bei hohen Extinktionswerten eine größere Differenz zwischen den beiden Werten erforderlich ist, um eine intrathekale Antikörpersynthese nachzuweisen, wird mithilfe der Multiplikation von Verhältnis und Differenz eine höhere Genauigkeit erreicht.

Ein Indexwert von über 0,3 stellt ein positives Ergebnis dar, ein Index unterhalb von 0,3 bzw. ein absoluter Extinktionswert der Liquorprobe unter dem Cut-off-Wert sprechen für das Fehlen von intrathekal gebildeten Antikörpern. Auch bei der Indexbestimmung können - vor allem in der Frühphase der Infektion - falsch

negative Werte auftreten. Bei ausgeprägten Schrankenstörungen kann trotz negativem Index eine NB vorliegen. Falsch positive Werte können vor allem bei bereits durchgemachter Erkrankung auftreten. In Zusammenhang mit einem positiven Index ist deshalb das Vorliegen eines für NB typischen zytologischen Liquorbefundes gefordert. (33)

2.4.4 Nachweis mittels PCR

Der Nachweis von Borrelien-DNA mittels PCR gelingt laut anderen Studien nur bei 10 – 30 % (19) aller aktiven Neuroborreliosen und hat wie die kulturelle Anzucht nur einen untergeordneten Stellenwert. Darüber hinaus kann nach einer durchgemachten NB in Einzelfällen noch DNA aus Zellresten von Borrelien mittels PCR nachgewiesen werden und somit eine falsch positive Reaktion zeigen. Aus diesen Gründen wird dieses Nachweisverfahren nicht routinemäßig angewandt.

2.4.5 Kultureller Nachweis

Am Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendheilkunde Graz wird bei allen Patienten mit Verdacht auf NB eine Kultur angelegt. Da der Nachweis mittels Kultur bis zu drei Wochen dauern kann, eignet sich dieses Verfahren nicht zum schnellen Ausschluss oder zur Bestätigung einer NB.

2.4.6 Zytologischer Liquorbefund

An der Klinik werden die entnommenen Liquorproben sowohl vom Labor der Kinderklinik als auch des pathologischen Instituts begutachtet. Bei bestehender NB finden sich Entzündungszeichen im Liquor beinahe aller Patienten. (10) Laut Literaturangaben zeigen zwei Drittel der Patienten sowohl eine Erhöhung der Zellzahl, als auch des Proteinspiegels im Liquor. Ungefähr 30% haben eine alleinige Pleozytose und nur 2% zeigen eine isolierte Proteinerhöhung. In der zytologischen Analyse zeigt sich bei Vorliegen einer NB hauptsächlich eine lymphozytäre Entzündungsreaktion. (10)

2.4.7 Diagnostik anderer Erreger

Um eine Entzündung des Zentralnervensystems anderer Genese auszuschließen, werden Antikörper gegen weitere Erreger bestimmt. Somit können sowohl das

Vorliegen einer Ko-Infektion, als auch falsch positive borrelienspezifische Antikörper bestätigt oder ausgeschlossen werden.

Eine Infektion mit EBV kann zu einer undifferenzierten polyklonalen Stimulierung von B-Lymphozyten führen, was wiederum eine Erhöhung von IgM-Antikörpern gegen *B. burgdorferi* zur Folge haben kann. Weitere Erreger, die differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden müssen, sind HSV, VZV sowie FSME-Viren.

2.5 Klassifizierung der Neuroborreliose

Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wurden die Fälle von NB in drei verschiedene Gruppen (gesicherte, wahrscheinliche und mögliche NB) eingeteilt (20) und wie folgt definiert:

2.5.1 Mögliche Neuroborreliose

Es zeigt sich ein typisches klinisches Bild in Form von Hirnnervenausfällen, Meningitis, Meningoradikulitis oder fokalen neurologischen Ausfällen bei positivem borrelienspezifischen IgG- und/oder IgM-Antikörpern im Serum. Ein Liquorbefund ist nicht vorhanden, weil keine Punktion durchgeführt wurde.

2.5.2 Wahrscheinliche Neuroborreliose

Wie bei der möglichen NB findet sich ein typisches klinisches Bild und eine positive Borrelienserologie. Der Liquorbefund weist ein entzündliches Liquorsyndrom mit lymphozytärer Pleozytose auf. Andere Ursachen für die vorliegende Symptomatik wurden ausgeschlossen.

2.5.3 Gesicherte Neuroborreliose

Zusätzlich zu allen Kriterien der wahrscheinlichen NB besteht der Nachweis der intrathekalen Synthese von borrelienspezifischen IgG- und/oder IgM-Antikörpern oder ein positiver kultureller oder PCR-Nachweis von Borrelien im Liquor.

Tabelle 2 - Klassifikation der Neuroborreliose

	Typische Klinik	Borrelienserologie	Liquorbefund
Mögliche NB	vorhanden	positiv	nicht vorhanden
Wahrscheinliche NB	vorhanden	positiv	Pleozytose
Gesicherte NB	vorhanden	positiv/negativ	Pleozytose + pos. Intrathekale Antikörper oder pos. Kultur oder pos. PCR

3. Ergebnisse

Im Rahmen der Studie wurden die folgenden epidemiologischen sowie molekular diagnostischen und klinischen Daten erhoben und analysiert.

3.1 Epidemiologie

Untersucht wurde die Inzidenz der NB im Einzugsgebiet, die Verteilung nach Geschlecht, Alter und Jahreszeit und die Verteilung zwischen städtischen und ländlichen Gebieten. Weiter wurde die Häufigkeit entsprechend der oben dargestellten Klassifikation erhoben.

3.1.1 Inzidenz der Neuroborreliose

Laut Daten einer Volkszählung, die von der Statistik Austria 2001 österreichweit durchgeführt worden war (34), lebten zu diesem Zeitpunkt in der Steiermark 264.109 Personen unter 18 Jahre. Das Einzugsgebiet der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz umfasst zirka zwei Drittel der gesamten Steiermark. Somit wohnten 2001 176.072 Kinder und Jugendliche im Einzugsgebiet. In den 7 Jahren zwischen 2000 und 2006 sind 81 Fälle von NB dokumentiert. Damit ergibt sich eine Inzidenz von 6,7 Fällen pro 100.000 Kinder und Jugendliche in dem von uns beobachteten Gebiet.

3.1.2 Fallverteilung während des beobachteten Zeitraums

Während des Beobachtungszeitraumes zeigt sich ein leichter Anstieg der Erkrankungsfälle bis 2003 mit anschließenden relativ konstanten Fallzahlen pro Jahr. Im Durchschnitt ergeben sich 11,5 Fälle pro Jahr.

3.1.3 Geschlechtsverteilung

Die Aufschlüsselung der Patienten nach Geschlecht zeigt mehr betroffene männliche Kinder und Jugendliche als weibliche.

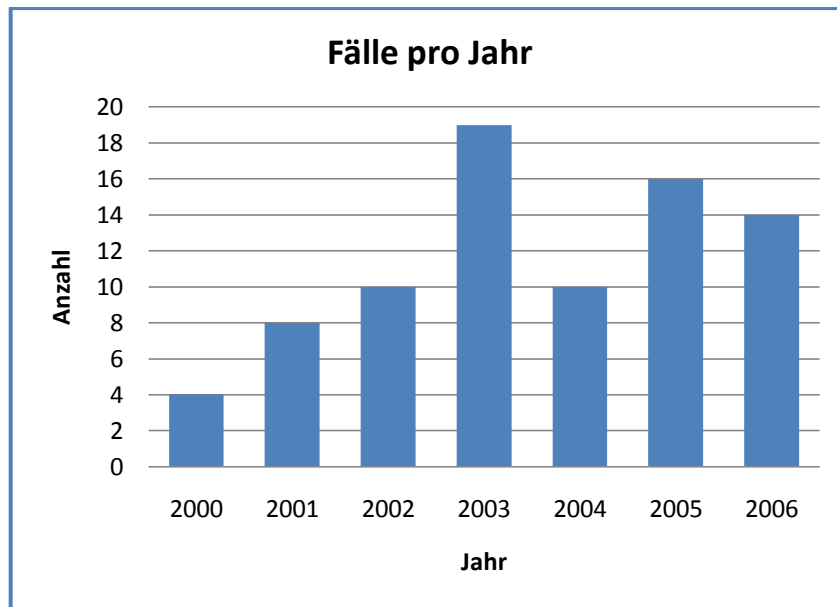


Abbildung 2 - Fälle von Neuroborreliose / Jahr

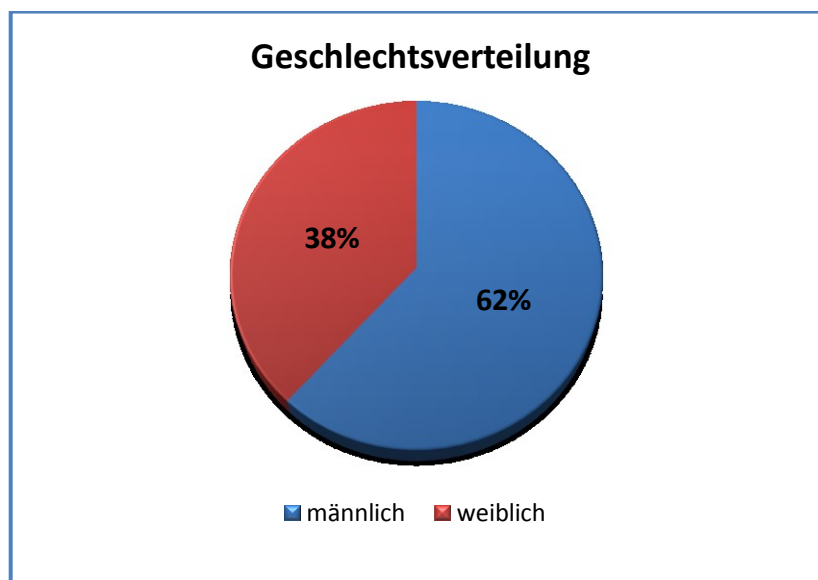


Abbildung 3 – Geschlechtsverteilung

Tabelle 3 - Geschlechtsverteilung

Geschlecht	Anzahl	Prozent
männlich	50/81	61,7 %
weiblich	31/81	38,3 %

3.1.4 Altersverteilung

In dem beobachteten Zeitraum von sieben Jahren waren der jüngste Patient 23 Monate und der älteste 16,1 Jahre alt. Das mittlere Alter betrug 8,2 Jahre, wobei es in der Altersverteilung zwischen den beiden Geschlechtern keinen wesentlichen Unterschied gab (Durchschnittliches Alter Mädchen: 7,6 Jahre, Buben: 8,5 Jahre).

In der unten angeführten Abbildung zeigt sich ein Häufigkeitsgipfel im Volksschulalter zwischen 6 und 9 Jahren (47/81; 58 %). 16 % (13/81) der Patienten waren zwischen 0 und 5 Jahre alt und somit noch vor Beginn des Volksschulalters. Die übrigen Patienten (21/81) machten 26 % des gesamten Kollektivs aus und waren zwischen 10 und 16 Jahre alt.

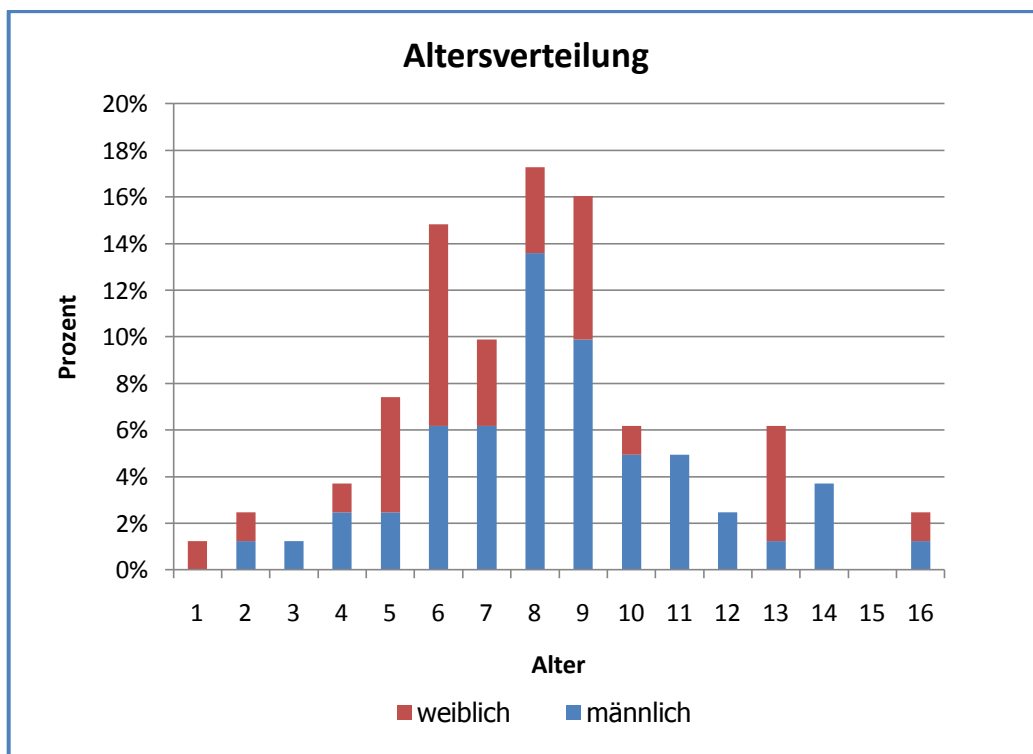


Abbildung 4 – Altersverteilung

3.1.5 Verteilung der Krankheitsfälle nach Monaten

Die folgende Abbildung zeigt, dass mehr als vier Fünftel aller Patienten (67/81; 82%) zwischen Mai und September stationär an der Kinderklinik aufgenommen wurden, mit einem Maximum im Juni und Juli. Im Oktober und November zeigt

sich die Zahl der Aufnahmen im Vergleich zu September schon um die Hälfte reduziert. Von Dezember bis April traten nur noch vereinzelt Fälle von NB auf.

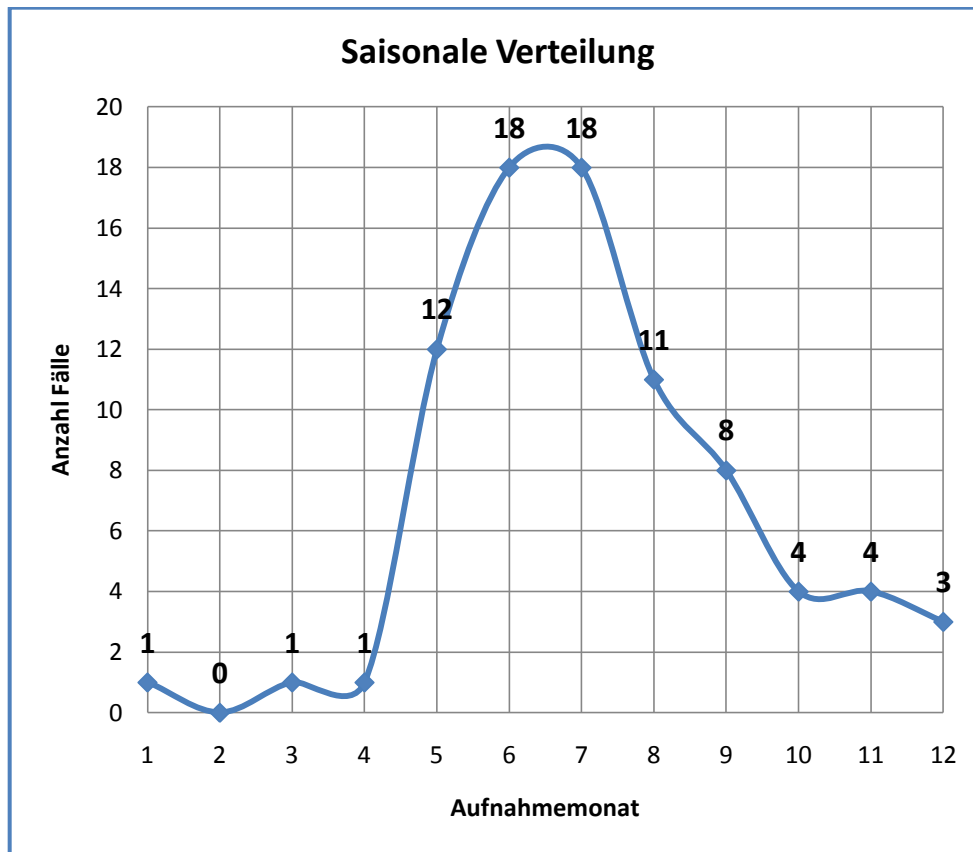


Abbildung 5 - Saisonale Verteilung

3.1.6 Verteilung nach Wohnort

Wie bereits erwähnt umfasst das Einzugsgebiet der Univ.-Kinderklinik Graz zirka 2/3 der Gesamtbevölkerung der Steiermark. 78/81 Patienten, die wegen NB behandelt wurden, waren in der Steiermark gemeldet. Zwei Patienten kamen aus dem im Osten angrenzenden Burgenland und ein Patient stammte aus dem nördlich gelegenen Niederösterreich. Entsprechend der Bevölkerungsdichte waren die meisten Patienten in Graz und Graz-Umgebung wohnhaft.

Aufgrund fehlender statistischer Angaben, welche die Altersverteilung der Bewohner der einzelnen Bezirke betreffen, lässt sich keine Aussage über die Inzidenz in den einzelnen Bezirken machen.

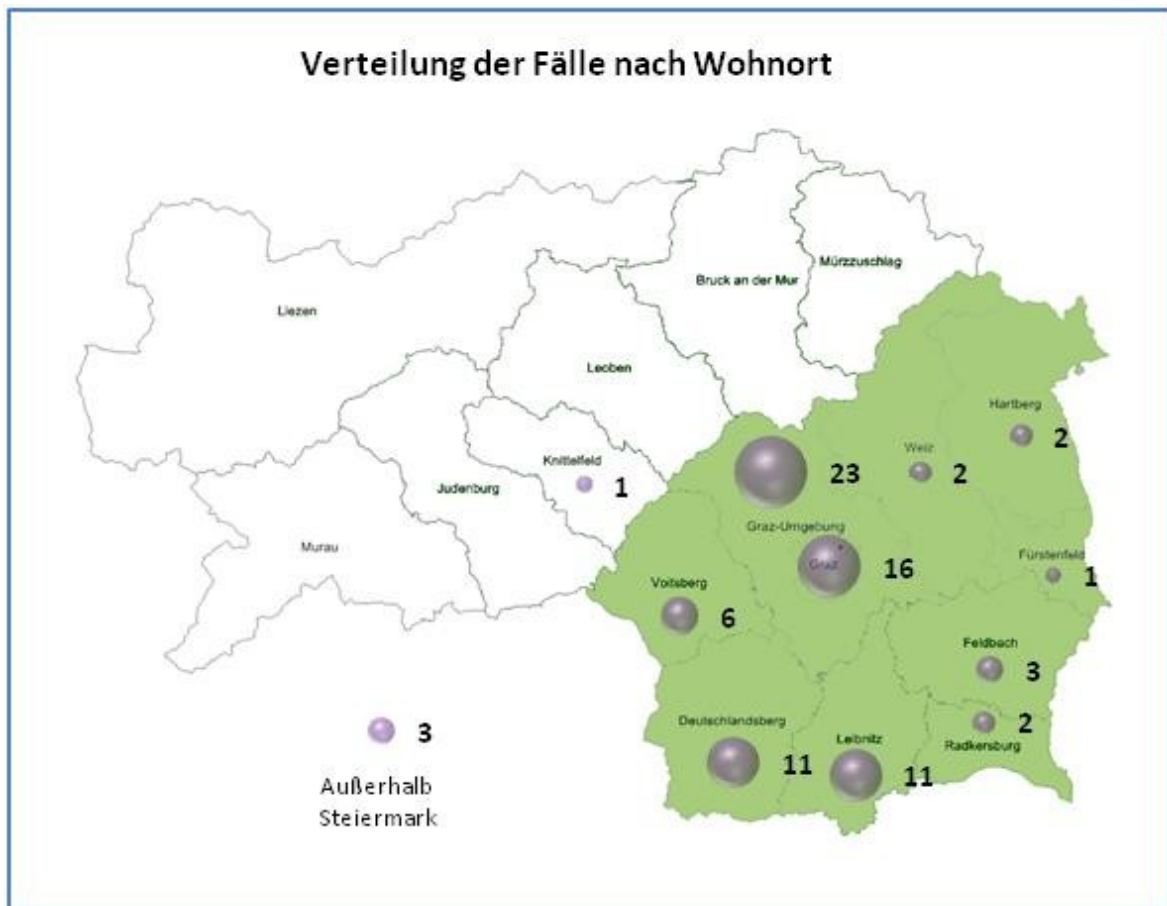


Abbildung 6 - Anzahl der Fälle nach Bezirk

Tabelle 4 - Örtliche Verteilung

Bezirk	Anzahl	Prozent
Graz-Umgebung	23/81	28,4 %
Graz	16/81	19,8 %
Deutschlandsberg	11/81	13,6 %
Leibnitz	11/81	13,6 %
Voitsberg	6/81	7,4 %
Andere Bundesländer	3/81	3,7 %
Feldbach	3/81	3,7 %
Bad Radkersburg	2/81	2,5 %
Hartberg	2/81	2,5 %
Weiz	2/81	2,5 %
Fürstenfeld	1/81	1,2 %
Knittelfeld	1/81	1,2 %
Gesamt	81	100 %

3.1.7 Verteilung Stadt / Land

Anhand der Meldeadresse der einzelnen Patienten konnte eine Aufteilung in städtisches und ländliches Gebiet durchgeführt werden. Als städtisches Gebiet wurden die Landeshauptstadt und alle Bezirkshauptstädte definiert. Das verbleibende Gebiet der Steiermark wurde als ländlicher Raum festgelegt. Über drei Viertel aller Patienten kamen aus dem ruralen Raum und 23% aus dem Stadtgebiet.

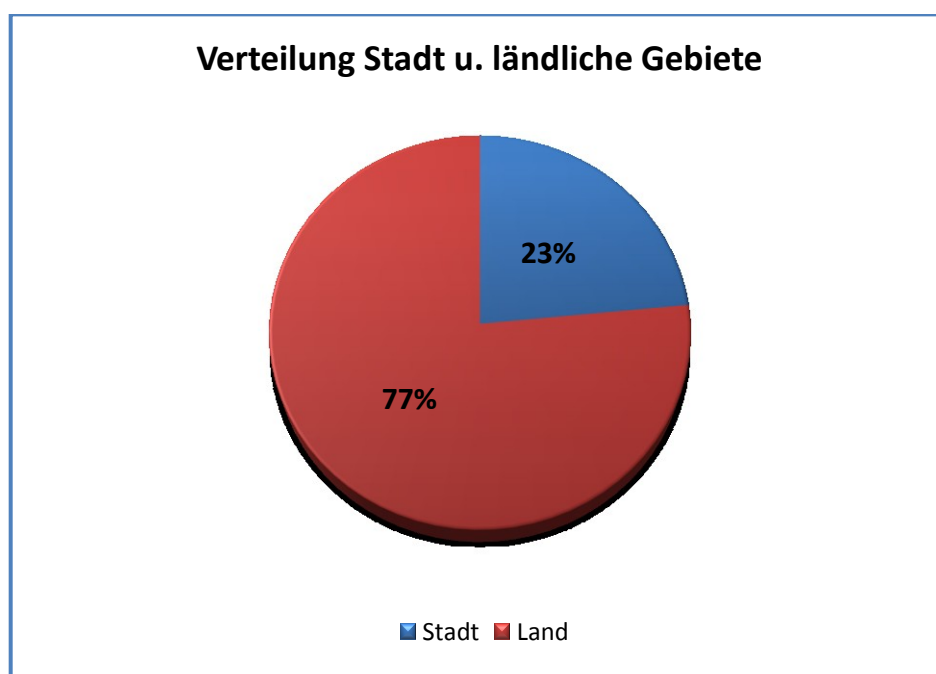


Abbildung 7 - Verteilung Stadt / Land

Tabelle 5 - Verteilung Stadt / Land

Gebiet	Anzahl	Prozent
Stadtgebiet	19/81	23%
Ländliches Gebiet	62/81	77%

3.1.8 Häufigkeit nach Klassifikation

Alle Patienten wurden nach den Kriterien eingeteilt, die in Kapitel 2.5 vorgestellt wurden. Von den insgesamt 81 Patienten wurden 2 als mögliche NB klassifiziert (2%). Bei beiden war eine entsprechende Klinik mit positiver Borrelienserologie vorhanden. Es wurde jedoch von den Erziehungsberechtigten eine Lumbalpunktion abgelehnt.

Bei weiteren 25 % der Fälle (20/81) lag eine wahrscheinliche NB vor. Bei einem Patienten wurden aus dem Liquor keine borrelienspezifischen Antikörper bestimmt. 19/81 Patienten hatten neben der typischen Klinik eine positive Borrelienserologie und eine lymphozytäre Reizpleozytose. Die borrelienspezifischen Antikörperindices (IgM u. IgG), die Borrelien-PCR sowie die Borrelien-Kultur zeigten einen negativen Befund.

Bei 73% der Patienten (59/81) wurde eine gesicherte NB diagnostiziert. Bei 2 Patienten fand sich ein positiver kultureller Nachweis, wobei bei einem Patienten zusätzlich eine intrathekale Antikörpersynthese nachgewiesen wurde. Bei einem Patienten wurde bei negativem Antikörperindex der Nachweis von Borrelien DNA mittels PCR erbracht. Bei den übrigen Patienten mit gesicherter NB wurde, zusätzlich zu entsprechendem klinischen Bild und positiver Borrelienserologie, ein positiver borrelienspezifischer Antikörperindex berechnet.

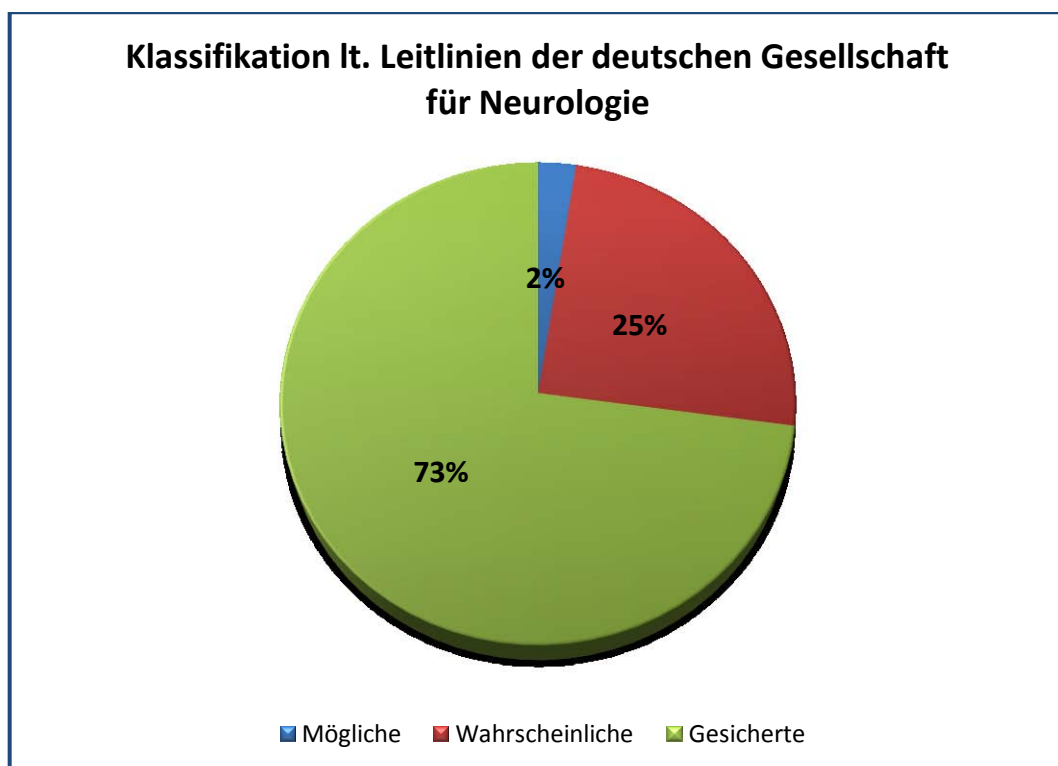


Abbildung 8 - Verteilung nach Klassifikation

3.2 Klinische Daten

Nach Erhebung der klinischen Daten wurden die Patienten anhand des geschilderten Hauptsymptoms in verschiedene Gruppen eingeteilt.

3.2.1 Hauptsymptome bei Aufnahme ins Krankenhaus

Bei den meisten Patienten (60/81; 74%) führte eine FP zur stationären Aufnahme. Das zweithäufigste Leitsymptom war das Auftreten von häufigen, wiederkehrenden Kopfschmerzen. (13/81, 16%). Die übrigen Patienten wurden entweder mit isolierten (5/81; 6%) oder kombinierten (2/81; 3%) Paresen anderer Hirnnerven eingeliefert. Ein Kind hatte sowohl eine FP, als auch eine Trochlearispause, ein weiteres, zusätzlich zur Parese des Nervus VII., eine Okkulomotoriusparese. Die übrigen Hirnnervenparesen (5/81) waren Ausfälle des Nervus Abducens. Eine Patientin wurde mit im Vordergrund stehender zunehmender Schwindelsymptomatik, sowie meningealen Symptomen (Meningismus, generelle Müdigkeit) an der Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde vorstellig und zeigte ein eher untypisches Bild.

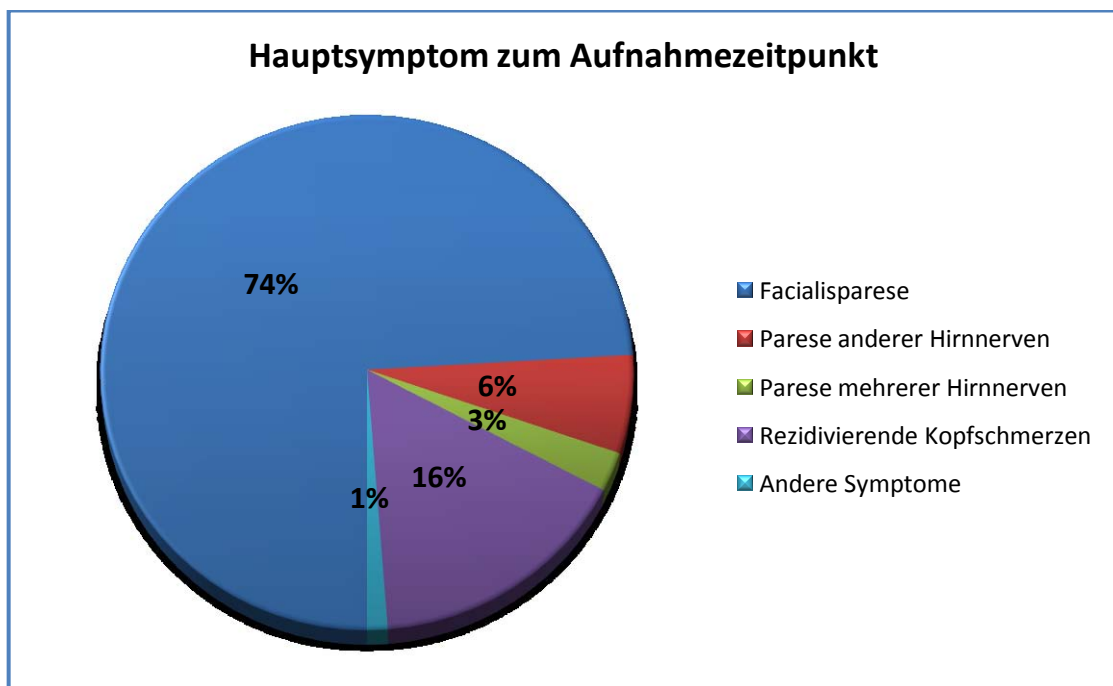


Abbildung 9 - Hauptsymptome

3.2.1.1 Klinische Beschreibung der einzelnen Gruppen

Anhand des Leitsymptoms bei Aufnahme wurden die Patienten in vier klinische Gruppen unterteilt.

3.2.1.1.1 Fazialisparese

Bei allen 60 Patienten mit Paresen des Nervus VII. handelte es sich um eine periphere FP und die Verteilung zwischen links (28/62; 45,2%) und rechts (33/62; 53,2%) war annähernd gleich. Bei einem Patienten (1/62; 1,6%) lag eine beidseitige FP vor.

Die Dauer der FP wurde bei 53 von 62 Patienten erhoben und betrug im Mittel 4,96 Tage vor der Hospitalisierung. Einer der Patienten litt bereits seit 64 Tagen unter einer FP, bevor es zur stationären Aufnahme an der Klinik kam. 11/53 Patienten (20,8%) wurden bereits am Tag des Beginns der Parese stationär aufgenommen. In einem Fall kam es zur Lähmung des N. Fazialis erst 4 Tage nach der Hospitalisierung wegen rezidivierender Kopfschmerzen.

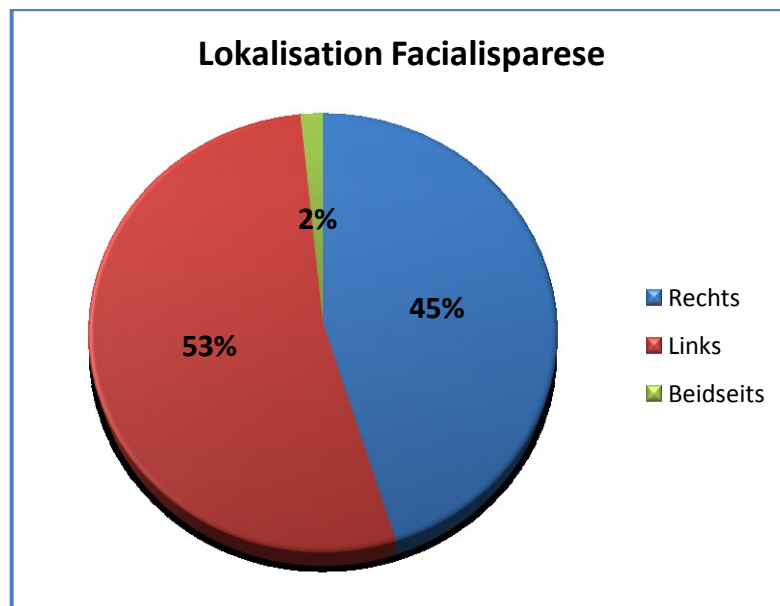


Abbildung 10 - Lokalisation Fazialisparese

In der Infektionsdiagnostik des Serums zeigten 45 % (27/60) der Patienten IgM- und IgG-Antikörper gegen Borrelien. Weitere 36,7 % (22/60) hatten nur IgM-Antikörper und bei 8,3 % (5/60) waren IgG-Antikörper isoliert vorhanden. Bei den übrigen Patienten waren beide Antikörper negativ (4/60, 6,7%) oder die

Borrelienserologie wurde nicht durchgeführt, bzw. es waren die Befunde nicht verfügbar (2/60, 3,3%).

Die Liquordiagnostik ergab bei 28,3 % der Patienten (17/60) eine isolierte, lymphomonozytäre Reizpleozytose ohne bestätigter, borrelienspezifischer, intrathekaler Antikörpersynthese. Bei 45 % der Patienten mit FP waren beide Indices positiv. Bei den übrigen Fällen zeigte sich eine isolierte Erhöhung des IgM-Index (5/60; 8,3 %), eine alleinige Erhöhung des IgG-Index (7/60; 11,7 %) oder es wurde keine Indexbestimmung durchgeführt (4/60; 6,7 %).

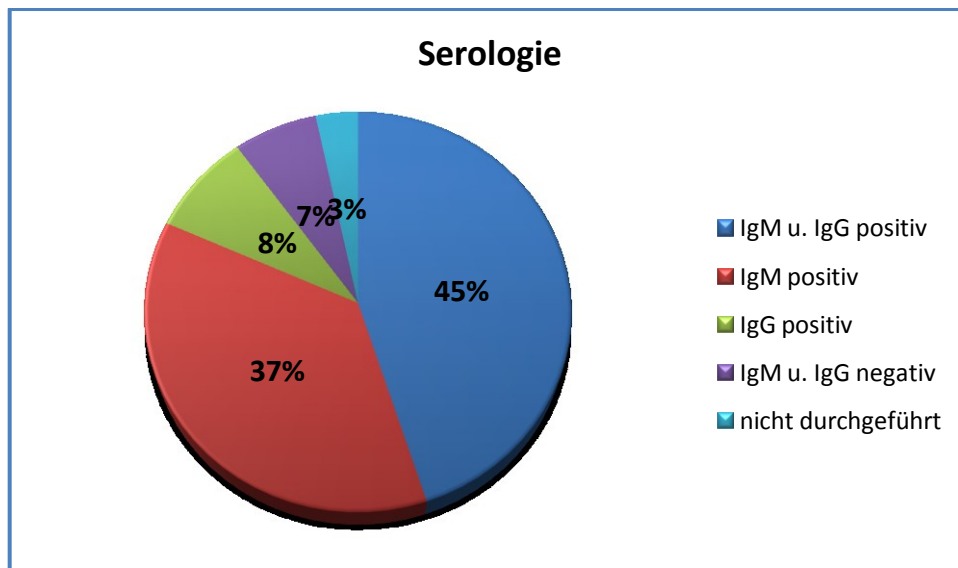


Abbildung 11 - Fazialisparese, Serologie

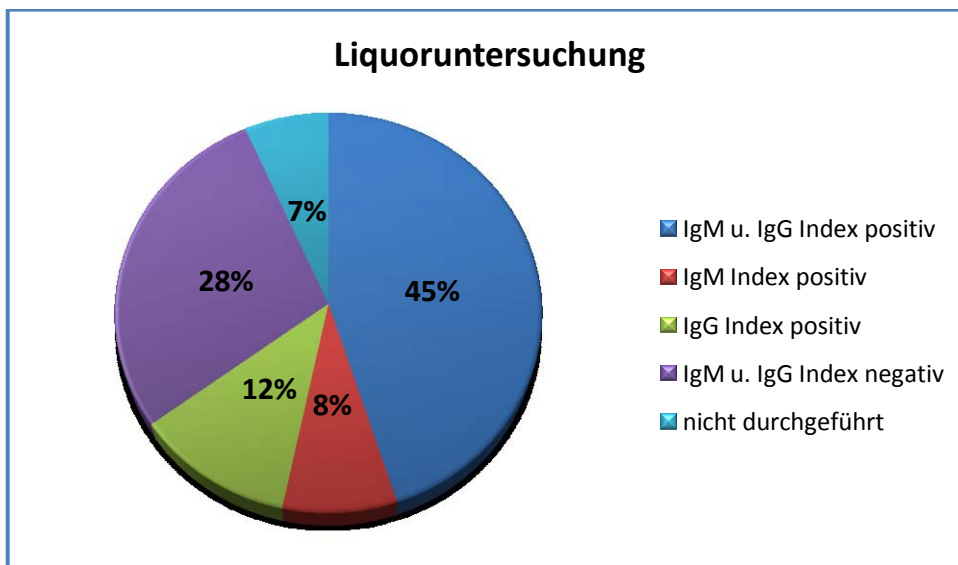


Abbildung 12 - Fazialisparese, Liquoruntersuchung

Das häufigste Begleitsymptom in dieser Gruppe waren Kopfschmerzen, von denen 18,3% betroffen waren (11/60). An zweiter Stelle standen Nackenschmerzen und ein subjektives Krankheitsgefühl (8/60; 13,3%). Ein Teil der Patienten litt unter Ohrenscherzen und Meningismus. Vereinzelt traten auch Erbrechen und Halsschmerzen auf. Eine Temperatur von über 38,5 °C war nur in einem Fall vorhanden.

Bei 24/60 (40%) Patienten ließ sich in der Anamnese ein Zeckenstich und bei 7/60 (11,7%) ein EM erheben.

3.2.1.1.2 Rezidivierende Cephalaea

Bei 13 Patienten mit NB waren rezidivierende Kopfschmerzen das Leitsymptom. Beim Großteil der Fälle (8/13; 61,5%) lag eine gesicherte NB vor. Bei weiteren vier Patienten mit positiver Borrelienserologie ließ sich eine Liquorpleozytose, jedoch keine intrathekale Antikörperbildung nachweisen (4/13; 30,8%). In einem Fall wurde die Lumbalpunktion von den Erziehungsberechtigten verweigert. Bei dieser Patientin war eine Borrelienserologie mit positiven IgM- u. IgG-Antikörpern vorhanden und anamnestisch wurde ein Zeckenstich erhoben. Somit wurde der Fall als mögliche NB (1/13; 7,7%) klassifiziert.

In der Serologie zeigten 84,6% (11/13) der Patienten sowohl IgM- als auch IgG-Antikörper im Serum. Bei den übrigen 15,4 % (2/13) waren nur IgM-Antikörper nachweisbar.

In der Untersuchung des Liquors war bei allen eine lymphomonozytäre Pleozytose vorhanden. In 4/12 Fällen (33,3 %) konnte keine intrathekale Antikörperbildung nachgewiesen werden. Bei 5/12 (41,7 %) waren beide borrelienspezifische Indices positiv. 16,7 % (2/12) zeigten eine intrathekale IgM-Synthese und bei 1/12 (8,3%) wurden intrathekal gebildete IgG-Antikörper nachgewiesen.

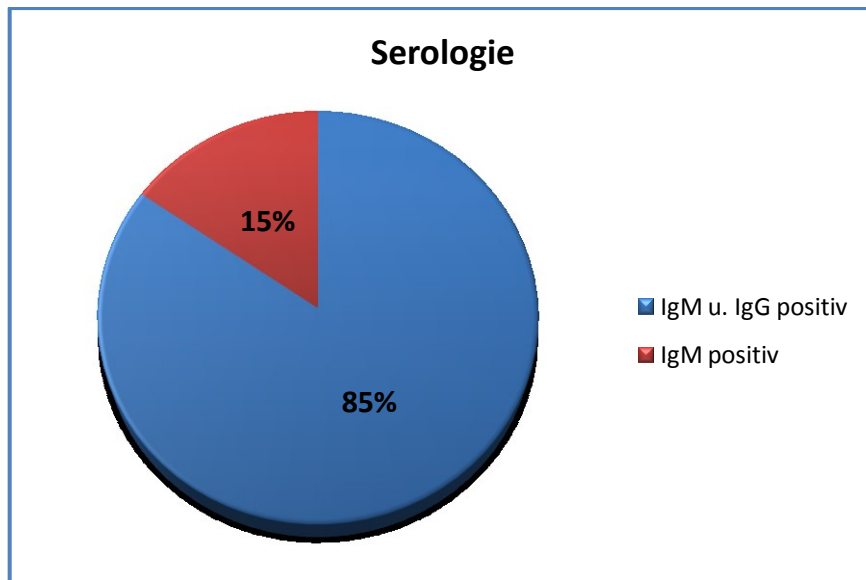


Abbildung 13 - Rezidivierende Kopfschmerzen, Serologie

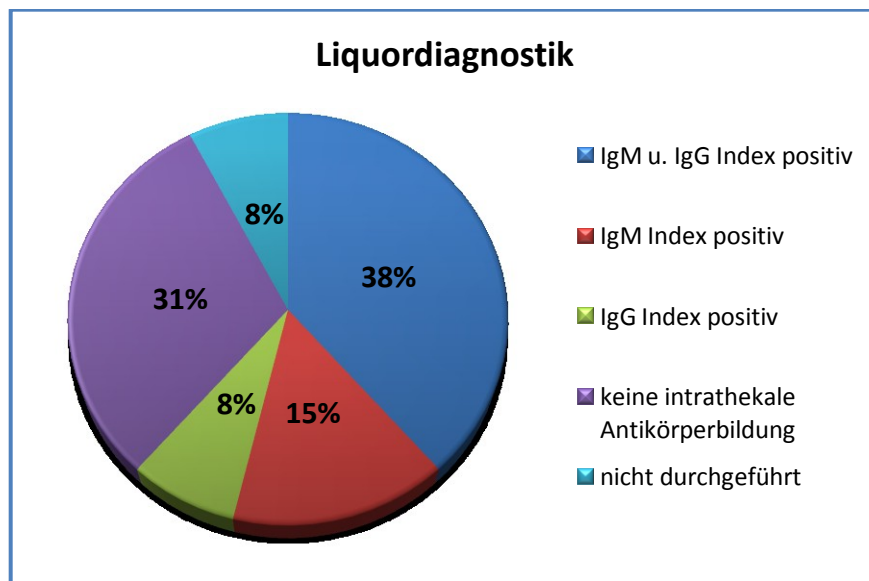


Abbildung 14 - Rezidivierende Kopfschmerzen, Liquordiagnostik

Drei der Patienten (3/13; 23,1%) klagten über ein allgemeines Krankheitsgefühl und 4/13 (30,8%) litten unter Erbrechen. Weiter traten vereinzelt Nackenschmerzen (2/13), Meningismus (1/13), Fieber (1/13) oder Gelenksbeschwerden (1/13) auf. 3/13 Patienten (23,1%) konnten sich an einen Zeckenstich erinnern und bei 2/13 (15,4%) kam es in der Vergangenheit zu einem EM.

3.2.1.1.3 Paresen anderer Hirnnerven

Sowohl bei allen Patienten mit isolierten Paresen anderer Hirnnerven, als auch bei den Patienten mit kombinierten Hirnnervenparesen, die in der Entlassungsdiagnose als NB geführt wurden, wurde eine intrathekale Antikörperbildung nachgewiesen. Bei 6/7 (85,7%) Patienten waren IgM- u. IgG-Index positiv und bei 1/7 (14,3%) war nur der IgG-Index positiv. In der Serologie zeigten 4/7 (57,1%) sowohl IgM- als auch IgG-Antikörper. Bei weiteren 2/7 (28,6%) war im Serum das IgM isoliert positiv und in einem Fall konnten keine borrelienspezifischen Antikörper im Serum nachgewiesen werden.

Der neben dem Nervus facialis am häufigsten betroffene Hirnnerv war der Nervus abducens mit 4/7 (57,1%). 2/7 Patienten (28,6%) litten unter einer Okkulomotoriusparese und bei einem Patienten (14,3%) kam es zu einer Trochlearismitbeteiligung. Neben den Hirnnervenausfällen zeigten sich in dieser Patientengruppe Erbrechen (2/7), Kopfschmerzen (2/7), Nackenschmerzen (2/7) oder Ohrenscherzen (1/7). In einem Fall gab es ein EM in der Anamnese.

3.2.1.1.4 Andere Symptome

Eine Patientin kam wegen zunehmender Schwindelsymptomatik und generell schlechten Allgemeinzustandes an die Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz. Die Patientin litt unter genereller Müdigkeit und unter Schmerzen im Nackenbereich. Anamnestisch war ein Zeckenstich zu erheben und das Mädchen hatte eine Temperatur von über 38,5°C. In der serologischen Untersuchung zeigten sich borrelienspezifische IgM-Antikörper, sodass eine Lumbalpunktion angeschlossen wurde. Dort fand sich eine lymphomonozytäre Entzündung und sowohl der IgM- als auch der IgG-Index waren positiv. Die Patientin wurde daraufhin mit einem intravenösen Cephalosporin behandelt.

3.2.2 Allgemeine Symptome bei Krankheitsbeginn

Zusätzlich zu den jeweiligen Hauptsymptomen, die zur stationären Aufnahme führten, waren bei den einzelnen Patienten noch eine Reihe anderer Symptome vorhanden. Das häufigste Begleitsymptom stellte Kopfschmerz dar. Zusätzlich zu den 13 Patienten, die wegen rezidivierender Cephalea aufgenommen worden

waren, gaben noch 15 weitere Patienten Kopfschmerzen in der Anamnese an (28/81; 34,6%).

An zweiter Stelle lagen Nackenschmerzen (13/81; 16,0%), wobei nur bei 7 dieser Patienten tatsächlich meningeale Zeichen gefunden wurden (7/81; 8,6%). Erbrechen war in 11% der Fälle (9/81) und Ohrenscherzen in 7,4% der Fälle (6/81) vorhanden. Bei 3,7 % der Patienten lag die Körpertemperatur bei über 38,5°C. Weitere seltene Symptome waren Schmerzen im Kniegelenk, Halsschmerzen, zunehmender Schwindel und eine passagere Hemiparese der linken oberen Extremität. Diese Symptome traten nur in Einzelfällen auf.

3.2.3 Anamnese von Zeckenstich und EM

Der Aufnahmezustand der betroffenen Patienten wurde gezielt nach Hinweisen auf Zeckenstiche und auf ein EM durchsucht. Dabei wurden sowohl bei Aufnahme bestehende, als auch anamnestisch erhebbare Hautrötungen berücksichtigt. Von insgesamt 81 Patienten war bei 36% (29/81) ein Zeckenstich in der Anamnese zu finden. Weitere 13% zeigten ein EM zum Zeitpunkt der Aufnahme oder gaben ebenfalls in der Anamnese eine kreisförmige Rötung an. Nur bei 3/81 Patienten konnte sowohl ein EM, als auch ein Zeckenstich erhoben werden. Mehr als die Hälfte der Kinder (45/81; 55%) zeigten weder eine EM noch einen Zeckenstich in der Anamnese.

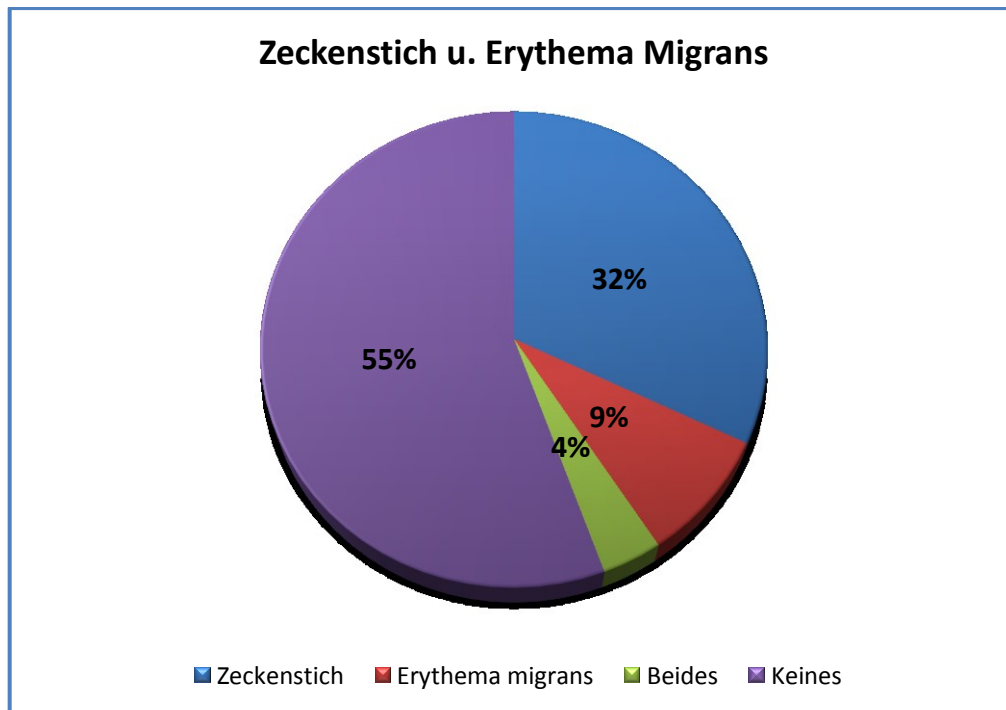


Abbildung 15 - Zeckenstich u. Erythema migrans

3.2.4 Laborwerte

Die Blutbefunde der Patienten wurden anhand einer Tabelle für die alters- und geschlechtsspezifischen Normwerte für Leukozyten und Erythrozyten, die aus den AWMF Guidelines zur Diagnostik und Therapie in der pädiatrischen Hämatologie stammt, ausgewertet. Die Patienten wurden anhand ihres Geburtsdatums und des Geschlechts in Gruppen eingeteilt und mit den jeweiligen Normwerten verglichen.

Tabelle 6 - Normwerte Blutbefunde

Altersgruppe	Erythrozyten ($10^9/l$)	Leukozyten ($10^9/l$)
Geburt	3,7 – 6,5	10 – 26
2 Wochen	3,9 – 5,9	6 – 21
2 Monate	3,1 – 4,3	5 – 15
6 Monate	3,8 – 4,9	6 – 17
1 Jahr	3,9 – 5,0	6 – 16
2 - 6 Jahre	3,9 – 5,0	6 – 17
6 - 12 Jahre	3,9 – 5,2	4,5 – 14,5
12 - 18 Jahre weiblich	4,1 – 5,1	4,5 – 13
12 - 18 Jahre männlich	4,2 – 5,6	4,5 – 13

3.2.4.1 Blutbefunde

Bis auf 2 Fälle waren bei allen Patienten die Ergebnisse einer Blutbilduntersuchung vorhanden. Dabei wurde die Erythrozytenzahl, die Anzahl der Leukozyten und wenn vorhanden, das C-reaktive Protein erhoben.

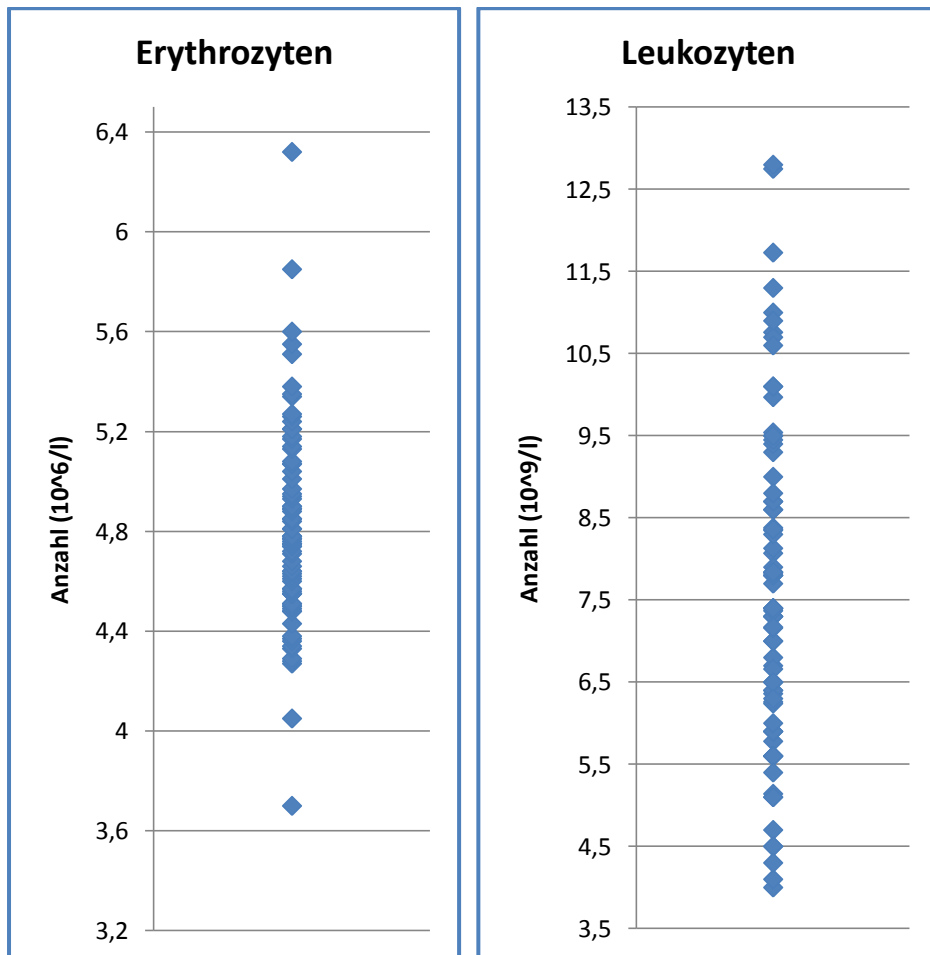


Abbildung 16 - Anzahl Erythrozyten u. Leukozyten

In 20,3 % (16/79) der Fälle zeigte sich eine leichte Erhöhung der Erythrozytenzahl und in einem Fall (1,3%) lag die Anzahl unter dem alters- und geschlechtsspezifischen Normwert. Der minimale Wert betrug $3,7 \times 10^6/l$, der maximale bei $6,32 \times 10^6/l$ und der Mittelwert bei $4,81 \pm 0,4 \times 10^6/l$.

Die Zahl der Leukozyten war bei allen Patienten weitgehend im Normbereich. Keiner der 79 Patienten, bei denen die Blutbefunde vorhanden waren, hatte eine Erhöhung der Leukozyten. In 13/79 (17,7%) Fällen zeigte sich eine leichte Erniedrigung der Leukozytenzahl unter den alters- und geschlechtsspezifischen

Wert ohne klinische Relevanz. Das Minimum lag bei $4 \times 10^9/l$ und das Maximum bei $12,8 \times 10^9/l$. Der Durchschnittswert lag bei $7,6 \pm 1,9 \times 10^9/l$.

Auch das C-reaktive Protein, als Hinweise auf eine akute Entzündungsreaktion, lag nur bei 8/79 (10,1 %) Patienten über dem Grenzwert von 5 mg/l. Bei 4/79 (5,1 %) der Patienten lag der Wert über 10 mg/l.

3.2.4.2 Borrelienserologie

Bei nahezu allen Patienten (79/81) wurden im Serum die borrelienspezifischen IgM- und IgG-Antikörper bestimmt. In einem Fall war nur der IgM-Titer zu erheben und in einem weiteren Fall war der Befund der Serum-Antikörperbestimmung nicht verfügbar.

In 5/81 (6,2%) Fällen konnte keine spezifische Antikörperproduktion im Serum festgestellt werden. Diese Patienten wurden aufgrund einer bestehenden FP jedoch lumbal punktiert und es konnte in 3 Fällen eine intrathekale Antikörperproduktion von IgM, IgG oder beiden nachgewiesen werden. Einer dieser Patienten litt vor Auftreten der FP an Ohrenschmerzen und einer einseitig bestehenden Gesichtsschwellung und wurde am Tag der Aufnahme lumbalpunktiert. Bei einem weiteren Patienten gab es zusätzlich zur FP Hinweise auf eine Trochlearismitbeteiligung und im dritten Fall war die FP das einzige Symptom. In einem weiteren Fall wurde ein Patient mit FP punktiert und anschließend mit Glucocorticoiden behandelt, weil auf Grund von negativen Antikörperindices der Verdacht auf eine idiopathische Genese bestand. Im kulturellen Ansatz zeigte sich jedoch ein Wachstum von Borrelien und der Patient wurde auswärtig mit der Diagnose NB weiterbehandelt. Im letzten Fall konnte bei Vorliegen einer FP Borrelien-DNA im Liquor nachgewiesen werden.

6,2% (5/81) der Patienten zeigten im Serum nur positive spezifische IgG-Antikörper und wurden ebenfalls aufgrund der Symptomatik FP lumbal punktiert. 2 der Patienten zeigten eine typische Liquorpleozytose und bei 3 konnte eine intrathekale Produktion von spezifischen IgG- und IgM-Antikörpern nachgewiesen werden.

Tabelle 7 - Borrelien IgM u. IgG im Serum

Borrelien IgM Serum	Anzahl	Borrelien IgG Serum	Anzahl
positiv	68	positiv	45
grenzwertig	2	grenzwertig	2
negativ	10	negativ	32
nicht durchgeführt	1	nicht durchgeführt	2

Tabelle 8 - Kombination Borrelien IgM u. IgG im Serum

Borrelien IgM u. IgG Serum	Anzahl	Anmerkung
IgM u. IgG positiv	42	(2/42 IgG, 1/42 IgM grenzwertig)
IgM isoliert positiv	27	(1/27 IgM grenzwertig)
IgG isoliert positiv	5	
IgM u. IgG negativ	5	
nicht durchgeführt	2	

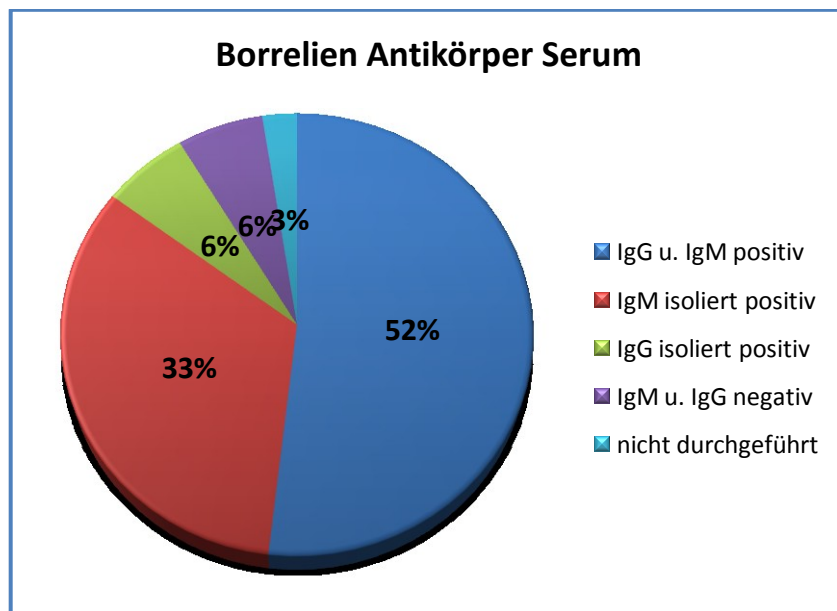


Abbildung 17 - Borrelien Antikörper im Serum

Neben der serologischen Diagnostik wurde mittels lumbaler Punktion eine Liquorprobe gewonnen und beim Großteil der Patienten (75/81; 92,6%) wurden die Serum/Liquor-Indices für borrelienspezifisches IgM u. IgG bestimmt.

In den 6 Fällen, in welchen keine Indexberechnung durchgeführt wurde, wurde bei 2 Patienten von den Erziehungsberechtigten die Lumbalpunktion verweigert. In weiteren 2 Fällen konnte das Ergebnis der Indexberechnung nicht eruiert werden

und die Diagnose stützte sich auf eine Liquorpleozytose. In einem Fall lag ein positives Kulturergebnis aus dem Liquor vor und bei einem Patienten konnten borrelienspezifische Antikörper im Liquor gefunden werden, es wurden jedoch keine Indices berechnet.

Tabelle 9 - IgM u. IgG Indices

IgM Serum/Liquor Index	Anzahl	IgG Serum/Liquor Index	Anzahl
positiv	47	positiv	47
negativ	28	negativ	28
nicht durchgeführt	6	nicht durchgeführt	6

Tabelle 10 - Kombination IgM u. IgG Index

IgM u. IgG Serum/Liquor Indices	Anzahl
IgM u. IgG positiv	39
IgM isoliert positiv	8
IgG isoliert positiv	8
IgM u. IgG Index negativ	20
nicht durchgeführt	6

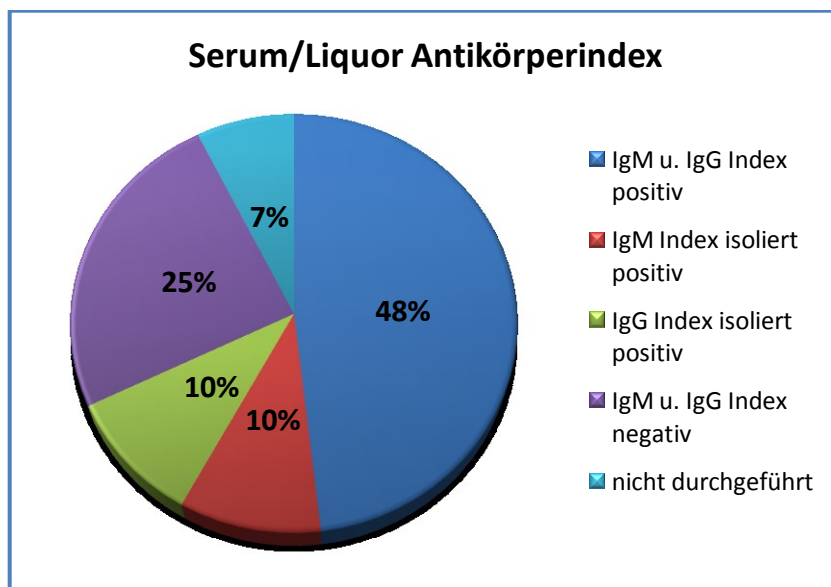


Abbildung 18 - Serum / Liquor Antikörperindex

3.2.4.3 Allgemeine Serologie

Zusätzlich zu den borrelienspezifischen Antikörpern wurden bei einem Teil der Patienten Antikörper zum Nachweis bzw. Ausschluss von Infektionen anderer Genese bestimmt.

3.2.4.3.1 Herpes Simplex Virus

Eine HSV KBR Bestimmung wurde bei 70/81 Patienten durchgeführt, wobei diese nur in einem Fall positiv ausfiel. Bei 10/81 Patienten wurde das Serum auf IgM- u. IgG-Antikörper gegen HSV untersucht. In einem Fall waren beide positiv und damit bestand der Verdacht auf eine akute Infektion. Bei weiteren 3 Patienten zeigte sich eine isolierte IgG-Erhöhung und in den übrigen Fällen konnten keine Antikörper nachgewiesen werden.

Die Patientin mit nachgewiesenen HSV-Antikörpern (KBR, IgM u. IgG) zeigte im Serum zusätzlich Antikörper gegen das VZV. Bei der weiteren Diagnostik wurden im Liquor ebenfalls die Antikörper gegen die erwähnten Erreger bestimmt und konnten dort nicht nachgewiesen werden. Eine PCR-Untersuchung nach HSV-DNA im Liquor zeigte ein negatives Ergebnis.

3.2.4.3.2 Varizella Zoster Virus

Die KBR-Bestimmung für das VZV wurde bei 70/81 Patienten durchgeführt. In drei Fällen war diese positiv, wobei in 2 dieser Fälle eine Bestimmung von VZV-spezifischem IgG und IgM angeschlossen wurde, die ebenfalls positiv waren. In beiden Fällen war im Liquor keine Antikörpersynthese nachzuweisen und aus diesem Grund wurde eine virale ZNS-Infektion ausgeschlossen.

Insgesamt wurde bei 5/81 Patienten der IgM-Spiegel im Serum bestimmt und bei 3/81 Patienten sowohl IgM als auch IgG. Außer bei den bereits erwähnten Fällen waren alle weiteren Tests negativ.

3.2.4.3.3 Epstein Barr Virus

Bei 77/81 Patienten wurden IgM-Antikörper im Serum bestimmt. Davon war der Befund bei 2 Patienten grenzwertig und bei einem Patient eindeutig positiv. Die beiden Patienten mit grenzwertig erhöhtem Spiegel zeigten eine intrathekale

borrelienspezifische Antikörpersynthese und wurden deshalb als gesicherte NB klassifiziert. Der Patient mit serologisch positivem EBV-IgM hatte klinisch eine FP und wurde aufgrund einer bestehenden Liquorpleozytose mit Ceftriaxon behandelt.

3.2.4.3.4 Fröhsummer Meningo-Encephalitis

Um Aufschluss über den aktuellen Impfstatus zu gewinnen, wurde bei 44/81 Patienten (54,3%) das FSME spezifische IgG bestimmt. Bei keinem der Patienten fanden sich anamnestische Hinweise auf eine durchgemachte FSME-Infektion. Von den 44 getesteten Patienten konnte nur bei 2 (4,5%) keine Antikörper nachgewiesen werden. In einem weiteren Fall war der IgG-Titer grenzwertig und im Großteil der Fälle (41/44; 93,2%) konnten IgG-Antikörper nachgewiesen werden. Anamnestisch wurde der Impfstatus nicht erhoben. Die vorliegenden Befunde weisen jedoch auf eine äußerst hohe Impfrate im untersuchten Kollektiv hin.

3.2.4.4 Allgemeine Liquordiagnostik

Es wurde bei insgesamt 79/81 Patienten eine Liquorentnahme mittels lumbaler Punktion durchgeführt. Beim Großteil der Untersuchungen lag die Anzahl von Leukozyten und Erythrozyten bzw. die Konzentration von Proteinen und Glucose im Liquor vor. In einem Fall fehlten sämtliche Befunde, in einem Fall waren nur Glucose- und Proteinkonzentration vorhanden und in einem weiteren konnte die Anzahl der Erythrozyten nicht erhoben werden.

Die Spanne der Anzahl der Leukozyten lag zwischen 0 und 1040 pro mm^3 . Der Medianwert beträgt $93/\text{mm}^3$ (1. Quartile: $45/\text{mm}^3$; 3. Quartile: $213/\text{mm}^3$) Leukozyten. Da auch einige stark blutig kontaminierte Liquorproben untersucht wurden, lag der Höchstwert der Erythrozyten bei $20000/\text{mm}^3$. Der Medianwert betrug jedoch nur 1 Erythrozyt / mm^3 (1. Quartile: $0/\text{mm}^3$; 3. Quartile: $4,25/\text{mm}^3$). In der unten angeführten Grafik wurde aus Gründen der Darstellbarkeit ein Cut-Off-Wert von $1000 \text{ Erythrozyten}/\text{mm}^3$ eingeführt. Zwei Proben, die oberhalb des Cut-Off Werts liegen, wurden deshalb nicht berücksichtigt.

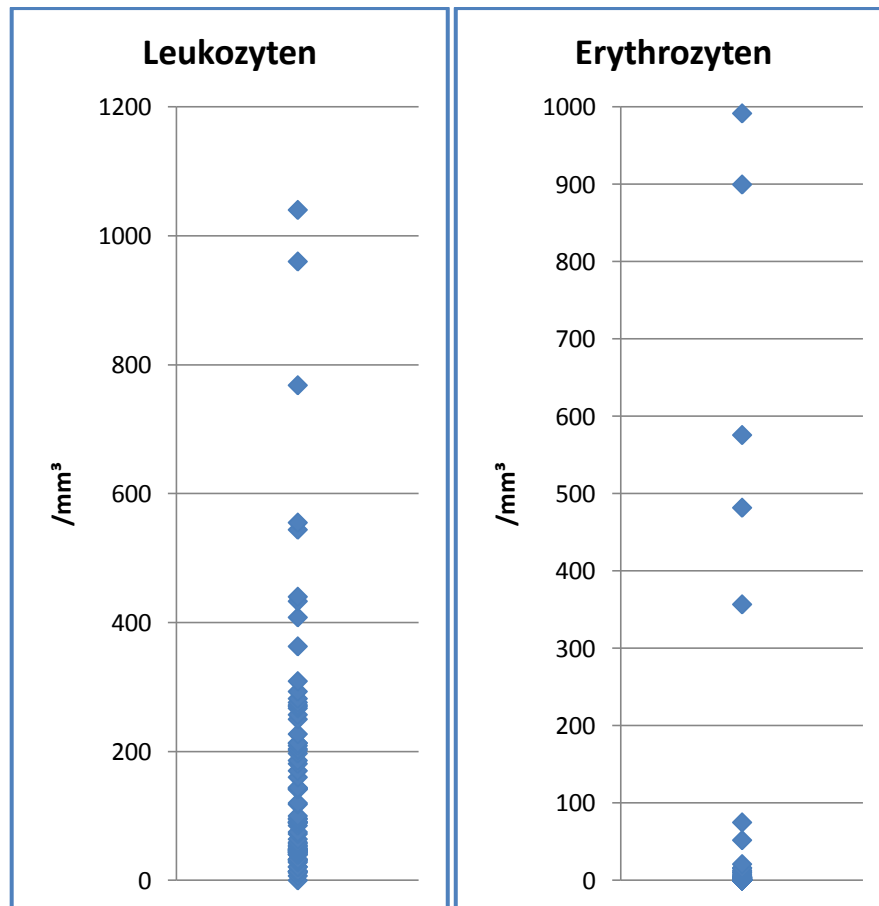


Abbildung 19 - Leukozyten u. Erythrozyten im Liquor

Die Glucosespiegel im Liquor reichten von 30 bis 84 mg/dl. Im Durchschnitt lag der Spiegel bei 56,5 mg/dl. Da die Glucosewerte im Serum nicht erhoben wurden, lassen sich nur bedingte Aussagen über die Erhöhung bzw. Erniedrigung des Liquorspiegels treffen.

Der Proteinspiegel lag zwischen 6 und 422 mg/dl, mit einem Medianwert von 41 mg/dl (1. Quartile: 26 mg/dl; 3. Quartile: 61 mg/dl). Anhand des Gesamteiweißwertes lassen sich, im Gegensatz zum Serum/Liquor-Albuminquotient, keine Aussagen über die Ätiologie der Proteinerhöhung treffen. Es zeigte sich jedoch, dass insgesamt 34/78 (43,6%) Patienten einen Gesamt-Proteinspiegel von über $45 \pm 9,7$ mg/dl im Liquor hatten. Die Bestimmung des Albuminquotienten wird am Hygieneinstitut der Medizinischen Universität Graz nicht standardmäßig durchgeführt.

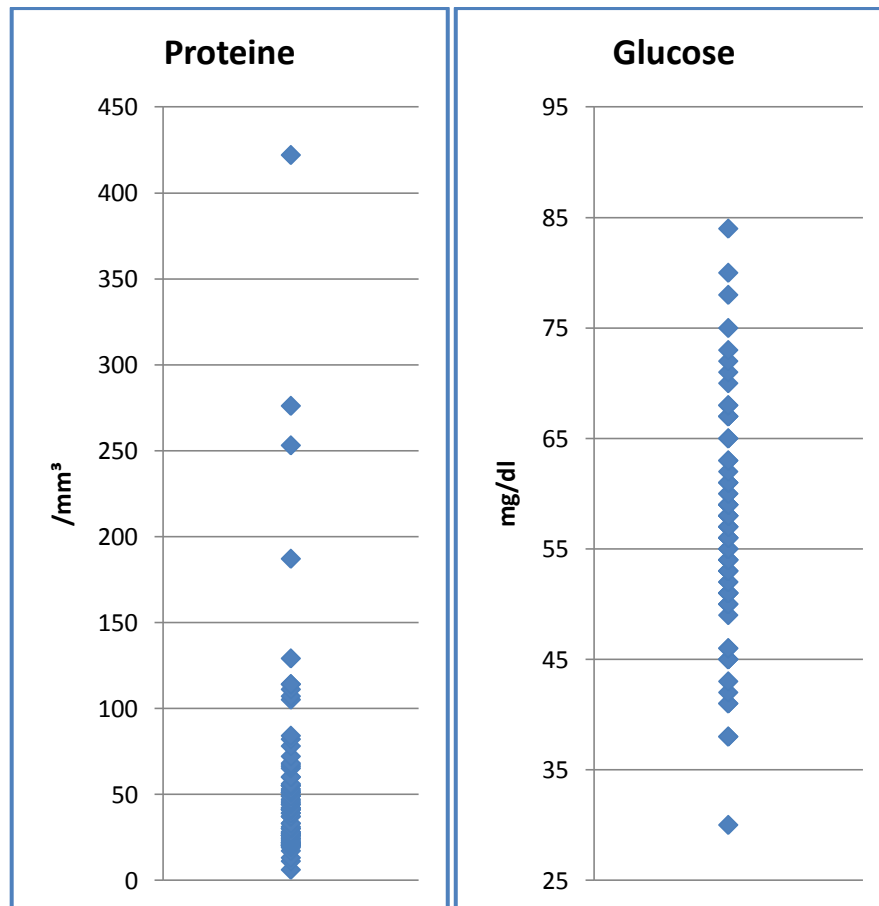


Abbildung 20 - Proteine u. Glucose im Liquor

3.2.4.5 Erregernachweis im Liquor

Bei einem Teil der Patienten wurden außer den borrelienspezifischen Antikörperindices auch die Antikörper gegen FSME, VZV und HSV im Liquor bestimmt. Bei keinem der Patienten wurden IgM-Antikörper gegen einen der drei genannten Erreger - als Hinweis auf eine akute ZNS-Infektion - im Liquor nachgewiesen. Aufgrund der fehlenden Serum/Liquor-Antikörperindexbestimmung war bei positivem IgG im Liquor eine Differenzierung zwischen intrathekalen Antikörperproduktion und bestehender Schrankenstörung im Rahmen der NB nicht möglich.

3.2.4.5.1 Fröhsummer Meningo-Encephalitis

48,1 % des Kollektivs wurden auf FSME spezifische IgG-Antikörper im Liquor untersucht. Knapp über die Hälfte (59%) der Patienten zeigte keine spezifischen Antikörper. In 13/39 Liquorproben war der Nachweis eindeutig positiv und in 3 weiteren zeigte sich eine grenzwertige Erhöhung.

3.2.4.5.2 Varizella Zoster Virus

Bei 68/81 Patienten wurde mittels VZV spezifischer IgG- u. IgM-Antikörper Bestimmung im Liquor eine VZV-Infektion ausgeschlossen. Alle 68 Patienten hatten keine intrathekalen IgM-Antikörper. Bei 10/68 Patienten war der IgG-Titer eindeutig positiv und bei weiteren 4/68 konnte eine grenzwertige Erhöhung nachgewiesen werden.

3.2.4.5.3 Herpes Simplex Virus

Ebenfalls bei 68/81 Patienten wurden im Liquor die HSV spezifischen IgM- u. IgG-Antikörper bestimmt. Bei keinem der Patienten wurden IgM-Antikörper nachgewiesen. In 11/68 (16,2%) Fällen waren IgG-Antikörper im Liquor grenzwertig erhöht bzw. eindeutig positiv.

3.2.5 Radiologie

Zusätzlich zur Labordiagnostik wurden bei 21/81 Patienten das Gehirn mittels bildgebender Verfahren zum Ausschluss einer anderen neurologischen Erkrankung untersucht. Bei 15/81 Patienten wurde eine MRT, bei weiteren 2 eine CT und in 4 Fällen sowohl eine CT als auch eine MRT durchgeführt.

In 4/21 Fällen fanden sich unspezifische Veränderungen und in weiteren 4/21 Fällen zeigten sich diskrete Veränderungen, die mit einer entzündlichen Genese vereinbar waren. Bei zwei der Patienten zeigte sich ein Kontrastmittel-enhancement im Bereich des betroffenen Hirnnervs und bei weiteren zwei zeigten sich diffuse Veränderungen in der weißen Substanz.

3.2.6 Therapie

Beinahe alle Patienten (79/81; 97,5%) wurden mit Ceftriaxon 14 bis 21 Tage lang behandelt. In einem Fall wurde aufgrund eines negativen borrelienspezifischen Serum/Liquor-Index und eines untypischen Liquorbefundes zunächst eine idiopathische FP diagnostiziert und der Patient aus der stationären Pflege entlassen. Zwei Wochen später zeigte sich im Kulturansatz ein Wachstum von Borrelien und der Patient wurde auswärtig weiterbehandelt. Im zweiten Fall lehnten die Erziehungsberechtigten sowohl die Lumbalpunktion als auch die Therapie einer möglichen NB ab.

Insgesamt wurden 9/79 Patienten (11,4%) zusätzlich mit einem weiteren Antibiotikum behandelt. 2 Patienten wurden vor der stationären Aufnahme vom Hausarzt mit Penicillin V therapiert. Bei den übrigen 7 Patienten wurde die Therapie mit Ceftriaxon wegen des Verdachts der Unverträglichkeit auf eine andere Substanzgruppe umgestellt. 2 Patienten erhielten anschließend Doxycyclin, 2 erhielten Amoxicillin und weitere 3 wurden mit Penicillin V behandelt.

Ein Patient wurde anfänglich mit dem Verdacht auf eine idiopathische FP mit einer Kortison-Monotherapie behandelt, bevor in einer erneuten Antikörper-Indexbestimmung eine NB diagnostiziert und die Therapie auf Ceftriaxon gewechselt wurde. In zwei Fällen wurde zusätzlich mit Aciclovir behandelt.

Symptomatisch wurden die meisten Patienten mit FP mit einem Uhrglasverband und mit Retinol Augensalbe therapiert. Analgetisch wurde bei Bedarf mit Paracetamol, Ibuprofen, Mefenaminsäure, Metamizol und in einem Fall mit Tramadol behandelt. Bei Patienten mit Erbrechen wurde zum Teil Sucralfat bzw. Omeprazol verordnet.

3.2.7 Outcome

In den Arztbriefen bei Entlassung wurde nach Angaben über eine Besserung der Symptomatik gesucht. Beim überwiegenden Teil der Kinder (78%) konnte eine deutliche Besserung des Leitsymptoms erzielt werden. Von den übrigen Fällen war nur bei 4,5 % (3/66) der Patienten keine Besserung der initialen Symptomatik gegeben und die FP bestand noch beim Verlassen des Krankenhauses. Eine Patientin wurde insgesamt über einen Zeitraum von fünf Wochen mit Ceftriaxon

behandelt. In 18,5 % der Fälle (15/81) konnte das Outcome aus den Abschlussberichten nicht ermittelt werden.

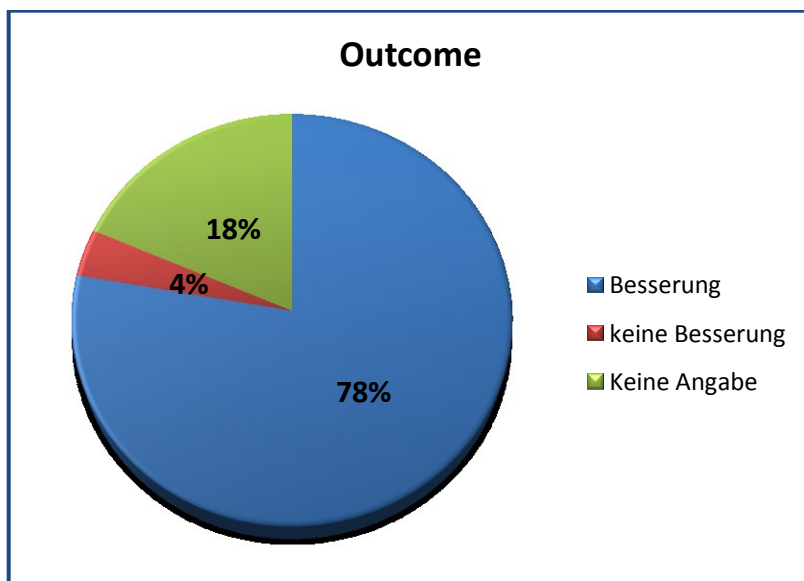


Abbildung 21 - Outcome

4. Diskussion

In Zusammenschau mit anderen Studien aus Endemiegebieten von *B. burgdorferi* zeigt sich, dass die NB im Kindesalter eine häufige Entität darstellt. Das von uns am häufigsten beobachtete klinische Bild bestand aus einer peripheren FP mit Begleitsymptomen einer milden Meningitis. Chronische Kopfschmerzen als Ausdruck alleiniger meningealer Symptome stellten die zweithäufigste Manifestationsform dar. Vereinzelt traten auch Paresen anderer Hirnnerven auf, die sich teils isoliert und teils in Kombination mit einer FP zeigten.

4.1 Epidemiologie

Die Steiermark gilt als Endemiegebiet für *B. burgdorferi*. Die von uns beobachtete Inzidenz von 6,7/100.000 Einwohner stimmt mit berichteten Erkrankungshäufigkeiten anderer mitteleuropäischer Länder überein. So betrug die Inzidenz einer niedersächsischen Studie 5,8/100.000 und in einer nationalen Studie aus Norwegen 8/100.000. (10, 11) Im Vergleich dazu berichten Oymar et. al. von einer deutlich höheren Inzidenz von 21/100.000 in einer Küstenregion im Südwesten Norwegens. (11) Obwohl die Studien durch unterschiedliche diagnostische Kriterien nicht uneingeschränkt vergleichbar sind, geht aus allen die Bedeutung der NB im Kindesalter hervor.

Im Zeitraum von 2000 bis 2003 zeigte sich bei unseren Daten ein leichter Anstieg der Erkrankungsfälle, der jedoch aufgrund der geringen Fallzahlen statistisch nicht signifikant war (p-Wert: 0,082). In anderen Studien wurde ein genereller Anstieg der Inzidenz der Borreliose berichtet. (11) Inwiefern diese Zunahme der Inzidenz auf einer besseren Diagnostik der Erkrankung oder auf einem tatsächlichen Anstieg der Erkrankungshäufigkeit in Folge von verschiedenen Einflussfaktoren wie klimatischen Veränderungen bzw. Freizeitverhalten basiert, wurde nicht untersucht.

Der von uns beobachtete Gipfel in der Altersverteilung zwischen 6 und 9 Jahren - 59% der Patienten waren in diesem Alter - zeigte sich auch in anderen Studien, die die Altersverteilung der NB beschrieben. (10, 11, 35) Dabei betrug die spezifische Inzidenz dieser Altersgruppe bis zu 52/100.000. (11) Der Gipfel im Grundschulalter kann - wie auch von anderen Autoren diskutiert - durch die

Freizeitaktivitäten dieser Altersgruppe begründet werden. Der vermehrte Aufenthalt im Freien und in Waldgebieten führt zu einer erhöhten Exposition gegenüber infizierten Zecken, wodurch die Erkrankungswahrscheinlichkeit zunimmt.

Die tendenzielle Knabenwendigkeit in der Geschlechtsverteilung deckt sich ebenfalls mit anderen Studien. (10, 35) Als Erklärung für die geschlechtsspezifischen Unterschiede erscheint auch hier ein unterschiedliches Freizeitverhalten am wahrscheinlichsten.

In der saisonalen Verteilung zeigte sich in unserer Datenerhebung ein deutlicher Gipfel mit einem maximalen Anstieg der Fallzahlen im Juni und Juli. In den in Niedersachsen und Norwegen durchgeführten Studien wurde ein ähnliches saisonales Verteilungsmuster festgestellt, wobei das Punktum Maximum im August lag. (10, 11) Es lässt sich spekulieren, dass der jahreszeitlich frühere Erkrankungsgipfel in der Steiermark durch die geographische Breite, die niedrigere Höhenlage und die Lage der Steiermark südlich des Alpenhauptkammes bedingt ist. In einer polnischen Studie wurde die saisonale Verteilung der Zeckenpopulation als zweigipfelig Verlauf mit dem ersten Höhepunkt im Juni und einem kleineren Gipfel im September beschrieben. (36) Ein erneuter Anstieg der NB fehlt sowohl in unseren Daten als auch in der niedersächsischen und norwegischen Studie. In den letzteren wurden von Jänner bis März keine Erkrankungsfälle nachgewiesen. (10, 11) Wir beobachteten dagegen im Zeitraum von Jänner bis März zwei Kinder mit NB. Bei einem Patienten lag eine FP und beim anderen eine rezidivierende Cephalaea vor. In beiden Fällen waren im Liquor eine Pleozytose und intrathekal gebildete borrelienspezifische Antikörper vorhanden, sodass sie als gesicherte NB klassifiziert wurden.

Obwohl wir keine definitiven Daten über die Inzidenz im städtischen und im ruralen Bereich berechnen konnten, zeigte sich tendenziell ein leichter Überhang der Erkrankungsfälle von Kindern aus dem ländlichen Raum. Diese Verteilung ist durch eine erhöhte Exposition gegenüber Zecken im ländlichen Bereich erklärbar. Einerseits kommen in bewaldeten Gebieten innerhalb von Städten Zecken deutlich

seltener vor als in Waldgebieten des ländlichen Bereichs (36), andererseits sind Waldgebiete in Städten naturgemäß seltener vorhanden.

4.2 Klinik

Die NB im Kindesalter zeigt im Gegensatz zum Erwachsenenalter eine deutlich unterschiedliche Symptomatik. Die bei Erwachsenen häufig beobachtete schmerzhaft Radikulitis tritt bei Kindern sehr selten auf.

In Übereinstimmung mit anderen Studien (10, 11) zeigte der Großteil der Patienten (83%) im Einzugsgebiet der Univ.-Kinderklinik Graz eine Hirnnervenparese, wobei die Lähmung des Nervus facialis eindeutig im Vordergrund stand und Lähmungen anderer Hirnnerven äußerst selten auftraten. Bei den übrigen Kindern fanden sich Symptome einer milden Meningitis, wobei als Leitsymptom vor allem rezidivierende Kopfschmerzen bestanden.

Im direkten Vergleich der einzelnen klinischen Gruppen (FP, Parese anderer Hirnnerven, rezidivierende Cephalaea) konnten wir keine signifikanten Unterschiede im Bezug auf das Patientenalter, die saisonale Verteilung und die aufgetretenen Begleitsymptome feststellen.

Der Vergleich der Patienten mit FP und der Patienten mit rezidivierenden Kopfschmerzen zeigte bezüglich der borrelienspezifischen Antikörperindices annähernd gleich häufig einen positiven Befund (FP: IgM/IgG: 53%/57% vs. Cephalaea: IgM/IgG: 58%/50%). In der Gruppe der Patienten mit einer Parese von anderen Hirnnerven lagen die borrelienspezifischen Antikörperindices deutlich höher (IgM/IgG: 86%/100%) und alle sieben Patienten wiesen einen positiven IgG-Antikörperindex auf. Tveitnes et al. stellten fest, dass sowohl das klinische Bild als auch die Zeit vom Symptombeginn bis zur Hospitalisierung das Ergebnis der Antikörperbestimmung beeinflussten. (37)

Bei den Patienten mit rezidivierenden Kopfschmerzen waren die borrelienspezifischen IgM-Antikörper im Serum zu 100 % positiv, während Patienten mit FP nur in 82 % der Fälle spezifische IgM-Antikörper gegen Borrelien aufwiesen. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass Kinder mit chronischer Cephalaea nur bei serologischem Verdacht einer NB lumbalpunktiert wurden.

Der Anteil der Patienten, bei dem in der Anamnese ein Zeckenstich bzw. ein EM erhoben werden konnte, ist mit 36% bzw. 13% deutlich kleiner als in anderen vergleichbaren europäischen Studien. Diese geringen Anteile, insbesondere des EM, sind jedoch auf das retrospektive Studiendesign zurückzuführen, wodurch diese beiden Merkmale nur erfasst werden konnten, wenn sie in den Entlassungsbriefen dokumentiert waren. Im Gegensatz zu anderen Studien zeigte sich in der Patientengruppe mit Hirnnervenparesen im Vergleich mit den übrigen Patienten kein häufigeres Auftreten eines EM.

Die am häufigsten beobachteten Begleitsymptome in unseren Daten deckten sich weitgehend mit internationalen Studien. Beinahe die Hälfte der Patienten litt unter Kopfschmerzen und jeweils ein Zehntel der Kinder hatte Nackenschmerzen und Übelkeit. Diese Symptome sind als Ausdruck der meningealen Reizung zu sehen. Ähnlich zur Literatur wurde bei 13% der Kinder in der Anamnese auch ein generelles Krankheitsgefühl festgestellt, das sich meist in Form von Müdigkeit bzw. Appetitlosigkeit äußerte. (10) Fieber wurde im Gegensatz zu anderen Studien nur äußerst selten (3% der Fälle) beobachtet. (10) Einschränkend muss festgehalten werden, dass in unserem Studiendesign nur Kinder mit einer Körpertemperatur von über 38,5°C berücksichtigt wurden, während in den meisten anderen Studien bereits eine Temperatur von 38°C als Fieber gewertet wurde.

Auch bei den Entzündungsparametern im Serum sind unserer Ergebnisse im Einklang mit internationalen Studien. (10) Das C-reaktive Protein war nur in 5% der Fälle mäßig erhöht und bei keinem der Patienten zeigte sich eine Leukozytose im Blut. Im Liquor bestand analog zur Definition der NB, bei allen Patienten, bei denen der Liquorbefund verfügbar war, eine Pleozytose. Auch die Erhöhung des Proteinspiegels im Liquor, die bei annähernd der Hälfte der Patienten nachgewiesen werden konnte, deckt sich mit Ergebnissen anderer Studien. (10) Inwiefern es sich dabei um die Folgen einer Schrankenstörung handelt, lässt sich nicht feststellen, weil kein Serum/Liquor-Albuminquotient bestimmt wurde. Auch eine Erniedrigung der Glucose im Liquor (definitionsgemäß < 50% des Serumwerts) war nicht in absoluten Zahlen bestimmbar, da der Serumwert zum Zeitpunkt der Liquorpunktion retrospektiv nicht ermittelt werden konnte. Ausgehend von einem unteren Normalwert der Serumglucose von 55 mg%, war kein Glucosewert im Liquor unter 27,5 mg% gelegen.

Insgesamt wiesen in unserer Datenübersicht 73 % aller Kinder mit NB, bei denen borrelienspezifische Antikörperindizes bestimmt worden waren, ein positives Ergebnis auf. Dies entspricht den Ergebnissen anderer Studien mit positiver intrathekaler Antiköpersynthese zwischen 71 % und 75 %. (10, 21, 38) Die fehlende Nachweisbarkeit einer intrathekalen Antiköpersynthese schließt somit eine bestehende NB nicht aus.

Weiter konnten bei fünf Patienten keine borrelienspezifischen Antikörper im Serum festgestellt werden. Die anschließende Liquorpunktion erbrachte jedoch den Nachweis einer gesicherten NB. Dies bedeutet, dass sich auch durch eine negative Borrelienserologie eine NB nicht definitiv ausschließen lässt.

Bei 27% der Patienten wurde zum Ausschluss anderer Differentialdiagnosen eine bildgebende Diagnostik des Gehirns durchgeführt. Es zeigten sich bei unseren Patienten mit NB keine signifikanten Veränderungen als Hinweis auf ein entzündliches Geschehen. Daher sind radiologische Untersuchungen nur bei begründetem Verdacht auf eine nichtinfektiöse Genese der neurologischen Symptomatik empfehlenswert. (39)

Die Therapie des Großteils der Patienten erfolgte mit Ceftriaxon 50-100 mg/kg einmal täglich i.v. in einer Dosierung im oberen Grenzbereich. (29) Bei nahezu allen Patienten (95,5%), bei denen das Outcome retrospektiv ermittelt werden konnte, wurde eine Besserung der Symptomatik festgestellt. Es fiel auf, dass sich bei 9% der Kinder, die mit Ceftriaxon therapiert wurden, eine Unverträglichkeitsreaktion in Form eines Exanthems entwickelte. Bei allen Kindern, bei denen zu einem anderen Antibiotikum gewechselt werden musste, zeigte sich eine Besserung der Symptome. Auch andere Studien beschreiben ein ähnlich gutes Ansprechen auf eine antibiotische Therapie der NB. (11) Das überwiegend positive Outcome unterstreicht die gute Prognose der NB im Kindesalter.

Tabelle 11 - Vergleich mit internationalen Studien

Autor	Zeitraum	Region	Anzahl	Inzidenz	Studiendesign
Stütz	2000-2006	Steiermark	81	6,7 / 100.000 u. 18	retrospektiv
Oymar	1996-2006	Norwegen	143	21 / 100.000 u. 14	prospektiv
Christen	1986-1989	Niedersachsen	169	5,8 / 100.000 u. 13	prospektiv

Autor	Definition der NB	Hirnnervenparesen	Abakt. Meningitis
Stütz	entspr. Klinik pos. Borrelienserologie Liquorpleozytose	FP: 74% Andere HNP: 8,6%	Rez. Cephalaea: 16%
Oymar	entspr. Klinik IgM od. IgG Antikörper im Liquor od. im Serum	HNP: 72%	Abakt. Meningitis: 28%
Christen	entspr. Klinik Nachweis von spezifischem IgM od. IgG im Liquor	FP: 55%	Abakt. Meningitis: 27%

Autor	Sonstige Manifestationen	Serum pos. IgM u. IgG	Serum pos. IgM	Serum pos. IgG	Serum neg. IgM u. IgG
Stütz	Sonstige: 1,4%	53,2%,	34,2%	6,3%	6,3%
Oymar		IgM od. IgG pos.: 94,3%			5,7%
Christen	Bannwarth-Synd.: 3,6% Sonstige: 14,4%	22,6%	66,1%	1,2%	10,1%

Autor	Liquor pos. IgM u. IgG	Liquor IgM pos.	Liquor IgG pos.	Liquor neg. IgM u. IgG	Mediane Leukozyten i. Liquor
Stütz	AI 52%	AI 10,6%	AI 10,6%	AI 26,8%	93/mm ³
Oymar	AI IgM od. IgG 65%			AI 35%	155/mm ³
Christen	AK 5,4%	AK 93,4%	AK 0%	AK 1,2%	Abakt. Meningitis: 258/mm ³ FP: 128/mm ³

FP: Fazialisparese, HNP: Hirnnervenparese, AI: Antikörperindex, AK: Antikörper

Durch das retrospektive Studiendesign unterliegen die Ergebnisse gewissen Einschränkungen. Bei der Analyse der Patienten wurde nur auf die Fallberichte zurückgegriffen und das Vorliegen von fehler- bzw. lückenhaften Angaben ist somit nicht ausgeschlossen.

In der Studie wurden nur Patienten berücksichtigt, die stationär an der Klinik behandelt worden waren. Inwiefern Patienten auch ambulant von Hausärzten betreut und somit in der Studie nicht miterfasst wurden, lässt sich nicht definitiv bestimmen. Das übliche Vorgehen bei Kindern mit erworbener FP bzw. rezidivierenden Kopfschmerzen beinhaltet jedoch die Vorstellung an der Ambulanz der Univ.-Kinderklinik mit anschließender stationärer Aufnahme.

Durch die angewandten Diagnosekriterien wurde die Möglichkeit einer Überdiagnostizierung der Erkrankung weitestgehend minimiert. Zwei Patienten wurden aufgrund von fehlenden Liquorbefunden nur als mögliche NB klassifiziert. Diese Patienten wären bei der Anwendung der amerikanischen Diagnosekriterien von 1996 mit geforderter Klinik sowie spezifischem Antikörpernachweis in Serum oder Liquor bereits als bestätigte NB klassifiziert worden. (11) Bei den übrigen Patienten war in allen Fällen eine für NB typische Liquorpleozytose vorhanden und es konnten in allen Fällen im Serum, im Liquor oder in beiden Antikörper gegen Borrelien nachgewiesen werden. Weiter wurden zum Ausschluss von Infektionen des ZNS mit anderen neurotrophen Erregern bei einem Großteil der Patienten IgG- u. IgM-Antikörper gegen HSV, VZV und EBV bestimmt. Obwohl keine Bestimmung der Serum/Liquor-Indices dieser Viren durchgeführt wurde, gab es bei keinem Patienten einen Hinweis auf eine akute ZNS-Infektion anderer Genese. Es könnte allerdings spekuliert werden, dass Patienten mit rezidivierender Cephalaea seltener als NB diagnostiziert wurden als Patienten mit Hirnnervenpareesen. Da bei Patienten mit rezidivierenden Kopfschmerzen nur bei positiver Borrelienserologie eine Liquoruntersuchung durchgeführt wurde, bestand die Möglichkeit, dass Kinder mit negativer Serologie und rezidivierenden Kopfschmerzen nicht diagnostiziert wurden.

4.3 Schlussfolgerungen

Die NB manifestiert sich im Kindesalter am häufigsten als periphere Fazialisparese. Unsere Daten zeigen wie auch andere Studien, dass nahezu ein Fünftel der Kinder mit NB rezidivierende Kopfschmerzen hatten. In einem Endemiegebiet für *B. burgdorferi* ist daher bei chronischer Cephalaea auch bei negativer borrelienspezifischer Serologie an eine NB zu denken und sollte durch weitere Diagnostik geklärt werden. Die Frage wie weit bei allen Kindern, die mit

Kopfschmerzen und positiver Borrelienserologie vorstellig werden, eine Lumbalpunktion durchzuführen ist, ist durch weitere Studien zu klären. Ein unspezifisches Screening auf borrelienspezifische Antikörper bei Patienten mit rezidivierenden Kopfschmerzen wird derzeit nicht empfohlen.

A. Anhang – Lebenslauf

ANGABEN ZUR PERSON

Name	Werner Stütz
Adresse	Marreith 5 4240 Waldburg
Staatsangehörigkeit	Österreich
Geburtsdatum	19.07.1983

SCHUL- UND UNIVERSITÄRE

AUSBILDUNG

10/2003 – 10/2009	Studium der Humanmedizin Medizinische Universität Graz Leistungsstipendium für den 1. Studienabschnitt Spezielle Studienmodule: Kardiologie, Geriatrie, Case-based Learning, Humangenetik, Angewandte Physiologie
09/1997 – 07/2002	HTBLA Leonding für EDV und Organisation Reifeprüfung im Juni 2002 mit gutem Erfolg
09/1993 – 07/1997	Bundesgymnasium Freistadt (Unterstufe)
09/1989 – 07/1993	Volksschule Freistadt

MEDIZINISCHE PRAKTIKA

10/2008 – 06/2009	6. Studienjahr 5 W Radioonkologie , Barmherzige Schwestern Linz 5 W Allgemeinmedizin , Praxis Dr. Gerhard Doppler, Freistadt 10 W Kardiologie , Krankenhaus der Elisabethinen Linz 10 W Akut- und Notfallmedizin , Barmherzige Brüder Linz
06/2008	3 W Tropical Medicine , 1 W Emergency Department , Cho Ray Hospital, Saigon Vietnam
07/2007	2 W Pädiatrie , Landes-Frauen- u. Kinderklinik Linz 2 W Innere Medizin , Landeskrankenhaus Freistadt
02/2006	2 W Neurologie Stroke Unit , Landesnervenklinik OÖ 2 W Gynäkologie u. Geburtshilfe, Landes-Frauen u. Kinderklinik Linz
08/2005	4 W Innere Medizin , Landeskrankenhaus Freistadt
02/2005	3 W Unfallchirurgie , Landeskrankenhaus Freistadt

WISSENSCHAFTLICHE ARBEITEN

Durchführung einer retrospektiven Studie zum Thema „Epidemiologie und Klinik der Neuroborreliose im Kindesalter“ an der Unversitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz. Poster Präsentation der Ergebnisse am ESPID Kongress 2008 in Graz.

SONSTIGE BERUFSERFHRUNG

Rettungssanitäter, Rotes Kreuz Oberösterreich
Design und Entwicklung von Datenbanken (MySQL, MS Access), Soziale Initiative
Programmierung von Web Interfaces (PHP), Soziale Initiative
Abhaltung von EDV Kursen für IT Lehrlinge, Badegruber & Partner
Schichtarbeit in der pharmazeutischen Produktion, DSM Fine Chemicals

PERSÖNLICHE FÄHIGKEITEN UND

KOMPETENZEN

Medizinische	NEF Praktikum (Barmherzige Brüder Linz)
Zusatzausbildung	EKG-Kurs Grundlagen Abdomen Sonographie Intubations Kurs
Sprachen	Deutsch: Muttersprache Englisch: Fließend
EDV Kenntnisse	Ausgezeichnete Kenntnisse des MS Office Paktes Anwendung und Administration von Windows Systemen Datenbankdesign und –Implementierung (MySQL, MS Access, Oracle) Programmierung (PHP, SQL, HTML, Visual Basic, C, C++)
Organisatorische Fähigkeiten und Kompetenzen	Im Rahmen des 6. Studienjahres und während meiner Famulaturen hatte ich die Gelegenheit mir, zusätzlich zur medizinischen Weiterbildung, umfangreiche Kenntnisse im Umgang mit den spezifischen EDV Systemen der einzelnen Krankenhäuser anzueignen.
Führerschein	B

ZUSÄTZLICHE ANGABEN

Zu meinen Hobbies zählen Musik, Reisen und Sport (Klettern & Bergsteigen)

B. Anhang – Poster ESPID 2008

BORRELIOSIS IN CHILDREN AT THE UNIVERSITY CLINIC OF PAEDIATRICS AND ADOLESCENT MEDICINE GRAZ, AUSTRIA FROM 2000 TO 2006

W. Stütz, W. Zenz, B. Zöhrer
Universitätsklinik für Kinder- u. Jugendheilkunde Graz, Meduni Graz



Introduction

We report a retrospective analysis of all inpatients treated for Lyme borreliosis at the University Clinic of Paediatrics and Adolescent Medicine Graz between January 2000 and December 2006. All medical records with the ICD-diagnosis "borreliosis" at discharge were reviewed systematically concerning demographic data, clinical symptoms, serologic tests and cerebrospinal fluid (CSF) parameters.

Demographic Data

Within seven years 83 patients (incidence 9/100,000 children) aged 23 months to 16.1 years (mean 8.3 years) were treated either for **neuroborreliosis (NB)** (81/83; 97.6%) or **Lyme arthritis** (2/83; 2.4%). As it can be seen in Fig. 1 most of our patients (47/83; 56.6%) were at basic primary school age and **between six and nine years** old. 13/83 (15.7%) were aged one to five years and 23/83 (27.7%) were ten years or older. With 61.5 % (51/83) there have been slightly more infections amongst boys than amongst girls (38,5%; 32/83).

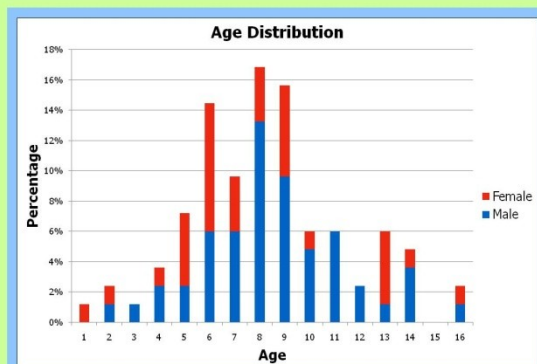


Fig. 1 shows the age distribution of borrelia infections with a peak between six and nine years and slightly more infections amongst boys.

Classification

60/81 (74.1%) patients were classified as having **confirmed NB** according to clinical picture, CSF pleocytosis and either intrathecal antibody synthesis (58/60; 96.6%) or positive CSF borrelia culture (1/60; 1.7%) or both (1/60; 1.7%). In 19/81 (23.5%) children clinical picture, positive serologic IgM or IgG antibodies and CSF pleocytosis were classified as **most likely NB**. 2/81 (2.4%) patients showed clinical symptoms and positive IgM or IgG serum antibodies but refused lumbar puncture and were therefore classified as having **possible NB**. Lyme arthritis was diagnosed clinically and serologically with positive Borrelia IgG and IgM.

Clinical Symptoms

The main symptoms of patients with NB that led to admission to hospital were **peripheral facial palsy** (62/81; **76.5%**), **paralysis of the cranial nerves (CN III, IV or VI)** (7/81; **8.6%**) and **recurrent headaches** (13/81; **16%**). One Child (1,2%) with confirmed NB suffered from signs of meningism and vertigo.

37.4% (31/83) patients could remember tick bites and even less (10/83; 12%) patients had an erythema chronicum migrans. Other clinical symptoms on admission were fever (3/81; 3.7%), signs of meningism (7/81; 8.6%) and fatigue (12/81; 14.8%). Some Patients also suffered from nonrecurring headaches (15/81), earache (6/81), sore throat (1/81) and neck pain (13/81).

	Confirmed NB	Most likely NB	Possible NB
Peripheral facial palsy	74,2% (48/62)	24,2% (15/62)	1,6% (1/62)
Paralysis of CN III, IV or VI	100% (7/7)	0% (0/7)	0% (0/7)
Recurrent Headaches	61,5% (8/13)	30,8% (4/13)	7,7% (1/13)

Tab. 1 shows classification of NB according to main symptoms which led to admission

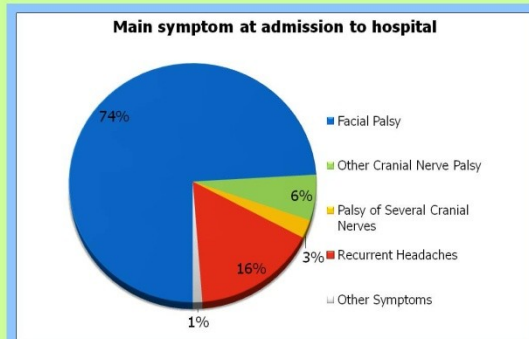


Fig. 2 shows the main symptom that led to admission to hospital. About 75% of the patients suffered from facial palsy.

Conclusions

- Neuroborreliosis is a common disease amongst children
- Facial palsy is the most frequent symptom leading to admission to hospital in this age group

C. Referenzen

1. Wang G, van Dam AP, Schwartz I, Dankert J. Molecular typing of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: taxonomic, epidemiological, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev.* 1999 Oct;12(4):633-53.
2. Fingerle V, Schulte-Spechtel UC, Ruzic-Sabljić E, Leonhard S, Hofmann H, Weber K, et al. Epidemiological aspects and molecular characterization of *Borrelia burgdorferi* s.l. from southern Germany with special respect to the new species *Borrelia spielmanii* sp. nov. *Int J Med Microbiol.* 2008 Apr;298(3-4):279-90.
3. Fingerle V, Huppertz HI. [Lyme borreliosis in children. Epidemiology, diagnosis, clinical treatment, and therapy]. *Hautarzt.* 2007 Jun;58(6):541-50, quiz 51-2.
4. Pfister HW, Wilske B, Weber K. Lyme borreliosis: basic science and clinical aspects. *Lancet.* 1994 Apr 23;343(8904):1013-6.
5. Schwan TG, Piesman J. 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.* 2000 Jan;38(1):382-8.
6. Rupprecht TA, Koedel U, Fingerle V, Pfister HW. The pathogenesis of Lyme neuroborreliosis: from infection to inflammation. *Mol Med.* 2008 Mar-Apr;14(3-4):205-12.
7. Cadavid D, O'Neill T, Schaefer H, Pachner AR. Localization of *Borrelia burgdorferi* in the nervous system and other organs in a nonhuman primate model of Lyme disease. *Lab Invest.* 2000 Jul;80(7):1043-54.
8. Diza E, Papa A, Vezyri E, Tsounis S, Milonas I, Antoniadis A. *Borrelia valaisiana* in cerebrospinal fluid. *Emerg Infect Dis.* 2004 Sep;10(9):1692-3.
9. Huppertz HI, Bohme M, Standaert SM, Karch H, Plotkin SA. Incidence of Lyme borreliosis in the Wurzburg region of Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999 Oct;18(10):697-703.
10. Christen HJ, Hanefeld F, Eiffert H, Thomssen R. Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. A prospective multicentre study with special regard to neuroborreliosis. *Acta Paediatr Suppl.* 1993 Feb;386:1-75.
11. Oymar K, Tveitnes D. Clinical characteristics of childhood Lyme neuroborreliosis in an endemic area of northern Europe. *Scand J Infect Dis.* 2009;41(2):88-94.
12. Huttunen P, Lappalainen M, Salo E, Lonnqvist T, Jokela P, Hyypia T, et al. Differential diagnosis of acute central nervous system infections in children using modern microbiological methods. *Acta Paediatr.* 2009 May 4.
13. Lell M, Schmid A, Stemper B, Maihofner C, Heckmann JG, Tomandl BF. Simultaneous involvement of third and sixth cranial nerve in a patient with Lyme disease. *Neuroradiology.* 2003 Feb;45(2):85-7.
14. Muller D, Neubauer BA, Waltz S, Stephani U. Neuroborreliosis and isolated trochlear palsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 1998;2(5):275-6.
15. Skogman BH, Croner S, Nordwall M, Eknefelt M, Ernerudh J, Forsberg P. Lyme neuroborreliosis in children: a prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Dec;27(12):1089-94.
16. Costello JM, Alexander ME, Greco KM, Perez-Atayde AR, Laussen PC. Lyme carditis in children: presentation, predictive factors, and clinical course. *Pediatrics.* 2009 May;123(5):e835-41.
17. Dressler F, Huppertz HI. [Lyme arthritis in children and adolescents]. *Z Rheumatol.* 2008 Mar;67(2):121-7.
18. Wilke M, Eiffert H, Christen HJ, Hanefeld F. Primarily chronic and cerebrovascular course of Lyme neuroborreliosis: case reports and literature review. *Arch Dis Child.* 2000 Jul;83(1):67-71.

19. Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U. Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2007 Feb;49(1):13-21.
20. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart. 2008.
21. Bennet R, Lindgren V, Zwegberg Wirgart B. Borrelia antibodies in children evaluated for Lyme neuroborreliosis. *Infection*. 2008 Oct;36(5):463-6.
22. Tumani H, Nolker G, Reiber H. Relevance of cerebrospinal fluid variables for early diagnosis of neuroborreliosis. *Neurology*. 1995 Sep;45(9):1663-70.
23. Karlsson M, Hovind-Hougen K, Svenungsson B, Stiernstedt G. Cultivation and characterization of spirochetes from cerebrospinal fluid of patients with Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol*. 1990 Mar;28(3):473-9.
24. Eiffert H, Ohlenbusch A, Christen HJ, Thomssen R, Spielman A, Matuschka FR. Nondifferentiation between Lyme disease spirochetes from vector ticks and human cerebrospinal fluid. *J Infect Dis*. 1995 Feb;171(2):476-9.
25. Ljostad U, Mygland A. CSF B-lymphocyte chemoattractant (CXCL13) in the early diagnosis of acute Lyme neuroborreliosis. *J Neurol*. 2008 May;255(5):732-7.
26. Rupprecht TA, Pfister HW, Angele B, Kastenbauer S, Wilske B, Koedel U. The chemokine CXCL13 (BLC): a putative diagnostic marker for neuroborreliosis. *Neurology*. 2005 Aug 9;65(3):448-50.
27. Borg R, Dotevall L, Hagberg L, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, et al. Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis. *Scand J Infect Dis*. 2005;37(6-7):449-54.
28. Ljostad U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgard R, Skarpaas T, Berg A, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008 Aug;7(8):690-5.
29. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet*. 2003 Nov 15;362(9396):1639-47.
30. Stanek G, O'Connell S, Cimmino M, Aberer E, Kristoferitsch W, Granstrom M, et al. European Union Concerted Action on Risk Assessment in Lyme Borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr*. 1996 Dec 13;108(23):741-7.
31. MIKROGEN. Gebrauchsinformation recomWell Borrelia IgG/IgM. 2007.
32. MIKROGEN. Gebrauchsinformation recomBlot Borrelia IgG/IgM. 2007.
33. OXOID. Use Instruction IDEIA Lyme Neuroborreliosis Kit. 2004.
34. Statistik-Austria. Volkszählung 2001/2002.
35. Fulop B, Poggensee G. Epidemiological situation of Lyme borreliosis in Germany: surveillance data from six Eastern German States, 2002 to 2006. *Parasitol Res*. 2008 Dec;103 Suppl 1:S117-20.
36. Kubiak K, Dziekonska-Rynko J. Seasonal activity of the common European tick, *Ixodes ricinus* (Linnaeus, 1758), in the forested areas of the city of Olsztyn and its surroundings. *Wiad Parazytol*. 2006;52(1):59-64.
37. Tveitnes D, Oymar K, Natas O. Laboratory data in children with Lyme neuroborreliosis, relation to clinical presentation and duration of symptoms. *Scand J Infect Dis*. 2009;41(5):355-62.
38. Blanc F, Jaulhac B, Fleury M, de Seze J, de Martino SJ, Remy V, et al. Relevance of the antibody index to diagnose Lyme neuroborreliosis among seropositive patients. *Neurology*. 2007 Sep 4;69(10):953-8.
39. Pachner AR, Steiner I. Lyme neuroborreliosis: infection, immunity, and inflammation. *Lancet Neurol*. 2007 Jun;6(6):544-52.