

Chronische Lyme-Borreliose mit Erregernachweis von Walter Berghoff

Die vorliegende Studie bezieht sich auf Patienten mit chronischer Lyme-Borreliose, bei denen im Verlauf der Krankheit der Erreger *Borrelia burgdorferi* s.l. nachgewiesen wurde. Durch den Erregernachweis ist die Lyme-Borreliose (praktisch) bewiesen.

Die Studie umfasst im Wesentlichen folgende Parameter:

- Einschlusskriterien
- Methoden-Hinweise
- Zeitintervall Krankheitsbeginn / Erstdiagnose
- Krankheitsdauer bei Einbeziehung in die Studie
- Zeitintervall Zeckenstich / Krankheitsbeginn
- Symptomatik der chronischen Lyme-Borreliose
- Serologischer Befund (Serum)
- Serologischer Befund (Liquor)
- Befund bei LTT
(Lymphozyten-Transformations-Test)
- Befund bei T-cell Test
- Antibiotische Behandlungen vor Einbeziehung in die Studie
- Antibiotische Behandlung nach Einbeziehung in die Studie
- Wirkung einer antibiotischen Langzeitbehandlung

Die Einschlusskriterien sind in Tab. 1 zusammengestellt. Bei den Krankheitsmanifestationen wurden die anamnestischen Angaben hinsichtlich Beschwerdeausprägung, -dauer und -verlauf sowie (objektivierbare) krankhafte Befunde bei der körperlichen Untersuchung und den medizinisch-technischen Untersuchungen einbezogen. Bei jeder Krankheitsmanifestation wurden alle differentialdiagnostisch möglichen Alternativen beachtet.

Das Alter der Patienten bei Krankheitsbeginn bzw. Einbeziehung in die Studie ist in Tab. 2 enthalten. Zudem enthält die Tabelle Angaben über das Zeitintervall zwischen Zeckenstich / Krankheitsbeginn, die Zeitspanne zwischen Krankheitsbeginn und Erstdiagnose und die Krankheitsdauer bei Einbeziehung in die Studie.

Der Erfolg einer antibiotischen Langzeitbehandlung bzw. antibiotischen Kombinationsbehandlung über einen längeren Zeitraum ist ebenfalls in Tab. 2 wiedergegeben. In einigen Fällen wurde eine Langzeitbehandlung bisher nicht durchgeführt oder ist bislang nicht abgeschlossen.

Die Symptomatik der chronischen Lyme-Borreliose mit den wichtigsten Krankheitsmanifestationen ist in Tab. 3 wiedergegeben. Wie aus der Literatur bekannt, dominieren Allgemeinsymptome (Fatigue), Muskelskeletterkrankungen, die Enzephalopathie mit herabgesetzter Hirnleistung und mentalen Störungen sowie Krankheitsmanifestationen des zentralen Nervensystems und des peripheren Nervensystems mit motorischen und sensiblen Ausfällen. – Die Tabelle zeigt auch, wie häufig ein Erythema migrans auftrat, nämlich in etwa 50% der Fälle. Auch die Erinnerung an einen Zeckenstich liegt in gleicher Größenordnung. Relativ häufig sind Hautmanifestationen, allerdings mit deutlichem Abstand gegenüber den o.g. Hauptmanifestationen. Die labortechnischen Untersuchungen, d.h. die serologischen Befunde im Serum, die Befunde beim LTT (Lymphozyten-Transformations-Test), beim T-cell Test und die Liquorbefunde sind in Tab. 4 enthalten. Die Tabelle enthält zudem Angaben über den Zeitpunkt des Erregernachweises im Krankheitsverlauf und die Methode des Erregernachweises. – Wiederum in Übereinstimmung mit verschiedenen Literaturangaben ist der serologische Befund im Serum nicht selten negativ, d.h. in etwa 40% sind bei den vorliegenden Patienten mit bewiesener chronischer Lyme-Borreliose Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* im Blut nicht nachweisbar. Der Liquorbefund ist bei der chronischen Lyme-Borreliose meistens unauffällig.

Die Patienten waren vor Einbeziehung in die Studie meistens bereits intensiv antibiotisch vorbehandelt worden. Art und Umfang dieser antibiotischen Vorbehandlung sind in Tab. 5 wiedergegeben. Dabei zeigen sich erhebliche Unterschiede bezüglich Art und Dauer dieser antibiotischen Behandlungen.

Die antibiotische Langzeitbehandlung bzw. antibiotische Kombinationsbehandlung nach Einbeziehung in die Studie gibt die Tab. 6 wieder. Bei einem größeren Teil ist diese antibiotische Behandlung bisher nicht eingeleitet oder noch nicht abgeschlossen. Weitere Daten werden bei fortlaufender Aktualisierung der Studie einbezogen.

Tab. 1**Einschlusskriterien**

- Alter 5-70 Jahre
- Geschlecht männlich oder weiblich
- Anamnese einer persistierenden chronischen Lyme-Borreliose
- Symptomatik einer persistierenden chronischen Lyme-Borreliose (auch zum Zeitpunkt des Erregernachweises)
- Differentialdiagnostische Abgrenzung der chronischen Lyme-Borreliose gegenüber sonstigen Erkrankungen
- Ärztliche Untersuchung und Dokumentation durch einen Arzt der Deutschen Borreliose-Gesellschaft
- Nachweis des Erregers mittels PCR, Kultur oder Immunofluoreszenzmikroskopie durch Institute entsprechend Auswahl durch die Deutsche Borreliose-Gesellschaft

Pat. Nr.	Alter bei Krankheitsbeginn	Alter bei Einbeziehung in Studie	m/ w	Erstdiagnose/ Krankheitsdauer	Krankheitsdauer	Antibiotische Langzeit-Behandlung	Krankheitsbeginn/ Zeckenstich
1	12	15	m	3	4	n.d.	4
2	33	36	m	2 Mon.	3	+++	KI
3	47	48	w	0	2	+++	7 Mon.
4	58	61	m	1	4	+++	4
5	47	48	w	1	1	n.d.	5 Mon.
6	26	53	w	25	27	n.d.	16
7	41	45	m	2	5	n.d.	kZe
8	51	54	w	1	3	n.d.	1 Mon.

Tab. 2 Alter, Geschlecht der Patienten, Zeitpunkt der Erstdiagnose, Krankheitsdauer bei Einbeziehung in die Studie
Erfolg der antibiotische Langzeit-Behandlung: +++ beschwerdefrei, ++ leichte Restbeschwerden (ohne Lebensbeeinträchtigung), + Besserung aber mäßige Restbeschwerden (Lebensbeeinträchtigung), 0 keine Besserung, n.d. antibiotischen Langzeitbehandlung (bisher) nicht durchgeführt.
Intervall in Jahren (oder wie eingetragen in Monaten) zwischen Zeckenstich und Krankheitsbeginn (chronische Lyme-Borreliose).
KI kein wesentliches Intervall, kZe kein Zeckenstich erinnerlich
vgl. Erläuterungen zu Tab. 2

Erläuterungen zu Tab. 2

Pat.-Nr.	fortlaufende Nummer des Patienten in der Studie
Alter bei Krankheitsbeginn	anamnestisch bestimmt
Alter bei Einbeziehung in Studie	Altersangabe in Jahren
m/w	Geschlecht
Erstdiagnose/Krankheitsdauer	Anzahl der Jahre zwischen Krankheitsbeginn (anamnestisch) und Erstdiagnose der chronischen Lyme-Borreliose
Krankheitsdauer	in Jahren, anamnestisch bestimmt
Antibiotische Langzeit-Behandlung	(antibiotische Behandlung nach Einbeziehung in die Studie) +++ = beschwerdefrei ++ = leichte Restbeschwerden (ohne Lebensbeeinträchtigung) + = Besserung, aber mäßige Restbeschwerden (Lebensbeeinträchtigung) 0 = keine Besserung n. d. antibiotische Langzeitbehandlung bzw. kombinierte antibiotische Behandlung bisher nicht durchgeführt
Krankheitsbeginn/Zeckenstich	Zeitintervall zwischen Zeckenstich und Beginn der Lyme-Borreliose, Angaben in Jahren, (bei größerem zeitlichen Intervall) sonst Angabe in Monaten; KI = kein relevantes Zeitintervall, kZe = kein Zeckenstich erinnerlich

Pat. Nr.	EM	ZeSt	AS	Ms _s	Ms _i	NB _Z	NB _E	NB _P	Card	Haut	GI	Sonstiges
1		+	+++		+++	+						
2	+++	+	++	++	+++	++						
3	++	+	+++	+++	++	++	++					
4		+	+++	+++	++	+	+++	++		++		
5	+		+++	+++	++	++	++	+				
6	++	+		+++	+++	++	++	+		++		Sinusitis ++ Hashimoto ++
7			+++	++	+++	+++ ¹	++			++		Sinusitis ++ Kiefer- schmerzen ++
8		+	+		+++	++	+++	+	+	+++	++	Kiefer- infektion +++ Gewichts- verlust +++

Tab. 3 Symptomatik der chronischen Lyme-Borreliose, s. Erläuterungen zu Tab. 3

¹ Parkinson Syndrom, Dopamin-resistent

Erläuterungen zu Tab. 3

Tab. 3

Pat.-Nr.	Patienten-Nummer, nach fortlaufenden Nummern der Studie
EM	Erythema migrans, + (Dauer einige Tage bis Wochen), ++ (mehrere Wochen), +++ (viele Wochen, Monate oder rezidivierendes EM)
ZeSt	Zeckenstich anamnestisch angegeben
L	Lymphozytom (mit oder ohne EM)
AS	Allgemeinsymptome (Fatigue, Krankheitsgefühl, Kopfschmerz, Schwitzen, Nackenschmerz)
MS _s	Muskelskelettbeschwerden (Arthralgien, Myalgien)
MS _i	objektivierbare Krankheitsmanifestationen des Muskelskelettsystems (Arthritis, Faszitis, Bursitis, Enthesiopathien)
NB _z	Zentrale Lyme-Neuroborreliose (LNB), inklusive Erkrankung der Hirnnerven + = sensible Störungen (Hypästhesien, Parästhesien, Schmerzen) und/oder Muskelzuckungen, unwillkürliche Bewegungen ++ = motorische Störungen, Schwäche, Tremor +++ = ausgeprägte Paresen, Spastik
NB _E	Encephalopathie (herabgesetzte Hirnleistung, mentale Störungen, Schlafstörungen)
NB _p	Neuropathie
card	Cardiomyopathie, Carditis, Störung der Erregungsüberleitung,
Haut	verschiedene Hautmanifestationen der chronischen LB
GI	Gastrointestinale Beschwerden
Schweregrad	+ (leicht), ++ (mäßig), +++ (schwer)

Pat.. Nr.	Erregernachweis/ Krankheitsbeginn	Methode Erregernachweis	Serologie (Serum)	Liquorbefund	LTT	T-cell Test
1	1	PCR (syn.)	+++		++	
	3	PCR (syn.)				
2	1	Kultur (Haut)	neg.	o.B.		
3	1	PCR (Urin)	(+ für 1 Jahr) neg. (zum Zeitpunkt des Erregernachweises)			
4	4	PCR (Haut)	+++	SS, IA		
5	1	PCR (Urin)	neg.			
6	5	PCR (syn.)	++			
	6	PCR (syn.)				
7	5	PCR (Haut)	+++	o.B.	+++	
8	2	PCR (Kiefer)	+			

Tab. 4 Zeitpunkt des Erregernachweises (Jahre nach Beginn der chronischen Lyme Borreliose), Nachweismethode, serologischer Befund (Serum) + = geringer Titer, WB bis zu 2 Banden, ++ = mittlerer Titer, WB 2-5 Banden, +++ = hoher Titer, WB über 5 Banden, PI = Pleozytose, Liquorbefund, SS = Schrankenstörung, IA = intrathekale Antikörper, Lymphozytentransformationstest (LTT) + Reaktion auf 3 Antigene, ++ Reaktion auf 4 Antigene oder 1 Antigen über 10 SI, +++ Reaktion auf 2 Antigene über 10 SI, (SI Stimulationsindex, Norm < 3), T-cell Test + = gering, ++ = mäßig, +++ = stark pathologisch vgl. Erläuterungen zu Tab. 4

Erläuterungen zu Tab. 4

Pat.-Nr.	fortlaufende Nummer des Patienten der Studie
Erregernachweis/Krankheitsbeginn	Zeitpunkt des Erregernachweises (in Jahren) nach Krankheitsbeginn
Methode Erregernachweis	PCR, Kultur, IFM (Immunofluoreszenzmikroskopie) unter Benennung der Probenherkunft
Serologie	Nachweis von Borrelienantikörpern (ELISA, EIA) und Westernblot + leichte Titer-Erhöhung WB 3 Banden ++ mittlerer Titer-Anstieg WB mehr als 3 Banden +++ ausgeprägter Titer-Anstieg WB mehr als 6 Banden
Liquorbefund	PI = Pleozytose, SS = Schrankenstörung, IA = intrathekale AK-Bildung, fehlender Eintrag: keine Liquoruntersuchung
LTT	+ Reaktion auf 3 Antigene ++ Reaktion auf 4 Antigene oder 1 Antigen über 10 SI +++ Reaktion auf 2 Antigene über 10 SI (SI Stimulationsindex, Norm < 3)
T-cell Test	+ auf 1 Antigen leicht pos. ++ auf 1 Antigen mäßig pos. oder 2 Antigene leicht pos. +++ hohe Werte bei 2 Antigenen

Tabelle 5
Antibiotische Behandlung der chronischen Lyme-Borreliose
vor Einbeziehung in Studie

Pat.-Nr.	Antibiotikum	Dosis	Behandlungsdauer	Zeitpunkt des Behandlungsbeginns
1	Ceftriaxon	2 g	3 Wochen	11/05
	Ceftriaxon	2 g	3 Wochen	10/07
	Doxycyclin	200 mg	3 Monate	10/07
2	Roxythromycin	300 mg	10 Tage	09/04
	Doxycyclin	200 mg	2 Wochen	09/04
	Doxycyclin	200 mg	1 Woche	10/04
	Doxycyclin	400 mg	1 Woche	10/04
	Doxycyclin	400 mg	4 Wochen	01/05
	Ceftriaxon	2 g	4 Wochen	03/05
	Doxycyclin	400 mg	4 Wochen	04/05
	Cefotaxim	2 x 3 g	3 Wochen	07/05
	Ceftriaxon	2 g	3 Wochen	08/05
	Ceftriaxon	2 g	4 Wochen	09/05
	Clarithromycin	500 mg	3 Monate	09/05
	Metronidazol	1.000 mg	3 Monate	09/05
	Chloroquin	250 mg	2 Monate	09/05
	Cefotaxim	3 x 4 g	1 Woche	06/06
	Cefotaxim	3 x 4 g	3 Monate (gepulst, 2 Tage der Woche)	06/06
3	Doxycyclin	100 mg	3 Wochen	08/06
	Doxycyclin	100 mg	2 Wochen	04/07
	Doxycyclin	200 mg	10 Tage	04/07
	Metronidazol	800 mg	2 Wochen	08/07
	Cefotaxim	2 x 4 g	1 Monat	10/07
	Minocyclin	150 mg	1 Monat	10/07
	Quensyl	200 mg	1 Monat	10/07
	Telithromycin	400 mg	1 Monat	10/07
4	Doxycyclin	200 mg	2 Wochen	03/05
	Ceftriaxon	2 g	3 Wochen	01/06

Tabelle 5
Antibiotische Behandlung der chronischen Lyme-Borreliose
vor Einbeziehung in Studie

Pat.-Nr.	Antibiotikum	Dosis	Behandlungsdauer	Zeitpunkt des Behandlungsbeginns
	Doxycyclin	200 mg	8 Monate	01/07
5	keine			
6	Ceftriaxon	2 g	4 Wochen	12/04
	Ceftriaxon	2 g	3 Tage / Woche, 5 Wochen	07/05
	Ceftriaxon	2 g	4 Wochen	08/05
	Ceftriaxon	2 g	4 Tage / Woche, 5 Monate	09/05
	Doxycyclin	400 mg	8 Wochen	12/05
	Roxythromycin	300 mg	6 Wochen	
	Trimetoprem	200 mg	6 Wochen	03/06
	Doxycyclin	200 mg	3 Monate	05/06
	Roxythromycin	300 mg		09/06
	Doxycyclin	200 mg	3 Monate	09/06
	Metronidazol	100 mg	3 Monate	09/06
7	keine			
8	Clindamycin	600 mg	1 Woche	10/04
	Doxycyclin	200 mg	3 Wochen	07/05
	Doxycyclin	200 mg	3 Wochen	08/06
	Gemifloxacin	320 mg	2 Monate	01/08
	Minocyclin	100 mg	2 Monate	01/08

Tabelle 6
Antibiotische Langzeitbehandlung bzw. kombinierte antibiotische Behandlung
Nach Einbeziehung in die Studie

Pat.-Nr.	Antibiotikum	Dosis	Behandlungsdauer	Zeitpunkt des Behandlungsbeginns
1	keine			
2	keine			
3	Kombinationsbehandlung:			
	Ceftriaxon	2 g	3 Monate	07/07
	Minocyclin	100 mg	3 Monate	07/07
	Hydroxychloroquin	200 mg	3 Monate	07/07
4	Kombinationsbehandlung:			
	Ceftriaxon	2 g	1 Monat	
	Minocyclin	200 mg	2 Monate	08/07
	Hydroxychloroquin	200 mg	2 Monate	08/07
5	Rocephin	2 g	3 Wochen	04/07
	Clarithromycin	500 mg	4 Tage	05/07
	Ceftriaxon	2 g	2 Wochen	05/07
	Azithromycin	250 mg	4 Monate	05/07
	Minocyclin	50 mg	6 Wochen	07/07
	Hydroxychloroquin	200 mg	4 Monate	06/07
	Cefotaxim	2 g	2 Tage / Woche	09/07
	Telithromycin	400 mg	2 Monate	12/07
	Gemifloxacin	320 mg	6 Wochen	01/08
6	keine			
7	keine			
8	keine			