

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Neuroborreliose



Entwicklungsstufe: S3

Federführend: Prof. Dr. Sebastian Rauer – Koordinator
PD Dr. Stephan Kastenbauer – stellvertretender Koordinator

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der
Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Version

Vollständig überarbeitet: 21. März 2018

Online auf www.dgn.org seit: 12. April 2018

Gültig bis: 12. April 2021

Kapitel: Entzündliche und erregerbedingte Krankheiten

Zitierhinweis

Rauer S., Kastenbauer S. et al., Neuroborreliose, S3-Leitlinie, 2018; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

sebastian.rauer@uniklinik-freiburg.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.de

ICD-10-Ziffer

A69.2+, G01*, G63.0*

Synonyme

Keine

Suchbegriffe

Borrelia-burgdorferi-Infektion, Lyme-Borreliose, Lyme disease, Bannwarth-Syndrom, lymphozytäre Meningoradikulitis, Facialisparesie, Polyradikulitis, Meningitis, Enzephalomyelitis, Polyneuropathie, Schildzecken-Borreliose

Präambel

Diese Leitlinie bezieht sich auf die Diagnostik und Therapie von neurologischen Manifestationen der Lyme-Borreliose bei Kindern und Erwachsenen. Zukünftig soll sie als modularer Teil 2 in die geplante interdisziplinäre S3-Gesamtleitlinie „**Lyme-Borreliose – Diagnostik und Therapie, AWMF-Registernr. 013-080**“ integriert werden.

An der Entwicklung waren 20 AWMF-Mitgliedsgesellschaften, das Robert Koch-Institut, die Deutsche Borreliose-Gesellschaft und 3 Patientenorganisationen beteiligt. Die systematische Literaturrecherche und Literaturbewertung wurden durch das Deutsche Cochrane Zentrum Freiburg (Cochrane Deutschland) unter maßgeblicher Mitarbeit von Dr. Rick Dersch durchgeführt.

Die interdisziplinäre Leitliniengruppe entwickelt derzeit die S2k-Leitlinie „Kutane Lyme-Borreliose“ (AWMF-Registernr. 013/044) – zur S3-Leitlinie weiter, um diese modular in die interdisziplinäre Gesamtleitlinie zu integrieren. Anschließend soll Teil 3 „Lyme-Arthritis, Lyme-Karditis und andere seltene Manifestationen“ als weiteres Modul der interdisziplinären S3-Leitlinie „Lyme-Borreliose – Diagnostik und Therapie“ erarbeitet werden. Die Leitlinie wurde von den Vorständen der beteiligten Organisationen formal verabschiedet mit Ausnahme der DBG und den Patientenorganisationen BFBD, BZK und OnLyme-Aktion.org. Von der DBG und den Patientenorganisationen BFBD, BZK und OnLyme-Aktion.org wurden Dissenserklärungen abgegeben, die im Anhang des Leitlinienreportes publiziert sind.

Was gibt es Neues?

- [Die bisher gültige S1-Leitlinie Neuroborreliose (AWMF-Registernr. 030-071) wurde entsprechend den methodischen Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) zu einer S3-Leitlinie Neuroborreliose weiterentwickelt.
- [Die Gültigkeit der Leitlinie wurde auf die Diagnostik und Behandlung der Neuroborreliose bei Kindern auf der Grundlage eines systematischen Reviews erweitert (Dersch et al. 16a).
- [Nach einem systematischen Review zur antibiotischen Therapie der Neuroborreliose bei Erwachsenen (Dersch et al. 15a) ergibt sich:
- [Es gibt keine wissenschaftliche Grundlage, von den bislang empfohlenen Therapiedauern von 14 Tagen bei früher und von 14–21 Tagen bei später Neuroborreliose im Regelfall abzuweichen.
- [Doxycyclin ist gegenüber den Beta-Laktam-Antibiotika (Penizillin G, Ceftriaxon und Cefotaxim) bei der frühen Neuroborreliose im Hinblick auf die Rückbildung der neurologischen Symptomatik bei gleicher Verträglichkeit gleich gut wirksam.
- [Über die Wirksamkeit von Antibiotika-Kombinationsbehandlungen liegen keine validen auswertbaren Studiendaten vor.
- [Über die Wirksamkeit von Chloroquin, Carbapenemen und Metronidazol liegen überhaupt keine Studiendaten vor.
- [Nach einem systematischen Review sind die in vielen Studien berichteten deutlichen Prävalenzen von persistierenden unspezifischen bzw. untypischen Symptomen nach Neuroborreliose zum erheblichen Teil auf Studienartefakte infolge unscharfer Falldefinitionen zurückzuführen (Dersch et al. 16b).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- [Die klinische Verdachtsdiagnose einer Neuroborreliose (Hirnnervenausfälle, Meningitis/Meningoradikulitis, Enzephalomyelitis) lässt sich durch den Nachweis entzündlicher Liquorveränderungen in Verbindung mit einer borrelienspezifischen intrathekalen Antikörpersynthese bestätigen.
- [Die serologische Diagnostik soll nur bei ausreichendem klinischem Verdacht angefordert werden. ↑↑ (Konsens 10/13)
- [Die Antibiotikabehandlung der frühen und späten Neuroborreliose soll mit einer der folgenden Substanzen erfolgen: Doxycyclin, Ceftriaxon, Cefotaxim, Penizillin G. ↑↑ (Konsens 9/13)
- [Die Antibiotikabehandlung sollte über einen Zeitraum von 14 Tagen (frühe Neuroborreliose) bzw. 14–21 Tagen (späte Neuroborreliose) erfolgen. ↑↑ (starker Konsens 13/13)
- [Der Therapieerfolg soll anhand der klinischen Symptomatik beurteilt werden. ↑↑ (starker Konsens 12/12)

Vorwort

Die Lyme-Borreliose ist die häufigste durch Zecken übertragene Infektionskrankheit in Europa. Eine neurologische Manifestation kommt bei 3–15% der Infektionen vor und kann sich als Polyradikulitis, Meningitis sowie selten als Enzephalomyelitis manifestieren. Die Erkrankung ist durch Antibiotika behandelbar.

Zielgruppe

Diese Leitlinie richtet sich an Ärzte in Praxis und Klinik, die mit der Behandlung der Neuroborreliose bei Kindern und Erwachsenen befasst sind.

Ziele der Leitlinie (Empfehlungen)

- [Krankheitsdefinition
- [Absicherung der klinischen Diagnose
- [Abgrenzung unspezifischer Beschwerden
- [Antikörper-Diagnostik im Serum
- [Liquordiagnostik inklusive Antikörpernachweis im Liquor
- [sinnvoller Einsatz molekular-diagnostischer und kultureller Verfahren
- [Therapie
- [Differenzialdiagnostik
- [Prävention
- [Nachbeobachtung eines Zeckenstiches; Informationsblatt für Patienten
- [Erkrankungen, die durch Rückfallfieber-Borrelien (*Borrelia recurrentis*) verursacht werden, sind nicht Gegenstand der Leitlinie
- [Fragen bezüglich Co-Infektionen im Zusammenhang mit durch Zecken übertragenen Erkrankungen sind nicht Gegenstand der Leitlinie

Inhaltsverzeichnis

1	Epidemiologie, Übertragung, Manifestationen, Prophylaxe	7
1.1	Epidemiologie.....	7
1.2	Infektionsweg.....	9
1.3	Prophylaxe.....	9
2	Klinik.....	11
2.1	Mögliche Stadien.....	11
2.2	Neurologische Manifestationen bei Erwachsenen	12
2.3	Neurologische Manifestationen bei Kindern	14
2.4	Klinischer Verlauf	14
2.5	Symptomatik, die zur Abklärung einer Neuroborreliose führen sollte.....	15
3	Diagnostik	15
3.1	Überblick	15
3.2	Entzündliche Liquorveränderungen	16
3.3	Indirekter Erregernachweis im Serum	18
3.4	Intrathekale Antikörpersynthese – Borrelienspezifischer Antikörper-Index (AI)	20
3.5	Chemokin CXCL13	22
3.6	Direktnachweis mittels molekularbiologischer Nachweismethoden und Kultur	23
3.7	Routine-Laborparameter im Blut.....	24
3.8	Bildgebende Diagnostik – MRT	24
3.9	Untersuchungen.....	25
3.10	Diagnostische Kriterien der Neuroborreliose	25
3.11	Untersuchungsmethoden, die für die Diagnostik der Neuroborreliose nicht geeignet sind	26
4	Chronische sowie untypische Beschwerden im Zusammenhang mit der Neuroborreliose	29
4.1	Einleitung.....	29
4.2	Vermeintliche chronische Neuroborreliose	30
4.3	Beschwerden nach Therapie: „Post-Treatment Lyme Disease Syndrome“ (PTLDS)...	32
4.4	Lyme-Enzephalopathie	36
5	Therapie der Neuroborreliose	37
5.1	Einleitung.....	37
5.2	Frühe Neuroborreliose	37
5.3	Späte Neuroborreliose	40
5.4	Zerebrale Vaskulitis infolge einer Lyme-Borreliose	40
5.5	Behandlung der Neuroborreliose bei Kindern	41
6	Anhang	45
7	Erklärung und Prüfung von Interessen.....	65
8	Finanzierung der Leitlinie.....	66
9	Methodik der Leitlinienentwicklung.....	66
10	Literatur.....	66

1 Epidemiologie, Übertragung, Manifestationen, Prophylaxe

1.1 Epidemiologie

1.1.1 Definition

Die Lyme-Borreliose ist eine entzündliche Multisystemerkrankung, die durch eine Infektion mit der Spirochäte *Borrelia burgdorferi* sensu lato verursacht und durch den Stich der Zecke *Ixodes ricinus* übertragen wird.

1.1.2 Verbreitung und Spezies

Sie ist die häufigste vektorassoziierte Erkrankung in den gemäßigten Klimazonen der Nordhalbkugel und endemisch verbreitet. In Nordamerika wird die Lyme-Borreliose ausschließlich durch die Borrelienspezies *Borrelia burgdorferi* sensu stricto verursacht, während in Europa zusätzlich *B. afzelii*, *B. bavariensis* und *B. garinii* als humanpathogene Erreger identifiziert wurden. Darüber hinaus hat die neu identifizierte Spezies *Borrelia spielmanii* humanpathogenes Potenzial. Sie wurde bei 4 von 160 Hautisolaten (alle von Erythema migrans), aber bisher nicht bei Neuroborreliose (72 Liquorisolaten) in Deutschland nachgewiesen (Fingerle et al., 2008). Das pathogene Potenzial der verschiedenen *Borrelia-burgdorferi*-Spezies ist unterschiedlich (van Dam et al., 1993). Nachdem *B. garinii* OspA-Typ 4 als neue Spezies *Borrelia bavariensis* klassifiziert wurde (Margos et al., 2009), ergab die Reevaluierung von 242 Humanisolaten aus Deutschland (Fingerle et al., 2008) bei 72 Liquorisolaten 21% *B. afzelii*, 22% *B. bavariensis* und 29% *B. garinii*, bei den 160 Hautisolaten fanden sich 67% *B. afzelii*, 12% *B. bavariensis* und 12% *B. garinii*; d.h. nur bei den Hautisolaten fand sich eine deutliche Prävalenz einer Spezies, nämlich von *B. afzelii*.

Bislang liegen keine verlässlichen Zahlen über die Häufigkeit der Lyme-Borreliose in den einzelnen europäischen Ländern vor. Nach Auswertung von Melderegistern aus sechs östlichen deutschen Bundesländern wurde eine stark schwankende Inzidenz von 34,9 Fällen auf 100.000 Einwohner in 2009 gegenüber 19,54 Fällen auf 100.000 Einwohner in 2012 gefunden (Wilking & Stark, 2014). Sekundärdatenanalysen von Krankenkassendaten auf Grund der ICD 10 Codierung A 69.2 (G) kommen zu wesentlich höheren Fallzahlen, wenngleich die Autoren eine Überschätzung ihrer Fallzahlen durch klinische Fehldiagnosen oder Fehlkodierungen nicht ausschließen (Muller et al., 2012).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die vorliegenden epidemiologischen Daten nicht für eine abschließende Klärung ausreichen. Bisher publizierte Daten in Deutschland lassen auf eine Inzidenz der Lyme-Borreliose im Bereich von 60 000 bis >200 000 Erkrankungen/Jahr schließen.

1.1.3 Häufigkeit verschiedener Manifestationsformen

Die akute Neuroborreliose (3,3%) war nach dem Erythema migrans (95,4%) die zweithäufigste klinische Manifestation (Wilking & Stark, 2014). In einer prospektiven, populationsbasierten Studie im Raum Würzburg wurden über 12 Monate 313 Fälle mit Lyme-Borreliose entsprechend einer deutlich höheren Inzidenz von 111 auf 100.000 Einwohner gefunden. Dabei traten folgende Erkrankungshäufigkeiten auf (Huppertz et al., 1999):

Frühmanifestationen:

- [89% Erythema migrans (bei weiteren 3% Erythema migrans in Verbindung mit einer anderen Organmanifestation)
- [3% Neuroborreliose (Stadium II)
- [2% Borrelien-Lymphozytom
- [<1% Karditis

Spätmanifestationen:

- [5% Lyme-Arthritis
- [1% Acrodermatitis chronica atrophicans
- [Späte Neuroborreliose (Stadium III) wurde nicht gefunden.

Kinder haben einer Studie zufolge ein höheres Erkrankungsrisiko für eine Neuroborreliose nach Zeckenstich als Erwachsene, was wahrscheinlich mit der häufiger im Kopfbereich liegenden Stichstelle zusammenhängt (Berglund et al., 1995).

1.1.4 Seroprävalenz borrelienspezifischer Antikörper

Borrelienspezifische Antikörper finden sich je nach Endemiegebiet und Altersgruppe in Deutschland und Österreich bei 5–20% der gesunden Personen (Kaiser et al., 1997; Stanek et al., 1987; Wilking et al., 2015). Bei 964 untersuchten (asymptomatischen) Schweizer Orientierungsläufern fand sich eine Seroprävalenz von 20%, bei asymptomatischen Blutspendern von 8% (Fahrer et al., 1998). In einer deutschen Querschnittsstudie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1–17 Jahren fand sich eine durchschnittliche Seroprävalenz von 4,8%. Altersabhängig stieg die relative Wahrscheinlichkeit für ein positives Antikörper-Ergebnis pro Lebensjahr um 6% bei Mädchen und um 11% bei Jungen (Dehnert et al., 2012). Bei Männern > 60 Jahre fanden sich in 20 % erhöhte borrelienspezifische IgG-Antikörper (Wilking et al., 2015).

1.1.5 Infektionsraten von Zecken

Untersuchungen von Zecken in Süddeutschland zeigten durchschnittliche Infektionsraten von etwa 1% bei Larven, 10% bei Nymphen und 20% bei Adulten auf (Wilske & Steinhuber, 1987). Neben gebietsabhängigen Unterschieden in den Zeckendurchseuchungsraten (18–37% bei Adulten und 5–12% bei Nymphen) fanden sich auch deutliche Unterschiede in der regionalen Verteilung der Borrelia-Spezies (Fingerle et al., 2008). In der Schweiz fanden sich gebietsabhängig Durchseuchungsraten von 5–7% (Jouda et al., 2004). Auch die Dichte infizierter Zecken ist regional sehr unterschiedlich, in der Schweiz liegt sie zwischen 2 und 58 pro 100 m². Neben der Lyme-Borreliose können durch Zecken weitere Infektionskrankheiten

wie z.B. die FSME, Humane Granulozytäre Anaplasrose, Rickettsiose, Ehrlichiose u. a. übertragen werden.

Zusammenfassung

- [Die Lyme-Borreliose ist eine Multisystemerkrankung, die durch den Stich der Zecke *Ixodes ricinus* übertragen wird und vorwiegend die Haut, das Nervensystem oder die Gelenke befallen kann
 - [Bislang wurden in Europa 5 humanpathogene Borrelienspezies identifiziert
 - [Zur Häufigkeit gibt es keine verlässlichen Zahlen (Inzidenz aus unterschiedlichen Erhebungen in Deutschland 60.000 bis > 200.000/Jahr)
 - [Seroprävalenz borrelienspezifischer Antikörper regional unterschiedlich und altersabhängig 5–20%
 - [Infektionsraten von Zecken sind gebietsabhängig: 18–37% in Adulten, 5–12% in Nymphen, 1% in Larven
-

1.2 Infektionsweg

Die Übertragung der Borrelien erfolgt durch den Stich der Schildzecke (in Europa durch den „Holzbock“, *Ixodes ricinus*). Nach tierexperimentellen Daten steigt das Infektionsrisiko mit der Dauer der Blutmahlzeit an. Eine zuverlässige zeitliche Untergrenze, ab welcher Saugdauer mit einer Infektion zu rechnen ist, lässt sich aus den vorhandenen Daten nicht ableiten, zumal die Übertragungswahrscheinlichkeit sogar speziesabhängig zu variieren scheint (Crippa et al., 2002). Der Mechanismus der Übertragung der vor der Blutmahlzeit im Zeckendarm überlebenden Borrelien ist sehr kompliziert (Munderloh & Kurtti, 2005). Nach Untersuchungen aus Deutschland ist nach einem Zeckenstich bei 2,6–5,6% der Betroffenen mit einer Serokonversion und bei 0,3–1,4% mit einer manifesten Erkrankung zu rechnen (Heininger et al., 1993; Maiwald et al., 1998; Paul et al., 1987). Das Risiko, bei einem Zeckenstich mit Borrelien infiziert zu werden, lag in einer Westschweizer Untersuchung knapp unter 5% (Nahimana et al., 2004).

1.3 Prophylaxe

(zitiert aus DDG S2k-Leitlinie „Kutane Lyme-Borreliose“; AWMF Reg. Nr. 013/044)

1.3.1 Prävention der Lyme-Borreliose

Die **frühzeitige Entfernung der Zecken**, bevor sie sich mit Blut vollgesaugt haben, ist sehr wichtig. Das Risiko der Übertragung von Borrelien steigt mit der Dauer der Saugzeit der Zecke (Gern, 2009). Bei Versuchstieren wurden nur selten Übertragungen in den ersten 12 Stunden beobachtet. Nach einem Aufenthalt im Garten, Park, Feld, Wald und Wiesen mit möglichem Zeckenkontakt sollte deshalb am selben Abend der Körper nach Zecken abgesucht werden.

Die Zecken sollen mit Zeckenpinzetten oder Zeckenkarten sofort entfernt werden, um die Übertragung von Borrelien zu verhindern. Bleiben Teile des Stechapparates in der Haut, können diese mit einer Nadel oder einer Kürettage auch später noch entfernt werden (Wormser et al 06). Das Verbleiben des Kopfes oder des Stechapparates in der Haut ist bezüglich der Übertragung von Borrelien unbedenklich. Bei vollgesaugten Nymphen und adulten Zecken sollte der Zeckenkörper nicht gequetscht werden, um eine eventuelle Übertragung von Borrelien zu verhindern. Die Untersuchung der aus der Haut entfernten Zecke auf Borrelien ist nicht sinnvoll, da der Nachweis von Borrelien in der Zecke keinen ausreichenden Vorhersagewert für eine Übertragung der Borrelien auf den Wirt und die Entstehung einer Erkrankung hat. Nach der Entfernung einer Zecke soll der Patient über die **notwendige Nachbeobachtung** der Einstichstelle in den folgenden 6 Wochen informiert werden (Anhang 6: Patienten-Information nach Zeckenstich).

1.3.2 Prophylaktische Therapie nach Zeckenstich

Nach einer amerikanischen Studie kann das Infektionsrisiko durch eine prophylaktische Einnahme von einmalig 200 mg Doxycyclin nach dem Zeckenstich vermindert werden (Wirksamkeit von 87%) (Leenders 01; Nadelman et al. 01). Die Ergebnisse sind allerdings mit Vorbehalt zu interpretieren, da lediglich eine Nachuntersuchung nach 6 Wochen stattgefunden hat, so dass über eine ausreichende Wirksamkeit im Hinblick auf Spätinfektionen bisher keine Aussage gemacht werden kann.

Angesichts des geringen Erkrankungsrisikos müsste eine Vielzahl von unnötigen Doxycyclin-Einnahmen in Kauf genommen werden, um einer potenziellen Infektion vorzubeugen. Nach Hochrechnungen auf Infektionsrisiken in Endemiegebieten müssten 40-125 Prophylaxen durchgeführt werden, um 1 Erkrankung zu verhindern (Wilske 05). Auswirkungen auf die Darmflora und eventuelle Resistenzentwicklungen bei häufiger Prophylaxe sind denkbar. Deshalb ist die orale Doxycyclin-Prophylaxe in Europa nicht empfehlenswert. Die prophylaktische Anwendung einer antibiotischen Salbe wird ebenfalls kontrovers diskutiert. Tierexperimentelle Studien mit Azithromycin-Salbe zeigen eine gute prophylaktische Wirksamkeit (Knauer et al 11; Piesman et al 14). In einer Placebo-kontrollierten Studie zur Wirksamkeit beim Menschen hatte sich kein prophylaktischer Effekt gezeigt (Schwameis et al 16). Diese Therapie wird deshalb nicht empfohlen.

Empfehlungen zur Infektionsprophylaxe

(inhaltlich aus S2k-Leitlinie Kutane Lyme-Borreliose übernommen)

- [Zur Prävention von Zeckenstichen sollte bedeckende Kleidung getragen werden. ↑
- [Die Anwendung von zeckenabweisenden Repellents kann mit Einschränkung erwogen werden. ↔
- [Die Haut soll nach Aufenthalt im Freien mit möglichem Zeckenkontakt am Abend nach Zecken abgesucht werden. ↑↑
- [Zur Prävention von Lyme-Borreliose sollen Zecken frühzeitig entfernt werden. ↑↑

[Die Stichstelle soll bis zu sechs Wochen beobachtet werden. ↑↑

Nicht empfohlen

[Die entfernte Zecke sollte nicht auf Borrelien untersucht werden. ↓

[Nach Zeckenstich sollte keine lokale oder systemische prophylaktische antibiotische Behandlung erfolgen. ↓

1.3.3 Vakzine

Ein zugelassener Impfstoff zur Anwendung beim Menschen ist derzeit nicht verfügbar.

Eine Impfung mit lipidiertem rekombinantem Osp A ist in den USA mit guter Wirksamkeit in groß angelegten Studien evaluiert worden (Steere et al., 1998; Wallich et al., 1996). Der Impfstoff ist in den USA seit 1999 zugelassen, wurde jedoch 2002 von der Herstellerfirma vom Markt genommen. Die Gründe hierfür sind nicht medizinischer Art. Berichte über unerwünschte Impfreaktionen bei einzelnen genetisch prädisponierten Personen wurden durch mehrere qualifizierte Studien widerlegt (Abbott, 2006; Kalish et al., 2003; Nigrovic & Thompson, 2007).

Für Europa ist dieser monovalente Impfstoff nicht geeignet, da er nur gegen die Infektion mit *B. burgdorferi sensu stricto* schützt, nicht gegen die in Europa häufig vorkommenden Genospezies *B. afzelii* und *B. garinii*. Eine polyvalente OspA-Impfung ist für Europa derzeit in Entwicklung (Barrett & Portsmouth, 2013), eine Zulassung aber noch nicht absehbar.

2 Klinik

2.1 Mögliche Stadien

Frühes lokalisiertes Stadium: Die frühe Borrelieninfektion manifestiert sich bei 80–90% der Patienten als lokales Erythema migrans (Frühes lokalisiertes Stadium) (Huppertz et al., 1999; Wilking & Stark, 2014). Es kann wenige Tage bis Wochen nach der Borrelieninfektion zu Allgemeinsymptomen wie Krankheitsgefühl, Arthralgien, Myalgien, subfebrilen Temperaturen oder Nachtschweiß kommen (Stanek et al., 2011).

Frühes disseminiertes Stadium: Wochen bis Monate nach dem Zeckenstich (das Erythema migrans wird nur von etwa 25–50% der akuten Neuroborreliosefälle berichtet (Hansen & Lebeck, 1992; Kaiser, 2004; Oschmann et al., 1998) kann eine disseminierte Infektion auftreten, die überwiegend das Nervensystem, die Gelenke und das Herz betrifft (Frühes disseminiertes Stadium) (Stanek et al., 2011).

Späte Manifestationen: In seltenen Fällen kann es nach Monaten bis Jahren zu einer späten bzw. chronischen Manifestation kommen mit Beteiligung der Haut, des Nervensystems und

der Gelenke (Späte Manifestationen) (Stanek et al., 2011; Stanek & Strle, 2009; Stanek et al., 2012; Steere, 1989).

Angaben über einen Zeckenstich helfen wenig, den Infektionszeitpunkt zu bestimmen, da in circa zwei Dritteln der Fälle unbemerkte Zeckenstiche zur Infektion führen (Hansen & Lebech, 1992; Henningsson et al., 2010; Oschmann et al., 1998). Zur Klassifizierung der Neuroborreliose wird deshalb neben dem klinischen Bild zunehmend die Krankheitsdauer herangezogen (Kaiser & Fingerle, 2009).

2.2 Neurologische Manifestationen bei Erwachsenen

Das **Garin-Bujadoux-Bannwarth-Syndrom (Meningoradikuloneuritis)** ist nach dem Erythema migrans die häufigste Manifestation einer akuten Lyme-Borreliose bei Erwachsenen in Europa (Hansen & Lebech, 1992; Kaiser 1994; Oschmann et al., 1998).

Die isolierte **Meningitis** (ohne radikuläre Symptomatik) wird in Europa überwiegend bei Kindern beobachtet (Berglund et al., 1995; Christen, 1996; Hansen & Lebech, 1992; Koedel et al., 2015; Pfister et al., 1994).

Die Symptome der **Radikulitis** entwickeln sich im Mittel 4–6 Wochen (maximal 1–18) nach dem Zeckenstich bzw. nach dem Erythema migrans (Hansen & Lebech, 1992; Reik et al., 1979). Dabei treten zuerst segmentale Schmerzen auf, die nachts verstärkt sind und deren Lokalisation wechseln kann. Initial sind die Schmerzen oft in der Extremität lokalisiert, in der vorher der Zeckenstich oder das Erythema migrans beobachtet wurde (Hansen & Lebech, 1992; Rupprecht et al., 2008). Die Schmerzen haben einen brennenden, bohrenden, beißenden oder reißenden Charakter und sprechen nur gering auf herkömmliche Analgetika an. Oft erreichen sie ein Maximum innerhalb weniger Stunden oder Tage. Bei drei Vierteln der Patienten entwickeln sich nach 1–4 Wochen neurologische Ausfälle, Paresen häufiger als Sensibilitätsstörungen (Hansen & Lebech, 1992; Reik et al., 1979).

Bei etwa 60% der Patienten mit Bannwarth-Syndrom findet man **Hirnnervenausfälle**.

- [Mit Ausnahme des N. olfactorius können alle Hirnnerven beteiligt sein.
- [In über 80% der Fälle mit Hirnnervenbeteiligung ist der N. facialis betroffen (Djukic et al., 2012; Hansen & Lebech, 1992), wobei häufig eine bilaterale Manifestation (ca. 1/3 der Fälle) beschrieben wird (Dotevall & Hagberg, 1999; Hansen & Lebech, 1992; Oschmann et al., 1998). Der Geschmackssinn kann verschont bleiben. Bei unilateralem Auftreten kann die Abgrenzung gegen eine idiopathische Fazialisparese Schwierigkeiten bereiten; zum Teil finden sich aber Symptome oder anamnestische Angaben (z. B. Erythema migrans, radikuläre Schmerzen), die einen Hinweis auf eine Neuroborreliose geben. Die Liquordiagnostik kann hier Klarheit bringen. Unabhängig von der Ausprägung der Fazialisparese wird eine vollständige Rückbildung in den meisten Fällen innerhalb von 1–2 Monaten beobachtet. Residuen oder Defektheilungen mit Fazialissynkinesien (pathologische Mitbewegungen) werden bei etwa 5–10% der Patienten gesehen (Dotevall & Hagberg, 1999; Drack & Weissert, 2013; Kowalski et al., 2011).

[Ferner können im Rahmen der Neuroborreliose der N. abducens und sehr selten der N. vestibulocochlearis, der N. opticus (Optikusneuritis, Papillenödem), die Okulomotorik (Nn. III, IV), der N. trigeminus und die kaudalen Hirnnerven (Nn. IX–XII) betroffen sein (Hansen & Lebech, 1992; Oschmann et al. 1998; Reik et al., 1979; Steere et al., 1983). Ob eine isolierte Schädigung des N. vestibulocochlearis im Rahmen einer akuten Borrelieninfektion vorkommt, ist fraglich.

Eine **Polyneuropathie/Polyneuritis** als Ausdruck einer Borrelieninfektion wird bei europäischen Patienten meist in Assoziation mit einer Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) in einer Häufigkeit von 48–64% gesehen (Kindstrand et al., 1997; Kristoferitsch et al., 1988). Isolierte Polyneuropathien/Polyneuritiden ohne weitere eindeutige Symptome der Lyme-Borreliose wurden bei 39–52% amerikanischer Patienten mit Lyme-Borreliose beschrieben (Halperin et al., 1990a; Logigian & Steere, 1992). Allerdings wurde bei 284 US-amerikanischen Patienten mit einer ätiologisch ungeklärten Polyneuropathie nach diagnostischer Reevaluation lediglich in einem Fall (0,3%) eine Lyme-Borreliose als Ursache der Polyneuropathie identifiziert (Farhad et al., 2016). Dagegen finden sich kaum Beschreibungen von distal symmetrischen Polyneuropathien bzw. Polyneuritiden ohne Assoziation mit einer ACA in Europa. Bei Patienten mit Polyneuropathie/Polyneuritis und positiver Borrelienserologie im Blut kann nicht ohne Weiteres von einem kausalen Zusammenhang zwischen neurologischer Symptomatik und einer Borrelieninfektion ausgegangen werden (Mygland et al., 2006), da borrelienspezifische Antikörper je nach Endemiegebiet und Altersgruppe bei ca. 5–20% der gesunden Personen gefunden werden (Hassler et al., 1992; Kaiser et al., 1997; Wilking et al., 2015). In beruflich exponierten Risikogruppen wie Waldarbeitern finden sich sogar Seroprävalenzen von über 50% (Fingerle et al., 1997). In diesen Fällen hängt die Wahrscheinlichkeit eines kausalen Zusammenhangs davon ab, ob weitere klinische Symptome einer Lyme-Borreliose vorliegen oder ob andere häufige Ursachen von Polyneuritiden abgegrenzt wurden.

Eine **Beteiligung des zentralen Nervensystems** findet sich mit ca. 4% selten im Rahmen einer Neuroborreliose (Hansen & Lebech, 1992; Oschmann et al., 1998). Diese beginnt häufig schleichend und verläuft oft chronisch. Die häufigste Manifestation ist eine Myelitis mit spastisch-ataktischem Gang und Blasenstörung (Hansen & Lebech, 1992; Kaiser, 1994). Die Symptomatik kann sich über Tage oder mehrere Monate entwickeln. Bei einem Teil der Patienten kommt es zu einer schweren Tetra- oder Paraparese. Bei etwa 60% der Patienten mit Myelitis finden sich zusätzliche Zeichen einer Enzephalitis und bei rund 40% eine Hirnnervenbeteiligung. Die Enzephalitis weist keine klinischen Charakteristika auf, die für den Erreger spezifisch wären.

Im Rahmen der Enzephalitis kann es zu **psychiatrischen Krankheitsbildern** oder **hirnorganischen Psychosyndromen** kommen. So wurden Fälle mit akuter Psychose (Csaszar & Patakfalvi, 1994; Hess et al., 1999; Markeljevic et al., 2011; Oschmann et al., 1998; Pasareanu et al., 2012; Roelcke et al., 1992) oder Tourette-Syndrom (Riedel et al., 1998) berichtet, die entzündliche Liquorveränderungen mit Pleozytose und Eiweißerhöhung wie auch einen erhöhten borrelienspezifischen AI aufwiesen und sich unter antibiotischer Behandlung zurückbildeten.

In sehr seltenen Fällen können die zerebralen Symptome (z.B. Schlaganfälle) durch eine borrelieninduzierte **Vaskulitis** verursacht werden (Wittwer et al., 2015; Zajkowska et al., 2015). Einem nicht systematischem Review zufolge sind bis 2015 lediglich 62 Fälle berichtet worden (Wittwer et al., 2015). Eine weitere sehr seltene Manifestation der Lyme-Borreliose ist die **Myositis**, über die lediglich Einzelfallberichte vorliegen (Reimers et al., 1993; Schmutzhard et al., 1986). Klinisch finden sich fokale Schmerzen und Paresen.

2.3 Neurologische Manifestationen bei Kindern

Zusammen mit der **lymphozytären Meningitis** (ca. 30%) ist die **Fazialisparese** (ca. 55%) die häufigste Manifestation einer Neuroborreliose bei Kindern in Europa (Berglund et al., 1995; Christen, 1996; Hansen & Lebech, 1992; Huppertz & Sticht-Groh, 1989; Pfister et al., 1994). Die Symptome der Meningitis sind oft nur sehr diskret ausgebildet und können in Abwesenheit einer Hirnnervenbeteiligung übersehen werden (Huppertz et al., 2012). Am häufigsten sind neben dem Fazialis die Nerven der äußeren Augenmuskeln betroffen. Im Prinzip können alle Hirnnerven betroffen sein mit Ausnahme des N. olfactorius. Eine radikuläre Symptomatik der Spinalnerven ist selten. Allerdings gibt es Berichte über frühe Neuroborreliose-Fälle mit Myelitis (Huisman et al., 1999), akuter Hemiparese (Wilke et al., 2000), Opsoclonus-Myoklonus-Syndrom (Vukelic et al., 2000) oder Ataxie (Ylitalo & Hagberg, 1994). Die **späte Neuroborreliose** ist bei Kindern sehr selten. Dabei finden sich Bilder mit Krampfanfällen, neurologischen Ausfallserscheinungen mit Lähmungen und Störungen der Ausscheidung. Auch können kognitive Einschränkungen und Gemütsstörungen auftreten (Wilke et al., 2000).

2.4 Klinischer Verlauf

Frühe Neuroborreliose: Symptombdauer Wochen bis Monate (Hansen & Lebech, 1992; Kaiser, 1994; Oschmann et al., 1998)

- [vermutlich über 98% der Fälle (Huppertz et al., 1999; Koedel et al., 2015)
- [die neurologische Symptomatik tritt wenige Wochen bis einige Monate nach dem Zeckenstich auf
- [typische Manifestation: schmerzhaftes Meningopolyradikulitis spinaler Nerven in Verbindung mit einer einseitigen oder beidseitigen Fazialisparese (Bannwarth-Syndrom); bei Kindern auch Meningitis
- [häufig: radikuläre Schmerzen

Späte Neuroborreliose (auch als **chronische Neuroborreliose** bezeichnet): Symptombdauer Monate bis Jahre (Hansen & Lebech, 1992; Kaiser, 1994; Oschmann et al., 1998)

- [vermutlich unter 2% der Fälle (Huppertz et al., 1999; Koedel et al., 2015)
- [neurologische Symptomatik entwickelt sich schleichend über Monate bis Jahre
- [typische Manifestation: Enzephalomyelitis mit spastisch-ataktischer Gangstörung und Blasenstörung
- [sehr selten isolierte Meningitis
- [selten Schmerzen

Über ein Erythema migrans (EM) in der Anamnese berichten 34–46% der Patienten mit Neuroborreliose (Hansen & Lebech, 1992; Kaiser, 1994; Oschmann et al., 1998).

2.5 Symptomatik, die zur Abklärung einer Neuroborreliose führen sollte

(Hansen & Lebech, 1992; Kaiser, 1994; Oschmann et al., 1998) (Anhang 7)

- [Radikulitis spinaler Nerven (typisch für frühe Verläufe) (Häufigkeit 70–75%): zunächst heftige, nächtlich betonte, radikulär bzw. segmental verteilte Schmerzen, ohne Behandlung über Wochen persistierend, im weiteren Verlauf Entwicklung von Paresen > Parästhesien
- [Radikulitis der Hirnnerven II–XII (Häufigkeit 47–56%): am häufigsten Fazialisparese (83–92%), bei ca. einem Drittel doppelseitig; Augenmuskelparesen (N. abducens) (Häufigkeit 4–9%). Sehr selten (Einzelfallberichte): N.-oculomotorius- und N.-trochlearis-Parese, Optikus-Neuritis, Papillenödem, Hörminderung, Schwindel (N. vestibulocochlearis), Hypoglossusparese
- [Meningitis (bei Kindern [Häufigkeit ca. 30%] häufiger als bei Erwachsenen [Häufigkeit 4–5%]): Kopfschmerzen, Meningismus, Lichtscheu, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, emotionale Labilität; selten chronischer Verlauf
- [Neuritis peripherer Nerven (extrem selten), wahrscheinlich nur im Rahmen der Acrodermatitis chronica atrophicans/axonale Polyneuropathie mit überwiegend sensibler Symptome
- [Enzephalitis (meist späte Neuroborreliose) (Häufigkeit der Enzephalomyelitis wird in älteren Fallserien mit 4–5% angegeben (Hansen & Lebech, 1992; Oschmann et al., 1998): Paresen, Sprach- und Sprechstörungen, Koordinationsstörungen, gelegentlich epileptische Anfälle; selten organisches Psychosyndrom mit Konzentrationsschwäche, Bewusstseinsminderung und Halluzinationen
- [Myelitis (meist späte Neuroborreliose) (Häufigkeit s.o. Enzephalitis): querschnittförmige verteilte Sensibilitätsstörungen, zentrale und periphere Paresen, Blasenentleerungsstörungen; häufig in Assoziation mit einer Enzephalitis
- [Borrelieninduzierte zerebrale Vaskulitis: selten, vornehmlich ischämische Ereignisse in unterschiedlichen Stromgebieten mit entsprechender neurologischer Symptomatik (Wittwer et al., 2015)
- [Borrelieninduzierte Myositis: extrem selten (Reimers et al., 1993; Schmutzhard et al., 1986)

3 Diagnostik

3.1 Überblick

Der Verdacht auf eine Neuroborreliose ergibt sich aufgrund typischer klinischer Symptome und soll anschließend durch Laboruntersuchungen (Serum- und Liquoruntersuchung) gestützt werden (Fingerle et al., 2017; Halperin et al., 1996).

3.2 Entzündliche Liquorveränderungen

Entzündliche Liquorveränderungen (Pleozytose, Blutliquorschrankenstörung sowie intrathekale Immunglobulinsynthese) sind bei jeder Neuroborreliose zu erwarten (mögliche Ausnahmen: ganz frühes Krankheitsstadium oder distalsymmetrische Polyneuropathie).

Der Liquor zeigt typischerweise eine **lymphozytäre Pleozytose** mit Plasmazellen, aktivierten Lymphozyten und eine deutliche **Erhöhung des Gesamteiweißes** bzw. des Albuminquotienten (Schrankenstörung) (Djukic et al., 2012; Kaiser, 1994) (Tabelle 1). Die Zellzahl liegt im Mittel zwischen 170 und 220/ μl bei einer deutlichen Streuung von 6 Zellen/ μl (Kaiser 94) bis zu 1100 Zellen/ μl (Oschmann et al., 1998). Zusätzlich findet sich bei der frühen Manifestation in 80–100% der Fälle eine **intrathekale IgM-Synthese** und bei ca. 60% der Patienten eine **IgG-Synthese** (Kaiser, 1994; Reiber et al., 2013). Wird die intrathekale IgG-Synthese qualitativ mittels Isoelektrofokussierung (Nachweis von oligoklonalen IgG-Banden) ermittelt, so finden sich positive Befunde bei 70–80% der Patienten (Djukic et al., 2012; Kaiser, 1994). Bei der späten Neuroborreliose findet man häufiger und höhere **intrathekale IgG- und IgA-Syntheseraten** als bei der frühen Neuroborreliose (Tabelle 1).

Der **Laktat-Wert im Liquor** ist bei Patienten mit Neuroborreliose lediglich geringfügig erhöht. Von 118 Patienten mit früher Neuroborreliose fand sich lediglich bei 5 Patienten ein deutlich erhöhter Liquor-Laktat-Wert ($\geq 3,5$ mmol/l) und die mittlere Liquor-Laktat-Konzentration über das gesamte Kollektiv war nicht erhöht ($2,1 \pm 0,6$ mmol/l) (Tabelle 1) (Djukic et al., 2012).

Tabelle 1

Liquorbefunde bei frühen und späten Manifestationen der Neuroborreliose vor antibiotischer Behandlung

Liquorparameter	Frühe NB N=118 (Djukic et al., 2012)	Vergleich Liquorbefunde bei früher und später NB (Kaiser, 1994)	
		Frühe NB N=37	Späte NB N=10
Zellzahl pro μ l	170,5 (57,0; 369)*	218 (6-757) **	95 (23-312) **
Gesamteiweiß g/l	1,232 (697; 1926)*	k.A.	k.A.
Albuminquotient ($\times 10^{-3}$)	17,2 (9,7; 28,4) *	19,6 (8-58,4) **	45 (8 -140) **
IgG – Syntheserate**** auffällig bei	– k.A. – 19,5%	– 20% (17) *** – 81%	– 50% (20) *** – 100%
IgM – Syntheserate**** auffällig bei	– k.A. – 70,2%	– 54% (32) *** – 84%	– 9% (13) *** – 40%
IgA – Syntheserate**** auffällig bei	– k.A. – 9%	– 7% (17) *** – 19%	– 39% (28) *** – 80%
Laktat	2,0 (1,6; 2,6)*	k.A.	k.A.

*25% und 75% Perzentile; ** Range; *** Mittelwert (Standardabweichung); **** nach Reiber

Empfehlung

- [Bei V.a. Neuroborreliose sollen eine Liquor- und Serumuntersuchung (zeitgleiche Entnahme) erfolgen ↑↑
- [Die Liquor-Analytik soll die zytologische, proteinchemische und serologische (AI-Berechnung s.u.) Untersuchung umfassen ↑↑ (beide Empfehlungen starker Konsens 13/13)

3.3 Indirekter Erregernachweis im Serum

3.3.1 Serodiagnostik, Antikörpernachweis

Bei einer frühen Lyme-Borreliose finden sich borrelienspezifische IgM-Antikörper ab der 3. Woche p.i. und IgG-Antikörper ab der 6. Woche p.i. (Fingerle et al., 2017). Durch den Einsatz des VlsE- bzw. des C6-Peptids als Testantigen lassen sich IgG-Antikörper allerdings mittlerweile oft ähnlich früh wie IgM-Antikörper nachweisen (Fingerle et al., 2017). Bei den Spätmanifestationen der Lyme-Borreliose finden sich i.d.R. hohe IgG-Antikörperkonzentrationen (Tabelle 2) (Fingerle et al., 2017; Wilske et al., 2007a). Nicht immer folgt die detektierbare humorale Immunantwort dem von anderen Infektionskrankheiten gewohnten Ablauf: So kann bei der frühen lokalisierten Manifestation (Erythema migrans) die messbare Antikörperantwort (noch) fehlen (Fingerle et al., 2017), oder es kann, beispielsweise bei Reinfektionen, die messbare IgM-Antwort ganz ausbleiben (Eiffert et al., 1996; Fingerle et al., 2017). Auch kann es im Rahmen einer sehr frühen antibiotischen Behandlung zur Unterbindung einer messbaren humoralen Immunreaktion kommen (Steere, 1993). Andererseits weist der positive Befund borrelienspezifischer IgM- und/oder IgG-Antikörper allein keine Erkrankung mit *Borrelia burgdorferi* nach, da

1. Borrelieninfektionen mit asymptomatischer Serokonversion vorkommen (Maiwald et al., 1998) und
2. über Jahre anhaltende erhöhte IgG- und IgM-Antikörpertiter (in Serum und/oder Liquor) nach ausreichend behandelter Borreliose bei gesunden Personen keine Seltenheit darstellen (Hammers-Berggren et al., 1994; Hilton et al., 1997; Kalish et al., 2001b).

Daraus folgt, dass die Borrelienserologie nicht zur Kontrolle der antibiotischen Therapie der Lyme-Borreliose geeignet ist und daher nicht empfohlen wird (Fingerle et al., 2017; Wilske et al., 2000).

Die **Serodiagnostik** der systemischen Borrelieninfektion beinhaltet ein 2-Stufen-Schema: zunächst ein Suchtest (Enzym-Immuno-Assay), gefolgt von einem Bestätigungstest (Immunoblot) (Fingerle et al., 2017; Wilske et al., 2000). Verbesserungen für die Serodiagnostik sind Suchtests (ELISAs), die das vorzugsweise nur in vivo exprimierte Protein VlsE oder die konservierte immundominante C6-Region dieses Proteins enthalten (Fingerle et al., 2017; Wilske et al., 2007b). Beim Bestätigungstest (Immunoblot) wurde über eine signifikant höhere Sensitivität des rekombinanten Line-Immunoblot bei gleichbleibend hoher Spezifität (95%) gegenüber dem konventionellen Immunoblot für die Diagnostik der akuten Neuroborreliose berichtet (Fingerle et al., 2017; Goettner et al., 2005). Dies war zum einen durch die neue Line-Immunoblot-Technik, zum anderen durch die Erweiterung des Antigenspektrums durch nur in vivo (im Wirt und nicht in der Kultur) von den Borrelien exprimierte Proteine bedingt.

Tabelle 2

Antikörpernachweis und Testsensitivität bezogen auf das Krankheitsstadium (modifiziert nach (Fingerle et al., 2017)).

Stadium	Immunantwort	Test-Sensitivität/Bemerkung
Frühe lokalisierte Infektion	<ul style="list-style-type: none"> – ab 3. Woche p.i.: IgM-Antikörper (nicht immer nachweisbar, z.B. bei Reinfektionen) – ab 6. Woche p.i.: IgG-Antikörper (VlsE-IgG oft früher nachweisbar) – einige Patienten mit kurzer Krankheitsdauer weisen weder IgM- noch IgG-Antikörper auf 	<ul style="list-style-type: none"> – 20 bis > 50% – Prädominanz von IgM
Frühe disseminierte Infektion	<ul style="list-style-type: none"> – ähnlich wie bei lokalisierter Frühmanifestation – ab 2. Krankheitswoche: intrathekale Antikörperproduktion bei Neuroborreliose, nach > 6 Wochen zu > 99% nachweisbar 	<ul style="list-style-type: none"> – 70 bis > 90% – IgM und IgG vorhanden, bei längerer Krankheitsdauer Prädominanz von IgG
Späte Infektion	<ul style="list-style-type: none"> – hohe IgG- Antikörperkonzentrationen – IgM-Antikörper variabel – intrathekale IgG-Antikörperbildung bei der späten Neuroborreliose 	<ul style="list-style-type: none"> – nahe 100% – nur IgG diagnostisch relevant

3.3.2 Diagnostisch relevante Borrelienantigene

Borrelia burgdorferi weist eine große Zahl immunologisch relevanter Antigene auf, die stadienabhängig mit unterschiedlicher Sensitivität nachweisbar sind und z.T. eine unterschiedliche Spezifität aufweisen. Ihre Kenntnis ist für die Interpretation der serologischen Testergebnisse von Bedeutung (ausführliche Darstellung in MiQ Lyme-Borreliose (Fingerle et al., 2017)).

frühe Immunantwort (vor allem IgM)

(Goettner et al., 2005; Hauser et al., 1999; Liang et al., 2000; Wilske et al., 1993):

- [Flagellenprotein (Flagellin, p41)
- [OspC (mit äußerer Membran assoziiert)
- [VlsE

späte Immunantwort (vor allem IgG)

(Hauser et al., 1997; Wilske et al., 1993; Zoller et al., 1991):

- [p83/100, p58, p43, p39, p30, p21, DbpA (Osp17) und p14 (insgesamt reaktiv mit ca. 80% der Seren (Hauser et al 97))
- [VlsE (in mehr als 90% der Seren nachweisbar) (Goettner et al., 2005)

unspezifische Antigene:

- [Flagellin
 - [Hitzeschockproteine
-

Zusammenfassung

- [Ein positiver Antikörpernachweis ist nicht beweisend für eine klinisch bestehende Lyme-Borreliose.
- [Ein negativer Antikörpernachweis schließt bei längerer Krankheitsdauer beim immungesunden Patienten eine Lyme-Borreliose weitestgehend aus.
- [Ein isoliert positiver IgM-Nachweis spricht gegen eine Spätmanifestation der Lyme-Borreliose.

Empfehlung

- [Die serologische Diagnostik soll nur bei ausreichendem klinischem Verdacht angefordert werden. ↑↑
 - [Die Diagnostik soll als Stufendiagnostik (Suchtest und Bestätigungstest) durchgeführt werden. ↑↑ (beide Empfehlungen Konsens 10/13)
-

3.4 Intrathekale Antikörpersynthese – Borrelienspezifischer Antikörper-Index (AI)

3.4.1 Überblick

Bei den meisten Patienten mit Neuroborreliose kann die klinische Verdachtsdiagnose durch den Nachweis einer borrelienspezifischen intrathekalen Antikörpersynthese in Verbindung mit entzündlichen Liquorveränderungen bestätigt werden (Blanc et al 07; Fingerle et al 17; Ljostad et al 07; Tumani et al 95). Die intrathekale spezifische Antikörperproduktion wird durch die Bestimmung des borrelienspezifischen Liquor-/Serum-Antikörper-Indexes (borrelienspezifischer AI) nachgewiesen (Hansen & Lebech, 1992; Kaiser & Rauer, 1998; Reiber & Peter, 2001).

3.4.2 Bestimmungsmethode

Zur **Bestimmung des AI** sind Verfahren heranzuziehen, die die Blutliquorschrankenfunktion berücksichtigen, da es ansonsten zu falsch negativen Ergebnissen kommen kann (Fingerle et al., 2017). Als erprobte Methode wird die Bestimmung des Antikörper-Index nach Reiber empfohlen (Fingerle et al., 2017; Reiber & Felgenhauer, 1987; Reiber & Lange, 1991; Tumani et al., 1995). Dabei errechnet sich der borrelienspezifische AI nach folgender Formel (beispielhaft für IgG angegeben, analog für IgM und IgA zu berechnen):

$$\text{Antikörper-Index} = \frac{\text{Spezifische IgG-AK Liquor (Einheiten): Spez. IgG-AK Serum (Einheiten)}}{\text{IgG-Konz. Liquor (mg/L): IgG-Konzentration Serum (mg/L)}}$$

Falls im Reiber-Diagramm eine intrathekale Immunglobulinsynthese besteht (d.h., der Quotient IgG-gesamt liegt bezogen auf den Albuminquotienten oberhalb der Norm), muss der Quotient IgG-gesamt durch den Quotienten Q-Lim (empirischer Grenzwert für die maximal aus dem Serum stammende IgG-Fraktion in Abhängigkeit vom Albuminquotient) ersetzt werden. In diesem Fall gilt:

$$\text{Antikörper-Index} = \frac{\text{Spezifische IgG-AK Liquor (Einheiten): Spez. IgG-AK Serum (Einheiten)}}{\text{Q-Lim}}$$

Als **Cut-off** für einen positiven AI wird sofern nicht anders evaluiert ein Wert $\geq 1,5$ empfohlen (Fingerle et al., 2017; Kaiser & Lucking, 1993; Reiber & Lange, 1991; Reiber et al., 2013); früher empfohlene höhere Grenzwerte von 2,0 (Rauer et al., 2012) werden als weniger sensitiv angesehen, sofern eine valide Testdurchführung gewährleistet ist (Reiber et al., 2013). Zur Bestimmung des AI werden üblicherweise quantitativ messende Methoden herangezogen und in kommerziellen EDV-gestützten Systemen implementiert (Fingerle et al., 2017).

Von Bedeutung ist, dass es bei der Bestimmung des AI zu erheblichen Schwankungen kommen kann (sowohl Interrater-abhängig bei gleicher Methode als auch beim Vergleich verschiedener Methoden) (Reiber et al., 2013), weshalb die Durchführung der Antikörperdiagnostik und AI-Bestimmung in akkreditierten mikrobiologischen Laboren erfolgen sollte.

3.4.3 AI im Krankheitsverlauf

Die Borrelia-burgdorferi-spezifische intrathekale Antikörperproduktion entwickelt sich bei unbehandelten Patienten ab etwa der 2. Krankheitswoche und ist nach 6–8 Wochen bei über 99% der Patienten nachweisbar (Blanc et al 07; Hansen & Lebech 91; Hansen & Lebech 92; Ljostad et al 07; Tumani et al 95). Initial im Krankheitsverlauf (kurze Krankheitsdauer) können vereinzelt bei noch negativen Borrelien-Antikörper-Befunden im Serum bereits erhöhte Liquor-Borrelien-Antikörper nachweisbar sein (Christen et al 93; Djukic et al 12; Hansen & Lebech 91). Umgekehrt kann der borrelienspezifische AI bei kurzer Krankheitsdauer oder bei Kindern mit Fazialisparese (noch) unauffällig sein (Christen et al 93; Hansen & Lebech 91; Tumani et al 95). Des Weiteren kann eine sehr frühe antibiotische Behandlung die Entstehung einer messbaren humoralen Immunantwort unterbinden und dazu führen, dass der borrelienspezifische AI negativ bleibt (Baig et al., 1991).

Nach ausgeheilter Neuroborreliose kann der borrelienspezifische AI bei beschwerdefreien Patienten über Monate bis Jahre hinweg positiv bleiben (Hammers-Berggren et al., 1993; Kaiser, 1994; Kruger et al., 1989). Daraus folgt, dass der borrelienspezifische AI zur Therapie-Erfolgskontrolle nicht geeignet ist und vor dem Hintergrund der klinischen Symptomatik sowie inflammatorischer Liquorveränderungen (Pleozytose, Blutliquorschränkung) interpretiert werden soll.

Zusammenfassung

- [Mittels des Nachweises der borrelienspezifischen intrathekalen Antikörpersynthese (positiver borrelienspezifischer Antikörper-Index [AI]) in Verbindung mit entzündlichen Liquorveränderungen lässt sich die klinische Verdachtsdiagnose einer Neuroborreliose bestätigen.
- [Die borrelienspezifische intrathekale Antikörpersynthese beginnt etwa ab der 2. Krankheitswoche und ist nach 6–8 Wochen bei über 99% der Patienten nachweisbar.
- [Ein borrelienspezifischer AI ohne begleitende entzündliche Liquorveränderungen kann gegebenenfalls nach ausgeheilter Neuroborreliose über Jahre positiv bleiben.

Empfehlung

- [Der borrelienspezifische AI soll bei Verdacht auf eine Neuroborreliose bestimmt werden. ↑↑
- [Der borrelienspezifische AI soll nicht zur Therapie-Erfolgskontrolle bestimmt werden. ↑↑ (beide Empfehlungen starker Konsens 13/13)

3.5 Chemokin CXCL13

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass das Chemokin CXCL13 bei nahezu allen Patienten mit akuter Neuroborreliose im Liquor deutlich ansteigt, noch bevor eine spezifische Antikörperantwort generiert wird. Unmittelbar nach Beginn der Antibiotikagabe fällt der Chemokinpiegel sehr rasch wieder ab, noch lange bevor sich die Liquorpleozytose zurückbildet (Ljostad & Mygland, 2008; Rupprecht et al., 2005; Schmidt et al., 2011). In einer prospektiven Studie an 179 Patienten mit vermuteter Neuroborreliose ergaben sich eine Sensitivität/Spezifität von 100%/99% sowie positiv bzw. negativ prädiktive Werte von 88% und 100% (Rupprecht et al., 2014), so dass der Parameter bei unklaren Fällen einer sehr frühen Neuroborreliose hilfreich sein kann (Fingerle et al., 2017; Koedel et al., 2015). Zu berücksichtigen ist, dass der CXCL13-Wert nicht spezifisch für die Neuroborreliose ist; so wurden erhöhte Liquor-Werte auch bei Neurolyues, tuberkulöser Meningitis und ZNS-Lymphomen gefunden (Dersch et al., 2015b; Hytonen et al., 2014; Rubenstein et al., 2013; Rupprecht et al., 2009; Schmidt et al., 2011). Darüber hinaus wurde die Bestimmung – inklusive Cut-off – bislang nicht allgemein standardisiert.

Zusammenfassung

- [Der CXCL13-Spiegel im Liquor korreliert mit der „Krankheitsaktivität“ (Hinweis auf bestehende Infektion) der Neuroborreliose und kann in Einzelfällen diagnostisch hilfreich sein
- [Die CXCL13-Bestimmung wurde bislang nicht allgemein standardisiert
- [Erhöhte CXCL13-Werte im Liquor kommen auch bei anderen Erkrankungen vor

Empfehlung

- [CXCL13 kann im Liquor bestimmt werden, wenn bei klinischem Verdacht auf eine frühe Neuroborreliose die Liquorzellzahl und/oder der borrelienspezifische AI (noch) unauffällig sind ↔ (starker Konsens 12/13)
-

3.6 Direktnachweis mittels molekularbiologischer Nachweismethoden und Kultur

In Ausnahmefällen (z. B. bei immunsupprimierten Patienten (z.B. unzureichende Antikörperproduktion bei primärem Immundefekt oder B-Zell-Depletion)) kann eine Borrelieninfektion durch den Erregernachweis aus Liquor gestützt werden (Fingerle et al., 2017; Keller et al., 1992). Allerdings beträgt die Sensitivität des Erregernachweises mittels Kultur oder PCR bei der akuten Neuroborreliose im Liquor nur 10–30% (Fingerle et al., 2017; Wilske et al., 2007a). Bei kurzer Krankheitsdauer (oft noch seronegative Patienten) ist von einer höheren Sensitivität des Erregernachweises auszugehen als bei langer Krankheitsdauer. So waren 50% der Patienten mit akuter Neuroborreliose positiv in der PCR im Vergleich zu nur 13% der Patienten mit längerer Krankheitsdauer (Lebech et al., 2000). Der Nachweis mittels PCR im Liquor wird wegen des rascheren Ergebnisses im Vergleich zur Kultur in der Regel bevorzugt. Bei positivem Befund sollte eine Speziesdiagnose durch Analyse der PCR-Produkte erfolgen. Der Erregernachweis aus Blut wird wegen noch geringerer Sensitivität nicht empfohlen (Fingerle et al., 2017). Die Spezifität der PCR ist in hohem Maße von der Qualität des durchführenden Labors abhängig. Deshalb sollte die Untersuchung explizit auf dafür ausgewiesene Spezial- und Referenzlaboratorien beschränkt bleiben, zumal im positiven Falle weitere molekularbiologische Bestätigungstests erforderlich sind (Fingerle et al., 2017). In jedem Falle muss das PCR-Ergebnis im Zusammenhang mit der Klinik und den Ergebnissen der Serologie interpretiert werden. So sind z. B. positive PCR-Befunde bei Patienten mit langer Krankheitsdauer und negativer Serologie mit hoher Wahrscheinlichkeit falsch positiv (Fingerle et al., 2017).

Empfehlung zum Direktnachweis mittels molekularbiologischer Methoden und Kultur

- [Der molekularbiologische und kulturelle Direktnachweis aus dem Liquor sollte nur bei differenzialdiagnostisch uneindeutigen Fällen (z.B. unzureichende Antikörperproduktion bei primärem Immundefekt oder B-Zell-Depletion) eingesetzt werden. ↑ (Konsens 11/13)
- [Der molekularbiologische Nachweis und die kulturelle Anzucht von *Borrelia burgdorferi sensu lato* sollte auf Expertenlaboratorien beschränkt bleiben. ↑ (starker Konsens 13/13)
- [Positive Kulturergebnisse sollen mittels geeigneter molekularbiologischer Methoden bestätigt werden. ↑↑ (starker Konsens 13/13)
- [Der molekularbiologische oder kulturelle Direktnachweis soll nicht als Suchtest bei Verdacht auf Lyme-Borreliose eingesetzt werden. ↑↑ (starker Konsens 13/13)

- [Auf der Basis eines negativen molekularbiologischen oder kulturellen Erregernachweises soll eine Neuroborreliose nicht ausgeschlossen werden. ↓↓ (starker Konsens 13/13)
- [Ein positiver molekularbiologischer oder kultureller Nachweis soll durch weitere molekularbiologische Methoden bestätigt und die nachgewiesene Genospezies soll im Befund mitgeteilt werden. ↑↑ (starker Konsens 13/13)
- [Auf der Basis eines positiven Nachweises nach leitliniengerechter antibiotischer Therapie und ohne typische klinische Manifestation soll keine erneute Therapie durchgeführt werden. ↓↓ (starker Konsens 13/13)

3.7 Routine-Laborparameter im Blut

Im Routinelabor finden sich bei Patienten mit Neuroborreliose normale oder leicht erhöhte Werte für BSG, CRP, Leukozyten und Transaminasen, die auf einen systemischen Infekt hinweisen (vgl. Tabelle 3). Dem Routinelabor kommt in der Diagnostik der Neuroborreliose nur differenzialdiagnostische Bedeutung zu.

Tabelle 3

Routinelaborparameter bei Patienten mit frühen und späten Manifestationen einer Neuroborreliose (Oschmann et al., 1998).

Parameter	Normwert	Mittelwert (Range)	Anteil der Patienten mit pathologischen Befunden
BSG (mm/1 h)	5-18	35 (4-68)	66% (141/214)
CRP (mg/dl)	< 5,0	5,7 (< 5,0-38)	51% (17/33)
Leukozyten (n/μl)	4.000-11.000	7.600 (3.200-18.600)	10% (14/145)
SGOT (U/l)	5-20	10 (4-30)	5% (8/158)
SGPT (U/l)	5-23	17 (4-82)	25% (39/158)
Gamma GT (U/l)	4-28	21 (5-353)	27% (43/158)

3.8 Bildgebende Diagnostik – MRT

Die Magnetresonanztomographie (MRT) inklusive MR-Angiographie ist unverzichtbar bei der Diagnostik der durch Borrelien induzierten Vaskulitis; MR-tomographisch können sowohl zerebrale Ischämien als auch intrakranielle Gefäßstenosen nachgewiesen werden (Oschmann

et al., 1998; Wittwer et al., 2015; Zajkowska et al., 2015). Darüber hinaus wurden MR-tomographisch Kontrastmittel aufnehmende entzündliche Läsionen in einzelnen Fällen von enzephalomyelitischen Manifestationen nachgewiesen (Koedel et al., 2015; Oschmann et al., 1998). Kontrollierte Studien zur diagnostischen Wertigkeit des MRTs bei der Neuroborreliose liegen jedoch nicht vor. Bei der frühen Neuroborreliose sind wegen der sehr seltenen Beteiligung von Gehirn und Rückenmark in den meisten Fällen unauffällige Befunde zu erwarten; hier hat das MRT in erster Linie unter differenzialdiagnostischen Aspekten eine Bedeutung.

3.9 Untersuchungen

Folgende Untersuchungen sollen bei klinischem Verdacht auf eine Neuroborreliose (Symptome vgl. 2.4.) durchgeführt werden:

- [Gezielte Anamnese mit Frage nach Zeckenstichen, Aufenthalt in Endemiegebieten, Frühsymptomen (Erythema migrans, Multiple Erythemata migrantia, Borrelien-Lymphozytom [Lymphadenosis cutis benigna], Allgemeinsymptome), gegebenenfalls psychosoziale Anamnese
- [Neurologischer Status, Inspektion der Haut (Erythema migrans kann zum Zeitpunkt der neurologischen Symptomatik noch nachweisbar sein)
- [Basislabor mit Entzündungsparametern
- [Liquoruntersuchung: Zellzahl, Zellbild, Gesamteiweiß, Immunglobuline, Laktat
- [Borrelienserologie inklusive des borrelienspezifischen Liquor/Serum-Antikörperindex (AI)

3.10 Diagnostische Kriterien der Neuroborreliose

In Abhängigkeit von der Konstellation der klinischen Befunde und der Labordaten kann die Diagnose einer Neuroborreliose als möglich, wahrscheinlich und sicher eingestuft werden (s. u.) (Halperin et al., 1996; Kaiser, 1998).

Mögliche Neuroborreliose

- [typisches klinisches Bild (Hirnnervenausfälle, Meningitis/Meningoradikulitis, fokale neurologische Ausfälle; vgl. 2.4)
- [Borrelienspezifische IgG- und/oder IgM-Antikörper im Serum*
- [Liquorbefund nicht vorliegend/Liquorpunktion nicht durchgeführt
- [Abgrenzung anderer Ursachen

** In sehr frühen Krankheitsstadien kann die Serologie [noch] negativ sein*

Wahrscheinliche Neuroborreliose

Wie „mögliche Neuroborreliose“, jedoch zusätzlich

- [entzündliches Liquorsyndrom mit lymphozytärer Pleozytose, Blut-Liquor-Schrankenstörung und intrathekaler Immunglobulinsynthese

Gesicherte Neuroborreliose

Wie „wahrscheinliche Neuroborreliose“, zusätzlich

- [intrathekale Synthese borrelienspezifischer Antikörper (positiver IgG- und/oder IgM-Antikörper-Index) im Liquor oder
 - [positiver kultureller oder Nukleinsäurenachweis (PCR) im Liquor
-

3.11 Untersuchungsmethoden, die für die Diagnostik der Neuroborreliose nicht geeignet sind

Für die folgend genannten Methoden liegen keine prospektiven kontrollierten Studien vor, die einen Nutzen für die Diagnostik der Neuroborreliose belegen würden.

Somit sollen diese Methoden für die Diagnostik der Neuroborreliose nicht verwendet werden ↓↓ (Konsens 10/12) (Fingerle et al., 2017):

- [Antigennachweis aus Körperflüssigkeiten
 - [PCR aus Serum und Urin
 - [Lymphozytentransformationstests (LTT) (Dattwyler et al., 1988; Dessau et al., 2014; Valentine-Thon et al., 2006; von Baehr et al., 2012)
 - [Enzyme-linked Immunospot Assay (ELISPOT) (Nordberg et al., 2012)
 - [„Xenodiagnose“ Schildzeckenlarven lässt man Blut von vermeintlichen Borreliosepatienten saugen; anschließend werden die Larven auf Borrelien untersucht (Bockenstedt & Radolf, 2014; Marques et al., 2014)
 - [„Visual Contrast Sensitivity Test“ (VCS-Test oder Graustufen-Test): Durch die Messung des Erkennens von Grautönen soll indirekt ein lipophiles Neurotoxin von Borrelien nachgewiesen werden (Hartmann & Mueller-Marienburg, 2003)
 - [Nachweis sog. L-Formen oder Sphäroblasten (Lantos et al., 2014)
 - [Nachweis von Immunkomplexen als Marker von Krankheitsaktivität
 - [CD57-positive/CD3-negative Lymphozytensubpopulation (Stricker & Winger, 2001)
 - [kommerziell erhältliche serologische Schnelltests (mangelnde Sensitivität (18–32%) (Smit et al., 2015)
-

Hinweis:

Von der DBG und den Patientenorganisationen BFBD, BZK und OnLyme-Aktion.org wurden Dissenserklärungen abgegeben, die im Anhang des Leitlinienreportes publiziert sind.

Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus für die frühe Neuroborreliose; modifiziert nach (Koedel et al., 2015).

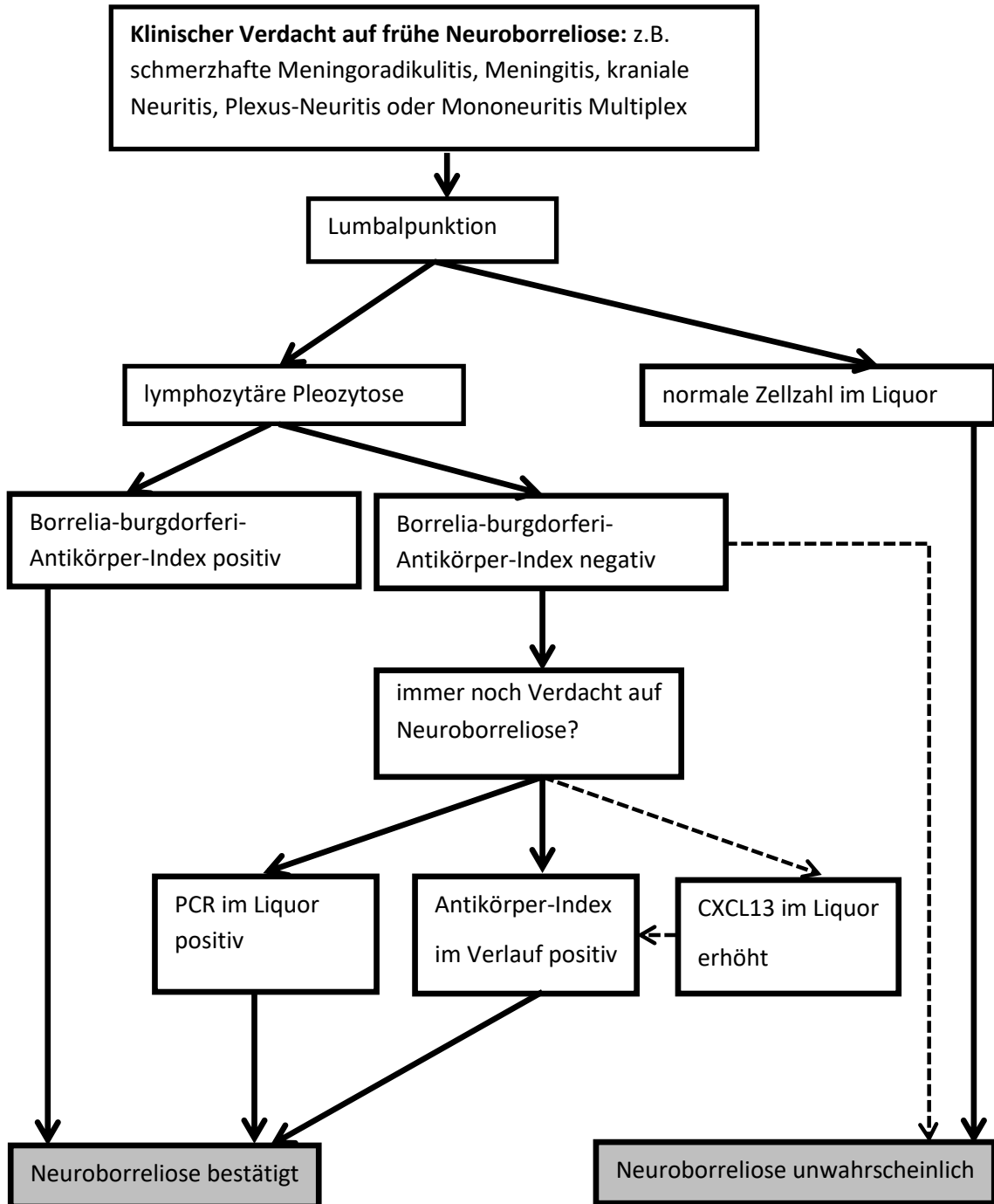
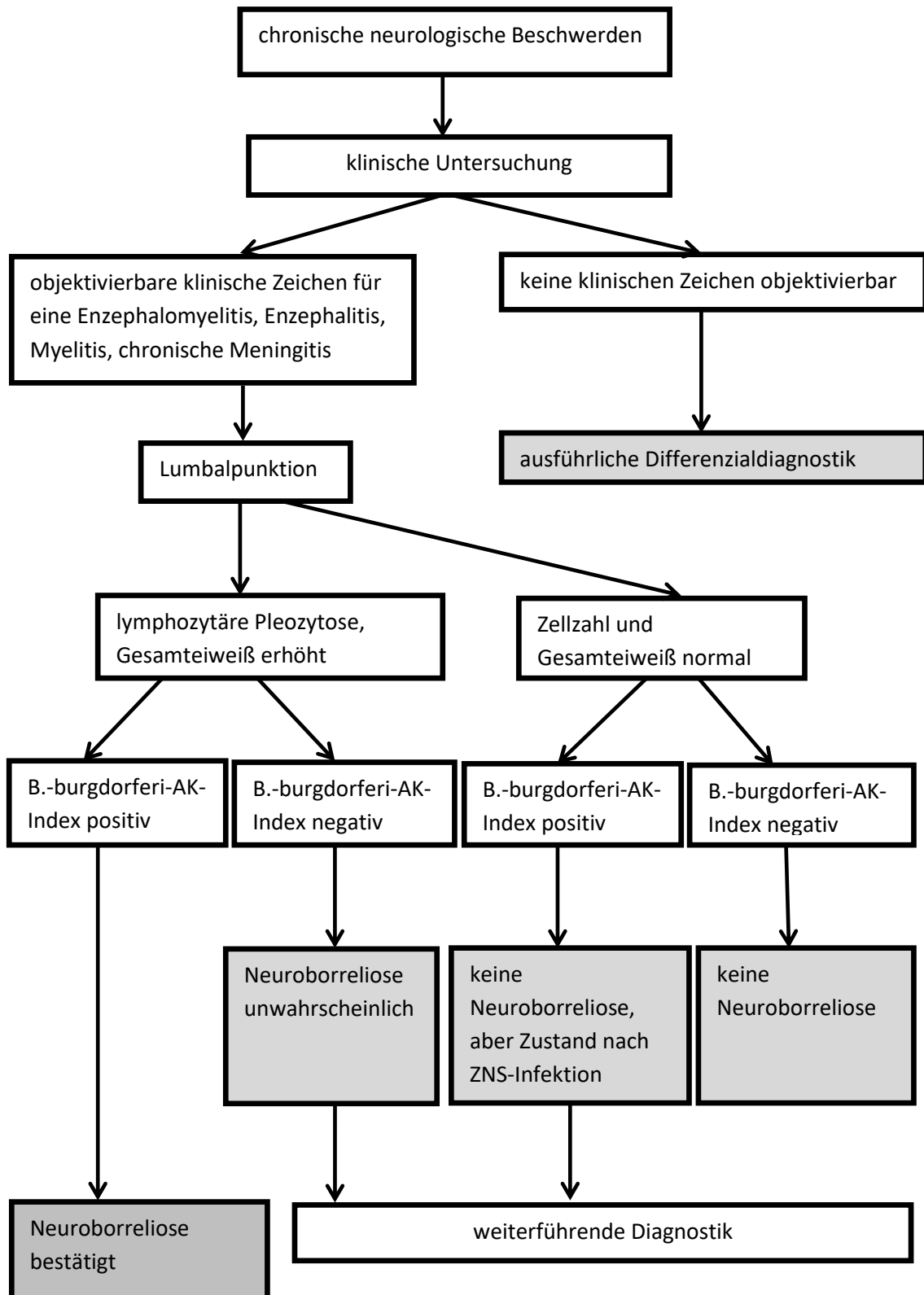


Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus für die späte Neuroborreliose; modifiziert nach (Koedel et al., 2015).



4 Chronische sowie untypische Beschwerden im Zusammenhang mit der Neuroborreliose

4.1 Einleitung

Neben den gesicherten frühen und späten Manifestationen einer NB (wie Radikulitis, Meningitis oder Enzephalomyelitis bzw. deren klinischer Residuen) gibt es ein breites Spektrum an persistierenden Beschwerden, bei denen ein kausaler Zusammenhang mit einer Neuroborreliose vermutet wird, ohne dass ein entzündlich-infektiöser Prozess nach allgemein akzeptierten Kriterien labordiagnostisch nachgewiesen werden kann (Borchers et al., 2015; Cameron, 2010; Feder, Jr. et al., 2007; Halperin, 2014b; Halperin, 2015b; Koedel et al., 2015; Oliveira & Shapiro, 2015). Als Bezeichnungen für diese chronischen Beschwerdebilder werden u.a. „Post-Treatment Lyme Disease Syndrome“ (PTLDS), „(Post-) Lyme-Enzephalopathie“ oder einfach „chronische (Neuro)borreliose“ geprägt und oft ohne klare inhaltliche Abgrenzung voneinander verwendet. Charakteristisch für alle drei Krankheitszustände ist, dass sie überwiegend mit Allgemeinsymptomen einhergehen. Es wird immer wieder diskutiert, ob wiederholte Antibiotikagaben in diesen Fällen sinnvoll sind, obwohl es hierfür keine belastbare Studienevidenz gibt (Cameron et al., 2014; Feder, Jr. et al., 2007).

Die Häufigkeit und das Symptomspektrum von persistierenden Beschwerden nach antibiotischer Behandlung bei Patienten mit stattgehabter Neuroborreliose wurden systematisch untersucht (Dersch et al., 2016b). Dabei wurden 44 im Zeitraum von 1986 bis 2014 publizierte Studien identifiziert (8 RCTs, 17 Kohortenstudien, 2 Fall-Kontrollstudien und 17 Fallserien), von denen in 38 Studien (n = 1469 Patienten) über Residualsymptome berichtet wurde. Insgesamt fanden sich bei 28% der Patienten (95 % CI 23–34 %, n = 34 Studien) persistierende bzw. residuelle Symptome. In Studien, in denen entsprechend der Einschlusskriterien (Falldefinition) eine „wahrscheinliche oder definitive“ NB vorlag (entzündliche Liquorveränderungen), war die Prävalenz von persistierenden Symptomen mit 24% (95% CI 0,16–0,33; n = 547) signifikant niedriger ($p=0,0048$) als bei Patienten, bei denen als Einschlusskriterium lediglich eine „mögliche“ NB (Liquorbefund unauffällig oder nicht vorliegend) vorlag (31% [95% CI 0,25–0,37]; n = 922). Darüber hinaus unterschied sich auch die Art der erhobenen persistierenden Symptome zwischen den beiden Patientengruppen. Unspezifische Beschwerden, wie sie für das PTLDS typischerweise berichtet werden (s. 4.3), fanden sich bei Patienten mit „möglicher“ NB statistisch signifikant häufiger als bei Patienten mit „wahrscheinlicher/definitiver“ NB: Fatigue (5,13% vs. 0), kognitive Störungen (16,67% vs. 1,6%), allgemeine Schmerzen (18,75% vs. 2,77%), Kopfschmerzen (8,33% vs. 1,75%) (Tabelle im Anhang 6). Auch wenn ein Studienbias oder das Vorliegen unterschiedlicher Krankheitsstadien in den untersuchten Kohorten nicht definitiv auszuschließen ist, schlussfolgern die Autoren, dass die in den Studien berichteten deutlichen Prävalenzen von persistierenden untypischen

Symptomen nach NB zum erheblichen Teil auf Studienartefakte infolge unscharfer Falldefinitionen zurückzuführen sind.

Tabelle 4

Systematische Auswertung der Häufigkeit von anhaltenden Symptomen nach behandelter Neuroborreliose bezogen auf die diagnostische Sicherheit (wahrscheinlich/gesichert versus möglich) (modifiziert nach Dersch et al., 2016b).

Symptom	Alle Studien [%] (n=1311)	wahrscheinlich/gesichert [%] (n=687)	möglich [%] (n=624)	p-Wert
Hirnnervenparese	9.84	3.6	14.59	< 0.0001
Sensibilitätsstörung	6.48	5.24	7.85	0.1483
Schmerz	10.37	2.77	18.75	< 0.0001
Parese	5.57	2.33	9.13	< 0.0001
Gangunsicherheit/Schwinde l/Ataxie	2.29	2.62	1.92	0.4329
Kognitive Einschränkungen	8.77	1.6	16.67	< 0.0001
Kopfschmerz	4.88	1.75	8.33	< 0.0001
Fatigue	2.44	0	5.13	< 0.0001
Sonstige	7.55	3.64	12.02	< 0.0001

4.2 Vermeintliche chronische Neuroborreliose

4.2.1 Einleitung

Die Begriffe „chronische Lyme-Borreliose“ oder „chronische Neuroborreliose“ werden verwirrenderweise überlappend und darüber hinaus mit sehr unterschiedlicher Bedeutung und entsprechend unterschiedlichen therapeutischen Konsequenzen verwendet. Sie beziehen sich meistens auf unspezifische Symptome wie Fatigue, muskuloskelettale Schmerzen, kognitive

Störungen und Depressivität (Baker, 2012; Cameron, 2010; Cameron et al., 2014; Feder, Jr. et al., 2007; Halperin, 2015a; Johnson et al., 2014; Oliveira & Shapiro, 2015; Perronne, 2015; Vrethem et al., 2002). Hinsichtlich der diskutierten Pathophysiologie der vermeintlichen „chronischen Lyme-Borreliose“ bzw. „chronischen Neuroborreliose“ haben aktuelle systematische Reviews keine wissenschaftliche Grundlage für die Annahme einer persistierenden latenten Infektion durch *Borrelia burgdorferi* (Oliveira & Shapiro, 2015) oder deren morphologische Varianten gefunden (Lantos et al. 2014). Ebenfalls haben sich keine Anhaltspunkte für chronische, durch Zeckenstiche übertragene, Co-Infektionen bei Patienten mit unspezifischen Symptomen ergeben (Lantos & Wormser, 2014). Feder et al. haben 4 klinische Kategorien beschrieben, denen sich Patienten mit vermeintlicher „chronischer Lyme-Borreliose“ zuordnen lassen (vollständige Feder-Kriterien im Anhang 2) (Feder, Jr. et al., 2007). **Kategorie 1** umfasst Patienten mit Symptomen unbekannter Ursache ohne Nachweis einer Infektion mit *Borrelia burgdorferi*.

Kategorie 2 beinhaltet Patienten mit Symptomen einer bekannten, gut definierten Erkrankung ohne Nachweis einer Infektion mit *Borrelia burgdorferi*. Hier wird von einer Fehldiagnose im Hinblick auf die ursprünglich gestellte Diagnose ausgegangen.

Kategorie 3 beschreibt Patienten mit Symptomen unbekannter Ursache bei positiver Borrelienserologie, allerdings ohne objektive klinische Befunde einer Lyme-Borreliose.

Kategorie 4 bezieht sich auf Patienten mit PTLDS-artigen Beschwerden (PTLDS vgl. Kapitel 4.3. und Anhang 2).

4.2.2 Studienlage

Ältere Studien, in denen Patienten mit vermeintlicher „chronischer Lyme-Borreliose“ an spezialisierten akademischen Zentren reevaluiert wurden, wiesen überwiegend Kategorie-1- und -2-Erkrankungen nach Feder auf (Reid et al., 1998; Sigal, 1990; Steere et al., 1993). In neueren Studien zu dieser Frage wurden 240 US-amerikanische Patienten (Hassett et al., 2009), 29 norwegische Patienten (Ljostad & Mygland, 2012), 95 deutsche Patienten (Djukic et al., 2011) und 200 niederländische Patienten untersucht (Coumou et al., 2015).

Zusammenfassend wurde bei einem kleineren Anteil der Patienten (13–24%) eine gesicherte Lyme-Borreliose diagnostiziert. Bei 6–20% wurde ein PTLDS angenommen, dessen kausaler Zusammenhang mit einer stattgehabten Lyme-Borreliose nicht bewiesen ist und keine Indikation für eine antibiotische Behandlung darstellt (s.o.). Bei 18–52 % blieb die Diagnose ungeklärt. Insgesamt sprechen diese Studien dafür, dass bei Verdacht auf eine „chronische Lyme-Borreliose“ in erster Linie eine intensive Differenzialdiagnostik sowohl organischer als auch psychosozialer Krankheitsfaktoren notwendig ist (Borgermans et al., 2014; Coumou et al., 2015). Darüber hinaus wird angesichts der sehr breiten Streuung der hier zitierten Studienergebnisse weiterer Forschungsbedarf gesehen.

4.2.3 Praktisches Vorgehen

Bei Erkrankungen der Kategorie 1 und 2 nach Feder besteht keine Rationale für eine antibiotische Behandlung. Bezüglich Kategorie 4 besteht nach aktueller Datenlage (vgl. Kapitel

PTLDS) ebenfalls keine Indikation für eine antibiotische Behandlung. Bei Patienten mit Symptomen der Kategorie 3 nach Feder (Feder, Jr. et al., 2007) kann eine probatorische (orale) antibiotische Therapie erwogen werden. Allerdings sollten diese Patienten darauf hingewiesen werden, dass die Diagnose einer Lyme-Borreliose in ihrer Situation sehr unsicher ist, da der prädiktive Wert der Borrelienserologie bei unspezifischen Beschwerden sehr niedrig ist (Lightfoot, Jr. et al., 1993; Tugwell et al., 1997) und vorübergehend auftretende „Therapieeffekte“ sowohl durch Placebowirkung (Benedetti, 2014) als auch durch antiinflammatorische Nebenwirkungen der Antibiotika bedingt sein können (Leite et al., 2011; Nieman & Zerler, 2001; Tikka et al., 2001).

Zusammenfassung

- [keine der 4 Kategorien nach Feder (Feder, Jr. et al., 2007) entspricht einer Krankheitsentität
 - Empfehlungen
 - [Patienten der Kategorien 1, 2 und 4 nach Feder (Feder, Jr. et al., 2007) sollen nicht als Neuroborreliose antibiotisch behandelt werden, vielmehr sollen hier eine symptomorientierte Differenzialdiagnostik und eine Behandlung entsprechend der Hauptsymptomatik erfolgen ↑ ↑↑ (Konsens 9/11)
 - [bei Patienten der Kategorie 3 kann ausnahmsweise, nach ausführlicher Differenzialdiagnostik und unter Hinweis auf eine ungesicherte Diagnose, eine einmalige antibiotische Behandlung über 14–21 Tage erwogen werden ↔ (10/14 mehrheitliche Zustimmung)
-

4.3 Beschwerden nach Therapie: „Post-Treatment Lyme Disease Syndrome“ (PTLDS)

4.3.1 Diagnostische Kriterien

Beim sogenannten PTLDS handelt es sich um ein wissenschaftlich bislang nicht allgemeingültig definiertes und deshalb nicht einheitlich akzeptiertes Syndrom, das diagnostisch von gesicherten Spätmanifestationen der Lyme-Borreliose, Beschwerden durch Persistenz vermehrungsfähiger Erreger und durch Defektheilung bedingten Symptomen abzugrenzen ist.

Objektive neurologische Ausfälle und die entzündlichen Liquorveränderungen bei der NB sprechen i.d.R. gut auf eine antibiotische Therapie an (Borchers et al., 2015; Halperin, 2014b; Halperin, 2015b; Hansen & Lebech, 1992; Koedel et al., 2015; Oliveira & Shapiro, 2015). Es liegen aber Berichte vor, dass einige Patienten trotz antibiotischer Behandlung unspezifische Beschwerden mit Fatigue, Parästhesien, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie Konzentrations- und Gedächtnisstörungen entwickeln (Berglund et al., 2002; Eikeland et al., 2013; Ljostad & Mygland, 2010; Treib et al., 1998). Dauern die unspezifischen Symptome mehr als 6 Monate an, werden sie von einigen Autoren als Post-Treatment Lyme Disease Syndrome (PTLDS) bezeichnet (Feder, Jr. et al., 2007; Wormser et al., 2006). Als Prädiktoren für die Entwicklung

einer Fatigue 30 Monate nach Behandlung wurden verzögerter Beginn der Antibiotikabehandlung, schwerwiegende neurologische Symptome vor Behandlungsbeginn und inkomplette Rückbildung der neurologischen Beschwerden 4 Monate nach Behandlung beschrieben (Eikeland et al., 2013).

Die „Infectious Diseases Society of America“ (IDSA) hat 2006 folgende diagnostische Kriterien für das PTLDS vorgeschlagen (Wormser et al., 2006). Die wichtigsten Kriterien dieser Definition sind: eine vorausgegangene, gesicherte Lyme-Borreliose, die sich unter einem generell akzeptierten antibiotischen Behandlungsregime gebessert oder stabilisiert hat sowie Auftreten der subjektiven Beschwerden innerhalb von 6 Monaten nach Diagnose der Lyme-Borreliose, ohne Hinweis auf eine andere Ätiologie trotz gründlicher Differenzialdiagnostik und Anhalten über mindestens 6 Monate nach Abschluss der Antibiotikatherapie (vollständige Definition siehe Anhang 2). Bislang wurden diese Kriterien wenig in klinischen Studien eingesetzt. Voraussetzung hierfür wäre, dass praktikable und valide Tools zur Erhebung der subjektiven Symptome sowie deren Einfluss auf die Lebensqualität und berufliche sowie allgemeine Leistungsfähigkeit des Patienten etabliert werden (Aucott et al., 2013a; Borchers et al., 2015).

4.3.2 Häufigkeit

In einer nicht systematischen Übersichtsarbeit wurde berichtet, dass von Patienten, die mit einer Lyme-Borreliose antibiotisch behandelt wurden, 0–20% Symptome des sogenannten PTLDS aufwiesen; nach Behandlung einer NB lag der Prozentsatz zwischen 5 und 54% (Koedel et al., 2015).

4.3.3 Subjektive Symptome in Fallkontrollstudien

Die Häufigkeit subjektiver Symptome wurde in Fallkontrollstudien untersucht, die Kollektive von Patienten mit stattgehabter Borreliose und Personen ohne stattgehabte Borreliose verglichen haben. Da PTLDS-artige Beschwerden unspezifisch und auch in der Allgemeinbevölkerung häufig sind [Luo et al., 2005; Wessely, 2001], ist ihre Zuordnung zur Neuroborreliose im Sinne einer kausalen Folgeerkrankung sehr problematisch. Die Problematik spiegelt sich auch in der sehr heterogenen Datenlage wider: Bei deutschen Erwachsenen sowie schwedischen und US-amerikanischen Kindern wurde nach behandelter Neuroborreliose im Langzeitverlauf keine erhöhte Häufigkeit von unspezifischen Symptomen im Vergleich zu Kontrollpersonen gefunden (Dersch et al., 2015c; Skogman et al., 2008; Skogman et al., 2012; Wang et al., 1998). Das Gleiche traf für europäische Patienten nach Behandlung eines Erythema migrans (Cerar et al., 2010) sowie für amerikanische Patienten nach unterschiedlichen Manifestationen der Lyme-Borreliose (Kalish et al., 2001a; Seltzer et al., 2000) zu. Andere Fallkontrollstudien fanden dagegen eine signifikante Häufung unspezifischer Beschwerden bei Kindern und Erwachsenen nach behandelter Neuroborreliose (Eikeland et al., 2011; Vazquez et al., 2003; Vrethem et al., 2002) bzw. nach jeglicher Manifestation einer Lyme-Borreliose (Aucott et al., 2013b; Shadick et al., 1994; Shadick et al., 1999). Eine Meta-Analyse untersuchte 5 der oben zitierten Studien (Seltzer et al., 2000; Shadick et al., 1994; Shadick et al., 1999; Vazquez et al., 2003; Wang et al., 1998) und kommt zu dem Ergebnis, dass

es einen überzufälligen Zusammenhang zwischen den chronischen Beschwerden eines PTLDS und der vorausgegangenen Lyme-Borreliose gebe (Cairns & Godwin 2005). Entgegengehalten wird dieser Meta-Analyse, dass sie verschiedene retrospektive Studien berücksichtige, in denen Diagnosekriterien und Antibiotikatherapie keinen aktuellen Standards mehr entsprächen (Shapiro et al., 2005).

Nach einer weiteren Studie führen vor allem Fatigue und Depressivität bei Patienten mit PTLDS-artigen-Beschwerden zu körperlichen und psychischen Beeinträchtigungen (Chandra et al., 2013), weshalb die Autoren eine gezielte symptomatische Behandlung dieser Hauptbeschwerden empfehlen.

4.3.4 Neuropsychologische Symptome in Fallkontrollstudien

Zur Häufigkeit neuropsychologischer Beschwerden ist die Studienlage widersprüchlich. Neben den subjektiven Symptomen werden auch objektive neuropsychologische Beeinträchtigungen (verbales und visuelles Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen) ≥ 30 Monate nach behandelter Neuroborreliose als mögliche Krankheitsfolge beschrieben (Benke et al., 1995; Eikeland et al., 2012). Allerdings ließen sich diese Berichte weder in einer anderen Studie (Dersch et al., 2015c) noch bei Kindern nach stattgehabter Neuroborreliose (Fazialisparese) (Vazquez et al., 2003) bestätigen. Zudem zeigten weitere Studien – zumindest in Subgruppen – eingeschränkte Gedächtnisleistungen überwiegend bei verbalen Aufgaben im Vergleich zu gesunden Kontrollen oder Patienten, die sich vollständig erholt hatten (Bujak et al., 1996; Fallon et al., 2008; Gaudino et al., 1997; Kaplan et al., 1992; Keilp et al., 2006; Krupp et al., 1991; Shadick et al., 1994). Allerdings gibt es auch zu diesen Studien widersprüchliche Ergebnisse (Elkins et al., 1999; Kalish et al., 2001a; Kaplan et al., 2003; Shadick et al., 1999).

4.3.5 Studien zur antibiotischen Therapie

In drei randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien wurde der therapeutische Nutzen einer antibiotischen Therapie über 28 bis 70 Tage an Patienten mit sogenanntem PTLDS untersucht (Fallon et al., 2008; Kaplan et al., 2003; Klempner et al., 2001; Krupp et al., 2003). In keiner der Studien konnte eine anhaltende Verbesserung der neuropsychologischen Leistungen nachgewiesen werden.

Die umfangreichste der 3 Studien (N=129), in der außerdem die längsten Antibiotikagaben erfolgten (Ceftriaxon 2g/d über 30 Tage gefolgt von Doxycyclin 200mg/d über 60 Tage) war in allen Endpunkten negativ (insbesondere gesundheitsbezogene Lebensqualität und kognitive Funktionen) (Kaplan et al., 2003; Klempner et al., 2001).

In der Studie von Fallon et al. (Fallon et al., 2008) (N=37, Ceftriaxon 2g/d über 70 Tage) wurde eine vorübergehende Verbesserung der kognitiven Leistungen nach 12 Wochen festgestellt, die sich nach 24 Wochen jedoch nicht bestätigte. Hinsichtlich der Fatigue-Skalen ergab sich zwischen Placebo- und Verumgruppe kein signifikanter Unterschied.

In der Studie von Krupp et al. (N=55, Ceftriaxon 2g/d über 28 Tage) zeigte sich nach 6 Monaten eine leichte, aber signifikante Verbesserung des Fatigue-Scores in der Verumgruppe gegenüber

Placebo (Krupp et al 03). Kritiker konstatieren, dass 1) der Effekt sehr marginal sei (Score-Verbesserung im FSS-11: 22% versus 9% Verum/Placebo [$p < 0,01$]); 2) Patienten der Verumgruppe auch nach der Therapie noch eine sehr schwere Fatigue hatten (mittlerer FSS-11=4,4), so dass sie weiterhin die Einschlusskriterien der Studie erfüllt hätten; 3) das Ergebnis in einer 2. Fatigue-Skala (Fatigue-VAS) nicht signifikant war und 4) die Verbesserung von den Patienten selbst in einer Skala der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erste Frage des SF-36) nicht wahrgenommen wurde (Klempner et al., 2013). Angesichts der sehr geringen Effekte und vor dem Hintergrund, dass in der Studie ein kritisch hoher Wert der Protokoll-Drop-outs (33% der Placebo-Patienten) zu verzeichnen war (Schulz & Grimes 02), wird die Validität dieser Studie unter methodischen Gesichtspunkten in Frage gestellt (Klempner et al., 2013). Außerdem stehen dem Studienergebnis 2 Negativstudien entgegen (Fallon et al., 2008; Kaplan et al., 2003; Klempner et al., 2001).

In allen drei Studien werden Nebenwirkungen – mit z.T. lebensbedrohlichem Ausmaß – in einer Häufigkeit von 25%–43% angegeben. Unter einer Risiko-Nutzen-Abwägung empfiehlt keine der 3 Autorengruppen, das sogenannte PTLDS mit dem jeweils untersuchten Antibiotikaregime zu behandeln (Fallon et al., 2008; Kaplan et al., 2003; Klempner et al., 2001; Krupp et al., 2003).

4.3.6 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des sogenannten PTLDS ist ungeklärt. Ein Autoimmunprozess konnte nicht belegt werden (Feder, Jr. et al., 2007; Halperin, 2014a; Lantos, 2011). Angesichts der negativen bzw. allenfalls marginalen Effekte wiederholter Antibiotikagaben (vgl. Therapie) ist eine chronische Infektion unwahrscheinlich. Diese Annahme wird durch folgende Argumente weiter gestützt (Feder, Jr. et al., 2007): keine begleitenden objektiven klinischen Krankheits- und/oder Entzündungszeichen mit Progression (Klempner et al., 2001; Nowakowski et al., 2003), Persistenz der Symptomatik unabhängig von einer positiven Borrelienserologie (Asch et al., 1994; Klempner et al., 2001; Nowakowski et al., 2003), kein Erregernachweis mittels Kultur und/oder PCR (Klempner, 2002; Klempner et al., 2001), keine nachgewiesenen Resistenzen von *Borrelia burgdorferi* sensu lato gegen die üblicherweise eingesetzten Antibiotika (Halperin, 2014b; Wormser et al., 2000).

Zusammenfassung

- [wegen uneinheitlicher Datenlage lässt sich das sogenannte PTLDS nicht als Krankheitsentität definieren
 - [zur Häufigkeit des sogenannten PTLDS liegen keine kontrollierten Studien vor
 - [die Datenlage spricht gegen die Annahme einer chronischen Infektion mit *Borrelia burgdorferi* oder einen Autoimmunprozess bei Patienten mit dem Beschwerdebild eines sogenannten PTLDS (alle 3 Aussagen starker Konsens 13/13)
-

Empfehlungen

- [bei PTLDS-artigen Beschwerden sollen eine symptombezogene Differenzialdiagnostik und Therapie erfolgen ↑↑ (Konsens 11/13)
 - [bei Annahme eines sogenannten PTLDS soll keine Antibiotikatherapie erfolgen ↓↓ (Konsens 11/12)
-

Für einige der PTLDS-artigen Beschwerden existieren weitere Leitlinien:

DEGAM S3-Leitlinie Müdigkeit, AWMF-Register-Nr. 053-002

DIVS S3-Leitlinie Fibromyalgiesyndrom, AWMF-Register-Nr. 041-004

DEGAM S1-Leitlinie Chronischer Schmerz, AWMF-Register-Nr. 053-036

Nationale Versorgungsleitlinie (S3) Unipolare Depression, AWMF-Register-Nr. nvl-005

DGN-Leitlinie (S2e) Diagnostik und Therapie von Gedächtnisstörungen, AWMF-Register-Nr. 030-124

DGPM S3-Leitlinie Nicht-spezifische, funktionelle und somatoforme Körperbeschwerden, Umgang mit Patienten, AWMF-Register-Nr. 051-001

4.4 Lyme-Enzephalopathie

Der Begriff „Lyme-Enzephalopathie“ wurde ursprünglich in den 1980ern geprägt, als manche klinischen Manifestationen der Lyme-Borreliose erstmals beschrieben wurden. Damals soll es häufiger vorgekommen sein, dass Patienten unter einer nicht diagnostizierten, nachweislich aktiven Borrelien-Infektion (z.B. Arthritis oder ACA) über Monate oder sogar Jahre litten und über kognitive Beschwerden inklusive Gedächtnisstörungen berichteten, die sich unter antibiotischer Therapie i.d.R. zurückgebildet haben (Halperin et al 90b; Halperin et al 88; Krupp et al 91; Logigian et al 90). In diesen Fallserien fanden sich lediglich bei einigen wenigen Patienten eine erwiesene Enzephalitis mit fokalneurologischen Ausfällen, entsprechenden Liquorveränderungen und/oder Auffälligkeiten in der Bildgebung (Halperin et al 90b). Die Mehrheit dieser Patienten litt unter einer „toxisch-metabolischen“ Enzephalopathie, wie sie bei systemischen (nicht neurologischen) Infektionen oder entzündlichen Erkrankungen beschrieben wird (Sepsis, Pneumonie, Harnwegsinfektionen, aktive rheumatoide Arthritis etc.) (Halperin 14a; Halperin 15c; Young 13). Da es sich hier um eine unspezifische Reaktion des Gehirns auf einen systemischen Entzündungsprozess handelt, sollte der Begriff „Lyme-Enzephalopathie“ lediglich im Zusammenhang mit den oben zitierten historischen Publikationen gebraucht werden.

Andere Autoren verwenden den Begriff der Lyme-Enzephalopathie im Zusammenhang mit kognitiven Beschwerden bei PTLDS-Patienten (Chandra et al 13; Fallon et al 08). Da die

Abgrenzung des Begriffes „Lyme-Enzephalopathie“ von dem oben skizzierten, in den 1980ern geprägten eher historischen Gebrauch nicht möglich ist, soll diese Bezeichnung als aktuelle Diagnose bzw. Syndrombezeichnung nicht verwendet werden.

Empfehlung

- [der Begriff der Lyme-Enzephalopathie soll wegen unscharfer Definition und widersprüchlichen Gebrauches bei der Diagnosestellung keine Verwendung finden ↓↓ (starker Konsens 13/13)
-

5 Therapie der Neuroborreliose

5.1 Einleitung

Die Evidenzlage zur medikamentösen Behandlung der Neuroborreliose ist nach einem aktuellen systematischen Review (Dersch et al., 2015a; Dersch et al., 2014) sehr begrenzt. Nach einem Screening von 5779 Berichten aus drei Datenbanken konnten 8 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) und 8 nicht randomisierte Studien (NRS) in die Auswertung einbezogen werden. Die Schlussfolgerungen für die Praxis – so konstatieren die Autoren – müssen vor dem Hintergrund einer geringen Studienzahl mit z.T. kleinen Kohorten sowie einem relevanten Risiko für diversen Studienbias gesehen werden (Anhang 8) (Dersch et al., 2015a).

Lediglich 3 Studien haben Patienten ohne antibiotische Behandlung untersucht (Hirsch et al., 1987; Kristoferitsch et al., 1987; Kruger et al., 1990). In 2 Studien wurden diese mit Patienten verglichen, die eine Antibiotika-Behandlung erhielten (Hirsch et al., 1987; Kristoferitsch et al., 1987). Die Studien sind methodisch heterogen und ergeben widersprüchliche Resultate mit geringer Präzision, so dass eine Metaanalyse dieser Daten nicht sinnvoll ist (Anhang 8) (Dersch et al., 2015a). Unter Nutzen-Risiko-Abwägung bestehen dennoch an der Indikation für eine antibiotische Behandlung keine Zweifel, zumal die Symptomrückbildung beschleunigt und der Entwicklung von Spätmanifestationen entgegengewirkt werden kann (Bensch et al., 1987; Dersch et al., 2015c; Hansen & Lebech 1992; Kaiser 2004; Karlsson et al., 1994).

5.2 Frühe Neuroborreliose

5.2.1 Therapiedauer

In 8 RCTs und in 8 prospektiven Kohortenstudien wurden überwiegend Patienten mit früher Neuroborreliose untersucht. Die Dauer der antibiotischen Behandlung betrug in den RCTs 14–21 Tage (mit einer Ausnahme 100 Tage (Oksi et al., 2007)). Die Behandlungsdauer in den NRS

variierte zwischen 10 und 30 Tagen, sofern diese angegeben wurde. In keiner Studie werden unterschiedliche Therapiedauern miteinander verglichen. Der Behandlungseffekt auf den primären Endpunkt (neurologische Residualsymptome) variiert sowohl in den 8 RCTs (10–66%) als auch in den 2 prospektiven Kohortenstudien (7–44%) deutlich (Tabelle A3 im Anhang). Hauptgründe für diese breite Streuung sind nicht standardisierte Erhebungsmethoden (neurologischer Status, Score-System, Patientenselbsteinschätzung) sowie unterschiedliche Untersuchungszeitpunkte mit einer großen Streuung auch innerhalb der einzelnen Studien (3 RCTs: 3–12 Monate; 3 RCTs 12 Monate; 2 RCTs > 3 Monate) (Dersch et al., 2015a).

Bezüglich des Vergleichs verschiedener Therapiedauern existiert jedoch indirekte Evidenz über eine prospektive kontrollierte Studie mit 152 Patienten mit disseminierter Lyme-Borreliose (80% mit überwiegend früher Neuroborreliose [43% gesichert, 37% möglich]) (Oksi et al., 2007). Hier wurden Patienten zunächst mit 2 g Ceftriaxon i.v. pro Tag über 3 Wochen behandelt. Anschließend erfolgte eine randomisierte Weiterbehandlung über 100 Tage entweder mit 1 g Amoxicillin p.o. pro Tag oder mit Placebo. Nach 1 Jahr zeigte sich in beiden Gruppen bei ca. 90 % der Patienten ein exzellentes oder sehr gutes Ergebnis. Diese Studie liefert somit ein Indiz dafür, dass eine Verlängerung der Therapiedauer über 3 Wochen hinaus keinen Vorteil bringt (Klasse Ib). Angesichts fehlender Studienevidenz für längere Therapiedauern und des Vorliegens einer kontrollierten Studie mit indirekter Evidenz ergibt sich insgesamt keine wissenschaftliche Grundlage, von den bislang empfohlenen Therapiedauern von 14 Tagen (Mygland et al., 2009; Rauer et al., 2012) bei früher Neuroborreliose im Regelfall abzuweichen.

5.2.2 Wahl des Antibiotikums und Nebenwirkungen

Aufgrund guter Liquorgängigkeit wurden Beta-Laktam-Antibiotika (Penzillin G, Ceftriaxon und Cefotaxim) wie auch Doxycyclin in kontrollierten klinischen Studien zur Behandlung der Neuroborreliose untersucht. Nach einer Meta-Analyse weisen das oral applizierbare Doxycyclin und die intravenös zu applizierenden Beta-Laktam-Antibiotika im Hinblick auf die Rückbildung der neurologischen Symptomatik keinen statistisch signifikanten Unterschied nach einem Untersuchungszeitraum von 4–12 Monaten (RR 1.27, 95% Konfidenz Intervall 0.98–1.63, P = 0.07) wie auch nach mehr als 12 Monaten (RR 0.98, 95% Konfidenz Intervall 0.68–1.42, P = 0.93) auf und sind somit als gleich gut wirksam einzustufen (Klasse Ia) (Dersch et al., 2015a). Diese Ergebnisse bestätigen eine frühere Meta-Analyse amerikanischer Autoren (Halperin et al., 2007). Sekundäre Endpunkte wie Lebensqualität und Fatigue wurden in einer Follow-up-Studie einer RCT untersucht (Eikeland et al 11; Ljostad et al 08); dabei ergab sich nach 30 Monaten kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die mit Beta-Laktam-Antibiotika behandelt wurden, und denjenigen, die Doxycyclin erhalten hatten (Klasse Ib). In 2 RCTs wurde gezeigt, dass auch hinsichtlich der Liquor-Pleozytose keine Unterschiede zwischen diesen beiden antibiotischen Therapieregimen bestehen (Dersch et al., 2015a; Karlsson et al., 1994; Ljostad et al., 2008) (Klasse Ib). Auf der Basis von 2 RCTs (Oksi et al., 2007; Pfister et al., 1991) ergab sich im Hinblick auf die berichteten Nebenwirkungen ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0.82, 95% CI 0.54–1.25, P = 0.35) (Klasse Ia). An Nebenwirkungen

wurden berichtet: Diarrhoe, Übelkeit, Obstipation, Hautrötung, Schwindel und Thrombophlebitis. Schwere Nebenwirkungen wie Cholezystitis, Stomatitis, allergische Reaktionen und Duodenalulkus wurden in den Studien insgesamt zu selten berichtet, um valide Vergleiche anzustellen (Tabellen im Anhang 4 und 5) (Dersch et al., 2015a).

Zu einer höheren Doxycyclin-Dosis als 200mg/d liegen keine Studien vor, weshalb diesbezüglich keine Aussage getroffen werden kann (Dersch et al., 2015a).

Beim Vergleich von Cefotaxim und Penizillin in 2 RCTs (Hassler et al., 1990; Pfister et al., 1989) ergab sich ein signifikanter Vorteil für Cefotaxim im Sinne von selteneren neurologischen Residualsymptomen nach 4–12 Monaten (RR 1.81, 95% CI 1.10–2.97, P = 0.02). Im Gegensatz dazu fanden sich bei den mit Penizillin behandelten Patienten signifikant seltener Nebenwirkungen (RR 0.54, 95% CI 0.35–0.83, P = 0.005). Als häufigste Nebenwirkungen (41%) wurden milde Diarrhoe und Herxheimer-ähnliche Reaktionen gefunden (Tabellen im Anhang 4 und 5). Da gravierende Nebenwirkungen wie Kolitis, Schock und allergische Reaktionen zu selten (3%) für eine vergleichende Analyse berichtet wurden (Hassler et al., 1990) und beide Studien außerdem einem erheblichen Bias-Risiko unterliegen (Anhang 8), kann aus diesen Daten keine Empfehlung zur Bevorzugung einer der beiden Substanzen abgeleitet werden (Dersch et al., 2015a).

Über die Wirksamkeit von Antibiotika-Kombinationsbehandlungen liegen keine validen auswertbaren Studiendaten vor. Über die Wirksamkeit von Chloroquin, Carbapenemen und Metronidazol liegen überhaupt keine Studiendaten vor (Dersch et al., 2015a).

5.2.3 Verlauf nach Antibiotikatherapie

Die meisten Studien berichten über eine mehrere Wochen bis wenige Monate nach einer 10–14-tägigen antibiotischen Behandlung eintretende deutliche Verbesserung der neurologischen Beschwerden. In einer prospektiven Studie mit 77 Patienten mit Bannwarth-Syndrom wurde bei 88% der Patienten 12 Monate nach antibiotischer Behandlung ein gutes Ergebnis gesehen (Klasse IIa) (Ogrinc et al., 2016). Die berichtete Häufigkeit residueller neurologischer Symptome passt zu früheren Kohortenstudien, in denen 3 Monate nach Antibiotikabehandlung 78/86 (90,6%) der Patienten beschwerdefrei waren (Kaiser, 2004) und 178/187 Patienten nach 4–72 (Median 33) Monaten ein sehr gutes Ergebnis aufwiesen (Hansen & Lebech, 1992). In einer weiteren Kohortenstudie fand sich nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren bei 100/114 (88%) Patienten mit überwiegend früher Neuroborreliose keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten (Berglund et al., 2002). In einem systematischem Review wurden die Residualsymptome bei Patienten mit liquordiagnostisch gesicherter Neuroborreliose (wahrscheinliche/definitive Neuroborreliose) an insgesamt 687 Patienten untersucht (Dersch et al., 2016b). Dabei fanden sich folgende Häufigkeiten neurologischer Residualsymptome nach Antibiotikatherapie: Sensibilitätsstörungen 5,24 %; Hirnnervenparesen 3,6 %; Extremitätenparesen 2,33 %, Schmerz 2,77 %; Gangunsicherheit/Schwindel/Ataxie 2,62% (Anhang 6).

5.3 Späte Neuroborreliose

Kontrollierte Studien, die explizit die Antibiotikatherapie bei späten Manifestationen der Neuroborreliose untersucht hätten (Myelitis, Enzephalitis, Enzephalomyelitis), liegen nicht vor. In den 16 systematisch ausgewerteten Therapiestudien (RCTs und Kohortenstudien) (Dersch et al., 2015a) fanden sich – soweit berichtet – über alle Studien lediglich 15 Patienten mit später Neuroborreliose (Anhang 3). Eine separate Auswertung für diese Manifestationsform ist aufgrund fehlender Daten in den Primärstudien nicht möglich. Allerdings scheinen neurologische Residualsymptome häufiger als bei der frühen Neuroborreliose aufzutreten (Klasse III). So waren in einer Fallserie mit 15 Patienten 6 Monate nach Antibiotikabehandlung lediglich 3 Patienten (20%) beschwerdefrei (Kaiser, 2004). In einer weiteren Kohortenstudie fanden sich bei 8/8 Patienten mit Enzephalomyelitis infolge einer späten Neuroborreliose nach 4–72 Monaten (Median 33) neurologische Residuen, wobei bei 5/8 (62%) schwer behindernde Restsymptome bestanden (Hansen & Lebech, 1992).

Da sich in den kontrollierten Studien und Kohortenstudien (Dersch et al., 2015a) sowie größeren Fallserien (Hansen & Lebech, 1992; Kaiser, 2004) keine Anhaltspunkte für Therapieversager unter einer 2-3-wöchigen Behandlung mit Beta-Laktam-Antibiotika oder Doxycyclin gezeigt haben (Klasse III) und darüber hinaus keine Studien vorliegen, die einen Vorteil einer länger als 3-wöchigen Antibiotikabehandlung aufzeigen, ergibt sich unter Nutzen-Risiko-Abwägung keine wissenschaftliche Grundlage, von der bisherigen Empfehlung einer 2-3-wöchigen Antibiotikabehandlung bei Patienten mit Spätmanifestationen abzuweichen.

Des Weiteren wurde gezeigt, dass Doxycyclin im Hinblick auf eine Rückbildung der Liquorpleozytose bei 26 Lyme-Enzephalitis- und/oder Myelitis-Patienten im Vergleich zu 115 Patienten mit radikulärer Manifestation (Bannwarth-Syndrom) gleich wirksam ist (Klasse Ib) (Bremell & Dotevall, 2014). Ob Doxycyclin – wie die Autoren schlussfolgern – unabhängig vom Schweregrad der Symptomatik der Neuroborreliose wirksam ist, lässt sich aufgrund dieser Daten vermuten, jedoch nicht belegen.

Polyneuritiden, die in Assoziation mit einer ACA auftreten, bessern sich klinisch – wenn auch langsam – nach antibiotischer Behandlung, während die elektrophysiologischen Auffälligkeiten nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 18,5 Monaten (Range 11–50 Monate) sich nicht signifikant verändert haben (Kindstrand et al., 2002). Die Autoren werten diesen Befund im Sinne einer Defektheilung und nicht als Hinweis auf eine persistierende Infektion.

5.4 Zerebrale Vaskulitis infolge einer Lyme-Borreliose

Zur Behandlung der – sehr seltenen – zerebralen Vaskulitis infolge einer Lyme-Borreliose liegen keine kontrollierten Studien vor. Kasuistiken, Fallserien und narrative Reviews berichten über sehr gute Ergebnisse unter einer frühzeitigen antibiotischen Behandlung mit Ceftriaxon und/oder Doxycyclin (Bremell & Dotevall, 2014; Heinrich et al., 2003; Kohns et al., 2013; May & Jabbari, 1990; Topakian et al., 2008; Wittwer et al., 2015; Zajkowska et al., 2015) (Klasse IV). Einige Autoren gaben zusätzlich zur Antibiotika-Therapie Steroide (Back et al., 2013; Kohns et al., 2013; Lebas et al., 2012; Schmiedel et al., 2004) (Klasse IV). In 2 Kasuistiken wurde trotz

Antibiotika- und Steroidgabe erst unter einer nachfolgenden immunsuppressiven Cyclophosphamidbehandlung eine klinische Stabilisierung erzielt (Klasse IV); zwei Fälle mit Beteiligung der *A. basilaris* verliefen letal (Komdeur et al., 2001; Schmitt et al., 1999). Zusammenfassend steht bei der zerebralen Vaskulitis infolge einer Lyme-Borreliose die möglichst frühe antibiotische Behandlung im Vordergrund; ob die zusätzliche Gabe von Steroiden und/oder eine Thrombozyten-funktionshemmende Prophylaxe mit ASS 100mg in Analogie zu den Empfehlungen bei autoimmunvermittelten zerebralen Vaskulitiden (S1-DGN-Leitlinie, Zerebrale Vaskulitis, AWMF-Register-Nr. 030/085) einen Vorteil bringt, ist ungeklärt.

5.5 Behandlung der Neuroborreliose bei Kindern

Einem systematischen Review zufolge (Dersch et al., 2016a) ist die wissenschaftliche Datenlage zur antibiotischen Behandlung der Neuroborreliose bei Kindern sehr begrenzt, und die vorhandenen Studien sind von geringer Qualität. Es wurden 2 RCTs und 4 NRS (eine prospektive und 3 retrospektive Kohortenstudien) als auswertbare Studien gefunden. Dabei handelt es sich durchweg um ältere Studien, z.T. mehrere Jahrzehnte alt, die aktuelle Standards von Therapiestudien nicht erfüllen. Die Behandlungsdauer betrug 14 Tage in den RCTs und 10–30 Tage in den NRS. Unterschiedliche Therapiedauern wurden nicht miteinander verglichen. Lediglich in einer prospektiven Kohortenstudie wurde als Einschlusskriterium ein positiver Liquorbefund im Sinne einer „wahrscheinlichen“ Neuroborreliose gewählt; alle anderen Studien legten als Einschlusskriterien die „mögliche“ Neuroborreliose zugrunde, die keine entzündlichen Liquorveränderungen zur Diagnosesicherung voraussetzt und somit das Risiko der Rekrutierung falsch positiver Fälle birgt. Am häufigsten wurde Penizillin G untersucht (5 Studien), gefolgt von Ceftriaxon (4 Studien) und Doxycyclin (2 Studien). Keine Studien wurden gefunden zu Hydroxychloroquin, Azithromycin, Minozyklin oder Carbapenem-Antibiotika. Drei Studien verglichen mehrere Beta-Laktam-Antibiotika miteinander, eine Studie verglich Beta-Laktam-Antibiotika mit Doxycyclin und zwei Studien untersuchten verschiedene Therapieregime. Abgesehen von einer Kohortenstudie wiesen alle Studien ein kritisches Gesamtrisiko für Bias auf. Dies betraf u.a. den Rekrutierungsprozess, die Randomisierung, die Verblindung, Confounding bei den Baseline-Daten und die Datenauswertung bzw. den Datenbericht, so dass die Ergebnisse für eine gepolte Auswertung nur sehr eingeschränkt herangezogen werden können. Beim Vergleich von Beta-Laktam-Antibiotika mit Doxycyclin ergab sich in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied, wenngleich die großen Konfidenzintervalle diese Aussage einschränken. Gleiches gilt für den Vergleich von Penizillin G mit Ceftriaxon. In einer Studie wurden keine Nebenwirkungen der Penizillin-G-Gruppe berichtet, allerdings moderate allergische Hautreaktion (n=1), Leberenzymanstieg (n=2) und asymptomatische Gallenblasen-Konkremente (n=6) in der Ceftriaxon-Gruppe. Die Gallenblasen-Konkremente wurden durch ein sonographisches Screening in der Ceftriaxon-Gruppe detektiert, welches in der Penizillin-Vergleichsgruppe allerdings nicht durchgeführt wurde. Die in den anderen Studien berichteten Nebenwirkungen ließen sich nicht den jeweiligen Interventionen zuordnen und konnten deshalb nicht ausgewertet werden. Differenzierte Empfehlungen für den klinischen Einsatz lassen sich aus diesen begrenzten

Studiendaten nicht ableiten. Allerdings scheint die Prognose der Neuroborreliose bei Kindern über alle Studien hinweg günstig zu sein. Ein schlechtes Ergebnis oder ein unzureichendes Therapieansprechen wurde selten berichtet, unabhängig vom eingesetzten Antibiotikum.

Empfehlungen zur Behandlung von Kindern und Erwachsenen

- [bei Vorliegen einer NB mit entzündlichem Liquorsyndrom (wahrscheinliche oder gesicherte NB) (Kapitel 3.4.) soll eine Antibiotikabehandlung erfolgen ↑↑ (starker Konsens 13/13)
- [bei Vorliegen einer „möglichen“ NB (Liquor nicht vorliegend oder unauffällig) (Kapitel 3.4) kann nach Durchführung einer gründlichen Differenzialdiagnostik und ausbleibendem Nachweis einer anderen Erkrankung eine Antibiotikabehandlung erwogen werden ↔ (13/13)
- [eine Antibiotikabehandlung sollte über einen Zeitraum von 14 Tagen (frühe Neuroborreliose) bzw. 14–21 Tage (späte Neuroborreliose) erfolgen ↑↑ (starker Konsens 13/13)
- [zur Behandlung einer Polyneuropathie in Assoziation mit einer Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) wird auf die S2k-Leitlinie Kutane Lyme-Borreliose (AWMF-Register Nr. 013/044) verwiesen (Konsens 12/13)
- [bei Annahme einer distal symmetrischen Polyneuropathie als Manifestation einer Neuroborreliose ohne begleitende ACA (Rarität in Europa) kann analog zu den Empfehlungen bei „möglicher“ Neuroborreliose verfahren werden ↔ (Konsens 10/13)
- [eine cerebrale Vaskulitis infolge einer Lyme-Borreliose soll antibiotisch entsprechend den Empfehlungen bei „später Neuroborreliose“ behandelt werden ↑↑ (starker Konsens 12/12)
- [analog zu den Empfehlungen bei cerebralen Vaskulitiden anderer Ätiologie (S1 DGN-Leitlinie, Zerebrale Vaskulitis, AWMF-Register-Nr. 030/085) kann bei der zerebralen Vaskulitis infolge einer Lyme-Borreliose die zusätzliche Gabe von Steroiden und/oder ASS 100 mg/d erwogen werden ↔ (Konsens 10/12)
- [bei Vorliegen entsprechender Symptome bzw. Defizite sollten über die antibiotische Therapie hinaus symptomatische Therapien (Physiotherapie, physikalische Therapie, Ergotherapie, Logopädie, neuropsychologisches Training, psychosoziale Maßnahmen, Analgetikagabe, rehabilitative Maßnahmen) erfolgen ↑ (starker Konsens 13/13)

Empfehlungen zur Wahl des Antibiotikums bei Kindern und Erwachsenen

- [Die Antibiotikabehandlung der frühen und späten Neuroborreliose soll mit einer der folgenden Substanzen erfolgen: Doxycyclin, Ceftriaxon, Cefotaxim, Penizillin G; die Wahl des Antibiotikums sollte unter Abwägung individueller Patienten Aspekte (Allergien, sonstige Verträglichkeit, Alter, Schwangerschaft, Applikationsweise und -frequenz etc.) erfolgen ↑↑ (Konsens 9/13)

Empfehlungen zur Therapiekontrolle bei Kindern und Erwachsenen

- [der Therapieerfolg soll anhand der klinischen Symptomatik beurteilt werden ↑↑ (starker Konsens 12/12)
- [kommt es unter oder nach der Behandlung zu einer klinischen Verschlechterung, sollten die Differenzialdiagnosen interdisziplinär überprüft werden ↑ (starker Konsens 10/10)
- [hat ein Patient 6 Monate nach Behandlung noch beeinträchtigende Beschwerden, sollte die Liquordiagnostik wiederholt werden; bestehen vorher Zweifel, dass die Symptomatik sich

bessert, kann eine frühere Liquorverlaufsuntersuchung erwogen werden; bei anhaltender Pleozytose sollte nach Überprüfung der Differenzialdiagnose eine erneute antibiotische Behandlung erfolgen ↑ (11/13 Konsens)

- [zur Therapiekontrolle sollen folgende Parameter nicht herangezogen werden ↓↓ (starker Konsens 13/13):
- [borrelienspezifische Antikörperkonzentrationen (bzw. Titer) im Serum
- [borrelienspezifischer Liquor/Serum-Antikörper-Index
- [oligoklonale Banden im Liquor
- [Gesamteiweiß im Liquor
- [Bandenmuster im Lyme-Immunoblot

Tabelle 5

Übersicht Antibiotikatherapie

Frühe Neuroborreliose			
Antibiotikum	Erwachsene Dosis/Tag	Kinder Dosis/kg/Tag	Dauer (Tage)
Doxycyclin*	2-3 x 100 mg oder 1 x 200-300 mg p.o. ***	Ab 9.Lj. 4 mg ** (maximal 200 mg)	14
Ceftriaxon	1 x 2 g i.v.	50 mg	14
Cefotaxim	3 x 2 g i.v.	100 mg	14
Penicillin G	4 x 5 MIO IE i.v.	200-500 000 IE	14
Späte Neuroborreliose			
Ceftriaxon	1 x 2 g i.v.	50 mg	14-21
Cefotaxim	3 x 2 g i.v.	100 mg	14-21
Penicillin G	4 x 5 MIO IE i.v.	200-500 000 IE	14-21
Doxycyclin*	2-3 x 100 mg oder 1 x 200-300 mg p.o.***	Ab 9.Lj. 4 mg ** (maximal 200 mg)	14-21

Die genannten Substanzen können alternativ eingesetzt werden; die optimale Therapiedauer ist ungeklärt. Doxycyclin darf in der Schwangerschaft nicht gegeben werden.

* optimale Tagesdosis ungeklärt. Es ist zu beachten, dass die Resorption von Doxycyclin durch 2- oder 3-wertige Kationen wie Aluminium, Calcium (Milch, Milchprodukte und calciumhaltige

Fruchtsäfte) und Magnesium in Antazida oder durch Eisenpräparate sowie durch medizinische Aktivkohle und Colestyramin beeinträchtigt werden kann. Daher sollten derartige Arznei- oder Nahrungsmittel in einem zeitlichen Abstand von 2 bis 3 Stunden eingenommen werden.

** nach Abschluss der Zahnschmelzbildung

*** für Jugendliche und Erwachsene ab 50 kg

Hinweis:

Von der DBG und den Patientenorganisationen BFBD, BZK und OnLyme-Aktion.org wurden Dissenserklärungen abgegeben, die im Anhang des Leitlinienreportes publiziert sind.

6 Anhang

Anhang 1

Feder – Kriterien der „vermeintlichen chronischen Borreliose“:

Feder et al. haben 4 klinische Kategorien beschrieben, denen sich Patienten mit vermeintlicher „chronischer Lyme-Borreliose“ zuordnen lassen (Feder, Jr. et al., 2007):

- (1) Symptome unbekannter Ursache ohne Nachweis einer Infektion mit *Borrelia burgdorferi*. Eine Kombination aus unspezifischen Beschwerden wird in dieser Kategorie als starker Hinweis für eine „chronische Lyme-Borreliose“ angenommen (Cameron et al 04). Allerdings finden sich die geschilderten unspezifischen Symptome bei ca. 10% der US-Normalbevölkerung, unabhängig davon, ob die Region endemisch für Lyme-Borreliose ist oder nicht (Luo et al., 2005; Wessely, 2001).
- (2) Symptome einer bekannten, gut definierten Erkrankung ohne Nachweis einer Infektion mit *Borrelia burgdorferi*. Hier wird von einer Fehldiagnose im Hinblick auf die ursprünglich gestellte Diagnose ausgegangen (z.B. Multiple Sklerose).
- (3) Symptome unbekannter Ursache bei positiver Borrelienserologie, allerdings keine objektiven klinischen Befunde einer Lyme-Borreliose aktuell und in der Vorgeschichte
- (4) Post-Treatment Lyme Disease Syndrome (PTLDS). Vgl. Kapitel 4.3. und Anhang 2.

Anhang 2

Die „Infectious Diseases Society of America“ (IDSA) hat 2006 folgende diagnostische Kriterien für das PTLDS vorgeschlagen (Wormser et al., 2006):

- (1) Vorausgegangene, erwiesene Lyme-Borreliose (entsprechend der CDC-Kriterien) und Rückbildung oder Stabilisierung der objektiven Lyme-Borreliose-Symptome unter einem generell akzeptierten antibiotischen Behandlungsregime
- (2) Auftreten der subjektiven Symptome (Fatigue, ausgedehnte muskuloskelettale Schmerzen, kognitive Störungen) innerhalb von 6 Monaten nach Diagnose der Lyme-Borreliose und Anhalten der Beschwerden (oder chronisch-rezidivierendes Auftreten) über mindestens 6 Monate nach Abschluss der Antibiotikatherapie
- (3) die subjektiven Symptome führen zu einer relevanten Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens
- (4) Ausschlusskriterien:
 - [aktive, unbehandelte Ko-Infektion
 - [objektive Befunde bei der körperlichen Untersuchung oder neuropsychologischen Testung, welche die Beschwerden erklären
 - [subjektive Beschwerden, die bereits vor der Lyme-Borreliose bestanden
 - [eine andere zugrunde liegende Erkrankung, die die Beschwerden erklärt (z.B. Adipositas per magna, Schlafapnoesyndrom, Narkolepsie, Autoimmunerkrankungen, Medikamentennebenwirkungen, (insuffizient behandelte oder dekompensierte) kardiopulmonale Erkrankungen, endokrine Erkrankungen, maligne Erkrankungen innerhalb

der letzten 2 Jahre, Lebererkrankungen, depressive Störungen, bipolare Erkrankungen, wahnhaftige Störungen, demenzielle Erkrankungen, Essstörungen, Drogen- oder Alkoholabusus innerhalb der letzten 2 Jahre

- [Labor- und/oder bildgebende Befunde, die die Beschwerden erklären könnten (z.B. BSG > 50mm/h, abnorme Serumwerte für Schilddrüsenhormon, Gesamteiweiß, Immunglobuline, Leberwerte, Calcium, Phosphor, Harnstoff, Elektrolyte, Kreatinin. Auffälliger Urinstatus.

Anhang 3

Tabelle 6

Absolutes Ergebnis und Manifestationsformen aus den 8 RCTs und 8 Kohortenstudien (modifiziert nach (Dersch et al., 2015a)).

Studie (RCT)	Falldefinition	Manifestation	Neurologische Restsymptome nach 3-12 Monaten	
			Doxycyclin	Betalactam-Antibiotika
Ljostad, 2008	gesichert (n=71) möglich (n=31)	Frühmanifestationen (Bannwarth-Syndrom, Hirnnervenparese, Radikulopathien) n= 97 (95%) Spätmanifestationen (Myelopathie, ACA mit Parästhesien, Enzephalopathie) n=5 (5%)	28/54 (52%)	32/48 (66%) (Ceftriaxon)
Karlsson, 1994	wahrscheinlich	Nicht differenzierbar, hauptsächlich Frühmanifestationen	6/31 (19%)	4/21 (19%) (Penicillin G)
Kohlhepp, 1989	möglich	Frühmanifestationen (Radikulopathie, Meningitis, Hirnnervenparese)	19/39 (49%)	23/36 (63%) (Penicillin G)
Studie (RCT)	Falldefinition	Manifestationen	Neurologische Restsymptome nach 12 Monaten	
			Doxycyclin	Betalactam-Antibiotika
Ljostad, 2008	gesichert (n=71) möglich (n=31)	s.o.	22/44 (50%)	19/41 (46%)
Karlsson,	wahrscheinlich	s.o.	3/30 (10%)	3/21 (14%)

1994				
Kohlhepp, 1989	möglich	s.o.	12/39 (30%)	11/36 (30%)
Studie (RCT)	Falldefinition	Manifestationen	Neurologische Restsymptome nach > 3 Monaten	
			Cefotaxim	Penicillin G
Hassler, 1990	möglich	Frühmanifestationen (Radikulopathien)	14/49 (28%)	24/44 (54%)
Pfister, 1989	3/21 möglich 19/21 Patienten gesichert/wahrscheinlich	Frühmanifestationen (Bannwarth-Syndrom, Meningitis)	2/11 (18%)	2/10 (20%)
RCT ohne relevante Daten für die definierten Vergleiche				
Studie (RCT)	Falldefinition	Manifestationen		
Oksi, 1988	möglich	Nicht differenzierbar, hauptsächlich Frühmanifestationen		
Pfister, 1988 (Pfister, HW 88)	3/21 möglich 18/21 wahrscheinlich	Frühmanifestationen (Bannwarth-Syndrom)		
Pfister, 1991	6/30 möglich 24/30 gesichert/wahrscheinlich 24/30 gesichert/wahrscheinlich	Frühmanifestationen (Bannwarth-Syndrom)		

Anhang 4

Tabelle 7

Häufigkeit von Nebenwirkungen aus 6 RCTs (modifiziert nach (Dersch et al., 2015a))

Betalaktame vs. Doxycycline					
Design	Studien	Gruppe Betalaktame (n=)	Gruppe Doxycycline (n=)	Nebenwirkungen Betalaktame (n=)	Nebenwirkungen Doxycycline (n=)
RCTs	2	79	88	32 (40%)	25 (28%)
NRS	2	47	75	1 (2%)	5 (7%)

Penicillin vs. Cefotaxime					
Design	Studien	Gruppe Cefotaxime (n=)	Gruppe Penicillin G (n=)	Nebenwirkungen Cefotaxime (n=)	Nebenwirkungen Penicillin G (n=)
RCTs	2	80	79	39 (49%)	22 (28%)

Anhang 5

Tabelle 8

Nebenwirkungen aus Vergleichsstudien (modifiziert nach (Dersch et al., 2015a))

Einzelne Nebenwirkungen		
Betalaktame vs Doxycycline	Betalaktame	Doxycycline
Ljostad, 2008	n = 56	n = 57
Alle AE	26	57
SAE	3 (Cholezystitis/Stomatitis/Allergie)	1 (Duodenalulcus)
Sonstige (nicht nach Therapie aufgeschlüsselt)	Diarrhoe n=17, Übelkeit n=3, Übelkeit + Diarrhoe n=2, Obstipation n=9, Exanthem n=3	
Karlsson, 1994	n = 23	n = 31
AE	3 (Schwindel n=1, Thrombophlebitis n=2)	4 (Exanthem n=2, Diarrhoe n=2)
Berglund, 2002	n = 18	n = 39
AE/SAE	0	0
Borg, 2005	n = 29	n = 36
AE	1 (Leukopenie)	5 (GI-Problematik n=3, Phototoxizität n=2)
Penicillin vs. Cefotaxime	Penicillin	Cefotaxime
Hassler, 1990	n = 69	n = 69
AE	20 (Diarrhoe n=6, Herxheimer-Reaktion n=14)	37 (Diarrhoe n=9, Herxheimer Reaktion n=28)
SAE	n=2 (Kolitis, Schock)	n=2 (Kolitis, allergische Reaktion)
Pfister, 1989	n = 10	n = 11
AE	0	0

Anhang 6

Patienten-Information nach Zeckenstich (aus DDG S2k-LL Kutane Lyme-Borreliose; AWMF-Reg.-Nr. 013/044)

1. Entfernen Sie die Zecke so bald wie möglich.
Am besten geeignet sind spezielle Zeckenpinzetten oder Zeckenkarten.
Ziehen oder schieben Sie die Zecke langsam mit Geduld aus der Haut heraus – ohne Drehen oder Vorbehandlung mit Öl oder Klebstoff. Vermeiden Sie das Quetschen des Körpers. Falls ein Rest des Stechapparates (häufig fehlinterpretiert als „Kopf“) in der Haut verbleibt, können Sie ihn mit einer sterilen Nadel oder Kürette entfernen oder auch von einem Arzt entfernen lassen. Hinsichtlich einer Übertragung von Borrelien ist das Verbleiben des Stechapparates in der Haut unbedenklich.
2. Suchen Sie sorgfältig den Körper und bei Kindern vor allem auch den Kopf nach weiteren Zecken ab.
3. Beobachten Sie die Haut in der Umgebung der Einstichstelle 6 Wochen lang.
Eine unmittelbar nach dem Stich auftretende Rötung durch die Zeckenspeichelstoffe bildet sich innerhalb einiger Tage zurück. Tritt danach erneut eine Rötung auf oder vergrößert sich die anfängliche Rötung auf ≥ 5 cm, sollten Sie unbedingt einen Arzt aufsuchen. Es kann sich um die Frühmanifestation der Lyme-Borreliose, das Erythema migrans (Wanderröte), handeln.
4. Bei einer typischen Wanderröte in der Umgebung des Zeckenstiches soll auch ohne Blutuntersuchung und auch bei noch fehlendem Antikörpernachweis im Blut bereits eine Antibiotikabehandlung vorzugsweise mit Doxycyclin (bei Kindern erst ab 9. Lebensjahr) oder mit Amoxicillin durchgeführt werden.
5. Die Verbreitung der Borrelien über den Blutweg kann sich – auch ohne Rötung der Haut – durch ein grippeartiges Krankheitsgefühl ohne Beschwerden in den Atemwegen bemerkbar machen. Es können die Vorboten einer Organerkrankung sein, z. B. der Gelenke oder des Nervensystems. Suchen Sie dann einen Arzt auf, der über die Notwendigkeit einer Blutuntersuchung auf Borrelienantikörper entscheidet.
6. Die Lyme-Borreliose ist im Frühstadium durch die leitliniengerechte Antibiotikatherapie vollständig heilbar. Spätmanifestationen werden dadurch verhindert.
7. Eine Untersuchung der Zecke auf Borrelien ist nicht sinnvoll, da bei positivem Nachweis nicht sicher ist, ob die Borrelien überhaupt in die Haut übertragen wurden und ob sie im Falle der Übertragung zu einer Erkrankung führen. Ein negatives Ergebnis schließt eine Übertragung nicht aus.
8. Nur ein kleiner Teil der mit Borrelien infizierten Menschen erkranken! Aus diesem Grund ist von einer vorbeugenden oralen Antibiotikatherapie abzuraten.

Anhang 7

Tabelle 9

**Häufigkeiten klinischer Manifestationen bei Neuroborreliose aus 3 Studien
(Kaiser, 2004)**

Klinische Manifestation	Akute (frühe) Neuroborreliose N = 86	Chronische (späte) Neuroborreliose N = 15
Radikulitis spinalis	– 73,2%	
– Isolierte Radikulitis spinalis	– 38,4%	
– Radikulitis spinalis et cranialis	– 34,9%	
– Isolierte Radikulitis cranialis	– 20,9%	
Radikulitis cranialis	– 55,8%	
– VII	– 51,2%	
– II	– 1,2%	
– III	– 1,2%	
– VI	– 2,2%	
Myeloradikulitis	3,5%	
Zerebrale Vaskulitis	1,2%	
Myositis	1,2%	
Enzephalomyelitis		100%

Tabelle 10

(Hansen & Lebech, 1992)

Klinische Manifestation zum Zeitpunkt der Diagnose	Akute (frühe) Neuroborreliose N = 176	Späte Neuroborreliose N = 11
Lymphozytäre Meningoradikulitis mit Mononeuritis multiplex (Bannwarth's Syndrom)	61%	
Faszialisparese, unilateral	37%	
Faszialisparese, bilateral	17%	
Lähmung, VI. Hirnnerv	5%	
Schmerzhafte lymphozytäre Meningoradikulitis (ohne Paresen)	24,6%	
Subakute lymphozytäre Meningitis (ohne Schmerzen, ohne Paresen)	4,8%	
Myelo-Meningoradikulitis	3,7%	
Chronische lymphozytäre Meningitis (mit Paresen, KH-dauer >6 Monate)		1,6%
Chronische progressive Enzephalomyelitis		4,3%

Tabelle 11

(Oschmann et al., 1998)

Symptome bei Neuroborreliose	N = 330
Parese, peripher	45%
Parese, zentral	9%
Sensibilitätsstörung, peripher	44%
Sensibilitätsstörung, zentral	4%
Hirnnervenlähmung, N. facialis	39%
Hirnnervenlähmung, sonstige	8%
Blasenlähmung	5%
Psychosyndrom	3%
Parkinson Syndrom	7%
Zerebelläre Ataxie	2%
Schlaganfall	1,2%
Myositis	0,3%

Anhang 8

Tabelle 12

GRADE-Bewertung der Antibiotika-Studien (modifiziert nach (Dersch et al., 2015a))

Qualitätsbeurteilung								Effekt		Qualität
Anzahl an Studien	Design	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Ungenauigkeit	Anzahl an Patienten		RR (95% CI)	Absolut	
Betalaktame vs. Doxycyclin						Betalaktame	Doxycycline			
Neurologische Symptome nach > 4 Monaten										
3	RCTs	relevant ¹	Keine relevante Inkonsistenz	Keine relevante Indirektheit	relevant ²	59/105 (56.2%)	53/124 (42.7%)	RR 1.27 (0.98 – 1.63)	115 mehr pro 1000 (von 9 weniger bis 269 mehr)	Frühmanifestationen: ++- NIEDRIG Spätmanifestationen: +--- SEHR NIEDRIG (zusätzliche Indirektheit)
Nebenwirkungen										
2	RCTs	relevant ¹	Keine relevante Inkonsistenz	Keine relevante Indirektheit	relevant ²	24/80 (30%)	30/87 (34.5%)	RR 0.82 (0.54 – 1.25)	62 weniger pro 1000 (von 159 weniger bis 86 mehr)	Frühmanifestationen: ++- NIEDRIG Spätmanifestationen: +--- SEHR NIEDRIG

Qualitätsbeurteilung								Effekt		Qualität
Anzahl an Studien	Design	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Ungenauigkeit	Anzahl an Patienten		RR (95% CI)	Absolut	
										(zusätzliche Indirektheit)
Neurologische Symptome nach > 12 Monaten										
3	RCTs	relevant ¹	Keine relevante Inkonsistenz	Keine relevante Indirektheit	relevant ²	33/98 (33.7%)	37/113 (32.7%)	RR 0.98 (0.68 – 1.42)	7 weniger pro 1000 (von 105 weniger bis 138 mehr)	Frühmanifestationen: ++- NIEDRIG Spätmanifestationen: +--- SEHR NIEDRIG (zusätzliche Indirektheit)
¹ zwei unverblindete Studien, Bedenken bezüglich der Behandlungszuteilung sowie bezüglich selektiven Berichtens ² begrenzte Fallzahl										
Cefotaxim vs. Penicillin						Penicillin	Cefotaxim			
Neurologische Symptome nach > 4 Monaten										
2	RCTs	relevant ¹	Keine relevante Inkonsistenz	Keine relevante Indirektheit	relevant ²	26/54 (48.1%)	16/60 (26.7%)	RR 1.81 (1.1 – 2.97)	216 mehr pro 1000 (von 27 mehr zu 525 mehr)	Frühmanifestationen: ++- NIEDRIG Spätmanifestationen: +--- SEHR NIEDRIG

Qualitätsbeurteilung								Effekt		Qualität
Anzahl an Studien	Design	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Ungenauigkeit	Anzahl an Patienten		RR (95% CI)	Absolut	
										(zusätzliche Indirektheit)
Nebenwirkungen										
2	RCTs	relevant ¹	relevant ³	Keine relevante Indirektheit	relevant ²	22/79 (27.8%)	39/80 (48.8%)	RR 0.56 (0.38 – 0.84)	215 weniger pro 1000 (von 78 weniger zu 302 weniger)	+--- SEHR NIEDRIG
¹ Hohes Risiko für Bias ² begrenzte Fallzahl ³ in einer Studie wurden keine Ergebnisse berichtet										
Kombination mehrerer Antibiotika vs. Einzelsubstanz						Einzelsubstanz	Kombination			
Neurologische Symptome										
2	Beobachtungsstudie	Sehr ernst ¹	Keine relevante Inkonsistenz	relevant ²	relevant ³	4/10 (40%)	2/8 (25%)	Kein pooling	Kein pooling	+--- SEHR NIEDRIG
¹ Hohes Risiko für Bias ² Verschiedenartige Interventionen, unterschiedliche Behandlungszeiträume ³ begrenzte Fallzahl										

Qualitätsbeurteilung								Effekt		
Anzahl an Studien	Design	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Ungenauigkeit	Anzahl an Patienten		RR (95% CI)	Absolut	Qualität
Antibiotische Behandlung vs. Keine Behandlung						Treatment	No treatment			
Neurologische Symptome										
3	Observational studies	Sehr ernst ¹	Keine relevante Inkonsistenz	Keine relevante Inkonsistenz	relevant ²	30/94 (31.9%)	31/79 (39.2%)	Kein pooling	Kein pooling	+--- SEHR NIEDRIG
¹ Hohes Risiko für Bias ² begrenzte Fallzahl										

Anhang 9

Tabelle 13

Wichtige Differenzialdiagnosen der Neuroborreliose

Neurologische Manifestation	Differenzialdiagnosen	Klinische Charakteristika, Laborbefunde
Facialisparese	Idiopathische Facialisparese	<ul style="list-style-type: none"> – keine Liquorpleozytose – Differenzierung kann in der Frühphase – insbesondere bei Kindern – schwierig sein
	Zoster oticus (Ramsay Hunt Syndrom)	<ul style="list-style-type: none"> – Bläschen am äußeren Gehörgang (können diskret sein oder fehlen) und/oder im Mundbereich – ohrnahe Schmerzen – häufiger Hyperakusis und Geschmackstörungen – Virusnachweis aus Bläschen und/oder Liquor – VZV-AI
	Polyradikulitis cranialis (Miller Fisher-Syndrom)	<ul style="list-style-type: none"> – selten einseitig, Schrankenstörung – keine Liquorpleozytose – GQ1b-Antikörper – Beteiligung weiterer Hirnnerven
	Traumatische Facialisparesen	<ul style="list-style-type: none"> – Anamnese – Bildgebung

Neurologische Manifestation	Differenzialdiagnosen	Klinische Charakteristika, Laborbefunde
	Facialisparese bei tumorösen Prozessen	<ul style="list-style-type: none"> – Kleinhirnbrückenwinkeltumor – Parotistumor – Meningeosis neoplastica: Anamnese (schleichender Verlauf) – Liquor und Bildgebung
	Mastoiditis, Otitis media	<ul style="list-style-type: none"> – HNO-Befund – Bildgebung
	bakterielle Meningitis anderer Ätiologie (inkl. tuberkulöse Meningitis)	<ul style="list-style-type: none"> – Liquor – Erregerdiagnostik aus Liquor
	Sarkoidose (Heerfordt-Syndrom)	<ul style="list-style-type: none"> – Gesichtsschwellung mit Parotis – Uveitis – oft bilaterale Facialisparese – Bildgebung – Serummarker für Sarkoidose
	Melkersson-Rosenthal Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> – rezidivierender Verlauf – Landkartenzunge – Gesichtsschwellung
Mono/Polyradikulitis (Bannwarth-Syndrom)	Mono/Polyradikulitis durch andere Erreger: VZV, EBV, HSV, CMV (letztere bei Immunsuppression)	<ul style="list-style-type: none"> – Erregerdiagnostik im Liquor

Neurologische Manifestation	Differenzialdiagnosen	Klinische Charakteristika, Laborbefunde
	Wurzelkompression durch Bandscheibenvorfall (BSV), Facettensyndrom, ISG-Syndrom, Piriformissyndrom	<ul style="list-style-type: none"> – Belastungsabhängigkeit der Symptome – mechanisch lokale Triggerbarkeit (bzw. Triggerpunkte) – spinale Bildgebung
	spinaler Tumor (z.B. Neurinom, Ependymom); Meningeosis neoplastica	<ul style="list-style-type: none"> – schleichender Verlauf – Bildgebung
	Spondylodiszitis, spinaler/duraler Abszess	<ul style="list-style-type: none"> – mechanisch lokale Triggerbarkeit – Entzündungsparameter – Bildgebung
Meningitis	chronische Meningitis (erregerbedingt, keine Immunschwäche): <ul style="list-style-type: none"> – Mycobacterium tuberculosis – Treponema pallidum – Mollaret Meningitis (HSV2) – parameningealer Infektionsfokus (Sinusitis, Mastoiditis, Otitis) – HSV 1 und 2 – lymphozytäre Chorioretinitis – Enteroviren – VZV (selten) 	mikrobiologische Erregerdiagnostik aus Liquor
	chronische Meningitis (erregerbedingt, bei Immunschwäche): <ul style="list-style-type: none"> – HIV – Mycobacterium tuberculosis – CMV 	

Neurologische Manifestation	Differenzialdiagnosen	Klinische Charakteristika, Laborbefunde
	<ul style="list-style-type: none"> – Cryptococcus neoformans – Candida spp. – Toxoplasma gondii 	
	<p>chronische Meningitis (nicht erregerbedingt):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Meningeosis neoplastica – M. Behcet – Kollagenosen – Sarkoidose – Migräne mit Liquorpleozytose – Steroidresponsive chronische idiopathische Meningitis – medikamenteninduzierte Meningitis – leptomenigeale Beteiligung bei isolierter ZNS-Angiitis 	<ul style="list-style-type: none"> – mikrobiologische Abgrenzung erregerbedingter Ursache in Liquor und ggf. Serum – Liquorzytologie, – Autoimmunserologie, – internistisch-rheumatologische Abklärung – Medikamentenanamnese
Myelitis	<p>chronische Myelitis (nicht erregerbedingt):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Primär chronische Multiple Sklerose – Neuromyelitis optica (NMO) und Neuromyelitis optica Spektrum Erkrankungen (NMOSD) – Kollagenosen – Paraneoplastisch – nach Impfungen (extrem selten) 	<ul style="list-style-type: none"> – mikrobiologische Abgrenzung erregerbedingter Ursache in Liquor und ggf. Serum – spinales MRT – Autoimmunserologie – Internistisch-rheumatologische Mitbeurteilung – Impfanamnese
	<p>Myelitis (erregerbedingt):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Mykobakterium tub. – Treponema pallidum – HSV, VZV, Enteroviren 	<ul style="list-style-type: none"> – mikrobiologische Abgrenzung erregerbedingter Ursache in Liquor und ggf. Serum – spinales MRT

Neurologische Manifestation	Differenzialdiagnosen	Klinische Charakteristika, Laborbefunde
	<p>Bei Immunschwäche:</p> <ul style="list-style-type: none"> – HIV, CMV, JCV <p>Parainfektios bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Mycoplasma pneumoniae – HSV-2, VZV, CMV, EBV, Adenoviren, ECHO, Mumps <p>chronische Myelopathie:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Spinalkanalstenose – Funikuläre Myelose (Vitamin B12-Mangel) – degenerative Erkrankungen (ALS, spastische Spinalparalyse) – spinale AV-Fistel – Strahlenmyelopathie – Adrenoleukodystrophie – hepatische Myelopathie – Kupfer-Mangel-Myelopathie – HIV-Myelopathie – spinale Tumore – alkoholische Myelopathie 	<ul style="list-style-type: none"> – spinale Bildgebung (MRT, CT, Myelographie, Angiographie) – ausgedehnte Labordiagnostik – internistische Abklärung – Liquor zur Abgrenzung einer infektiologischen Ursache – Elektrophysiologie (EPs)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Steuergruppe

Federführend:

Prof. Dr. med. Sebastian Rauer – Koordinator
unter Mitarbeit von Dr. med. Rick Dersch
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

PD Dr. med. Stephan Kastenbauer – stellvertretender Koordinator
Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Prof. Dr. med. Heidelore Hofmann – Koordinatorin
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Dr. med. Volker Fingerle
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)

Prof. Dr. med. Hans-Iko Huppertz
Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (DGKJ) und
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)

Prof. Dr. med. Klaus-Peter Hunfeld
Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) und INSTAND
e.V.

Prof. Dr. med. Andreas Krause
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

Prof. Dr. med. Bernhard Ruf
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Beratende Expertengruppe

Prof. Dr. R. Kaiser, Neurologische Klinik, Helios Klinikum Pforzheim
Prof. Dr. H. W. Kölmel, ehemals Klinik für Neurologie, Helios Klinikum Erfurt
Prof. Dr. H. W. Pfister, Neurologische Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität München

Für die Österreichische Gesellschaft für Neurologie

Prof. Dr. E. Schmutzhard, Universitätsklinik für Neurologie – NICU, Medizinische Universität
Innsbruck, Österreich

Für die Schweizerische Neurologische Gesellschaft

Prof. Dr. M. Sturzenegger, Neurologische Universitätsklinik, Inselspital, Universität Bern,
Schweiz

Konsensusgruppe

(Steuergruppe ist Bestandteil der Konsensusgruppe)

Prof. Dr. med. Karl Bechter
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)

PD Dr. med. Walter Berghoff
Deutsche Borreliose Gesellschaft (DBG)

Ursula Dahlem
Aktionsbündnis gegen zeckenübertragene Infektionen Deutschland e.V. (OnLyme-Aktion)

Ute Fischer
Borreliose und FSME Bund Deutschland (BFBD)

Prof. Dr. med. Michael H. Freitag
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

PD Dr. med. Gudrun Goßrau
Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. (DGSS)

Prof. Dr. med. Gerd Gross
Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie (PEG)

Prof. Dr. med. Rainer Müller
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

Prof. Dr. med. Mathias Pauschinger
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Prof. Dr. med. Monika A. Rieger
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)

Prof. Dr. med. Rainer Schäfert (Mandat bis 31.03.2017)
Dr. Jonas Tesarz (Mandat ab 01.04.2017)
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM)
und Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)

Christel Schmedt
Bundesverband Zecken-Krankheiten e.V. (BZK)

Prof. Dr. med. Stephan Thurau
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG)

Prof. Dr. rer. nat. Reinhard Wallich
Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI)

Dr. Hendrik Wilking
Robert Koch-Institut (RKI)

Moderation

Prof. Dr. med. Ina B. Kopp
AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement

Die Vorstände folgender Fachgesellschaften und Organisationen haben der Leitlinie zugestimmt:

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin (DGAUM)
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC)
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)
Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI)
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz und Kreislaufforschung e.V. (DGK)
Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (DGKJ)
Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) und INSTAND e.V.
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM) und Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)
Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes e.V. (DGSS)
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. (DOG)
Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie (PEG)
Robert-Koch Institut

Folgende Organisationen haben der Leitlinie nicht zugestimmt:

Deutsche Borreliose Gesellschaft (DBG)
Aktionsbündnis gegen zeckenübertragene Infektionen Deutschland e. V (OnLyme-Aktion)
Borreliose und FSME Bund Deutschland (BFBD)
Bundesverband Zeckenkrankheiten e.V. (BZK)

7 Erklärung und Prüfung von Interessen

Siehe Leitlinien-Report

8 Finanzierung der Leitlinie

Siehe Leitlinien-Report

9 Methodik der Leitlinienentwicklung

Diese Leitlinie basiert auf der Aktualisierung der 2012 von einem Expertengremium erstellten Leitlinie Nr.030-071 „Neuroborreliose“ der Entwicklungsstufe S1. Die Leitlinie wurde entsprechend den methodischen Vorgaben zur Entwicklung und Weiterentwicklung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) erstellt und entspricht nach dem Dreistufenkonzept der AWMF einer S3-Leitlinie. Die Zusammensetzung der Leitliniengruppe war interdisziplinär (IDA).

Zur Standardisierung der Empfehlungen der Leitlinie werden einheitliche Formulierungen verwendet. Es gelten hierbei folgende Abstufungen:

Starke Empfehlung: „soll“ ↑↑

Empfehlung: „sollte“ ↑

Offene Empfehlung: „kann erwogen werden“ ↔

Empfehlung gegen eine Intervention: „sollte nicht“ ↓

Starke Empfehlungen gegen eine Intervention: „soll nicht“ ↓↓

10 Literatur

- [Abbott, A. (2006) Lyme disease: uphill struggle. *Nature*, 439, 524-525.
- [Asch, E.S., Bujak, D.I., Weiss, M., Peterson, M.G. & Weinstein, A. (1994) Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. *J.Rheumatol.*, 21, 454-461.
- [Aucott, J.N., Crowder, L.A. & Kortte, K.B. (2013a) Development of a foundation for a case definition of post-treatment Lyme disease syndrome. *Int.J.Infect.Dis.*, 17, e443-e449.
- [Aucott, J.N., Rebman, A.W., Crowder, L.A. & Kortte, K.B. (2013b) Post-treatment Lyme disease syndrome symptomatology and the impact on life functioning: is there something here? *Qual.Life Res.*, 22, 75-84.
- [Back, T., Grunig, S., Winter, Y., Bodechtel, U., Guthke, K., Khati, D. & von Kummer, R. (2013) Neuroborreliosis-associated cerebral vasculitis: long-term outcome and health-related quality of life. *J.Neurol.*, 260, 1569-1575.
- [Baig, S., Olsson, T., Hansen, K. & Link, H. (1991) Anti-Borrelia burgdorferi antibody response over the course of Lyme neuroborreliosis. *Infection & Immunity*, 59, 1050-1056.
- [Baker, P.J. (2012) The pain of "chronic Lyme disease": moving the discourse in a different direction. *FASEB J.*, 26, 11-12.

- [Barrett, P.N. & Portsmouth, D. (2013) A novel multivalent OspA vaccine against Lyme borreliosis shows promise in Phase I/II studies. *Expert.Rev.Vaccines.*, 12, 973-975.
- [Benedetti, F. (2014) Placebo effects: from the neurobiological paradigm to translational implications. *Neuron*, 84, 623-637.
- [Benke, T., Gasse, T., Hittmair-Delazer, M. & Schmutzhard, E. (1995) Lyme encephalopathy: long-term neuropsychological deficits years after acute neuroborreliosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 91, 353-357.
- [Bensch, J., Olcen, P. & Hagberg, L. (1987) Destructive chronic borrelia meningoencephalitis in a child untreated for 15 years. *Scand.J.Infect.Dis.*, 19, 697-700.
- [Berglund, J., Eitrem, R., Ornstein, K., Lindberg, A., Ringer, A., Elmrud, H., Carlsson, M., Runeheger, A., Svanborg, C. & Norrby, R. (1995) An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N.Engl.J.Med.*, 333, 1319-1327.
- [Berglund, J., Stjernberg, L., Ornstein, K., Tykesson-Joelsson, K. & Walter, H. (2002) 5-y Follow-up study of patients with neuroborreliosis. *Scand.J.Infect.Dis.*, 34, 421-425.
- [Blanc, F., Jaulhac, B., Fleury, M., de Seze, J., De Martino, S.J., Remy, V., Blaison, G., Hansmann, Y., Christmann, D. & Tranchant, C. (2007) Relevance of the antibody index to diagnose Lyme neuroborreliosis among seropositive patients. *Neurology*, 69, 953-958.
- [Bockenstedt, L.K. & Radolf, J.D. (2014) Xenodiagnosis for posttreatment Lyme disease syndrome: resolving the conundrum or adding to it? *Clin.Infect.Dis.*, 58, 946-948.
- [Borchers, A.T., Keen, C.L., Huntley, A.C. & Gershwin, M.E. (2015) Lyme disease: a rigorous review of diagnostic criteria and treatment. *J.Autoimmun.*, 57, 82-115.
- [Borgermans, L., Goderis, G., Vandevoorde, J. & Devroey, D. (2014) Relevance of chronic lyme disease to family medicine as a complex multidimensional chronic disease construct: a systematic review. *Int.J.Family.Med.*, 2014, 138016.
- [Bremell, D. & Dotevall, L. (2014) Oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis with symptoms of encephalitis, myelitis, vasculitis or intracranial hypertension. *Eur.J.Neurol.*, 21, 1162-1167.
- [Bujak, D.I., Weinstein, A. & Dornbush, R.L. (1996) Clinical and neurocognitive features of the post Lyme syndrome. *J.Rheumatol.*, 23, 1392-1397.
- [Cairns, V. & Godwin, J. (2005) Post-Lyme borreliosis syndrome: a meta-analysis of reported symptoms. *Int.J.Epidemiol.*, 34, 1340-1345.
- [Cameron, D., Gaito, A., Harris, N., Bach, G., Bellovin, S., Bock, K., Bock, S., Burrascano, J., Dickey, C., Horowitz, R., Phillips, S., Meer-Scherrer, L., Raxlen, B., Sherr, V., Smith, H., Smith, P. & Stricker, R. (2004) Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. *Expert.Rev.Anti.Infect.Ther.*, 2, S1-13.
- [Cameron, D.J. (2010) Proof that chronic lyme disease exists. *Interdiscip.Perspect.Infect.Dis.*, 2010, 876450.
- [Cameron, D.J., Johnson, L.B. & Maloney, E.L. (2014) Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert.Rev.Anti.Infect.Ther.*, 12, 1103-1135.
- [Cerar, D., Cerar, T., Ruzic-Sabljić, E., Wormser, G.P. & Strle, F. (2010) Subjective symptoms after treatment of early Lyme disease. *Am J Med*, 123, 79-86.
- [Chandra, A.M., Keilp, J.G. & Fallon, B.A. (2013) Correlates of perceived health-related quality of life in post-treatment Lyme encephalopathy. *Psychosomatics*, 54, 552-559.
- [Christen, H.J. (1996) Lyme neuroborreliosis in children. [Review] [48 refs]. *Annals of Medicine*, 28, 235-240.
- [Christen, H.J., Hanefeld, F., Eiffert, H. & Thomssen, R. (1993) Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. A prospective multicentre study with

- special regard to neuroborreliosis. [Review] [356 refs]. *Acta Paediatrica*, Supplement. 386, 1-75.
- [Coumou, J., Herkes, E.A., Brouwer, M.C., van de Beek, D., Tas, S.W., Casteelen, G., van, V.M., Starink, M.V., de Vries, H.J., de Wever, B., Spanjaard, L. & Hovius, J.W. (2015) Ticking the right boxes: classification of patients suspected of Lyme borreliosis at an academic referral center in the Netherlands. *Clin.Microbiol.Infect.*, 21, 368.e11-20.
 - [Crippa, M., Rais, O. & Gern, L. (2002) Investigations on the mode and dynamics of transmission and infectivity of *Borrelia burgdorferi sensu stricto* and *Borrelia afzelii* in *Ixodes ricinus* ticks. *Vector.Borne.Zoonotic.Dis.*, 2, 3-9.
 - [Cszasz, T. & Patakfalvi, A. (1994) [Differential diagnostic problems in Lyme disease (Borrelia infection resulting in acute exogenous psychosis)]. *Orv.Hetil.*, 135, 2269-2271.
 - [Dattwyler, R.J., Volkman, D.J., Luft, B.J., Halperin, J.J., Thomas, J. & Golightly, M.G. (1988) Seronegative Lyme disease. Dissociation of specific T- and B-lymphocyte responses to *Borrelia burgdorferi*. *N.Engl.J.Med.*, 319, 1441-1446.
 - [Dehnert, M., Fingerle, V., Klier, C., Talaska, T., Schlaud, M., Krause, G., Wilking, H. & Poggensee, G. (2012) Seropositivity of Lyme borreliosis and associated risk factors: a population-based study in Children and Adolescents in Germany (KiGGS). *PLoS.One.*, 7, e41321.
 - [Dersch, R., Freitag, M.H., Schmidt, S., Sommer, H., Rauer, S. & Meerpohl, J.J. (2015a) Efficacy and safety of pharmacological treatments for acute Lyme neuroborreliosis - a systematic review. *Eur.J.Neurol.*, 22, 1249-1259.
 - [Dersch, R., Freitag, M.H., Schmidt, S., Sommer, H., Rucker, G., Rauer, S. & Meerpohl, J.J. (2014) Efficacy and safety of pharmacological treatments for neuroborreliosis – protocol for a systematic review. *Syst.Rev.*, 3, 117.
 - [Dersch, R., Hottenrott, T., Schmidt, S., Sommer, H., Huppertz, H.I., Rauer, S. & Meerpohl, J.J. (2016a) Efficacy and safety of pharmacological treatments for Lyme neuroborreliosis in children: a systematic review. *BMC.Neurol.*, 16, 189.
 - [Dersch, R., Hottenrott, T., Senel, M., Lehmsiek, V., Tumani, H., Rauer, S. & Stich, O. (2015b) The chemokine CXCL13 is elevated in the cerebrospinal fluid of patients with neurosyphilis. *Fluids Barriers.CNS.*, 12, 12.
 - [Dersch, R., Sarnes, A.A., Maul, M., Hottenrott, T., Baumgartner, A., Rauer, S. & Stich, O. (2015c) Quality of life, fatigue, depression and cognitive impairment in Lyme neuroborreliosis. *J.Neurol.*, 262, 2572-2577.
 - [Dersch, R., Sommer, H., Rauer, S. & Meerpohl, J.J. (2016b) Prevalence and spectrum of residual symptoms in Lyme neuroborreliosis after pharmacological treatment: a systematic review. *J.Neurol.*, 263, 17-24.
 - [Dessau, R.B., Fingerle, V., Gray, J., Hunfeld, K.P., Jaulhac, B., Kahl, O., Kristoferitsch, W., Stanek, G. & Strle, F. (2014) The lymphocyte transformation test for the diagnosis of Lyme borreliosis has currently not been shown to be clinically useful. *Clin.Microbiol.Infect.*, 20, O786-O787.
 - [Djukic, M., Schmidt-Samoa, C., Lange, P., Spreer, A., Neubieser, K., Eiffert, H., Nau, R. & Schmidt, H. (2012) Cerebrospinal fluid findings in adults with acute Lyme neuroborreliosis. *J.Neurol.*, 259, 630-636.
 - [Djukic, M., Schmidt-Samoa, C., Nau, R., von Steinbüchel, N., Eiffert, H. & Schmidt, H. (2011) The diagnostic spectrum in patients with suspected chronic Lyme neuroborreliosis – the experience from one year of a university hospital's Lyme neuroborreliosis outpatients clinic. *Eur.J.Neurol.*, 18, 547-555.

- [Dotevall, L. & Hagberg, L. (1999) Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. *Clinical Infectious Diseases*, 28, 569-574.
- [Drack, F.D. & Weissert, M. (2013) Outcome of peripheral facial palsy in children - a catamnestic study. *Eur.J.Paediatr.Neurol.*, 17, 185-191.
- [Eiffert, H., Hanefeld, F., Thomssen, R. & Christen, H.J. (1996) Reinfection in Lyme borreliosis. *Infection*, 24, 437-439.
- [Eikeland, R., Ljostad, U., Mygland, A., Herlofson, K. & Lohaugen, G.C. (2012) European neuroborreliosis: neuropsychological findings 30 months post-treatment. *Eur.J.Neurol.*, 19, 480-487.
- [Eikeland, R., Mygland, A., Herlofson, K. & Ljostad, U. (2011) European neuroborreliosis: quality of life 30 months after treatment. *Acta Neurol.Scand.*, 124, 349-354.
- [Eikeland, R., Mygland, A., Herlofson, K. & Ljostad, U. (2013) Risk factors for a non-favorable outcome after treated European neuroborreliosis. *Acta Neurol.Scand.*, 127, 154-160.
- [Elkins, L.E., Pollina, D.A., Scheffer, S.R. & Krupp, L.B. (1999) Psychological states and neuropsychological performances in chronic Lyme disease. *Applied Neuropsychology*, 6, 19-26.
- [Fahrner, H., Sauvain, M.J., Zhioua, E., Van Hoecke, C. & Gern, L.E. (1998) Longterm survey (7 years) in a population at risk for Lyme borreliosis: what happens to the seropositive individuals? *European Journal of Epidemiology*, 14, 117-123.
- [Fallon, B.A., Keilp, J.G., Corbera, K.M., Petkova, E., Britton, C.B., Dwyer, E., Slavov, I., Cheng, J., Dobkin, J., Nelson, D.R. & Sackeim, H.A. (2008) A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology*, 70, 992-1003.
- [Farhad, K., Traub, R., Ruzhansky, K.M. & Brannagan, T.H., III (2016) Causes of neuropathy in patients referred as "idiopathic neuropathy". *Muscle Nerve*, 53, 856-861.
- [Feder, H.M., Jr., Johnson, B.J., O'Connell, S., Shapiro, E.D., Steere, A.C., Wormser, G.P., Agger, W.A., Artsob, H., Auwaerter, P., Dumler, J.S., Bakken, J.S., Bockenstedt, L.K., Green, J., Dattwyler, R.J., Munoz, J., Nadelman, R.B., Schwartz, I., Draper, T., McSweegan, E., Halperin, J.J., Klempner, M.S., Krause, P.J., Mead, P., Morshed, M., Porwancher, R., Radolf, J.D., Smith, R.P., Jr., Sood, S., Weinstein, A., Wong, S.J. & Zemel, L. (2007) A critical appraisal of "chronic Lyme disease". *N.Engl.J.Med.*, 357, 1422-1430.
- [Fingerle, V., Eiffert, H., Gessner, A., Göbel, U.B., Hofmann, H., Hunfeld, K. P., Krause, A., Pfister, H. W., Reischl, U., Sing, G., Stanek, G., Wilske B, and Zöller, L. Lyme Borreliose. Podbielski, A., Abele-Horn, M., Hermann, M., Kniehl, E., Mauch, H., and Rüssmann, H. MiQ – Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Untersuchung. 2017. München Jena, URBAN & FISCHER. In Press
- [Fingerle, V., Goodman, J.L., Johnson, R.C., Kurtti, T.J., Munderloh, U.G. & Wilske, B. (1997) Human granulocytic ehrlichiosis in southern Germany: increased seroprevalence in high-risk groups. *J.Clin.Microbiol.*, 35, 3244-3247.
- [Fingerle, V., Schulte-Spechtel, U.C., Ruzic-Sabljić, E., Leonhard, S., Hofmann, H., Weber, K., Pfister, K., Strle, F. & Wilske, B. (2008) 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.*, 298, 279-290.
- [Gaudino, E.A., Coyle, P.K. & Krupp, L.B. (1997) Post-Lyme syndrome and chronic fatigue syndrome. Neuropsychiatric similarities and differences. *Arch.Neurol.*, 54, 1372-1376.
- [Gern, L. (2009) Life cycle of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and transmission to humans. *Curr.Probl.Dermatol.*, 37, 18-30.
- [Goettner, G., Schulte-Spechtel, U., Hillermann, R., Liegl, G., Wilske, B. & Fingerle, V. (2005) Improvement of Lyme borreliosis serodiagnosis by a newly developed recombinant

- immunoglobulin G (IgG) and IgM line immunoblot assay and addition of VlsE and DbpA homologues. *J.Clin.Microbiol.*, 43, 3602-3609.
- [Halperin, J., Luft, B.J., Volkman, D.J. & Dattwyler, R.J. (1990a) Lyme neuroborreliosis. Peripheral nervous system manifestations. *Brain*, 113, 1207-1221.
 - [Halperin, J.J. (2014a) Lyme disease: neurology, neurobiology, and behavior. *Clin.Infect.Dis.*, 58, 1267-1272.
 - [Halperin, J.J. (2014b) Nervous system Lyme disease. *Handb.Clin.Neurol.*, 121, 1473-1483.
 - [Halperin, J.J. (2015a) Chronic Lyme disease: misconceptions and challenges for patient management. *Infect Drug Resist.*, 8, 119-128.
 - [Halperin, J.J. (2015b) Nervous system Lyme disease. *Infect.Dis.Clin.North Am.*, 29, 241-253.
 - [Halperin, J.J. (2015c) Nervous system Lyme disease, chronic Lyme disease, and none of the above. *Acta Neurol Belg.* 2016 Mar;116(1):1-6
 - [Halperin, J.J., Krupp, L.B., Golightly, M.G. & Volkman, D.J. (1990b) Lyme borreliosis-associated encephalopathy. *Neurology*, 40, 1340-1343.
 - [Halperin, J.J., Logigian, E.L., Finkel, M.F. & Pearl, R.A. (1996) Practice parameters for the diagnosis of patients with nervous system Lyme borreliosis (Lyme disease). Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. [Review] [66 refs]. *Neurology*, 46, 619-627.
 - [Halperin, J.J., Pass, H.L., Anand, A.K., Luft, B.J., Volkman, D.J. & Dattwyler, R.J. (1988) Nervous system abnormalities in Lyme disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 539, 24-34.
 - [Halperin, J.J., Shapiro, E.D., Logigian, E., Belman, A.L., Dotevall, L., Wormser, G.P., Krupp, L., Gronseth, G. & Bever, C.T., Jr. (2007) Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 69, 91-102.
 - [Hammers-Berggren, S., Hansen, K., Lebech, A.M. & Karlsson, M. (1993) Borrelia burgdorferi-specific intrathecal antibody production in neuroborreliosis: a follow-up study. *Neurology*, 43, 169-175.
 - [Hammers-Berggren, S., Lebech, A.M., Karlsson, M., Svenungsson, B., Hansen, K. & Stiernstedt, G. (1994) Serological follow-up after treatment of patients with erythema migrans and neuroborreliosis. *J.Clin.Microbiol.*, 32, 1519-1525.
 - [Hansen, K. & Lebech, A.M. (1991) Lyme neuroborreliosis: a new sensitive diagnostic assay for intrathecal synthesis of Borrelia burgdorferi – specific immunoglobulin G, A, and M. *Annals of Neurology*, 30, 197-205.
 - [Hansen, K. & Lebech, A.M. (1992) The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with Borrelia burgdorferi specific intrathecal antibody production. *Brain*, 115, 399-423.
 - [Hartmann, F. & Mueller-Marienburg, H. (2003) Indirekter Neurotoxinnachweis durch den "Visual Contrast Sensitivity"-Test bei Patienten mit einer chronischen Borreliose. *Die Medizinische Welt - aus der Wissenschaft in die Praxis*, 54, 248-251.
 - [Hassett, A.L., Radvanski, D.C., Buyske, S., Savage, S.V. & Sigal, L.H. (2009) Psychiatric comorbidity and other psychological factors in patients with "chronic Lyme disease". *Am.J.Med.*, 122, 843-850.
 - [Hassler, D., Zoller, L., Haude, M., Hufnagel, H.D., Heinrich, F. & Sonntag, H.G. (1990) Cefotaxime versus penicillin in the late stage of Lyme disease--prospective, randomized therapeutic study. *Infection*, 18, 16-20.

- [Hassler, D., Zoller, L., Haude, M., Hufnagel, H.D. & Sonntag, H.G. (1992) [Lyme borreliosis in an endemic region in Europe. Prevalence of antibodies and clinical spectrum]. *Dtsch.Med.Wochenschr.*, 117, 767-774.
- [Hauser, U., Lehnert, G., Lobentanzer, R. & Wilske, B. (1997) Interpretation criteria for standardized Western blots for three European species of *Borrelia burgdorferi* sensu lato. *J.Clin.Microbiol.*, 35, 1433-1444.
- [Hauser, U., Lehnert, G. & Wilske, B. (1999) Validity of interpretation criteria for standardized Western blots (immunoblots) for serodiagnosis of Lyme borreliosis based on sera collected throughout Europe. *Journal of Clinical Microbiology*, 37, 2241-2247.
- [Heininger, U., Zimmermann, T., Schoerner, C., Brade, V. & Stehr, K. (1993) Zeckenstich und Lyme-Borreliose - Eine epidemiologische Untersuchung im Raum Erlangen. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 141, 874-877.
- [Heinrich, A., Khaw, A.V., Ahrens, N., Kirsch, M. & Dressel, A. (2003) Cerebral vasculitis as the only manifestation of *Borrelia burgdorferi* infection in a 17-year-old patient with basal ganglia infarction. *Eur.Neurol.*, 50, 109-112.
- [Henningsson, A.J., Malmvall, B.E., Ernerudh, J., Matussek, A. & Forsberg, P. (2010) Neuroborreliosis – an epidemiological, clinical and healthcare cost study from an endemic area in the south-east of Sweden. *Clin.Microbiol.Infect.*, 16, 1245-1251.
- [Hess, A., Buchmann, J., Zettl, U.K., Henschel, S., Schlaefke, D., Grau, G. & Benecke, R. (1999) *Borrelia burgdorferi* central nervous system infection presenting as an organic schizophrenialike disorder. *Biol.Psychiatry*, 45, 795.
- [Hilton, E., Tramontano, A., DeVoti, J. & Sood, S.K. (1997) Temporal study of immunoglobulin M seroreactivity to *Borrelia burgdorferi* in patients treated for Lyme borreliosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 35, 774-776.
- [Hirsch, E., Sellal, F., Christmann, D., Steinmetz, G., Monteil, H., Jesel, M., Warter, J.M. & Collard, M. (1987) [Meningoradiculitis after a tick bite. Study of 31 cases]. *Rev.Neurol.(Paris)*, 143, 182-188.
- [Huisman, T.A., Wohlrab, G., Nadal, D., Boltshauser, E. & Martin, E. (1999) Unusual presentations of neuroborreliosis (Lyme disease) in childhood. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 23, 39-42.
- [Huppertz, H.I., Bartmann, P., Heininger, U., Fingerle, V., Kinet, M., Klein, R., Korenke, G.C. & Nentwich, H.J. (2012) Rational diagnostic strategies for Lyme borreliosis in children and adolescents: recommendations by the Committee for Infectious Diseases and Vaccinations of the German Academy for Pediatrics and Adolescent Health. *Eur.J.Pediatr.*, 171, 1619-1624.
- [Huppertz, H.I., Bohme, M., Standaert, S.M., Karch, H. & Plotkin, S.A. (1999) Incidence of Lyme borreliosis in the Wurzburg region of Germany. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 18, 697-703.
- [Huppertz, H.I. & Sticht-Groh, V. (1989) Meningitis due to *Borrelia burgdorferi* in the initial stage of Lyme disease. *Eur.J.Pediatr.*, 148, 428-430.
- [Hytonen, J., Kortela, E., Waris, M., Puustinen, J., Salo, J. & Oksi, J. (2014) CXCL13 and neopterin concentrations in cerebrospinal fluid of patients with Lyme neuroborreliosis and other diseases that cause neuroinflammation. *J.Neuroinflammation.*, 11, 103.
- [Johnson, L., Wilcox, S., Mankoff, J. & Stricker, R.B. (2014) Severity of chronic Lyme disease compared to other chronic conditions: a quality of life survey. *PeerJ.*, 2, e322.
- [Jouda, F., Perret, J.L. & Gern, L. (2004) Density of questing *Ixodes ricinus* nymphs and adults infected by *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Switzerland: spatio-temporal pattern at a regional scale. *Vector.Borne.Zoonotic.Dis.*, 4, 23-32.

- [Kaiser, R. (1994) Variable CSF findings in early and late Lyme neuroborreliosis: a follow-up study in 47 patients. *Journal of Neurology*, 242, 26-36.
- [Kaiser, R. (1998) Neuroborreliosis. [Review] [111 refs]. *Journal of Neurology*, 245, 247-255.
- [Kaiser, R. (2004) [Clinical courses of acute and chronic neuroborreliosis following treatment with ceftriaxone]. *Nervenarzt*, 75, 553-557.
- [Kaiser, R. & Fingerle, V. (2009) [Neuroborreliosis]. *Nervenarzt*, 80, 1239-1251.
- [Kaiser, R., Kern, A., Kampa, D. & Neumann-Haefelin, D. (1997) Prevalence of antibodies to *Borrelia burgdorferi* and tick-borne encephalitis virus in an endemic region in southern Germany. *International Journal of Medical Microbiology*, 286, 534-541.
- [Kaiser, R. & Lucking, C.H. (1993) Intrathecal synthesis of specific antibodies in neuroborreliosis. Comparison of different ELISA techniques and calculation methods. *Journal of the Neurological Sciences*, 118, 64-72.
- [Kaiser, R. & Rauer, S. (1998) Analysis of the intrathecal immune response in neuroborreliosis to a sonicate antigen and three recombinant antigens of *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 17, 159-166.
- [Kalish, R.A., Kaplan, R.F., Taylor, E., Jones-Woodward, L., Workman, K. & Steere, A.C. (2001a) Evaluation of study patients with Lyme disease, 10-20-year follow-up. *Journal of Infectious Diseases*, 183, 453-460.
- [Kalish, R.A., McHugh, G., Granquist, G., Shea, B., Ruthazer, R. & Steere, A.C. (2001b) Persistence of Immunoglobulin M or Immunoglobulin G Antibody Responses to *Borrelia burgdorferi* 10-20 Years after Active Lyme Disease. *Clinical Infectious Diseases*, 33, 780-785.
- [Kalish, R.S., Wood, J.A., Golde, W., Bernard, R., Davis, L.E., Grimson, R.C., Coyle, P.K. & Luft, B.J. (2003) Human T lymphocyte response to *Borrelia burgdorferi* infection: no correlation between human leukocyte function antigen type 1 peptide response and clinical status. *J.Infect.Dis.*, 187, 102-108.
- [Kaplan, R.F., Meadows, M.E., Vincent, L.C., Logigian, E.L. & Steere, A.C. (1992) Memory impairment and depression in patients with Lyme encephalopathy: comparison with fibromyalgia and nonpsychotically depressed patients. *Neurology*, 42, 1263-1267.
- [Kaplan, R.F., Trevino, R.P., Johnson, G.M., Levy, L., Dornbush, R., Hu, L.T., Evans, J., Weinstein, A., Schmid, C.H. & Klempner, M.S. (2003) Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology*, 60, 1916-1922.
- [Karlsson, M., Hammers-Berggren, S., Lindquist, L., Stiernstedt, G. & Svenungsson, B. (1994) Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. *Neurology*, 44, 1203-1207.
- [Keilp, J.G., Corbera, K., Slavov, I., Taylor, M.J., Sackeim, H.A. & Fallon, B.A. (2006) WAIS-III and WMS-III performance in chronic Lyme disease. *J.Int.Neuropsychol.Soc.*, 12, 119-129.
- [Keller, T.L., Halperin, J.J. & Whitman, M. (1992) PCR detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in cerebrospinal fluid of Lyme neuroborreliosis patients. [see comments]. *Neurology*, 42, 32-42.
- [Kindstrand, E., Nilsson, B.Y., Hovmark, A., Pirskanen, R. & Asbrink, E. (1997) Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - a late *Borrelia* manifestation. *Acta Neurol.Scand.*, 95, 338-345.
- [Kindstrand, E., Nilsson, B.Y., Hovmark, A., Pirskanen, R. & Asbrink, E. (2002) Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - effect of treatment. *Acta Neurol.Scand.*, 106, 253-257.
- [Klempner, M.S. (2002) Controlled trials of antibiotic treatment in patients with post-treatment chronic Lyme disease. *Vector.Borne.Zoonotic.Dis.*, 2, 255-263.

- [Klemmner, M.S., Baker, P.J., Shapiro, E.D., Marques, A., Dattwyler, R.J., Halperin, J.J. & Wormser, G.P. (2013) Treatment trials for post-Lyme disease symptoms revisited. *Am.J.Med.*, 126, 665-669.
- [Klemmner, M.S., Hu, L.T., Evans, J., Schmid, C.H., Johnson, G.M., Trevino, R.P., Norton, D., Levy, L., Wall, D., McCall, J., Kosinski, M. & Weinstein, A. (2001) Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *New England Journal of Medicine*, 345, 85-92.
- [Knauer, J., Krupka, I., Fueldner, C., Lehmann, J. & Straubinger, R.K. (2011) Evaluation of the preventive capacities of a topically applied azithromycin formulation against Lyme borreliosis in a murine model. *J.Antimicrob.Chemother.*, 66, 2814-2822.
- [Koedel, U., Fingerle, V. & Pfister, H.W. (2015) Lyme neuroborreliosis-epidemiology, diagnosis and management. *Nat.Rev.Neurol.*, 11, 446-456.
- [Kohns, M., Karenfort, M., Schaper, J., Laws, H.J., Mayatepek, E. & Distelmaier, F. (2013) Transient ischaemic attack in a 5-year-old girl due to focal vasculitis in neuroborreliosis. *Cerebrovasc.Dis.*, 35, 184-185.
- [Komdeur, R., Zijlstra, J.G., van der Werf, T.S., Ligtenberg, J.J. & Tulleken, J.E. (2001) Immunosuppressive treatment for vasculitis associated with Lyme borreliosis. *Ann.Rheum.Dis.*, 60, 721.
- [Kowalski, T.J., Berth, W.L., Mathiason, M.A. & Agger, W.A. (2011) Oral antibiotic treatment and long-term outcomes of Lyme facial nerve palsy. *Infection*, 39, 239-245.
- [Kristoferitsch, W., Baumhackl, U., Sluga, E., Stanek, G. & Zeiler, K. (1987) High-dose penicillin therapy in meningopolyneuritis Garin-Bujadoux-Bannwarth. Clinical and cerebrospinal fluid data. *Zentralbl.Bakteriol.Mikrobiol.Hyg.A*, 263, 357-364.
- [Kristoferitsch, W., Sluga, E., Graf, M., Partsch, H., Neumann, R., Stanek, G. & Budka, H. (1988) Neuropathy associated with acrodermatitis chronica atrophicans. Clinical and morphological features. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 539, 35-45.
- [Kruger, H., Kohlhepp, W. & König, S. (1990) Follow-up of antibioticly treated and untreated neuroborreliosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 82, 59-67.
- [Kruger, H., Reuss, K., Pulz, M., Rohrbach, E., Pflughaupt, K.W., Martin, R. & Mertens, H.G. (1989) Meningoradiculitis and encephalomyelitis due to *Borrelia burgdorferi*: a follow-up study of 72 patients over 27 years. *Journal of Neurology*, 236, 322-328.
- [Krupp, L.B., Hyman, L.G., Grimson, R., Coyle, P.K., Melville, P., Ahnn, S., Dattwyler, R. & Chandler, B. (2003) Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology*, 60, 1923-1930.
- [Krupp, L.B., Masur, D., Schwartz, J., Coyle, P.K., Langenbach, L.J., Fernquist, S.K., Jandorf, L. & Halperin, J.J. (1991) Cognitive functioning in late Lyme borreliosis. *Arch.Neurol.*, 48, 1125-1129.
- [Lantos, P.M. (2011) Chronic Lyme disease: the controversies and the science. *Expert.Rev.Anti.Infect.Ther.*, 9, 787-797.
- [Lantos, P.M., Auwaerter, P.G. & Wormser, G.P. (2014) A systematic review of *Borrelia burgdorferi* morphologic variants does not support a role in chronic Lyme disease. *Clin.Infect.Dis.*, 58, 663-671.
- [Lantos, P.M. & Wormser, G.P. (2014) Chronic coinfections in patients diagnosed with chronic lyme disease: a systematic review. *Am.J.Med.*, 127, 1105-1110.
- [Lebas, A., Toulgoat, F., Saliou, G., Husson, B. & Tardieu, M. (2012) Stroke due to lyme neuroborreliosis: changes in vessel wall contrast enhancement. *J.Neuroimaging*, 22, 210-212.

- [Lebech, A.M., Hansen, K., Brandrup, F., Clemmensen, O. & Halkier-Sorensen, L. (2000) Diagnostic value of PCR for detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in clinical specimens from patients with erythema migrans and Lyme neuroborreliosis. *Molecular Diagnosis*, 5, 139-150.
- [Leenders, A.C. (2001) Single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease. *N.Engl.J.Med.*, 345, 1349-1350.
- [Leite, L.M., Carvalho, A.G., Ferreira, P.L., Pessoa, I.X., Goncalves, D.O., Lopes, A.A., Goes, J.G., Alves, V.C., Leal, L.K., Brito, G.A. & Viana, G.S. (2011) Anti-inflammatory properties of doxycycline and minocycline in experimental models: an in vivo and in vitro comparative study. *Inflammopharmacology*, 19, 99-110.
- [Liang, F.T., Aberer, E., Cinco, M., Gern, L., Hu, C.M., Lobet, Y.N., Ruscio, M., Voet, P.E., Jr., Weynants, V.E. & Philipp, M.T. (2000) Antigenic conservation of an immunodominant invariable region of the VlsE lipoprotein among European pathogenic genospecies of *Borrelia burgdorferi* SL. *J.Infect.Dis.*, 182, 1455-1462.
- [Lightfoot, R.W., Jr., Luft, B.J., Rahn, D.W., Steere, A.C., Sigal, L.H., Zoschke, D.C., Gardner, P., Britton, M.C. & Kaufman, R.L. (1993) Empiric parenteral antibiotic treatment of patients with fibromyalgia and fatigue and a positive serologic result for Lyme disease. A cost-effectiveness analysis. [see comments]. *Annals of Internal Medicine*, 119, 503-509.
- [Ljostad, U. & Mygland, A. (2008) CSF B – lymphocyte chemoattractant (CXCL13) in the early diagnosis of acute Lyme neuroborreliosis. *J.Neurol.*, 255, 732-737.
- [Ljostad, U. & Mygland, A. (2010) Remaining complaints 1 year after treatment for acute Lyme neuroborreliosis; frequency, pattern and risk factors. *Eur.J.Neurol.*, 17, 118-123.
- [Ljostad, U. & Mygland, A. (2012) The phenomenon of 'chronic Lyme'; an observational study. *Eur.J.Neurol.*, 19, 1128-1135.
- [Ljostad, U., Skarpaas, T. & Mygland, A. (2007) Clinical usefulness of intrathecal antibody testing in acute Lyme neuroborreliosis. *Eur.J.Neurol.*, 14, 873-876.
- [Ljostad, U., Skogvoll, E., Eikeland, R., Midgard, R., Skarpaas, T., Berg, A. & Mygland, A. (2008) Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol*, 7, 690-695.
- [Logigian, E.L., Kaplan, R.F. & Steere, A.C. (1990) Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. [see comments]. *New England Journal of Medicine*, 323, 1438-1444.
- [Logigian, E.L. & Steere, A.C. (1992) Clinical and electrophysiologic findings in chronic neuropathy of Lyme disease. *Neurology*, 42, 303-311.
- [Luo, N., Johnson, J.A., Shaw, J.W., Feeny, D. & Coons, S.J. (2005) Self-reported health status of the general adult U.S. population as assessed by the EQ-5D and Health Utilities Index. *Med.Care*, 43, 1078-1086.
- [Maiwald, M., Oehme, R., March, O., Petney, T.N., Kimmig, P., Naser, K., Zappe, H.A., Hassler, D. & von Knebel, D.M. (1998) Transmission risk of *Borrelia burgdorferi* sensu lato from *Ixodes ricinus* ticks to humans in southwest Germany. *Epidemiology & Infection*, 121, 103-108.
- [Margos, G., Vollmer, S.A., Cornet, M., Garnier, M., Fingerle, V., Wilske, B., Bormane, A., Vitorino, L., Collares-Pereira, M., Drancourt, M. & Kurtenbach, K. (2009) A new *Borrelia* species defined by multilocus sequence analysis of housekeeping genes. *Appl.Environ.Microbiol.*, 75, 5410-5416.
- [Markeljevic, J., Sarac, H. & Rados, M. (2011) Tremor, seizures and psychosis as presenting symptoms in a patient with chronic lyme neuroborreliosis (LNB). *Coll.Antropol.*, 35 Suppl 1, 313-318.

- [Marques, A., Telford, S.R., III, Turk, S.P., Chung, E., Williams, C., Dardick, K., Krause, P.J., Brandeburg, C., Crowder, C.D., Carolan, H.E., Eshoo, M.W., Shaw, P.A. & Hu, L.T. (2014) Xenodiagnosis to detect *Borrelia burgdorferi* infection: a first-in-human study. *Clin.Infect.Dis.*, 58, 937-945.
- [May, E.F. & Jabbari, B. (1990) Stroke in neuroborreliosis. *Stroke*, 21, 1232-1235.
- [Muller, I., Freitag, M.H., Poggensee, G., Scharnetzky, E., Straube, E., Schoerner, C., Hlobil, H., Hagedorn, H.J., Stanek, G., Schubert-Unkmeir, A., Norris, D.E., Gensichen, J. & Hunfeld, K.P. (2012) Evaluating frequency, diagnostic quality, and cost of Lyme borreliosis testing in Germany: a retrospective model analysis. *Clin.Dev.Immunol.*, 2012, 595427.
- [Munderloh, U.G. & Kurtti, T.J. (2005) The ABCs of Lyme disease spirochaetes in ticks. *Lancet*, 366, 962-964.
- [Mygland, A., Ljostad, U., Fingerle, V., Rupprecht, T., Schmutzhard, E. & Steiner, I. (2009) EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol*.
- [Mygland, A., Skarpaas, T. & Ljostad, U. (2006) Chronic polyneuropathy and Lyme disease. *Eur J Neurol*, 13, 1213-1215.
- [Nadelman, R.B., Nowakowski, J., Fish, D., Falco, R.C., Freeman, K., McKenna, D., Welch, P., Marcus, R., Agüero-Rosenfeld, M.E., Dennis, D.T., Wormser, G.P. & Tick Bite, S.G. (2001) Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite. [see comments]. *New England Journal of Medicine*, 345, 79-84.
- [Nahimana, I., Gern, L., Blanc, D.S., Praz, G., Francioli, P. & Peter, O. (2004) Risk of *Borrelia burgdorferi* infection in western Switzerland following a tick bite. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.*, 23, 603-608.
- [Nieman, G.F. & Zerler, B.R. (2001) A role for the anti-inflammatory properties of tetracyclines in the prevention of acute lung injury. *Curr.Med.Chem.*, 8, 317-325.
- [Nigrovic, L.E. & Thompson, K.M. (2007) The Lyme vaccine: a cautionary tale. *Epidemiol.Infect.*, 135, 1-8.
- [Nordberg, M., Forsberg, P., Nyman, D., Skogman, B.H., Nyberg, C., Ernerudh, J., Eliasson, I. & Ekerfelt, C. (2012) Can ELISPOT Be Applied to A Clinical Setting as A Diagnostic Utility for Neuroborreliosis? *Cells*, 1, 153-167.
- [Nowakowski, J., Nadelman, R.B., Sell, R., McKenna, D., Cavaliere, L.F., Holmgren, D., Gaidici, A. & Wormser, G.P. (2003) Long-term follow-up of patients with culture-confirmed Lyme disease. *Am.J.Med.*, 115, 91-96.
- [Ogrinc, K., Lusa, L., Lotric-Furlan, S., Bogovic, P., Stupica, D., Cerar, T., Ruzic-Sabljić, E. & Strle, F. (2016) Course and Outcome of Early European Lyme Neuroborreliosis (Bannwarth Syndrome): Clinical and Laboratory Findings. *Clin.Infect.Dis.*, 63, 346-353.
- [Oksi, J., Nikoskelainen, J., Hiekkänen, H., Lauhio, A., Peltomaa, M., Pitkaranta, A., Nyman, D., Granlund, H., Carlsson, S.A., Seppala, I., Valtonen, V. & Viljanen, M. (2007) Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical study. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.*, 26, 571-581.
- [Oliveira, C.R. & Shapiro, E.D. (2015) Update on persistent symptoms associated with Lyme disease. *Curr.Opin.Pediatr.*, 27, 100-104.
- [Oschmann, P., Dorndorf, W., Hornig, C., Schafer, C., Wellensiek, H.J. & Pflughaupt, K.W. (1998) Stages and syndromes of neuroborreliosis. *Journal of Neurology*, 245, 262-272.
- [Pasareanu, A.R., Mygland, A. & Kristensen, O. (2012) A woman in her 50s with manic psychosis. *Tidsskr.Nor Laegeforen.*, 132, 537-539.

- [Paul, H., Gerth, H.J. & Ackermann, R. (1987) Infectiousness for humans of *Ixodes ricinus* containing *Borrelia burgdorferi*. *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie, und Hygiene – Series A, Medical Microbiology, Infectious Diseases, Virology, Parasitology*, 263, 473-476.
- [Perronne, C. (2015) Critical review of studies trying to evaluate the treatment of chronic Lyme disease. *Presse Med.*, 44, 828-831.
- [Pfister HW, E.K.F.P.G.C. (1988) Corticosteroids for radicular pain in Bannwarth's syndrome: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Ann N Y Acad Sci*, 485-487.
- [Pfister, H.W., Preac-Mursic, V., Wilske, B. & Einhaupl, K.M. (1989) Cefotaxime vs penicillin G for acute neurologic manifestations in Lyme borreliosis. A prospective randomized study. *Archives of Neurology*, 46, 1190-1194.
- [Pfister, H.W., Preac-Mursic, V., Wilske, B., Schielke, E., Sorgel, F. & Einhaupl, K.M. (1991) Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis. *Journal of Infectious Diseases*, 163, 311-318.
- [Pfister, H.W., Wilske, B. & Weber, K. (1994) Lyme borreliosis: basic science and clinical aspects. [see comments]. [Review] [37 refs]. *Lancet*, 343, 1013-1016.
- [Piesman, J., Hojgaard, A., Ullmann, A.J. & Dolan, M.C. (2014) Efficacy of an experimental azithromycin cream for prophylaxis of tick-transmitted Lyme disease spirochete infection in a murine model. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 58, 348-351.
- [Rauer, S., Kaiser, R., Kölmel, H.W., Pfister, H.W., Schmutzhard, E., Sturzenegger, M. & Wilske, B. (2012) Neuroborreliose. In Diener, H.C. & Weimar, C. (eds), *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, pp. 513-522.
- [Reiber, H. & Felgenhauer, K. (1987) Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. *Clin.Chim.Acta*, 163, 319-328.
- [Reiber, H. & Lange, P. (1991) Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin.Chem.*, 37, 1153-1160.
- [Reiber, H. & Peter, J.B. (2001) Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J.Neurol.Sci.*, 184, 101-122.
- [Reiber, H., Ressel, C.B. & Spreer, A. (2013) Diagnosis of Neuroborreliosis - Improved knowledge base for qualified antibody analysis and cerebrospinal fluid data pattern related interpretations. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*, 159-169.
- [Reid, M.C., Schoen, R.T., Evans, J., Rosenberg, J.C. & Horwitz, R.I. (1998) The consequences of overdiagnosis and overtreatment of Lyme disease: an observational study. [see comments]. *Annals of Internal Medicine*, 128, 354-362.
- [Reik, L., Steere, A.C., Bartenhagen, N.H., Shope, R.E. & Malawista, S.E. (1979) Neurologic abnormalities of Lyme disease. *Medicine*, 58, 281-294.
- [Reimers, C.D., de Koning, J., Neubert, U., Preac-Mursic, V., Koster, J.G., Müller-Felber, W., Pongratz, D.E. & Duray, P.H. (1993) *Borrelia burgdorferi* myositis: report of eight patients. *Journal of Neurology*, 240, 278-283.
- [Riedel, M., Straube, A., Schwarz, M.J., Wilske, B. & Müller, N. (1998) Lyme disease presenting as Tourette's syndrome. *Lancet*, 351, 418-419.
- [Roelcke, U., Barnett, W., Wilder-Smith, E., Sigmund, D. & Hacke, W. (1992) Untreated neuroborreliosis: Bannwarth's syndrome evolving into acute schizophrenia-like psychosis. A case report. *J.Neurol.*, 239, 129-131.
- [Rubenstein, J.L., Wong, V.S., Kadoch, C., Gao, H.X., Barajas, R., Chen, L., Josephson, S.A., Scott, B., Douglas, V., Maiti, M., Kaplan, L.D., Treseler, P.A., Cha, S., Hwang, J.H., Cinque, P.,

- Cyster, J.G. & Lowell, C. (2013) CXCL13 plus interleukin 10 is highly specific for the diagnosis of CNS lymphoma. *Blood*, 121, 4740-4748.
- [Rupperecht, T.A., Koedel, U., Fingerle, V. & Pfister, H.W. (2008) The pathogenesis of Lyme neuroborreliosis: from infection to inflammation. *Mol.Med.*, 14, 205-212.
 - [Rupperecht, T.A., Lechner, C., Tumani, H. & Fingerle, V. (2014) [CXCL13: a biomarker for acute Lyme neuroborreliosis: investigation of the predictive value in the clinical routine]. *Nervenarzt*, 85, 459-464.
 - [Rupperecht, T.A., Pfister, H.W., Angele, B., Kastenbauer, S., Wilske, B. & Koedel, U. (2005) The chemokine CXCL13 (BLC): a putative diagnostic marker for neuroborreliosis. *Neurology*, 65, 448-450.
 - [Rupperecht, T.A., Plate, A., Adam, M., Wick, M., Kastenbauer, S., Schmidt, C., Klein, M., Pfister, H.W. & Koedel, U. (2009) The chemokine CXCL13 is a key regulator of B cell recruitment to the cerebrospinal fluid in acute Lyme neuroborreliosis. *J.Neuroinflammation.*, 6, 42.
 - [Schmidt, C., Plate, A., Angele, B., Pfister, H.W., Wick, M., Koedel, U. & Rupperecht, T.A. (2011) A prospective study on the role of CXCL13 in Lyme neuroborreliosis. *Neurology*, 76, 1051-1058.
 - [Schmiedel, J., Gahn, G., von Kummer, R. & Reichmann, H. (2004) Cerebral vasculitis with multiple infarcts caused by Lyme disease. *Cerebrovasc.Dis.*, 17, 79-81.
 - [Schmitt, A.B., Kuker, W. & Nacimiento, W. (1999) [Neuroborreliosis with extensive cerebral vasculitis and multiple cerebral infarcts]. *Nervenarzt*, 70, 167-171.
 - [Schmutzhard, E., Willeit, J. & Gerstenbrand, F. (1986) Meningopolyneuritis Bannwarth with focal nodular myositis. A new aspect in Lyme borreliosis. *Klin.Wochenschr.*, 64, 1204-1208.
 - [Schulz, K.F. & Grimes, D.A. (2002) Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet*, 359, 781-785.
 - [Schwameis, M., Kundig, T., Huber, G., von, B.L., Meinel, L., Weisser, R., Aberer, E., Harter, G., Weinke, T., Jelinek, T., Fatkenheuer, G., Wollina, U., Burchard, G.D., Aschoff, R., Nischik, R., Sattler, G., Popp, G., Lotte, W., Wiechert, D., Eder, G., Maus, O., Staubach-Renz, P., Grafe, A., Geigenberger, V., Naudts, I., Sebastian, M., Reider, N., Weber, R., Heckmann, M., Reisinger, E.C., Klein, G., Wantzen, J. & Jilma, B. (2016) Topical azithromycin for the prevention of Lyme borreliosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 efficacy trial. *Lancet Infect.Dis.* 2017 Mar;17(3):322-329
 - [Seltzer, E.G., Gerber, M.A., Cartter, M.L., Freudigman, K. & Shapiro, E.D. (2000) Long-term outcomes of persons with Lyme disease. [see comments]. *JAMA*, 283, 609-616.
 - [Shadick, N.A., Phillips, C.B., Logigian, E.L., Steere, A.C., Kaplan, R.F., Berardi, V.P., Duray, P.H., Larson, M.G., Wright, E.A. & Ginsburg, K.S. (1994) The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study. [see comments]. *Annals of Internal Medicine*, 121, 560-567.
 - [Shadick, N.A., Phillips, C.B., Sangha, O., Logigian, E.L., Kaplan, R.F., Wright, E.A., Fossel, A.H., Fossel, K., Berardi, V., Lew, R.A. & Liang, M.H. (1999) Musculoskeletal and neurologic outcomes in patients with previously treated Lyme disease. *Annals of Internal Medicine*, 131, 919-926.
 - [Shapiro, E.D., Dattwyler, R., Nadelman, R.B. & Wormser, G.P. (2005) Response to meta-analysis of Lyme borreliosis symptoms. *Int.J.Epidemiol.*, 34, 1437-1439.
 - [Sigal, L.H. (1990) Summary of the first 100 patients seen at a Lyme disease referral center. *Am.J.Med.*, 88, 577-581.

- [Skogman, B.H., Croner, S., Nordwall, M., Eknefelt, M., Ernerudh, J. & Forsberg, P. (2008) Lyme neuroborreliosis in children: a prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. *Pediatr.Infect.Dis.J.*, 27, 1089-1094.
- [Skogman, B.H., Glimaker, K., Nordwall, M., Vrethem, M., Odkvist, L. & Forsberg, P. (2012) Long-term clinical outcome after Lyme neuroborreliosis in childhood. *Pediatrics*, 130, 262-269.
- [Smit, P.W., Kurkela, S., Kuusi, M. & Vapalahti, O. (2015) Evaluation of two commercially available rapid diagnostic tests for Lyme borreliosis. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.*, 34, 109-113.
- [Stanek, G., Fingerle, V., Hunfeld, K.P., Jaulhac, B., Kaiser, R., Krause, A., Kristoferitsch, W., O'Connell, S., Ornstein, K., Strle, F. & Gray, J. (2011) Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin.Microbiol.Infect.*, 17, 69-79.
- [Stanek, G., Flamm, H., Groh, V., Hirschl, A., Kristoferitsch, W., Neumann, R., Schmutzhard, E. & Wewalka, G. (1987) Epidemiology of borrelia infections in Austria. *Zentralbl.Bakteriol.Mikrobiol.Hyg.A*, 263, 442-449.
- [Stanek, G. & Strle, F. (2009) Lyme borreliosis: a European perspective on diagnosis and clinical management. *Curr.Opin.Infect.Dis.*, 22, 450-454.
- [Stanek, G., Wormser, G.P., Gray, J. & Strle, F. (2012) Lyme borreliosis. *Lancet*, 379, 461-473.
- [Steere, A.C. (1989) Lyme disease. [see comments]. [Review] [162 refs]. *New England Journal of Medicine*, 321, 586-596.
- [Steere, A.C. (1993) Seronegative Lyme disease. *JAMA*, 270, 1369.
- [Steere, A.C., Pachner, A.R. & Malawista, S.E. (1983) Neurologic abnormalities of Lyme disease: successful treatment with high-dose intravenous penicillin. *Annals of Internal Medicine*, 99, 767-772.
- [Steere, A.C., Sikand, V.K., Meurice, F., Parenti, D.L., Fikrig, E., Schoen, R.T., Nowakowski, J., Schmid, C.H., Laukamp, S., Buscarino, C. & Krause, D.S. (1998) Vaccination against Lyme disease with recombinant Borrelia burgdorferi outer-surface lipoprotein A with adjuvant. Lyme Disease Vaccine Study Group. *N.Engl.J.Med.*, 339, 209-215.
- [Steere, A.C., Taylor, E., McHugh, G.L. & Logigian, E.L. (1993) The overdiagnosis of Lyme disease. [see comments]. *JAMA*, 269, 1812-1816.
- [Stricker, R.B. & Winger, E.E. (2001) Decreased CD57 lymphocyte subset in patients with chronic Lyme disease. *Immunology Letters*, 76, 43-48.
- [Tikka, T., Usenius, T., Tenhunen, M., Keinanen, R. & Koistinaho, J. (2001) Tetracycline derivatives and ceftriaxone, a cephalosporin antibiotic, protect neurons against apoptosis induced by ionizing radiation. *J.Neurochem.*, 78, 1409-1414.
- [Topakian, R., Stieglbauer, K., Nussbaumer, K. & Aichner, F.T. (2008) Cerebral vasculitis and stroke in Lyme neuroborreliosis. Two case reports and review of current knowledge. *Cerebrovasc.Dis.*, 26, 455-461.
- [Treib, J., Fernandez, A., Haass, A., Grauer, M.T., Holzer, G. & Woessner, R. (1998) Clinical and serologic follow-up in patients with neuroborreliosis. [see comments]. *Neurology*, 51, 1489-1491.
- [Tugwell, P., Dennis, D.T., Weinstein, A., Wells, G., Shea, B., Nichol, G., Hayward, R., Lightfoot, R., Baker, P. & Steere, A.C. (1997) Laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease. *Annals of Internal Medicine*, 127, 1109-1123.
- [Tumani, H., Nolker, G. & Reiber, H. (1995) Relevance of cerebrospinal fluid variables for early diagnosis of neuroborreliosis. *Neurology*, 45, 1663-1670.

- [Valentine-Thon, E., Muller, K., Guzzi, G., Kreisel, S., Ohnsorge, P. & Sandkamp, M. (2006) LTT-MELISA is clinically relevant for detecting and monitoring metal sensitivity. *Neuro.Endocrinol.Lett.*, 27 Suppl 1, 17-24.
- [van Dam, A.P., Kuiper, H., Vos, K., Widjojokusumo, A., de Jongh, B.M., Spanjaard, L., Ramselaar, A.C., Kramer, M.D. & Dankert, J. (1993) Different genospecies of *Borrelia burgdorferi* are associated with distinct clinical manifestations of Lyme borreliosis. *Clinical Infectious Diseases*, 17, 708-717.
- [Vazquez, M., Sparrow, S.S. & Shapiro, E.D. (2003) Long-term neuropsychologic and health outcomes of children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease. *Pediatrics*, 112, e93-e97.
- [von Baehr, V., Doebis, C., Volk, H.D. & von Baehr, R. (2012) The lymphocyte transformation test for borrelia detects active lyme borreliosis and verifies effective antibiotic treatment. *Open.Neurol.J.*, 6, 104-112.
- [Vrethem, M., Hellblom, L., Widlund, M., Ahl, M., Danielsson, O., Ernerudh, J. & Forsberg, P. (2002) Chronic symptoms are common in patients with neuroborreliosis – a questionnaire follow-up study. *Acta Neurol.Scand.*, 106, 205-208.
- [Vukelic, D., Bozinovic, D., Morovic, M., Tesovic, G., Ruzic, S.E., Barisic, N. & Knezovic, I. (2000) Opsoclonus-myooclonus syndrome in a child with neuroborreliosis. *Journal of Infection*, 40, 189-191.
- [Wallich, R., Kramer, M.D. & Simon, M.M. (1996) The recombinant outer surface protein A (lipOspA) of *Borrelia burgdorferi*: a Lyme disease vaccine. *Infection*, 24, 396-397.
- [Wang, T.J., Sangha, O., Phillips, C.B., Wright, E.A., Lew, R.A., Fossel, A.H., Fossel, K., Shadick, N.A., Liang, M.H. & Sundel, R.P. (1998) Outcomes of children treated for Lyme disease. *J.Rheumatol.*, 25, 2249-2253.
- [Wessely, S. (2001) Chronic fatigue: symptom and syndrome. *Ann.Intern.Med.*, 134, 838-843.
- [Wilke, M., Eiffert, H., Christen, H.J. & Hanefeld, F. (2000) Primarily chronic and cerebrovascular course of Lyme neuroborreliosis: case reports and literature review. *Arch.Dis.Child*, 83, 67-71.
- [Wilking, H., Fingerle, V., Klier, C., Thamm, M. & Stark, K. (2015) Antibodies against *Borrelia burgdorferi* sensu lato among Adults, Germany, 2008-2011. *Emerg.Infect.Dis.*, 21, 107-110.
- [Wilking, H. & Stark, K. (2014) Trends in surveillance data of human Lyme borreliosis from six federal states in eastern Germany, 2009-2012. *Ticks.Tick.Borne.Dis.*, 5, 219-224.
- [Wilske, B. (2005) Epidemiology and diagnosis of Lyme borreliosis. *Ann.Med.*, 37, 568-579.
- [Wilske, B., Fingerle, V., Herzer, P., Hofmann, A., Lehnert, G., Peters, H., Pfister, H.W., Preac-Mursic, V., Soutschek, E. & Weber, K. (1993) Recombinant immunoblot in the serodiagnosis of Lyme borreliosis. Comparison with indirect immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assay. *Medical Microbiology & Immunology*, 182, 255-270.
- [Wilske, B., Fingerle, V. & Schulte-Spechtel, U. (2007a) Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. *FEMS Immunol.Med Microbiol.*, 49, 13-21.
- [Wilske, B., Johnson, B.J. & Schriefer, M.E. (2007b) *Borrelia*. In Murray, P.R., Baron, E.J., Jorgensen, H.J., Landry, M.L. & Pfaller, M.A. (eds), *Manual of Clinical Microbiology*. ASM Press, Washington DC, pp. 971-986.
- [Wilske, B. & Steinhuber, R. (1987) Lyme-Borreliose in Süddeutschland. Epidemiologische Daten zum Auftreten von Erkrankungsfällen sowie zur Durchseuchung von Zecken (*Ixodes ricinus*) mit *Borrelia burgdorferi*. *DMW*, 112, 1730-1736.
- [Wilske, B., Zöller, L., Brade, V., Eiffert, H., Göbel, U., Stanek, G. & Pfister, H.W. (2000) *Mikrobiologische Qualitätsstandards Lyme-Borreliose* Urban & Fischer Verlag.

- [Wittwer, B., Pelletier, S., Ducrocq, X., Maillard, L., Mione, G. & Richard, S. (2015) Cerebrovascular Events in Lyme Neuroborreliosis. *J.Stroke Cerebrovasc.Dis.*, 24, 1671-1678.
- [Wormser, G.P., Dattwyler, R.J., Shapiro, E.D., Halperin, J.J., Steere, A.C., Klempner, M.S., Krause, P.J., Bakken, J.S., Strle, F., Stanek, G., Bockenstedt, L., Fish, D., Dumler, J.S. & Nadelman, R.B. (2006) The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin.Infect.Dis.*, 43, 1089-1134.
- [Wormser, G.P., Nadelman, R.B., Dattwyler, R.J., Dennis, D.T., Shapiro, E.D., Steere, A.C., Rush, T.J., Rahn, D.W., Coyle, P.K., Persing, D.H., Fish, D. & Luft, B.J. (2000) Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. The Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 31 Suppl 1, 1-14.
- [Ylitalo, V. & Hagberg, B.A. (1994) Progressive ataxia in Swedish children: a re-evaluation study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 89, 299-302.
- [Young, G.B. (2013) Encephalopathy of infection and systemic inflammation. *J.Clin.Neurophysiol.*, 30, 454-461.
- [Zajkowska, J., Garkowski, A., Moniuszko, A., Czupryna, P., Ptaszynska-Sarosiek, I., Tarasow, E., Ustymowicz, A., Lebkowski, W. & Pancewicz, S. (2015) Vasculitis and stroke due to Lyme neuroborreliosis – a review. *Infect.Dis.(Lond)*, 47, 1-6.
- [Zoller, L., Burkard, S. & Schafer, H. (1991) Validity of western immunoblot band patterns in the serodiagnosis of Lyme borreliosis. *J.Clin.Microbiol.*, 29, 174-182.



Impressum

© 2018 Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Reinhardstr. 27 C, 10117 Berlin

Kommission Leitlinien der DGN

Vorsitzende

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener
Prof. Dr. med. Christian Gerloff (stellv.)

Redaktionsleitung

Prof. Dr. med. Christian Weimar

Mitglieder (alphabetisch)

Prof. Dr. med. Peter Berlit (Vertreter der Chefärzte), Prof. Dr. med. Claudio L. A. Bassetti (Vertreter der SNG), Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen), Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN), Prof. Dr. med. Claudia Sommer (Vertreterin für Schmerzen und PNP), Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günther Deuschl, PD Dr. med. Karla Eggert, Prof. Dr. med. Christian Elger, Prof. Dr. med. Gereon R. Fink, Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann, Prof. Dr. med. Andreas Hufschmidt, Prof. Dr. med. Thomas Lempert, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang H. Oertel, Prof. Dr. med. Hans Walter Pfister, Prof. Dr. med. Heinz Reichmann, PD Dr. Christiane Schneider-Gold, Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff, Prof. Dr. med. Lars Timmermann, Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch, Prof. Dr. med. Christian Weimar, Prof. Dr. med. Michael Weller, Prof. Dr. med. Wolfgang Wick

Editorial Office der DGN

Leitlinienbeauftragter der DGN: Christian Weimar, Essen;
Redaktion: Frank Miltner, Katja Ziegler, Sonja van Eys, albertZWEI media GmbH, Öttingenstr. 25,
80538 München;
Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt
Kontakt: leitlinien@dgn.org

Erstveröffentlichung: 03/2002

Überarbeitung von: 04/2018

Nächste Überprüfung geplant: 04/2021

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online