



Online teilnehmen

3 Punkte sammeln auf CME.SpringerMedizin.de

Teilnahmemöglichkeiten

Die Teilnahme an diesem zertifizierten Kurs ist für 12 Monate auf CME.SpringerMedizin.de möglich. Den genauen Teilnahmeschluss erfahren Sie dort.

Teilnehmen können Sie:

- als Abonnent dieser Fachzeitschrift,
- als e.Med-Abonnent.

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Ärztekammer Nordrhein gemäß Kategorie D und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Es werden 3 Punkte vergeben.

Anerkennung in Österreich

Gemäß Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die auf CME.SpringerMedizin.de erworbenen Fortbildungspunkte von der Österreichischen Ärztekammer 1:1 als fachspezifische Fortbildung angerechnet (§26(3) DFP Richtlinie).

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

R. Dersch · S. Rauer

Abteilung für Neurologie und Neurophysiologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

Neuroborreliose – Diagnostik, Therapie und Verlauf

Zusammenfassung

Die Neuroborreliose ist eine durch Zecken übertragene Infektionskrankheit, ausgelöst durch das Spirochätenbakterium *Borrelia burgdorferi* sensu lato. Die klinische Symptomatik wird in Früh- und Spätmanifestationen eingeteilt. Frühmanifestationen sind deutlich häufiger als Spätmanifestationen. Eine serologische Diagnostik sollte nur bei konkretem klinischem Verdacht erfolgen, da falsch-positive Befunde aufgrund der hohen Seroprävalenz häufig sind. Zur Abklärung einer Neuroborreliose gehört eine Liquoruntersuchung. Bei der Therapie sind Betalaktamantibiotika und Doxycyclin nach einer systematischen Übersichtsarbeit gleichwertig hinsichtlich neurologischer Symptome und Nebenwirkungen. Die Prognose nach antibiotischer Behandlung ist in der Regel gut. Defektheilungen sind möglich, aber selten. Einschränkungen der Lebensqualität, Fatigue, Depression und kognitive Einschränkungen treten bei Patienten nach einer behandelten Neuroborreliose nicht häufiger auf als in der gesunden Normalbevölkerung.

Schlüsselwörter

Neuroborreliose · Lyme-Borreliose · Therapie · Lebensqualität · Evidenzbasierte Medizin

Die Neuroborreliose ist in der Regel eindeutig zu diagnostizieren und effektiv zu behandeln

Die Wahrscheinlichkeit, nach einem Zeckenstich an Borreliose zu erkranken, liegt bei ca. 1 % in Hochrisikogebieten

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrags ...

- sind sie in der Lage, klinische Charakteristika einer Neuroborreliose zu erkennen und die notwendigen diagnostischen Maßnahmen durchzuführen bzw. zu veranlassen,
- können sie die Wertigkeit diagnostischer Verfahren beurteilen,
- können sie eine evidenzbasierte Therapie durchführen,
- kennen sie den Verlauf der Neuroborreliose und können Patienten darüber informieren.

Hintergrund

Die Lyme-Borreliose ist die häufigste Zoonose Deutschlands. Eine neurologische Manifestation kommt bei 3–15 % aller Patienten mit Borreliose vor [1, 2]. Die Neuroborreliose ist aufgrund ihrer typischen Klinik in Verbindung mit entzündlichen **Liquorveränderungen** sowie einer positiven **Borrelienserologie** in der Regel eindeutig zu diagnostizieren und effektiv zu behandeln. Trotzdem bestehen bezüglich der Diagnose, der Therapie und des Verlaufs im klinischen Alltag oft beträchtliche Unsicherheiten. Grund dafür sind u. a. eine Vielfalt von oftmals nicht wissenschaftlich begründeten Informationen und Berichten über dramatische, trotz antibiotischer Behandlung mehrere Jahre anhaltende Verläufe mit mannigfaltigen, meist unspezifischen Symptomen wegen angeblicher chronischer Borreliose. Auch über vermeintlich seronegative chronische Verläufe wird in diesem Zusammenhang berichtet.

Die vorliegende Übersicht fasst den aktuellen Wissensstand zur Klinik, Diagnostik und Therapie der Neuroborreliose zusammen. Ein besonderes Augenmerk liegt dabei auf evidenzbasierten Empfehlungen zur Therapie der Neuroborreliose.

Übertragung und Erreger

Borrelien werden durch Zeckenstiche übertragen, in Europa durch Schildzecken der Art des „Gemeinen Holzbocks“ (**Ixodes ricinus**). Die Saugdauer der Zecke muss in der Regel mehrere Stunden andauern, um Borrelien zu übertragen [3]. Die Wahrscheinlichkeit, nach einem Zeckenstich an Borreliose zu erkranken, wird mit ca. 1 % in Hochrisikogebieten als eher gering eingeschätzt [4].

Die Borreliose wird durch Spirochäten des **Borrelia-burgdorferi-sensu-lato-Komplexes** verursacht. Es existieren verschiedene Genospezies mit unterschiedlicher geographischer Verteilung und verschiedenem Organotropismus [5]. In Europa sind die häufigsten Genospezies *B. burgdorferi*

Neuroborreliosis – Diagnostics, treatment and course

Abstract

Lyme neuroborreliosis is a tick-borne infectious disease caused by the spirochete bacterium *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Clinical manifestations are classified as early and late Lyme neuroborreliosis. Early manifestations are much more common than late manifestations. Serological testing should only be performed when typical neurological symptoms are present because false positive results are common due to a high seroprevalence in the population. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis should be performed if Lyme neuroborreliosis is suspected. A systematic review found similar effects of beta-lactam antibiotics and doxycycline regarding the outcome of neurological symptoms and adverse effects. The prognosis after antibiotic treatment is usually favorable and residual symptoms can rarely persist. Impairments in quality of life, fatigue, depression and cognitive impairment are not more frequent in patients after treatment of Lyme neuroborreliosis than in the normal healthy population.

Keywords

Lyme neuroborreliosis · Lyme disease · Evidence-based medicine · Treatment · Quality of life

sensu stricto (v. a. Arthritis), *B. garinii* (v. a. neurologische Manifestationen) sowie *B. afzelii* (v. a. dermatologische Manifestationen), seltener *B. spielmanii* und *B. bavariensis* sp. [5]. In den USA kommt nahezu ausschließlich *B. burgdorferi* sensu stricto vor [5].

Epidemiologie

Nach Erhebungen des Robert-Koch-Institutes liegt die Inzidenz der Lyme-Borreliose (über alle Manifestationen hinweg) bei ca. 49/100.000, die Neuroborreliose wird mit ca. 0,8/100.000 deutlich seltener registriert [6].

Prophylaxe

Eine in der Haut sitzende Zecke soll rasch entfernt werden, da die Übertragungswahrscheinlichkeit von Borrelien mit längerer Saugdauer zunimmt. Eine prophylaktische Behandlung mit Antibiotika nach Zeckenstichen wird in Deutschland nicht empfohlen, da das Risiko einer klinisch manifesten Infektion mit ca. 1 % nach einem Zeckenstich gering ist [7, 8].

Repellentien wie Diethyltoluamid (DEET) scheinen eine gewisse Wirkung gegen Zecken zu haben, haben aber nur eine kurze Wirkdauer [9]. Bei stark exponierten Personen kann **Permethrin**- imprägnierte Kleidung einen gewissen Schutz vor Zeckenbefall darstellen [10].

Klinische Manifestationen

Die mit Abstand häufigste Manifestationsform der Lyme-Borreliose ist das Erythema migrans. Seltener dermatologische Manifestationen sind das Borrelien-Lymphozytom (v. a. bei Kindern) sowie die Acrodermatitis atrophicans als Spätmanifestation. Weitere Manifestationen sind die Lyme-Arthritis sowie die Lyme-Karditis [5]. Die klinischen Manifestationen der Neuroborreliose werden in Früh- und Spätmanifestationen unterteilt.

Frühmanifestationen

Frühe Manifestationsformen treten bereits wenige Wochen nach einer Infektion auf (ca. 98 % der Neuroborreliosefälle).

Bannwarth-Syndrom (Polyradikuloneuritis)

Eine Polyradikuloneuritis spinaler und/oder kranialer Nerven ist die im Erwachsenenalter häufigste Frühmanifestation der Neuroborreliose [11]. Eine Hirnnervenbeteiligung findet sich bei ca. 60 % der Patienten. Diese kann auch als alleinige Manifestation vorliegen. Am häufigsten ist der **N. facialis** betroffen (ca. 80 %), oft mit einer bilateralen Manifestation; andere Hirnnerven sind deutlich seltener betroffen [11]. Bei Manifestationen an den spinalen Nervenwurzeln werden typischerweise radikuläre, nächtlich betonte brennende Schmerzen heftiger Intensität beschrieben, welche nur unzureichend auf periphere Analgetika ansprechen. Im Verlauf treten Paresen und Parästhesien auf. Die Symptome können auch beidseits, häufig asymmetrisch, als Mononeuritis multiplex auftreten.

Meningitis

Eine Meningitis ist die bei Kindern häufigste Manifestation der Neuroborreliose, kann aber auch im Erwachsenenalter auftreten [11]. Die Symptome sind mit Kopfschmerzen, Übelkeit sowie Meningismus unspezifisch.

Spätmanifestation

Spätmanifestationen treten schleichend, wahrscheinlich erst mehrere Monate bis Jahre nach einer Infektion auf (ca. 2 % der Neuroborreliosefälle).

Die Inzidenz der Neuroborreliose liegt bei ca. 0,8/100.000

Die Übertragungswahrscheinlichkeit von Borrelien nimmt mit längerer Saugdauer zu

Die klinischen Manifestationen der Neuroborreliose werden in Früh- und Spätmanifestationen unterteilt

Eine Polyradikuloneuritis spinaler und/oder kranialer Nerven ist die im Erwachsenenalter häufigste Frühmanifestation

Eine Meningitis ist die bei Kindern häufigste Manifestation der Neuroborreliose

Tab. 1 Falldefinitionen der Neuroborreliose [8]

Mögliche Neuroborreliose (Verdachtsfall, bedarf weiterer Abklärung)	Wahrscheinliche Neuroborreliose	Gesicherte Neuroborreliose
Typische neurologische Symptome + Antikörper gegen Bb im Serum Liquorbefund nicht vorliegend/nicht durchgeführt Abgrenzung anderer Ursachen	Wie mögliche Neuroborreliose + entzündliches Liquorsyndrom (Pleozytose, Blut-Liquor-Schrankenstörung, intrathekale Immunglobulinsynthese) Abgrenzung anderer Ursachen	Wie wahrscheinliche Neuroborreliose + borrelienspezifische Antikörperproduktion im Liquor (positiver ASI für IgG und/oder IgM) oder positiver Nachweis in Kultur oder PCR aus dem Liquor Abgrenzung anderer Ursachen

ASI Antikörperspezifitätsindex, Bb *Borrelia burgdorferi* s. l., Ig Immunglobuline, PCR „polymerase chain reaction“

Die borrelieninduzierte zerebrale Vaskulitis fällt meist mit zerebralen Ischämien auf

Enzephalomyelitis

Klinisch stehen ein **spastisch-ataktisches Gangbild** sowie Miktionsstörungen im Vordergrund. Seltener sind rein enzephalitische Verläufe mit kortikalen Symptomen (z. B. Aphasie, epileptische Anfälle) möglich.

Borrelieninduzierte zerebrale Vaskulitis

Die Klinik der borrelieninduzierten zerebralen Vaskulitis setzt akut ein, die Inkubationsdauer ist unklar.

Diese seltene Manifestation fällt meist mit zerebralen Ischämien auf. In bildgebenden Verfahren und in der Duplexsonographie der hirnvorsorgenden Gefäße zeigen sich vaskulitische Veränderungen an intrazerebralen Gefäßen, wobei das **vertebrobasiläre Stromgebiet** häufiger betroffen ist [12]. Die Prognose wird wesentlich durch die betroffenen Gefäßterritorien bzw. die Ausdehnung der Ischämie bestimmt.

Neuritis peripherer Nerven/Polyneuropathie

Die Neuritis peripherer Nerven/Polyneuropathie wird in den USA häufiger beschrieben; in Europa tritt sie wahrscheinlich nur im Rahmen einer **Acrodermatitis chronica atrophicans** (ACA) auf [13].

Diagnostik

Falldefinition

In Abhängigkeit der vorliegenden klinischen und diagnostischen Befunde wird die Neuroborreliose in abgestufter Wahrscheinlichkeit wie in **Tab. 1** dargestellt definiert (mögliche, wahrscheinliche, gesicherte Neuroborreliose; [8, 14]). **Abb. 1** zeigt den in der S1-Leitlinie Neuroborreliose der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) empfohlenen diagnostischen Algorithmus beim klinischen Verdacht auf eine Neuroborreliose [8].

Serologie

Die Borrelienserologie erfolgt üblicherweise in einem zweistufigen Verfahren. Zunächst wird als Suchtest ein **Enzym-Immuno-Assay** (EIA) durchgeführt, positive oder grenzwertige Befunde werden dann anschließend in einem Bestätigungstest (**Immunoblot**) überprüft [15].

Eine serologische Untersuchung sollte nur auf einen konkreten klinischen Verdacht hin durchgeführt werden (typische klinische Manifestationen s. oben), da ansonsten der prädiktive diagnostische Wert sehr gering ist [15]. Bei der Interpretation positiver serologischer Befunde muss die relativ **hohe Seroprävalenz** in der Bevölkerung beachtet werden. Die Seroprävalenz liegt in Deutschland durchschnittlich bei Männern bei 13 %, bei Frauen bei 5,8 % und steigt mit höherem Lebensalter stetig an [16]. Je nach individueller Zeckenexposition kann diese jedoch deutlich höher, bis zu 34 % ausfallen [17]. Eine positive Borrelienserologie ohne borreliostypische Symptomatik sagt somit nichts über eine Behandlungsbedürftigkeit aus.

Nach erfolgter antibiotischer Therapie können Antikörpertiter (häufig IgG, in bis zu 10 % der Fälle aber auch IgM) langfristig persistieren, abfallen oder auch ansteigen [18, 19]. Ein IgM-Titer

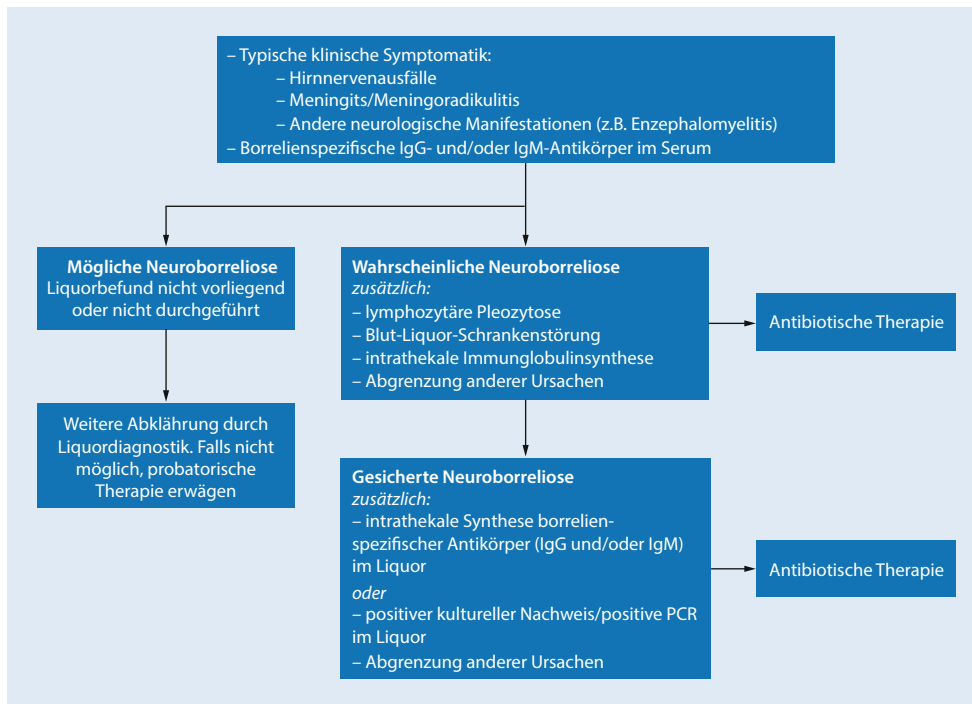


Abb. 1 ▲ In der Leitlinie Neuroborreliose der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfohlenes diagnostisches Vorgehen bei erwachsenen Patienten mit Verdacht auf eine Neuroborreliose. (Mod. nach [8].) *IgG* Immunglobulin G, *IgM* Immunglobulin M, *PCR* „polymerase chain reaction“

kann persistieren, fehlen oder nur sehr kurz auftreten und ist deshalb im Unterschied zu seiner recht zuverlässigen Rolle beispielsweise bei der Diagnostik der Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) bei der Neuroborreliose wenig hilfreich zur Beurteilung, ob eine Infektion vorliegt.

Eine „Therapiekontrolle“ mittels einer Verlaufsserologie ist daher nicht sinnvoll. Eine Wiederholung der Serologie ist nur dann angezeigt, wenn der Verdacht auf eine Neuroborreliose besteht (typische Klinik, Liquorpleozytose) und eine initiale Serologie negativ war. Hier kann eine **Serokonversion** bei der Diagnosestellung helfen. Bei immunkompetenten Patienten mit Symptomen über einen Zeitraum von mehr als 2 Monaten schließt ein negativer Serum-Borrelien-Antikörpertest eine Neuroborreliose aus [20]. Eine durchlaufene Borreliose hinterlässt auch bei persistierenden Antikörpertitern keine bleibende Immunität, eine Reinfektion ist daher möglich [21].

Liquor

Im Liquor zeigt sich typischerweise eine **lymphozytäre Pleozytose** mit 6–800 Zellen/ μ l mit aktivierten Lymphozyten und Plasmazellen [22]. Das Gesamteiweiß ist in der Regel erhöht (Median 1300 mg/l, Spannweite 500–3300 mg/l, bei Spätmanifestationen auch deutlich höhere Werte bis über 7000 mg/l möglich), ebenso zeigt sich ein **erhöhter Albuminquotient** als Zeichen einer Blut-Liquor-Schrankenstörung (Mittelwert 29×10^{-3} , Spannweite 8×10^{-3} bis $58,4 \times 10^{-3}$; [22, 23, 24]). Intrathekale Synthesen der Gesamtimmunglobuline sind typisch bei der Neuroborreliose: Eine intrathekale IgM-Synthese (und auch geringe IgG-Synthese) ist typisch für Frühmanifestationen, bei Spätmanifestationen ist häufiger eine deutlich ausgeprägte intrathekale IgG- und IgA-Synthese vorzufinden [22, 23]. Die Pleozytose gilt, anders als die Serologie, als Anhalt für eine aktive, behandlungsbedürftige Erkrankung und bildet sich unter antibiotischer Therapie über Wochen zurück.

Für die Falldefinition der „gesicherten Neuroborreliose“ wird der Nachweis einer borrelienspezifischen intrathekalen Antikörpersynthese gefordert [14]. Hierfür wird der antikörperspezifische Index (**ASI**) als Vergleich der borrelienspezifischen Antikörperkonzentrationen in Liquor und Serum unter Berücksichtigung der jeweiligen Immunglobulinkonzentrationen in beiden Kom-

Eine durchlaufene Borreliose hinterlässt auch bei persistierenden Antikörpertitern keine bleibende Immunität

Eine intrathekale IgM-Synthese ist typisch für Frühmanifestationen, bei Spätmanifestationen ist die IgG- und IgA-Synthese häufiger

partimenten verwendet [25, 26]. Ein ASI von mindestens 1,5 (in manchen Laboren 2,0) weist auf eine spezifische intrathekale Synthese hin [23].

Eine intrathekale borrelienspezifische Antikörpersynthese kann viele Jahre persistieren und ist ohne gleichzeitig vorhandene Pleozytose im Liquor kein Marker für eine bestehende Infektion bzw. für Behandlungsbedürftigkeit [18, 19, 27].

Eine aufwendige systematische Übersichtsarbeit untersuchte die verfügbaren Studien zur Wertigkeit diagnostischer Verfahren bei Borreliose [28]. Dabei wurden insgesamt 8026 Studien untersucht. Davon konnten insgesamt 75 Studien in die systematische Übersichtsarbeit eingeschlossen werden, wobei verschiedene Manifestationen und verschiedene diagnostische Tests untersucht wurden. Für Studien mit vergleichbaren Testverfahren und Krankheitsmanifestationen wurden jeweils gepoolte Werte für Sensitivität und Spezifität in einer Metaanalyse berechnet. Zur Diagnostik einer Neuroborreliose über den Nachweis borrelienspezifischer Antikörper im Serum ohne Liquoruntersuchung fanden sich 6 Studien. Dabei fand sich für den Antikörpernachweis aus dem Serum in einer gepoolten Analyse eine Sensitivität von 78 % (95 %-KI 53–92) sowie eine Spezifität von 78 % (95 %-KI 40–95 %). Insgesamt untersuchten 4 Studien die Wertigkeit der Liquor-ASIs zur Diagnostik der Neuroborreliose. In einer gepoolten Analyse fanden sich hierbei eine Sensitivität von 79 % (95 %-KI 34–97 %) sowie eine sehr hohe Spezifität von 96 % (95 %-KI 64–100 %). Eine Abklärung mittels einer Liquoranalyse und der Bestimmung eines borrelienspezifischen ASI hat somit eine deutlich höhere Spezifität im Vergleich zu einer reinen Bestimmung von Antikörpern aus dem Serum, ohne dabei Einbußen hinsichtlich der Sensitivität aufzuweisen.

PCR

Eine positive „polymerase chain reaction“ (PCR) auf Borrelien-DNA aus dem Liquor kann die Diagnose einer Neuroborreliose stützen; bei allerdings geringer Sensitivität von 10–30 % ist die PCR in der klinischen Routinediagnostik wenig hilfreich [15]. In speziellen klinischen Situationen, z. B. bei Vorliegen einer Immundefizienz, kann die PCR sinnvoll sein.

CXCL13

Der Nachweis des Chemokins CXCL13 im Liquor wird zunehmend als diagnostisches Verfahren für die Neuroborreliose sowie als Marker einer Infektion gesehen. CXCL13 wird von antigenpräsentierenden Zellen produziert und spielt im Rahmen neuroinfektiologischer Erkrankungen bei der **Chemotaxis** von B-Zellen und T-Helferzellen in das Liquorkompartiment eine Rolle [29, 30].

CXCL13 ist im Liquor bei Patienten mit Neuroborreliose deutlich erhöht, insbesondere auch in frühen Phasen [31, 32]. Zu beachten ist hier jedoch, dass CXCL13 auch bei anderen Erkrankungen, insbesondere Neurosyphilis, HIV, Kryptokokkose und zerebralem Lymphom deutlich erhöht sein kann [33, 34].

Nicht empfohlene diagnostische Verfahren

Folgende Methoden eignen sich nicht zur Diagnostik einer Neuroborreliose [8, 15]:

- Antigennachweis aus Körperflüssigkeiten,
- PCR aus dem Serum oder Urin,
- Lymphozytentransformationstest (LTT),
- sog. Graustufentest,
- CD57⁺ (Lymphozytensubtypisierung).

Therapie

Die Evidenzlage zur medikamentösen Behandlung der Neuroborreliose aus klinischen Studien ist nach einem systematischen Review der Autoren begrenzt [35]. Die zur Verfügung stehende Evidenz stammt aus wenigen Studien mit zum Teil geringen Fallzahlen, bei denen zudem methodische Mängel (z. B. fehlende Verblindung bei allen außer einer Studie) zu berücksichtigen sind [35].

Die Sensitivität der PCR ist gering

CXCL13 ist im Liquor bei Patienten mit Neuroborreliose deutlich erhöht, insbesondere auch in frühen Phasen

Tab. 2 Antibiotikatherapie bei Neuroborreliose. (Mod. nach [8])

Präparat	Dosierung	Dauer
		(Tage)
<i>Frühmanifestationen</i>		
Doxycyclin	2–3 × 100 mg/Tag oral	14
Ceftriaxon	1 × 2 g/Tag i. v.	14
Cefotaxim	3 × 2 g/Tag i. v.	14
Penicillin G	4 × 5 Mio. IE/Tag i. v.	14
<i>Spätmanifestationen</i>		
Ceftriaxon	1 × 2 g/Tag i. v.	14–21
Cefotaxim	3 × 2 g/Tag i. v.	14–21
Penicillin G	4 × 5 Mio. IE/Tag i. v.	14–21
Doxycyclin	2–3 × 100 mg/Tag oral	14–21

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

Da eine antibiotische Therapie die Symptomrückbildung beschleunigt und der Entwicklung von Spätmanifestationen entgegenwirkt, besteht an der Indikation für eine antibiotische Behandlung insgesamt jedoch kein Zweifel [20, 24, 36].

Bei der Therapie der Neuroborreliose sind Ceftriaxon, Cefotaxim, Penicillin G und Doxycyclin wirksam (■ Tab. 2). Ob eine alleinige orale Therapie mit Doxycyclin einer intravenösen Therapie mit Betalaktamantibiotika unterlegen ist, war lange umstritten.

Eine systematische Übersichtsarbeit der Autoren fand drei randomisierte kontrollierte Studien (RCT), welche eine Behandlung mit Doxycyclin mit einer Therapie mit Betalaktamantibiotika verglichen [35, 37, 38, 39]. Dabei zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Doxycyclin oder Betalaktamantibiotika bezüglich neurologischer Restsymptome. Auch hinsichtlich Nebenwirkungen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Doxycyclin und Betalaktamantibiotika. Ein älteres amerikanisches Review kommt zu demselben Ergebnis [40].

Vor dem Hintergrund der vorhandenen Datenlage sind somit Ceftriaxon, Cefotaxim, Penicillin G und Doxycyclin als gleichwertig in der Therapie der Neuroborreliose anzusehen.

Die Wirkung von antibiotischen Kombinationstherapien verglichen mit einer Monotherapie ist in zwei älteren kleinen Kohortenstudien untersucht [41, 42]. Eine Kombinationstherapie mit mehreren Antibiotika ist hier einer Monotherapie hinsichtlich neurologischer Restsymptome nicht überlegen. Bei einer Kombination mehrerer Antibiotika ist somit kein klinischer Vorteil zu erwarten. Es muss jedoch von einer zunehmenden Rate an Nebenwirkungen unter einer antibiotischen Kombinationstherapie ausgegangen werden. Für eine Kombination mehrerer Antibiotika in der Behandlung der Neuroborreliose gibt es daher keine evidenzbasierte Grundlage.

Zu anderen Antibiotika und Adjuvantien, wie z. B. Makrolide, Carbapeneme, Gyrasehemmer oder Hydroxychloroquin, liegen keine Studien bei Neuroborreliose vor [35]. Eine Behandlung der Neuroborreliose mit diesen Präparaten sollte daher nicht erfolgen.

Bezüglich der Therapie der borrelieninduzierten zerebralen Vaskulitis liegen keine kontrollierten Studien vor. Eine Fallserie berichtet zusätzlich zur antibiotischen Therapie über Therapieversuche mit Kortikosteroiden und Thrombozytenaggregationshemmern, analog zur Behandlung zerebraler Vaskulitiden anderer Genese [12].

Die Behandlungsdauer in den oben erwähnten randomisierten kontrollierten Studien lag bei zwei Studien bei 14 Tagen, bei einer Studie bei 10 Tagen.

Vergleichende Studien zur Wirkung unterschiedlicher Therapiedauern liegen speziell für die Neuroborreliose nicht vor. Es existiert jedoch indirekte Evidenz über eine Studie bei Patienten mit disseminierter Lyme-Borreliose (verschiedene Manifestationen, neben hauptsächlich Neuroborreliose auch Lyme-Arthritis). Diese zeigte keinen Vorteil einer ausgedehnten antibiotischen Therapie über 100 Tage gegenüber einer alleinigen Therapie mit Ceftriaxon über 21 Tage [43]. Empfehlungen zu antibiotischer Therapie über 21 Tage hinaus entbehren daher einer evidenzbasierten Grundlage.

Bei der Therapie der Neuroborreliose sind Ceftriaxon, Cefotaxim, Penicillin G und Doxycyclin wirksam

In RCTs zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Doxycyclin oder Betalaktamantibiotika

Für eine Kombination mehrerer Antibiotika in der Behandlung der Neuroborreliose gibt es keine evidenzbasierte Grundlage

Empfehlungen zu antibiotischer Therapie über 21 Tage hinaus entbehren einer evidenzbasierten Grundlage

Tab. 3 Restsymptome nach Therapie in Therapiestudien nach angewandten Falldefinitionen. (Mod. nach [47])

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/Schwindel/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*
Neurasthenie/Fatigue	2,44	0	5,13	<0,0001*
Sonstige	7,55	3,64	12,02	<0,0001*

* Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur $p < 0,0055$

Berende et al. [44] führten eine randomisierte placebokontrollierte Studie mit insgesamt 281 Patienten zu ausgedehnten Antibiotikatherapien über 12 Wochen bei Patienten mit unspezifischen Beschwerden (Arthralgie, Schmerz, Fatigue, subjektive Gedächtnisstörungen) durch, die die Patienten selbst auf eine Borreliose zurückführten [44]. Dabei gab es nur bei wenigen der eingeschlossenen Patienten tatsächlich Hinweise auf eine durchgemachte Borreliose. Insgesamt hatten nur 15 Patienten (5 %) eine für eine Neuroborreliose positive Anamnese (Meningoradikulitis). Nach einer initialen Antibiose mit Ceftriaxon über 2 Wochen wurden die Patienten zu einer Therapie mit entweder Doxycyclin, Clarithromycin und Hydroxychloroquin oder einem Placebo über eine Dauer von 12 Wochen randomisiert. Primärer Endpunkt war die Lebensqualität am Ende der Therapie. Dabei zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Antibiotikagruppen und der Placebogruppe. Auch in Verlaufsuntersuchungen nach 26, 40 und 52 Wochen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Lebensqualität zwischen den Antibiotikagruppen und der Placebogruppe. Für die Patientengruppe mit unspezifischen Beschwerden ohne klaren Bezug zu einer klinisch apparenten Borreliose, ein Patientenkollektiv wie es in der klinischen Praxis häufig vorkommt, zeigt sich somit keine Wirksamkeit einer ausgedehnten Antibiotikagabe.

Verlauf/Restsymptome

Die Prognose der Neuroborreliose ist in der Regel günstig, entgegen der eingangs erwähnten Berichte über ausgeprägte Langzeitfolgen wie Fatigue, kognitiver Einschränkungen und Depression [45, 46].

Ein systematisches Review der Autoren hat die verfügbaren Studien zu Therapie bei Neuroborreliose hinsichtlich der Prävalenz und des Spektrums an Restsymptomen nach antibiotischer Therapie ausgewertet [47]. Mit Restsymptomen sind hier nach Therapie noch bestehende klinische Symptome, welche initial vor Therapie schon bestanden gemeint. Dabei zeigen sich signifikante Unterschiede, je nachdem, welche Falldefinition der Neuroborreliose in einzelnen Studien angewendet wurde (■ Tab. 3).

Wenn Studien eine „mögliche“ Neuroborreliose (■ Tab. 1) ohne Bestätigung durch eine Liquordiagnostik als Einschlusskriterium verwenden, werden statistisch signifikant mehr Restsymptome berichtet als in Studien, welche als Einschlusskriterium entzündliche Liquorveränderungen im Sinne einer „wahrscheinlichen“ und/oder „gesicherten“ Neuroborreliose (■ Tab. 1) voraussetzen. Des Weiteren werden in Studien mit „möglicher“ Neuroborreliose statistisch signifikant häufiger **unspezifische Restsymptome** wie Fatigue, Kopfschmerz und kognitive Einschränkungen berichtet als in Studien die eine „wahrscheinliche“ und/oder „gesicherte“ Neuroborreliose zugrunde legen. So berichten Studien, welche die Falldefinition „wahrscheinliche“ oder „gesicherte“ Neuroborreliose verwendeten keinen einzigen Patienten, der nach Therapie an einer Fatigue litt.

Dieser Unterschied in den berichteten Restsymptomen mag daher rühren, dass bei unspezifischen Einschlusskriterien der einzelnen Studien ohne Bestätigung durch eine Liquoruntersuchung

Die Prognose der Neuroborreliose ist in der Regel günstig

vermehrt „falsch-positive“ Patienten eingeschlossen wurden, die letztlich nicht an einer Neuroborreliose litten. Diese Patienten haben möglicherweise eine andere, nichtantibiotikaresponsive Erkrankung und zeigen folglich keine Besserung unter antibiotischer Behandlung. Berichte über gravierende langfristige Folgen nach einer Neuroborreliose mit Fatigue, Depression und kognitiven Einschränkungen können daher, zumindest zum Teil, auf unspezifische Einschlusskriterien in älteren Studien zurückzuführen sein.

Im Langzeitverlauf nach Therapie zeigen sich in Fall-Kontroll-Studien keine Unterschiede zwischen Patienten mit gesicherter und behandelter Neuroborreliose im Vergleich zu gesunden Probanden hinsichtlich Fatigue, Lebensqualität, Depression und Kognition [45, 46]. Bei der Mehrzahl der Patienten mit behandelter Neuroborreliose sind Fatigue, Depression und eingeschränkte Lebensqualität damit nicht häufiger als in der Normalbevölkerung.

Bei Patienten mit Neuroborreliose können trotz antibiotischer Behandlung Restsymptome bestehen bleiben, insbesondere wenn bereits parenchymatöse Schäden eingetreten sind, wie z. B. bei Spätmanifestationen mit **Enzephalomyelitis** (ca. 33 %) oder bei borrelieninduzierter zerebraler Vaskulitis (ca. 54 %) mit konsekutiven zerebralen Ischämien [12, 24]. Ohne begleitende Liquorpleozytose sind solche residuellen Symptome nicht als „persistierende Infektion“ oder „Therapieversager“ anzusehen. Vielmehr sind diese residuellen Symptome als Ausdruck einer zurückbleibenden parenchymatösen Schädigung im Sinne einer Defektheilung zu verstehen. Diese residuellen Symptome bedürfen keiner weiteren Antibiotikatherapie, sondern einer adäquaten symptomatischen Therapie. Die Prognose nach einer behandelten Neuroborreliose ist somit in der Regel günstig.

Langzeitfolgen wie Fatigue können letztlich nach langanhaltenden Krankheiten jedweder Ätiologie auftreten, so auch nach einer schweren Neuroborreliose [24, 46, 48]. Diese Langzeitfolgen sind jedoch nach einer Neuroborreliose nicht häufiger als nach anderen schweren Erkrankungen.

Nach einem systematischen Review gibt es keine wissenschaftliche Grundlage für die Annahme von persistierenden Infektionen mit *Borrelia burgdorferi* nach vorangegangener antibiotischer Therapie aufgrund von morphologischen Varianten wie sog. „sphärische Formen“ oder „L-Formen“ [49]. Für eine „chronische Borreliose“ im Sinne einer persistierenden Infektion nach antibiotischer Behandlung gibt es somit keine wissenschaftlich fundierten Belege [21, 49].

Fazit für die Praxis

- Typische Frühmanifestationen der Neuroborreliose (Häufigkeit >98 % der Fälle) sind Polyradikulitis, Neuritis der Hirnnerven (überwiegend N. facialis, häufig beidseits) sowie Meningitis (letztere in Europa überwiegend bei Kindern). Eine typische Spätmanifestation (Häufigkeit <2 % der Fälle) ist die Enzephalomyelitis. Eine weitere seltene Manifestation unklarer Inkubationsdauer ist die borrelienassoziierte Vaskulitis.
- Eine Borrelienserologie sollte nur bei konkretem klinischem Verdacht auf eine Neuroborreliose mit borreliosetypischer Symptomatik durchgeführt werden.
- Zur Abklärung einer Neuroborreliose soll eine Liquoruntersuchung mit Frage nach entzündlichen Veränderungen (insbesondere Pleozytose) und zusätzlicher Bestimmung des borrelienspezifischen Liquor-Serum-Antikörperindex (ASI) erfolgen.
- Bei der Therapie der Neuroborreliose sind Doxycyclin und Betalaktamantibiotika (z. B. Ceftriaxon) gleichwertig in Bezug auf die Rückbildung neurologischer Symptome und Nebenwirkungen.

Korrespondenzadresse

Dr. R. Dersch

Abteilung für Neurologie und Neurophysiologie, Universitätsklinikum Freiburg
Breisacher Str. 64, 79106 Freiburg, Deutschland
rick.dersch@uniklinik-freiburg.de

Berichte über gravierende langfristige Folgen nach einer Neuroborreliose können auf unspezifische Einschlusskriterien zurückzuführen sein

Bei der Mehrzahl der behandelten Neuroborreliosepatienten sind Fatigue und Depression nicht häufiger als in der Normalbevölkerung

Wenn bereits parenchymatöse Schäden eingetreten sind, können Restsymptome bestehen bleiben

Für eine „chronische Borreliose“ nach antibiotischer Behandlung gibt es keine wissenschaftlich fundierten Belege

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. R. Dersch gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. S. Rauer ist Mitinhaber der Firma ravo-Diagnostika GmbH, Freiburg. Diese Firma entwickelt, produziert und vertreibt Testkits zur Bestimmung von Antikörpern gegen *Borrelia burgdorferi*. S. Rauer hat Vortragshonorare von folgenden Firmen erhalten: Baxter, Bayer Vital GmbH, Biogen Idec, Genzyme, Merck-Serono, Novartis, RG, Sanofi-Aventis und Teva.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Halperin JJ (2012) Lyme disease: a multisystem infection that affects the nervous system. *Contin Minneap Minn 18(6 Infectious Disease)*:1338–1350
- Huppertz HI, Böhme M, Standaert SM, Karch H, Plotkin SA (1999) Incidence of Lyme borreliosis in the Würzburg region of Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 18(10):697–703
- Hayes EB, Piesman J (2003) How can we prevent Lyme disease? *N Engl J Med* 348(24):2424–2430
- von Wissmann B, Hautmann W, Sing A, Hizo-Teufel C, Fingerle V (2015) Assessing the risk of human granulocytic anaplasmosis and Lyme borreliosis after a tick bite in Bavaria, Germany. *Int J Med Microbiol* 305(7):736–741
- Nadelman RB, Wormser GP (1998) Lyme borreliosis. *Lancet* 352(9127):557–565
- Robert Koch Institut (2015) Meldepflicht für Lyme-Borreliose in Bayern – eine erste Bilanz. *Epidemiol Bull* 8/2015:1–8
- Nahimana I, Gern L, Blanc DS, Praz G, Francioli P, Péter O (2004) Risk of *Borrelia burgdorferi* infection in western Switzerland following a tick bite. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 23(8):603–608
- Rauer S (2012) S1 Leitlinie Neuroborreliose. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Thieme, Stuttgart
- Boulanger N (2007) What primary prevention should be used to prevent Lyme disease? *Méd Mal Infect* 37(7–8):456–462
- Faulde MK, Rutenfranz M, Keth A, Hepke J, Rogge M, Görner A (2015) Pilot study assessing the effectiveness of factory-treated, long-lasting permethrin-impregnated clothing for the prevention of tick bites during occupational tick exposure in highly infested military training areas, Germany. *Parasitol Res* 114(2):671–678
- Pfister HW, Einhäupl KM, Wilske B, Preac-Mursic V (1987) Bannwarth's syndrome and the enlarged neurological spectrum of arthropod-borne borreliosis. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A Med Microbiol Infect Dis Virol Parasitol* 263(3):343–347
- Back T, Grünig S, Winter Y, Bodechtel U, Guthke K, Khati D et al (2013) Neuroborreliosis-associated cerebral vasculitis: long-term outcome and health-related quality of life. *J Neurol* 260(6):1569–1575
- Mygland A, Skarpaas T, Ljøstad U (2006) Chronic polyneuropathy and Lyme disease. *Eur J Neurol* 13(11):1213–1215
- Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I et al (2010) EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol* Januar 17(1):8–16 (e1–4)
- Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U (2007) Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 49(1):13–21
- 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(1):107–110
- Oehme R, Hartelt K, Backe H, Brockmann S, Kimmig P (2002) Foci of tick-borne diseases in southwest Germany. *Int J Med Microbiol* 291(Suppl 33):22–29
- Hammers-Berggren S, Hansen K, Lebech AM, Karlsson M (1993) *Borrelia burgdorferi*-specific intrathecal antibody production in neuroborreliosis: a follow-up study. *Neurology* 43(1):169–175
- Hilton E, Tramontano A, DeVoti J, Sood SK (1997) Temporal study of immunoglobulin M seroreactivity to *Borrelia burgdorferi* in patients treated for Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol* 35(3):774–776
- Hansen K, Lebech AM (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 J Neurol* April 115(Pt 2):399–423
- Nadelman RB, Hanincová K, Mukherjee P, Liveris D, Nowakowski J, McKenna D et al (2012) Differentiation of reinfection from relapse in recurrent Lyme disease. *N Engl J Med* 367(20):1883–1890
- Kaiser R (1994) Variable CSF findings in early and late Lyme neuroborreliosis: a follow-up study in 47 patients. *J Neurol* 242(1):26–36
- Djukic M, Schmidt-Samoa C, Lange P, Spreer A, Neubieser K, Eiffert H et al (2012) Cerebrospinal fluid findings in adults with acute Lyme neuroborreliosis. *J Neurol* 259(4):630–636
- Kaiser R (2004) Clinical courses of acute and chronic neuroborreliosis following treatment with ceftriaxone. *Nervenarzt* 75(6):553–557
- Tumani H, Nölker G, Reiber H (1995) Relevance of cerebrospinal fluid variables for early diagnosis of neuroborreliosis. *Neurology* 45(9):1663–1670
- Kaiser R, Lücking CH (1993) Intrathecal synthesis of specific antibodies in neuroborreliosis. Comparison of different ELISA techniques and calculation methods. *J Neurol Sci* 118(1):64–72
- Kalish RA, McHugh G, Granquist J, Shea B, Ruthazer R, Steere AC (2001) Persistence of immunoglobulin M or immunoglobulin G antibody responses to *Borrelia burgdorferi* 10–20 years after active Lyme disease. *Clin Infect Dis* 33(6):780–785
- Leefflang MMG, Ang CW, Berkhout J, Bijlmer HA, Van Bortel W, Brandenburg AH, et al (2016) The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 16:140
- Krumbholz M, Theil D, Cepok S, Hemmer B, Kivisäkk P, Ransohoff RM et al (2006) Chemokines in multiple sclerosis: CXCL12 and CXCL13 up-regulation is differentially linked to CNS immune cell recruitment. *Brain J Neurol* 129(Pt 1):200–211
- Rupprecht TA, Plate A, Adam M, Wick M, Kastenbauer S, Schmidt C et al (2009) The chemokine CXCL13 is a key regulator of B cell recruitment to the cerebrospinal fluid in acute Lyme neuroborreliosis. *J Neuroinflammation* 6:42
- Senel M, Rupprecht TA, Tumani H, Pfister HW, Ludolph AC, Bretschneider J (2010) The chemokine CXCL13 in acute neuroborreliosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81(8):929–933
- Rupprecht TA, Koedel U, Angele B, Fingerle V, Pfister H-W (2006) Cytokine CXCL13 – a possible early

- CSF marker for neuroborreliosis. *Nervenarzt* 77(4):470–473
33. van Burgel ND, Bakels F, Kroes ACM, van Dam AP (2011) Discriminating Lyme neuroborreliosis from other neuroinflammatory diseases by levels of CXCL13 in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 49(5):2027–2030
 34. Dersch R, Hottenrott T, Senel M, Lehmsiek V, Tumani H, Rauer S et al (2015) The chemokine CXCL13 is elevated in the cerebrospinal fluid of patients with neurosyphilis. *Fluids Barriers CNS* 12:12
 35. Dersch R, Freitag MH, Schmidt S, Sommer H, Rauer S, Meerpohl JJ (2015) Efficacy and safety of pharmacological treatments for acute Lyme neuroborreliosis – a systematic review. *Eur J Neurol* 22(9):1249–1259
 36. Bensch J, Olcén P, Hagberg L (1987) Destructive chronic borrelia meningoencephalitis in a child untreated for 15 years. *Scand J Infect Dis* 19(6):697–700
 37. 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(7):1203–1207
 38. Ljøstad U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgard R, Skarpaas T, Berg A et al (2008) Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol* 7(8):690–695
 39. Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG (1989) Treatment of Lyme borreliosis. Randomized comparison of doxycycline and penicillin G. *J Neurol* 236(8):464–469
 40. Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L, Wormser GP et al (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(1):91–102
 41. Viader F, Poncelet AM, Chapon F, Thenint JP, Dupuy B, Morin P et al (1989) Neurologic forms of Lyme disease. 12 cases. *Rev Neurol* 145(5):362–368
 42. Bateman DE, Lawton NF, White JE, Greenwood RJ, Wright DJ (1988) The neurological complications of *Borrelia burgdorferi* in the new forest area of Hampshire. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51(5):699–703
 43. Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkänen H, Lauhio A, Peltomaa M, Pitkäranta A et al (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(8):571–581
 44. Berende A, ter Hofstede HJM, Vos FJ, van Middendorp H, Vongelaar ML, Tromp M et al (2016) Randomized Trial of Longer-Term Therapy for Symptoms Attributed to Lyme Disease. *N Engl J Med* 374(13):1209–20
 45. Kalish RA, Kaplan RF, Taylor E, Jones-Woodward L, Workman K, Steere AC (2001) Evaluation of study patients with Lyme disease, 10–20-year follow-up. *J Infect Dis* 183(3):453–460
 46. Dersch R, Sarnes AA, Maul M, Hottenrott T, Baumgartner A, Rauer S et al (2015) Quality of life, fatigue, depression and cognitive impairment in Lyme neuroborreliosis. *J Neurol* 262(11):2572–2577
 47. Dersch R, Sommer H, Rauer S, Meerpohl JJ (2015) Prevalence and spectrum of residual symptoms in Lyme neuroborreliosis after pharmacological treatment: a systematic review. *J Neurol* 263:17. doi:10.1007/s00415-015-7923-0
 48. Matcham F, Ali S, Hotopf M, Chalder T (2015) Psychological correlates of fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Clin Psychol Rev* 39:16–29
 49. Lantos PM, Auwaerter PG, Wormser GP (2014) A systematic review of *Borrelia burgdorferi* morphologic variants does not support a role in chronic Lyme disease. *Clin Infect Dis* 58(5):663–671

CME-Fragebogen

Teilnahme am zertifizierten Kurs auf CME.SpringerMedizin.de

- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate, den Teilnahmeschluss finden Sie online beim CME-Kurs.
- Fragen und Antworten werden in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.
- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.

? Welche Aussage zu Epidemiologie und Übertragung der Neuroborreliose ist korrekt?

- Die Lyme-Borreliose kommt nur in wenigen Teilen Deutschlands endemisch vor.
- Die Lyme-Borreliose ist in Deutschland bundesweit meldepflichtig.
- Die Inzidenz der Neuroborreliose beträgt etwa 1/100.000 in Deutschland.
- Die Übertragung von Borrelien bei einem Zeckenstich erfolgt bereits wenige Minuten nach dem Zeckenstich.
- Die Neuroborreliose ist die häufigste Manifestation der Lyme-Borreliose.

? Welche Aussage zur Klinik der Neuroborreliose ist korrekt?

- Dermatologische Manifestationen sind untypisch bei der Lyme-Borreliose.
- Die häufigste Manifestation der Neuroborreliose ist die Myelitis.
- Spätmanifestationen der Neuroborreliose sind häufiger als Frühmanifestationen.
- Eine typische Manifestation der Neuroborreliose ist die bilaterale Fazialisparese
- Eine häufige Manifestation der Neuroborreliose in Europa ist die isolierte periphere Polyneuropathie

? In Ihrer Praxis stellt sich ein Patient mit seit 7 Tagen bestehender Fazialisparese sowie nächtlich betonten Schulter-Arm-Schmerzen vor. Eine Untersuchung der Antikörper gegen Borrelien ist negativ. Was veranlassen Sie?

- Kontrolle der Antikörper nach 4 Wochen und bis dahin Verlauf abwarten.
- Orale Steroide über 4 Wochen.
- Liquoruntersuchung veranlassen und Beginn mit einer Therapie mit Doxycyclin.
- PCR auf Borrelien im Serum, bei positivem Ergebnis Antibiose
- MRT des gesamten ZNS.

? Es besteht häufig Unsicherheit, welches Antibiotikum wie lange bei der Neuroborreliose gegeben werden soll und wie der Langzeitverlauf ist. Welche Aussage zu Therapie und Verlauf der Neuroborreliose ist korrekt?

- Unspezifische Beschwerden nach behandelter Lyme-Borreliose sprechen nach einer amerikanischen Studie gut auf eine Antibiotikatherapie an.
- Intravenös gegebene Antibiotika wirken bei der akuten Neuroborreliose nach Studienlage besser als oral applizierte.
- Patienten mit Neuroborreliose zeigen nach Behandlung im Verlauf deutliche Einschränkungen der Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung.
- Meropenem ist bei Erwachsenen Mittel der Wahl bei der akuten Neuroborreliose.
- Diagnosestellung einer Neuroborreliose ohne Liquorbefund kann zu „falsch-positiv“ diagnostizierten Patienten führen, deren Symptome sich unter Antibiotikatherapie nur unzureichend bessern.

? Welche Aussage zur Therapie der Neuroborreliose ist korrekt?

- Die unterschiedlichen Borrelienspezies sollten mit unterschiedlichen Antibiotika behandelt werden.
- Nach Studienlage ist eine 4-wöchige Antibiotikabehandlung bei der Neuroborreliose wirksamer als eine 2-wöchige Behandlung.
- Bei der Behandlung der Neuroborreliose ist Doxycyclin ähnlich wirksam wie Betalaktamantibiotika.
- Bei der Neuroborreliose sind Makrolide nach Studienlage wirksamer als Doxycyclin.
- Bei Vorliegen einer zentralnervösen Beteiligung sollte nach Studienlage eine Kombinationstherapie mit mehreren Antibiotika erfolgen.

? Welche Aussage zu diagnostischen Verfahren bei Neuroborreliose ist korrekt?

- Nach behandelter Neuroborreliose können IgG- sowie seltener IgM-Antikörper sowohl im Blut als auch im Liquor über Jahre hinweg positiv sein.
- Eine PCR ist einer Serologie bei der Diagnostik einer Neuroborreliose vorzuziehen, da die PCR eine höhere Sensitivität aufweist.
- Eine Neuroborreliose lässt sich allein aufgrund eines typischen serologischen Befundes sicher diagnostizieren.
- Eine borrelienspezifische intrathekale Antikörpersynthese im Liquor spricht auch bei unauffälliger Liquorzellzahl und normalem Liquoreiweiß für das Vorliegen einer durchlaufenen Neuroborreliose.

- Bei negativem Befund in der Serologie und unauffälligem CXCL13 im Liquor sollte ein Lymphozytentransformationstest (LTT) für die weitere Diagnostik erfolgen.
- ? Ein 60-jähriger Landwirt ohne Beschwerden wird zur weiteren Abklärung vorgestellt. Eine Routineuntersuchung habe einen borrelienspezifischen IgG-Titer im Serum ergeben. Welche Aussage zur Borrelienserologie ist korrekt?**
 - Die Seroprävalenz von Antikörpern gegen Borrelien im Serum steigt mit zunehmendem Alter an.
 - Ein nach Behandlung einer Neuroborreliose noch erhöhter IgM-Titer im Serum zeigt eine noch weiter behandlungsbedürftige Infektion an.
 - Asymptomatische Patienten mit einem erhöhten IgG- oder IgM-Titer gegen Borrelien im Serum sollten unverzüglich antibiotisch behandelt werden, um eine Chronifizierung zu vermeiden.
 - Die Borreliose hinterlässt eine lebenslange Immunität.
 - Die Serologie bleibt bei Spätmanifestationen der Neuroborreliose häufig negativ.
- ? Welcher der folgenden Fälle entspricht den Kriterien für eine „gesicherte“ Neuroborreliose?**
 - Patient mit allgemeiner Erschöpfung und depressiver Stimmungslage seit 4 Monaten. In der Serologie findet sich ein positiver IgG-Titer gegen Borrelien.
 - Ein 34-jähriger Förster mit schwerem bifrontalem Kopfschmerz seit einer Woche. Bei der klinischen Untersuchung fällt eine leichte Nackensteife auf. Die Temperatur liegt bei 38,5 °C. Eine Liquoruntersuchung erbringt eine granulozytäre Pleozytose mit 300 Zellen/mm³. Der Patient erinnert einen Zeckenstich vor Beginn der Symptome. An der Stelle des Einstiches gibt der Patient eine kleine rötliche Schwellung an, die nicht mehr sichtbar ist.
- Ein 67-jähriger Patient mit radikulären, nächtlich betonten Schmerzen. Es zeigt sich eine zu den Schmerzen passende geringgradige C7-Parese. Eine Liquoruntersuchung zeigt eine lymphozytäre Pleozytose mit 30 Zellen/mm³, erhöhtes Eiweiß sowie einen positiven ASI für Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi*.
- Eine Patientin mit einer peripheren Fazialisparese seit einer Woche, die Serologie zeigt IgM-Antikörper gegen Borrelien. Eine Lumbalpunktion lehnt sie ab.
- Eine 33-jährige Patientin mit einer spastisch-ataktischen Gangstörung seit 5 Wochen. In der Anamnese werden mehrfach transiente Hypästhesien wechselnder Lokalisation sowie eine transiente monokuläre Sehstörung vor Jahren berichtet, welche stets selbstlimitierend waren. Liquordiagnostisch zeigen sich 20 Zellen/mm³, eine intrathekale Synthese des Gesamt-IgG sowie oligoklonale Banden im Liquor. Ein MRT des Schädels zeigt multiple periventriculäre Herde. Eine Serologie auf Borrelien ist positiv für IgG im Serum, der borrelienspezifische Liquor/Serum-ASI ist negativ.
- ? Zur Behandlung der Neuroborreliose stehen verschiedene Antibiotika zur Verfügung. Welche Aussage zur antibiotischen Therapie ist korrekt?**
 - Doxycyclin sollte bei Patienten mit nachgewiesener zentralnervöser Beteiligung einer Neuroborreliose vermieden werden.
 - Erythromycin ist nach Studienlage bei der Behandlung der Neuroborreliose ähnlich effektiv wie Doxycyclin.
 - In manchen Subgruppen von Patienten mit Neuroborreliose zeigt eine zusätzliche Gabe von Hydroxychloroquin nach Studienlage einen additiven Effekt zu einer Therapie mit Betalaktamantibiotika oder Doxycyclin.
- Gyrasehemmer haben in der Behandlung einer Neuroborreliose mangels entsprechender Studien keinen Stellenwert.
- Doxycyclin sollte bei der Behandlung der Neuroborreliose in einer Dosierung von mindestens 400 mg/Tag eingesetzt werden, um intrazelluläre Erreger zu eliminieren.
- ? Eine 45-jährige Patientin mit nachgewiesener Neuroborreliose und ausreichend langer antibiotischer Therapie stellt sich mit einer weiterhin bestehenden Gangstörung sehr besorgt bei Ihnen vor. Was können Sie ihr als gesicherte Evidenz zu Prognose der Symptome und dem möglichen weiteren Verlauf mitteilen?**
 - Die klinischen Symptome einer Neuroborreliose werden sich nach antibiotischer Behandlung meistens komplett zurückbilden, unabhängig von der Dauer der Beschwerden oder der klinischen Manifestation.
 - Nach einer Neuroborreliose mit parenchymatöser Beteiligung (z. B. Enzephalomyelitis) können auch nach antibiotischer Behandlung Symptome im Sinne einer Defektheilung zurückbleiben.
 - Bleiben Symptome einer Neuroborreliose nach Behandlung bestehen, so ist dies auch ohne Liquorpleozytose ein Zeichen einer anhaltenden Infektion und sollte antibiotisch weiterbehandelt werden.
 - Fatigue ist ein häufiges Symptom nach behandelter Neuroborreliose und kann noch auftreten.
 - Da unter Behandlung mit Antibiotika Borrelien in vivo häufig in eine Zystenform übergehen, ist nach Absetzen der Antibiotika mit einem erneuten Krankheitsschub eventuell zu rechnen.