

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Neuroborreliose: Retro-und prospektive Datenerhebung mit Schwerpunkt auf
Symptomatik, Liquordiagnostik und klinischem Verlauf

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Clemens Guido Jonas Müller
Aus Marburg

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter: PD Dr. med. Annette Spreer

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 19. Januar 2026

Nachnutzungslizenz: CC-BY-ND-4.0

Inhalt

| | |
|---|-----|
| Abkürzungsverzeichnis..... | IV |
| Abbildungsverzeichnis..... | V |
| Tabellenverzeichnis..... | VII |
| 1 Einleitung..... | 8 |
| 1.1 Problemstellung..... | 8 |
| 1.2 Ziel dieser Arbeit..... | 10 |
| 1.3 Borreliose und Neuroborreliose..... | 11 |
| 1.3.1 Erreger und Übertragung..... | 11 |
| 1.3.2 Klinische Stadien der Borreliose und Neuroborreliose..... | 12 |
| 1.3.3 Diagnostik..... | 13 |
| 1.3.4 Diagnosekriterien der Neuroborreliose..... | 19 |
| 1.3.5 Therapie und Verlauf..... | 19 |
| 2 Literatur..... | 20 |
| 3 Material und Methoden..... | 21 |
| 4 Ergebnisse..... | 26 |
| 4.1 Allgemeine Angaben zum Patientenkollektiv..... | 26 |
| 4.2 Kontakt zu Zecken..... | 28 |
| 4.3 Symptome..... | 29 |
| 4.3.1 Symptomdauer und vorangegangene Arztkontakte..... | 29 |
| 4.3.2 Art der Symptome..... | 30 |
| 4.3.3 Schmerzen..... | 31 |
| 4.3.4 Hirnnerven-Beteiligung..... | 34 |
| 4.3.5 Sensible Radikulopathie..... | 37 |
| 4.3.6 Motorische Radikulopathie..... | 39 |
| 4.3.7 ZNS-Symptome..... | 40 |
| 4.3.8 Symptome an peripheren Nerven..... | 44 |
| 4.3.9 Neuropsychologische Symptome..... | 44 |
| 4.4 Diagnostik in Liquor und Serum..... | 45 |
| 4.4.1 Zellzahl im Liquor..... | 45 |
| 4.4.2 Glukose und Laktat..... | 46 |
| 4.4.3 Erregerspezifische Diagnostik..... | 47 |
| 4.4.4 Weitere, nicht-erregerspezifische Diagnostik..... | 55 |
| 4.4.5 Verlaufs-Lumbalpunktionen (VLPs)..... | 57 |
| 4.5 Weitere Diagnostik..... | 61 |

| | | |
|-------|--|----|
| 4.5.1 | Bildgebende Verfahren | 61 |
| 4.5.2 | Elektrophysiologie und Neuropsychologie | 63 |
| 4.6 | Therapie | 63 |
| 4.7 | Score | 64 |
| 5 | Diskussion..... | 69 |
| 5.1 | Symptome der Neuroborreliose..... | 69 |
| 5.2 | Diagnostik in Liquor und Serum..... | 72 |
| 5.3 | Langzeitverlauf der Neuroborreliose und kritische Betrachtung des verwendeten Scores ... | 76 |
| 5.4 | Stadien der Neuroborreliose | 81 |
| 5.5 | Kritische Betrachtung des Studiendesigns und des Patientenkollektivs | 84 |
| 6 | Zusammenfassung..... | 86 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 88 |
| 8 | Anhang | 91 |
| 8.1 | Visitendokumentationsbogen Erstvorstellung..... | 91 |
| 8.2 | Visitendokumentationsbogen Verlaufsvisite | 93 |
| 8.3 | Dokumentation vorangegangener Arztkontakte | 94 |
| 9 | Danksagung | 95 |

Abkürzungsverzeichnis

ACA – Acrodermatitis chronica atrophicans
AI/AKI – Antikörper-Index; Antikörper-Indices
Bbsl – Borrelia burgdorferi sensu lato
Bbss – Borrelia burgdorferi sensu stricto
DBG – Deutsche Borreliose Gesellschaft
DGN – Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EM – Erythema migrans
ECM- Erythema chronicum migrans
ED – Erstdiagnose
EV – Erstvorstellung
FSS – Fatigue Severity Scale
HN – Hirnnerven
HSV – Herpes-Simplex-Virus
LP – Lumbalpunktion
MEM – Multiple Erythema migrantia
max - Maximalwert
min – Minimalwert
MMS – Mini Mental Status
MRC – Medical Research Council
mRS – modified Rankin Score
NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale
NB – Neuroborreliose
PNP – Polyneuropathie
PFP – Periphere Facialisparesie
PTLDS – Post-Treatment Lyme Disease Syndrome
QAlb – Liquor-/Serum- Albuminquotient
Ref. – Referenzbereich
SF – Short-Form-36
VAS – Visuelle Analogskala
VLP – Verlaufs-Lumbalpunktion
VZV – Varicella-Zoster-Virus

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Quotientendiagramme nach Reiber und Felgenhauer | 18 |
| Abbildung 2: Klinischer Score aus Ljøstad et al. (2008)..... | 24 |
| Abbildung 3: Altersverteilung der Mainzer PatientInnen bei Erstvorstellung; n=46..... | 27 |
| Abbildung 4: Altersverteilung der Göttinger PatientInnen bei Erstvorstellung, n=132..... | 27 |
| Abbildung 5: Altersverteilung aller PatientInnen aus Mainz und Göttingen bei Erstvorstellung, n=178 | 28 |
| Abbildung 6: Art und Häufigkeit der Symptome, Mainz, n=46 | 30 |
| Abbildung 7: Art und Häufigkeit der Symptome, Göttingen; n=132..... | 30 |
| Abbildung 8: Art und Häufigkeit der Symptome, Mainz und Göttingen; n=178..... | 31 |
| Abbildung 9: Schmerzlokalisationen, Mainz; n=35 | 32 |
| Abbildung 10: Schmerzlokalisationen, Göttingen; n=89..... | 32 |
| Abbildung 11: Schmerzlokalisation, Mainz und Göttingen; n=124..... | 33 |
| Abbildung 12: Schmerzlokalisationen zusammengefasst, Mainz und Göttingen; n=124..... | 34 |
| Abbildung 13: Häufigkeit betroffener Hirnnerven, Mainz; n=30 | 35 |
| Abbildung 14: Häufigkeit betroffener Hirnnerven, Göttingen; n=74 | 36 |
| Abbildung 15: Häufigkeit betroffener Hirnnerven, Mainz und Göttingen; n=104..... | 36 |
| Abbildung 16: Sensible Radikulopathie nach betroffener Region, Mainz; n=30 | 37 |
| Abbildung 17: Sensible Radikulopathie nach betroffener Region, Göttingen; n=57 | 38 |
| Abbildung 18: Sensible Radikulopathie nach betroffener Region, Mainz und Göttingen; n=87 | 38 |
| Abbildung 19: Motorische Radikulopathie nach betroffener Region, Mainz; n=11..... | 39 |
| Abbildung 20: Motorische Radikulopathie nach betroffener Region, Göttingen; n=13 | 40 |
| Abbildung 21: Motorische Radikulopathie nach betroffener Region, Mainz und Göttingen; n=24 | 40 |
| Abbildung 22: Art und Häufigkeit der ZNS-Symptome, Mainz; n=10..... | 41 |
| Abbildung 23: Art und Häufigkeit der ZNS-Symptome, Göttingen; n=26..... | 42 |
| Abbildung 24: Art und Häufigkeit der ZNS-Symptome, Mainz und Göttingen; n=36..... | 43 |
| Abbildung 25: Lokalisation der ZNS-Symptome, Mainz und Göttingen; n=36..... | 44 |
| Abbildung 26: Leukozyten/ μ l im Liquor, logarithmische Darstellung, Mainz; n=46..... | 45 |
| Abbildung 27: Leukozyten/ μ l im Liquor, logarithmische Darstellung, Mainz und Göttingen; n=177.. | 46 |
| Abbildung 28: Glukosegehalt im Liquor, Mainz; n=44..... | 46 |
| Abbildung 29: Borrelienspezifischer Antikörperindex für IgG, Mainz; n=46..... | 47 |
| Abbildung 30: Borrelienspezifischer Antikörperindex für IgM, Mainz; n=45 | 48 |
| Abbildung 31: Borrelienspezifischer Antikörperindex für IgG, Göttingen; n=132 | 49 |
| Abbildung 32: Borrelienspezifischer Antikörperindex für IgM, Göttingen; n=96 | 49 |
| Abbildung 33: Borrelienserologie IgG (ELISA und Immunoblots im Serum), Mainz; n=46 | 50 |
| Abbildung 34: Borrelienserologie IgM (ELISA und Immunoblots im Serum), Mainz; n=46 | 51 |

| | |
|---|----|
| Abbildung 35: Borrelienserologie IgG und IgM (ELISA und Immunoblots im Serum), Mainz; n=46. | 51 |
| Abbildung 36: Borrelienserologie IgG (ELISA und Immunoblots im Serum), Göttingen; n=132..... | 52 |
| Abbildung 37: Borrelienserologie IgM (ELISA und Immunoblots im Serum), Göttingen; n=132..... | 53 |
| Abbildung 38: Borrelienserologie IgG und IgM (ELISA und Immunoblots im Serum), Göttingen; n=132 | 53 |
| Abbildung 39: Gesamteiweiß i. Liquor in mg/l, logarithmische Darstellung, Mainz; n=46 | 55 |
| Abbildung 40: Liquor/Serum-Albuminquotient und intrathekale Ig-Synthese, Mainz, n=43..... | 56 |
| Abbildung 41: Leukozyten/ μ l im Liquor bei Erstvorstellung (EV) und bei VLPs, Mainz, logarithmische Darstellung, roter horizontaler Balken markiert den Referenzbereich; n=20 | 57 |
| Abbildung 42: Leukozyten/ μ l bei Erstvorstellung (EV) und bei VLPs, Göttingen, logarithmische Darstellung, roter horizontaler Balken markiert den Referenzbereich; n=35 | 58 |
| Abbildung 43: IgG AKI bei VLP, Mainz; n=20..... | 59 |
| Abbildung 44: IgM AKI bei VLP, Mainz; n=20..... | 59 |
| Abbildung 45: IgG AKI bei VLP, Göttingen; n=35 | 59 |
| Abbildung 46: IgM AKI bei VLP, Göttingen; n=35 | 60 |
| Abbildung 47: IgG AKI bei VLP, Mainz und Göttingen; n=55 | 60 |
| Abbildung 48: IgM AKI bei VLP, Mainz und Göttingen; n=55 | 60 |
| Abbildung 49: QAlb bei VLPs, Mainz; n=20 | 61 |
| Abbildung 50: QAlb bei VLPs, Göttingen; n=35 | 61 |
| Abbildung 51: Lokalisation der Bildgebenden Verfahren, Mainz; n=35 (Zweifachnennung in 10 Fällen) | 62 |
| Abbildung 52: Befunde der Bildgebenden Verfahren, Mainz; n=35..... | 62 |
| Abbildung 53: Verwendete Antibiotika nach Häufigkeit, Mainz und Göttingen; n=178..... | 63 |
| Abbildung 54: Scores bei Erstvorstellung (EV) und nach 3 Monaten, Mainz und Göttingen; n=59..... | 64 |
| Abbildung 55: Score bei Erstvorstellung nach Altersgruppen, Mainz und Göttingen; n=178..... | 65 |
| Abbildung 56: Scorewerte im zeitlichen Verlauf, Mainz und Göttingen; n=74 | 66 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Definitionen für den Schweregrad einzelner subjektiver (Unwohlsein – Parästhesien) sowie objektiver Symptome (alle weiteren) für den klinischen Score zur Bewertung des Schweregrads bei NB nach Mygland, Ljøstad et al. | 25 |
|--|----|

1 Einleitung

1.1 Problemstellung

Die Borreliose ist eine durch Borrelien verursachte Multisystemerkrankung. Ist das Nervensystem von einer Dissemination der Infektion betroffen, bezeichnet man dies als Neuroborreliose (NB). Die zum Zeitpunkt der Erstellung der vorliegenden Arbeit gültige AWMF-Leitlinie zur NB¹ weist wiederholt auf den weiteren Forschungsbedarf zu diesem Krankheitsbild hin (bspw. Rauer S., 2018, S. 7; S. 31). Dies betrifft u.a. die Bereiche Epidemiologie, Klinische Symptomatik und Outcome nach Behandlung bzw. Persistenz von Beschwerden. So weisen die bislang erhobenen Daten zur Inzidenz der NB in Deutschland eine hohe Schwankung auf, die keine sichere Aussage über die tatsächliche Inzidenz der NB in Deutschland ermöglichen. Insbesondere seltenere klinische Manifestationsformen einer NB stellen eine besondere Herausforderung dar. Daraus folgt die Notwendigkeit einer weiteren systematischen und detaillierten Datenerfassung der klinischen Symptome bei NB sowie der damit einhergehenden diagnostischen Parameter. Nur wenn auch seltenere klinische Symptome einer NB konsequent erfasst und die erhobenen Laborparameter aus Liquor und Serum korrekt interpretiert werden, können künftig zuverlässigere Daten zur Inzidenz ermittelt werden. Für PatientInnen² mit atypischen Beschwerden hat das zur Konsequenz, dass eine NB entweder diagnostiziert und behandelt oder ausgeschlossen werden kann, um nach weiteren Differentialdiagnosen zu suchen.

Bei der Betrachtung der in der AWMF-Leitlinie zitierten Studien werden Mängel deutlich. So handelt es sich beispielsweise bei der Arbeit von Hansen und Lebech mit dem Titel „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“ (Hansen and Lebech, 1992) um eine Studie aus Dänemark mit Daten, die vor mehr als 30 Jahren erhoben wurden. Sie berücksichtigt also weder die seither weiterentwickelte Labordiagnostik noch die aktuelle Verbreitung der Borrelien in Deutschland und erlaubt somit nur eingeschränkte Rückschlüsse auf die heutige Situation in Deutschland.

Für die ebenfalls in der Leitlinie zitierte Arbeit von Oschmann et al. wurden zwar Studiendaten an in Deutschland lebenden PatientInnen erhoben, jedoch handelte es sich nur in 59% aller Fälle um eine gesicherte NB nach den heute gültigen Kriterien. Die in dieser Studie angewandten diagnostischen Verfahren (bspw. Immunofluorescence-Tests (IFA) und Immunoblots als Suchtest) entsprechen teilweise nicht mehr den aktuellen Empfehlungen. Die Tatsache, dass die AWMF-Leitlinie für NB auf derartige Studien zurückgreifen muss, verdeutlicht die Notwendigkeit aktueller Studien von in Deutschland lebenden PatientInnen zum klinischen Verlauf und zu erhobenen Laborparametern bei NB.

¹ Die 2024 veröffentlichte Aktualisierung der Leitlinie konnte in der hier vorliegenden Dissertation nicht berücksichtigt werden, da sich die Arbeit bereits im abschließenden Revisionsprozess befand. Alle Verweise auf die AWMF-Leitlinie Neuroborreliose beziehen sich auf die vorherige Version von 2018.

² Hinweis zur gendergerechten Sprache: Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

In der Literatur werden überwiegend Fälle des frühen disseminierten Stadiums dargestellt, während Beschreibungen des späten disseminierten Stadiums seltener sind (Huppertz H.I., 1999).

Vom späten Stadium der NB abzugrenzen sind chronische Beschwerden, bei denen ein Zusammenhang mit einer NB vermutet wird, wobei die Entität des Krankheitsbildes „Chronische NB“ von den Autoren der AWMF-Leitlinie sowie den herausgebenden Fachgesellschaften bezweifelt, jedoch von Organisationen wie der Deutschen Borreliose Gesellschaft (DBG) oder dem „OnLyme“ Aktionsbündnis gegen zeckenübertragene Infektionen Deutschlands weiterhin postuliert wird.

Das Post-Treatment Lyme Disease Syndrome (PTLDS) wird in der AWMF-Leitlinie beschrieben, jedoch wird zugleich auf die bislang fehlende allgemeine wissenschaftliche Anerkennung verwiesen. Problematisch hierbei ist, dass die unter dem PTLDS zusammengefassten Symptome unspezifisch sind, sich auch in der Allgemeinbevölkerung häufig finden und ein kausaler Zusammenhang zur NB schwierig zu belegen ist.

Die Frage nach der Entität einer „Chronischen NB“ im Sinne einer chronischen, durch Borrelien dauerhaft verursachten Infektion des Nervensystems stellt eine wesentliche Herausforderung in der öffentlichen Diskussion um die NB dar. Die Tragweite der beschriebenen Problematik wird auch darin deutlich, dass der AWMF-S3-Leitlinie Neuroborreliose nicht alle beteiligten Gruppierungen zugestimmt haben. So haben die DBG, das Bündnis „OnLyme“, der Borreliose und FSME Bund Deutschland (BFBD) sowie der Bundesverband Zeckenkrankheiten Deutschland e.V. nicht zugestimmt. Demgegenüber stehen 19 Organisationen, die der Leitlinie zugestimmt haben, darunter das RKI und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie.

Auf der Internetseite der DBG findet sich eine eigene sogenannte ‚Leitlinie‘ zur Lyme-Borreliose aus dem Jahr 2010, in der vielfältige Symptome einer chronischen Lyme-Borreliose aufgelistet werden. Die Lyme-Borreliose wird als Multiorgan-Infektion beschrieben, die Symptome werden mit unspezifischen Bezeichnungen wie „Magen-Darm-Beschwerden“ oder „Neurologische Symptome (u.a. Polyneuropathie)“ versehen. Bezüglich der Diagnostik und der Therapie werden dort Verfahren empfohlen, von denen in der AWMF-Leitlinie aufgrund fehlender Evidenz abgeraten wird (bspw. der Einsatz von Immunoblots als Suchtest, von Lymphozyten-Transformationstests (LIT) oder eine Verlängerung der Therapiezyklen auf bis zu mehrere Monate oder die mehrfache Wiederholung der antibiotischen Therapie) (Deutsche Borreliose-Gesellschaft e.V., 2010). Ein weiterer wesentlicher Unterschied in der Herangehensweise an chronische (neurologische) Beschwerden zeigt sich darin, dass in der AWMF-Leitlinie eine Liquordiagnostik gefordert wird, wobei eine NB bei fehlendem entzündlichem Liquorsyndrom als ausgeschlossen angesehen wird und somit neurologische Beschwerden nicht auf eine Borreliose zurückgeführt werden (Rauer S., 2018, S.28).

Dementgegen steht die Darstellung einer chronischen Borreliose als Multisystemerkrankung mit neurologischen Symptomen, wie sie sich in der Leitlinie der DBG findet, bei der jedoch Liquorveränderungen im Sinne einer Liquorpleozytose oder einer nachweisbaren intrathekalen Antikörperproduktion nicht zwingend vorliegen müssen (Deutsche Borreliose-Gesellschaft e.V., 2010, S.7).

Das gemeinnützige Aktionsbündnis „OnLyme“ behauptet, das diffuse Krankheitsbild der Borreliose verursache viele Fehldiagnosen, es fehle an zuverlässiger, standardisierter Diagnostik und Therapie sowie

an spezialisierten Ärzten, die Infektion werde vernachlässigt und bagatellisiert. Das Bündnis wolle durch Aktionen und Kampagnen auf die gesundheitspolitischen Missstände aufmerksam machen und Betroffenen eine Stimme geben (Bund Deutscher Forstleute Nordrhein-Westfalen), (OnLyme-Aktion.org, 2017).

In den ausgewählten vorangehenden Erläuterungen wird das Spektrum an Konfliktpunkten rund um die (chronische) Borreliose deutlich: Die Angst vermeintlich Betroffener, an einer chronischen Borreliose erkrankt zu sein, die für chronische Beschwerden verantwortlich sein soll; das Gefühl dieser Personen, von MedizinerInnen und etablierten Fachgesellschaften nicht ernst genommen zu werden; das Berufen auf nicht anerkannte diagnostische Testverfahren; damit einhergehend eine abweichende Datengrundlage zur Borreliose und daraus abgeleitete, ebenfalls abweichende Therapieempfehlungen.

1.2 Ziel dieser Arbeit

Die Betrachtung bisher erhobener Daten zu Symptomen, diagnostischen Befunden und klinischem Verlauf offenbart Defizite derselben sowohl in Bezug auf die Qualität als auch auf die Quantität.

In der vorliegenden Dissertation werden ausschließlich Daten von PatientInnen mit gesicherter NB dargestellt. Die hierfür erfolgte detaillierte Erhebung klinischer und labordiagnostischer Parameter an der Universitätsmedizin Mainz ist Teil der Datenerhebung im Rahmen des Klinischen Netzwerks Neuroborreliose, bei welcher multizentrisch retro- und prospektive Patientendaten gesammelt werden (Spreer et al., 2016), (Klinisches Netzwerk Neuroborreliose, 2020). Diese Studie hat zum Ziel, das Spektrum klinisch definierter Erkrankungsfälle einer wahrscheinlichen oder gesicherten Neuroborreliose aufzuzeigen und hierdurch auch weniger typische Befundkonstellationen zu erfassen.

Die vorangestellte Beschreibung des Konflikts um chronische Beschwerden im Zusammenhang mit Borreliose verdeutlicht zudem die Notwendigkeit, aussagekräftige Daten zum Langzeitverlauf der NB zu erheben. Diese können die Diskussion um akute und chronische Beschwerden bei Borreliose für die Gruppe der NB-PatientInnen mit akuten und residuellen Symptomen bereichern und zu einer Versachlichung der oft emotional geführten Debatte beitragen. Weiterhin sollen die Erhebungen dabei helfen, diagnostische Lücken zu schließen, evidenzbasierte Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie auszubauen und unnötige Diagnostik und Therapie zu vermeiden.

Ziel dieser Arbeit ist es,

- 1.) klinische Manifestationen und Krankheitsverläufe sowie die dazugehörigen diagnostischen Befunde von PatientInnen der Universitätsklinik Mainz und im Vergleich der Universitätsklinik Göttingen gemäß der aktuellen, Leitlinien-gerechten Kriterien für eine gesicherte Neuroborreliose darzustellen und
- 2.) die Möglichkeit einer Objektivierung und Veranschaulichung der Krankheitsschwere im zeitlichen Verlauf in Form eines klinischen Scores zu untersuchen.

1.3 Borreliose und Neuroborreliose

1.3.1 Erreger und Übertragung

Die Borreliose wird durch Bakterien verursacht, die als *Borrelia burgdorferi sensu lato*-Komplex (Bbsl) zusammengefasst werden. Dieser Komplex besteht aus bislang mehr als 20 identifizierten Spezies, von denen wiederum bislang sechs als humanpathogen eingestuft werden: *B. burgdorferi sensu stricto* (Bbss), *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. spielmanii* und *B. bavariensis* (Fingerle and al, 2017) sowie *B. mayonii* (Hunfeld, 2020, S.487). Nur die genannten Spezies konnten bislang aus Material von an Borreliose Erkrankten als Erreger isoliert werden. Während bisher Bbss als einzige humanpathogene Spezies in Nordamerika galt (Neumeister, 2009) und alle übrigen bislang identifizierten humanpathogenen Spezies bei Betroffenen in Europa nachgewiesen wurden, ist zuletzt zusätzlich *B. mayonii* in den USA als humanpathogen identifiziert worden (Pritt et al., 2016).

Neben den Borrelien-Spezies des Bbsl-Komplexes, welche die Borreliose hervorrufen, existieren weitere Borrelien-Spezies, die wiederum zur Gruppe der Rückfallfieber-Borrelien zusammengefasst werden. Beim Rückfallfieber handelt es sich um eine eigene Krankheitsentität, die sich von der Borreliose unterscheidet und die aus diesem Grund nicht Gegenstand dieser Arbeit ist.

Die Gattung *Borrelia* gehört wie *Treponema pallidum*, dem Erreger der Syphilis, zur Familie der Spirochaetaceae und zur Ordnung der Spirochaetales, zu der ebenso die pathogene Gattung der *Leptospira* gehört (vgl. Neumeister, 2009, S.583). Aus den genannten Zusammenhängen in der Systematik der Bakteriologie erklären sich mögliche Kreuzreaktionen in der Serologie bei betroffenen PatientInnen.

Vektoren der Borrelien des Bbsl-Komplexes sind Schildzecken („Ixodes“). Bei einem Stich können die übertragenden Zecken über den Speichel den Wirt infizieren, wobei das Risiko der Infektion mit der Dauer der Blutmahlzeit steigt. Hieraus leitet sich die Empfehlung ab, Zecken am Körper möglichst schnell zu entfernen (Rauer S., 2018, S. 9).

Benannt sind die Borrelien nach dem französischen Bakteriologen Amédée Borrel (1867-1936), ein ihm verbundener niederländischer Parasitologe benannte Borrel zu Ehren im Jahre 1907 bei der Einteilung der Bakterien eine eigene Gattung nach ihm, ohne diese jedoch mit einem Krankheitsbild in Verbindung zu bringen (Schuchart, 2020). Als Erreger der heute bekannten Borreliose wurden diese Bakterien erst sehr viel später identifiziert. Im Jahr 1974 fiel in der US-amerikanischen Ortschaft Lyme eine Häufung von Arthritiden bei Kindern auf, die bei genauerer Untersuchung unter anderem eine saisonale Häufung und Zeckenstiche in der Anamnese aufwiesen. 1982 gelang dem aus der Schweiz stammenden US-Amerikaner Willy Burgdorfer der Nachweis von Borrelien in Schildzecken und später auch aus Gewebeproben betroffener PatientInnen. Das hervorgerufene Krankheitsbild wurde nach der Ortschaft und den verursachenden Bakterien „Lyme-Borreliose“ genannt (Hunfeld, 2020, S. 487). Dieser Begriff wird in der Literatur bis heute verwendet und bezieht sich auf alle Manifestationsformen der Borreliose, die durch Borrelien des Bbsl-Komplexes verursacht werden; teilweise bezieht sich der Begriff „Lyme-Borreliose“ zwar auf die nordamerikanische Form in Abgrenzung zur europäischen Borreliose, diese Unterscheidung wird jedoch nicht einheitlich angewendet. Häufig wird aber auch mit gleicher Bedeutung einfach der Begriff „Borreliose“

verwendet, der das gleiche Krankheitsbild beschreibt. Das Rückfallfieber als eigenes Krankheitsbild, das ebenfalls durch Borrelien hervorgerufen wird (s.o.), ist davon abzugrenzen.

1.3.2 Klinische Stadien der Borreliose und Neuroborreliose

Je nach zeitlicher Latenz zwischen der Infektion mit Borrelien und dem Auftreten klinischer Symptome sowie dem Ausmaß der Symptome werden ein frühes lokalisiertes Stadium, ein frühes generalisiertes Stadium und ein spätes Stadium der Borreliose beschrieben. Diese Stadien verlaufen jedoch nicht strikt in dieser Reihenfolge, einzelne Stadien können übersprungen werden bzw. asymptomatisch verlaufen (Fingerle and al, 2017, S.10).

Frühes lokalisiertes Stadium (vgl.Deutsche Gesellschaft für Dermatologie, 2016, S. 10 ff.)

Hierzu zählen das Erythema migrans (EM) sowie das Borrelien-Lymphozytom. Begleitend zu diesen kutanen Manifestationen können immer Allgemeinsymptome wie Fieber, Myalgien, Kopfschmerzen und selten auch Meningismus auftreten.

Das EM tritt typischerweise 3-30 Tage nach dem Zeckenstich in der Umgebung des Stichs auf. Es breitet sich zentrifugal aus, charakteristisch ist die randbetonte Rötung. Als Richtwert für die Größe des Erythems wird ein Mindestdurchmesser von 5cm angegeben. Es ist nicht erhaben; im Zentrum ist typischerweise die Einstichstelle erkennbar. In der Leitlinie für Kutane Lyme Borreliose wird darauf hingewiesen, dass neben der typischen Manifestation des EM auch variable, atypische Verläufe vorkommen (bspw. nicht migrierend, nicht randbetont, hämorrhagisch u.a.), die eine einfache „Blickdiagnose“ erschweren. Daher besteht die Empfehlung, Patienten mit unklaren Erythemen dermatologisch vorzustellen. Das EM klingt meist eigenständig ab, jedoch existieren auch chronische Verläufe, ab einer Dauer von > 4 Wochen wird dies bezeichnet als Erythema chronicum migrans.

Beim Borrelien-Lymphozytom handelt es sich um ein Pseudolymphom, das häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen vorkommt und vorwiegend am Ohrläppchen, an den Mamillen oder im Anogenital-Bereich auftritt. In der histologischen Untersuchung kann die Abgrenzung zu Lymphomen unter Umständen schwierig sein.

Frühes disseminiertes Stadium (vgl.Rauer S., 2018, S.13 f., Fingerle and al, 2017, S.11 f.)

Die Dissemination der Borrelien erfolgt hämatogen. Die Haut, das Myokard, das Nervensystem, sowie Gelenke zählen zu den potenziell betroffenen Strukturen.

An der Haut können sich Multiple erythema migrantia (MEM) zeigen. Am Myokard äußert sich die Lyme-Karditis in Form von Herzrhythmusstörungen mit AV-Blockierungen wechselnden Grades. Die Lyme-Arthritis ist eine Mono- oder Oligoarthritis der großen Gelenke, die meist in Episoden, nur selten auch progredient verläuft.

In Europa ist die häufigste Form des frühen disseminierten Stadiums die Neuroborreliose (NB). Diese manifestiert sich klinisch klassischerweise in Form einer Meningoradikulitis. Symptome können – jeweils

separat oder in Kombination auftretend – das radikuläre Schmerzsyndrom, Paresen von Hirnnerven (HN), Meningitis sowie Extremitäten-oder Bauchwandparesen sein.

Spätes Stadium (vgl. Rauer S., 2018, S. 13 f)

Auch das späte Stadium kann die Haut, die Gelenke sowie das Nervensystem betreffen. Symptome entwickeln sich über Monate bis Jahre.

An der Haut erfolgt die Manifestation in Form der Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA), die wiederum in ein frühes, infiltratives Stadium und ein späteres, atrophes Stadium unterteilt wird. Die ACA ist häufig assoziiert mit einer axonalen, asymmetrischen Polyneuropathie (PNP).

Die späte Form der Neuroborreliose gilt als selten. Sie kann sich äußern durch eine chronisch-progrediente Myelitis (mit spastisch-ataktischer Gangstörung, Blasenstörung, Para-oder Tetraparesen, Hirnnerven-Ausfällen), Enzephalitis bzw. Enzephalomyelitis (z.T. mit hirnorganischen Psychosyndromen bzw. psychiatrischen Krankheitsbildern). Weiterhin existieren Berichte über borrelieninduzierte Vaskulitiden mit daraus resultierenden Folgen (bspw. Schlaganfälle mit entsprechender neurologischer Symptomatik).

Post-Treatment Lyme Disease Syndrome (PTLDS) und „Chronische“ NB

Die Neuroborreliose wird beispielsweise in Internetforen, durch Laienverbände oder in Massenmedien häufig mit unspezifischen chronischen körperlichen Beschwerden in Verbindung gebracht (Preuk, 2021, Deutsche Borreliose-Gesellschaft e.V., 2010). Der Begriff „Chronische NB“ ist nicht eindeutig definiert und so wird er nicht einheitlich für verschiedene Bedeutungen verwendet. Das späte Stadium der NB mit Myelitis, Enzephalitis und/oder Vaskulitis ist nicht mit dem Begriff der „chronischen NB“ gleichzusetzen. An dieser Stelle sei erneut darauf verwiesen, dass die Entität einer „chronischen NB“ im Sinne einer persistierenden latenten Infektion durch Borrelien von etablierten Institutionen und Fachgesellschaften wie RKI oder DGN abgelehnt wird, während Organisationen wie die DBG diese weiter postulieren.

1.3.3 Diagnostik

Prinzip der Stufendiagnostik

Zum Nachweis einer Borrelieninfektion hat sich eine Stufendiagnostik etabliert, die in dieser Form auch in der AWMF-S3-Leitlinie Neuroborreliose empfohlen wird (Rauer S., 2018). Beim frühen, lokalisierten Stadium der Borreliose in Form eines Erythema migrans ist in der Regel keine weiterführende Diagnostik erforderlich, da es sich um eine Blickdiagnose handelt und zudem das Problem besteht, dass die Serologie in diesem frühen Stadium häufig noch negativ ist (Fingerle and al, 2017, S. 49). Es wird daher empfohlen, eine Borrelien-Serologie nur bei bestehendem klinischem Verdacht (basierend auf Anamnese und klinisch-neurologischer Untersuchung) auf eine disseminierte Form der Borreliose, wie bspw. einer Neuroborreliose, durchzuführen.

Folgende Stufen der Diagnostik sind bei Verdacht auf eine Neuroborreliose notwendig (vgl. Fingerle and al, 2017):

- 1.) Indirekter Erregernachweis durch Antikörpersuchtests (ELISA) in einem Liquor-Serum-Paar vom gleichen Tag; Liquorstatus, Reiber-Schema
- 2.) Indirekter Erregernachweis durch Bestätigungstest (Immunoblot) aus eben diesem Probenpaar (nur im Falle eines positiven Suchtests)

Gelingt der indirekte Erregernachweis nicht, kann in solchen unklaren Fällen auch eine Verlaufskontrolle von 1.) und 2.) erfolgen.

Ein direkter Erregernachweis durch Borrelienkultur oder Borrelien-PCR ist kein regulärer Bestandteil der Diagnostik und ist nur in Forschungslaboratorien und seltenen Einzelfällen sinnvoll. Ein positiver direkter Erregernachweis kann eine gesicherte NB alternativ zu borrelienspezifischen Antikörperindices beweisen, wenn diese nicht positiv sind. Nur ein positiver Befund hat eine Aussagekraft, ein negatives PCR-Ergebnis schließt eine Neuroborreliose nicht aus.

Im Folgenden sollen die in der Stufendiagnostik der Neuroborreliose relevanten diagnostischen Verfahren erläutert werden. Diagnostische Verfahren für andere Formen der Borreliose werden nur beispielhaft erwähnt.

Indirekte Erregernachweise

Zum Nachweis von gegen Borrelien gerichteten Antikörpern existieren diverse Testverfahren unterschiedlicher Anbieter, die sich in der Zusammensetzung der verwendeten Antigene sowie in der Beschaffung derselben unterscheiden. Es können Antigene unterschiedlicher Borrelien-Stämme verwendet werden, die Art der Präparation kann variieren und je nach verwendeter Technik bestehen die Testantigene aus sämtlichen Antigen-Strukturen einer einzelnen Spezies oder aus gezielt ausgewählten, miteinander kombinierten Antigen-Strukturen.

Grundsätzlich lassen sich die Testverfahren in 3 Generationen einteilen (vgl. Fingerle and al, 2017, S.27): Während Tests der 1. Generation das gesamte Antigenspektrum der Borrelien abdecken und somit sehr anfällig sind für falsch-positive Befunde durch Kreuzreaktionen, arbeiten Tests der zweiten Generation mit aufgereinigten oder angereicherten Antigenen. Weiterhin enthalten einige Tests der 2. Generation Absorptionsmedien für *T. phagedenis*, was störende Kreuzreaktionen mit Treponemen verhindern soll. Tests der 3. Generation wiederum enthalten rekombinant hergestellte Antigene. Hierbei können gezielt Antigene ausgewählt werden, die einerseits immundominant sind und andererseits wenige Kreuzreaktionen hervorrufen. Durch die dargestellten Veränderungen über die verschiedenen Generationen hinweg konnten Sensitivität und Spezifität der Antikörpertests deutlich verbessert werden. Ein viel beachtetes Beispiel ist die Verwendung des Antigens VlsE. Dieses Protein wird nur in vivo exprimiert, sodass es bei klassischen Antigenaufbereitungen nicht enthalten ist. Erst durch die rekombinante Produktion der Antigene konnten Antikörper gegen das VlsE-Antigen nachgewiesen werden, was zu einer deutlich früheren Detektion von IgG gegen Borrelien führte. Hinzu kommt, dass bei der rekombinanten Herstellung der Testantigene homologe

Proteine, bspw. homologe VlsE verschiedener Borrelienspezies, kombiniert werden, was ebenfalls die Sensitivität erhöht bei gleichzeitig guter Spezifität.

Untersuchungen haben gezeigt, dass sich die Ergebnisse bei Verwendung unterschiedlicher Borrelienspezies nicht wesentlich voneinander unterscheiden, sodass die Verwendung einer einzelnen Genospezies für den Suchtest als ausreichend angesehen wird (Fingerle and al, 2017).

ELISA als Suchtest

ELISA steht für „Enzyme-linked immunosorbent Assay“ und ist ein weit verbreitetes Testverfahren, das für viele Fragestellungen eingesetzt wird. Antikörper in einem Probeserum können sichtbar gemacht werden, indem sie an entsprechende Antigene auf einer Platte binden und anschließend selbst mit einem Antikörper markiert werden, der durch eine enzymatische Reaktion einen Farbumschlag erzeugt. Zwischen- und nachher wird die Platte zu verschiedenen Zeitpunkten von nicht-bindenden, überschüssigen Antikörpern befreit. (Ziesing et al., 2020, S.186 ff.)

Immunoblots und Line-Blots als Bestätigungstests

Bei Immunoblots werden einzelne Antigen-Strukturen auf Trägermaterial fixiert und daran bindende Antikörper sichtbar gemacht. Die herkömmliche Form der Antigen-Fixierung erfolgt nach elektrophoretischer Auftrennung der einzelnen Proteine (Ziesing et al., 2020, S.188). Bei diesem Verfahren kann die Auswertung durch dicht beieinander liegende Proteine ähnlicher Größe erschwert sein. Eine Weiterentwicklung ist daher der Line-Blot. Hierbei werden die Antigen-Strukturen nicht durch Elektrophorese aufgetrennt und anschließend fixiert, sondern durch industrielle Druckverfahren direkt auf die Teststreifen aufgetragen. Dies erlaubt auch Antigen-Strukturen von ähnlicher oder gleicher Größe und Gewicht, die in der Elektrophorese nebeneinander liegen, getrennt voneinander zu bestimmen. Zudem können nicht relevante Strukturen, die zu störenden unspezifischen Reaktionen führen würden, ausgespart werden (Fingerle and al, 2017, S. 32).

Jede Bande entspricht einem nachzuweisenden Antigen. Für die Blots der Borrelien-Diagnostik existieren mehrere relevante Banden. Einige dieser Banden können in früheren Stadien einer Infektion nachgewiesen werden als andere, sodass anhand des Bandenmusters teilweise zwischen frischen und bereits länger zurückliegenden Infektionen unterschieden werden kann. Zudem existieren Banden, die anfälliger für Kreuzreaktionen sind als andere.

Die Auswertung eines Blots erfolgt visuell, wobei das Muster der Banden und teilweise sogar die Intensität einer nachgewiesenen Bande entscheidend sind. Ob ein Banden-Muster als positiv, negativ oder fraglich zu interpretieren ist, lässt sich nicht pauschal festlegen. Die Interpretationsregeln hängen unter anderem davon ab, welcher Borrelien-Stamm zur Testentwicklung verwendet wurde und ob es sich um ein Ganzzell-Lysat oder um rekombinant-hergestellte Antigene handelt. Für jeden Test ergibt sich somit die entsprechende Sensitivität und Spezifität (Fingerle and al, 2017, S. 31).

Eine ausführliche Auflistung relevanter, immundominanter Proteine von Bbsl findet sich bei Fingerle et al (vgl.Fingerle and al, 2017, S. 26). Grundsätzlich ist zu betonen, dass bei der Borreliose die von anderen

Infektionskrankheiten gewohnten Regeln nicht immer zutreffen: in frühen Stadien kann der Nachweis von IgM unter Umständen fehlen, während IgG bereits nachweisbar sind, gleichzeitig können IgM auch nach behandelter Infektion persistieren. Die Betrachtung der nachweisbaren Banden ist daher ein Baustein in der Einordnung der serologischen Befunde (vgl. Fingerle and al, 2017, S. 24 ff.).

Direkte Erregernachweise

Der direkte Nachweis von Borrelien kann durch verschiedene Methoden erfolgen, auf die nachfolgend eingegangen wird. Da die Möglichkeiten des direkten Erregernachweises jedoch wenig sensitiv sind und teilweise sogar falsch-positive Ergebnisse vorkommen können, ist der direkte Erregernachweis dem Stufenschema entsprechend kein geeigneter Suchtest, sondern bleibt besonderen Fragestellungen vorbehalten.

Dunkelfeldmikroskopie und kulturelle Anzucht

So ist in Patientenproben die Keimdichte für einen mikroskopischen Nachweis (vorzugsweise mittels Dunkelfeldmikroskopie) zu gering (Fingerle and al, 2017, S.17). Die kulturelle Anzucht von Borrelien erfordert spezielle Nährböden und ist aufgrund der langen Generationszeit von *B. burgdorferi* zeitaufwändig. Grundsätzlich ist sie aus flüssigen und festen Medien möglich, jedoch gelingt die Anzucht häufig nicht. Die Sensitivität beträgt zwischen 50 und 70 % aus Hautbiopsaten und nur 10-30 % aus Liquor (Fingerle and al, 2017, S.18).

PCR

Die Polymerase-Chain-Reaction (PCR) ist ein Verfahren zum gezielten Nachweis von spezifischer Nukleinsäure. Können hinzugegebene Primer an die Primerregion des nachzuweisenden Genabschnitts binden, gelingt in den nachfolgenden Amplifikationsschritten die Vervielfältigung des gesuchten Genabschnitts (Brandis-Heep A., 2020, S.203 ff.).

Fingerle et al. weisen darauf hin, dass die verschiedenen Methoden der Borrelien-PCR nicht ohne Weiteres vergleichbar sind, da beispielsweise unterschiedliche Zielgene oder Primer-Sequenzen verwendet werden. Vergleichsstudien zu diesem Thema fehlten, sodass bisher keine Empfehlungen für den Nukleinsäure-Nachweis von Borrelien möglich seien (Fingerle and al, 2017, S.23).

Die Sensitivität der Borrelien-PCR ist unter anderem abhängig vom verwendeten Probenmaterial und vom Zeitpunkt, sie beträgt Untersuchungen zufolge bis zu 70% bei Hautbiopsaten und etwa 10-30% im Liquor, wobei in Liquorproben von PatientInnen mit Neuroborreliose im sehr frühen Stadium (weniger als 2 Wochen) etwas höhere Nachweisraten erzielt werden konnten als bei denjenigen, die über 2 Wochen infiziert waren (Lebech et al., 2000).

Daraus folgt, dass auch die PCR als Suchtest ungeeignet ist und ein negatives PCR-Ergebnis eine Borreliose keinesfalls ausschließt. Je nach verwendeter Technik besteht zudem die Gefahr falsch-positiver Ergebnisse.

Liquordiagnostik allgemein

Zur Diagnosesicherung einer wahrscheinlichen oder gesicherten Neuroborreliose wird eine Liquor-Untersuchung gefordert. Bei Neuroborreliose liegen üblicherweise folgende Befunde vor (vgl. Rauer S., 2018, S.16):

- ein entzündliches Liquorsyndrom mit
 - Erhöhung der Zellzahl im Liquor (sog. Liquor-Pleozytose) mit vorwiegend lymphozytärem Zellbild
 - Erhöhung des Gesamteiweiß im Liquor; der Albuminquotient zwischen Liquor und Serum ist erhöht; im Quotientendiagramm nach Reiber und Felgenhauer entspricht dies den Bereichen 2 und 3; für QAlb gelten aufgrund der altersabhängigen Liquorflussgeschwindigkeit ans Patientenalter angepasste Referenzbereiche (Tumani et al., 1995)
 - Intrathekaler Synthese von Immunglobulinen, vorwiegend von IgM, mit Erhöhung der Liquor-Serum Quotienten (jeweils für IgM, IgG und IgA; Bereiche 3 und 4 im Quotientendiagramm nach Reiber und Felgenhauer); alternativ/ergänzend qualitativer Nachweis durch die Bestimmung oligoklonaler Banden
 - Intrathekaler Synthese von erregerspezifischen Immunglobulinen: Nachweis durch erhöhte Werte in der Bestimmung erregerspezifischer Antikörper-Indices (AI). Hierbei muss unterschieden werden, ob eine intrathekale Synthese der betreffenden Immunglobulin-Klasse vorliegt oder nicht: im ersten Fall wird der AI mit einem Grenzwert (Qlim, Limes) berechnet, um falsch-negative Ergebnisse zu vermeiden (Fingerle and al, 2017, S.35)

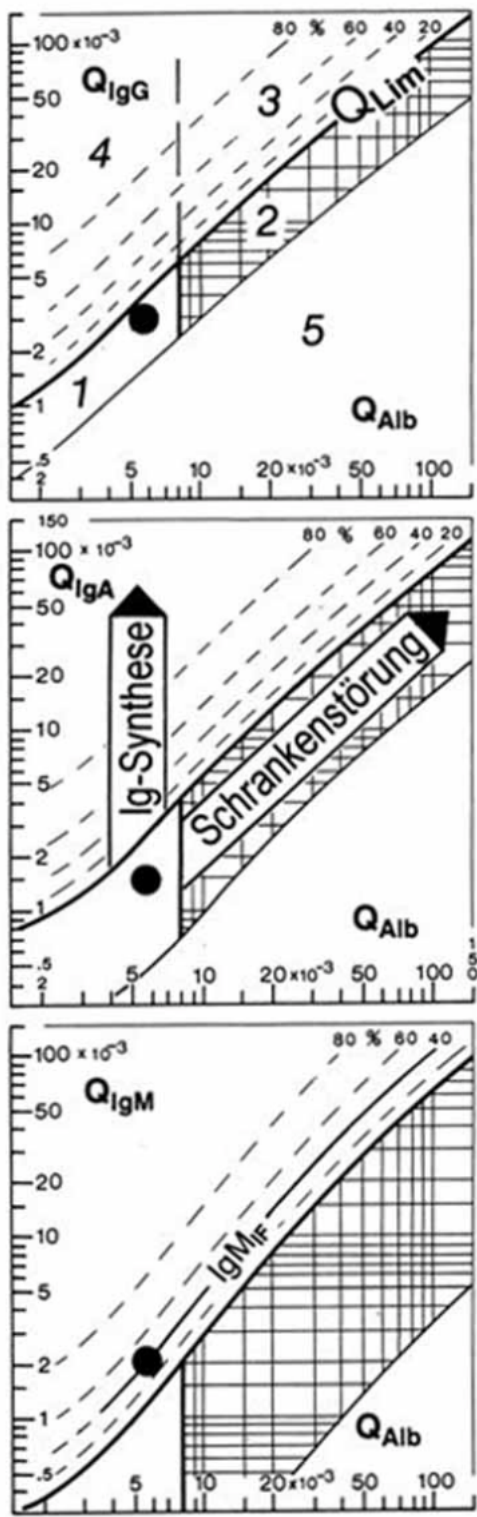


Abbildung 1: Quotientendiagramme nach Reiber und Felgenhauer

CXCL13

CXCL13 ist ein B-Lymphozyten attrahierendes Chemokin, welches mittels ELISA im Liquor bestimmt werden kann. Es finden sich erhöhte Werte bei einer Reihe von neurologischen Erkrankungen. Hohe Werte finden sich bei der akuten (noch nicht antibiotisch anbehandelten) Neuroborreliose, aber auch bei der Neuroleues, Lymphomen oder anderen ZNS-Infektionen (wie bakterielle Meningitis). Da die Bestimmung von CXCL13 noch nicht standardisiert ist

und bisher keine einheitlichen cut-off-Werte definiert wurden, wird sie in der Leitlinie (noch) nicht grundsätzlich empfohlen sondern als möglicherweise hilfreicher Parameter in Einzelfällen beschrieben (Rauer S., 2018).

1.3.4 Diagnosekriterien der Neuroborreliose

Die Wahrscheinlichkeit, ob eine Neuroborreliose vorliegt oder nicht, wird anhand verschiedener Parameter bestimmt. Man unterscheidet die mögliche, die wahrscheinliche und die gesicherte Neuroborreliose. (vgl. Rauer S., 2018S. 25 f.).

Mögliche Neuroborreliose:

- Typisches klinisches Bild
- Borrelienspezifische IgG- und/oder IgM-Antikörper im Serum; die Borrelienserologie kann in sehr frühen Stadien jedoch noch negativ sein
- Liquorbefund nicht vorliegend bzw. keine Liquorpunktion durchgeführt
- Abgrenzung anderer Ursachen

Wahrscheinliche Neuroborreliose: Wie "Mögliche Neuroborreliose", zusätzlich:

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

Gesicherte Neuroborreliose: Wie "wahrscheinliche Neuroborreliose", zusätzlich

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

1.3.5 Therapie und Verlauf

Die antibiotische Therapie einer Neuroborreliose wird empfohlen für den Fall einer wahrscheinlichen und gesicherten NB. Im Falle einer möglichen NB kann die antibiotische Therapie erwogen werden, falls nach gründlicher Differentialdiagnostik keine andere verursachende Erkrankung identifiziert werden konnte. Empfohlene Substanzen sind Ceftriaxon, Cefotaxim, Penicillin G und Doxycyclin. Eine akute NB soll über 14, eine späte NB über 14-21 Tage behandelt werden. Bei der Wahl des Antibiotikums sind für jeden Patienten entsprechende Kontraindikationen zu beachten. Dies gilt insbesondere für Doxycyclin, das für Schwangere sowie für Kinder vor Abschluss der Zahnschmelzbildung kontraindiziert ist. (vgl. Rauer S., 2018, S.42 f.)

2 Literatur

Im Folgenden handelt es sich um eine zusammenfassende Übersicht der Literatur zu NB. Auf die ausführliche Beschreibung und Diskussion einzelner Arbeiten wird an dieser Stelle verzichtet, sie erfolgt im Diskussionsteil dieser Arbeit (s. Kapitel 5).

Erhebungen zur Inzidenz von Borreliose und NB, z.B. aus Umfragen, Melderegistern oder Studien zeigen eine breite Streuung, verlässliche Angaben lassen sich anhand der bisherigen Daten nicht bestimmen (Huppertz H.I., 1999, Kaiser, 2022, Rauer S., 2018, Hansen and Lebech, 1992).

Klassische, häufige Manifestationen der NB umfassen Symptome der Polyradikulitis (mit radikulären Schmerzen, Sensibilitätsstörungen und/oder Paresen) sowie HN-Ausfälle, seltener finden sich Zeichen von Meningitis, Enzephalitis, Myelitis oder Vaskulitis. Zu diesen selteneren Manifestationen finden sich zusätzliche Einzelfallberichte (bspw. Laroche et al., 1999, Rénard et al., 2008).

Darüber hinaus finden sich klinische Studien zu Symptomen und Liquorbefunden bei NB (Schwenkenbecher et al., 2017, Knudtzen et al., 2017, Djukic et al., 2012, Oschmann et al., 1998), wobei wesentliche Unterschiede bzgl. der Studienbedingungen festzustellen sind. Dies betrifft u.a. die Lokalisation der PatientInnen (Deutschland vs. Europäisches vs. Außereuropäisches Ausland), den Zeitpunkt der Erhebung (Studien teilweise älter als 30 oder jünger als 10 Jahre), Einschlusskriterien (ausschließlich gesicherte NB nach aktuellen Kriterien vs. gesicherte und wahrscheinliche NB oder fehlende Unterscheidung derselben; ausschließlich Einschluss von PatientInnen mit bestimmten Symptomen wie bspw. HN-Ausfälle). Für die Liquordiagnostik zeigen die vorhandenen Untersuchungen in der Literatur übereinstimmende Ergebnisse bzgl. einer Pleozytose bei NB (in nahezu allen Fällen), einer Liquorschrankenstörung, dem Nachweis intrathekaler Antikörperproduktion sowie einer Erhöhung der borrelienspezifischen Antikörperindices (jeweils in einer Mehrheit der Fälle, jedoch nicht in allen Fällen). Einige Arbeiten zeigen in einem geringen Anteil der Fälle Seronegativität für Borrelien-IgM und -IgG im Serum (Nordberg et al., 2020, Schwenkenbecher et al., 2017).

Außerdem existieren einige Einzelfallberichte zu selteneren Manifestationsformen der NB oder ungewöhnlichen Verläufen wie beispielsweise die Entwicklung einer Zwerchfellparese bei Meningoradikulitis im Rahmen einer wahrscheinlichen NB, trotz zuvor erfolgter leitliniengerechter antibiotischer Therapie eines Erythema migrans (Bon et al., 2019), die Entwicklung eines Normaldruckhydrozephalus bei NB (Druschky et al., 1999) oder eine bilaterale Optikuseritis mit Erblindung (Bouat et al., 1995). Dies unterstreicht die Relevanz, die NB bei neurologischen Defiziten unklarer Ätiologie differentialdiagnostisch zu berücksichtigen.

Studien zum Langzeitverlauf nach NB (Koch et al., 1995, Kaiser, 2004, Ogrinc et al., 2016) zeigen, dass die Erkrankung im Großteil der Fälle eine günstige Prognose hat und bestehende neurologische Symptome nach erfolgter antibiotischer Therapie meist vollständig rückläufig sind. Gleichzeitig gibt es einen gewissen Anteil an Fällen mit persistierenden, residuellen Symptomen nach therapierter NB. In Einzelfällen konnte bei auch im Verlauf nachweisbarer entzündlicher Aktivität (fortbestehende Pleozytose) eine Besserung

durch einen zweiten antibiotischen Zyklus erreicht werden. Ein längerer Zeitraum zwischen Beginn der Symptome und Therapiebeginn scheint das Risiko für residuelle Symptome zu erhöhen. Die Pleozytose zeigt sich in den vorhandenen Untersuchungen im Verlauf rückläufig und normalisiert, ebenso normalisiert sich der Proteingehalt und die Liquorschrankenfunktion, während die AI für Borrelien in der Regel auch bei ausgeheilten Infektionen erhöht bleiben.

Das PTLDS ist ein bislang nicht einheitlich definiertes Krankheitsbild, zudem sich in der Literatur gegensätzliche Angaben finden: teils wird die Entität des PTLDS in Frage gestellt und vorhandene Symptome anderen Krankheitsentitäten zugeordnet (bspw. Fibromyalgie) (Koedel and Pfister, 2017), andere Autoren vermuten einen Zusammenhang zwischen behandelter NB und reduzierter gesundheitsbezogener Lebensqualität (Eikeland et al., 2011).

Es liegen bereits zahlreiche Untersuchungen zum Definieren eines Cut-offs vor, ab dem ein CXCL13-Wert im Liquor mit ausreichender Sensitivität und Spezifität zur Diagnosestellung einer NB herangezogen werden kann (Waiss et al., 2017, Rupprecht et al., 2018). Eine offizielle Empfehlung steht weiter aus.

Bildgebende Untersuchungen bei NB sind vor allem zum Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen relevant. Pathologische Befunde können sich bspw. bei borrelieninduzierter Vaskulitis und Myelitis finden. Insbesondere bei längerer Krankheitsdauer der NB steigt die Wahrscheinlichkeit pathologischer, mit NB vereinbarer Befunde, häufig bleiben bildgebende Untersuchungen bei NB jedoch ohne pathologischen Befund (Ørbæk et al., 2020, Lindland et al., 2022).

3 Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine deskriptive und explorative Auswertung von retro- und prospektiv erhobenen Patientendaten von PatientInnen mit gesicherter Neuroborreliose. Hierbei fließen Patientendaten aus zwei Studienzentren mit ein. Diese stammen aus der Universitätsmedizin Mainz (retrospektive Daten aus den Jahren 2006-2015, prospektive Daten von 2016-2021) sowie aus der Universitätsklinik Göttingen (ausschließlich retrospektive Daten aus den Jahren 2005-2015). Im Rahmen der hier vorliegenden Dissertation wurden eigenständig ausschließlich die Daten aus Mainz erhoben, die Daten aus Göttingen wurden im Rahmen einer anderen Dissertation erhoben und wurden zu Vergleichszwecken in anonymisierter Form herangezogen.

Zur Erhebung der retrospektiven Daten an der Uniklinik Mainz wurden anhand der ICD-10 Diagnose A69.2 („Lyme-Krankheit“) 64 Patientenakten aus den Jahren 2007-2016 ermittelt und aus dem Archiv angefordert. Ergänzend wurden vorliegende digitale Akten dieser PatientInnen hinzugezogen. Anschließend wurde jede Akte gesichtet und im Hinblick auf die aktuell gültigen diagnostischen Kriterien für eine gesicherte NB selektiert. Bei 32 der 64 vorliegenden Patientenakten waren die Diagnosekriterien einer gesicherten NB erfüllt. Bei den übrigen Fällen handelte es sich entweder um eine wahrscheinliche oder mögliche NB oder um andere gesicherte Diagnosen.

Wesentliche Informationen aus den Patientenakten mit gesicherter NB wurden kopiert und in eigens dafür angelegten Studienordnern abgelegt. Diese Ordner werden in abgeschlossenen Archivschränken verwahrt, die erhobenen Daten wurden vor der Weiterverwendung pseudonymisiert.

Zur Bestimmung borrelienspezifischer Antikörper wurden in Mainz Tests des Herstellers „Mikrogen Diagnostik“ verwendet: „*recomWell* Borrelia IgG und IgM“ (ELISA als Suchtest sowie für die Durchführung der AKI) „sowie *recomLine* Borrelia IgG und IgM“ (Blots als Bestätigungstest).

In Göttingen wurde ein hausinterner ELISA als Suchtest und zur Bestimmung der AI verwendet.

Ein Ethikantrag zum Vorhaben der retrospektiven Auswertung klinischer, bildgebender und liquoranalytischer Befunde von PatientInnen mit neuroinfektiologischen Erkrankungen vom 22.02.2019 wurde positiv bewilligt (Antragsnummer 2019-14142-Klinische Forschung, erstberatend).

Wesentliche Teile dieser Dissertation fließen ein in die Registerstudie des „Klinischen Netzwerk Neuroborreliose“ (KNN). Für die Anlage dieser Datenbank sowie für das Einpflegen von Patientendaten in diese Datenbank wurde ebenfalls ein Ethikantrag vorgelegt und bewilligt (erster Ethikantrag vom 05.10.2016 mit der Bearbeitungsnummer 837.376.16 (10695) und Amendment vom 14.02.2018 mit der Antragsnummer 2018-13130_1-KliFo, erstberatend).

In die KNN-Datenbank wurden Daten von PatientInnen eingeschlossen, die ihre Einwilligung zum Einschluss in die KNN-Datenbank erklärt haben. Retrospektive PatientInnen wurden postalisch um ihr Einverständnis und um Teilnahme an einem Termin zur klinischen Verlaufskontrolle gebeten, prospektive PatientInnen wurden direkt bei Verdacht auf NB von einer Studienärztin über die Studie informiert und aufgeklärt. Weitere Verlaufskontrollen für prospektiv eingeschlossene PatientInnen waren vorgesehen für die Zeitpunkte 3 Monate, 6 Monate sowie 12 Monate nach Erstdiagnose. Diese fanden überwiegend im Rahmen von persönlichen klinischen Verlaufsuntersuchungen durch eine Studienärztin mit Unterstützung des Doktoranden statt. Manche PatientInnen nahmen vereinbarte Termine wiederholt nicht wahr, einige waren jedoch zumindest telefonisch erreichbar, sodass eine telefonische Erhebung von noch vorhandenen Symptomen möglich war. Die beschriebenen Verlaufskontrollen ermöglichten in Teilen eine longitudinale Verlaufsbeobachtung.

Für die strukturierte Erhebung der Anamnese, klinischer und diagnostischer Befunde sowie weiterer Patientendaten wurden Fragebögen und Checklisten entwickelt. Dazu gehörten Anamnese- und Untersuchungsbögen für die Erstvorstellung sowie für Verlaufsuntersuchungen, Fragebögen zum Ausfüllen für PatientInnen bei Erstvorstellung, Bögen zur Dokumentation vorangegangener Arztkontakte und zur Dokumentation von erfolgter Diagnostik. Weiterhin wurden Informationsschreiben verfasst, die PatientInnen vor Einschluss in die Studie durch StudienärztInnen ausgehändigt werden können. Diese Dokumente finden sich im Anhang dieser Arbeit (s. Kapitel 8). Die Struktur und die Reihenfolge der Erhebung anamnestischer Daten, klinischer Symptome bzw. Befunde sowie Befunde aus Liquor und Serum erfolgte in Anlehnung an die Datenbank des KNN.

Die Dokumentation der klinischen und diagnostischen Daten erfolgte pseudonymisiert im Programm Microsoft Excel in durch Kennwort geschützten Dokumenten. Daten von PatientInnen, die dem Einschluss in die Datenbank des KNN eingewilligt hatten, wurden parallel in diese Datenbank eingepflegt.

In Excel wurden die erhobenen Parameter entweder im Binärsystem (bspw. 0 = nein, 1 = ja), im Kategoriesystem (bspw. 1 = cervikale sensible Radikulopathie, 2 = thorakale sensible Radikulopathie, 3 = lumbale sensible Radikulopathie usw.) oder als absolute Dezimalzahlen (bspw. x Leukozyten im Liquor / μ l) angegeben.

Im Jahr 2008 publizierten Ljøstad, Mygland et al. aus Norwegen die Ergebnisse einer verblindeten, multizentrischen und randomisierten Interventionsstudie, bei der das Outcome von NB-Patienten nach intravenöser Therapie mit Ceftriaxon und nach oraler Therapie mit Doxycyclin miteinander verglichen wurde. Um die Schwere der klinischen Symptome vor und nach Therapie darzustellen, verwendeten die Autoren einen klinischen Score. Dieser umfasst 6 subjektive und 16 objektive Kriterien, für die jeweils 0, 1 oder 2 Punkte vergeben werden können. 2 Punkte entsprechen dabei jeweils einer ausgeprägten Schwere der Symptome, 1 Punkt entspricht einer milderen Ausprägung, bei 0 Punkten fehlt das entsprechende Symptom oder Kriterium. Da bei einigen Kriterien die linke und rechte Körperhälfte separat betrachtet werden, kann der Score einen Maximalwert von 64 Punkten annehmen (Ljøstad et al., 2008).

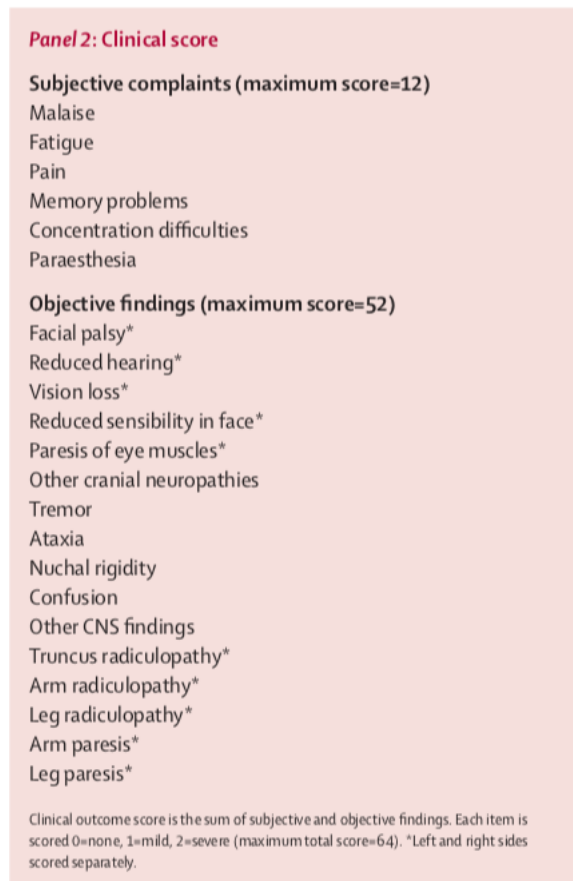


Abbildung 2: Klinischer Score aus Ljøstad et al. (2008)

Dieser Score wurde für die vorliegende Dissertation herangezogen, um die Möglichkeit einer Objektivierung und Veranschaulichung der Krankheitsschwere im zeitlichen Verlauf zu untersuchen.

Ein Problem bei der Anwendung dieses Scores war, dass Mygland und Ljøstad in ihrer Arbeit keine eindeutigen Kriterien für die Punktwerte 0,1 und 2 definiert hatten. So wurden für diese Arbeit ergänzend eigene Definitionen für die verschiedenen Kategorien erstellt, was die Punktevergabe vereinfachen und objektivieren sollte. Die Kriterien sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 1: Definitionen für den Schweregrad einzelner subjektiver (Unwohlsein – Parästhesien) sowie objektiver Symptome (alle weiteren) für den klinischen Score zur Bewertung des Schweregrads bei NB nach Mygland, Ljøstad et al.

| Subjektive Parameter | 0 Punkte | 1 Punkt | 2 Punkte |
|---------------------------------|------------------------------|--|--|
| Unwohlsein, Übelkeit | Keine | Leichte | Starke mit Erbrechen |
| Müdigkeit/Abgeschlagenheit | Keine | Leichte | Ausgeprägte |
| Schmerzen | VAS 0-2/10 | VAS 3-7/10 | VAS 8-10/10 |
| Gedächtnisstörungen | Keine | Leichte, keine deutliche Beeinträchtigung im Alltag | Starke, deutliche Beeinträchtigung im Alltag |
| Konzentrationsprobleme | Keine | Leichte, keine deutliche Beeinträchtigung im Alltag | Starke, deutliche Beeinträchtigung im Alltag |
| Parästhesien | Keine | Leichte, ggf. nur Hypästhesie | Stark beeinträchtigende Parästhesie |
| Objektive Parameter | 0 Punkte | 1 Punkt | 2 Punkte |
| Fazialisparese | Max. House-Brackmann-Skala I | House-Brackmann-Skala II-III | House-Brackmann-Skala IV-VI |
| Hörminderung | Keine | Leichte objektivierbare Hörminderung | Starke objektivierbare Hörminderung |
| Sehverlust | Keiner | Leichte objektivierbare Visusminderung | Starke objektivierbare Visusminderung |
| Reduzierte Gesichtssensibilität | Keine | Hypästhesien | Dys- und Anästhesien |
| Augenmuskelparesen | Keine | Partielle Blickparese | Vollständige Blickparese |
| Andere HN-Ausfälle | Keine | Leichte Ausprägung | Schwere Ausprägung |
| Tremor | Keiner | Leichte Ausprägung | Schwere Ausprägung |
| Ataxie | Keine | Ataxie fällt erst bei gezielter Prüfung von Stand, Gang und Koordination auf | Offensichtliche Ataxie |
| Nackensteifigkeit | Keine | Leichte | Ausgeprägte |
| Verwirrung | Keine | Leichte, ggf. nur durch Eigen- oder Fremdanamnese eruierbar | Durch klinische Tests objektivierbare |
| Andere ZNS-Störungen | Keine | Leichte | Schwere |

| | | | |
|--|-------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Radikulopathien (Stamm und Extremitäten) | Keine | Leichtere Hyp-, Par- und Anästhesien | Starke Schmerzen, motorische Ausfälle |
| Paresen (Arme und Beine) | Keine | KG 3-4/5 | KG <3/5 |

Nicht für alle Kategorien ist es jedoch gelungen, vollständig objektivierbare Kriterien zu definieren, insbesondere bei subjektiven Parametern. Hier wäre eine strukturiert erhobene Selbsteinschätzung der Betroffenen, bspw. über Fragebögen, notwendig, die nachträglich nicht mehr erhoben werden konnte. Ein weiteres Problem ist zudem, dass aus den vorhandenen retrospektiven Patientendaten häufig keine ausreichend detaillierten Informationen zu erheben waren, um die gewünschten Differenzierungen des Schweregrads vorzunehmen. Diese Problematik wird auch Gegenstand der Diskussion (s. Kapitel 5) dieser Arbeit sein.

Der Score wurde für alle PatientInnen sowohl bei der Erstuntersuchung als auch bei den Verlaufskontrollen nach 3, 6 und 12 Monaten vergeben, sodass auch hier ein zeitlicher Verlauf dargestellt wurde. Weiterhin wurde für Verlaufskontrollen, die deutlich länger als 12 Monate zur Erstuntersuchung zurücklagen ein eigener Zeitpunkt definiert (>12 Monate).

Anschließend wurden die so dokumentierten Daten in Excel ausgewertet und in anonymisierter Form dargestellt. Für die graphische Darstellung wurden überwiegend Balkendiagramme erstellt, bei denen auf der y-Achse die Zahl der PatientInnen und auf der x-Achse verschiedene Kategorien wie Altersgruppen oder Symptome dargestellt werden. In Kreisdiagrammen wurden die prozentualen Anteile pathologischer vs. nicht-pathologischer, grenzwertiger oder unklarer Befunde veranschaulicht. In Boxplot-Diagrammen wurden der Mittelwert, der Median, das erste sowie das dritte Quartil, der Interquartilsabstand, oberer und unterer Whisker und Ausreißer für verschiedene Parameter dargestellt. In Liniendiagrammen mit Datenpunkten wurden die zu verschiedenen Zeitpunkten erhobenen Scorewerte sowie die Zellzahl im Liquor je PatientIn dargestellt.

Bei der Beschreibung der Daten wurden der Medianwert, Minimalwert (min) und Maximalwert (max) angegeben.

Da es sich um eine deskriptive und zum Teil explorative Datenanalyse handelt, wurden keine Hypothesen formuliert, somit sind statistisch signifikante Ergebnisse kein Ziel dieser Arbeit.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeine Angaben zum Patientenkollektiv

In Mainz wurden Daten von 46 PatientInnen in die vorliegende Studie einbezogen, davon waren 34 männlich (74%) und 12 weiblich (26%). In Göttingen waren es 132 PatientInnen, davon 71 männlich (54%) und 60 weiblich (45%), bei einer Person konnte das Geschlecht nicht mehr ermittelt werden. Insgesamt werden Daten von 178 PatientInnen aus 2 Studienzentren in dieser Arbeit dargestellt, davon waren 105 männlich (60%) und 72 weiblich (40%), bei einer Person konnte das Geschlecht nicht mehr ermittelt werden.

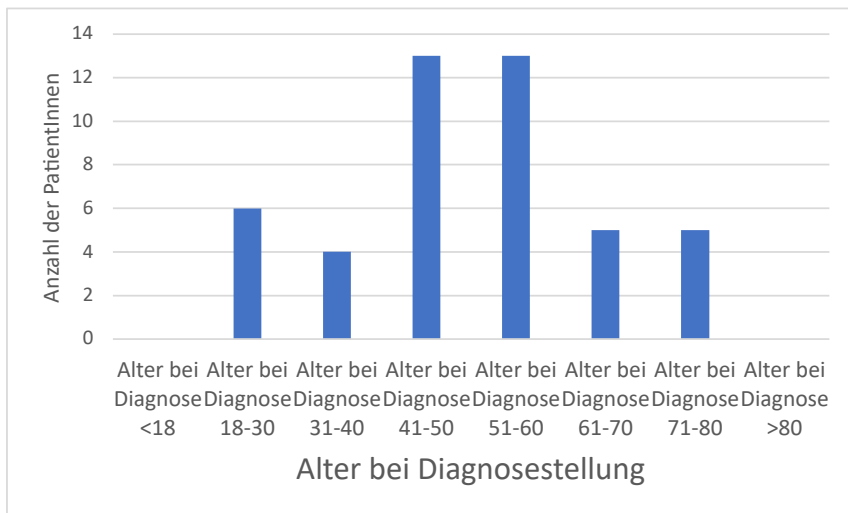


Abbildung 3: Altersverteilung der Mainzer PatientInnen bei Erstvorstellung; n=46

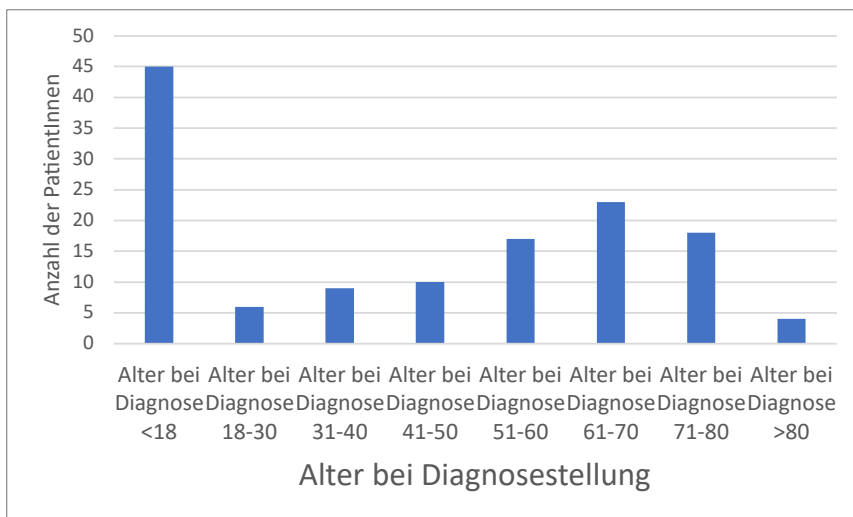


Abbildung 4: Altersverteilung der Göttinger PatientInnen bei Erstvorstellung, n=132

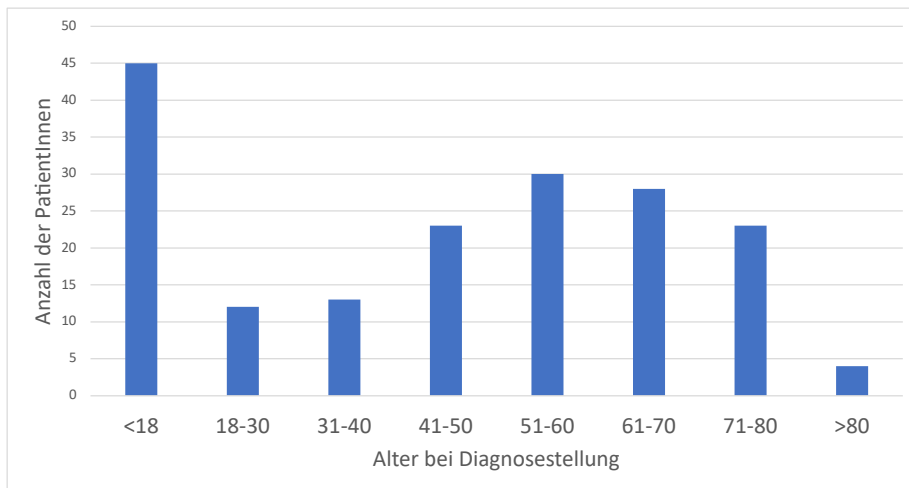


Abbildung 5: Altersverteilung aller PatientInnen aus Mainz und Göttingen bei Erstvorstellung, n=178

An der Universitätsmedizin Mainz wurden ausschließlich Daten der Klinik und Poliklinik für Neurologie einbezogen, sodass betroffene Kinder und Jugendliche der Mainzer Uniklinik nicht in der Darstellung berücksichtigt werden. Das Alter bei Diagnosestellung lag in Mainz zwischen 18 und 77 Jahren. An der Universitätsklinik Göttingen wurden sowohl PatientInnen der Klinik für Neurologie als auch PatientInnen der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin einbezogen. Im Göttinger Patientenkollektiv waren PatientInnen im Alter zwischen 3 und 91 Jahren bei Diagnosestellung. Sämtliche Altersgruppen vom Kleinkindalter bis zum Senium sind vertreten.

4.2 Kontakt zu Zecken

Bei 18 der 46 Mainzer PatientInnen war ein Zeckenstich erinnerlich und dokumentiert (39%), die Latenzzeit zwischen Stich und Symptombeginn konnte in 14 Fällen angegeben werden und lag zwischen 14 Tagen und 15 Jahren, im Median 54,5 Tage. In Göttingen war ein Zeckenstich in 59 der 132 PatientInnen erinnerlich und dokumentiert (45%), die Latenzzeit konnte in 52 Fällen angegeben werden und lag zwischen 6 Tagen und 5 Jahren, im Median bei 49 Tagen. Insgesamt war also bei 77 der 178 PatientInnen (43 %) ein Zeckenstich erinnerlich und dokumentiert. Die Latenzzeit zwischen stattgehabtem, erinnertem Zeckenstich und Beginn klinischer Symptome lag im Median bei 52,5 Tagen (6 Tage – 15 Jahre).

Für die Mainzer PatientInnen fanden sich in 15 Fällen Angaben zur Expositionswahrscheinlichkeit gegenüber Zecken, davon lag in 9 Fällen (20%) eine hohe (bspw. Angabe „Forstarbeiter“) und in 6 Fällen (13%) eine mittlere (bspw. „regelmäßig in der Natur“) Expositionswahrscheinlichkeit vor. In den übrigen 31 Fällen war die Expositionswahrscheinlichkeit niedrig (bspw. Angabe „selten in der Natur“) oder unbekannt. Für die Göttinger PatientInnen fand sich lediglich in 10 Fällen eine Angabe zur Expositionswahrscheinlichkeit, nämlich 9 Mal eine hohe Expositionswahrscheinlichkeit (6,8% der 132 Fälle) und 1 Mal eine mittlere Expositionswahrscheinlichkeit (0,8% der 132 Fälle).

4.3 Symptome

4.3.1 Symptombdauer und vorangegangene Arztkontakte

Die Mainzer PatientInnen gaben eine Dauer der Symptome zwischen 1 Tag und 20 Jahren vor der Vorstellung im Studienzentrum an. Im Median lag die Symptombdauer bei 3 Wochen (1. Quartil 2 Wochen, 3. Quartil 4 Wochen). In Göttingen lag in 126 der 132 Fällen eine Angabe zur Symptombdauer vor Erstvorstellung im Studienzentrum vor, diese lag zwischen 1 Tag und 2 Jahren, im Median bei 1 Woche (1. Quartil 0,5 Wochen, 3. Quartil 3 Wochen).

Bei 45 der 46 Mainzer PatientInnen fanden sich Angaben zu vorangegangenen Kontakten zu ärztlichen Fachrichtungen (bspw. Allgemeinmedizin, Neurologie, HNO etc). Es wurde jeweils die Anzahl der Fachdisziplinen gezählt und nicht die Häufigkeit der Vorstellungen bei einzelnen ÄrztInnen. In 11 Fällen (24%) lag kein vorheriger Arztkontakt vor, in 12 Fällen (27%) ein vorheriger Arztkontakt, in 10 Fällen (22%) 2 Arztkontakte, in 7 Fällen (16%) 3 und in 4 Fällen (9%) mehr als 3 vorangegangene Arztkontakte. Die maximale Anzahl der zuvor konsultierten Fachrichtungen lag bei den Mainzer PatientInnen bei 7.

Für die Göttinger PatientInnen fanden sich in 58 der 132 Fälle Angaben zu vorangegangenen Arztkontakten. In 3 Fällen (5% der 58 Fälle) wurde zuvor keine andere Fachdisziplin konsultiert, in 49 Fällen eine Fachdisziplin (84%). In 5 Fällen (9%) 2 Fachdisziplinen, in einem Fall (2%) wurden 3 Fachrichtungen aufgesucht, dies war das Maximum der Göttinger PatientInnen.

Fasst man die vorhandenen Angaben zur Konsultation medizinischer Disziplinen vor der Erstvorstellung im Studienzentrum für Mainz und Göttingen zusammen, hatten 59% zuvor Kontakt zu einer Fachrichtung, 12% zu ÄrztInnen von mehr als 2 Fachrichtungen.

4.3.2 Art der Symptome

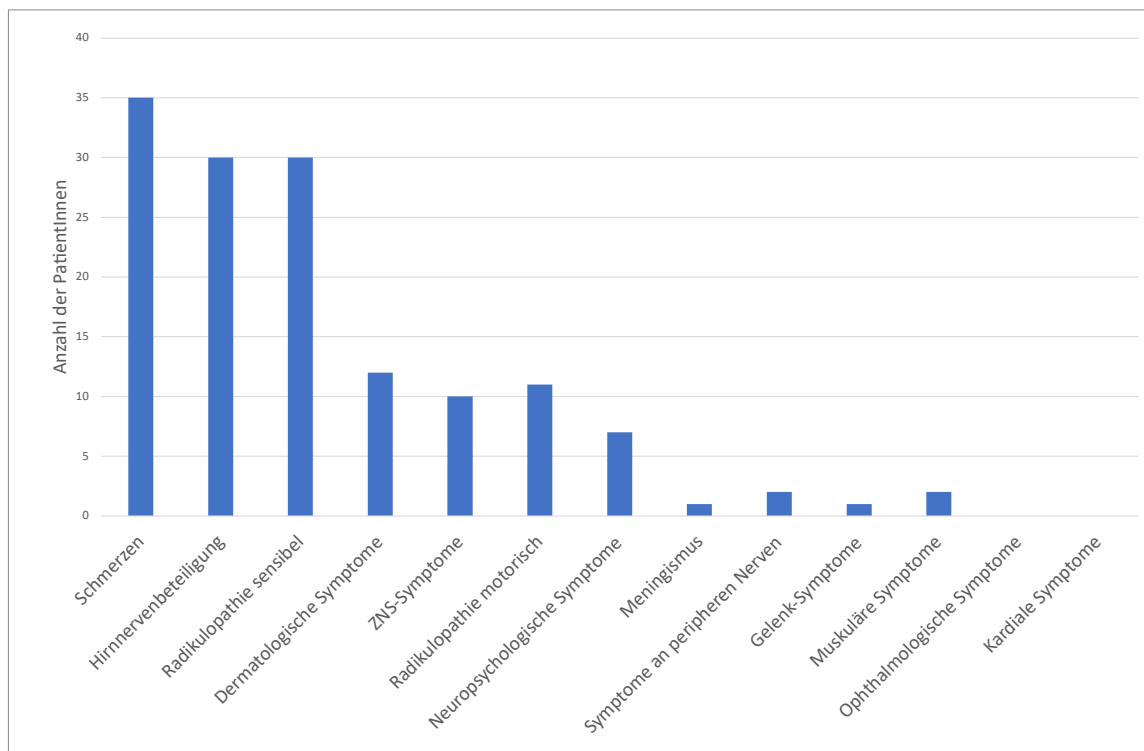


Abbildung 6: Art und Häufigkeit der Symptome, Mainz, n=46

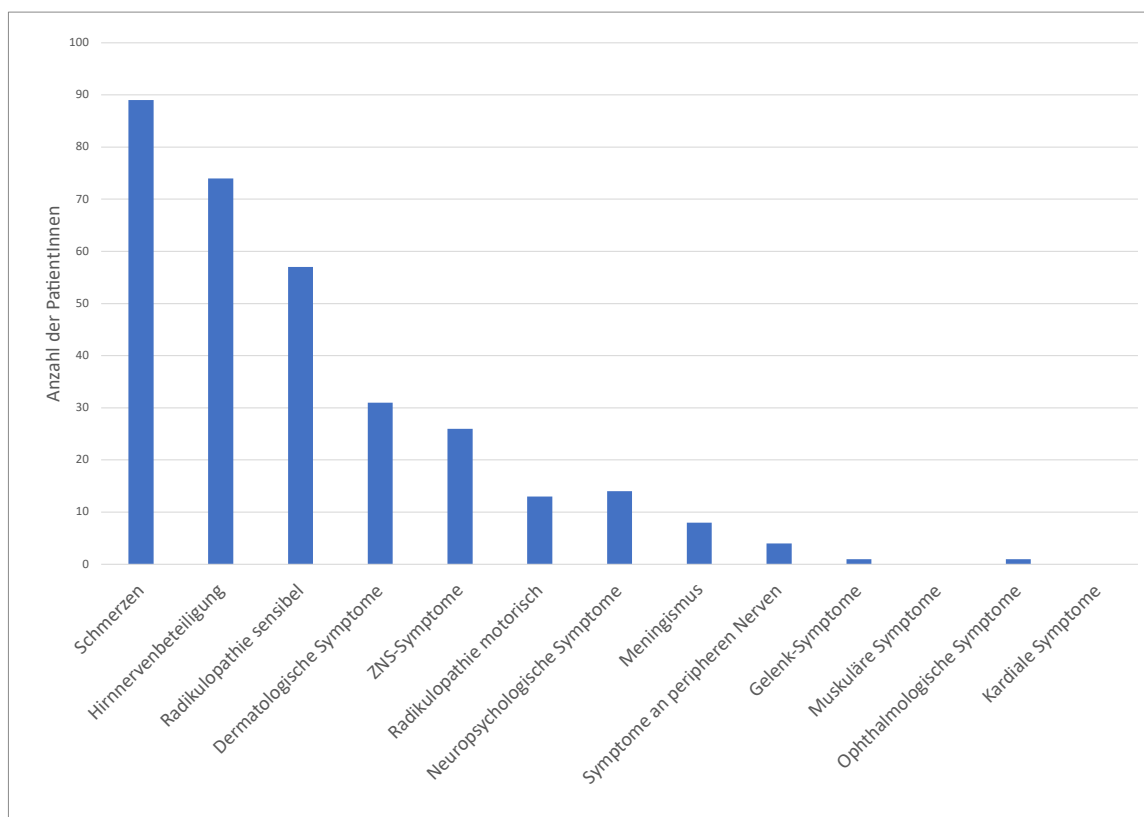


Abbildung 7: Art und Häufigkeit der Symptome, Göttingen; n=132

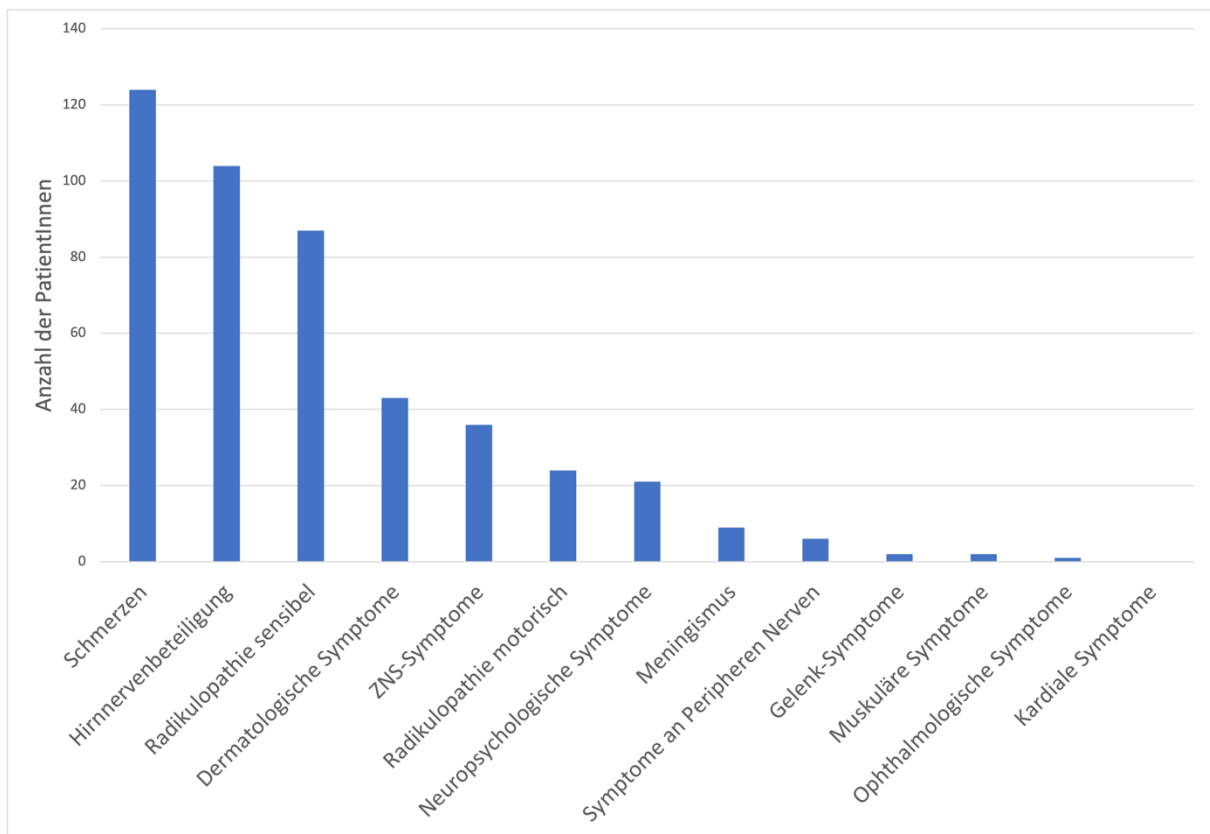


Abbildung 8: Art und Häufigkeit der Symptome, Mainz und Göttingen; n=178

Die Abbildungen 6-8 zeigen die Häufigkeit allgemeiner Borreliose-Symptome sowie spezieller Symptome der Neuroborreliose im ausgewerteten Patientenkollektiv. Hierbei ist zu beachten, dass diese Erhebung an PatientInnen mit NB erfolgt ist und somit bestimmte Symptome der Borreliose wie bspw. eine Gelenkbeteiligung mutmaßlich seltener gefunden wurde als in einem Kollektiv mit Borreliose-PatientInnen zu erwarten wäre.

Im Vordergrund stehen Schmerzen (Mainz 76%, Göttingen 67%, insgesamt 70%), Hirnnervenausfälle (Mainz 65%, Göttingen 56%, insgesamt 58%), sensible Radikulopathie (Mainz 65%, Göttingen 43%, insgesamt 49%) und motorische Radikulopathie (Mainz 24%, Göttingen 10%, insgesamt 13%), aber auch ZNS-Symptome (Mainz 22%, Göttingen 20%, insgesamt 20%) sowie neuropsychologische Symptome (Mainz 15%, Göttingen 11%, insgesamt 12%). Weiterhin fanden sich Symptome an peripheren Nerven (Mainz 4%, Göttingen 3%, insgesamt 3%) sowie dermatologische Symptome in Form eines Erythema migrans (Mainz 26%, Göttingen 23%, insgesamt 24%). Ein Meningismus bei Erstvorstellung fand sich bei 2% der Mainzer und bei 6% der Göttinger PatientInnen, insgesamt bei 5%.

4.3.3 Schmerzen

Schmerzen stellen das häufigste Symptom im ausgewerteten Patientenkollektiv dar. 124 der 178 PatientInnen (70%) litten an mindestens einem Schmerzsymptom, 38 von ihnen an mehr als einem Schmerzsymptom.

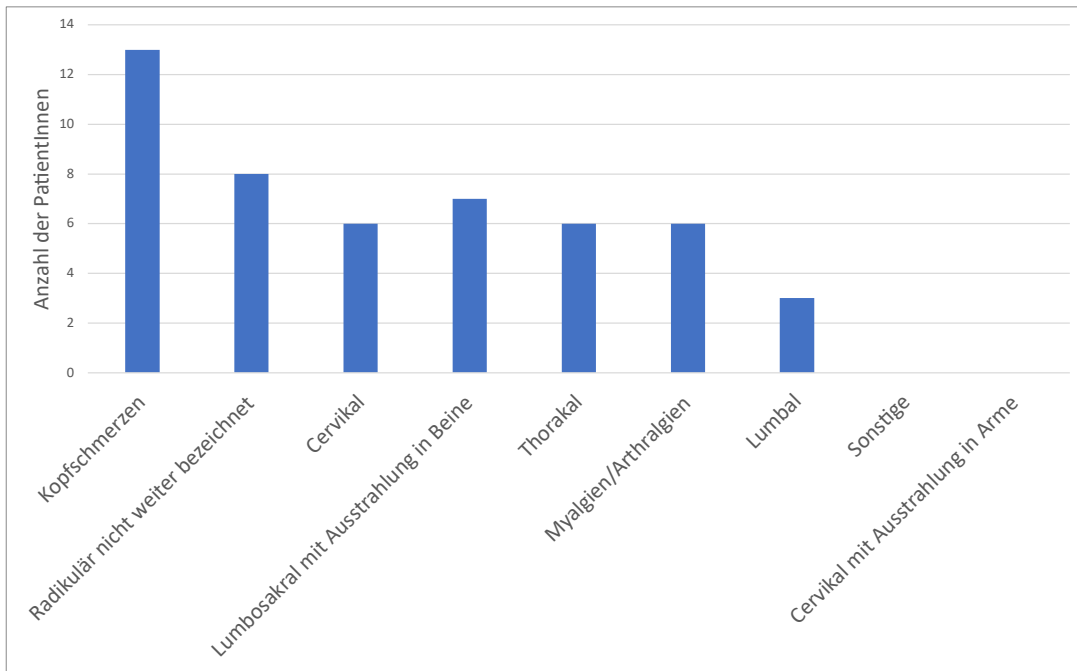


Abbildung 9: Schmerzlokalisationen, Mainz; n=35

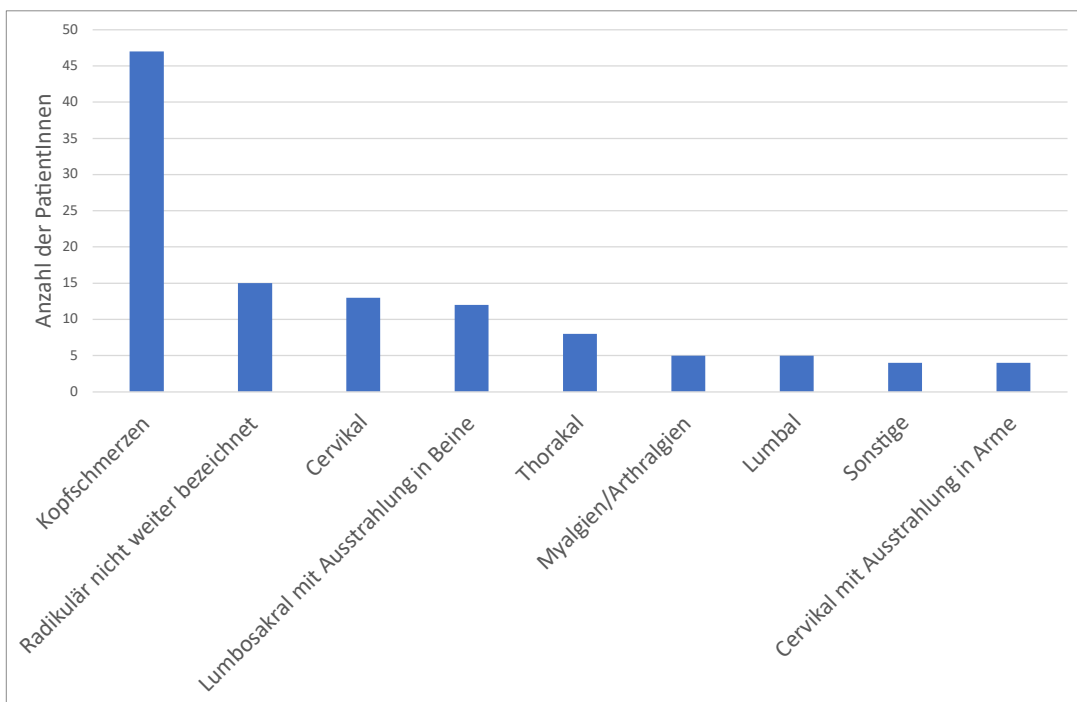


Abbildung 10: Schmerzlokalisationen, Göttingen; n=89

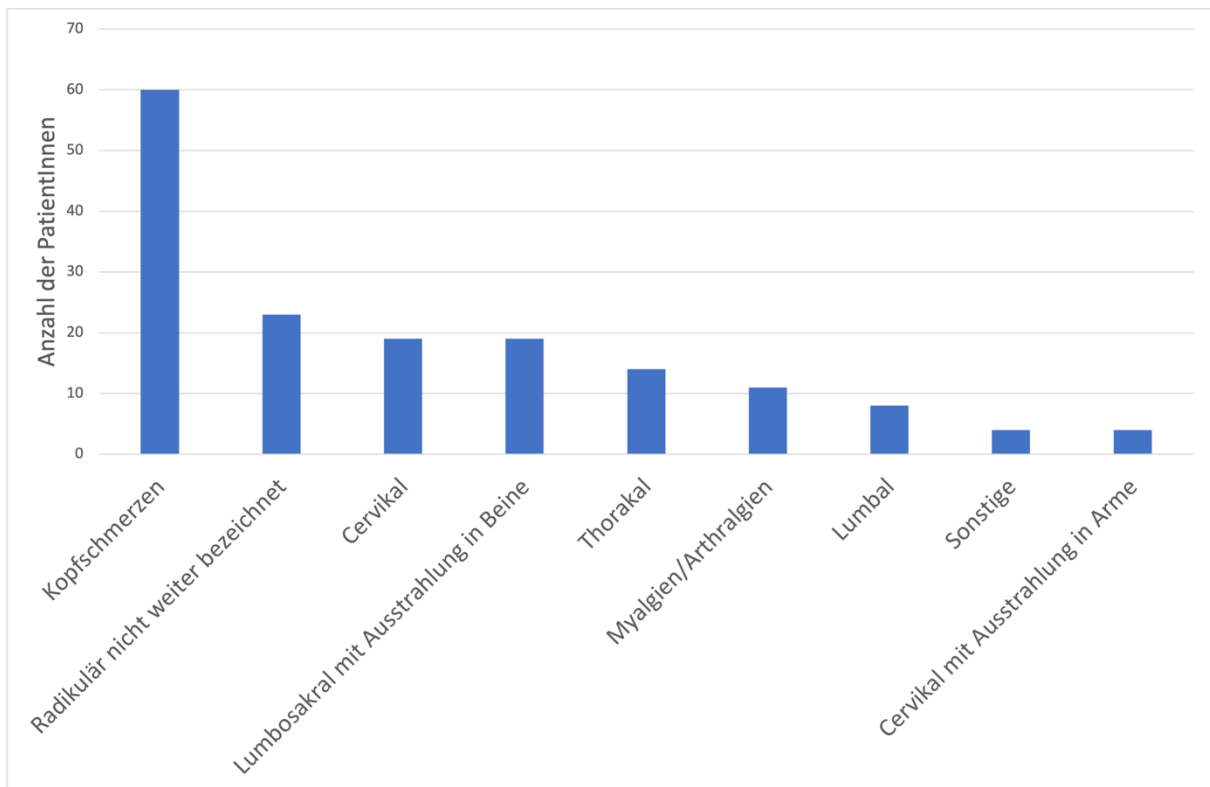


Abbildung 11: Schmerzlokalisation, Mainz und Göttingen; n=124

Häufig waren Kopfschmerzen (Mainz 28%, Göttingen 36%, insgesamt 34 %) sowie radikuläre Schmerzen. Letztere sind in Abbildung 11 nach betroffenen Segmentgruppen von cervikal bis lumbosakral einzeln aufgeführt. Häufig waren jedoch auch mehrere Segmentgruppen betroffen oder der betroffene Abschnitt ließ sich anhand der Aufzeichnungen nicht eindeutig zuordnen („Radikulär nicht weiter bezeichnet“).

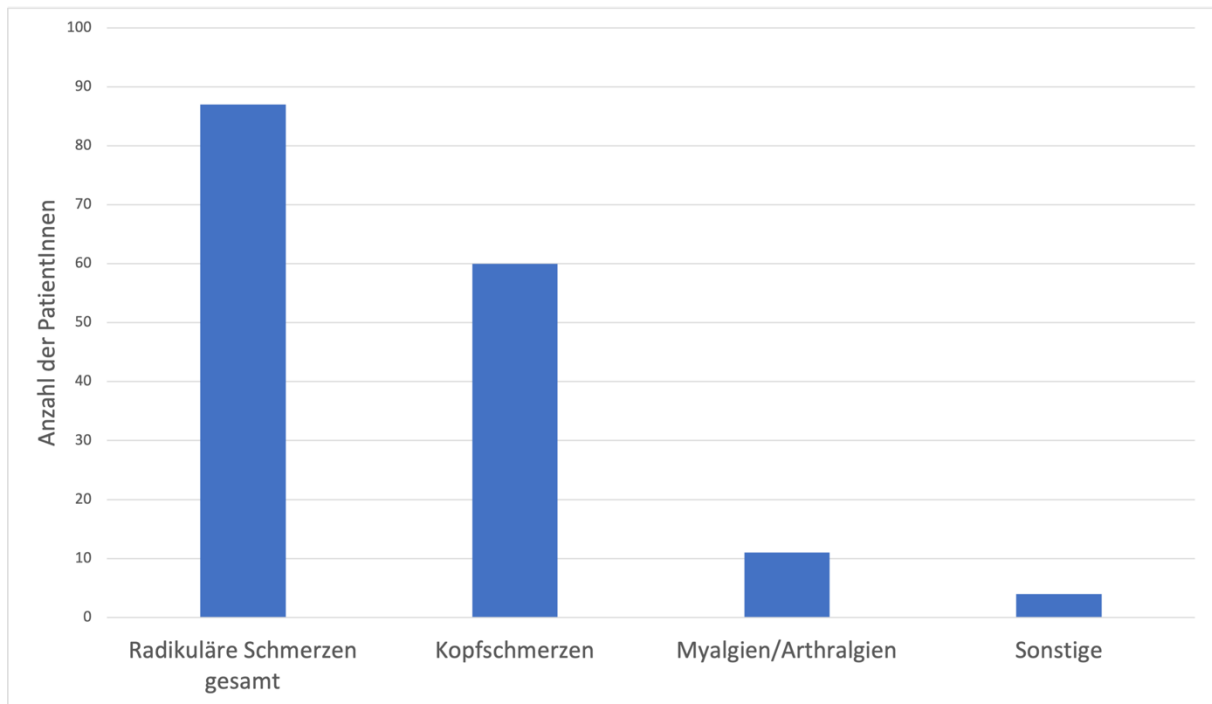


Abbildung 12: Schmerzlokalisationen zusammengefasst, Mainz und Göttingen; n=124

Fasst man alle genannten radikulären Schmerzen zu einer Gruppe zusammen (s. Abb12), stellen diese die größte Gruppe der Schmerzmanifestation dar (Mainz 65%, Göttingen 43%, insgesamt 49%). Für die 35 Mainzer PatientInnen mit Schmerzen fanden sich für 26 PatientInnen Angaben zur Tageszeit-Abhängigkeit der Schmerzen. 17 der 26 PatientInnen (65 %) gaben an, die Schmerzen seien nachts verstärkt.

Angaben zur Linderung der Schmerzen durch Analgetika konnten bei 24 der 35 Mainzer PatientInnen mit Schmerzen ermittelt werden. 16 von 24 (67 %) gaben an, durch Analgetika keine Linderung der Schmerzen erreicht zu haben.

4.3.4 Hirnnerven-Beteiligung

Bei 30 der 46 Mainzer PatientInnen (65%) bestand eine Hirnnerven-Beteiligung, in 8 dieser Fälle (17%) waren 2 Hirnnerven betroffen, in einem Fall (2%) 3 Hirnnerven.

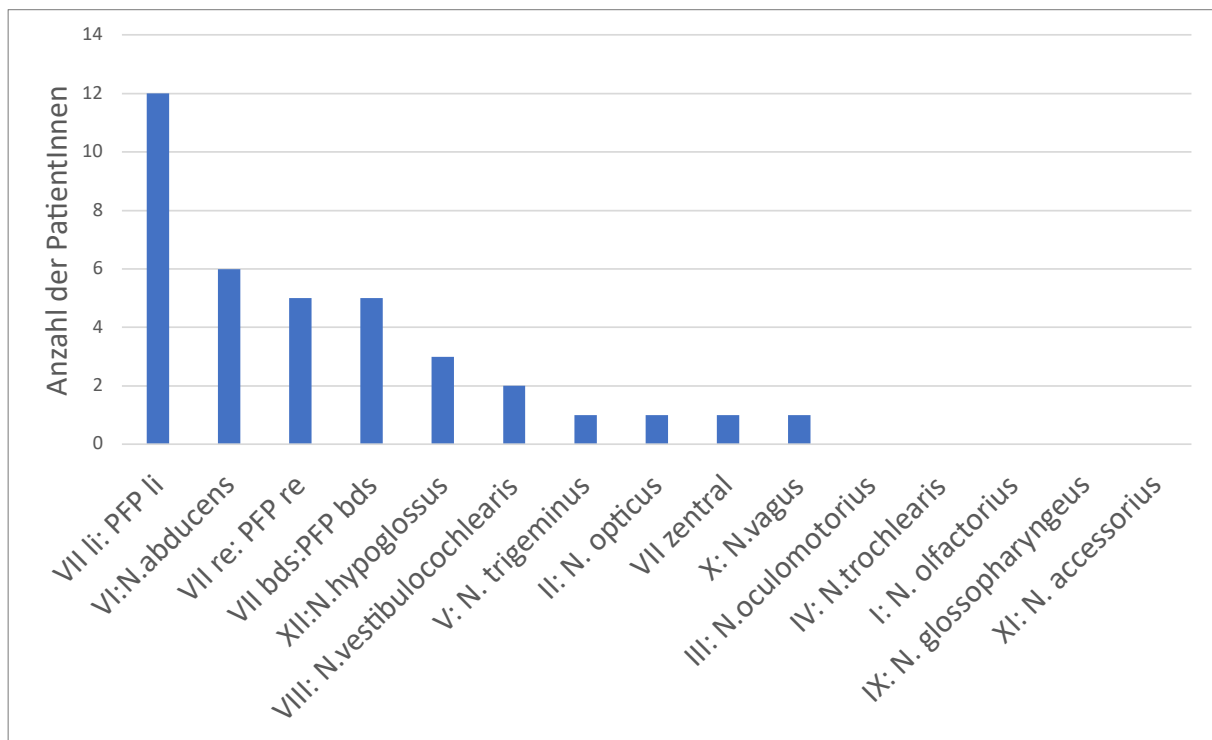


Abbildung 13: Häufigkeit betroffener Hirnnerven, Mainz; n=30

Die periphere Fazialisparese (PFP) war mit Abstand die häufigste Form der Hirnnervenbeteiligung. In Abbildung 13 wird noch zwischen dem linken und rechten N. facialis sowie einer beidseitigen PFP unterschieden. Nimmt man alle PFP zusammen bestand bei 22 der 46 Mainzer PatientInnen eine PFP (48 %). Davon abzugrenzen ist ein Fall einer zentralen Fazialisparese. Weiterhin betroffene Hirnnerven waren in absteigender Häufigkeit der N. abducens (x=6; 13%), der N. hypoglossus (x=3; 6,5%), der N. vestibulocochlearis (x=2; 4%) sowie die Nn. oculomotorius, trigeminus und vagus (jeweils x=1; 2%).

Bei den Göttinger PatientInnen zeigt sich eine ähnliche Verteilung, in 74 der 132 Fälle waren Hirnnerven betroffen (56%), darunter in 6 Fällen zwei Hirnnerven (5%). Auch hier waren PFP die häufigste Hirnnervenbeteiligung (x=68; 52%), weiterhin waren der N. abducens (x=6; 5%), der N. trigeminus (x=3; 2%) sowie die Nn. opticus, oculomotorius und trochlearis (jeweils x=1; 1%) betroffen.

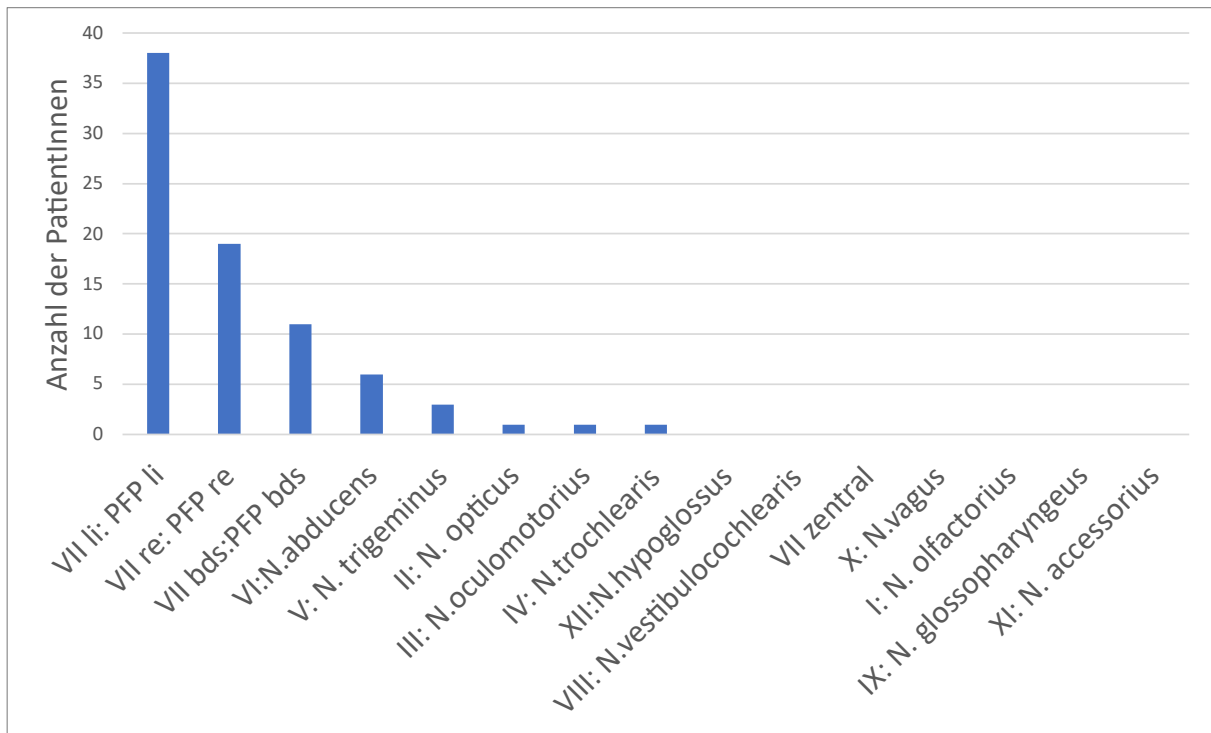


Abbildung 14: Häufigkeit betroffener Hirnnerven, Göttingen; n=74

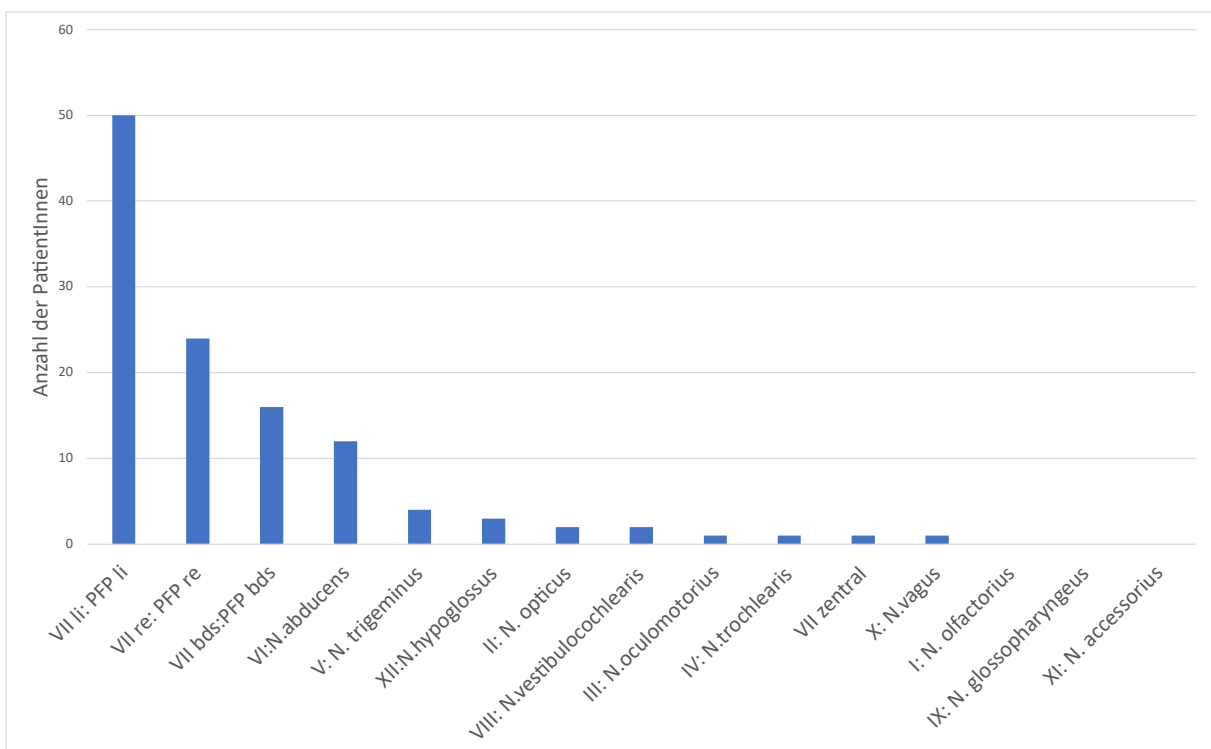


Abbildung 15: Häufigkeit betroffener Hirnnerven, Mainz und Göttingen; n=104

Fasst man Mainzer und Göttinger PatientInnen zusammen fand sich bei 104 der 178 PatientInnen (58 %) eine Hirnnerven-Beteiligung. Mit Abstand am häufigsten betroffen war der N. facialis (x=91; 51%).

Weiterhin betroffen waren der N. abducens (x=12; 7 %), der N. trigeminus (x=4; 2 %), der N. hypoglossus (x=3; 2 %), die Nn. Opticus und vestibulocochlearis (jeweils x=2; 1 %) sowie die Nn. Oculomotorius, trochlearis und vagus (jeweils x=1; 0,5 %).

4.3.5 Sensible Radikulopathie

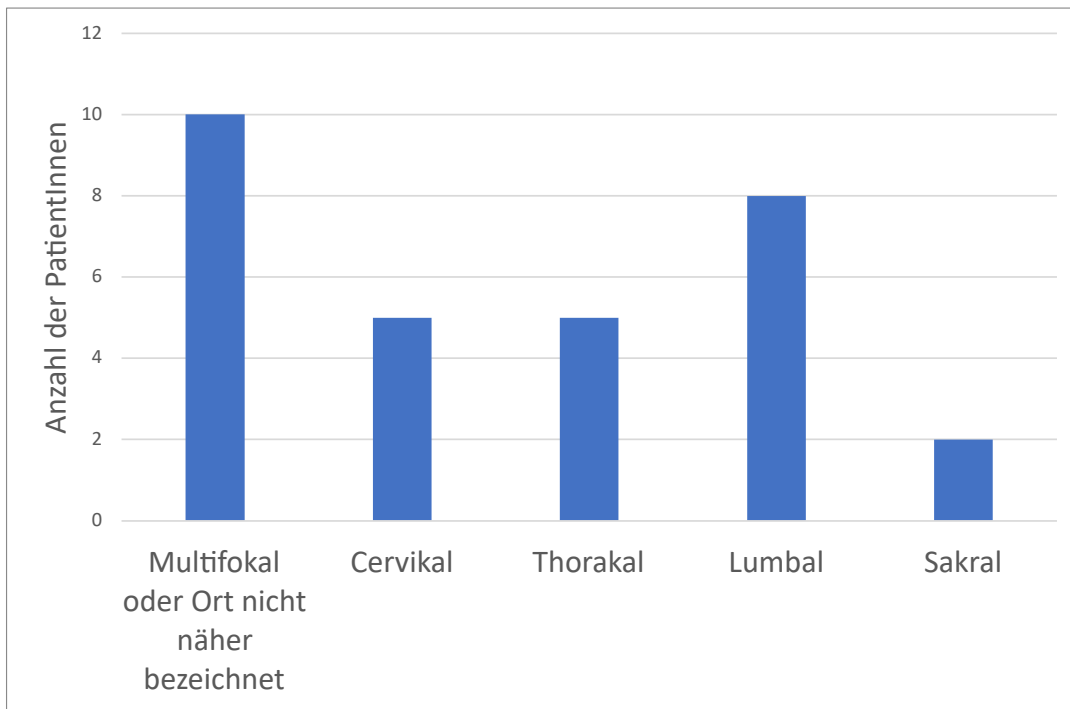


Abbildung 16: Sensible Radikulopathie nach betroffener Region, Mainz; n=30

Bei 30 der 46 Mainzer PatientInnen (65%) lag eine sensible Radikulopathie vor (Multifokal oder Ort nicht näher bezeichnet x=10; 22%; lumbal x=8; 17%; cervikal und thorakal jeweils x=5; 11%, sakral x=2; 4%).

Demgegenüber zeigte sich bei den Göttinger PatientInnen im Verhältnis etwas seltener eine sensible Radikulopathie, bei der Verteilung war die cervikale Region zudem etwas häufiger betroffen als die lumbale: Bei 57 der 132 Göttinger PatientInnen (43%) lag eine sensible Radikulopathie vor (multifokal oder Ort nicht näher bezeichnet x=19; 14%; cervikal x=16; 12%; lumbal x=15; 11%; thorakal x=7; 5%; sakral x=0).

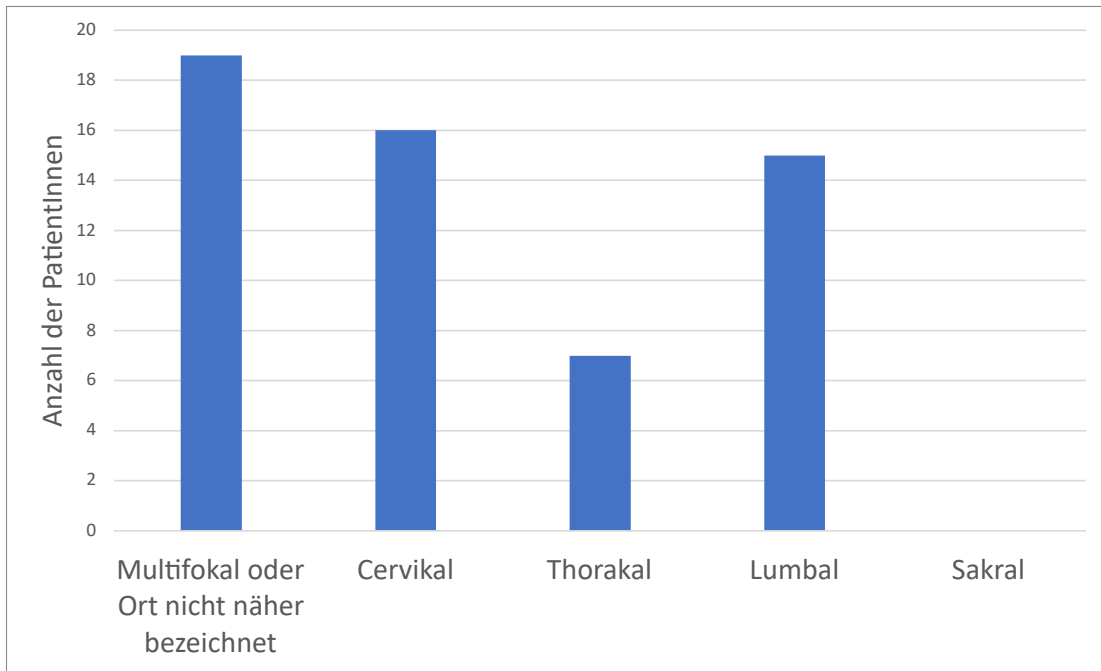


Abbildung 17: Sensible Radikulopathie nach betroffener Region, Göttingen; n=57

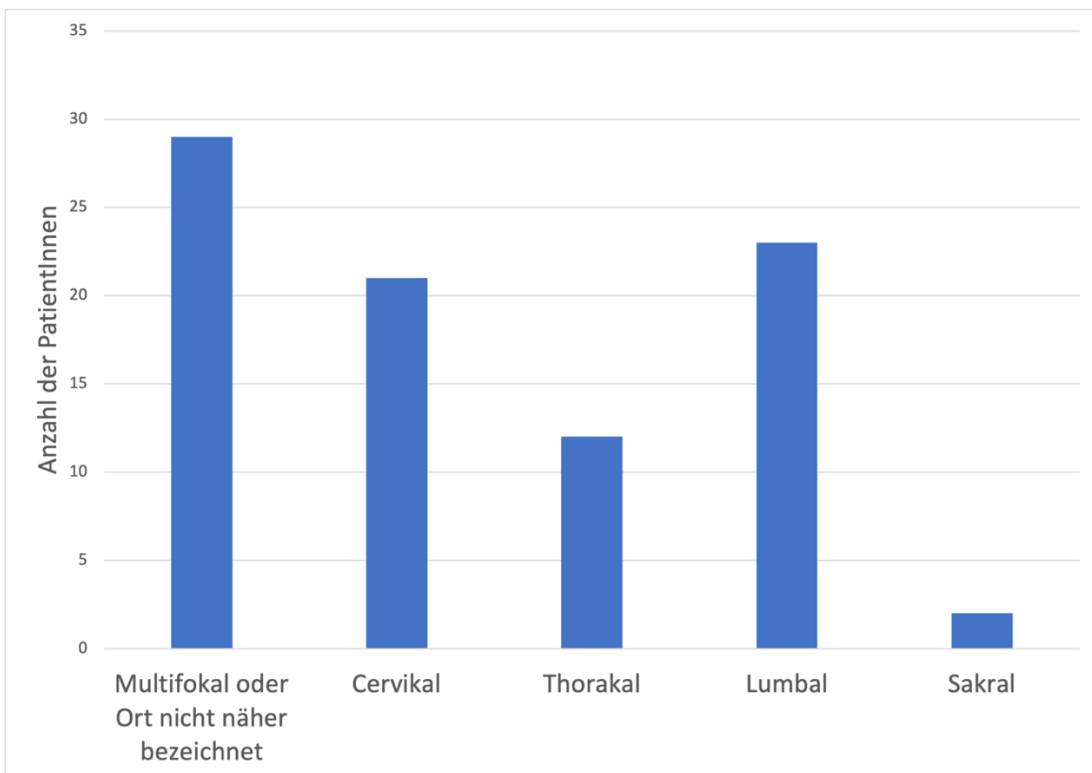


Abbildung 18: Sensible Radikulopathie nach betroffener Region, Mainz und Göttingen; n=87

Mainz und Göttingen zusammengefasst hatten 87 der 178 PatientInnen (49%) klinische Zeichen einer sensiblen Radikulopathie wie neuropathische Schmerzen, Hyp-, An- oder Dysästhesien im betroffenen Bereich. Die Radikulopathie war in 29 Fällen (16% des Gesamtkollektivs, 33 % aller von sensibler Radikulopathie Betroffener) entweder multifokal oder die Beschwerden konnten anhand der Dokumentation nicht

eindeutig einem Rückenmarks-Abschnitt zugeordnet werden. Alle Rückenmarksabschnitte waren betroffen, neben den multifokalen waren lumbale Beschwerden (x=23; 13% des Gesamtkollektivs, 26 % aller von sensibler Radikulopathie betroffener) und cervikale Beschwerden (x=21; 12% des Gesamtkollektivs, 24% aller von sensibler Radikulopathie betroffener) häufig.

4.3.6 Motorische Radikulopathie

11 der 46 Mainzer PatientInnen (24%) hatten klinische Zeichen einer motorischen Radikulopathie, die Lokalisation war am häufigsten lumbal (x=6; 13% aller Mainzer PatientInnen, 55% der Fälle mit motorischer Radikulopathie).

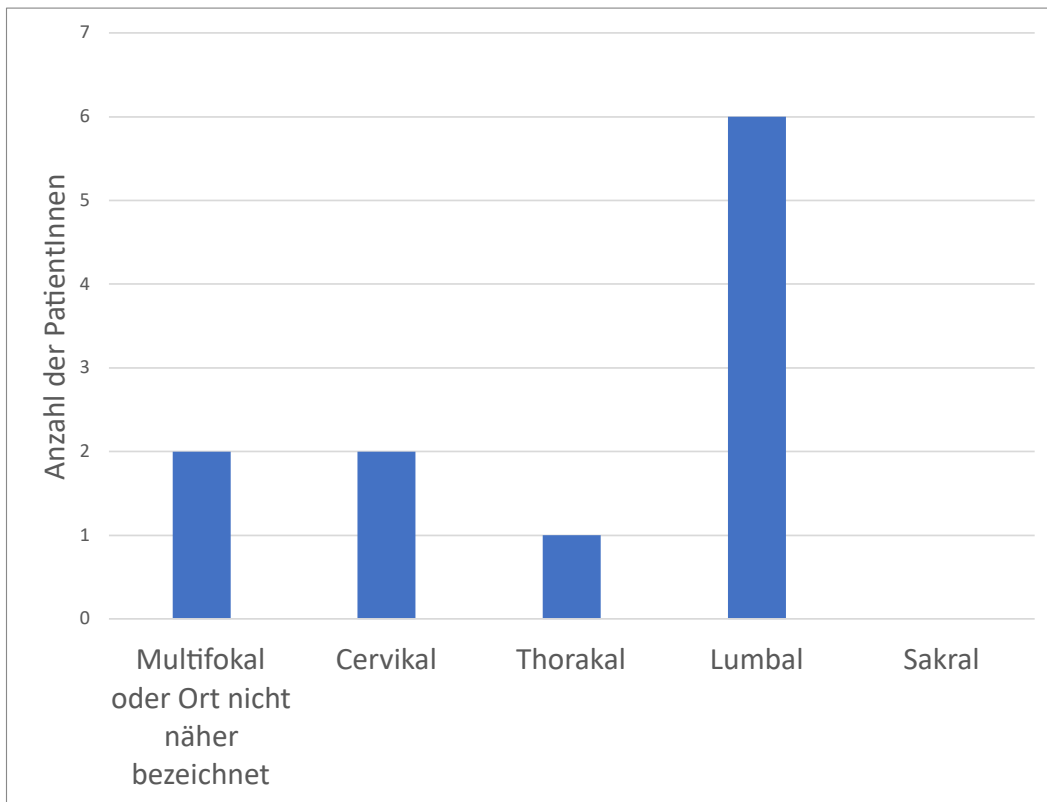


Abbildung 19: Motorische Radikulopathie nach betroffener Region, Mainz; n=11

In Göttingen lagen mit 13 Fällen, entsprechend 10% aller Göttinger PatientInnen, relativ gesehen weniger Fälle motorischer Radikulopathie vor. Auch hier war die häufigste Lokalisation lumbal (7% aller PatientInnen, 69% aller von motorischer Radikulopathie Betroffener).

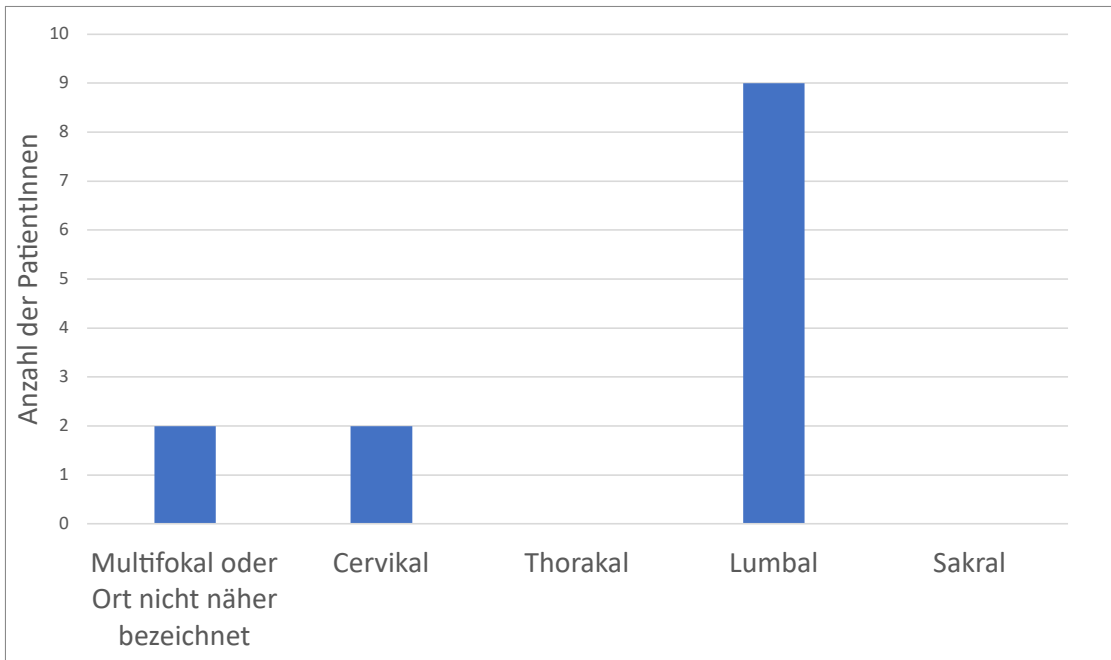


Abbildung 20: Motorische Radikulopathie nach betroffener Region, Göttingen; n=13

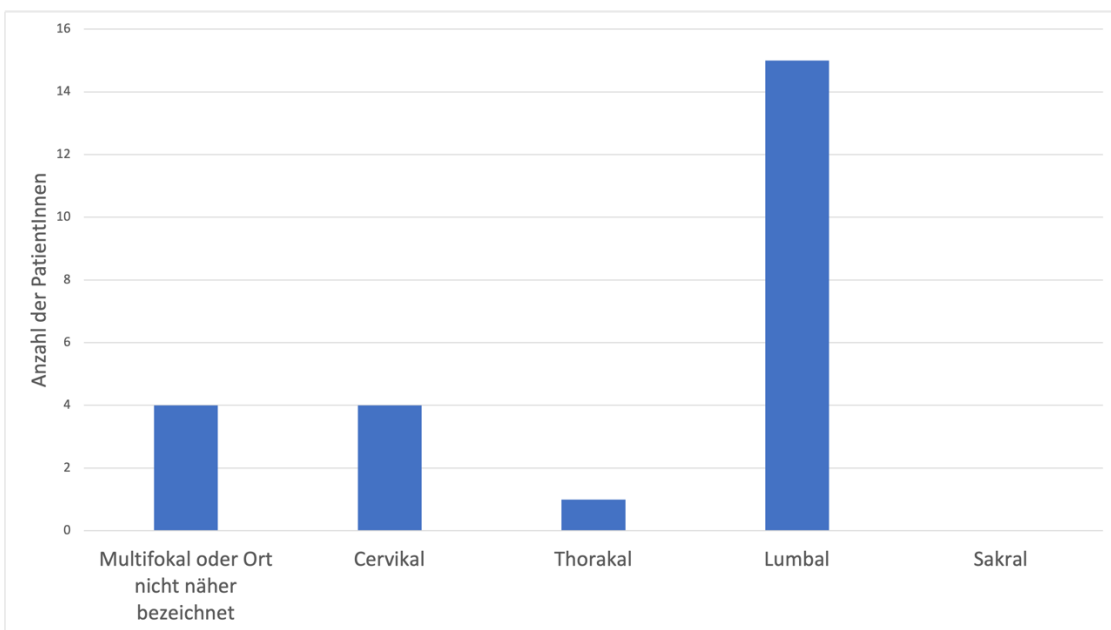


Abbildung 21: Motorische Radikulopathie nach betroffener Region, Mainz und Göttingen; n=24

Insgesamt bestanden bei 24 von 178 PatientInnen (13%) klinische Zeichen einer motorischen Radikulopathie mit Paresen im entsprechenden Gebiet, auch hier waren lumbale Nervenwurzeln (15 der 24 Fälle, also 8% des Gesamtkollektivs, 63 % aller von motorischer Radikulopathie Betroffener) am häufigsten betroffen.

4.3.7 ZNS-Symptome

10 der Mainzer PatientInnen hatten ZNS-assozierte Symptome (22%), in 4 der Fälle lag mehr als ein ZNS-Symptom vor.

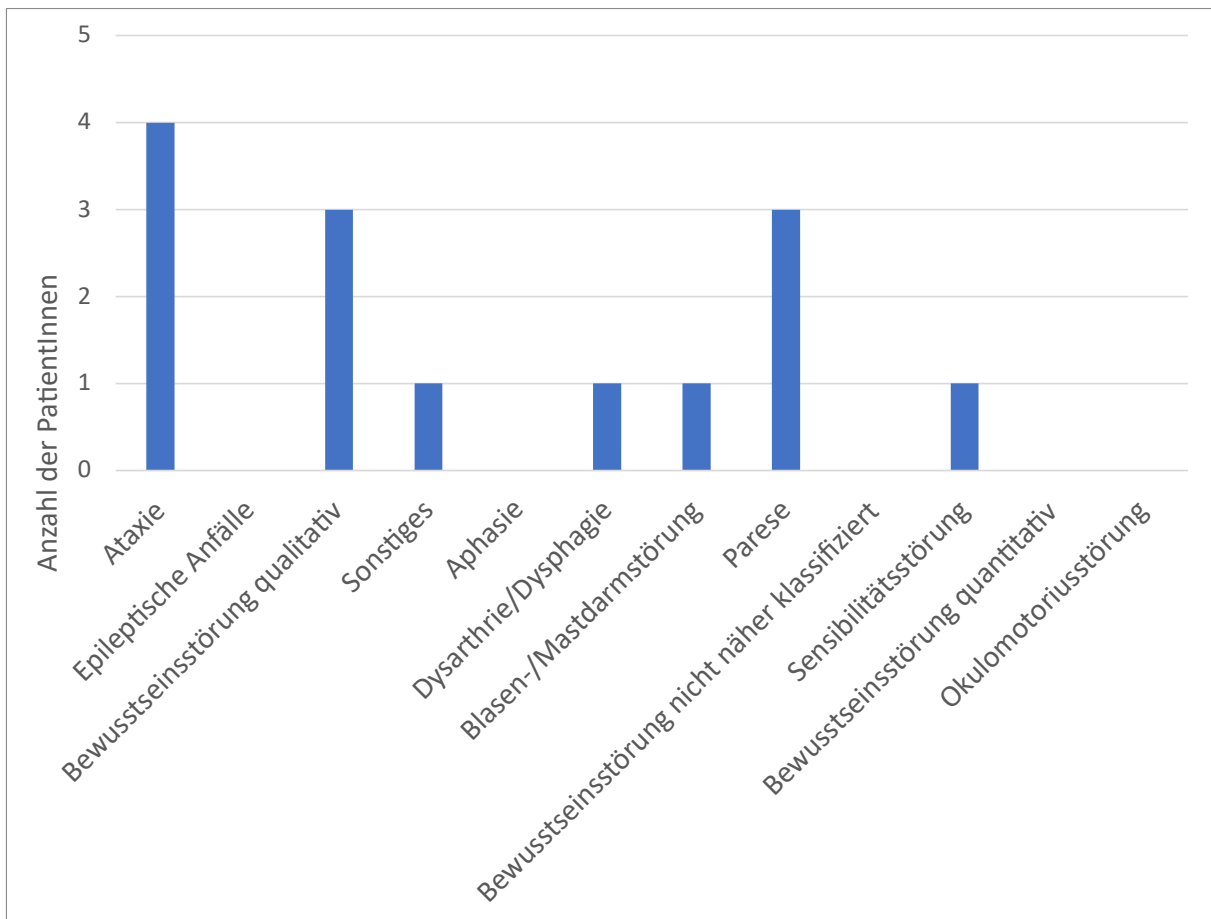


Abbildung 22: Art und Häufigkeit der ZNS-Symptome, Mainz; n=10

In 4 Fällen lag eine Ataxie vor (Angabe hier und nachfolgend jeweils bezogen auf alle Mainzer PatientInnen/auf alle Mainzer mit ZNS-Symptomen: 9% / 40%), in jeweils 3 Fällen eine zentrale Parese oder qualitative Bewusstseinsstörung (7% / 30%), in jeweils einem Fall eine Dysarthrie/Dysphagie, eine Blasen-/Mastdarmstörung, eine zentrale Sensibilitätsstörung sowie ein Fall einer Transitorisch Ischämischen Attacke (TIA) ohne genauere Angabe der Lokalisation bzw. der damit einhergehenden Symptomatik (als „Sonstiges“ klassifiziert; jeweils 2%/ 10%).

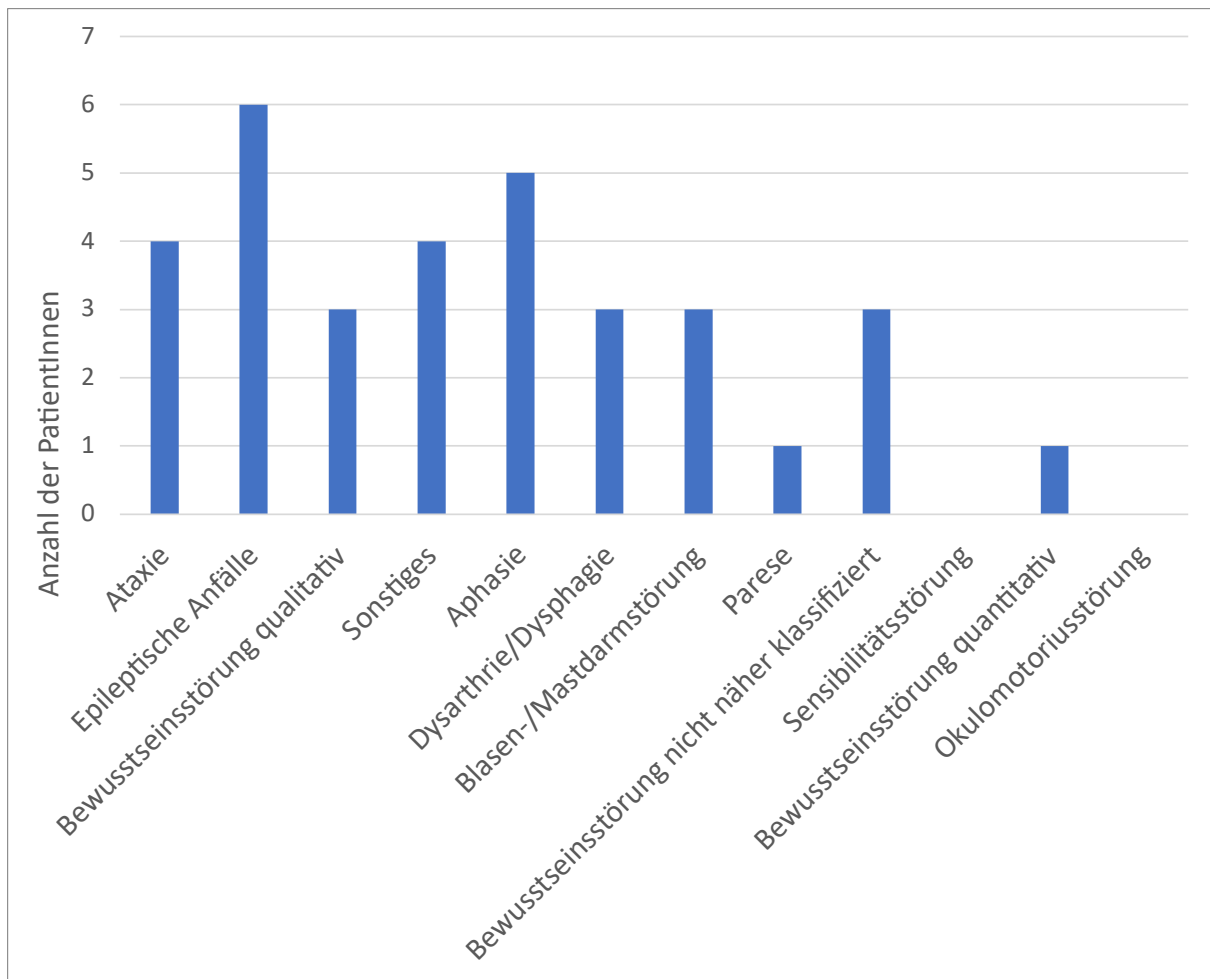


Abbildung 23: Art und Häufigkeit der ZNS-Symptome, Göttingen; n=26

26 der Göttinger PatientInnen hatten ZNS-assoziierte Symptome (20%). Am häufigsten waren epileptische Anfälle (x=6; Angabe hier und nachfolgend jeweils bezogen auf alle Göttinger PatientInnen/auf alle Göttinger mit ZNS-Symptomen: 5% / 23%), Aphasie (x=5; 4% / 19%), Ataxie (x=4; 3% / 15%), qualitative Bewusstseinsstörung, Dysarthrie/Dysphagie, Blasen-/Mastdarmsstörung und nicht näher bezeichnete Bewusstseinsstörung (jeweils x=3; jeweils 2% / 12%), weiterhin zentrale Parese sowie quantitative Bewusstseinsstörung (jeweils x=1; 1% / 4%). Die 4 als „Sonstiges“ klassifizierten Symptome waren 2 Fälle von Schwindel bei zerebralen Ischämien (je einmal Capsula interna und einmal Medulla oblongata) und 2 Fälle von Flimmersehen bei Pseudotumor cerebri (jeweils 1,5% / 8%).

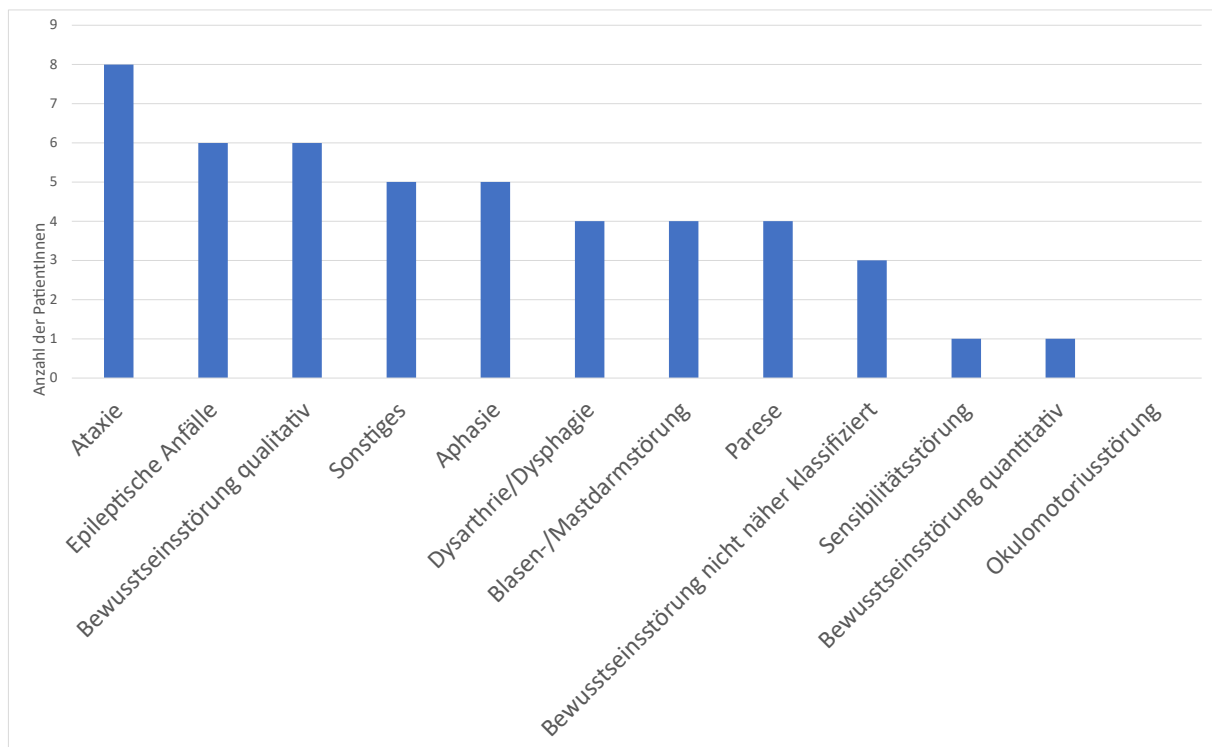


Abbildung 24: Art und Häufigkeit der ZNS-Symptome, Mainz und Göttingen; n=36

Zusammengefasst hatten 36 der 178 PatientInnen (20 %) ZNS-assoziierte Symptome, diese sind in Abb. 24 dargestellt und umfassen Ataxie (x=8, hier und nachfolgend jeweils bezogen auf gesamtes Patientenkollektiv / auf alle mit ZNS Symptomen: 4% / 22 %), Epileptische Anfälle (x=6; 3% / 17 %), qualitative sowie quantitative und nicht näher klassifizierte Bewusstseinsstörungen (zusammengenommen x=10; 6% / 28 %), Aphasie (x=5; 3% / 14 %), Dysarthrie und Dysphagie (x=4; 2% / 11 %), Blasen-Mastdarmstörungen (x=4; 2% / 11 %) sowie zentrale Paresen (x=4; 2% / 11 %) und Sensibilitätsstörungen (x=1; 1% / 3 %). Unter „Sonstiges“ sind folgende Fälle zusammengefasst: Pseudotumor cerebri (x=2; 1% / 6%), Schwindel bei Ischämie der Capsula interna bzw. Schwindel bei Infarkt der Medulla oblongata bei Vaskulitis (x=2; 1% / 6%), sowie eine TIA ohne genauere Angabe der Lokalisation bzw. der damit einhergehenden Symptomatik (x=1; 0,5% / 3%).

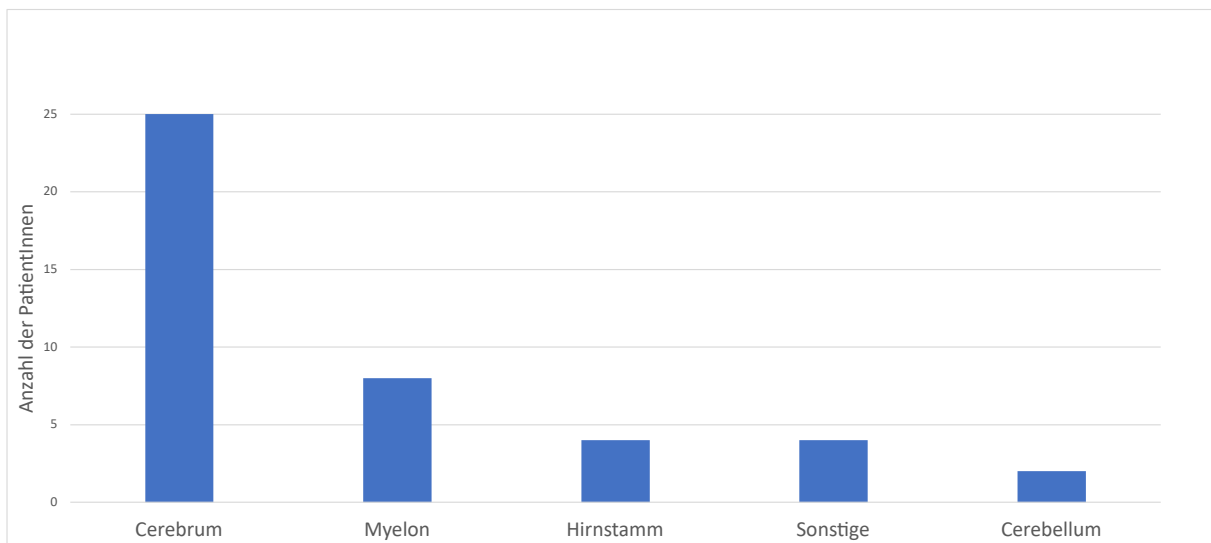


Abbildung 25: Lokalisation der ZNS-Symptome, Mainz und Göttingen; n=36

Abb. 25 zeigt die bei den zuvor genannten Symptomen betroffenen Strukturen des ZNS. Bei 7 der 36 PatientInnen (19 %) war mehr als eine Struktur des ZNS betroffen. Unter „Sonstiges“ sind folgende Fälle zusammengefasst, bei denen keine genaue Zuordnung zu einer ZNS-Lokalisation erfolgen konnte: zwei Fälle von Flimmersehen bei Pseudotumor cerebri, eine TIA ohne nähere Angabe der Lokalisation oder der damit einhergehenden Symptomatik sowie ein Fall von Ataxie ohne nähere Angaben.

4.3.8 Symptome an peripheren Nerven

Bei 2 der 46 Mainzer PatientInnen (4%) war eine Polyneuropathie (PNP) der unteren Extremität dokumentiert. In Göttingen war bei insgesamt 4 der 132 PatientInnen eine PNP dokumentiert (3 %), wovon 3 als PNP der unteren Extremität bezeichnet wurde, in einem Fall war die Lokalisation nicht näher bezeichnet. Insgesamt fand sich also bei 6 von 178 PatientInnen (3 %) eine PNP.

4.3.9 Neuropsychologische Symptome

Bei 6 der Mainzer PatientInnen lagen neuropsychologische Symptome vor. Dies waren Konzentrationsstörungen (x=3; hier und nachfolgend jeweils bezogen auf alle PatientInnen / auf alle mit neuropsychologischen Symptomen: 7% / 50%), Ruhelosigkeit, Halluzinationen (optisch und akustisch) sowie Verwirrheitszustände (jeweils x=1; 2% / 17%).

Bei 14 der Göttinger PatientInnen lagen neuropsychologische Symptome vor. Am häufigsten waren Konzentrationsstörungen (x=7; 5% / 50%), weiterhin fanden sich Gedächtnisstörungen (x=3; 2% / 43%), Verwirrheitszustände, Halluzinationen (optisch und akustisch), psychomotorische Verlangsamung sowie Wesensveränderung (jeweils x=1; jeweils 1% / 7%).

Insgesamt fanden sich also bei 20 der 178 PatientInnen (11 %) Angaben zu neuropsychologischen Symptomen. Neben Konzentrationsstörungen (n=10; 6% / 50 %) und Gedächtnisstörungen (n=3; 2% / 15 %)

wurden optische und akustische Halluzinationen sowie Verwirrheitszustände (jeweils $x=2$; 1% / 10 %), Ruhelosigkeit, psychomotorische Verlangsamung und Wesensveränderung (jeweils $x=1$; 0,5% / 5%) beschrieben.

4.4 Diagnostik in Liquor und Serum

Im Folgenden werden relevante Parameter der Liquor- und Serundiagnostik dargestellt. Zunächst handelt es sich immer um die Ergebnisse, die bei der Erstvorstellung der PatientInnen im Studienzentrum erhoben wurden. Erst später wird auch auf Ergebnisse von Verlaufsuntersuchungen (bspw. Verlaufs-Lumbalpunktionen (VLP)) eingegangen.

4.4.1 Zellzahl im Liquor

Ab 5 Leukozyten/ μl Liquor liegt eine Pleozytose vor. Bei den Mainzer PatientInnen ($n=46$) liegt die Zahl der Leukozyten im Liquor im Median bei 233/ μl (Min. 8 – Max. 3409/ μl), im Göttinger Kollektiv beträgt der Median 141/ μl (Min.5 – Max. 1850/ μl) ($n=177$, in einem Fall konnte die Leukozytenzahl im Liquor nicht mehr ermittelt werden).

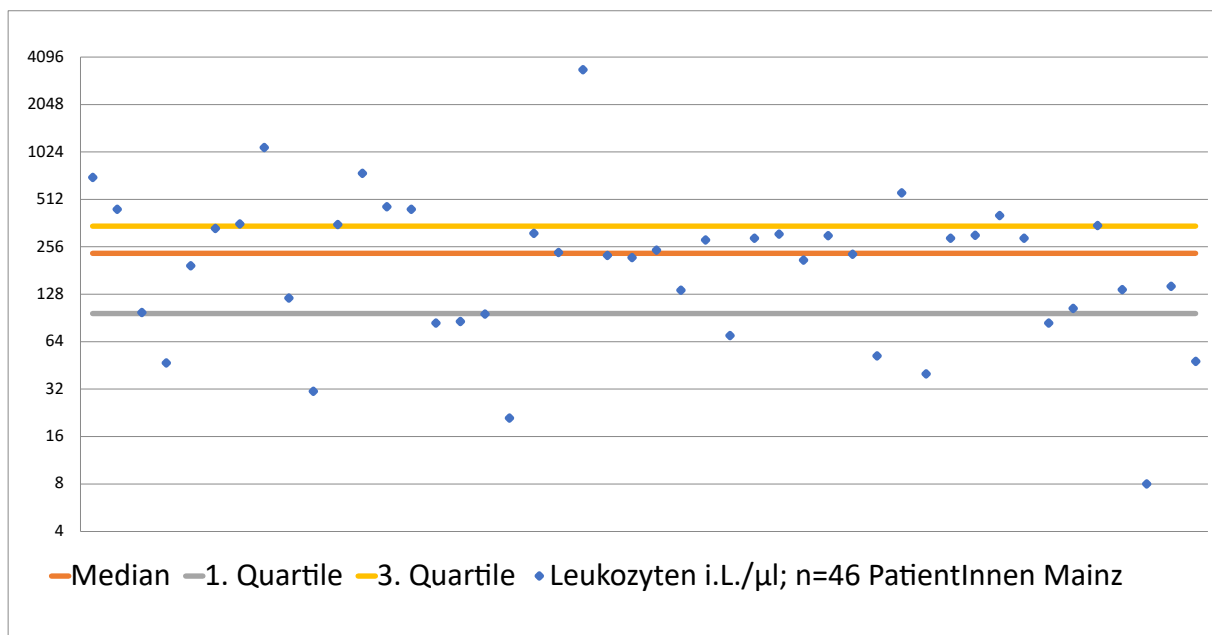


Abbildung 26: Leukozyten/ μl im Liquor, logarithmische Darstellung, Mainz; $n=46$

Insgesamt (Mainz + Göttingen) ergibt sich ein Median von 151/ μl (Min. 5 – Max. 3409/ μl).

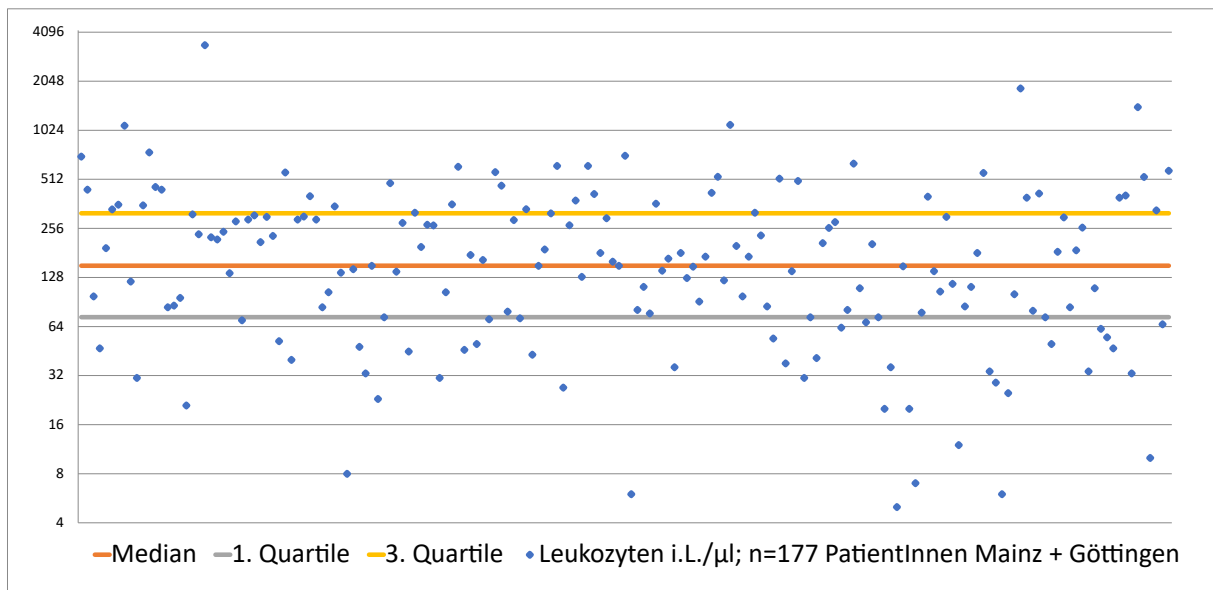


Abbildung 27: Leukozyten/ μ l im Liquor, logarithmische Darstellung, Mainz und Göttingen; n=177

4.4.2 Glukose und Laktat

Zu den Basisparametern der Liquordiagnostik gehören der Glukosegehalt (Referenzbereich 40-70mg/dl), der Glukosequotient zwischen Liquor und Serum (Ref.: $>0,5$) sowie der Laktatgehalt (Referenzbereich altersabhängig: 1,7-2,6 mmol/l (>50 Jahre), 1,5-2,1 mmol/l (16-50 Jahre), 1,1-1,8 mmol/l (0-15 Jahre) (Pschyrembel Redaktion, 2019), da insbesondere bei bakteriellen Infektionen intrathekale Glukose verbraucht und vermehrt Laktat gebildet wird. Auch andere entzündliche Prozesse, Ischämien, Blutungen sowie maligne Erkrankungen können den Glukose- und Laktatgehalt verändern.

In der vorliegenden Studie konnten zu den genannten Parametern lediglich für den Großteil der Mainzer PatientInnen Angaben ermittelt werden:

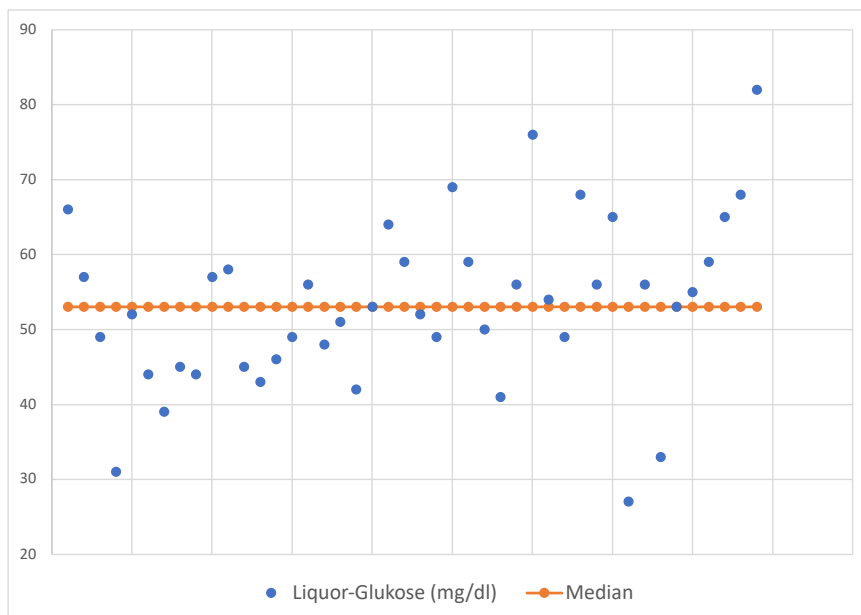


Abbildung 28: Glukosegehalt im Liquor, Mainz; n=44

Von 44 Liquorproben lag der Glukosegehalt in 38 Fällen (86 %) im Referenzbereich, 4 (9 %) waren oberhalb des Referenzbereichs, 2 (4,5 %) unterhalb. Von 41 Liquor-Serum-Paaren lag die Glukoseratio in 25 Fällen im Referenzbereich (61 %), in 16 Fällen darunter (39 %). Von 45 Liquorproben lagen die Laktatwerte unter Berücksichtigung der altersabhängigen Referenzwerte bei 26 Proben im Referenzbereich (58 %), 19 waren pathologisch (42 %).

4.4.3 Erregerspezifische Diagnostik

Die erregerspezifischen Antikörperindices für gegen Borrelien gerichtete IgM- und/oder IgG-Antikörper in Liquor und Serum sind ein entscheidender Parameter zur Diagnose einer gesicherten NB.

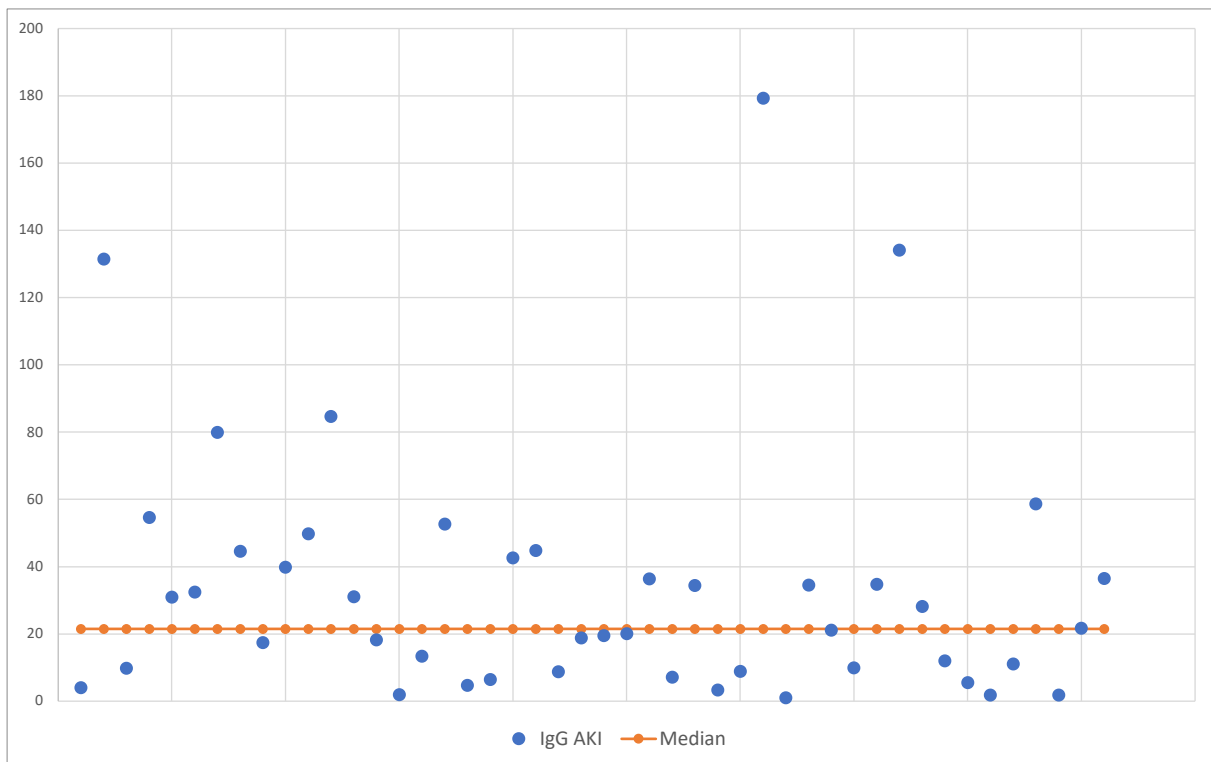


Abbildung 29: Borrelienspezifischer Antikörperindex für IgG, Mainz; n=46

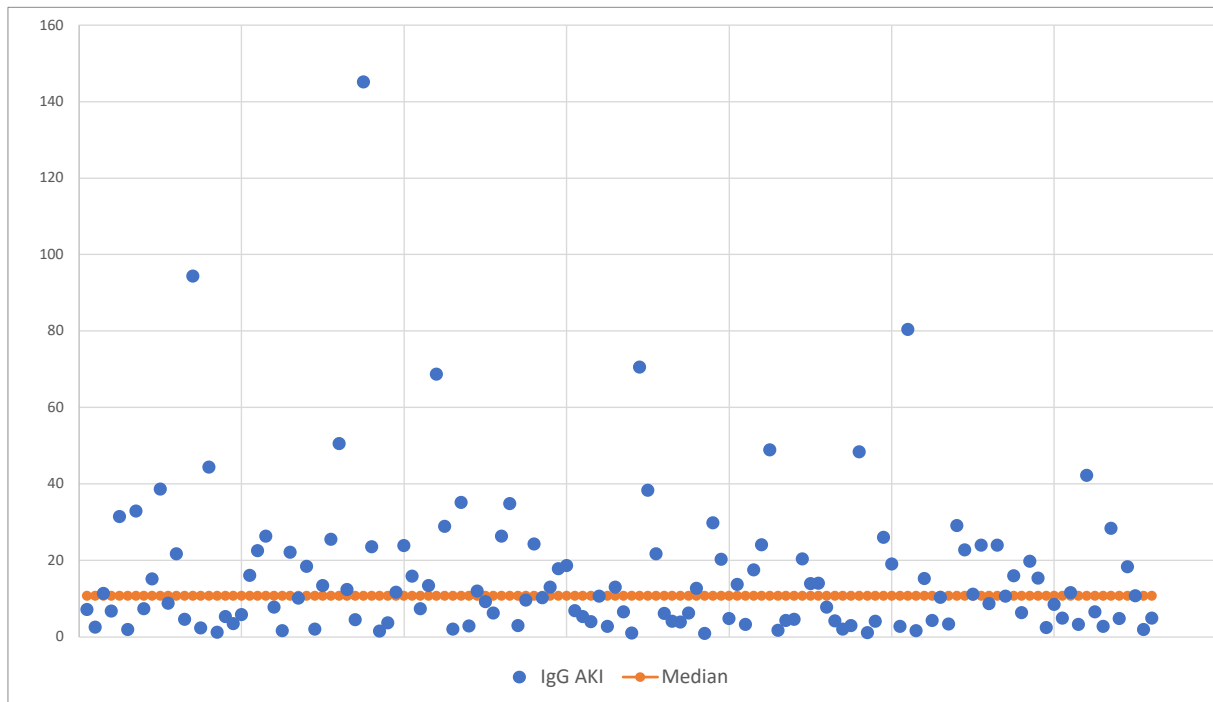


Abbildung 31: Borrelienspezifischer Antikörperindex für IgG, Göttingen; n=132

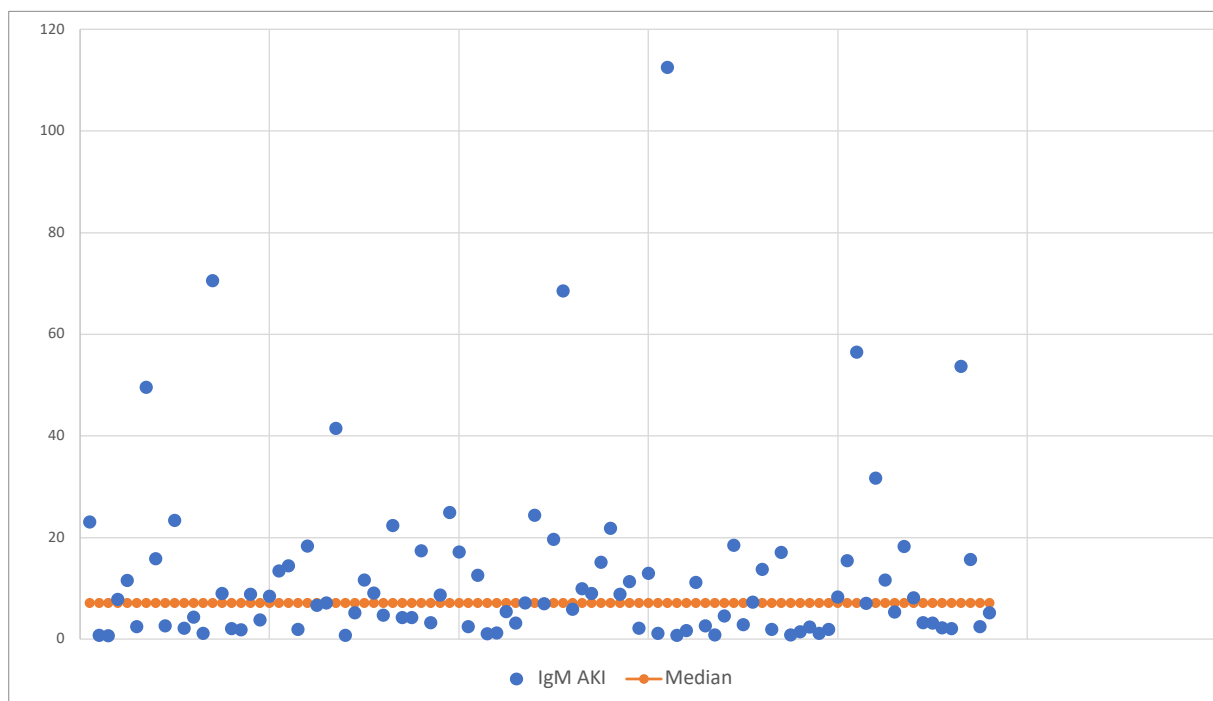


Abbildung 32: Borrelienspezifischer Antikörperindex für IgM, Göttingen; n=96

In Göttingen lag der Median für den IgG AI bei 10,7 (0,9-145,1), er war in 128 Fällen erhöht (97%), in 4 Fällen nicht erhöht (in 2 Fällen war jedoch der AI für IgM erhöht, in einem Fall gelang die Diagnosesicherung durch eine positive Borrelien-PCR und in einem Fall wurde der AI bei einer VLP nach 6 Tagen positiv). Der AI für IgM lag im Median bei 7,2 (0,7-112,6), er war in 85 Fällen sicher erhöht (64%), in 36 Fällen jedoch nicht dokumentiert (27%) und in 11 Fällen (8%) unauffällig.

Fasst man die Auswertung der Mainzer und Göttinger Liquorbefunde zusammen war bei 177 der 178 PatientInnen (99,4 %) mindestens einer der beiden AI, also für IgM und/oder IgG, pathologisch, in einem Fall (0,6 %) gelang die Sicherung nur über die positive Borrelien-PCR im Liquor. Der IgG-AI war in 173 Fällen pathologisch erhöht (97 %), in 5 Fällen nicht pathologisch (3 %). Der Median liegt bei 12,2 (0,9 – 179,34). Der IgM-AI war dagegen nur in 115 Fällen pathologisch (65 %), in 26 Fällen nicht pathologisch (15 %) und in 37 Fällen unbekannt (21%). Der Median ist für die IgM-AI mit 6,03 (0,7 – 177,76) entsprechend niedriger.

Die Abbildungen 33-35 zeigen die Ergebnisse der Borrelienserologie für die Mainzer PatientInnen. Positiv ist die Borrelienserologie dann, wenn sowohl der ELISA als Suchtest als auch der Immunoblot als Bestätigungstest positiv ausfallen. Dies war in Mainz für IgG bei 19 PatientInnen (41%) und für IgM bei 22 PatientInnen (48%) der Fall. Wertet man einen als „grenzwertig“ eingestuften Immunoblot bei positivem ELISA ebenfalls als positiv liegt die Zahl für eine positive IgG Serologie bei 31 (67%) und für eine positive IgM-Serologie bei 25 (54%).

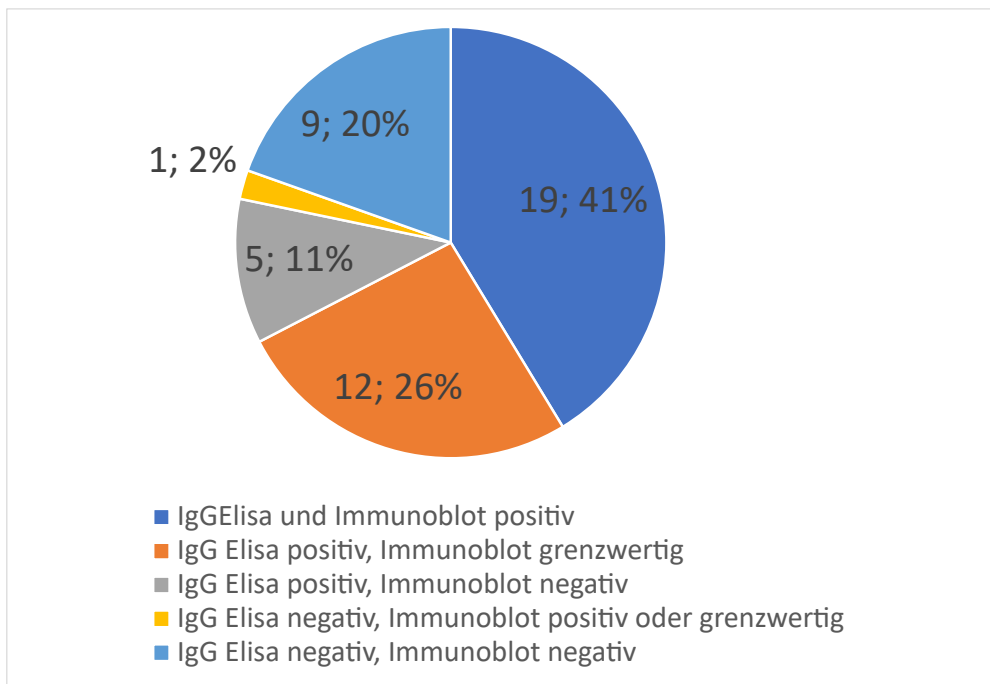


Abbildung 33: Borrelienserologie IgG (ELISA und Immunoblots im Serum), Mainz; n=46

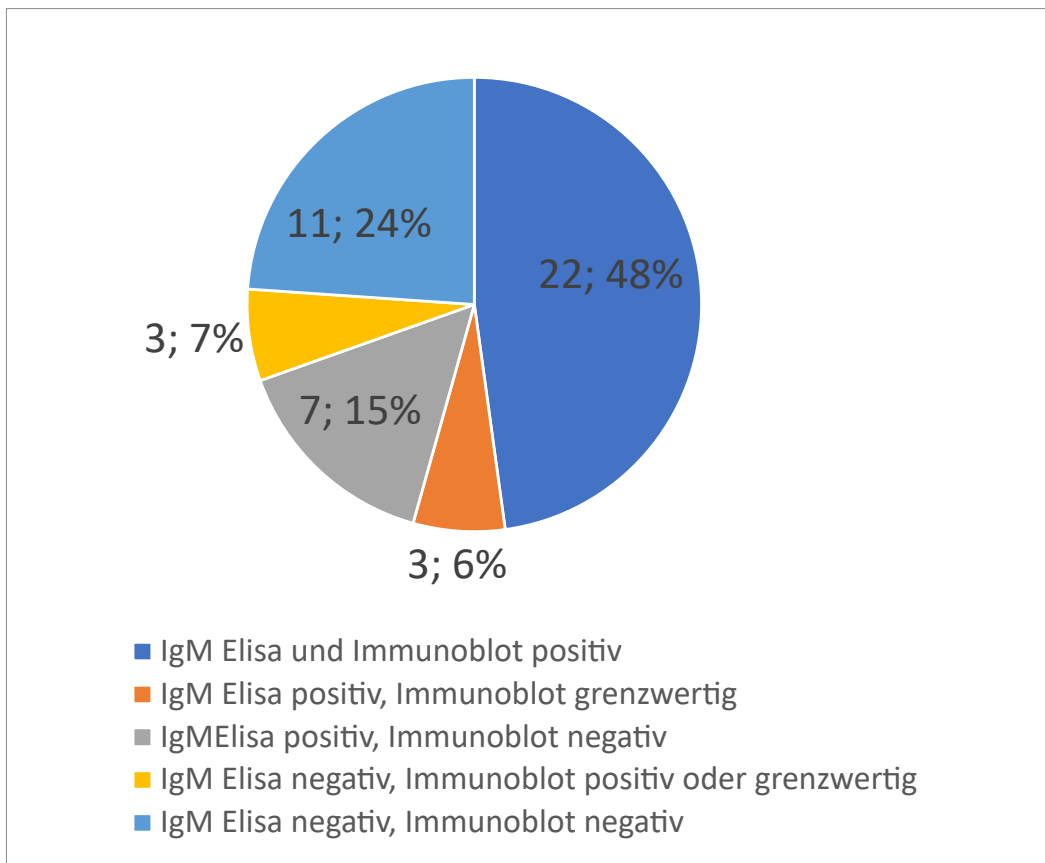


Abbildung 34: Borrelienserologie IgM (ELISA und Immunoblots im Serum), Mainz; n=46

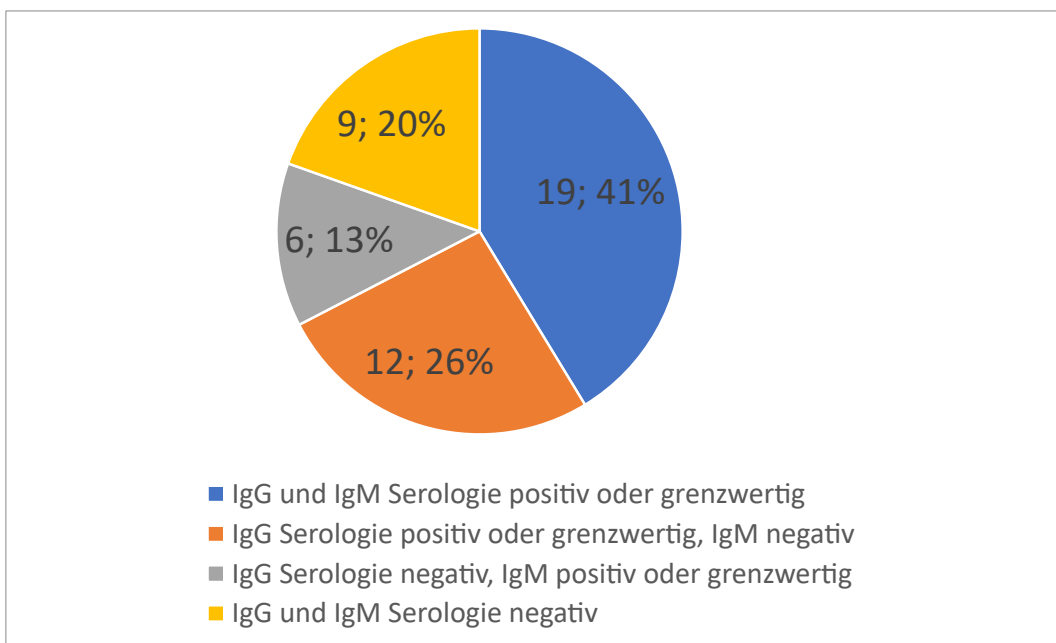


Abbildung 35: Borrelienserologie IgG und IgM (ELISA und Immunoblots im Serum), Mainz; n=46

Insgesamt ergibt sich somit, dass 9 der Mainzer PatientInnen (20%) bei der Erstvorstellung seronegativ waren, also weder die IgG- noch die IgM-Serologie positiv oder grenzwertig waren. Bei 5 der 9 Fälle (11% aller Mainzer PatientInnen) war bereits der ELISA für IgG und IgM negativ, in 4 weiteren Fällen (9%) war

der Immunoblot als Bestätigungstest negativ. Bei allen übrigen PatientInnen waren entweder sowohl IgG- als auch IgM-Serologie für Borrelien positiv oder grenzwertig (x=19 (41%) oder zumindest eine der Serologien positiv oder grenzwertig (nur IgG positiv: x= 12 (26%); nur IgM positiv oder grenzwertig: x=6 (13%).

Bemerkenswert ist, dass in einigen Fällen Ergebnisse für Immunoblots vorliegen, obwohl der ELISA als Suchtest negativ war und in diesen Fällen entsprechend der empfohlenen Stufendiagnostik die Durchführung der Immunoblots gar nicht vorgesehen ist.

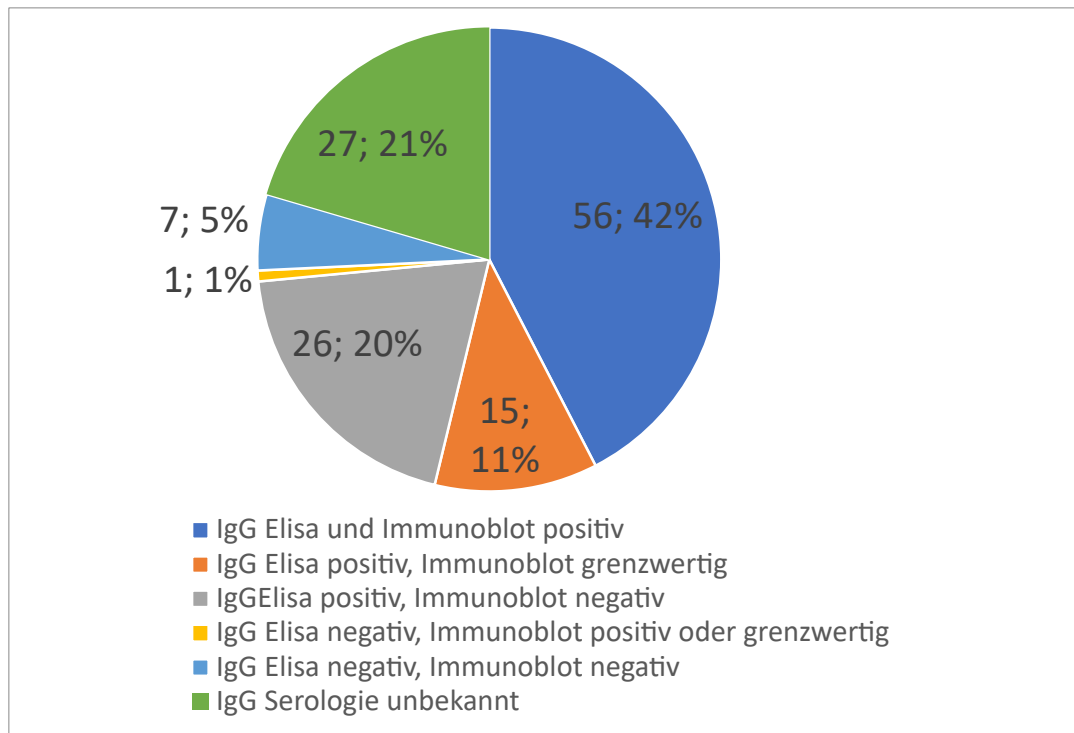


Abbildung 36: Borrelienseroologie IgG (ELISA und Immunoblots im Serum), Göttingen; n=132

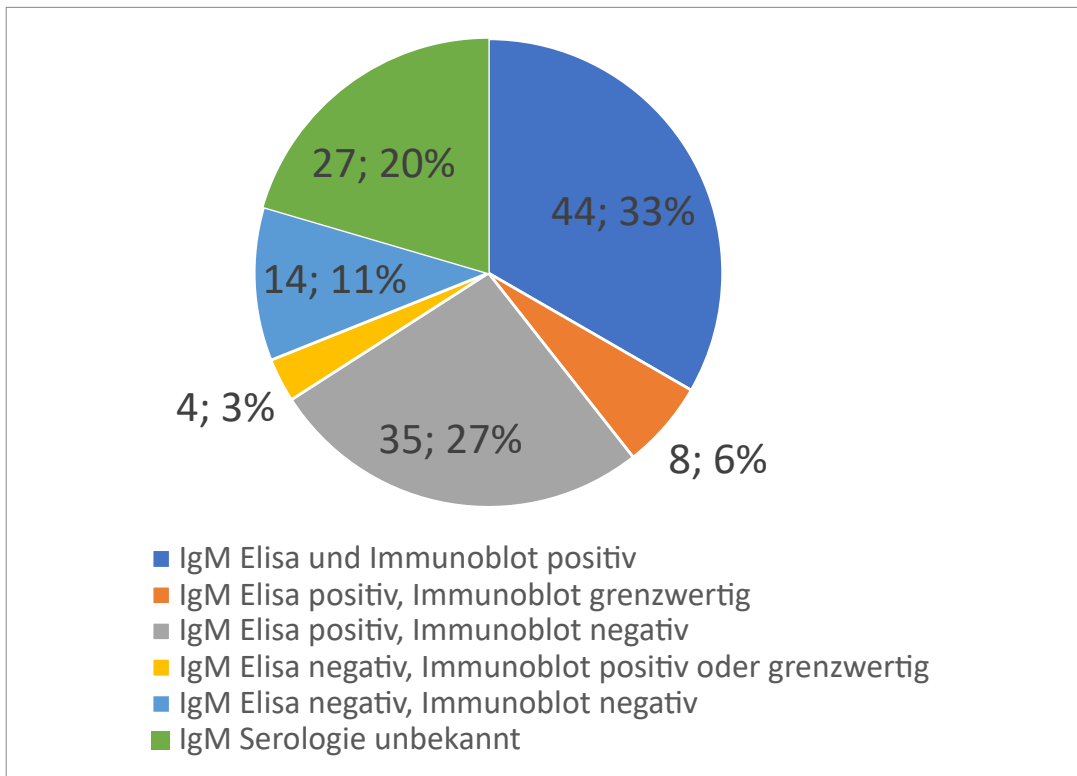


Abbildung 37: Borrelienserologie IgM (ELISA und Immunoblots im Serum), Göttingen; n=132

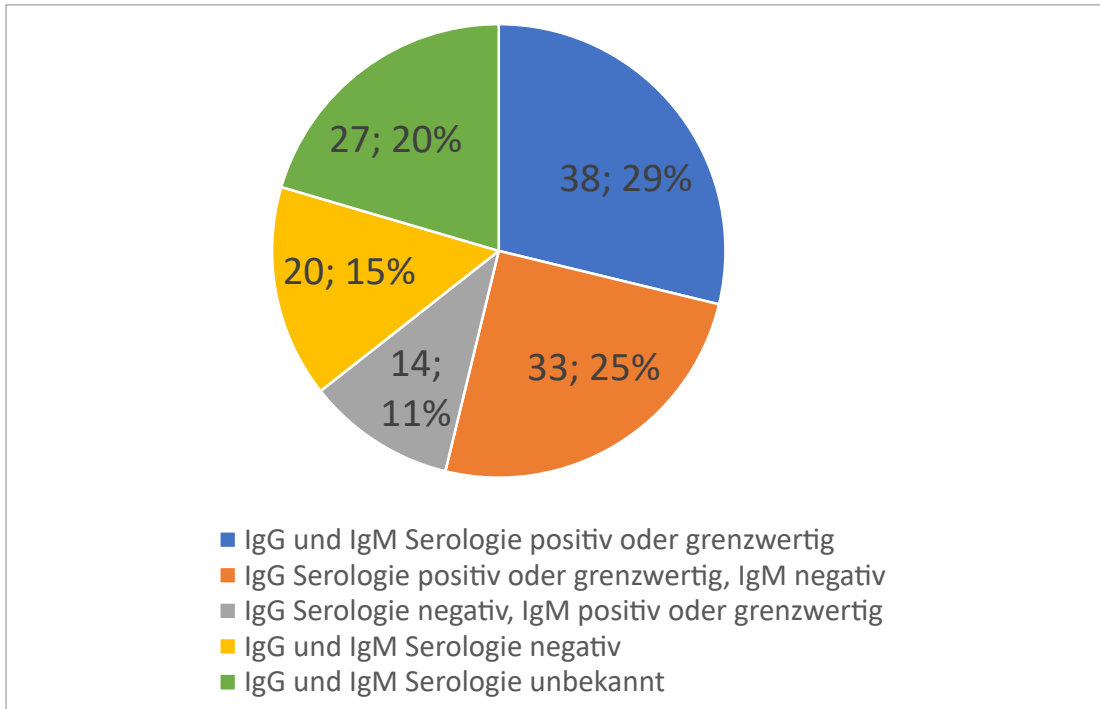


Abbildung 38: Borrelienserologie IgG und IgM (ELISA und Immunoblots im Serum), Göttingen; n=132

Die Abbildungen 36-38 zeigen die Ergebnisse der Borrelienserologie der Göttinger PatientInnen. In 20% der Fälle waren die Ergebnisse der Serologie nicht mehr ermittelbar („unbekannt“). Der Anteil der positiven IgG-Serologie ist mit 42% vergleichbar mit den Mainzer Ergebnissen, der Anteil der positiven IgM-Serologie ist mit 33% im Vergleich zu Mainz jedoch deutlich geringer. Der Anteil der grenzwertigen Immunoblots bei positivem ELISA war auch in Göttingen für IgG (11%) höher als für IgM (6%) und somit vergleichbar mit den Mainzer Ergebnissen. Seronegativ waren in Göttingen insgesamt 15%, seropositiv für IgG und IgM 29%, seropositiv für IgG oder IgM insgesamt 36%.

Für die Immunoblots im Liquor lagen Angaben für einen Teil der Mainzer PatientInnen vor. Bei den IgG-Immunoblots im Liquor waren 37 der 46 Fälle positiv (80 %), 1 grenzwertig (2%), 2 negativ (4%), 6 unbekannt (13 %); bei den IgM-Immunoblots im Liquor waren 28 der 46 Fälle positiv (61%), 5 negativ (11%) und 13 unbekannt (28%). Aus Göttingen lagen zu den Immunoblots im Liquor keine Daten zum Vergleich vor.

Ergänzend konnten Angaben zum Vorhandensein oligoklonaler IgG-Banden im Liquor gefunden werden. In Mainz waren die oligoklonalen Banden in 25 der 46 Fälle nachweisbar (55%), in 4 Fällen negativ (9%) und in 17 Fällen unbekannt (37%). In einem der negativen Fälle konnten monoklonale Banden („Typ 5“) nachgewiesen werden, bei dem Patienten lag ein Multiples Myelom als bekannte Vorerkrankung vor. Die Sicherung der Diagnose gelang durch erhöhte AIs.

In Göttingen waren die oligoklonalen Banden in 75 der 132 Fälle positiv (57%), in 43 Fällen negativ (33%) und in 14 Fällen unbekannt (11%).

In Mainz wurde keine Borrelien-PCR aus dem Liquor veranlasst, in Göttingen war dies lediglich bei 21 PatientInnen der Fall. In einem Fall gelang der Erregernachweis über die PCR, in den übrigen 20 PCR-Untersuchungen blieb der Befund negativ.

4.4.4 Weitere, nicht-erregerspezifische Diagnostik

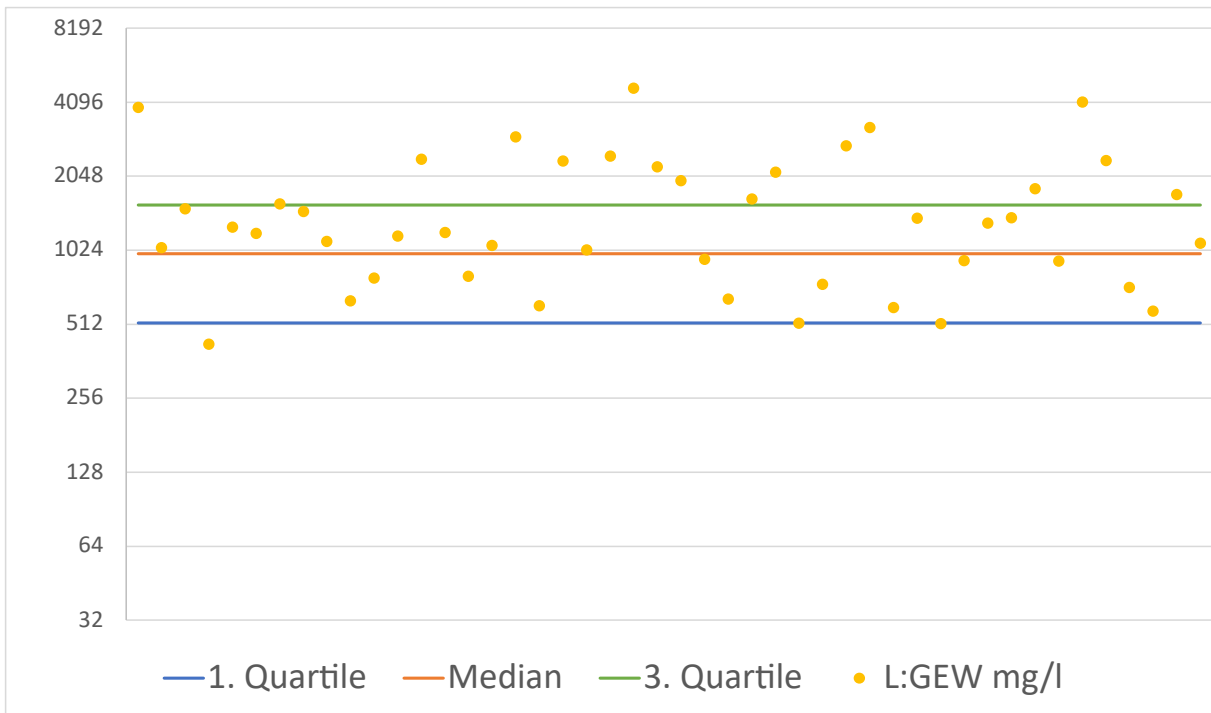


Abbildung 39: Gesamteiweiß i. Liquor in mg/l, logarithmische Darstellung, Mainz; n=46

Der Gehalt des Gesamteiweiß im Liquor (Referenzbereich 150-400 mg/l) lag in Mainz im Median bei 1241 mg/l, minimal lag er bei 426 mg/l, maximal bei 4679 mg/l. In allen 46 Fällen war der Wert erhöht (100%). In Göttingen war der Median mit 989 mg/l etwas niedriger, das Minimum war hier 99mg/l, das Maximum 5860 mg/l. Das Gesamteiweiß im Liquor war hier in 118 der 132 Fälle erhöht (89%), in 13 Fällen im oder unterhalb des Referenzbereichs (10%) und in einem Fall unbekannt (1%).

Der Liquor-/Serum- Albuminquotient (QAlb) zeigt bei einer Erhöhung eine Störung der Blut-Liquor-Schranke an. Der Referenzbereich ist altersabhängig (Angaben jeweils zu ergänzen mit $\times 10^{-3}$: Kinder 3 Monate bis 5 Jahre: 0,3-3,5; Kinder 6- 15 Jahre: <5; 16-40 Jahre: <6,5; 41-45 Jahre: <7, 46-60 Jahre: <8; 61-75 Jahre: <9; über 75 Jahre: <10). In Mainz war der Quotient QAlb unter Berücksichtigung der altersabhängigen Referenzwerte in 41 der 46 Fälle erhöht (89%), in 2 Fällen nicht erhöht (4%) und in 3 Fällen nicht bekannt (6,5%). QAlb lag minimal bei 5×10^{-3} , maximal bei 64×10^{-3} und im Median bei 18×10^{-3} .

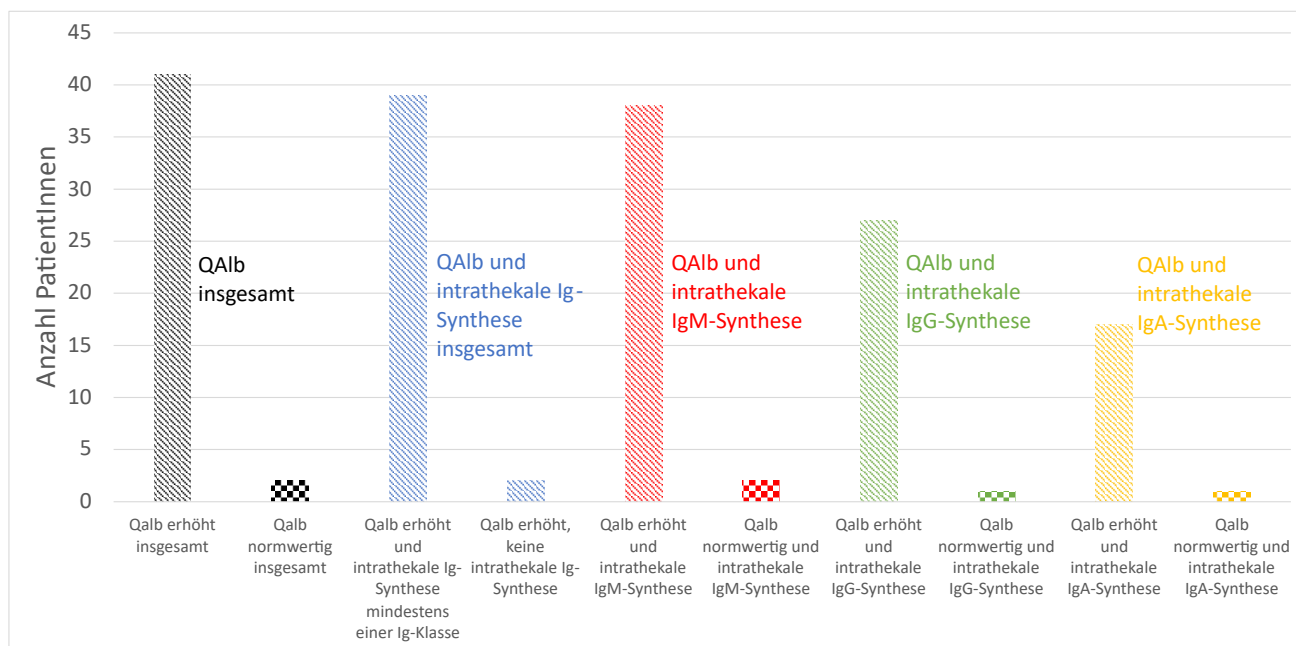


Abbildung 40: Liquor/Serum-Albuminquotient und intrathekale Ig-Synthese, Mainz, n=43

Abbildung 40 zeigt, dass von den 41 Fällen, in denen QAlb erhöht war (89%, schwarzer schraffierter Balken) in 39 Fällen zusätzlich eine intrathekale Immunglobulinsynthese mindestens einer Ig-Klasse vorlag (85%, blauer schraffierter Balken).

Im Großteil der Fälle lag eine intrathekale IgM-Synthese vor, insgesamt bei 40 Fällen, also 87% (davon in 38 Fällen bei erhöhtem QAlb, (83%, roter schraffierter Balken), in 2 Fällen bei normwertigem QAlb (4%, roter Schachbrettbalken)). Eine intrathekale IgG Synthese lag in 28 Fällen vor (61%; darunter in 27 Fällen mit erhöhtem (59%) und in 1 Fall (2%) bei normwertigem QAlb; grüne Balken). Eine intrathekale IgA-Synthese lag in 18 Fällen vor (39%, darunter in 17 Fällen mit erhöhtem (37%) und in 1 Fall (2%) mit normwertigem QAlb; gelbe Balken).

Hervorzuheben ist, dass in den 2 Fällen mit normwertigem QAlb jedoch eine intrathekale Immunglobulinsynthese vorlag.

Im Göttinger Kollektiv lagen keine Angaben zur intrathekalen Immunglobulin-Synthese vor. QAlb war in 111 der 132 Fälle erhöht (84%), in 20 Fällen im Referenzbereich (15%) und in einem Fall unbekannt (1%). QAlb lag minimal bei $2,5 \times 10^{-3}$, maximal bei $75,7 \times 10^{-3}$, der Median ist $15,4 \times 10^{-3}$.

Das Chemokin CXCL13 wurde im ausgewerteten Patientenkollektiv nicht standardmäßig untersucht. Lediglich in 2 Fällen wurde CXCL13 bestimmt und fand sich pathologisch erhöht.

4.4.5 Verlaufs-Lumbalpunktionen (VLPs)

Bei 20 Mainzer PatientInnen und bei 35 Göttinger PatientInnen sind Verlaufskontrollen der Liquoruntersuchungen erfolgt, insgesamt liegen aus Mainz und Göttingen also für 55 der insgesamt 178 PatientInnen (31 %) Daten aus VLPs vor, deren Ergebnisse im Folgenden dargestellt und sofern möglich den Daten der Erst-LPs gegenübergestellt werden.

Der zeitliche Abstand zur initialen LP lag zwischen 3 Tagen und 10 Jahren. Der Großteil der VLPs fand mit einem zeitlichen Abstand zur initialen LP bei Erstvorstellung von maximal 1 Jahr statt (nämlich 24 innerhalb der ersten 14 Tage nach Erstvorstellung, weitere 4 im Zeitraum bis 30 Tage nach Erstvorstellung, 8 im Zeitraum bis 3 Monate nach Erstvorstellung und weitere 10 im Zeitraum bis 1 Jahr nach Erstvorstellung. In 9 der 55 Fälle fand die VLP nach über einem Jahr statt.

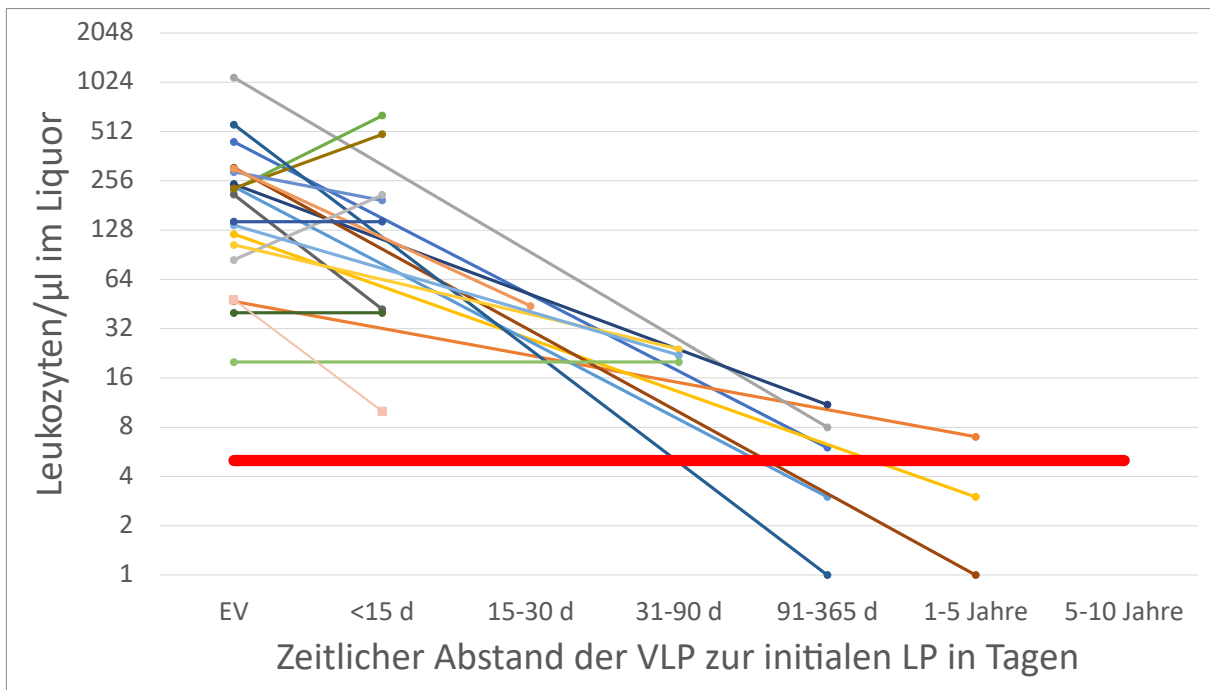


Abbildung 41: Leukozyten/µl im Liquor bei Erstvorstellung (EV) und bei VLPs, Mainz, logarithmische Darstellung, roter horizontaler Balken markiert den Referenzbereich; n=20

Die Abbildungen 41 und 42 zeigen den Verlauf der Leukozyten für jeden einzelnen Fall in Mainz bzw. Göttingen, zur besseren Darstellbarkeit in logarithmischer Form. Der rote horizontale Balken verläuft bei 5 Leukozyten/µl und markiert somit den Referenzbereich. Bei VLPs innerhalb der ersten 14 Tage nach Erstvorstellung stiegen die Leukozyten im Liquor teilweise noch an, VLPs zu späteren Zeitpunkten zeigten regelhaft einen Rückgang der Leukozytenzahlen. In Mainz erreichten 4 der 20 PatientInnen wieder eine normwertige Leukozytenzahl im Liquor (davon 2 im Zeitraum 91-365d), in Göttingen 10 von 35 (davon 1 im Zeitraum 31-90d und 3 im Zeitraum 91-365d).

Fasst man alle PatientInnen mit VLPs zusammen ergibt sich für diese Gruppe ein Median der Leukozytenzahl im Liquor bei Erstvorstellung von 172/µl (Min. 5 – Max. 1105), im Zeitraum der ersten 14 Tage nach Erstvorstellung von 51/µl (10-641), im Zeitraum von 15-30 Tagen von 59/µl (5-405), im Zeitraum

von 31-90 Tagen von 21/ μl (4-405), im Zeitraum von 91-365 Tagen von 4,5/ μl (1-11), im Zeitraum von 1-5 Jahren von 2/ μl (0-7) und im Zeitraum 5-10 Jahre nach Erstvorstellung von 1/ μl (0-2). Abgesehen von einem leichten Anstieg des Medians auf 59/ μl im Zeitraum 15-30 Tage nach Erstvorstellung zeigt sich also ein kontinuierlicher Rückgang der Leukozytenzahlen im Verlauf.

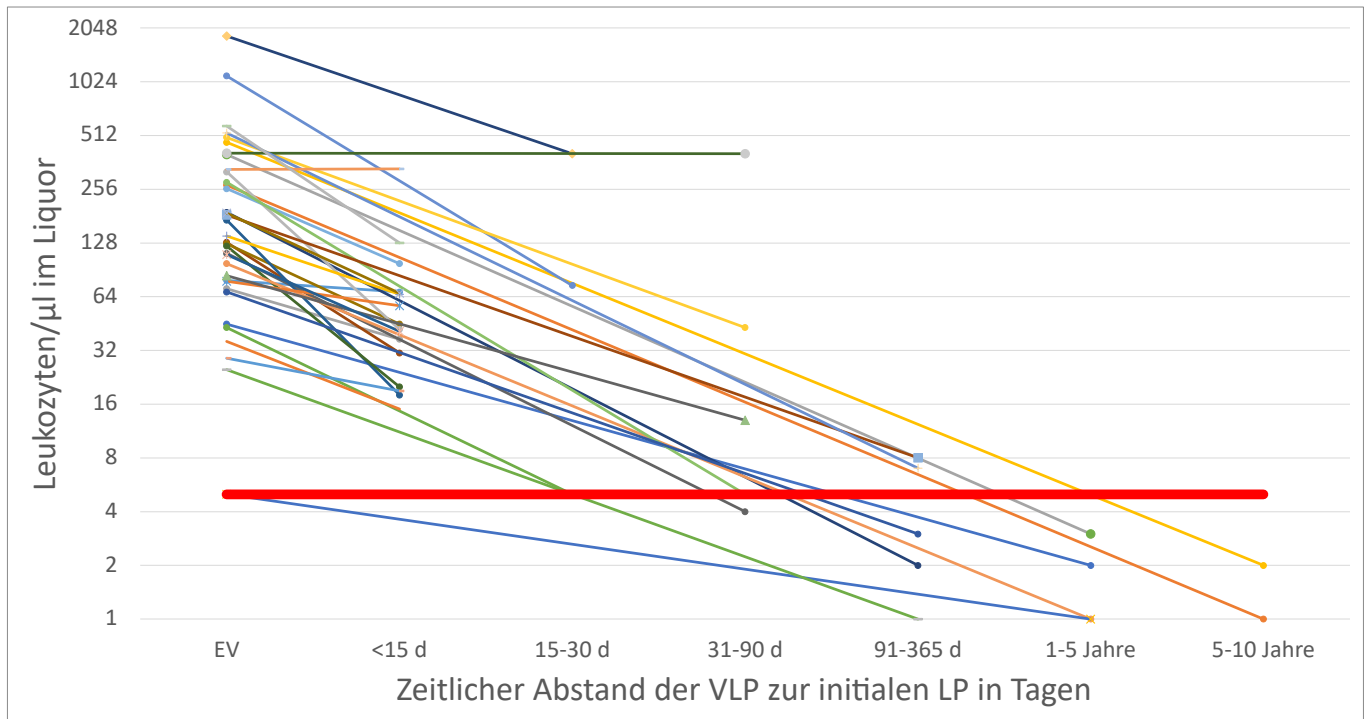


Abbildung 42: Leukozyten/ μl bei Erstvorstellung (EV) und bei VLPs, Göttingen, logarithmische Darstellung, roter horizontaler Balken markiert den Referenzbereich; n=35

Für 42 der 55 VLPs (76 %) konnten Angaben zu den IgG und IgM AI gefunden werden. Die Abbildungen 43-48 zeigen jeweils den Anteil der pathologischen bzw. normwertigen AIs für IgG und IgM, zunächst getrennt für Mainz und Göttingen und anschließend zusammengefasst. Insgesamt zeigt sich, dass im Großteil der Fälle zu allen Zeitpunkten pathologische AI für IgG vorlagen, während die AI für IgM im Verlauf häufiger normwertig waren.

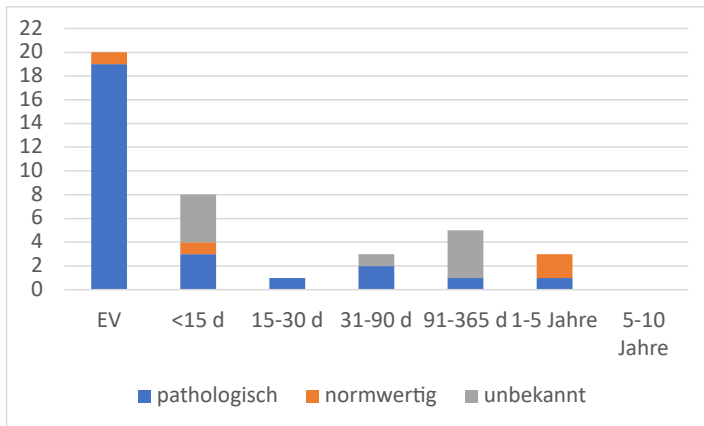


Abbildung 43: IgG AKI bei VLP, Mainz; n=20

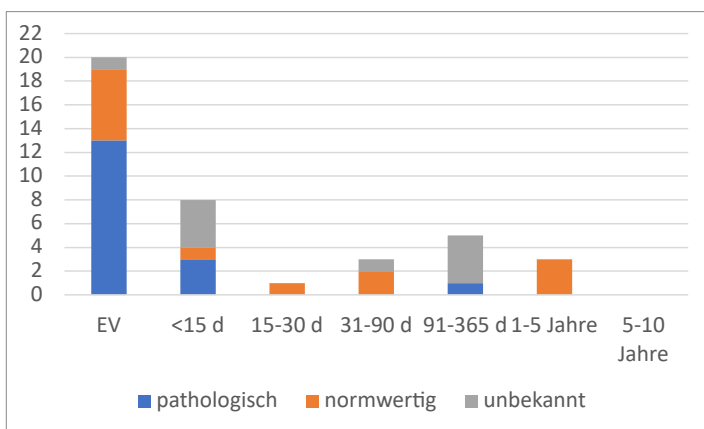


Abbildung 44: IgM AKI bei VLP, Mainz; =20

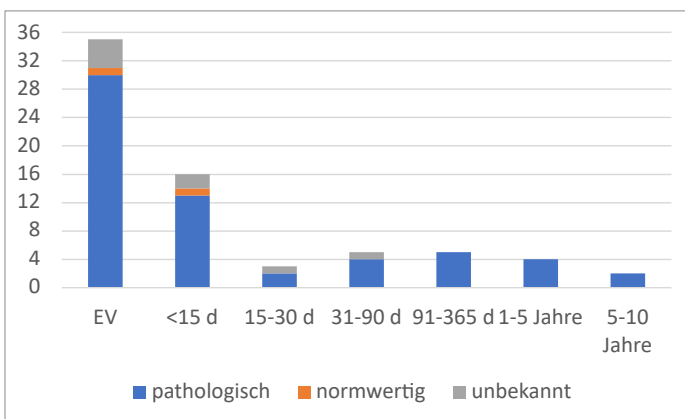


Abbildung 45: IgG AKI bei VLP, Göttingen; n=35

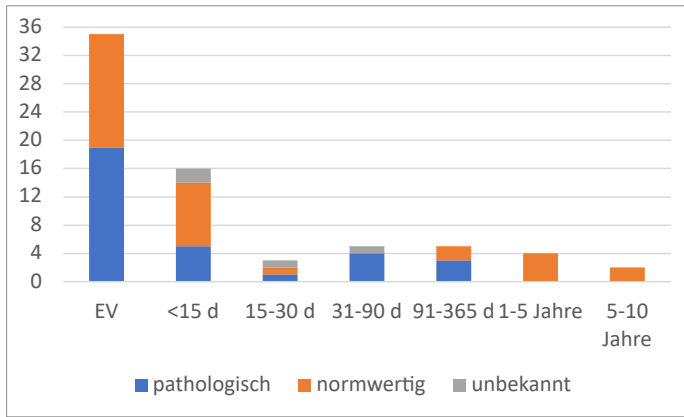


Abbildung 46: IgM AKI bei VLP, Göttingen; n=35

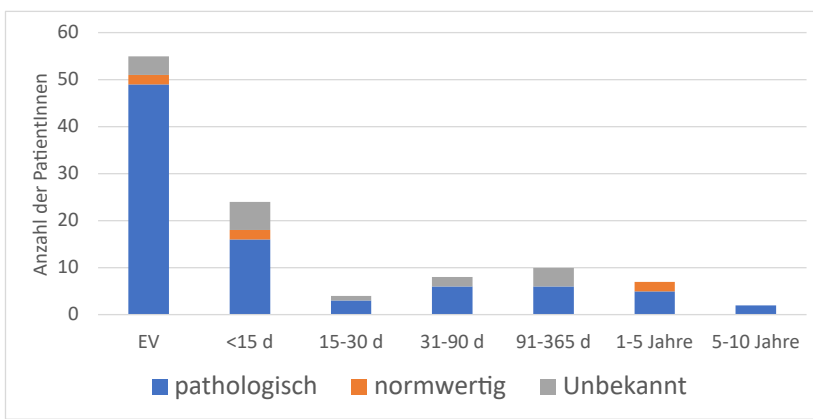


Abbildung 47: IgG AKI bei VLP, Mainz und Göttingen; n=55

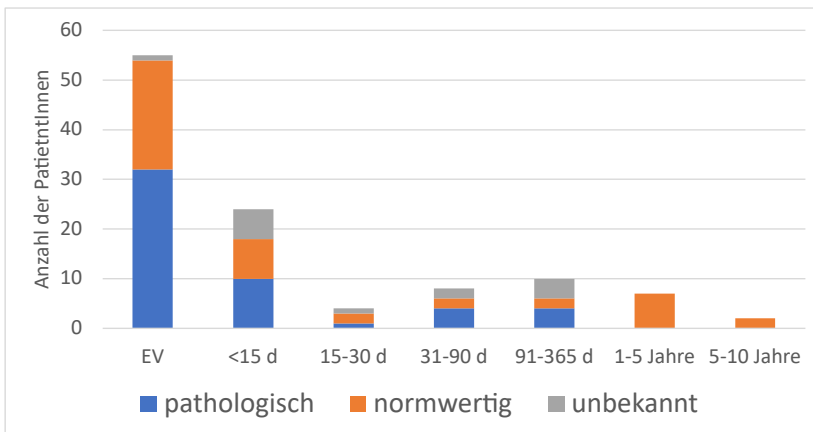


Abbildung 48: IgM AKI bei VLP, Mainz und Göttingen; n=55

Angaben für den Liquor-Serum-Albuminquotienten fanden sich für 51 der 55 VLPs. Die Abbildungen 49 und 50 zeigen die Entwicklung von QAlb für Mainz und Göttingen, jeweils unter Berücksichtigung des altersabhängigen Referenzbereichs. Insgesamt zeigt sich eine Normalisierung von QAlb insbesondere ab dem Zeitpunkt 90 Tage nach Erstvorstellung.

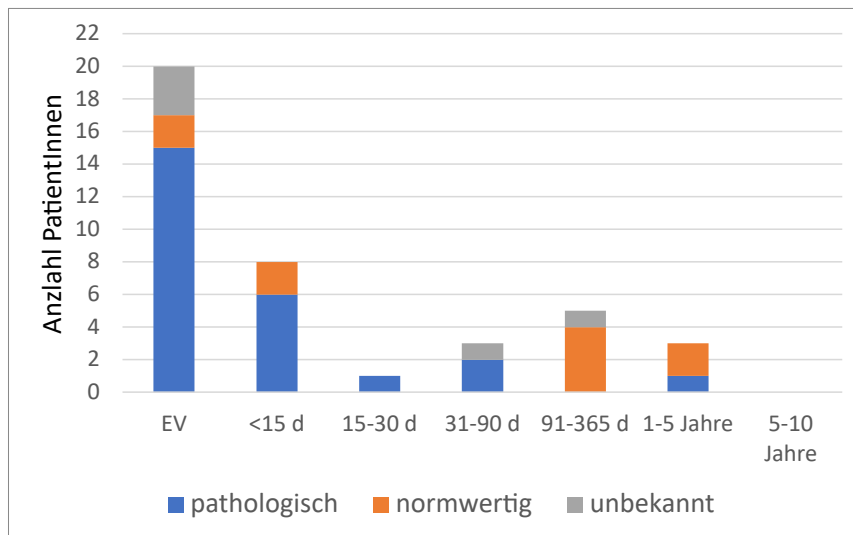


Abbildung 49: QAlb bei VLPs, Mainz; n=20

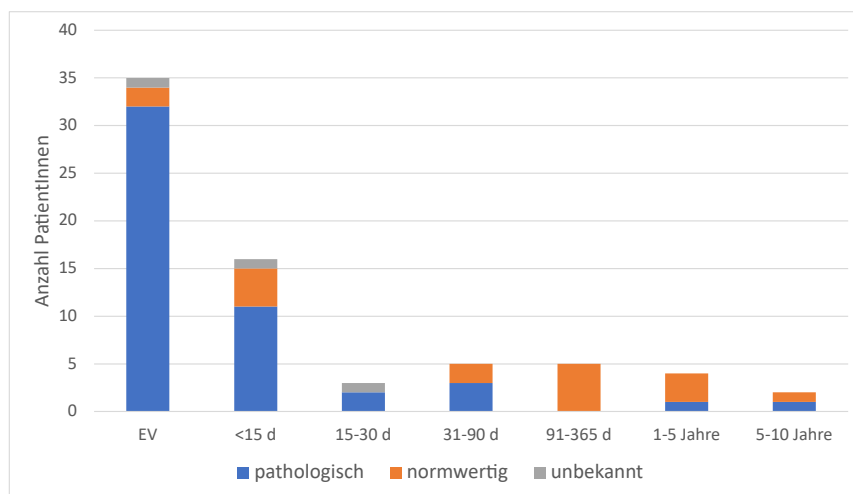


Abbildung 50: QAlb bei VLPs, Göttingen; n=35

4.5 Weitere Diagnostik

Neben der Liquordiagnostik wurde auch die Durchführung bildgebender Verfahren sowie elektrophysiologischer und neuropsychologischer Testungen erfasst.

4.5.1 Bildgebende Verfahren

In Mainz haben 35 PatientInnen mindestens eine bildgebende Diagnostik erhalten (76%), davon wurden in 10 Fällen zwei bildgebende Untersuchungen durchgeführt. Dies waren in 27 Fällen ein MRT (59% aller Fälle in Mainz), in 16 Fällen ein CT (35%) und in 2 Fällen ein konventionelles Röntgen (4%).

Abbildung 51 zeigt die Lokalisationen, am häufigsten waren die kranielle Bildgebung ($x=30$; 67%) sowie die Bildgebung der Wirbelsäule ($x=12$; 27%).

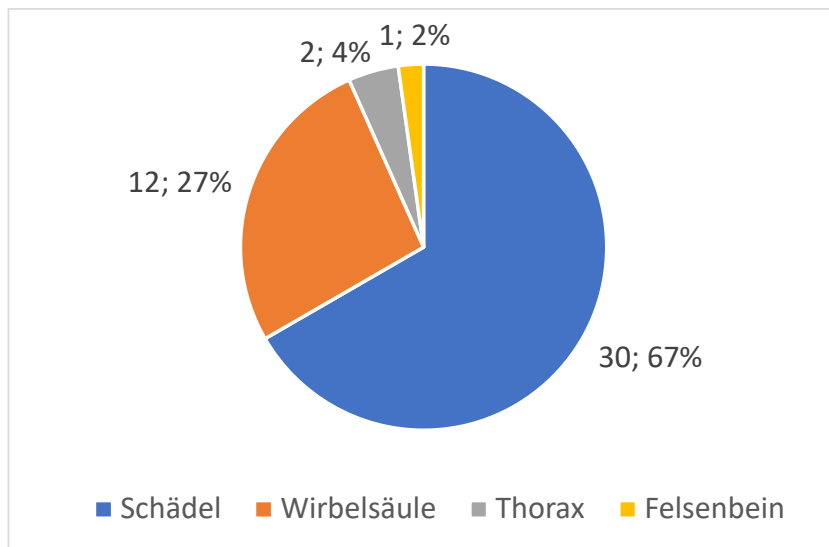


Abbildung 51: Lokalisation der Bildgebenden Verfahren, Mainz; $n=35$ (Zweifachnennung in 10 Fällen)

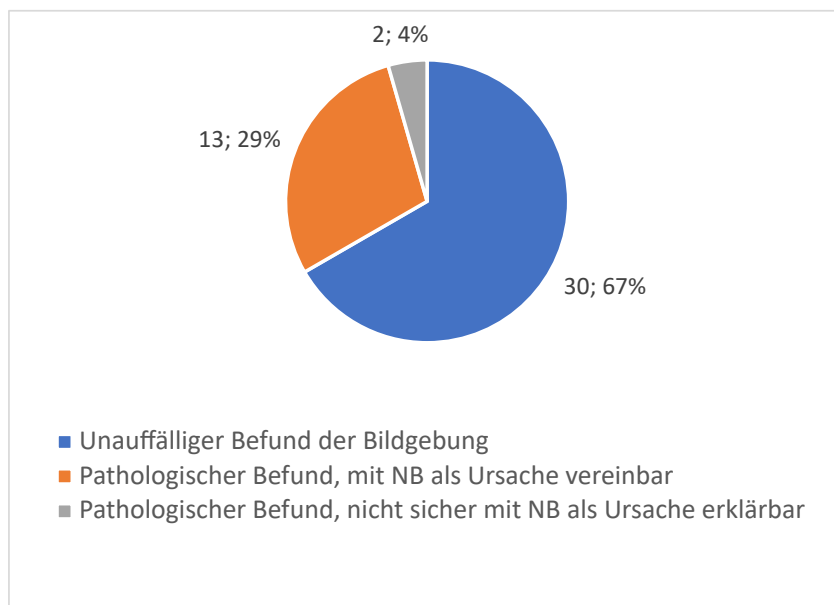


Abbildung 52: Befunde der Bildgebenden Verfahren, Mainz; $n=35$

Abbildung 52 veranschaulicht, dass bei 67% der Fälle ein unauffälliger Befund vorlag, nur in 29% lag ein pathologischer Befund vor, der zudem mit der NB als Ursache vereinbar war. In 4% der Fälle lag ein pathologischer Befund vor, der nicht sicher mit der NB als Ursache vereinbar war.

In Göttingen erhielten 77 PatientInnen mindestens ein bildgebendes Verfahren (58%), davon wurden in 29 Fällen 2 bildgebende Untersuchungen durchgeführt. Es handelte sich um 66 MRTs (50%), 39 CTs (30%) und ein Röntgen (1%). Lediglich für 5 Fälle konnte aus den vorhandenen Daten ein Befund ermittelt werden, hiervon lag in 3 Fällen ein pathologischer, mit der NB als Ursache vereinbarer Befund vor, in 2 Fällen ein unauffälliger Befund. Für alle anderen Fälle blieben die Befunde der Bildgebend unbekannt.

4.5.2 Elektrophysiologie und Neuropsychologie

Die Erfassung elektrophysiologischer sowie neuropsychologischer Untersuchungen war anhand der vorhandenen Dokumentation nur sehr eingeschränkt ermittelbar. Elektrophysiologische Untersuchungen (bspw. EEG, VEP, SSEP, NLG) konnten in Mainz in 26 Fällen gefunden werden, diese waren in 19 Fällen pathologisch, in 7 Fällen unauffällig. In Göttingen waren es 55 elektrophysiologische Untersuchungen, hier sind sämtliche Befunde unbekannt.

Neuropsychologische Testungen waren für Mainz 4 Mal dokumentiert, davon waren 3 pathologisch, in Göttingen waren 7 Testungen dokumentiert, davon waren 6 pathologisch

4.6 Therapie

Alle eingeschlossenen PatientInnen erhielten eine antibiotische Therapie. Die Therapiedauer lag dabei zwischen mindestens 10 und maximal 56 Tagen, wobei der Großteil der PatientInnen über 14 oder 14-21 Tage behandelt wurde: 126 der 178 PatientInnen erhielten eine Therapie über 14 Tage (71 %), 9 von 178 über 15-20 Tage (5 %), 33 von 178 über genau 21 Tage (19 %). Insgesamt erhielten also 95 % aller hier erfassten PatientInnen eine Therapie für den in der AWMF-Leitlinie empfohlenen Zeitraum von 14-21 Tagen. In 2 Fällen (1 %) erfolgte eine kürzere Therapie über 10 Tage, in 8 Fällen (4 %) eine längere Therapie.

Abb. 53 stellt die Häufigkeit der verwendeten antibiotischen Therapie-Regime dar. Am häufigsten waren die Ceftriaxon- (115 von 178; 65 %) sowie die Cefotaxim- (40 von 178; 22 %) Monotherapie. In 14 Fällen wurde eine i.v.-antibiotische Therapie mit Ceftriaxon begonnen und mit Doxycyclin p.o. fortgeführt (14 von 178; 8 %). Die Doxycyclin-Monotherapie fand sich in nur 4 Fällen (4 von 178; 2 %). Weitere Kombinationen eines Cephalosporins der 3.Generation mit Gentamycin, Ampicillin oder Clarithromycin waren Einzelfälle.

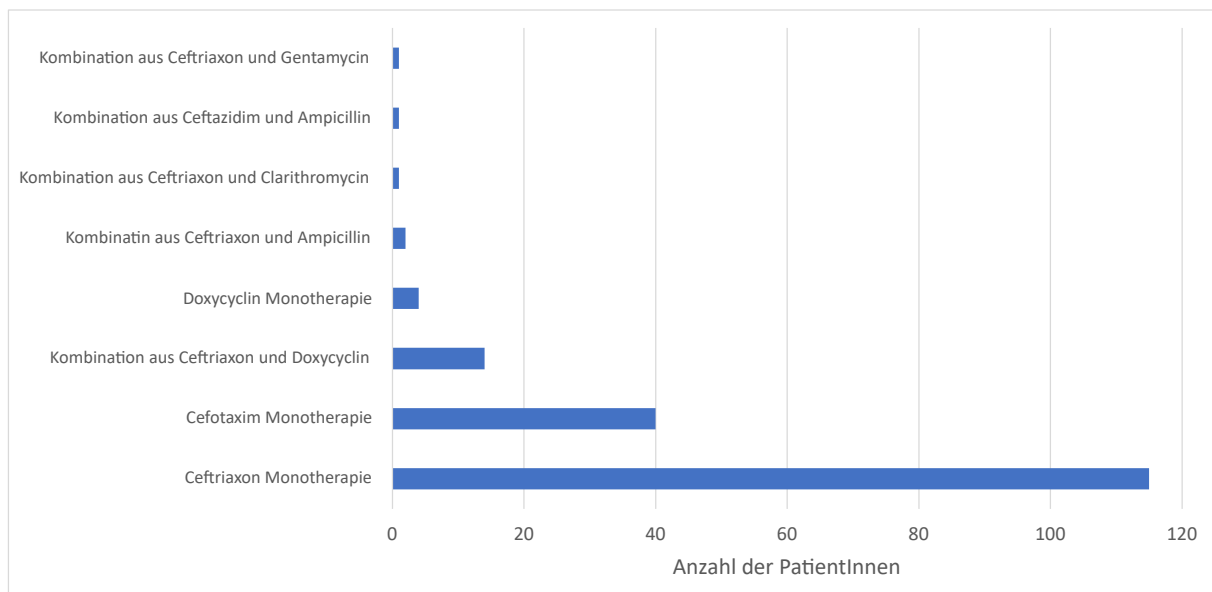


Abbildung 53: Verwendete Antibiotika nach Häufigkeit, Mainz und Göttingen; n=178

4.7 Score

Der klinische Score nach Ljøstad et al. wurde - wie in Kapitel 3 beschrieben - retrospektiv für alle 178 PatientInnen bei Erstvorstellung erhoben und für diejenigen PatientInnen im Verlauf, für die eine Verlaufskontrolle dokumentiert war. Für 74 der 178 PatientInnen (42 %) konnte neben dem Score bei Erstvorstellung mindestens ein weiterer Score als Verlaufskontrolle erhoben werden, nämlich für 59 nach 3 Monaten, für 16 nach 6 Monaten, für 12 nach 12 Monaten und für 7 nach >12 Monaten; für 104 der 178 PatientInnen (58 %) existiert lediglich der Score bei Erstvorstellung.

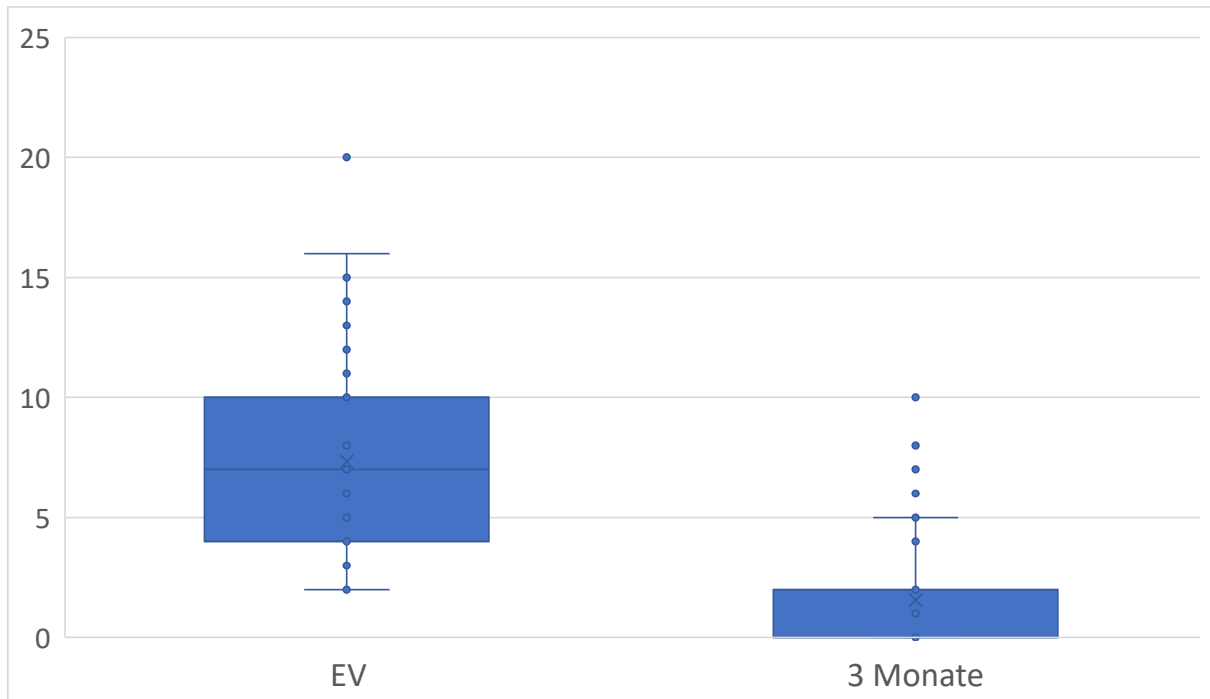


Abbildung 54: Scores bei Erstvorstellung (EV) und nach 3 Monaten, Mainz und Göttingen; n=59

Die Scorewerte bei Erstvorstellung lagen im Median in Mainz bei 8 (2-20), in Göttingen bei 6 (2-20). Alle 178 PatientInnen zusammengefasst lag der Score bei Erstvorstellung im Median bei 6,5 (2-20). In Abb. 54 sind zum Vergleich die Scorewerte bei Erstvorstellung lediglich für die 59 PatientInnen dargestellt, für die nach 3 Monaten auch ein Verlaufsscore erhoben werden konnte, in dieser Gruppe lag der Median bei Erstvorstellung bei 7 (2-20).

Nach 3 Monaten betrug der Score minimal 0 (34 der insgesamt 59 PatientInnen, davon 4 der 18 Fälle in Mainz und 30 der 41 Fälle in Göttingen) und maximal 10 in Mainz (2 PatientInnen) bzw. 6 in Göttingen. Der Median nach 3 Monaten lag in Mainz bei 2 (0-10), in Göttingen bei 0 (0-6), zusammengefasst bei 0 (0-10).

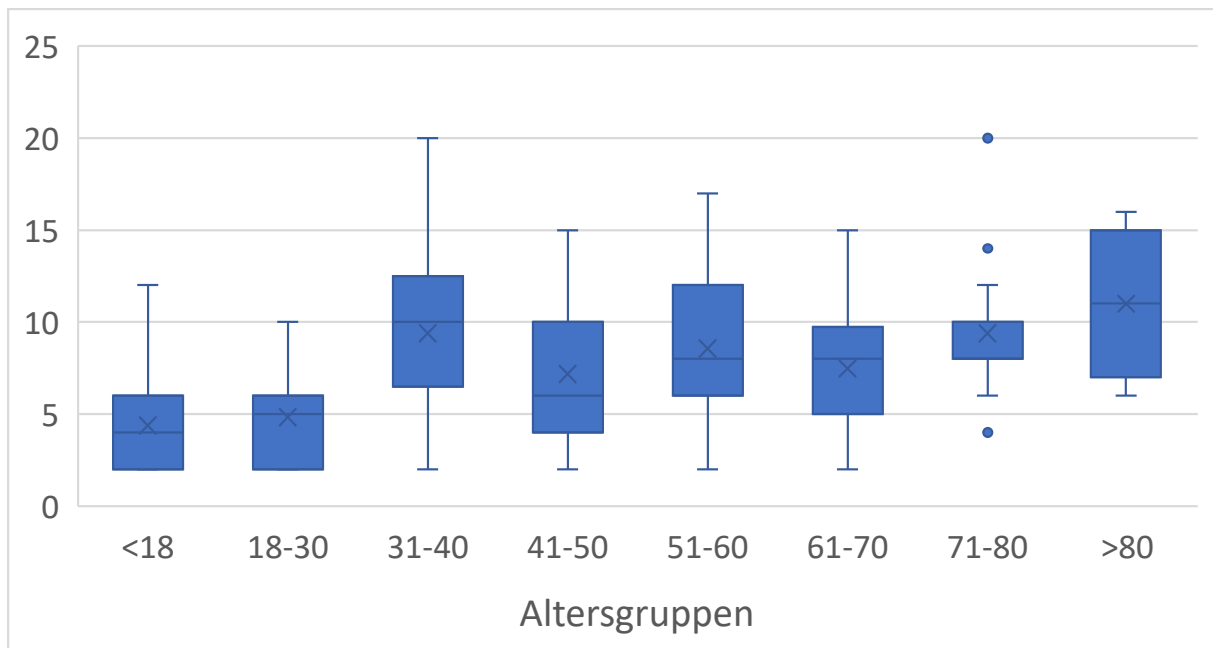


Abbildung 55: Score bei Erstvorstellung nach Altersgruppen, Mainz und Göttingen; n=178

Abbildung 55 zeigt die Scorewerte bei Erstvorstellung nach Alter. Die jungen Altersgruppen (bis 30 Jahre) haben im Median einen geringeren Score bei Erstvorstellung (Median 4 in der Gruppe <18 Jahren bzw. 5 in der Gruppe 18-30 Jahre), die Medianwerte aller übrigen Altersgruppen liegen bei mindestens 6 (Gruppe 41-50 Jahre) und bei maximal 11 (>80 Jahre).

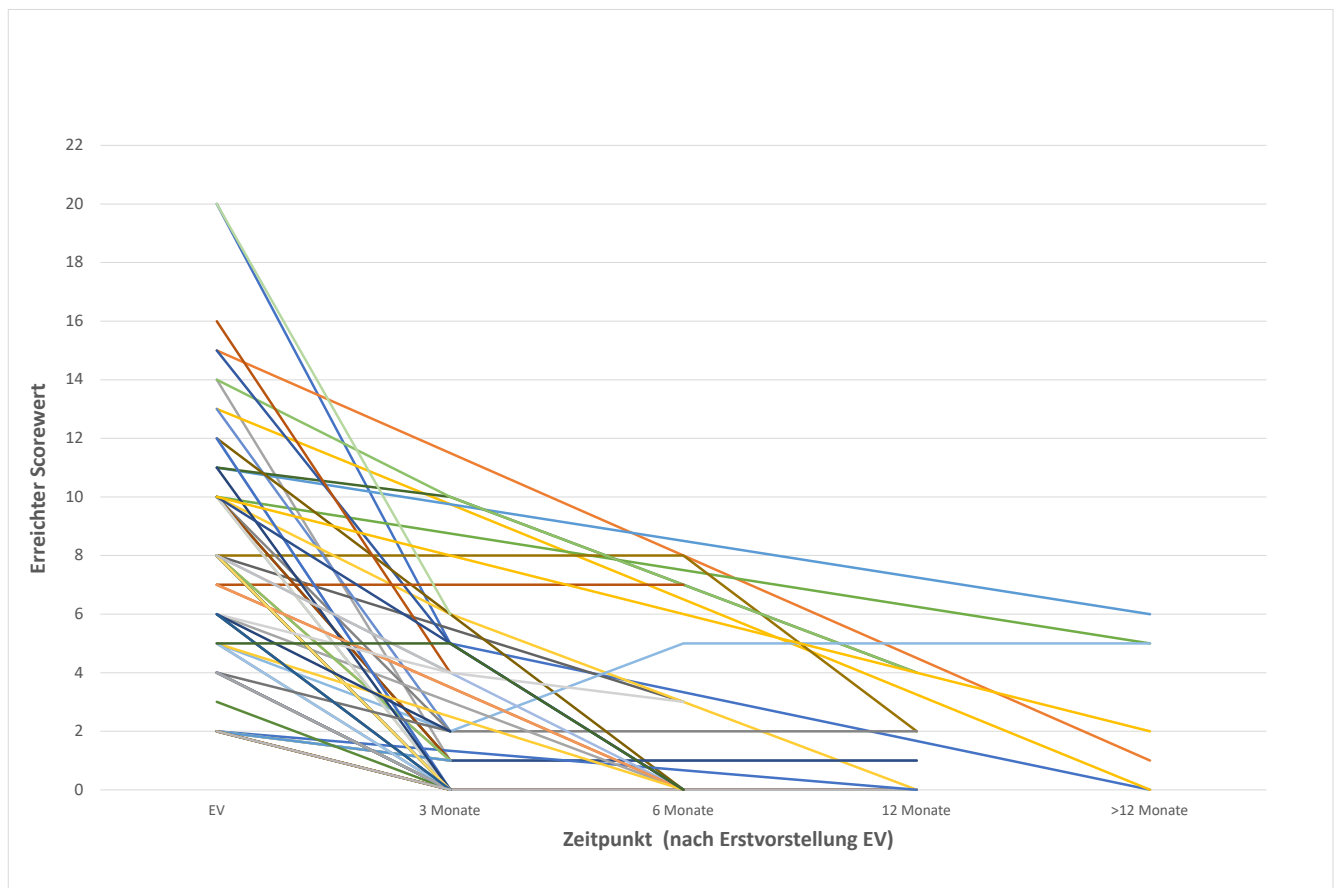


Abbildung 56: Scorewerte im zeitlichen Verlauf, Mainz und Göttingen; n=74

Abbildung 56 zeigt die Score-Werte zu den Erfassungszeitpunkten im Verlauf. Dargestellt sind nur die 74 PatientInnen, für die ein oder mehrere Verlaufswerte bestimmt werden konnten. PatientInnen, die den gleichen Score-Verlauf haben, werden in dieser Ansicht durch den gleichen Graphen dargestellt.

Ein dokumentierter Score von 0 Punkten fand sich bei insgesamt 47 der 74 PatientInnen (64 %), davon in 34 Fällen erstmals mit 3 Monaten, in 9 Fällen nach 6 Monaten, in 2 weiteren Fällen nach 12 Monaten und in 2 Fällen nach mehr als 12 Monaten. Hierbei ist zu beachten, dass der Dokumentationszeitpunkt nicht gleichbedeutend mit dem Zeitpunkt der Symptombefreiung der betreffenden Personen ist. Dies gilt insbesondere für PatientInnen, für die nach der Erstvorstellung erst zum Zeitpunkt >12 Monate wieder ein Score erhoben werden konnte.

Von den PatientInnen, bei denen nach 3 Monaten zuletzt ein Score erhoben werden konnte, hatten 12 zu diesem Zeitpunkt noch Symptome, die zu Werten >0 geführt haben. Zusammengefasst handelte es sich bei den Symptomen nach 3 Monaten um residuelle HN-Paresen, residuelle sensible Radikulopathien, allgemeine Symptome wie AZ-Minderung, Müdigkeit sowie kognitive Einschränkungen.

Im Folgenden findet sich eine detailliertere Auflistung der genannten Symptome nach 3 Monaten mit Erwähnung der initialen Symptome:

Score von

- 2 (initial PFP bds., multifokale Radikulopathie sowie Beteiligung des N. trigeminus bds.; nach 3 Monaten noch bds. mild ausgeprägte PFP als Residualsymptom)
- 1 (initial PFP links sowie radikuläre Schmerzen, nach 3 Monaten noch mild ausgeprägte PFP links als Residualsymptom)
- 1 (initial motorische Radikulopathie mit Paresen, zudem Konzentrationsprobleme; nach 3 Monaten weiterhin bestehende AZ-Minderung mit Müdigkeit)
- 1 (initial PFP bds. und radikuläre Schmerzen, nach 3 Monaten noch allgemeine leichte Schwäche)
- 1 (initial Kopfschmerzen und radikuläre Schmerzen, nach 3 Monaten noch leichte thorakale Dysästhesien)
- 1 (initial PFP links, nach 3 Monaten noch milde Gesichts-Asymmetrie)
- 4 (initial sensible und motorische Radikulopathie von Stamm und der unteren Extremität, nach 3 Monaten noch bestehende Sensibilitätsstörungen am Stamm und beiden Beinen)
- 1 (initial PFP links, nach 3 Monaten noch leichte allgemeine Schwäche)
- 4 (initial Kopf- und radikuläre Schmerzen, nach 3 Monaten noch leichte radikuläre Symptome in Form von Schmerzen und Dysästhesien)
- 2 (initial PFP bds., nach 3 Monaten noch milde PFP bds. ohne Alltagseinschränkungen)
- 6 (initial Kopfschmerzen, radikuläre Symptome mit Schmerzen und Hypästhesien, zudem Ataxie und kognitive Einschränkungen; nach 3 Monaten fortbestehende kognitive Einschränkungen bei V.a. vaskuläre Ätiologie bei NB)
- 2 (initial PFP bds., mit 3 Monaten vollständig rückläufig, jedoch bds. eingeschränkte Gesichtssensibilität)

Von den PatientInnen, bei denen nach 6 Monaten zuletzt ein Score erhoben werden konnte, hatten 2 zu diesem Zeitpunkt noch Symptome, die zu Werten >0 geführt haben. Zusammengefasst handelte es sich bei den Symptomen nach 6 Monaten um Abgeschlagenheit, Gangstörung sowie um dementielle Symptome und kognitive Einschränkungen.

Im Folgenden findet sich eine detailliertere Auflistung der genannten Symptome nach 6 Monaten mit Erwähnung der initialen Symptome:

Score von

- 3 (initial Abgeschlagenheit, Ataxie und PFP rechts; nach 6 Monaten weiterhin Abgeschlagenheit und leichte Gangstörung)
- 7 (initial radikuläre Schmerzen, Abducensparese, zudem kognitive Störungen, dementielle Symptome; die dementiellen Symptome und kognitiven Einschränkungen waren mit 3 und mit 6 Monaten unverändert)

Von den 12 PatientInnen, bei denen nach 12 Monaten ein Score erhoben werden konnte, hatten 7 noch Symptome, die zu Werten >0 geführt haben. Zusammengefasst handelte es sich bei den Symptomen nach 12 Monaten um residuelle HN-Ausfälle (inkl. Visusminderung nach Optikusneuritis), residuelle sensible Radikulopathien, zunehmende neuropathische Schmerzen, Gangunsicherheit, kognitive Einschränkungen mit Konzentrations- und Gedächtnisstörungen.

Im Folgenden findet sich eine detailliertere Auflistung der genannten Symptome nach 12 Monaten mit Erwähnung der initialen Symptome:

Score von

- 1 (initial PFP links, radikuläre Symptome, Konzentrationsstörungen, nach 12 Monaten noch PFP links Grad 2 als Residualsymptom, subjektiv beschwerdefrei)
- 2 (initial PFP links und radikuläre Symptome, nach 12 Monaten noch Fortbestehen leichter radikulärer Schmerzen und Parästhesien)
- 4 (initial PFP rechts und N. abducens-Parese rechts mit Doppelbildern, im Verlauf ganz rückläufig, nach 12 Monaten verstärkte neuropathische Schmerzen bei bekannter PNP)
- 4 (initial Harnblasenstörung, Paraparese der unteren Extremität, motorische Radikulopathie, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen; nach 12 Monaten noch bestehende Gangunsicherheit sowie milde Konzentrations- und Gedächtnisstörungen)
- 2 (initial starke Radikulopathie sowie PFP bds., nach 12 Monaten noch leichte radikuläre Schmerzen und Dysästhesien)
- 1 (initial Optikusneuritis links mit Visusminderung links, nach 12 Monaten residuelle Visusminderung links)

Von den 7 PatientInnen, für die nach mehr als 12 Monaten noch ein Score erhoben werden konnte, hatten 5 noch Symptome, die zu Werten >0 geführt haben. Zusammengefasst handelte es sich bei den Symptomen nach >12 Monaten um residuelle HN-Ausfälle (inkl. einer fortbestehenden Hörminderung), residuelle sensible Radikulopathien, Gangunsicherheit, Müdigkeit, Gedächtnisstörungen.

Im Folgenden findet sich eine detailliertere Auflistung der genannten Symptome nach >12 Monaten mit Erwähnung der initialen Symptome:

Score von

- maximal 6 in einem Fall (Symptome bei Erstvorstellung: PFP links und multifokale radikuläre Schmerzen; nach >12 Monaten weiterhin bestehende, geringer ausgeprägte radikuläre Schmerzen und Parästhesien, PFP komplett rückläufig)
- 5 in zwei Fällen (Fall 1: fortbestehende Hörminderung sowie radikuläre Schmerzen und Hypästhesie; Fall 2: zunächst leichte Besserung, insbes. weniger Übelkeit; im Verlauf Fortbestehen der bei Erstvorstellung vorliegenden Ataxie, Zunahme von Müdigkeit und Gedächtnisstörungen)

- In einem Fall 2 (Initial motorische und sensible Radikulopathie sowie PFP rechts, nach 2 Jahren noch PFP rechts als Residualsymptome fortbestehend)
- In einem Fall 1 (Initial stärkste Radikuläre Beschwerden, multifokal, sowie PFP links und N. trigeminus-Beteiligung links; nach >12 Monaten radikuläre Symptomatik vollständig rückläufig aber noch milde bestehende PFP links)

5 Diskussion

Die Neuroborreliose kann sich durch verschiedene klinische Symptome des peripheren und zentralen Nervensystems präsentieren, die im Verlauf entweder vollständig reversibel oder mit verbleibenden Residuen sein können. Es finden sich teilweise Lücken in der Datenlage zur Epidemiologie, zur Diagnostik und zum klinischen Verlauf der NB, gleichzeitig besteht in der Bevölkerung eine weit verbreitete Unsicherheit bezüglich dieser Erkrankung und es kommt zum Einsatz nicht evidenzbasierter Diagnostik und Therapie vermeintlich Betroffener (Klinisches Netzwerk Neuroborreliose, 2020).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, klinische Manifestationen und Krankheitsverläufe sowie die dazugehörenden diagnostischen Befunde von PatientInnen mit gesicherter Neuroborreliose darzustellen, die Möglichkeit einer Objektivierung und Veranschaulichung der Krankheitsschwere im zeitlichen Verlauf in Form eines klinischen Scores zu untersuchen und die gewonnenen Erkenntnisse vor dem Hintergrund der vorhandenen Literatur einzuordnen. Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse dieser Arbeit für Symptome (s. 5.1) und Diagnostik (s. 5.2) diskutiert. Im Anschluss daran werden Erkenntnisse aus dieser Arbeit und aus der Literatur zum Langzeitverlauf der Neuroborreliose dargestellt. In diesem Zusammenhang werden Möglichkeiten und Grenzen des in dieser Arbeit verwendeten Scores erörtert (s. 5.3). Die für die Neuroborreliose verwendete Terminologie und Stadieneinteilung werden vor dem Hintergrund der Literatur und der Ergebnisse dieser Arbeit diskutiert (s. 5.4). Schließlich werden das Studiendesign sowie das Patientenkollektiv kritisch betrachtet (s. 5.5).

5.1 Symptome der Neuroborreliose

Die Erfassung der Symptome für diese Arbeit wurde in Anlehnung an die Datenbank des KNN strukturiert. Eine Besonderheit dieser Symptomerhebung liegt darin, dass Schmerzen zunächst allgemein als eigenständiges Symptom erfasst werden, was sich in der vorhandenen Literatur in dieser Form nicht regelhaft findet. So zeigt sich, dass Schmerzen in der vorliegenden Arbeit das häufigste Symptom darstellen. Radikuläre Schmerzen (Mainz 65%, Göttingen 43%, insgesamt 49%) und Kopfschmerzen (Mainz 28%, Göttingen 36%, insgesamt 34%) bilden die häufigsten Schmerzlokalisationen. Myalgien und Arthralgien (6% aller Fälle) kommen seltener vor.

In Bezug auf die häufig vorliegenden Kopfschmerzen ist zu beachten, dass ein Meningismus hingegen lediglich in 5% aller Fälle festgestellt wurde. Schwenkenbecher et al. veröffentlichten im Jahr 2017 Daten zu allen PatientInnen mit gesicherter NB, die zwischen 1999 und 2014 an der Medizinischen Hochschule

Hannover stationär behandelt wurden (Schwenkenbecher et al., 2017). Kopfschmerzen und Meningismus wurden bei Schwenkenbecher et al. zusammengefasst und fanden sich in 30% der Fälle. Knudtzen et al. aus Dänemark fanden in einer retrospektiven Arbeit 431 NB-Fälle im Zeitraum 1995-2014 (Knudtzen et al., 2017). In 28% der Fälle lagen Kopfschmerzen vor und nur in 5% fand sich ein Meningismus. Radikuläre Schmerzen wurden in dieser Arbeit als eigenständiges Symptom aufgeführt und lagen in 66% der Fälle vor.

Ebenfalls aus Dänemark stammt eine Arbeit von Nordberg et al., in der 194 PatientInnen identifiziert wurden, die im Zeitraum 2015-2017 an NB erkrankt waren, darunter 93% an früher NB, hier lagen in 70% radikuläre Schmerzen und in 28% der Fälle Kopfschmerzen vor (Nordberg et al., 2020). Djukic et al. stellten 2012 in einer retrospektiven Arbeit die Liquorbefunde von NB-PatientInnen der Universitätsklinik Göttingen dar, wobei in 97 Fällen eine gesicherte und in 21 eine wahrscheinliche NB vorlag. In 45% der Fälle lag eine Polyradikuloneuritis vor, in 15% Meningismus und Fieber.

Der Vergleich der Mainzer und Göttinger Daten sowie die vorhandene Literatur bestätigen im Wesentlichen die hier dargestellten Häufigkeiten von Kopfschmerzen und radikulären Schmerzen in einem größeren Kollektiv, Meningismus ist in der vorhandenen Literatur etwas häufiger beschrieben.

Die in der Allgemeinbevölkerung häufig vorkommenden Symptome „Kopfschmerz“ und „Rückenschmerz“ stellen immer eine Herausforderung für behandelnde ÄrztInnen dar, insbesondere dann, wenn keine offensichtlichen neurologischen Ausfallerscheinungen und keine Zeichen einer meningealen Reizung vorliegen. (Allgemein-)Symptome wie bspw. „Schmerzen“ lassen sich leicht erfassen und darstellen, die Zuordnung zu damit verknüpften Diagnosen ist aber nicht immer ohne Weiteres gegeben. Beispielsweise ist im Falle radikulärer Schmerzen die Zuordnung zur Diagnose „Radikulitis“ naheliegend, während Kopfschmerzen, Myalgien und Arthralgien Allgemeinsymptome darstellen, die nicht automatisch zu den Diagnosen „Meningitis“ bzw. „Meningoenzephalitis“ „Myositis“ oder „Arthritis“ führen.

Eine HN-Beteiligung bestand in Mainz bei 65%, in Göttingen bei 56%, zusammengefasst bei 58%, sie war somit nach Schmerzen das zweithäufigste Symptom bzw. das häufigste objektivierbare Symptom im ausgewerteten Kollektiv, gefolgt von der sensiblen Radikulopathie (Mainz 65%, Göttingen 43%, insgesamt 49%). Auch bei Schwenkenbecher et al. lag die HN-Beteiligung bei 50 % und stellte das häufigste Symptom dar, dicht gefolgt von der Radikulitis (47 %) (Schwenkenbecher et al., 2017). Zwei aus Dänemark stammende Arbeiten von Knudtzen et al. bzw. Nordberg et al. beschrieben hingegen die Radikulitis bzw. radikuläre Schmerzen mit 66 % bzw. 70 % als häufigstes Symptom vor der HN-Beteiligung mit 43 % bzw. 45 % (Knudtzen et al., 2017, Nordberg et al., 2020). Auch bei Kaiser et al. war die Polyradikulitis mit 73% das häufigste Symptom, eine HN-Beteiligung lag in 56% vor (Kaiser, 2004).

Der mit Abstand am häufigsten betroffene HN war in der hier vorliegenden Arbeit der N. facialis (Mainz 48%, Göttingen 52%, insgesamt 50%). Für die Tatsache, dass der linke N. facialis fast doppelt so oft betroffen war wie der rechte, gibt es keine hinreichende Erklärung, in der Literatur finden sich keine Hinweise auf eine Seitendifferenz. Eine Abducensparese lag in insgesamt 7%, eine Trochlearisparese und

Oculomotoriusparese jeweils in 0,5% aller Fälle vor. Aber auch der, N. trigeminus (2%), N. hypoglossus (2%) N. vestibulocochlearis (1%), N. opticus (1%) sowie der N. vagus (0,5%) waren betroffen.

Knudtzen et al. beschrieben eine PFP in 41% der Fälle, weiterhin Abducensparesen (2%), Oculomotoriusparesen (1%), Paresen der Nn. Trochlearis, trigeminus und hypoglossus (jeweils 0,5%) sowie einzelne Fälle von Beeinträchtigungen des N. olfactorius sowie des N. vestibulocochlearis.

Schwenkenbecher et al. fanden bei 43 % eine PFP, bei 5% eine Parese der Okulomotorik, weitere Hirnnervenparesen sind nicht beschrieben. Djukic et al. beschrieben in 40% der Fälle eine PFP und in 1% eine Abducensparese, weitere HN-Paresen wurden nicht beschrieben. Die hier dargestellten Ergebnisse unterstützen Daten in der Literatur für die vorherrschenden Häufigkeiten von Paresen des N. facialis sowie für Hirnnerven der Okulomotorik, gleichzeitig finden sich in dieser Arbeit wie auch zum Teil in der Literatur darüber hinaus bestehende seltenere Hirnnerven-Paresen.

In der hier vorliegenden Arbeit beträgt der Anteil derer mit ZNS-assoziierten Symptomen insgesamt 20% (Mainz 22%, Göttingen 20%). Häufigstes ZNS-Symptom in Mainz war Ataxie, weiterhin bestanden zentrale Paresen und Sensibilitätsstörungen, qualitative Bewusstseinsstörung, Dysarthrie/Dysphagie, eine TIA ohne nähere Angabe der Lokalisation und der damit einhergehenden Symptomatik sowie eine Blasen-Mastdarmsstörung. In Göttingen fand sich als häufigstes ZNS-Symptom Krampfanfälle. Weiterhin bestanden Aphasie, Ataxie, Blasen-/Mastdarmsstörung, qualitative und quantitative Bewusstseinsstörung, Pseudotumor cerebri mit Flimmersehen, Schwindel bei Ischämie der Capsula interna, Schwindel bei Infarkt der Medulla oblongata bei Vaskulitis.

Bei Schwenkenbecher et al. war der Anteil der Fälle mit ZNS-Beteiligung mit 25% vergleichbar (Schwenkenbecher et al., 2017). Anders als bei Schwenkenbecher et al. fanden sich jedoch in der hier vorliegenden Arbeit bei 4 PatientInnen Blasen-/Mastdarmsstörungen. Außerdem waren epileptische Anfälle in dieser Arbeit mit 6 Fällen das zweithäufigste ZNS-assoziierte Symptom. Bei Schwenkenbecher et al. sind keine epileptischen Anfälle beschrieben. Epileptische Anfälle bei NB werden beispielsweise aufgeführt bei Juric et al. und Djukic et al., in beiden Arbeiten jedoch seltener als in den hier dargestellten Daten (Juric et al., 2014, Djukic et al., 2012). Krampfanfälle können sowohl im Rahmen einer Meningitis als auch im Rahmen einer Enzephalitis auftreten.

Schwenkenbecher et al. fanden in ihrem Patientenkollektiv in 12% eine Enzephalitis. Damit assoziierte Symptome waren Delir, Aphasie, Schwindel mit Gangunsicherheit, Ataxie, Tremor und kognitive Einschränkungen (Schwenkenbecher et al., 2017). Bei den PatientInnen mit kognitiven Einschränkungen fanden sich im MRT keine Zeichen einer Inflammation, jedoch Zeichen vaskulärer Veränderungen und Hirnatrophie (ebd.). Vaskuläre Enzephalopathien wurden von den Autoren also zur Diagnose Enzephalitis gezählt. In 7 % lag eine Myelitis vor, assoziierte Symptome waren Paraspastik, Paraparese und querschnittartige Sensibilitätsstörungen; die Blasen- und Mastdarmfunktion war in keinem der Fälle beeinträchtigt.

Fasste man die in der hier vorliegenden Arbeit beschriebenen ZNS-Lokalisationen aus den Bereichen des Cerebrums, des Hirnstamms, des Kleinhirns sowie der unter „Sonstiges“ zusammengefassten

Lokalisationen als Enzephalitis zusammen, so wäre das Vorkommen einer Enzephalitis im Gesamtkollektiv 20% und das der Myelitis 4%. Hierbei ist anzumerken, dass bei einer solchen Zusammenfassung auch solche Fälle mit Ischämie und Infarkt oder bspw. Pseudotumor cerebri enthalten sind. Eine Differenzierung, zum Beispiel in die Kategorien Enzephalitis, Stroke, Vaskulitis und Sonstige wie Pseudotumor cerebri erscheint zwar sinnvoll, lässt sich aber anhand der hier ausgewerteten Daten nicht immer sicher treffen, bspw. aufgrund teils unbekannter Befunde zur kraniellen Bildgebung. Weiterhin ist auch eine Überschneidung dieser Untergruppen denkbar, bspw. im Falle eines Schlaganfalls nach Vaskulitis.

Seltene Manifestationsformen, die in dieser Arbeit beschrieben wurden, finden sich auch in der Literatur wieder. Zu nennen sind hier u.a. Borrelien-induzierte Vaskulitiden mit zerebralen Ischämien und daraus resultierenden Symptomen (Laroche et al., 1999, Keil et al., 1997, Rénard et al., 2008) sowie Pseudotumor cerebri (Ezequiel et al., 2018). Inwiefern das oben beschriebene Vorgehen von Schwenkenbecher et al., vaskuläre Veränderungen und Hirnatrophie mit kognitiven Einschränkungen zur Gruppe der Diagnose „Enzephalitis“ zu zählen, ausreichend ist oder ob eine weitere Differenzierung zwischen Enzephalitis und Vaskulitis mit Enzephalopathie und weiteren Bezeichnungen möglich bzw. sinnvoll ist, sollte perspektivisch diskutiert werden.

5.2 Diagnostik in Liquor und Serum

Die Zellzahl im Liquor lag im Median insgesamt bei 151/ μ l (Mainz bei 233/ μ l, in Göttingen bei 141/ μ l). Diesbezüglich ist anzumerken, dass in der vorliegenden Arbeit ausschließlich gesicherte NB-Fälle berücksichtigt wurden. Fälle ohne Pleozytose, wie sie in anderen Studien in Einzelfällen beschrieben wurden (Schwenkenbecher et al., 2017) liegen in dieser Arbeit somit nicht vor, da eine normale Zellzahl die Definition einer gesicherten NB nicht erfüllt.

Das Gesamteiweiß im Liquor war in 92% der Fälle erhöht (Mainz 100%, Göttingen 89%; Median: 1116mg/l), eine Schrankenstörung bei erhöhtem QAlb (altersabhängige Referenzbereiche) konnte in 85% der Fälle festgestellt werden (Mainz 89%, Göttingen 84%), was die Ergebnisse von Schwenkenbecher et al. unterstützt (hier zeigte ein erhöhtes Gesamteiweiß in 85% der Fälle und ein erhöhter QAlb in 87% der Fälle eine Schrankenstörung an). Verglichen mit den Arbeiten von Schwenkenbecher et al., Djukic et al. und Kaiser et al. lag der Median für die Leukozytenzahl im Liquor (170,5/ μ l bei Djukic et al.; 164/ μ l bei Schwenkenbecher et al., 114/ μ l bei Kaiser et al. für die Gruppe der akuten NB bzw. 80/ μ l für die Gruppe der „chronischen“ NB) im Bereich zwischen den genannten Arbeiten. Bemerkenswert ist, dass die Zellzahl im Median bei Djukic et al. am höchsten lag obwohl bei Djukic et al. neben gesicherten auch wahrscheinliche NB-Fälle einbezogen wurden. Das Gesamteiweiß lag im Median in beiden Arbeiten höher als in dieser Arbeit (1232 mg/l bei Djukic et al.; bei Kaiser et al.: 1300 mg/l für die Gruppe der akuten bzw. 3600/mg/l für die Gruppe der „chronischen“ NB).

Aussagen über das Vorliegen einer intrathekalen Immunglobulinsynthese konnten anhand der Quotientendiagramme nach Reiber und Felgenhauer für die Mainzer, nicht jedoch für die Göttinger PatientInnen getroffen werden und wurde für IgM (87%), IgG (61%) und IgA (39%) gefunden. Die Tendenz, dass die intrathekale Synthese am häufigsten für IgM und am wenigsten häufig für IgA nachgewiesen werden kann, zeigt sich auch bei Schwenkenbecher et al. und Djukic et al., wobei hier die Nachweisrate insgesamt etwas geringer ausfiel (Schwenkenbecher et al: IgM 74%, IgG 47% und IgA 32%; Djukic et al.: IgM 70%, IgG 20%, IgA nicht separat beschrieben).

Djukic et al. beschrieben den Nachweis einer intrathekalen IgG-Synthese durch oligoklonale Banden als sensitiver gegenüber dem Nachweis über die Quotientendiagramme, in ihrer Arbeit fanden sie bei 70% des Gesamtkollektivs einen positiven Nachweis von oligoklonalem IgG (im Quotientendiagramm 20% IgG), wobei der positive Nachweis signifikant häufiger bei PatientInnen mit Polyradikuloneuritis und Facialisparese im Vergleich zu denen mit Meningitis war, was die AutorInnen mit einer möglichen stärkeren Immunantwort in diesen Fällen in Verbindung bringen. Auch Schwenkenbecher et al. beschrieben bei 90% positive oligoklonale Banden (im Quotientendiagramm 47%). In Mainz waren die oligoklonalen Banden in 26 der 46 Fälle nachweisbar (57%), in 3 Fällen negativ (7%) und in 17 Fällen unbekannt (37%), in Göttingen waren die oligoklonalen Banden in 75 der 132 Fälle positiv (57%), in 43 Fällen negativ (33%) und in 14 Fällen unbekannt (11%). Durch den Anteil unbekannter Befunde für oligoklonale Banden lässt sich für die in dieser Arbeit ausgewerteten Daten zwar keine sichere Aussage zur überlegeneren Sensitivität gegenüber den Quotientendiagrammen treffen, jedoch finden sich in 4 Fällen positive oligoklonale Banden bei im Quotientendiagramm fehlendem Nachweis intrathekalen IgG-Antikörper, was die von Djukic et al. beschriebene Tendenz unterstützt. Bei einem Mainzer Patienten konnten monoklonale Banden („Typ 5“) nachgewiesen werden, bei dem Patienten lag ein Multiples Myelom als bekannte Vorerkrankung vor. Er litt unter holocephalen Kopfschmerzen seit 8 Tagen und unter einer PFP rechts seit 2 Tagen. Initial war der Patient seronegativ, die AIs für IgG (8,8) und IgM (14) waren erhöht und sicherten die Diagnose, zudem waren die Immunoblots im Liquor positiv. Nach Start der Antibiose kam es zunächst zu einer Verschlechterung (Entwicklung einer PFP beidseits sowie einer Hypoglossus-Parese mit Dysarthrie und Dysphagie), der Patient erhielt zusätzlich eine Cortisontherapie. Im Verlauf kam es dann zur vollständigen Remission der Beschwerden. Andere Ursachen wie beispielsweise Neoplasien konnten neben der gesicherten NB trotz ausführlicher Diagnostik nicht gefunden werden

In Mainz war der Anteil seronegativer PatientInnen mit 20% bemerkenswert hoch. Darunter waren 5 Fälle (11% aller Mainzer PatientInnen), bei denen bereits die ELISA für IgG und IgM negativ waren sowie 4 weitere Fälle (9%), bei denen nach positivem ELISA die Immunoblots negativ waren. In 8 der 9 Fälle lag eine kurze Krankheitsdauer von 1 bis maximal 3 Wochen vor, lediglich in einem Fall wurde eine Krankheitsdauer von 15 Jahren angegeben: die Symptome waren nicht progrediente, relevante kognitive Defizite seit etwa 15 Jahren, die zu einer Frühberentung geführt hatten, zudem seit Jahren rezidivierende Fieberschübe bis 40°C mit begleitenden Schmerzen in Gelenken, Muskeln und im ganzen Körper. Bislang sei

keine Ursache gefunden worden. 3 Monate vor Erstvorstellung seien dann akut Doppelbilder beim Blick nach rechts hinzugekommen. In diesem Fall lag bei Erstvorstellung ein positiver IgG-ELISA vor, der Immunoblot war jedoch negativ. Die AIs sowie der Immunoblot im Liquor waren positiv, die Zellzahl im Liquor war $8/\mu\text{l}$. Bei einer Verlaufskontrolle 6 Wochen nach Erstvorstellung und nach erfolgter Doxycyclinbehandlung über 3 Wochen war bei positivem ELISA im Serum der zuvor negative Immunoblot grenzwertig für IgG, die Zellzahl im Liquor war leicht angestiegen auf $20/\mu\text{l}$. Bei einer erneuten Verlaufskontrolle 4 Monate nach Erstvorstellung zeigten sich die klinischen Symptome weiterhin unverändert, die Zellzahl im Liquor war normalisiert mit $2/\mu\text{l}$. Die Konstellation aus sehr langer Krankheitsgeschichte und formal negativer Borrelienserologie bei jedoch positivem Antikörperindex für IgG ist bemerkenswert. Der Betroffene hatte eine hohe Expositionswahrscheinlichkeit gegenüber Zecken. Denkbar wären beispielsweise rezidivierende Infektionen, wobei sich die jüngste Infektion zum Zeitpunkt der Blutentnahme noch im Frühstadium befunden haben könnte und daher ein (erneutes) Ansteigen der Antikörper gegen Borrelien noch nicht detektierbar war. Da die Auswertung der Immunoblots untersucherabhängig ist, muss auch eine unterschiedliche Sensitivität bei der Auswertung und Interpretation des Tests in Betracht gezogen werden. Letztlich bleibt die Ursache für diese Konstellation jedoch ungeklärt. In diesem Fall wurde in Zusammenschau der Befunde von einer seit Jahren persistierenden Neuroborreliose als Ursache der Abducensparese ausgegangen, das bestehende Fatigue-Syndrom sowie die kognitiven Störungen wurden als potenziell durch die NB erklärbar bezeichnet. Nach Normalisierung der Zellzahl wurde von einer abgeheilten NB mit Residualsymptomen ausgegangen.

Auch in Göttingen lag der Anteil seronegativer PatientInnen bei Erstvorstellung bei 15%. Da in 20% der Göttinger Fälle die Serologiebefunde unbekannt sind, könnte der Anteil seronegativer Fälle sogar noch höher liegen.

In der Literatur finden sich in der Tendenz niedrigere Raten seronegativer PatientInnen (6% bei Schwenkenbecher et al., 7% bei Ogrinc et al., 8% bei Nordberg et al., 10% bei Djukic et al. und 15,5% bei Knudtzen et al.). Kaiser et al. beschrieben sogar bei allen PatientInnen mit akuter NB bei Diagnosestellung borrelienspezifische IgG im Serum, was 0% seronegativer Fälle bedeutet und im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Arbeit und anderer Literaturangaben bemerkenswert niedrig ist. Fingerle et al. beschreiben für die frühe disseminierte Infektion eine Testsensitivität von 70 bis >90%.

Borrelienspezifische AIs waren in 98% für IgG und in 64% für IgM nachweisbar. Mit Ausnahme von einem Fall war in jedem Fall zumindest der AI für IgM oder für IgG oder eben für beide pathologisch. In dem einen Ausnahmefall gelang die Sicherung der Diagnose über eine positive PCR im Liquor. Dieser Fall ist zudem der einzige, in dem ein positiver PCR-Befund gefunden werden konnte. Es handelte sich um eine 24-jährige Frau mit erinnerlichem Zeckenstich 14 Tage zuvor, die kurz darauf eine einseitige Optikusneuritis entwickelt hatte. Im Liquor zeigte sich eine Pleozytose ($54/\mu\text{l}$), borrelienspezifische IgG und IgM im Serum waren negativ, die AI wie bereits beschrieben ebenfalls. Insgesamt bestätigt diese Befundkonstellation frühere Beschreibungen, wonach die Borrelien-PCR im Liquor eine sehr geringe Sensitivität besitzt und am

ehosten bei NB im Frühstadium einen positiven Befund ergibt (Lebech et al., 2000) und im Frühstadium häufig eine Seronegativität vorliegt.

Die für diese Arbeit ermittelten Serum- und Liquorbefunde bestätigen zwar weitgehend Ergebnisse früherer Studien (Schwenkenbecher et al., 2017), (Djukic et al., 2012), (Nordberg et al., 2020, Knudtzen et al., 2017), der vergleichsweise hohe Anteil seronegativer PatientInnen von 20% (Mainz) bzw. 15% (Göttingen) unterstreicht jedoch die klinisch relevante Herausforderung, die seronegative PatientInnen darstellen. Der beschriebene Fall einer Diagnosesicherung durch positive Borrelien-PCR im Liquor verdeutlicht die Relevanz auch dieser diagnostischen Methode in Einzelfällen.

CXCL13 wurde in dieser Arbeit lediglich bei 2 PatientInnen bestimmt und fand sich in beiden Fällen pathologisch erhöht. Für die Bestimmung von CXCL13 sowie für Referenzbereiche mit entsprechender Sensitivität und Spezifität existieren bereits forschungsbasierte Empfehlungen in der Literatur, die Aufnahme einer einheitlichen Empfehlung in die Leitlinie steht bislang noch aus (Waiss et al., 2017, Rupprecht et al., 2018).

Bei 20 Mainzer PatientInnen und bei 35 Göttinger PatientInnen sind Verlaufskontrollen der Liquoruntersuchungen erfolgt, insgesamt liegen aus Mainz und Göttingen also für 55 der insgesamt 178 PatientInnen (31 %) Daten aus VLPs vor, die zum Großteil innerhalb der ersten 3 Monate bzw. innerhalb des ersten Jahres erfolgten. Hierbei war im Median ein Rückgang der Pleozytose nach 3 Monaten zu sehen. Eine vollständige Normalisierung der Zellzahl $<5/\mu\text{l}$ lag in 14 der 55 VLPs vor, davon lediglich 1 innerhalb der ersten 3 Monate und weitere 5 im Zeitraum 91-365 Tage nach Erstvorstellung. Bezüglich der AIs zeigt sich, dass im Großteil der Fälle zu allen Zeitpunkten pathologische AI für IgG vorlagen, während die AI für IgM im Verlauf häufiger normwertig waren. Für den Liquor zeigt sich eine Normalisierung von QAlb insbesondere ab dem Zeitpunkt 90 Tage nach Erstvorstellung.

Ogrinc et al. aus Slowenien veröffentlichten 2016 eine Studie mit 77 PatientInnen, die zwischen 2005 und 2013 am Bannwarth-Syndrom erkrankt waren (Ogrinc et al., 2016). Eine Verlaufs-LP erfolgte nach 3 Monaten bei 73 der 77 PatientInnen. Bei Aufnahme fanden sich im Liquor in 100% der Fälle eine Pleozytose, in 82% ein erhöhter Proteingehalt. Nach 3 Monaten fand sich im Liquor noch in 53% eine Pleozytose, bei 47% war die Zellzahl im Liquor somit normalisiert, was im Vergleich zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit deutlich mehr ist. Ein Grund für diese Differenz könnte darin liegen, dass bei Ogrinc et al. bei 95% aller PatientInnen routinemäßig eine VLP nach 3 Monaten erfolgte, während bei den in dieser Arbeit überwiegend retrospektiv ausgewerteten Fällen eine VLP nicht regelhaft erfolgte. Wären in allen Fällen auch bei Beschwerdefreiheit routinemäßige VLPs zu einem festen Zeitpunkt durchgeführt worden, läge der Anteil der normalisierten Zellzahl im Liquor möglicherweise höher.

Koch et al. stellten 15 PatientInnen des Städtischen Klinikums Fulda aus den Jahren 1991/1992 vor, bei denen die auch heute gültigen Diagnosekriterien der NB erfüllt waren. In der Kontrolluntersuchung nach

durchschnittlich 7,5 Monaten hatte sich die Zellzahl im Liquor bei allen normalisiert, was im Vergleich zur Arbeit von Ogrinc et al. die Hypothese nahelegt, dass der Anteil derer mit normalisierter Zellzahl im Liquor im Zeitraum 3-7 Monate nach Erstvorstellung weiter zunimmt und innerhalb des ersten Jahres mit einer Normalisierung der Zellzahl zu rechnen ist. Betrachtet man diesbezüglich die Ergebnisse dieser Arbeit, so zeigt sich, dass in 8 der 9 Fälle, bei denen die VLP über ein Jahr nach Erstvorstellung erfolgte, die Zellzahl normalisiert war, lediglich in einem Fall lag die Zellzahl mit $7/\mu\text{l}$ noch minimal oberhalb des Referenzbereichs.

Die Schrankenstörung hatte sich bei Koch et al. nach 3 Monaten überwiegend normalisiert, was mit den Ergebnissen dieser Arbeit übereinstimmt. Auch der IgG-Antikörperindex war sowohl bei Koch et al. als auch in dieser Arbeit im Großteil der Fälle noch pathologisch und teilweise sogar angestiegen im Vergleich zur Erstuntersuchung bei gleichzeitiger klinischer Besserung bzw. Remission, sodass Koch et al. den IgG-AKI zur Verlaufskontrolle bzw. für die Frage nach dem Vorliegen einer chronischen NB als ungeeignet einordneten (Koch et al., 1995).

5.3 Langzeitverlauf der Neuroborreliose und kritische Betrachtung des verwendeten Scores

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Score von Ljøstad et al. in modifizierter Form angewendet, um den Schweregrad klinischer Symptome darzustellen. Den Score hatten Ljøstad et al. in einer 2008 publizierten Interventionsstudie eingesetzt, um das Outcome nach unterschiedlichen Antibiotikaregimen zu untersuchen. Der Score enthält subjektive (bspw. „Unwohlsein“) und objektive (bspw. „Facialisparese“) Kriterien, zum Teil werden beide Körperhälften getrennt voneinander betrachtet.

Für alle Mainzer und Göttinger PatientInnen ($n=178$) wurde retrospektiv ein Score bei Erstvorstellung vergeben. In 74 Fällen konnte zu mindestens einem Zeitpunkt ein Verlaufsscore erhoben werden.

Ein dokumentierter Verlaufsscore von 0 Punkten fand sich bei insgesamt 47 der 74 PatientInnen (64 %), davon in 34 Fällen (46%) erstmals mit 3 Monaten, in 9 Fällen nach 6 Monaten, in 2 weiteren Fällen nach 12 Monaten und in 2 Fällen nach mehr als 12 Monaten. Hierbei ist zu beachten, dass es sich um den Zeitpunkt der Dokumentation handelt und nicht zwingend um den Zeitpunkt, zudem die betreffende Person symptomfrei war.

2004 stellten Kaiser et al. den Verlauf von 86 PatientInnen mit akuter und 15 PatientInnen mit sog. „chronischer“ (Unterscheidungskriterium war hier eine Symptombdauer > 6 Monate), liquoranalytisch gesicherter NB dar, die im Zeitraum 1990-2000 am Universitätsklinikum Freiburg mit Ceftriaxon i.v. über 14-21 Tage behandelt worden waren (vgl. Kaiser, 2004). Klinische und serologische Verlaufskontrollen waren nach 3, 6 und 12 Monaten erfolgt. In der Gruppe der akuten NB ($n=86$) waren 90% der Betroffenen nach 3 Monaten vollständig genesen, nach 6 Monaten waren es 93%, nach 12 Monaten waren es 95% (in 4 Fällen bestand noch eine leichte Facialisparese). In der Gruppe der hier als „chronisch“ bezeichneten NB ($n=15$) zeigte sich eine deutlich langsamere klinische Besserung. 3 der 15 PatientInnen wurden nach 3 Monaten bei noch bestehender Symptomatik und Liquorpleozytose ein weiteres Mal über 3 Wochen i.v.-antibiotisch

behandelt, woraufhin sich nach weiteren 3 Monaten die Zellzahl im Liquor normalisierte und die Paresen rückläufig waren. 6 Monate nach der Behandlung waren diejenigen PatientInnen mit der kürzesten Symptombdauer vor Diagnose (7-9 Monate) symptomfrei, 12 Monate nach der erfolgten Therapie waren 10 der 15 PatientInnen ohne Symptome. Darüber hinaus persistierende Beschwerden umfassten Ataxie, verminderte Ausdauer beim Gehen, Restless-legs, nächtlich einschießende Spastik der Beine sowie Blaseninkontinenz.

Ogrinc et al. beschrieben den Verlauf von 77 Fällen mit Bannwarth-Syndrom mit Verlaufskontrollen nach 14 Tagen, 3, 6 und 12 Monaten. Eine vollständige Rückbildung der Symptome mit Beschwerdefreiheit berichteten 15% nach 14 Tagen, 48% nach 3 Monaten, 49% nach 6 Monaten, 62% nach 12 Monaten (Ogrinc et al., 2016).

Koch et al. stellten den Verlauf von 15 PatientInnen mit gesicherter NB dar. In der Kontrolluntersuchung nach durchschnittlich 7,5 Monaten hatten 8 der 15 PatientInnen eine vollständige Remission, eine Patientin hatte eine leichtgradige sensible Hemiataxie entwickelt, alle übrigen hatten milde Residualsymptome (Koch et al., 1995)

Vergleicht man die Ergebnisse aus der vorliegenden Arbeit mit denen in der Literatur zeigt sich eine große Spannweite: während bei Kaiser et al. 95% der akuten NB-Fälle bzw. 67% der als chronisch bezeichneten NB-Fälle vollständig genesen waren, waren es bei Ogrinc et al. 62% und in dieser Arbeit 64%; bei Koch et al. hatten mit 8 von 15 PatientInnen etwas mehr als die Hälfte eine vollständige Remission. Auch wenn ein direkter Vergleich aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns nur eingeschränkt möglich ist, so zeigt sich eine Tendenz, dass einerseits die Mehrheit der ausgewerteten NB-Fälle eine vollständige Remission innerhalb eines Jahres erreicht, und andererseits ein nicht unerheblicher Anteil der PatientInnen auch mit 12 Monaten noch residuelle Symptome aufweist. Diese können bspw. Residuen von HN-Paresen, Radikulopathien oder Gangstörungen sowie Abgeschlagenheit oder kognitive Einschränkungen umfassen.

Limitationen in der Anwendung des Scores in dieser Arbeit bestanden darin, dass nicht für alle Kategorien objektiverbare Kriterien definiert werden konnten und dass anhand der zur Verfügung stehenden Dokumentation nicht immer eine sichere Zuordnung zu den einzelnen Schweregraden einer Kategorie erfolgen konnte. So war bspw. der Schweregrad der peripheren Fazialisparese in Form der House-Brackmann-Skala nur in Ausnahmefällen dokumentiert, sodass die Vergabe von 1 oder 2 Punkten im Score nach Ljøstad et al. mit Unsicherheiten behaftet ist. Diese Unsicherheiten in verschiedenen Kategorien summieren sich und machen die Ergebnisse der Punktevergabe variabel.

Einzelne Manifestationen der NB werden im verwendeten Score mehrfach berücksichtigt und können so zu einer hohen Punktzahl führen. Wer bspw. eine Radikulitis mit Schmerzen, Dysästhesien und ggf. auch Paresen hat, erhält Punkte in mehreren Kategorien. Andere Symptome hingegen wie bspw. epileptische Anfälle oder Blasen-/Mastdarmstörungen werden hingegen überhaupt nicht separat berücksichtigt, wenngleich sie für die Betroffenen eine mindestens genau so schwere Belastung und Beeinträchtigung darstellen können.

Die Variabilität der Punktevergabe sowie die Möglichkeit der Mehrfachberücksichtigung einzelner Symptome stellen Fehlerquellen dar, die ein Verbesserungspotential für die künftige klinische Anwendung des Scores beinhalten. Zum Beispiel könnte eine aktive Erhebung aller Parameter des Scores im Rahmen einer prospektiven Datenerhebung inklusive einer Abfrage der subjektiven Kriterien im Vergleich zur retrospektiven Auswertung bereits eine Verbesserung bewirken.

Die Höhe des ermittelten Scores für einzelne PatientInnen ermöglicht aufgrund der zuvor genannten Limitationen nur eine eingeschränkte Aussagekraft über die tatsächliche Belastung einzelner PatientInnen und ein Vergleich von Scorewerten zwischen einzelnen Individuen ist nur begrenzt möglich. Jedoch erlaubt der Score eine Aussage darüber, ob zu einem Zeitpunkt noch Symptome vorlagen oder nicht und ob sich die Anzahl und/oder die Schwere der Symptome im zeitlichen Verlauf verändert haben.

Bei der Betrachtung der Symptome, die zum entsprechenden Verlaufszeitpunkt noch zu einem Score >0 geführt haben, handelt es sich vorwiegend um residuelle Symptome von HN-Paresen oder von radikulären Beschwerden mit Parästhesien, die zumeist zu noch gering erhöhten Scorewerten ≤ 3 führten, in vereinzelt Fällen jedoch auch zu Werten bis 6, dann verbunden mit weiterhin bestehenden radikulären Schmerzen.

Auch Symptome wie „Müdigkeit“, „Abgeschlagenheit“ oder „allgemeine Schwäche“ führten zu noch leicht erhöhten Scorewerten, diese Symptome könnten den PTLDS-artigen Beschwerden zugeordnet werden.

Die höchsten Scorewerte im Verlauf erhielten PatientInnen mit kognitiven Einschränkungen und teils dementiellen Symptomen (4 Fälle, jeweils Scorewerte von 4-7), in 2 Fällen lag zudem eine Gangstörung vor. Bei 2 der hier beschriebenen Fälle war die Symptomatik a.e. konstant, in einem Fall war sie eher rückläufig und in einem Fall fraglich sogar progredient.

Vergleicht man die erhobenen Scorewerte in der Studie von Ljøstad et al. mit denen der hier vorliegenden Arbeit, lassen sich nur geringfügige Unterschiede feststellen. Der Maximalwert vor Therapiebeginn beträgt bei Ljøstad et al. 21, in dieser Arbeit 20. Ljøstad et al. haben den letzten Wert nach 4 Monaten erhoben, hier lag der Maximalwert bei 14, der Median bei 1 (0-14). In der hier vorliegenden Arbeit lag der Maximalwert des Scores nach 3 Monaten bei 10, der Median bei 0 (0-10). Ein Vergleich der Zeitpunkte 6 und 12 Monate nach Erstvorstellung ist demnach leider nicht möglich. Beim Vergleich der Scorewerte aus dieser Arbeit mit denen von Ljøstad et al. ist zu berücksichtigen, dass bei Ljøstad et al. neben gesicherten auch wahrscheinliche NB einbezogen wurden, wenngleich Ljøstad et al. keinen signifikanten Unterschied im Rückgang des Scores zwischen gesicherten und wahrscheinlichen Fällen finden konnten (Ljøstad et al., 2008).

Nordberg et al. aus Dänemark fanden in einer nationalweiten Studie 194 PatientInnen, die im Zeitraum 2015-2017 an NB erkrankt waren, darunter 93% an früher NB (Nordberg et al., 2020). Eine klinische Verlaufskontrolle erfolgte nach einem Monat, das Outcome wurde anhand der Glasgow-Outcome-Scale bewertet. 28% aller PatientInnen hatten zu diesem Zeitpunkt noch Einschränkungen und waren nicht vollständig genesen. Die Glasgow-Outcome-Scale wurde entwickelt für die Beurteilung des Outcomes nach

Schädelhirntrauma und Schlaganfällen. Die 5 Kategorien dieses Scores heißen Tod (Kategorie 1), vegetativer Zustand, schwere, mäßige und leichte bis keine Behinderung (Kategorie 5) (Jennett and Bond, 1975). Der Fokus liegt somit auf dem Ausmaß der Behinderung nach Hirnschädigung. Die Glasgow-Outcome-Scale ist ein etabliertes, reliables und valides Instrument (McMillan et al., 2016). Die Sinnhaftigkeit der Anwendung für die Darstellung des Outcomes nach NB erscheint jedoch fragwürdig, da Beschwerden, die keine körperliche Behinderung verursachen, darin nicht berücksichtigt werden. Die Skala erscheint zur Anwendung für die NB daher zu undifferenziert.

Frühere Untersuchungen zeigen, dass radikuläre Schmerzen im Rahmen einer NB ohne antibiotische Therapie durchschnittlich 6,5 Wochen anhalten, im Verlauf jedoch auch zunehmen und persistieren können, während eine frühzeitige Therapie regelhaft zu einer Schmerzfreiheit nach 10 Tagen führt. Hirnnervenausfälle waren meist innerhalb von 1-2 Monaten reversibel, wobei eine Defektheilung nur selten beobachtet wurde (Rupprecht et al., 2008).

Krüger et al. stellten 1989 eine Follow-up-Studie zu 72 PatientInnen vor, die in den vorangegangenen 5-27 Jahren an Meningoradikulitis oder Enzephalomyelitis durch Borrelien erkrankt gewesen und nie antibiotisch behandelt worden waren. 36 Betroffene hatten zum Untersuchungszeitpunkt keine Symptome mehr, davon fanden sich in 3 Fällen erhöhte IgG gegen Borrelien im Liquor. In 23 Fällen lagen milde klinische residuelle Symptome bei unauffälligem Liquorbefund vor. Bei 13 PatientInnen fanden sich milde bis mittelstarke persistierende Symptome bei gleichzeitig persistierender intrathekalen Bildung borrelienspezifischer IgG Antikörper. Krüger et al. schlossfolgerten, dass neurologische Manifestationen der Borreliose mit wenigen Ausnahmen auch ohne antibiotische Therapie reversibel sind und keine späten oder chronisch progredienten Manifestationen vergleichbar dem Bild der Neurosyphilis bei unbehandelter NB beobachtet wurden (Krüger et al., 1989). Hierbei ist kritisch anzumerken, dass in der zitierten Arbeit die heutigen Kriterien für gesicherte NB nicht vorlagen.

Koedel et al. fassten in einem Review von 2017 bisherige Erkenntnisse zum PTLDS zusammen. Demnach zeigten Langzeitstudien aus den USA und aus Slowenien, dass sich das Niveau der physischen und mentalen Gesundheit (evaluiert durch standardisierte Fragebögen) von PatientInnen mit behandelter NB nach Jahren nicht von dem der Allgemeinbevölkerung unterschied bzw. sich mit der Zeit aneinander anglich. PatientInnen mit Komorbiditäten seien signifikant häufiger von subjektiven Langzeit-Symptomen betroffen. Das PTLDS als eigene Krankheitsentität wird in Frage gestellt: bei PatientInnen, die bestimmte PTLDS-Kriterien erfüllten, fand sich eine hohe Prävalenz von psychiatrischen Erkrankungen wie Depression oder Angststörungen, weiterhin konnten deutliche Überschneidungen mit dem klinischen Bild von Fibromyalgie sowie dem chronischen Fatigue-Syndrom (CFS) gezeigt werden. Schließlich wird darauf verwiesen, dass auch nach anderen systemischen Infektionen (wie bspw. Epstein-Barr-Virus (EBV)) häufig CFS-Kriterien erfüllt sind und CFS-PatientInnen in bis zu 90% ein auslösendes Ereignis, häufig eine systemische Infektion, erinnern (vgl. Koedel and Pfister, 2017).

Metaanalysen ergaben, dass diese unspezifischen Symptome signifikant häufiger bei PatientInnen mit möglicher oder wahrscheinlicher NB im Vergleich zu solchen mit gesicherter NB auftraten (Dersch et al., 2016).

Eikeland et al. fanden in einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie signifikant schlechtere Ergebnisse bezüglich Lebensqualität und Fatigue in der Gruppe der behandelten NB-PatientInnen im Vergleich zur Kontrollgruppe (Eikeland et al., 2011) und untersuchten in einer Folgearbeit vermutete Risikofaktoren für eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie eine Fatigue-Symptomatik 30 Monate nach Behandlung, wobei ein Zusammenhang für den verspäteten Beginn einer antibiotischen Therapie, mehrere Symptome und Auffälligkeiten vor Therapiebeginn sowie unvollständige Rückbildung 4 Monate nach Therapie gezeigt werden konnte. Keine Assoziation konnte hingegen gefunden werden für Alter, Geschlecht, Bildungsniveau, ZNS-Beteiligung, Komorbiditäten oder Liquor-Befunde (Eikeland et al., 2013).

In einer nationalen Registerstudie in Dänemark (Obel et al., 2018) mit allen NB-PatientInnen des Zeitraums 1986-2016 fand sich im Vergleich zu einer gematchten Kontrollkohorte kein nachweisbarer Effekt aufs Langzeit-Überleben, auf die langfristige Gesundheit (gemessen bspw. an Krankenhausaufenthalten oder Häufigkeit von Arbeitsunfähigkeit und Krankheitstagen), oder auf das Einkommen. Interessanterweise fand sich jedoch ein signifikant erhöhtes Risiko für NB-PatientInnen, im weiteren Verlauf an einer hämatologischen oder einer nicht-melanotischen Krebserkrankung zu erkranken.

Vergleicht man in der vorliegenden Arbeit den Scoreverlauf derjenigen, die bei Erstvorstellung einen Score oberhalb des Medians (6,5) hatten mit denjenigen, die bei Erstvorstellung unterhalb des Medians lagen, so zeigt sich Folgendes: Von den 89 Fällen mit einem Score >6 bei Erstvorstellung konnten in 41 Fällen Verlaufs-Scores erstellt werden, in 19 Fällen lagen diese >0 (46%), in 22 Fällen erreichten sie 0 (53%). Im Vergleich dazu konnten von den 89 Fällen mit einem Score <7 bei Erstvorstellung in 33 Fällen Verlaufs-Scores erstellt werden, in 7 Fällen lagen diese >0 (21%), in 26 Fällen erreichten sie die 0 (79%). Hier zeigt sich eine Tendenz, dass PatientInnen mit mehr Symptomen bei Erstvorstellung auch im Verlauf ein höheres Risiko für residuelle Symptome haben, was die von Eikeland et al. publizierten Ergebnisse unterstützen würde, wonach „mehrere Symptome und Auffälligkeiten vor Therapiebeginn“ einen Risikofaktor für eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität und eine Fatigue-Symptomatik nach antibiotisch therapierter NB darstellen. Zu beachten ist hier, dass residuelle Symptome nicht zwangsläufig zu einer Verminderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führen müssen und ein Vergleich daher nur eingeschränkt möglich ist.

Ein Zusammenhang zwischen verspätetem Therapiebeginn und längerer Persistenz residueller Symptome findet sich neben den zuvor genannten Arbeiten von Eikeland et al. auch bei anderen Arbeiten, u.a. bei Knudtzen et al. (Knudtzen et al., 2017).

Bei den in dieser Arbeit beschriebenen Krankheitsverläufen mit residuellen Symptomen (s. Kapitel 4.6) fallen 4 Fälle mit großem zeitlichem Abstand zwischen Symptombeginn und Erstvorstellung im Studienzentrum bzw. darauffolgendem Therapiebeginn auf:

Eine Symptomdauer vor Erstvorstellung von 15 Jahren gab ein Patient an, der bei ED 55 Jahre alt war, ein hohes Expositionsrisiko für Zecken angab und unter radikulären Schmerzen, einer Abducensparese und dementiellen Beschwerden litt; persistierend waren insbesondere die dementiellen Beschwerden, der letzte Kontakt fand 6 Monate nach Erstvorstellung statt.

Bei einem weiteren Fall gab der ebenfalls 55-jährige Patient einen Symptombeginn vor 6 Jahren an, es entwickelten sich eine Ataxie, Gedächtnisstörungen und Müdigkeit, die Symptome persistierten bis >12 Monate nach Erstvorstellung auf gleichbleibendem Niveau.

Im Fall eines 43-jährigen Forstwirts (hohes Expositionsrisiko anzunehmen) bestand initial eine beidseitige PFP, 5 Monate zuvor war ein Erythema migrans aufgetreten. 3 Monate nach Erstvorstellung bestand noch eine allgemeine Abgeschlagenheit.

Ein 21-jähriger Patient hatte einen erinnerlichen Zeckenstich etwa 6 Monate vor Erstvorstellung, 3,5 Monate vor Erstvorstellung begannen lumbale radikuläre Schmerzen, die im Verlauf hinzukommende PFP beidseits führte zur Vorstellung im Studienzentrum. Nach 12 Monaten bestanden noch leichte radikuläre Schmerzen und Dysästhesien.

Neben den hier dargestellten ausgesuchten Fallbeispielen existieren andere PatientInnen mit residuellen Symptomen, bei denen ein sehr kurzer Abstand zwischen Auftreten erster Symptome und der Vorstellung im Studienzentrum mit anschließender Therapie vorlag sowie PatientInnen, bei denen ein sehr langer zeitlicher Abstand zwischen Symptombeginn und Erstvorstellung bestand (Maximum in dieser Arbeit: 20 Jahre), bei denen jedoch keine Verlaufskontrolle dokumentiert war und sich das Auftreten residueller Symptome somit nicht feststellen ließ. Insgesamt lässt sich zu dem in anderen Arbeiten gefundenem Zusammenhang zwischen verzögertem Therapiebeginn und residuellen Symptomen für die PatientInnen in der vorliegenden Arbeit aufgrund geringer Fallzahlen zwar keine statistisch signifikante Aussage treffen, jedoch zeigt sich auch in dieser Arbeit eine Tendenz, die den beschriebenen Zusammenhang unterstützt.

Dieser Befund verdeutlicht den weiteren Forschungsbedarf zum Langzeitverlauf der NB. Ein möglicher Ansatz wäre es, in künftigen, prospektiven Längsschnitt-Studien neben Liquor- und Serumparametern und objektivierbaren neurologischen Befunden gleichermaßen auch die standardisierte Erfassung subjektiver Kriterien wie bspw. die empfundene Lebensqualität zu integrieren. Ziel ist es, Beschwerden von Betroffenen immer zuverlässiger einordnen zu können, um daraus jeweils eine adäquate Therapieempfehlung abzuleiten. Der aktuelle Stand der Forschung deutet darauf hin, dass es sich in der Mehrheit der Fälle vermeintlicher „chronischer“ Neuroborreliosen um symptomorientierte, supportive und psychoedukative Therapieansätze handeln sollte; die Anwendung einer (erneuten) antibiotischen Therapie sollte nicht die Regel darstellen, jedoch sollte ihre Indikation bei entsprechendem Verdacht sorgfältig geprüft werden.

5.4 Stadien der Neuroborreliose

Es liegt derzeit keine eindeutig definierte begriffliche Differenzierung zwischen der „frühen“, „akuten“ bzw. „späten“ und „chronischen“ NB vor. Die Begriffe werden teils synonym und ohne ausreichende

Trennschärfe verwendet (Rauer S., 2018, S.31). Auch in der genannten AWMF-Leitlinie fehlt eine klare Definition, es werden lediglich die gängigen Bezeichnungen dargestellt. Eine eindeutige Terminologie könnte jedoch hilfreich sein, Forschungsergebnisse einheitlich und nachvollziehbar darzustellen und Unsicherheiten vorzubeugen bzw. zu begegnen.

Für die „frühe“ und die „späte“ NB gelingt eine Unterscheidung durch die Zuordnung von Symptomen: Die Meningoradikulitis kann der frühen NB, Enzephalitis, Myelitis und Vaskulitis können der späten NB zugeordnet werden. Die Zeiträume, über die sich die Symptome entwickeln, sind mit Tagen bis Wochen für die frühe bzw. mit Wochen bis Monaten für die späte NB zwar nur vage und überlappend, für den klinischen Alltag jedoch ausreichend definiert.

Demgegenüber sind die Bezeichnungen „akute“ und „chronische“ NB problematisch, da sich in der Literatur verschiedene Bedeutungen chronischer Beschwerden im Zusammenhang mit NB finden, die im Folgenden aufgezeigt werden sollen:

- Eine zuvor nicht-behandelte NB, deren Symptome sich über Monate bis Jahre entwickelt haben. In früheren Arbeiten wurde bspw. ab einer Symptombdauer von mindestens 6 Monaten von einer chronischen NB gesprochen (bspw. bei Kaiser, 2004). In den klinischen Stadien der NB, wie sie auch in der AWMF-Leitlinie dargestellt werden, wird die Grenze von 6 Monaten nicht explizit genannt. Stattdessen wird von einem späten Stadium gesprochen, dessen Symptome sich über Monate bis Jahre entwickeln und das Manifestationen wie eine Myelitis oder Enzephalitis enthält. Ob ein Verlauf nun anhand der vorliegenden Symptome oder anhand der Symptombdauer als spätes oder als frühes Stadium klassifiziert werden soll, ist nicht eindeutig definiert.
- „Post-Treatment Lyme Disease Syndrome“ (PTLDS): Hierbei handelt es sich um ein bislang nicht einheitlich definiertes und auch nicht allgemein anerkanntes Syndrom (Pfister and Rupprecht, 2006). Einige Autoren, die diesen Begriff verwenden, beschreiben damit das Auftreten unspezifischer körperlicher Symptome (wie u.a. Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Konzentrationschwäche oder muskuloskelettale Schmerzen), die nach vollständig erfolgter antibiotischer Therapie einer gesicherten Borreliose auftreten oder persistieren, nach Differentialdiagnose auf keine andere Ursache zurückzuführen sind und mindestens über 6 Monate anhalten (Wormser et al., 2006).
- Residuen spezifischer Symptome einer vollständig therapierten NB im Sinne einer Defektheilung (bspw. die unvollständige Rückbildung einer durch NB verursachten Hirnnervenparese) (Rauer S., 2018, S. 31)
- Eine „chronische Infektion“ im Sinne einer persistierenden latenten Infektion durch Borrelien, die mitunter monatelange antibiotische Therapien nach sich zieht und für multiple unspezifische körperliche Symptome verantwortlich gemacht wird (Deutsche Borreliose-Gesellschaft e.V., 2010).

Feder et al. führten aus, warum ein Gleichsetzen von „chronic Lyme disease“ und „chronic B.burgdorferi infection“ unzulässig ist und dass es für eine persistierende Borrelien-Infektion als Ursache für chronische subjektive Symptome keine ausreichende Evidenz gibt (Feder et al., 2007). Die von Feder et al. vorgeschlagene Einteilung von PatientInnen mit vermeintlich „chronischer NB“ umfasst 4 Kategorien:

„Kategorie 1 umfasst Patienten mit Symptomen unbekannter Ursache ohne Nachweis einer Infektion mit *Borrelia burgdorferi*.

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

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

Kategorie 4 bezieht sich auf Patienten mit PTLDS-artigen Beschwerden“ (Rauer S., 2018, S. 31).

Feder et al. zufolge kamen Untersuchungen zu dem Schluss, dass der Großteil der PatientInnen mit der Diagnose „chronische NB“ in die Kategorien 1 oder 2 fallen, bei denen keine Evidenz für das Vorliegen einer Infektion mit *B. burgdorferi* besteht. (Feder et al., 2007)

Der Begriff „chronisch“ bedeutet „langsam sich entwickelnd, langsam verlaufend; im klinischen Sprachgebrauch ein (psychopathologischer) Zustand, der sich durch eine persistierende Symptomatik auszeichnet. Der gegensätzliche Begriff zu chronisch lautet akut.“ (Pschyrembel Redaktion, 2016)

Ab wann eine Krankheit als chronisch bezeichnet wird ist je nach Krankheit verschieden. Für die NB wurde teilweise eine Krankheitsdauer von >6 Monaten als Kriterium herangezogen, so bspw. bei Kaiser et al. (s. Abschnitt 2.3).

Für die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigt sich Folgendes: Nähme man allein eine Symptombdauer von mindestens 6 Monaten als Cut-off, wie es bei Kaiser et al. erfolgte, so fielen in die Gruppe der späten/chronischen NB 9 der 178 PatientInnen dieser Arbeit. Alle 9 PatientInnen zeigten dabei eine ZNS-Beteiligung, Symptome waren dabei Ataxie, TIA, Demenz, Aphasie und Blasenstörung (Harnentleerungsstörung und/oder Inkontinenz) sowie optische und akustische Halluzinationen (dieser Fall wurde im Ergebnisteil als neuropsychologisches Symptom gewertet). Die PatientInnen mit besonders langen klinischen Verläufen > 6 Monate hatten also Symptome, die sich den Diagnosen Enzephalitis, Myelitis, Vaskulitis oder psychiatrischen Krankheitsbildern bzw. einem hirnrorganischen Psychosyndrom zuordnen ließen.

Demgegenüber steht die Zahl von 36 der 178 PatientInnen, bei denen insgesamt ZNS-assoziierte Symptome vorlagen (s. Abschnitt 4.2.7). Symptome wie bspw. zentrale Paresen, Ataxie oder Bewusstseinsstörungen ließen sich den übergeordneten Bezeichnungen Myelitis, Enzephalitis und Vaskulitis und damit dem Bereich der späten NB zuordnen. Andere Symptome wie epileptische Anfälle könnten im Rahmen einer Meningitis (frühes Stadium) ebenso auftreten wie im Rahmen einer Vaskulitis oder Enzephalitis (spätes Stadium). In der vorliegenden Arbeit waren 6 PatientInnen von neu aufgetretenen epileptischen Anfällen betroffen, in allen 6 Fällen war die Symptombdauer wenige Tage bis maximal 1 Woche.

Betrachtet man den Median der Krankheitsdauer vor Erstvorstellung für die Gruppe der Mainzer PatientInnen mit ZNS-Beteiligung und/oder neuropsychologischen Symptomen, so liegt dieser mit 4 Wochen (0-780 Wochen) höher als für die Gruppe ohne ZNS- und ohne neuropsychologische Symptome (Median 3 Wochen (0,5-14 Wochen)). Auch für die Göttinger PatientInnen zeigt sich ein Unterschied (Median für die Gruppe mit ZNS- und/oder neuropsychologischen Symptomen: 2 Wochen (0-100 Wochen); Median für die Gruppe ohne ZNS- und ohne neuropsychologische Symptome: 1 Woche (0-20 Wochen)).

Insgesamt zeigt sich, dass die Begriffe „späte NB“ und „chronische NB“ nicht synonym verwendet werden können und dass eine fest definierte Symptombdauer von bspw. 6 Monaten als Kriterium für das Vorliegen einer „chronischen“ NB nicht zielführend ist. Die hier vorgestellten Verläufe unterstützen die These, dass mit zunehmender Krankheitsdauer, d.h. dem späten Stadium der NB, eine Beteiligung des ZNS wahrscheinlich wird, gleichzeitig kann eine ZNS-Beteiligung auch nach kurzer Krankheitsdauer vorliegen.

Diese Betrachtungen verdeutlichen außerdem, dass die Unterscheidung zwischen „akuter“ und „chronischer“ NB besonders mit Blick auf die Therapie von NB kaum zielführend ist. Bedenkt man, dass eine vermeintlich vorliegende „chronische“ NB teilweise zum Anlass für monatelange antibiotische Therapieregime genommen wird, wird die Tragweite dieser Problematik ersichtlich. Über einen längeren Zeitraum anhaltende, „chronische“ Symptome und Beschwerden, die im Zusammenhang mit einer NB stehen, sollten daher nicht pauschal als „chronische NB“, sondern direkt mit einem der o.g. Verläufe konkret benannt werden. Es erscheint sinnvoll, mit der nächsten Aktualisierung der AWMF-Leitlinie zur NB eine Etablierung einheitlicher und nachvollziehbarer Definitionen der klinischen Stadien und Verläufe vorzunehmen.

5.5 Kritische Betrachtung des Studiendesigns und des Patientenkollektivs

Mit einem Umfang von 178 gesicherten NB-Fällen aus 2 Studienzentren in Deutschland aus dem Zeitraum 2005-2021 leisten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit einen wesentlichen Beitrag zur Erfassung aktueller und auf Deutschland bezogener Daten zu klinischen Symptomen, Liquorparametern und zum Langzeitverlauf bei gesicherter NB. Der Bedarf solcher aktuellen Daten aus Deutschland wurde in der Einleitung dieser Arbeit ausführlich erläutert.

Im Jahr des Beginns der Covid-19-Pandemie 2020 konnte kein einziger NB-Fall registriert werden, was mutmaßlich auf die insgesamt deutlich reduzierte Zahl stationär behandelter PatientInnen zurückgeführt werden kann, sodass eventuelle NB-Fälle nicht im Studienzentrum vorstellig wurden und möglicherweise ambulant oder gar nicht behandelt wurden.

In Bezug auf Geschlechter- und Altersverteilung ähnelt das dargestellte Kollektiv den Eigenschaften vergleichbarer Studien (Schwenkenbecher et al., 2017). Kinder und Jugendliche <18 Jahren wurden nur in Göttingen erfasst, was bei der gemeinsamen Darstellung der Daten berücksichtigt werden muss.

Die Erstvorstellung im Studienzentrum erfolgte in Mainz im Median 3 Wochen, in Göttingen im Median 1 Woche nach Symptombeginn. Schwenkenbecher et al. beschrieben eine Vorstellung 16 Tage nach Symptombeginn im Median, Knudtzen et al. 20 Tage, Nordberg et al. 21 Tage. Koch et al. beschrieben eine durchschnittliche Latenz von 4 Wochen. Verglichen mit den Literaturangaben finden sich für Mainz

übereinstimmende Angaben, die Angaben für Göttingen sind mit 1 Woche im Median kürzer als in der Literatur. Eine mögliche Ursache könnte in dem hohen Anteil von Kindern und Jugendlichen im Göttinger Kollektiv von 34% liegen, da Kinder bei Auffälligkeiten möglicherweise schneller klinisch vorgestellt werden.

Ein Zeckenstich war in der Mehrheit der hier dargestellten Fälle nicht erinnerlich, nämlich bei 39% der Mainzer, 45% der Göttinger PatientInnen, insgesamt bei 43%. Ein Erythema migrans war für 26% der Mainzer und 23% der Göttinger PatientInnen dokumentiert, insgesamt bei 24%. Nordberg et al. beschrieben für 39% einen zurückliegenden, erinnerlichen Zeckenstich, für 25% ein EM. Die in dieser Arbeit dargestellten Daten zu Zeckenstichen und dem Auftreten eines EM scheinen vorhandene Daten also zu bestätigen. Bemerkenswert ist, dass wesentlich häufiger ein Zeckenstich als ein EM erinnerlich ist. Sowohl in dieser Arbeit als auch in der Literatur ist bei über der Hälfte aller PatientInnen mit NB weder ein Zeckenstich noch ein EM erinnerlich. Die NB ist also unabhängig von Zeckenstichen und/oder EM in der Patientengeschichte eine wichtige Differentialdiagnose bei neurologischen Auffälligkeiten. In diesem Zusammenhang ist hervorzuheben, dass bei 25% der Mainzer PatientInnen 3 oder sogar mehr als 3 medizinische Fachdisziplinen vor der Erstvorstellung im Studienzentrum konsultiert wurden (maximal 7). Mainz und Göttingen zusammengenommen waren in 12% der Fälle mehr als 2 Fachdisziplinen vor Erstvorstellung im Studienzentrum aufgesucht worden. Dies zeigt, dass die Diagnose einer NB häufig erst mit Verzögerung gestellt bzw. in Erwägung gezogen wird und verschiedene medizinische Fachdisziplinen potenziell mit NB-PatientInnen in Berührung kommen.

Über einige Aspekte, wie beispielsweise die Tageszeitabhängigkeit von Schmerzen oder das Ansprechen auf Analgetika, konnte nur in einem kleinen Teil der PatientInnen eine Aussage gemacht werden, da die entsprechenden Informationen aus der vorhandenen Dokumentation retrospektiv häufig nicht mehr erhoben werden konnten.

Auch im Bereich der ZNS-assoziierten Symptome stellt eine unvollständige Dokumentation retrospektiver Fälle einen limitierenden Faktor dar, was eine genauere Einordnung von Symptomkomplexen erschwert. Als Beispiel soll hier die Ataxie dienen. Eine Ataxie kann sowohl durch eine cerebelläre Schädigung als auch durch eine Störung sensibler Leitungsbahnen (auf spinaler Ebene oder durch Schädigung peripherer Nerven) bedingt sein. Diese Differenzierung wird jedoch häufig auch in der ärztlichen Dokumentation nicht hinreichend vorgenommen. Weiterhin wird auch eine allgemeine Stand- und Gangschwäche gelegentlich vereinfacht als Ataxie bezeichnet, auch wenn die Ursache für diese Stand- und Gangschwäche bspw. auch in einer motorischen Radikulopathie mit Minderung des Kraftgrads liegen könnte. Grundsätzlich ist also die Zuordnung von klinischem Beschwerdebild und zugrundeliegender Schädigung nicht immer offensichtlich und für Dritte im Nachhinein anhand der medizinischen Dokumentation nicht eindeutig nachvollziehbar.

Solche Lücken stellen eine Limitation dieser Arbeit dar. Es ist anzunehmen, dass die prospektive, strukturierte Aufnahme neuer PatientInnen in die Datenbank des KNN mithilfe der entwickelten Anamnese-

und Aufnahmebögen diese Lücken schließen wird und künftig zuverlässigere Aussagen zu allen Punkten getroffen werden können.

6 Zusammenfassung

Für die vorliegende Arbeit wurden Daten von 46 PatientInnen mit gesicherter NB aus der Universitätsmedizin Mainz (retro- und prospektive Erhebung im Zeitraum 2006-2021) ausgewertet und in Relation gesetzt zu weiteren 132 Fällen aus Göttingen (retrospektive Erhebung 2005-2015), die im Rahmen einer anderen Doktorarbeit erhoben wurden. Ziel war es, zunächst das Spektrum klinischer Symptome bei gesicherter NB und der erhobenen Liquorparameter darzustellen, um anschließend den Schweregrad der klinischen Symptome anhand eines Scores bei Aufnahme und nach 3, 6 und 12 Monaten zu ermitteln.

Eine HN-Beteiligung bestand in Mainz in 65% der Fälle (Göttingen 56%, insgesamt 58%), hierbei handelte es sich zusammengenommen in 87% um den N. facialis (Mainz 73%, Göttingen 92% aller HN-Ausfälle). Nimmt man alle Schmerzsymptome zusammen, stellen Schmerzen allgemein das häufigste Symptom dar (Mainz 76%, Göttingen 67%, insgesamt 70%), unter radikulären Schmerzen litten insgesamt 49 % aller PatientInnen (Mainz 65%, Göttingen 43%; hiervon am häufigsten multifokal und lumbal), Kopfschmerzen lagen in 34 % aller Fälle vor (Mainz 28%, Göttingen 36%). Ein Meningismus lag hingegen lediglich in 5% der Fälle vor (Mainz: 2%; Göttingen: 6%).

In 13 % aller Fälle (Mainz 24%, Göttingen 10%) kam es neben sensiblen zusätzlich zu motorischen Symptomen der Radikulopathie mit Paresen, auch hier war die lumbale Lokalisation häufig.

ZNS-assoziierte Symptome traten in 20 % aller Fälle (Mainz 22%, Göttingen 20%) auf und umfassten ein breites Spektrum (Angabe in absteigender Häufigkeit, jeweils Anteil am Gesamtkollektiv; Anteil an Fällen mit ZNS-Beteiligung): Ataxie (4,5 % ; 22 %), Epileptische Anfälle, qualitative Bewusstseinsstörung (beide jeweils 3,4 % ; 17 %), Aphasie (2,8 % ; 14 %), Dysphagie/Dysarthrie, Blasen-/Mastdarmstörung, Paresen (alle jeweils 2,2 % ; 11 %), nicht näher klassifizierte Bewusstseinsstörung (1,7 % ; 8 %), quantitative Bewusstseinsstörung und Sensibilitätsstörung (beide jeweils 0,5 % ; 3 %). Zudem wurden weitere Diagnosen beschrieben wie TIA oder Pseudotumor cerebri, weiterhin neuropsychologische Symptome wie Konzentrations- und Gedächtnisstörungen oder Halluzinationen.

Ein Zeckenstich war lediglich in 43% aller Fälle erinnerlich (Mainz:39%; Göttingen:45%), ein Erythema migrans sogar nur in 24% (Mainz: 26%; Göttingen: 23%)

Die Zellzahl im Liquor bei Aufnahme lag im Median bei 151/ μ l (5-3409; Mainz: 233/ μ l, Göttingen:141/ μ l). Der borrelienspezifische AI war in 177 der 178 Fälle für IgG und/oder IgM pathologisch, davon häufiger für IgG (insgesamt: 173/178; Mainz: 45/46; Göttingen:128/132) als für IgM (insgesamt:115/178; Mainz: 30/46; Göttingen: 85/132). In lediglich einem Fall einer Göttinger Patientin war die Borrelien-PCR im Liquor positiv und sicherte somit die Diagnose bei zugleich unauffälligen borrelienspezifischen AIs.

In 55 Fällen (Mainz: 20; Göttingen:35) erfolgte eine Verlaufs-LP im zeitlichen Abstand zwischen 3 Tagen und 10 Jahren. Hierbei zeigte sich insbesondere im Abstand von mindestens einem Jahr häufig eine Normalisierung der Zellzahl und des AI für IgM sowie eine Normalisierung der Schrankenfunktion der Blut-Liquor-Schranke, während der AI für IgG auch im zeitlichen Abstand regelhaft erhöht blieb.

Zur Darstellung der Schwere klinischer Symptome wurde ein vorhandener Score aus einer Arbeit von Ljøstad et al. leicht modifiziert und für alle Mainzer und Göttinger PatientInnen retrospektiv bei Erstvorstellung sowie für jede dokumentierte Verlaufskontrolle erhoben. Die Scorewerte bei Erstvorstellung lagen zwischen 2 und maximal 20 Punkten bei einem theoretisch maximal erreichbaren Wert von 64. Eine Darstellung der Scorewerte nach Alter zeigt niedrigere Werte für junge Altersgruppen (Mittelwert 4,4 für PatientInnen <18 Jahre; Mittelwert 11 in der Gruppe >80 Jahre). In 74 Fällen konnte nach der Erstvorstellung mindestens ein weiterer Score erhoben werden, davon erreichte der Score in 47 Fällen den Wert 0, was einer vollständigen Genesung entspricht. Für die 27 Fälle, in denen bei der zuletzt dokumentierten Verlaufskontrolle noch ein Scorewert ≥ 1 erhoben wurde, wurden die noch bestehenden Beschwerden dargestellt. Es handelt sich im Großteil der Fälle um residuelle Symptome, einige subjektive Beschwerden wie Müdigkeit und mangelnde Belastbarkeit könnten dem Bereich der PTLDS-artigen Beschwerden zugeordnet werden. Auch wenn sich anhand der hier ausgewerteten Daten kein statistisch signifikanter Zusammenhang belegen lässt, ergeben sich auch hier Hinweise darauf, dass die Faktoren „verzögerter Therapiebeginn“ sowie „mehrere Symptome und Auffälligkeiten vor Therapiebeginn“ Risikofaktoren für ein vergleichsweise schlechteres Outcome darstellen, wie es bereits in der Literatur beschrieben ist.

Der in dieser Arbeit angewendete Score kann die Entwicklung von Anzahl und/oder Schwere von Symptomen bezogen auf einzelne PatientInnen im zeitlichen Verlauf darstellen und somit Symptomfreiheit oder Persistenz von Beschwerden sichtbar machen. Einschränkungen in der Anwendung des Scores sind unter anderem durch fehlende Patientendaten zu Symptomen sowie uneindeutige Definitionen bedingt, hier besteht ein Optimierungspotential für künftige Untersuchungen.

Die Arbeit setzt sich kritisch mit den Begriffen „späte“ und „chronische“ NB auseinander und plädiert für die Notwendigkeit einer einheitlich verwendeten Terminologie, um Forschungsergebnisse besser vergleichbar zu machen, Klarheit in die anhaltende Debatte um den Begriff der „chronischen NB“ zu bringen und vermeintlich Betroffenen adäquate Therapieoptionen aufzeigen zu können.

7 Literaturverzeichnis

- BON, C., KRIM, E., COLIN, G., PICARD, W., GABORIEAU, V., GOURCEROL, D. & RAHERISON, C. 2019. [Bilateral diaphragmatic palsy due to Lyme neuroborreliosis]. *Rev Mal Respir*, 36, 197-203.
- BOUAT, C., MEYER, F., ROSIER, S., BOITTE, J. P., LAWANI, R. & BREGIGEON, M. 1995. [Unusual case of bilateral optic neuritis in Lyme neuroborreliosis]. *Med Trop (Mars)*, 55, 462-5.
- BRANDIS-HEEP A., K. E., ZIMMERMANN T., 2020. Methoden Der Mikrobiologie Ein Praxishandbuch.
- BUND DEUTSCHER FORSTLEUTE NORDRHEIN-WESTFALEN. Available: <https://www.bdf-nrw.de/themen/borreliose/> [Accessed 12.10.2021 2021].
- DERSCH, R., SOMMER, H., RAUER, S. & MEERPOHL, J. J. 2016. Prevalence and spectrum of residual symptoms in Lyme neuroborreliosis after pharmacological treatment: a systematic review. *J Neurol*, 263, 17-24.
- DEUTSCHE BORRELIOSE-GESELLSCHAFT E.V. 2010. *Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose* [Online]. Available: <https://www.borreliose-gesellschaft.de/userfiles/downloads/Leitlinien.pdf> [Accessed 12.10.2021 2021].
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR DERMATOLOGIE 2016. Leitlinie kutane Borreliose.pdf.
- DJUKIC, M., SCHMIDT-SAMOA, C., LANGE, P., SPREER, A., NEUBIESER, K., EIFFERT, H., NAU, R. & SCHMIDT, H. 2012. Cerebrospinal fluid findings in adults with acute Lyme neuroborreliosis. *J Neurol*, 259, 630-6.
- DRUSCHKY, K., STEFAN, H., GREHL, H. & NEUNDÖRFER, B. 1999. [Secondary normal pressure hydrocephalus. A complication of chronic neuroborreliosis]. *Nervenarzt*, 70, 556-9.
- EIKELAND, R., MYGLAND, A., HERLOFSON, K. & LJØSTAD, U. 2011. European neuroborreliosis: quality of life 30 months after treatment. *Acta Neurol Scand*, 124, 349-54.
- EIKELAND, R., MYGLAND, Å., HERLOFSON, K. & LJØSTAD, U. 2013. Risk factors for a non-favorable outcome after treated European neuroborreliosis. *Acta Neurol Scand*, 127, 154-60.
- EZEQUIEL, M., TEIXEIRA, A. T., BRITO, M. J. & LUÍS, C. 2018. Pseudotumor cerebri as the presentation of Lyme disease in a non-endemic area. *BMJ Case Rep*, 2018.
- FEDER, H. M., JR., JOHNSON, B. J., O'CONNELL, S., SHAPIRO, E. D., STEERE, A. C., WORMSER, G. P., AGGER, W. A., ARTSOB, H., AUWAERTER, P., DUMLER, J. S., BAKKEN, J. S., BOCKENSTEDT, L. K., GREEN, J., DATTWYLER, R. J., MUNOZ, J., NADELMAN, R. B., SCHWARTZ, I., DRAPER, T., MCSWEEGAN, E., HALPERIN, J. J., KLEMPNER, M. S., KRAUSE, P. J., MEAD, P., MORSHED, M., PORWANCHER, R., RADOLF, J. D., SMITH, R. P., JR., SOOD, S., WEINSTEIN, A., WONG, S. J. & ZEMEL, L. 2007. A critical appraisal of "chronic Lyme disease". *N Engl J Med*, 357, 1422-30.
- FINGERLE, V. & AL, E. 2017. *MiQ 12 Lyme-Borreliose*, München.
- HANSEN, K. & LEBECH, A. M. 1992. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production. *Brain*, 115 (Pt 2), 399-423.
- HUNFELD, K.-P. 2020. Borrelien. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*.
- HUPPERTZ H.I., B. M., STANDAERT S.M., KARCH H., PLOTKIN S.A, 1999. <Incidence Of Lyme Borreliosis In The Würzburg Region of Germany.pdf>.
- INSTITUT FÜR MED. MIKROBIOLOGIE UND HYGIENE (IMMH) DER UNIVERSITÄTSMEDIZIN MAINZ 2013. Befundübersicht, Liquor-Serum Paar vom 02.09.2013, Patientendaten anonym.
- JENNETT, B. & BOND, M. 1975. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*, 1, 480-4.
- JURIC, S., JANCULJAK, D., TOMIC, S., BUTKOVIC SOLDI, S. & BILIC, E. 2014. Epileptic seizure as initial and only manifestation of neuroborreliosis: case report. *Neurol Sci*, 35, 793-4.
- KAISER, R. 2004. [Clinical courses of acute and chronic neuroborreliosis following treatment with ceftriaxone]. *Nervenarzt*, 75, 553-7.
- KAISER, R. 2022. Incidence and occurrence of tick-borne encephalitis and neuroborreliosis in Germany. *Ticks Tick Borne Dis*, 13, 101867.

- KEIL, R., BARON, R., KAISER, R. & DEUSCHL, G. 1997. [Vasculitis course of neuroborreliosis with thalamic infarct]. *Nervenarzt*, 68, 339-41.
- KLINISCHES NETZWERK NEUROBORRELIOSE. 2020. Available: <https://www.netzwerk-neuroborreliose.de/> [Accessed 10.11. 2022].
- KNUDTZEN, F. C., ANDERSEN, N. S., JENSEN, T. G. & SKARPHÉDINSSON, S. 2017. Characteristics and Clinical Outcome of Lyme Neuroborreliosis in a High Endemic Area, 1995-2014: A Retrospective Cohort Study in Denmark. *Clin Infect Dis*, 65, 1489-1495.
- KOCH, J., KLOTZ, J. M. & LANGOHR, H. D. 1995. [The value of clinical and chemical laboratory follow-up parameters in neuroborreliosis]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 63, 358-62.
- KOEDEL, U. & PFISTER, H. W. 2017. Lyme neuroborreliosis. *Curr Opin Infect Dis*, 30, 101-107.
- KRÜGER, H., REUSS, K., PULZ, M., ROHRBACH, E., PFLUGHAUPT, K. W., MARTIN, R. & MERTENS, H. G. 1989. Meningoradiculitis and encephalomyelitis due to *Borrelia burgdorferi*: a follow-up study of 72 patients over 27 years. *J Neurol*, 236, 322-8.
- LAROCHE, C., LIENHARDT, A. & BOULESTEIX, J. 1999. [Ischemic stroke caused by neuroborreliosis]. *Arch Pediatr*, 6, 1302-5.
- LEBECH, A. M., HANSEN, K., BRANDRUP, F., CLEMMENSEN, O. & HALKIER-SØRENSEN, L. 2000. Diagnostic value of PCR for detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in clinical specimens from patients with erythema migrans and Lyme neuroborreliosis. *Mol Diagn*, 5, 139-50.
- LINDLAND, E. S., SOLHEIM, A. M., DAREEZ, M. N., EIKELAND, R., LJØSTAD, U., MYGLAND, Å., REISO, H., LORENTZEN Å, R., HARBO, H. F. & BEYER, M. K. 2022. Enhancement of cranial nerves in Lyme neuroborreliosis: incidence and correlation with clinical symptoms and prognosis. *Neuroradiology*.
- LJØSTAD, U., SKOGVOLL, E., EIKELAND, R., MIDGARD, R., SKARPAAS, T., BERG, A. & MYGLAND, A. 2008. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol*, 7, 690-5.
- MCMILLAN, T., WILSON, L., PONSFORD, J., LEVIN, H., TEASDALE, G. & BOND, M. 2016. The Glasgow Outcome Scale - 40 years of application and refinement. *Nat Rev Neurol*, 12, 477-85.
- NEUMEISTER, B. E. A. 2009. <Mikrobiologische Diagnostik, Kapitel 26 Borrelien spp..pdf>.
- NORDBERG, C. L., BODILSEN, J., KNUDTZEN, F. C., STORGAARD, M., BRANDT, C., WIESE, L., HANSEN, B. R., ANDERSEN Å, B., NIELSEN, H. & LEBECH, A. M. 2020. Lyme neuroborreliosis in adults: A nationwide prospective cohort study. *Ticks Tick Borne Dis*, 11, 101411.
- OBEL, N., DESSAU, R. B., KROGFELT, K. A., BODILSEN, J., ANDERSEN, N. S., MØLLER, J. K., ROED, C., OMLAND, L. H., CHRISTIANSEN, C. B., ELLERMANN-ERIKSEN, S., BANGSBORG, J. M., HANSEN, K., BENFIELD, T. L., ROTHMAN, K. J., SØRENSEN, H. T., ANDERSEN, C. & LEBECH, A. M. 2018. Long term survival, health, social functioning, and education in patients with European Lyme neuroborreliosis: nationwide population based cohort study. *Bmj*, 361, k1998.
- OGRINC, K., LUSA, L., LOTRIC-FURLAN, S., BOGOVIC, P., STUPICA, D., CERAR, T., RUZIC-SABLJIC, E. & STRLE, F. 2016. Course and Outcome of Early European Lyme Neuroborreliosis (Bannwarth Syndrome): Clinical and Laboratory Findings. *Clin Infect Dis*, 63, 346-53.
- ONLYME-AKTION.ORG. 2017. *Dissensbericht zur S3-Leitlinie Neuroborreliose* [Online]. Available: <https://onlyme-aktion.org/wp-content/uploads/2018/01/Dissensbericht-OnLyme-Aktion.org-LL-Neuroborreliose.pdf> [Accessed 12.10. 2021].
- ØRBÆK, M., BODILSEN, J., GYNTHENSEN, R. M. M., SHEKHRAJKA, N., NORDBERG, C. L., LARSEN, L., STORGAARD, M., BRANDT, C., WIESE, L., HANSEN, B. R., LUTTICHAU, H. R., ANDERSEN, A. B., MENS, H., NIELSEN, H. & LEBECH, A. M. 2020. CT and MR neuroimaging findings in patients with Lyme neuroborreliosis: A national prospective cohort study. *J Neurol Sci*, 419, 117176.
- OSCHMANN, P., DORNDORF, W., HORNIG, C., SCHAFER, C., WELLENSIEK, H. J. & PFLUGHAUPT, K. W. 1998. Stages and syndromes of neuroborreliosis. *J Neurol*, 245, 262-72.
- PFISTER, H. W. & RUPPRECHT, T. A. 2006. Clinical aspects of neuroborreliosis and post-Lyme disease syndrome in adult patients. *Int J Med Microbiol*, 296 Suppl 40, 11-6.
- PREUK, M. 2021. „Hatte jahrelang Angst, Pflegefall zu werden“: Brigitte lebte 30 Jahre mit Fehldiagnose

- [Online]. Available: https://www.focus.de/gesundheit/ratgeber/fehldiagnose-chronisches-erschopfungssyndrom-cfs-borreliose-30-jahre-lang-nicht-erkannt-und-nicht-behandelt-fast-zum-pflegefall-geworden_id_23690240.html [Accessed 13.09.2023].
- PRITT, B. S., RESPICIO-KINGRY, L. B., SLOAN, L. M., SCHRIEFER, M. E., REPLOGLE, A. J., BJORK, J., LIU, G., KINGRY, L. C., MEAD, P. S., NETTZEL, D. F., SCHIFFMAN, E., HOANG JOHNSON, D. K., DAVIS, J. P., PASKEWITZ, S. M., BOXRUD, D., DEEDON, A., LEE, X., MILLER, T. K., FEIST, M. A., STEWARD, C. R., THEEL, E. S., PATEL, R., IRISH, C. L. & PETERSEN, J. M. 2016. *Borrelia mayonii* sp. nov., a member of the *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex, detected in patients and ticks in the upper midwestern United States. *Int J Syst Evol Microbiol*, 66, 4878-4880.
- PSCHYREMBEL REDAKTION. 2016. Eintrag zu „chronisch“ [Online]. Available: <https://www.pschyrembel.de/chronisch/K04XA/doc/> [Accessed 29.07. 2022].
- PSCHYREMBEL REDAKTION. 2019. *Laktat im Liquor* [Online]. Available: <https://www.pschyrembel.de/Laktat%20im%20Liquor/A0UJS> [Accessed].
- RAUER S., K. S. E. A. 2018. Neuroborreliose, S3-Leitlinie. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*.
- RÉNARD, C., MARIGNIER, S., GILLET, Y., ROURE-SOBAS, C., GUIBAUD, L., DES PORTES, V. & LION-FRANÇOIS, L. 2008. [Acute hemiparesis revealing a neuroborreliosis in a child]. *Arch Pediatr*, 15, 41-4.
- RUPPRECHT, T. A., BIRNBAUM, T. & PFISTER, H. W. 2008. [Pain and neuroborreliosis: significance, diagnosis and treatment]. *Schmerz*, 22, 615-23.
- RUPPRECHT, T. A., MANZ, K. M., FINGERLE, V., LECHNER, C., KLEIN, M., PFIRRMANN, M. & KOEDEL, U. 2018. Diagnostic value of cerebrospinal fluid CXCL13 for acute Lyme neuroborreliosis. A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*, 24, 1234-1240.
- SCHUCHART, S. 2020. Berühmte Entdecker von Krankheiten: Borrel und Burgdorfer und die Geschichte der Zeckenchirurgie. *Dtsch Arztebl International*, 117, -36-.
- SCHWENKENBECHER, P., PUL, R., WURSTER, U., CONZEN, J., PARS, K., HARTMANN, H., SÜHS, K. W., SEDLACEK, L., STANGEL, M., TREBST, C. & SKRIPULETZ, T. 2017. Common and uncommon neurological manifestations of neuroborreliosis leading to hospitalization. *BMC Infect Dis*, 17, 90.
- SPREER, A., RAUER, S., WILKING, H. & FINGERLE, V. 2016. [Challenge of neuroborreliosis]. *Nervenarzt*, 87, 1288-1292.
- TUMANI, H., NÖLKER, G. & REIBER, H. 1995. Relevance of cerebrospinal fluid variables for early diagnosis of neuroborreliosis. *Neurology*, 45, 1663-70.
- WAISS, C., KINDLER, W., STROBELE, B., ASPOCK, C. & OBERNDORFER, S. 2017. [CXCL-13 as a biomarker in the diagnostics of neuroborreliosis]. *Nervenarzt*, 88, 635-641.
- WORMSER, G. P., DATTWYLER, R. J., SHAPIRO, E. D., HALPERIN, J. J., STEERE, A. C., KLEMPNER, M. S., KRAUSE, P. J., BAKKEN, J. S., STRLE, F., STANEK, G., BOCKENSTEDT, L., FISH, D., DUMLER, J. S. & NADELMAN, R. B. 2006. The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 43, 1089-134.
- ZIESING, S., SCHUBERT, S., HEIM, A. & VONBERG, R.-P. 2020. Methoden der mikrobiologischen Diagnostik. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*.

8 Anhang

8.1 Visitendokumentationsbogen Erstvorstellung



Klinisches Netzwerk
Neuroborreliose

Patientenaufkleber

Visitendokumentation Erstvorstellung

Datum der Erstvorstellung:

1. Allgemeine Anamnese

(Beginn der Symptomatik? Zeckenstich erinnereich? Expositionswahrscheinlichkeit?)

2. Symptomanamnese

(aktuell vorhandene und in der Vergangenheit aufgetretene Symptomatik in folgenden Bereichen)

- Haut**
- Gelenke/Muskeln**
- Schmerzen**
(Intensität? Charakter? Häufigkeit? Tageszeitenabhängig? Häufigkeit
Analgetikaeinnahme? Schmerzbedingte Arbeitsunfähigkeit?)
- Hirnnervenparesen**
(bei Fazialisparese Einordnung in Grad I-VI)
- Radikulopathie**
(zervikal, thorakal, lumbal, sakral? Sensibel oder motorisch? bei Paresen Kraftgrad?)
- Periphere Nerven**
(PNP/Mononeuropathie? Bei PNP Vibrationsempfinden?)
- ZNS**
(Paresen (Kraftgrad), Sensibilitätsstörungen, epileptische Anfälle, Aphasie,
Dysarthrie, Ataxie, Blasen-/ Mastdarmstörungen?)
- Neuropsychologisch-Kognitiv**
(Subjektiv: Gedächtnisstörungen, Konzentrationsstörungen, Fatigue?
Objektiv: Testverfahren?)
- Herz**
- Augen**
- Sonstige Symptome**



3. Krankheitsschwere

(symptombedingte Arbeitsunfähigkeit? Auf fremde Hilfe angewiesen? Stationäre Behandlung notwendig? Modified Ranking-Scale?)

4. Liquoranalytik/Laboranalytik/apparative Diagnostik geplant?

5. Therapie veranlasst?

(Antibiose, Schmerzmedikation, Physiotherapie? Wirkstoff, Dosis, Dauer?)

8.2 Visitendokumentationsbogen Verlaufsvisite



Klinisches Netzwerk
Neuroborreliose

Patientenaufkleber

Visitendokumentation Verlaufsvisiten

Datum:

- Entlassungsvisite Krankenhaus
- Verlaufsvorstellung Monat 3 6 12
- Außerplanmäßige Visite

1. Symptomanamnese

(subjektive Beschwerdefreiheit? Neue oder zusätzliche Symptome?)

2. Wurde die empfohlene Therapie durchgeführt? (Wenn nein: Grund?, Abweichungen?)

3. Erneute Zusatzdiagnostik geplant/erfolgt?

4. Neue Therapie veranlasst?

(Antibiose, Schmerzmedikation, Physiotherapie? Wirkstoff, Dosis, Dauer?)

8.3 Dokumentation vorangegangener Arztkontakte



Klinisches Netzwerk
Neuroborreliose

Patientenaufkleber

Dokumentation vorangegangene Arztbesuche

1. Ärztliche Behandlung vor Erstvorstellung?

Wie viele Arztkontakte haben stattgefunden: _____

Welche Fachdisziplinen (selbstdeklariierter Borrelioseexperte?):

Gestellte Diagnosen?

KV-Fall oder Privatliquidation:

KV-Fall

Privatliquidation

Geschätzte Kosten für Patienten: _____

2. Liquoranalytik (Befund?)

3. Blutanalytik

Blutanalytik entsprechend Empfehlungen der EFSN/DGN: Befunde?

Nicht in den EFNS/DGN-Leitlinien genannte Tests: Befunde?

4. Apparative Diagnostik

Bildgebende Diagnostik (Befunde?)

Neurophysiologische Diagnostik (Befunde?)

Neurovaskuläre Diagnostik (Befunde?)

EKG (Befunde?)

5. Therapie veranlasst?

(Antibiose, Schmerzmedikation, Physiotherapie? Wirkstoff, Dosis, Dauer?)

9 Danksagung

Zunächst gilt mein besonderer Dank meiner Doktormutter PD Dr. Annette Spreer für die Möglichkeit, im Bereich der Neuroinfektiologie zu promovieren, für die Betreuung und die wertvollen Anregungen sowie für ihr Vertrauen in das Gelingen dieser Arbeit.

Ein weiteres herzliches Dankeschön möchte ich Frau Dr. Katharina Sandner aussprechen für die tatkräftige Unterstützung und konstruktive Beratung sowie für die so angenehme Zusammenarbeit.

Ein großes Dankeschön an Rico für die ständige Motivation, das geduldige Korrekturlesen und die Unterstützung beim Formatieren dieser Arbeit.

Zuletzt möchte ich von Herzen meinen Eltern danken, die mir diesen Weg ermöglicht und dabei immer helfend zur Seite gestanden haben.

