

Neuroborreliose

Was gibt es Neues?

- In einer Meta-Analyse von 8 europäischen Studien unterschiedlicher Evidenzklasse (2 Klasse-II-Studien, 6 Klasse-III- bzw. Klasse-IV-Studien) mit insgesamt mehr als 300 Patienten mit definitiver Neuroborreliose zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Behandlungserfolges zwischen einer oralen Doxycyclin-Therapie im Vergleich zur intravenösen Gabe von Penicillin G oder Ceftriaxon (Halperin et al. 2007).
- Dem Nachweis des Chemokins CXCL 13 im Liquor kommt möglicherweise eine wichtige Bedeutung in der Diagnostik der Neuroborreliose zu (Rupprecht et al. 2005, 2006, 2007). Da jedoch prospektive Studien fehlen, kann die Bestimmung von CXCL 13 im Liquor noch nicht für die Routinediagnostik empfohlen werden.
- Verbesserungen für die Serodiagnostik sind Suchtests (ELISAs), die das vorzugsweise nur in vivo exprimierte Protein VlsE oder die konservierte immundominante C 6-Region dieses Proteins enthalten (Wilske et al. 2007). Beim Bestätigungstest (Immunoblot) wurde über eine signifikant höhere Sensitivität des rekombinanten Line-Immunoblots gegenüber dem konventionellen Immunoblot für die Diagnostik der akuten Neuroborreliose berichtet (Goettner et al. 2005).
- Die neue Spezies *Borrelia spielmanii* hat 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. 2007).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Die Diagnose der Neuroborreliose ergibt sich aus der Kombination einer typischen klinischen Symptomatik, entzündlicher Liquorveränderungen und dem Nachweis einer intrathekalen Borrelien-spezifischen Antikörperproduktion (**A**).
- Ceftriaxon, Cefotaxim und Penicillin G sind wirksam (**A**).
- Doxycyclin ist ebenfalls wirksam (**A**), wobei uneinheitliche Ergebnisse bezüglich der notwendigen Dosierung vorliegen.
- Langzeit- oder Dauerbehandlungen mit Antibiotika sind nicht zu empfehlen (**A**).
- Die Entität eines „ Post-Lyme-Disease-Syndroms“ mit unspezifischen Beschwerden ist nicht belegt.
- Die Borrelienserologie sollte nur bei begründetem klinischem Verdacht auf eine Borrelienätiologie durchgeführt werden. Unspezifische Symptome sind dagegen keine Indikation für eine Borrelienserologie, da der prädiktive Wert eines positiven serologischen Befundes hier sehr gering ist (**A**).
- Nicht geeignet zur Labordiagnostik der Lyme-Borreliose sind folgende Tests (**A**):
 - Lymphozyten-Transformationstest (LTT),
 - „ Visual Contrast Sensitivity Test“ (VCS-Test oder „ Graustufentest“),
 - Antigennachweis im Liquor oder Urin,
 - PCR aus Serum und Urin,
 - Nachweis einer erniedrigten CD 57-positiven/CD 3-negativen Lymphozytensubpopulation.

Ziele und Anwendungsbereich

Ziel dieser Leitlinie ist eine Optimierung der Diagnostik und Behandlung der Neuroborreliose. Die Leitlinie ist evidenzbasiert und eine Fortentwicklung der Leitlinie der DGN 2005 (Diener und die Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2005).

Diese Leitlinie bezieht sich ausschließlich auf neurologische Erkrankungen, die durch *Borrelia burgdorferi sensu lato* verursacht werden. Durch Rückfallfieber-Borrelien (*Borrelia recurrentis*) verursachte Infektionen des Nervensystems sind nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

Epidemiologie

Die Lyme-Borreliose ist eine entzündliche Multisystemerkrankung, die durch eine Infektion mit der Spirochäte ***Borrelia burgdorferi sensu lato*** verursacht wird. Die Erkrankung ist in den gemäßigten Klimazonen der Nordhalbkugel endemisch verbreitet. In Nordamerika wird die Lyme-Borreliose ausschließlich durch die Borrelienspezies ***Borrelia burgdorferi sensu stricto*** verursacht, während in Europa zusätzlich ***Borrelia afzelii*** und ***Borrelia 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. 2007). Das pathogenetische Potenzial der verschiedenen *Borrelia-burgdorferi*-Spezies ist unterschiedlich (van Dam et al. 1993). Die Analyse von 242 Humanisolaten aus Deutschland ergab bei 160 Hautisolaten Prävalenzen von 67% für *B. afzelii*, 24% für *B. garinii* und 6% für *B. burgdorferi s. s.*, für Liquorisolaten dagegen Prävalenzen von 21% für *B. afzelii*, 51% für *B. garinii* und 25% für *B. burgdorferi s. s.* (Fingerle et al. 2007).

Bislang liegen keine verlässlichen Daten über die Häufigkeit der Borreliose in den einzelnen europäischen Ländern vor. Borrelien-spezifische Antikörper finden sich je nach Endemiegebiet und Altersgruppe in Deutschland und Österreich bei 5– 25% der gesunden Personen (Kaiser et al. 1997, Stanek et al. 1986). Anders als in Nordamerika sind in Europa asymptomatische Infektionen eher die Regel als die Ausnahme: Bei 964 untersuchten (asymptomatischen) Schweizer Orientierungsläufern fand sich eine Seroprävalenz von 20%, bei asymptomatischen Blutspendern von 8% (Fahrer et al. 1988). Untersuchungen von Zecken in Süddeutschland zeigten durchschnittliche Infektionsraten von etwa 1% bei Larven, 10% bei Nymphen und 20% bei Adulten auf (Wilske et al. 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. 2007). 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.

Infektionsweg

Die Übertragung der Lyme-Borreliose erfolgt durch den Stich der Zecke (in Europa durch den „Holzbock“, *Ixodes ricinus*), sehr selten möglicherweise auch fliegender Insekten (Pferdebrennen, Stechmücken). Nach tierexperimentellen Daten muss die Blutmahlzeit der Zecke in der Regel 16– 24 Stunden andauern, um Spirochäten zu übertragen – dies im Gegensatz zur raschen Übertragung des die FSME verursachenden Flavi-Virus (Hayes u. Piesman 2003). Der Mechanismus der Übertragung der im Zeckendarm überlebenden Borrelien ist sehr kompliziert (Munderloh u. 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).

Vorgehen nach Zeckenstich

Die in der Haut sitzende Zecke sollte möglichst rasch entfernt werden, da die Übertragungswahrscheinlichkeit der Borrelien mit der Dauer des Saugaktes zunimmt. Die Entfernung der Zecke erfolgt mit einer Pinzette, einer Zeckenzange, einer Zeckenkarte oder einem Skalpell. Öl, Klebstoff, Nagellack oder andere Methoden sollten nicht verwendet werden. Anschließend sollte die Stichstelle desinfiziert werden. Die gestochene Person sollte über mögliche wichtige Manifestationen einer Borrelieninfektion aufgeklärt werden, z. B. Erythema migrans, Bannwarth-Syndrom, Lyme-Arthritis und Acrodermatitis chronica atrophicans. Die prophylaktische Anwendung von insektenabweisenden Hautschutzmitteln (Repellents) erscheint für die Abwehr von Zeckenstichen nicht ausreichend; z. B. soll DEET-Autan gegen Zecken nur etwa 2 Stunden wirksam sein.

Eine routinemäßige, prophylaktische Behandlung mit Antibiotika nach Zeckenstichen wird hierzulande nicht empfohlen, da das Risiko einer klinisch manifesten Infektion nach Zeckenstich vermutlich sehr gering ist (s. o.). In Hochendemiegebieten in den USA reduzierte eine Prophylaxe mit Doxycyclin (1 × 200 mg p. o. innerhalb von 72 Stunden nach Zeckenstich) die Inzidenz des Erythema migrans (Nadelman et al. 2001). Allerdings wird die statistische Signifikanz der Ergebnisse kontrovers diskutiert. Auch in Amerika wird diese Prophylaxe nicht generell, sondern nur in Hochendemiegebieten empfohlen (Wormser et al. 2006). Für Einzelfälle kann auch bei uns eine Doxycyclin-Prophylaxe erwogen werden, z. B. bei multiplen Zeckenstichen, bei ängstlichen Personen oder nach Zeckenstich in Hochendemiegebieten (C). Der Erregernachweis aus angesogenen Zecken von gestochenen Personen wird wegen mangelnder Zuverlässigkeit nicht empfohlen (Wormser et al. 2006; Wilske et al. 2007b).

Klinische Manifestation

Die frühe Borrelieninfektion manifestiert sich bei 80– 90% der Patienten als lokales Erythema migrans (**Stadium 1**). Gelegentlich kommt es wenige Tage bis Wochen nach der Borrelieninfektion zu Allgemeinsymptomen wie Krankheitsgefühl, Arthralgien, Myalgien, subfebrilen Temperaturen oder Nachtschweiß. Wochen bis Monate nach dem Zeckenstich (das Erythema migrans tritt nur in etwa 50% der akuten Neuroborreliosefälle auf) kann eine disseminierte Infektion auftreten, die ü berwiegend das Nervensystem, die Gelenke und das Herz betrifft (**Stadium 2**). 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 (**Stadium 3**) (Pfister et al. 1994, Stanek u. Strle 2003, Steere et al. 2004). Da diese Stadien nur in wenigen Fällen durchlaufen werden und darüber hinaus der Infektionszeitpunkt häufig unbekannt ist, kommt der Einteilung aus klinischer Sicht nur bedingt Bedeutung zu. Angaben über einen Zeckenstich helfen ebenfalls wenig, den Infektionszeitpunkt zu bestimmen, da häufig unbemerkte Zeckenstiche zur Infektion führen. Zur Klassifizierung der Neuroborreliose wird deshalb neben dem klinischen Bild zunehmend die Krankheitsdauer herangezogen (Kaiser u. Rauer 1998).

In einer prospektiven, populationsbasierten Studie im Raum Würzburg wurden über 12 Monate 313 Fälle mit Lyme-Borreliose entsprechend einer Inzidenz von 111 auf 100000 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

Chronische Erkrankungen:

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

Das **Garin-Bujadoux-Bannwarth-Syndrom (Meningoradikuloneuritis)** ist nach dem Erythema migrans die häufigste Manifestation einer akuten Lyme-Borreliose bei Erwachsenen in Europa. Die isolierte Meningitis (ohne radikuläre Symptomatik) wird in Europa überwiegend bei Kindern beobachtet (Christen 1996, Pfister et al. 1986, Berglund et al. 1995, Hansen et al. 1992).

Die Symptome der Radikulitis entwickeln sich im Mittel 4– 6 Wochen (maximal 1– 12) nach dem Zeckenstich bzw. nach dem Erythema migrans. 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. Die Schmerzen haben einen brennenden, bohrenden, beißenden oder reißenen Charakter und sprechen nur gering auf herkömmliche Analgetika an. Oft erreichen sie ein Maximum innerhalb weniger Stunden oder Tage. Bei drei Viertel der Patienten entwickeln sich nach 1– 4 Wochen neurologische Ausfälle, Paresen häufiger als Sensibilitätsstörungen.

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, wobei häufig eine bilaterale Manifestation beschrieben wird. Der Geschmackssinn kann verschont bleiben. Zusammen mit der lymphozytären Meningitis ist die **Fazialisparese** die häufigste Manifestation einer Neuroborreliose bei Kindern (Christen 1996). Kinder haben generell ein höheres Erkrankungsrisiko für eine Neuroborreliose nach Zeckenstich als Erwachsene, was mit der viel häufiger im Kopfbereich liegenden Stichstelle zusammenhängt (Berglund et al. 1995).

Bei unilateralem Auftreten kann die Abgrenzung gegen eine idiopathische Fazialisparese Schwierigkeiten bereiten; in der Regel 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% der Patienten gesehen.

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. Auch bei Schädigungen dieser Hirnnerven ist die Prognose günstig. Ob eine isolierte Schädigung des N. vestibulocochlearis im Rahmen einer akuten Borrelieninfektion vorkommt, ist sehr fraglich.

Eine **Polyneuropathie/Polyneuritis** als Ausdruck einer Borrelieninfektion wird bei europäischen Patienten meist in Assoziation mit einer Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) gesehen (Hopf 1975). Isolierte Polyneuropathien/Polyneuritiden ohne weitere eindeutige Symptome der Lyme-Borreliose wurden bei amerikanischen Patienten beschrieben, sind aber in Europa eine Rarität (Halperin et al. 1990, Logigian et al. 1999). Polyneuritiden, die in Assoziation mit einer ACA auftreten, bessern sich – wenn auch langsam – nach antibiotischer Behandlung. 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, da Borrelien-spezifische Antikörper je nach Endemiegebiet und Altersgruppe bei 5– 25% der gesunden Personen gefunden werden (Kaiser 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 und typische Liquorveränderungen vorliegen.

Eine **Beteiligung des zentralen Nervensystems** findet sich sehr selten im Rahmen einer Neuroborreliose und verläuft meistens chronisch. Die häufigste Manifestation ist eine Myelitis mit spastisch-ataktischem Gang und Blasenstörung. Die Symptomatik kann sich über Tage oder mehrere Monate entwickeln. Bei einem Teiler der Patienten kommt es zu einer schweren Tetra- oder Paraparese. Bei 60% der Patienten mit Myelitis finden sich zusätzliche Zeichen einer Enzephalitis und bei 40% eine Hirnnervenbeteiligung. Die Enzephalitis weist keinerlei klinische Charakteristika auf, die für den Erreger spezifisch wären.

In sehr seltenen Fällen können die zerebralen Symptome durch eine Borrelien-induzierte Vaskulitis verursacht werden. Eine weitere sehr seltene Manifestation der Lyme-Borreliose ist die Myositis (Schmutzhard et al. 1986, Reimers et al. 1993). Klinisch finden sich fokale Schmerzen und Paresen.

„ **Post-Lyme-Disease-Syndrome**“ und **chronische unspezifische Beschwerden, assoziiert mit positiver Borrelienserologie**

Neben den dargestellten gesicherten Manifestationen der Neuroborreliose wird eine kontroverse Diskussion über die Bedeutung chronischer unspezifischer Beschwerden („ Chronic fatigue“ - bzw. fibromyalgieartige Beschwerden) in Assoziation mit einer positiven Borrelienserologie geführt. Selbst wenn in der Anamnese keine eindeutige akute Borreliose eruierbar ist, wird vielfach eine „ chronische Lyme-Borreliose mit unspezifischen Beschwerden“ angenommen, unter der Vorstellung, dass die akute Borreliose inapparent verlief.

Eine teilweise unsachliche Berichterstattung – insbesondere in der Laienpresse und im Internet – hat zu einer weit verbreiteten Angst davor geführt, dass die Lyme-Borreliose zu chronischen Schmerzen, Müdigkeit und Konzentrationsstörungen auch ohne Vorliegen aktueller typischer Lyme-Borreliose-Symptome führen könnte. Aus dieser Angst heraus wurden vermehrt serologische Untersuchungen als Screening-Tests bei Patienten mit weit verbreiteten unspezifischen Beschwerden eingesetzt. Dies führte angesichts der hohen Seroprävalenz in Endemiegebieten zu einer entsprechend häufigen Diagnose und Behandlung einer vermeintlichen „ chronischen Lyme-Borreliose mit unspezifischen Beschwerden“ . Klinische Verlaufsuntersuchungen und epidemiologische Studien weisen aber darauf hin, dass die genannten unspezifischen Beschwerden nach einer Lyme-Borreliose nicht häufiger auftreten als bei Kontrollpersonen bzw. nach anderen Erkrankungen (Seltzer et al. 2000, Steere et al. 1993). Außerdem hat die Lyme-Borreliose, abgesehen von wenigen Ausnahmen, eine günstige Prognose (Gerber et al. 1998, Kaiser 2004, Kalish et al. 2001, Seltzer et al. 2000, Shadick et al. 1999). Somit ist in der Regel von einer Koinzidenz und nicht von einer Kausalität zwischen dem Nachweis Borrelien-spezifischer Antikörper und unspezifischen

klinischen Beschwerden auszugehen. Entsprechend konnte gezeigt werden, dass diese unspezifischen Beschwerden nach behandelter akuter Lyme-Borreliose nicht auf eine erneute Antibiotikabehandlung ansprechen (Klempner et al. 2001, Kaplan et al. 2003).

Bei einem vermeintlichen „ Post-Lyme-Disease-Syndrome“ oder bei Verdacht auf eine chronische Lyme-Borreliose mit unspezifischen Beschwerden sollte in erster Linie eine ausführliche Differenzialdiagnostik erfolgen (DD depressive Störung, Autoimmunerkrankung, chronische Infektion anderer Ätiologie, andere internistische chronische Erkrankung, Äthyl-/Drogenabusus) (A).

Vor diesem Hintergrund wird empfohlen, die Borrelienserologie nur bei begründetem Verdacht auf eine Borrelienätiologie durchzuführen. Unspezifische Symptome sind dagegen keine Indikation für eine Borrelienserologie, da der prädiktive Wert eines positiven serologischen Befundes hier sehr gering ist (A).

Falls Borrelienantikörpertests (z. B. auf Wunsch des Patienten) mit positivem Testergebnis durchgeführt wurden, kann nach Überprüfung der Spezifität des Befundes in einem Referenzlabor – z. B. Nationales Referenzzentrum für Borrelien (URL: NRZ-Borrelien.LMU.de) oder mikrobiologische Universitätslaboratorien – sowie Ausschluss anderer Ursachen in Einzelfällen eine einmalige Antibiotikatherapie erwogen werden. Hierbei sollte auf mögliche Nebenwirkungen der Antibiotika und die mangelnde Evidenz für die Wirksamkeit einer solchen Therapie hingewiesen werden (C). Außerdem sollte der Patient auf mögliche antiphlogistische Nebenwirkungen der Antibiotika aufmerksam gemacht werden, die auch ohne Vorliegen einer manifesten Lyme-Borreliose zu einem passageren unspezifischen „ Therapieeffekt“ führen können. Führt die probatorische Antibiotikabehandlung zu keinem nachhaltigen Beschwerderückgang, spricht dies gegen das Vorliegen einer chronischen Lyme-Borreliose (Gardner 2000, Steere et al. 1993). In diesem Fall sind – bei entsprechendem Leidensdruck – Behandlungsversuche mit trizyklischen Antidepressiva oder Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI) zu erwägen (B). Kontrollierte Studien hierzu liegen nicht vor. Begleitend zur medikamentösen Behandlung mit Antidepressiva sollte eine supportive Gesprächstherapie oder gegebenenfalls Verhaltenstherapie durchgeführt werden (B).

Diagnostik

Der Verdacht auf eine Neuroborreliose ergibt sich aufgrund typischer klinischer Symptome und sollte anschließend durch Laboruntersuchungen (Serum- und Liquoruntersuchung) gestützt werden (Halperin et al. 1996). Entzündliche Liquorveränderungen sind bei jeder Neuroborreliose zu erwarten (mögliche Ausnahme: ganz frühes Krankheitsstadium). Bei einer akuten Neuroborreliose finden sich **Borrelien-spezifische IgM- und/oder IgG-Antikörper** im Serum mit einer Häufigkeit von 70– 90% bei kurzer Krankheitsdauer, bei einer Krankheitsdauer von 2– 3 Monaten und bei der chronischen Neuroborreliose mit nahezu 100% (Wilske et al. 2007a).

Bei dem größten Teil der Patienten mit Neuroborreliose kann die klinische Verdachtsdiagnose durch den Nachweis einer **Borrelien-spezifischen intrathekalen Antikörpersynthese** bestätigt werden (Hansen u. Lebech 1992, Kaiser u. Rauer 1998). Die intrathekale spezifische Antikörperproduktion wird durch die Bestimmung des Liquor-/Serum-Index nachgewiesen. Die Borrelia-burgdorferi-spezifische intrathekale Antikörperproduktion entwickelt sich bei unbehandelten Patienten in der 2. Krankheitswoche, ist nach 3 Wochen bei etwa 75% der Patienten nachweisbar und nach 8 Wochen bei über 99% der Patienten. Initial im Krankheitsverlauf (kurze Krankheitsdauer) können vereinzelt bei noch negativen Borrelien-Antikörper-Titern im Serum bereits erhöhte Liquor-Borrelien-Antikörper nachweisbar sein. Bei immunkompetenten Patienten mit Symptomen über

einen Zeitraum von mehr als 2– 3 Monaten schließt ein negativer Serum-Borrelien-Antikörper-Test eine Neuroborreliose aus (Hansen u. Lebech 1992). Die Konstellation einer positiven Borrelia-burgdorferi-spezifischen intrathekalen Antikörperproduktion ohne Liquorpleozytose oder Blut-Liquor-Schrankenstörung spricht für eine früher durchgemachte Neuroborreliose ohne aktuelle Krankheitsaktivität.

Kürzlich konnte gezeigt werden, dass dem Nachweis des **Chemokins CXCL 13** im Liquor möglicherweise eine wichtige Bedeutung in der Diagnostik der Neuroborreliose zukommt (Rupprecht et al. 2005, 2006, 2007). Da jedoch prospektive Studien fehlen, kann die Bestimmung von CXCL 13 im Liquor noch nicht für die Routinediagnostik empfohlen werden.

In Ausnahmefällen (z. B. bei immunsupprimierten Patienten) kann eine Borrelieninfektion durch den **Erregernachweis aus Liquor** gestützt werden (Keller et al. 1992). Allerdings beträgt die Sensitivität des Erregernachweises mittels Kultur oder PCR bei der akuten Neuroborreliose im Liquor nur 10– 30% (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 **Erregernachweis aus Blut** wird wegen noch geringerer Sensitivität nicht empfohlen. Der Nachweis mittels PCR wird wegen des rascheren Ergebnisses im Vergleich zur Kultur in der Regel bevorzugt. Um eine Speziesdiagnose sicher zu stellen, sollte die PCR in einem Referenzlabor – z. B. Nationales Referenzzentrum für Borrelien (URL: NRZ-Borrelien.LMU.de) oder mikrobiologische Universitätslaboratorien – durchgeführt werden, das die PCR-Produkte analysiert. Die Spezifität der PCR ist in hohem Maße von der Qualität des durchführenden Labors abhängig. 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.

Die **Serodiagnostik** der systemischen Borrelieninfektion beinhaltet ein 2-Stufen-Schema: zunächst ein Suchtest (Enzym-Immuno-Assay), gefolgt von einem Bestätigungstest (Immunoblot) (Wilske et al. 2000, Wilske u. Fingerle 2005). Verbesserungen für die Serodiagnostik sind Suchtests (ELISAs), die das vorzugsweise nur in vivo exprimierte Protein VlsE oder die konservierte immundominante C 6-Region dieses Proteins enthalten (Wilske et al. 2007b). Beim Bestätigungstest (Immunoblot) wurde über eine signifikant höhere Sensitivität des rekombinanten Line-Immunoblot gegenüber dem konventionellen Immunoblot für die Diagnostik der akuten Neuroborreliose berichtet (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.

In Abhängigkeit von der Konstellation der klinischen Befunde und der Labordaten kann die Diagnose einer Borreliose als möglich, wahrscheinlich und sicher eingestuft werden (s. u.). Der positive Nachweis Borrelien-spezifischer IgM- und/oder IgG-Antikörper allein weist keine aktive Infektion 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 oder Liquor) nach ausreichend behandelter Borreliose bei gesunden Personen keine Seltenheit darstellen (Hammers-Berggren et al. 1993, Hilton et al. 1997, Kalish et al. 2001).

Ebenso kann eine intrathekale *Borrelia-burgdorferi*-spezifische Antikörperproduktion viele Jahre oder Jahrzehnte persistieren. Umgekehrt kann in der frühen Phase einer Borrelieninfektion – insbesondere bei frühzeitiger antibiotischer Behandlung – die Borrelienserologie negativ sein oder zu einem persistierenden positiven IgM-Antikörpertiter führen. Daraus folgt, dass die Borrelienserologie nicht zur Kontrolle der antibiotischen Therapie bei der Lyme-Borreliose geeignet ist und daher nicht empfohlen wird (Wilske et al. 2000).

Folgende Labormethoden eignen sich dagegen **nicht** für die Diagnostik einer Borreliose (**A**):

- der Antigennachweis aus Körperflüssigkeiten,
- PCR aus Serum und Urin,
- Lymphozytentransformationstests (LTT) und der sog.
- „ Visual Contrast Sensitivity Test“ (VCS-Test = „ Graustufentest“ ; Wilske u. Fingerle 2005).

Der LTT misst die Stimulierbarkeit von Lymphozyten durch Borrelienantigene. Insbesondere bestehen Bedenken bezüglich der Spezifität dieses Tests (falsch positive Befunde). Im „ Visual Contrast Sensitivity Test“ (VCS-Test oder „ Graustufentest“) soll durch die Messung des Erkennens von Grautönen indirekt ein lipophiles Neurotoxin von Borrelien nachgewiesen werden. Ein solches Neurotoxin wurde bislang weder molekularbiologisch noch biochemisch identifiziert. Weder eine Rationale noch ein Nutzen dieses Tests sind belegt (Wilske u. Fingerle 2005; Wilske et al. 2007b).

Des Weiteren werden nicht empfohlen der Nachweis sog. L-Formen oder Sphäroblasten sowie der Nachweis von Immunkomplexen als angeblicher Marker von Krankheitsaktivität (Wilske u. Fingerle 2005; Wilske et al. 2007b). Ebenso kann die Bestimmung der CD 57-positiven/CD 3-negativen Lymphozytensubpopulation für die Diagnose der Lyme-Borreliose aufgrund unzureichender Datenlage nicht empfohlen werden.

Therapie

Mehrere Studien haben die Wirksamkeit von **Doxycyclin** in der Behandlung der akuten Neuroborreliose belegt (Dotevall u. Hagberg 1999, Karkkonen et al. 2001). Kontrollierte Untersuchungen zur optimalen Dosierung liegen nicht vor. Die Standarddosis von Doxycyclin ist 200 mg/d; möglicherweise sind aber 300 mg als Tagesdosis erforderlich, um adäquate Liquorspiegel zu erreichen. Vor dem Hintergrund der Studienlage (Dotevall u. Hagberg 1989) könnte die Gabe von 300 mg Doxycyclin/d über 14– 21 Tage eine sinnvolle Dosierung darstellen (**B**). In einer Meta-Analyse von 8 europäischen Studien unterschiedlicher Evidenzklasse (2 Klasse-II-Studien, 6 Klasse-III- bzw. Klasse-IV-Studien) mit insgesamt mehr als 300 Patienten mit definitiver Neuroborreliose wurde die orale Doxycyclin-Therapie mit der intravenösen Gabe von Ceftriaxon oder Penicillin G verglichen (Halperin et al. 2007). Hinsichtlich des Behandlungserfolges ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Darüber hinaus zeigten sich in allen bisherigen Studien keine neurologischen Spätkomplikationen nach oraler Doxycyclin-Behandlung. Rückschlüsse auf die optimale orale Doxycyclin-Dosierung lassen sich aus dieser Meta-Analyse allerdings nicht ziehen.

In den bisherigen Therapiestudien mit oraler Doxycyclin-Gabe wurden überwiegend Patienten mit Meningoradikulitis eingeschlossen. Deshalb wird die orale Doxycyclin-Therapie als Alternative zur intravenösen Therapie vor allem bei dieser Manifestationsform empfohlen (**A**). Bei schweren Meningitis-Verläufen, bei verzögertem Ansprechen auf die Doxycyclin-Therapie und bei parenchymatöser Beteiligung (in der Regel chronische Verläufe mit Myelitis und/oder Enzephalitis)

wird weiterhin die primäre intravenöse Gabe von **Ceftriaxon**, **Cefotaxim** oder **Penicillin G** empfohlen (**B**).

Ceftriaxon, Cefotaxim und Penicillin G sind in gleicher Weise wirksam. Angesichts der ausreichenden Liquorgängigkeit von Ceftriaxon und dessen langer Serumhalbwertszeit, die eine tägliche intravenöse Einmalgabe ermöglicht, wird diese Substanz derzeit häufig zur Behandlung der Neuroborreliose eingesetzt (Wormser et al. 2006), wobei Cefotaxim als gleichwertige Alternative zu sehen ist. Zur notwendigen Therapiedauer mit Ceftriaxon oder Cefotaxim gibt es keine kontrollierten Studien. Anhaltspunkte ergeben, dass eine 10-tägige Behandlung in manchen Fällen zu kurz sein könnte. Bei der akuten Neuroborreliose wird meist eine Therapiedauer von 2 Wochen (**A**), bei der chronischen Neuroborreliose von 2– 3 Wochen empfohlen (Kaiser 2004) (**A**). Allerdings gibt es keine Studie, die zeigt, dass bei der Neuroborreliose eine Therapiedauer von mehr als 2 Wochen bessere Ergebnisse bringt als eine 14-tägige Therapie. Trotzdem gibt es immer wieder Berichte über eine Therapiedauer von vielen Wochen, sogar Monaten bis Jahren, obwohl vereinzelt schwere Nebenwirkungen (z. B. pseudomembranöse Kolitis) bis hin zu einem Todesfall bekannt wurden (Patel et al. 2000, Reid et al. 1998).

Sollte der Patient 6 Monate nach der antibiotischen Behandlung nicht beschwerdefrei sein, ist eine Kontrolle des Liquors zu empfehlen. Findet sich noch eine erhöhte Liquorzellzahl, empfiehlt sich ein erneuter Antibiotikazyklus. Oligoklonale IgG-Banden im Liquor und eine intrathekale Borrelien-spezifische Antikörperproduktion können viele Monate und Jahre nach der Antibiotikatherapie nachweisbar sein und gelten nicht als Parameter für eine aktive, behandlungsbedürftige Erkrankung. Der Nachweis von unverändert erhöhten Serum-Antikörper-Titern nach Antibiotikatherapie belegt nicht eine persistierende Infektion (vgl. Kap. Diagnostik). Der Therapieerfolg sollte deshalb nach der Besserung der neurologischen Symptomatik und der Normalisierung der Liquorpleozytose beurteilt werden. Bislang sind keine persistierenden Infektionen des Nervensystems nach adäquater antibiotischer Behandlung beschrieben worden. Prinzipiell ist jedoch eine Reinfektion möglich.

Für eine Behandlung der Lyme-Borreliose mit **Colestyramin** ergibt sich weder eine wissenschaftliche Rationale noch ergeben sich hierzu Argumente aus kontrollierten Studien. Eine solche Behandlung wird nicht empfohlen (**A**). Weitere derzeit nicht zu empfehlende Therapien umfassen: Vancomycin, Metronidazol, Trimethoprim-Sufamethoxazol, Isoniazid, Fluconazol, Amantadin, gepulste Therapien, deutlich längere Behandlungsdauer oder deutlich höhere Dosierungen als die hier empfohlenen (**A**).

Zusammenfassung

Verlauf

Akut: Symptombdauer < 6 Monate

- 90 (bis 95%) der Fälle
- Die neurologische Symptomatik tritt wenige Wochen bis einige Monate nach dem Zeckenstich auf.
- Typische Manifestation: schmerzhafte Meningopolyradikulitis spinaler Nerven in Verbindung mit einer einseitigen oder beidseitigen Fazialisparese (Bannwarth-Syndrom)
- Häufig radikuläre Schmerzen

Chronisch: Symptombdauer > 6 Monate

- 5 (bis 10%) der Fälle einer Neuroborreliose

- Die neurologische Symptomatik entwickelt sich schleichend über Monate bis Jahre.
- Typische Manifestation: Enzephalomyelitis mit spastisch-ataktischer Gangstörung und Blasenstörung
- Selten Schmerzen

Symptomatik

- Radikulitis spinaler Nerven (typisch für akute Verläufe): 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: am häufigsten (> 80%) Fazialisparese (oft doppelseitig) > Augenmuskelparesen (N. abducens). Sehr selten: N.-oculomotorius- und N.-trochlearis-Parese, Optikus-Neuritis, Papillenödem, Hörminderung, Schwindel (N. vestibulocochlearis), Hypoglossusparese
- Meningitis (bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen): Kopfschmerzen, Fazialisparese, Meningismus, Lichtscheu, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, emotionale Labilität
- Neuritis peripherer Nerven (extrem selten), wahrscheinlich nur im Rahmen der Acrodermatitis chronica atrophicans/axonale Polyneuropathie
- Enzephalitis (meist chronischer Verlauf): Paresen, Sprach- und Sprechstörungen, Koordinationsstörungen, gelegentlich epileptische Anfälle; selten organisches Psychosyndrom mit Konzentrationsschwäche, Bewusstseinsminderung und Halluzinationen
- Myelitis (meist chronischer Verlauf): querschnittförmige verteilte Sensibilitätsstörungen, zentrale und periphere Paresen, Blasenentleerungsstörungen; häufig in Assoziation mit einer Enzephalitis
- Borrelien-induzierte zerebrale Vaskulitis: sehr selten, im Rahmen Borrelien-induzierter Vaskulitiden vornehmlich Thalamus- und Hirnstamminfarkt mit entsprechender neurologischer Symptomatik
- Borrelien-induzierte Myositis: sehr selten
- Post-Borreliose-Syndrom („ Chronic fatigue“ - bzw. fibromyalgieartige Beschwerden): Nach Lyme-Borreliose nicht häufiger als nach anderen schwereren Erkrankungen. Symptomatik spricht nicht auf antibiotische Therapie an. Symptomatische Therapie empfohlen. Bislang wurde kein einheitliches Krankheitsbild definiert, daher fragliche Entität.
- „ Lyme-Enzephalopathie“ : In wenigen Fallserien beschrieben (Benke et al. 1995). Auch hier wurde bislang kein einheitliches Krankheitsbild definiert, daher fragliche Entität.

Untersuchungen

Notwendig

- Gezielte Anamnese mit Frage nach Zeckenstichen, Aufenthalt in Endemiegebieten, Frühsymptomen (Erythema migrans, Borrelien-Lymphozytom [Lymphadenosis cutis benigna], Allgemeinsymptome)
- Neurologischer Status, Inspektion der Haut (Erythema migrans kann zum Zeitpunkt der neurologischen Symptomatik noch nachweisbar sein)
- Liquoruntersuchung
- Pleozytose (zahlreiche aktivierte Lymphozyten, Plasmazellen)
- Schrankenstörung
- Intrathekale Immunglobulinsynthese (bei akuter Neuroborreliose IgM > IgG und IgA, bei chronischer Neuroborreliose IgG und IgA > IgM)
- Spezifischer Antikörper-Index (AI; Antikörperbestimmung zur Berechnung der

Borrelie-spezifischen intrathekalen IgG- bzw. IgM-Antikörpersynthese; diese liegt vor bei einem AI $\geq 2,0$, bei $> 90\%$ der Fälle erhöht, bei längerer Krankheitsdauer in 99% der Fälle erhöht)

- Borrelienserologie
- IgM-Antikörper: auch bei akuten Verläufen (Erythema migrans) nur in ca. 40% der Fälle nachweisbar, Titerabfall und Verschwinden der IgM-Antikörper oft erst nach 4– 6 Monaten, gelegentlich jedoch Persistieren positiver IgM-Titer (10%) über Jahre trotz Beschwerdefreiheit
- IgG-Antikörper: bei chronischen Verläufen häufig höhere Titer als bei akuten Verläufen; zur Beurteilung laborinterne Referenzwerte beachten; persistierende IgG-Titer (bis 25%) über viele Jahre trotz ausgeheilter Symptomatik
- Falsch positive Befunde: bei akuter EBV-, VZV-, CMV-, Syphilis- und Hepatitis-Infektion
- Basislabor mit Entzündungsparametern

Im Einzelfall empfehlenswert

- Nachweis von Borrelien-DNA durch PCR (polymerase chain reaction) in früher Krankheitsphase bei negativer Serologie, aber klinisch eindeutigen Verdacht
- Magnetresonanztomographie des Schädels und der Wirbelsäule bei Enzephalitis/Myelitis
- Fazialisneurographie
- Transkranielle Magnetstimulation
- Neurographie peripherer Nerven
- Elektromyographie
- Evozierte Potenziale (somatosensibel, akustisch, visuell evozierte Potenziale)
- Hirnstammreflexe
- MR-Angiographie, eventuell DSA (nur bei Verdacht auf Borrelien-induzierte Vaskulitis)
- Elektroenzephalogramm

Diagnostische Kriterien der Neuroborreliose

Mögliche Neuroborreliose

- Typisches klinisches Bild (Hirnnervenausfälle, Meningitis/Meningoradikulitis, fokale neurologische Ausfälle)
- Borrelien-spezifische IgG- und/oder IgM-Antikörper im Serum
- Liquorbefund nicht vorliegend/Liquorpunktion nicht durchgeführt

Wahrscheinliche Neuroborreliose

Wie „ mögliche Neuroborreliose“ , jedoch zusätzlich

- entzündliches Liquorsyndrom mit lymphozytärer Pleozytose, Blut-Liquor-Schrankenstörung und intrathekalen Immunglobulinsynthese und
- Ausschluss anderer Ursachen für die vorliegende Symptomatik

Gesicherte Neuroborreliose

Wie „ wahrscheinliche Neuroborreliose“ , jedoch zusätzlich

- intrathekale Synthese Borrelien-spezifischer Antikörper (IgG und/oder IgM) im Liquor oder
- positiver kultureller- oder Nukleinsäurenachweis (PCR) im Liquor und
- Ausschluss anderer Ursachen für die vorliegende Symptomatik

Cave

Bei atypischen Krankheitsbildern: Koinzidenz einer früher durchgemachten Neuroborreliose und einer aktuell anderen entzündlichen ZNS-Erkrankung bedenken.

Prophylaxe

- Vermeidung von Zeckenstichen durch geeignete Kleidung (A)
- Nach Aufenthalt in Endemiegebieten Absuchen des Körpers nach Zecken und ggf. rasches Entfernen derselben (A)
- Hierzulande keine routinemäßige Antibiotikaprophylaxe bei asymptomatischen Patienten nach Zeckenstich (A). Für Einzelfälle kann eine Doxycyclin-Prophylaxe erwogen werden, z. B. bei multiplen Zeckenstichen, sehr ängstlichen Personen oder nach Zeckenstich in Hochendemiegebieten (C).
- Keine routinemäßige Borrelienserologie bei asymptomatischen Patienten nach Zeckenstichen (A)
- Beobachtung der Stichstelle auf Hautveränderungen über mehrere Wochen (A)
- Keine Impfung verfügbar

Therapie

Akute Neuroborreliose

- Doxycyclin 2– 3 × 100 mg/d p. o.** 14 Tage (A)
- Ceftriaxon* 1 × 2 g/d i. v. 14 Tage (A)
- Cefotaxim* 3 × 2 g/d i. v. 14 Tage (A)
- Penicillin G* 18– 24 Mio. E/d i. v. 14 Tage (A)

(* alternativ, ** optimale Tagesdosis derzeit unklar, *** optimale Therapiedauer derzeit unklar)

Chronische Neuroborreliose

- Ceftriaxon* 1 × 2 g/d i. v. 14– 21 Tage*** (A)
- Cefotaxim* 3 × 2 g/d i. v. 14– 21 Tage*** (A)
- Penicillin G* 18– 24 Mio. E/d i. v. 14 Tage (A)
- Doxycyclin 2– 3 × 100 mg/d p. o.** 14– 21 Tage*** (C)

(* alternativ, ** optimale Tagesdosis derzeit unklar, *** optimale Therapiedauer derzeit unklar)

Expertengruppe

Prof. Dr. R. Kaiser, Neurologische Klinik, Klinikum Pforzheim

Prof. Dr. H. W. Kölmel, Klinik für Neurologie, Helios Klinikum Erfurt

Prof. Dr. H. W. Pfister, Neurologische Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität München

Prof. Dr. S. Rauer, Neurologische Universitätsklinik Freiburg

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

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

Prof. Dr. B. Wilske, Nationales Referenzzentrum für Borrelien, Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München

Federführend: Prof. Dr. S. Rauer, Neurologische Universitätsklinik Freiburg, Breisacherstraße 64, 79106 Freiburg

Tel.: 0761/270- 5001

E-Mail: sebastian.rauer@uniklinik-freiburg.de

Die Leitlinie wurde mittels eines modifizierten Delphi-Verfahrens erstellt und korrigiert durch die Kommission Leitlinien der DGN.

Diese Leitlinie entstand ohne Einflussnahme oder Unterstützung durch die Industrie.

Literatur

- Benke T, Gasse T, Hittmair-Delazer M, Schmutzhard E. Lyme encephalopathy: Long-term neuropsychological deficits years after acute neuroborreliosis. *Acta Neurol Scand* 1995;91:353- 357.
- Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringér, Elmud H, et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med* 1995;333:1319- 1324.
- Christen HJ. Lyme neuroborreliosis in children. *Ann Med* 1996;28(3): 235- 240.
- Dotevall L, Alestig K, Hanner P, Norkrans G, Hagberg L. The use of doxycycline in nervous system *Borrelia burgdorferi* infection. *Scand J Infect Dis* 1988;Suppl 53,74- 79.
- Dotevall L, Hagberg L. Penetration of doxycycline into cerebrospinal fluid in patients treated for suspected Lyme neuroborreliosis. *Antimicrobial Agents & Chemother* 1989;33:1078- 1080.
- Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. *Clin Infect Dis* 1999;28(3):569- 574.
- Fahrer H, Sauvain MJ, Van der Linden S, Zhiaoua E, Gern L, Aeschlimann A. Prävalenz der Lyme-Borreliose in einer Schweizer Risikopopulation. *Schweiz Med Wschr* 1988;118:65- 69.
- Fingerle V, Schulte-Spechtel U, Ruzic-Sabljic E, Leonhard S, Hofmann H, Weber K, et al. Epidemiological aspects and molecular characterization of *Borrelia burgdorferi* s. l. from Southern Germany with special respect to the new species *Borrelia spielmanii* sp. nov. *Int J Med Microbiol* 2007, e-pub ahead of print: doi:10.1016/j.imm.2007.05002.
- Gardner P. Long-term outcomes and management of patients with Lyme disease. *JAMA* 2000;283(5):658- 659.
- Gerber MA, Zemel LS, Shapiro ED. Lyme arthritis in children: clinical epidemiology and long-term outcomes. *Pediatrics* 1998;102: 905- 908.
- Goettner G, Schulte-Spechtel U, Hillermann R, Liegl G, Wilske B, Fingerle V. 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* 2005;43:3602- 3609.
- Halperin J, Logigian EL, Finkel MF, Pearl RA. Practice parameters for the diagnosis of patients with nervous system Lyme borreliosis (Lyme disease). Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996;46:619- 627.
- Halperin J, Luft BJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ. Lyme neuroborreliosis. Peripheral nervous system manifestations. *Brain* 1990;113: 1207- 1221.
- Halperin J, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L, Wormser GP, et al. 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* 2007;69:91- 102.
- Hammers-Berggren S, Hansen K, Lebech AM, Karlsson M. *Borrelia burgdorferi*-specific intrathecal antibody production in neuroborreliosis: a follow-up study. *Neurology* 1993;43:169- 175.
- Hansen K, Lebech AM. 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* 1992;115:399- 423.
- Hayes EB, Piesman J. How can we prevent Lyme disease? *N Engl J Med* 2003;348:2424- 2430.
- Heininger U, Zimmermann T, Schoerner C, Brade V, Stehr K. Tick bite and Lyme borreliosis. An epidemiologic study in the Erlangen area (German). *Monatsschr Kinderheilkde* 1993;141:874- 877.

- Hilton E, Tramontano A, DeVoti J, Sood SK. Temporal study of immunoglobulin M seroreactivity to *Borrelia burgdorferi* in patients treated for Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol* 1997;35:774– 776.
- Hopf HC. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans (Herxheimer). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975;38: 452– 458.
- Huppertz HI, Bohme M, Standaert SM, Karch H, Plotkin SA. Incidence of Lyme borreliosis in the Würzburg region of Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18(10):697– 703.
- Jouda F, Perret JL, Gern L. 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* 2004;4:23– 32.
- Kaiser R. Verlauf der akuten und chronischen Neuroborreliose nach Behandlung mit Ceftriaxon. *Nervenarzt* 2004;75:553– 557.
- Kaiser R, Kern A, Kampa D, Neumann-Haefelin D. Prevalence of antibodies to *Borrelia burgdorferi* and tick-borne encephalitis virus in an endemic region in southern Germany. *Zbl Bakteriologie* 1997;286:534– 541.
- Kaiser R, Rauer S. Analysis of the intrathecal immune response in neuroborreliosis to a sonicated antigen and three recombinant antigens of *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:159– 166.
- Kalish RA, Kaplan RF, Taylor E, Jones-Woodward L, Workman K, Steere AC. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10– 20-year follow-up. *J Infect Dis* 2001;183:453– 460.
- Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease. *Neurology* 2003;60:1916– 1922.
- Karkkonen K, Stiernstedt SH, Karlsson M. Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis. *Scand J Infect Dis* 2001;33:259– 262.
- Keller TL, Halperin JJ, Whitman M. PCR detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in cerebrospinal fluid of Lyme neuroborreliosis patients. *Neurology* 1992;42:32– 42.
- Klempner MS, Hu LT, Evans J, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:85– 92.
- Lebech AM, Hansen K, Brandrup F, Clemmensen O, Halkier-Sorensen L. Diagnostic value of PCR for detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in clinical specimens from patients with erythema migrans and Lyme neuroborreliosis. *Mol Diagn* 2005;5:139– 150.
- Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. *J Infect Dis* 1999; 180:377– 383.
- Maiwald M, Oehme R, March O, Petney TN, Kimmig P, Naser K, et al. Transmission risk of *Borrelia burgdorferi sensu lato* from *Ixodes ricinus* ticks to humans in southwest Germany. *Epidemiol & Infection* 1998;21:103– 108.
- Munderloh UG, Kurtz TJ. The ABC of Lyme disease spirochaetes in ticks. *Lancet* 2005;366:962– 964.
- Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N Engl J Med* 2001;345:79– 84.
- Nahimana I, Gern L, Blanc DS, Praz G, Francioli P, Peter O. Risk of *Borrelia burgdorferi* infection in western Switzerland following a tick bite. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:603– 608.
- Patel R, Grogg KL, Edwards WD, Wright AJ, Schwenk NM. Death from inappropriate therapy for Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1107– 1109.
- Paul H, Gerth HJ, Ackermann R. Infectiousness for humans of *Ixodes ricinus* containing *Borrelia burgdorferi*. *Zbl Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene – Series A, Medical Microbiology, Infectious Diseases, Virology, Parasitology* 1987;263:473– 476.
- Pfister HW, Einhäupl KM, Wilske B, Preac-Mursic V. Bannwarth's syndrome and the enlarged neurological spectrum of arthropod-borne borreliosis. *Zbl Bakt Hyg A* 1986;263:343– 347.
- Pfister HW, Wilske B, Weber K. Lyme borreliosis: basic science and clinical aspects. *Lancet* 1994;343:1013– 1016.
- Reid MC, Schoen RT, Evans J, Rosenberg JC, Horwitz RI. The consequences of overdiagnosis and overtreatment of Lyme disease: an observational study. *Ann Intern Med* 1998;128:354– 362.
- Reimers CD, de Koning J, Neubert U, Preac-Mursic V, Koster JG, Müller-Felber W, et al. *Borrelia burgdorferi* myositis: report of eight patients. *J Neurol* 1993;240:278– 283.
- Rupprecht TA, Kirschning CJ, Popp B, Kastenbauer S, Fingerle V, Pfister HW, Koedel U. *Borrelia garinii* induces CXCL 13 production in human monocytes through TLR2. *Infect Immun* 2007;75: 4351– 4356.

- Rupprecht TA, Koedel U, Angele B, Fingerle V, Pfister HW. Cytokine CXCL 13 – a possible early CSF marker for neuroborreliosis. *Nervenarzt* 2006;77:470– 473.
- Rupprecht TA, Pfister HW, Angele B, Kastenbauer S, Wilske B, Koedel U. The chemokine CXCL 13 (BLC): a putative diagnostic marker for neuroborreliosis. *Neurology* 2005;65(3):448– 450.
- Schmutzhard E, Willeit J, Gerstenbrand F. Meningopolyneuritis Bannwarth with focal nodular myositis. A new aspect in Lyme borreliosis. *Klin Wschr* 1986;64:1204– 1208.
- Seltzer EG, Gerber MA, Cartter ML, Freudigman K, Shapiro ED. Long-term outcomes of persons with Lyme disease. *JAMA* 2000;283:609– 616.
- Shadick NA, Phillips CB, Sangha O, Logigian EL, Kaplan RF, Wright EA, et al. Musculoskeletal and neurologic outcomes in patients with previously treated Lyme disease. *Ann Intern Med* 1999;131: 919– 926.
- Stanek G, Flamm H, Groh V, Hirschl A, Kristoferitsch W, Neumann R, Schmutzhard E, et al. Epidemiology of *Borrelia Infections* in Austria. *Zbl Bakt Hyg A* 1986;263:442– 449.
- Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet* 2003;362:1639– 1647.
- Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. *J Clin Invest* 2004;113:1093– 1101.
- Steere, AC, Taylor E, McHugh GL, Logigian EL. The overdiagnosis of Lyme disease. *JAMA* 1993;269:1812– 1816.
- van Dam AP, Kuiper H, Vos K, Widjojokusumo A, de Jongh BM, Spanjaard L, et al. Different genospecies of *Borrelia burgdorferi* are associated with distinct clinical manifestations of Lyme borreliosis. *Clin Infect Dis* 1993;17(4):708– 717.
- Weber K, Pfister HW. Clinical management of Lyme borreliosis. *Lancet* 1994;343:1017– 1020.
- Wilske B, Fingerle V. Lyme-Borreliose Diagnostik. *Mikrobiologie* 2005;15:209– 220.
- Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U. Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007a;49:13– 21.
- Wilske B, Johnson BJB, Schriefer ME. *Borrelia*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen HJ, Landry ML, Pfaller MA, eds. *Manual of clinical microbiology*. Washington, D.C.: ASM Press, 2007b:971– 986.
- Wilske B, Steinhuber R, Bergmeister H, Fingerle V, Schierz G, Preac-Mursic V, et al. Lyme-Borreliose in Süddeutschland. Epidemiologische Daten zum Auftreten von Erkrankungsfällen sowie zur Durchseuchung von Zecken (*Ixodes ricinus*) mit *Borrelia burgdorferi*. *Dtsch Med Wschr* 1987;112:1730– 1736.
- Wilske B, Zöller L, Brade V, Eiffert M, Göbel UB, Stanek G, et al. MIQ 12 Lyme-Borreliose. Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. München: Urban & Fischer, 2000 (in Englisch via Internet unter DGHM.org oder NRZ-Borrelien.LMU.de).
- Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. 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* 2006;43:1089– 1134.