

Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose

1. Vorbemerkungen

Der vorliegende Text dient zur Information über Diagnose und Therapie der Lyme-Borreliose. Die vorliegende Fassung entspricht dem Stand 2009. Regelmäßige Aktualisierung ist vorgesehen.

2. Diagnostik der Lyme-Borreliose (LB)

Zielsetzung der Diagnostik ist die möglichst frühe Erkennung der Lyme-Borreliose und deren Verlaufsbeobachtung unter Therapie.

2.1 Wesentliche Merkmale der Lyme-Borreliose

Da die Lyme-Borreliose (LB) viele Organe betreffen kann (sog. Multiorganerkrankung), ergibt sich für die oft zahlreichen Krankheitsmanifestationen eine umfangreiche Differentialdiagnose. Bei Beachtung der wesentlichen Merkmale der LB wird die Differentialdiagnose erleichtert und die Verknennung der Lyme-Borreliose weitgehend verhindert:

Wesentliche Merkmale der LB:

- Hohes Infektionsrisiko
(Hausgarten, freie Natur,
Haus- und Wildtiere)
- Zeckenstich
- Erythema migrans (EM)
(nicht obligat)
(Lymphozytom, Acrodermatitis chronica atrophicans)

- Grippeähnlicher Krankheitszustand auch ohne EM
- Fatigue (Erschöpfung, Krankheitsgefühl)
- Muskelskelett-Beschwerden
- Neurologische Symptomatik
(u.a. Polyneuropathie)
- Magen-Darm-Beschwerden
- Augenerkrankungen
- Urogenitale Beschwerden

2.2 Diagnostische Strategie

In der täglichen Praxis sind folgende Situationen von besonderer Bedeutung:

- Frischer Zeckenstich
- Erythema migrans
- Frühstadium ohne Erythema migrans
- Chronisches Stadium

Frischer Zeckenstich

Anamnestisch wird ein Zeckenstich von 50% der LB-Patienten verneint. Eine negative Zeckenstichanamnese schließt also eine LB nicht aus (173, 174, 175, 176). Falls die Zecke zur Verfügung steht, Untersuchung auf Infektiosität mittels PCR. Allerdings schließt ein negatives PCR-Ergebnis die Infektion nicht vollständig aus (1). Nach Stich durch eine nachweislich infektiöse Zecke, kann die Infektionsübertragung nicht ausgeschlossen werden, so dass eine antibiotische Behandlung wie im Frühstadium indiziert ist.

Unterbleibt die Untersuchung der Zecke, ergeben sich folgende Konsequenzen:

- Beobachtung der Stichstelle für 4-6 Wochen. Bei Auftreten einer Rötung (Erythem) sofortige Konsultation des Arztes.

- Sofortige serologische Untersuchung nur bei Zeckenstich im Rahmen der beruflichen Tätigkeit, zur Sicherung von Ansprüchen aus sonstigen Unfallversicherungen oder bei Patienten mit Anamnese einer Lyme-Borreliose. (In diesen Situationen erfolgt serologische Untersuchung zur Erhebung von Ausgangswerten bei vorgesehener Verlaufsbeobachtung).

Erythema migrans (EM)

Das Erythema migrans ist für die Erkrankung (LB) beweisend. Es ergeben sich beim EM zwei wesentliche Konsequenzen:

- Sofortige antibiotische Behandlung
- Serologische Untersuchung nicht erforderlich
(Ausnahme: Zusammenhang mit Berufsunfall, Unfallversicherung oder Patient mit LB-Anamnese).

Da Antikörper erst 2-6 Wochen nach Infektionsbeginn auftreten (2, 3, 4, 5, 6), ist es falsch und unverantwortlich, die antibiotische Behandlung erst nach Feststellung eines pathologischen serologischen Befundes zu beginnen.

Je früher die antibiotische Behandlung einsetzt, umso besser kann die Infektion beherrscht werden. 4 Wochen nach Infektionsbeginn ist die Therapiechance deutlich geringer (7).

Eine frühzeitige antibiotische Behandlung kann die Entwicklung von Antikörpern verhindern, d.h. es erfolgt keine Serokonversion. Seronegativität nach frühzeitiger antibiotischer Behandlung schließt die LB also keinesfalls aus, vielmehr ist die LB durch das EM bewiesen.

Auch das Lymphozytom ist eine krankheitsbeweisende Hautmanifestation des Frühstadiums. Das Lymphozytom ist eine erythematöse Schwellung v.a. im Bereich stark durchbluteter Hautareale (Ohrläppchen, Mamille, Genitalien).

Frühstadium ohne Erythema migrans (EM)

In 30%-50% der Fälle tritt im Frühstadium der Lyme-Borreliose kein EM auf (5, 7, 8, 9, 10, 11). Die Diagnose hat sich folglich an anderen Kriterien zu orientieren:

- Krankheitsumstände: Aufenthalt in Hausgarten und freier Natur, Zeckenstich
- Symptomatik: Grippeartiges Krankheitsbild ohne Katarrh im Bereich der Luftwege, oft mit Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen, Gelenk- und Muskelschmerzen, Nervenwurzelentzündungen
- Eingehende körperliche Untersuchung, insbesondere Inspektion der Haut zwecks Überprüfung auf EM, ggfs. auch mit Durchmessern unter 5 cm, (Mini-Erythem (12) und Lymphozytomen
- Labordiagnostik:
 - Serologie
 - Lymphozytentransformationstest (LTT)
 - Liquordiagnostik
(nur bei neurologischer Symptomatik)

Erstmanifestationen einer Lyme-Borreliose treten mitunter erst Wochen bis Monate nach Infektionsbeginn auf (13). Bei entsprechender Symptomatik ist die LB also differentialdiagnostisch zu berücksichtigen. Dies gilt insbesondere bei anamnestischer Angabe von Zeckenstichen oder bei hohem Infektionsrisiko.

Chronisches Stadium

Die chronische Lyme-Borreliose ist identisch mit der Spätphase, auch Stadium III genannt.

Für die Diagnose der chronischen Lyme-Borreliose ist der Hinweis auf ein Frühstadium (EM, Lymphozytom, grippeähnliches Krankheitsbild) von besonderer Bedeutung. Allerdings geht bei etwa 50% der Fälle die chronische LB ohne vorausgegangenes oder zuvor erkanntes Frühstadium einher (vgl. 7, 13).

Krankheitsbeweisende Hautmanifestation des Spätstadiums ist die Akrodermatitis chronica atrophicans (ACA).

Die chronische LB kann zu zahlreichen Symptomen führen (vgl. Abschnitt 2.2.5). Besonders Häufig sind folgende Krankheitsmanifestationen:

- Fatigue (Erschöpfung, chronisches Krankheitsgefühl)
- Encephalopathie (Hirnleistungsstörungen)
- Erkrankungen des Muskelskelettsystems
- Neurologische Symptome
(u.a. Polyneuropathie)
- Magen-Darm-Beschwerden
- Urogenitale Symptome
- Augensymptome
- Hautsymptome
- Herzerkrankungen

Entsprechend der Vielfalt der Krankheitsmanifestationen erfordert die chronische Lyme-Borreliose eine umfassende allgemeinmedizinische und neurologische Untersuchung. Oft sind auch Untersuchungen auf anderen Fachgebieten erforderlich, insbesondere auch zwecks Durchführung verschiedener medizinisch-technischer Untersuchungen.

Die Labordiagnostik bei der chronischen Lyme-Borreliose umfasst folgende Untersuchungen:

- Serologische Untersuchungen
- Lymphozytentransformationstest (LTT)
- Liquordiagnostik (nur bei entzündlichen Erkrankungen des ZNS)

2.3 Anmerkung bezüglich Berufskrankheit und Unfallversicherung

Die Lyme-Borreliose gilt entsprechend Nr. 3102 der Anlage 1 zur BKV als Berufskrankheit. Dabei ist allein entscheidend, ob der erlittene Unfall (Zeckenstich), d.h. die Infektion im Rahmen der beruflichen Tätigkeit erfolgte. Bei einigen Berufsgruppen mit hohem Infektionsrisiko (u.a. Land- und Forstwirte, Tierärzte) wird in der Regel ein Zusammenhang zwischen Unfall (Zeckenstich) und Erkrankung angenommen (Kausalzusammenhang). Bei anderen Berufsgruppen muss dieser Kausalzusammenhang vom Betroffenen nachgewiesen werden. Daher ist im Falle eines Zeckenstiches während der beruflichen Tätigkeit und bei nachfolgenden Krankheitserscheinungen eine sorgfältige Dokumentation der Anamnese, des Untersuchungsbefundes und der Laborergebnisse durch den behandelnden Arzt erforderlich. Die Patienten selbst sollten Tagebuchaufzeichnungen machen und Hautveränderungen fotografisch dokumentieren.

Dieselben Prinzipien gelten auch bei Ansprüchen aus anderen gesetzlichen und privaten Versicherungen, insbesondere Unfallversicherungen.

2.4 Symptome der Lyme-Borreliose

Traditionell wird die Lyme-Borreliose entsprechend Krankheitsausprägung und -verlauf in drei Stadien eingeteilt:

- Stadium I
(Frühstadium mit oder ohne EM)
- Stadium II
(Akute Lyme-Krankheit)
- Stadium III
(Spätstadium, chronische Verlaufsform)

Aus praktisch-klinischen Erwägungen wird für die vorliegenden Empfehlungen eine alternative Stadieneinteilung gewählt.

Alternative Stadieneinteilung der LB

- Frühstadium
(EM mit oder ohne Begleitsymptome in den ersten vier Wochen nach Infektionsbeginn)
- Frühstadium nach Dissemination
(EM und multiple Organmanifestationen nach Dissemination)
- Akute Lyme-Krankheit
(Akuter Krankheitszustand mit verschiedenen Organmanifestationen entsprechend Stadium II nach traditioneller Einleitung meistens einige Wochen oder Monate nach Infektionsbeginn)
- Akute Lyme-Neuroborreliose
(Akute Erkrankung im Bereich des Nervensystems mit oder ohne sonstigen Symptomen einer akuten Lyme-Krankheit)
- Chronische Lyme-Neuroborreliose
(Erkrankung des zentralen und / oder peripheren Nervensystems im Spätstadium (Stadium III) meistens in Verbindung mit sonstigen Organmanifestationen einer chronischen Lyme-Borreliose)
- Chronische Lyme-Borreliose
(Über Jahre oder Jahrzehnte verlaufende Multiorganerkrankung mit Schüben und beschwerdeärmeren oder gelegentlich beschwerdefreien Intervallen, einschließlich chronische Lyme-Neuroborreliose (LNB nicht obligat))

2.4.1 Symptome im Frühstadium

Das Frühstadium ist hauptsächlich durch folgende Manifestationen charakterisiert:

- Erythema migrans
- Lymphozytom
- Grippeähnliche Begleitsymptomatik
- Verschiedene Organmanifestationen nach Dissemination des Erregers

Aus diagnostischen, therapeutischen und prognostischen Gründen wird das Frühstadium zeitlich definiert und bezieht sich auf die ersten vier Wochen nach Infektionsbeginn. Wie oben dargestellt, ist eine antibiotische Behandlung innerhalb

dieser vier Wochen relativ erfolgreich und serologische Befunde treten bei Erstinfektion frühestens zu Ende dieses Zeitraumes auf (2, 3, 4, 5, 6, 7).

Das Frühstadium ist durch das EM charakterisiert, das allerdings nur in 50%-70% der Fälle bei Erst- oder Neuinfektionen auftritt (5, 7, 8, 9, 10, 11). Es ist oft durch grippeähnliche Allgemeinsymptome begleitet.

Breiten sich die Erreger nach Infektionsbeginn (Inokulation) frühzeitig im gesamten Organismus aus, so kann diese Dissemination auch bei noch bestehendem EM bereits zu Erkrankungen anderer Organe führen. Die Grenzen zwischen einem solchen disseminierten Frühstadium und der akuten Lyme-Krankheit (entsprechend Stadium II) sind fließend.

Das EM kann in Form, Größe und Ausprägung erheblich variieren (8, 9, 12, 13). Die klassische Form mit Randsaum und zentraler Abblassung liegt nur in einem Teil der Fälle vor. Daher sollte bei jeglichem Erythem, unabhängig von seiner Erscheinungsform, im Zweifel ein EM diagnostisch angenommen werden, insbesondere wenn das Erythem eine Ausdehnung oder Persistenz über viele Tage oder Wochen aufweist. Schwierig ist die Abgrenzung einer umschriebenen entzündlichen Reaktion im Bereich der Stichstelle mit einem Durchmesser von höchstens 2 cm, die kurze Zeit nach Zeckenstich auftritt. Diese Entzündung wird durch Sekrete ausgelöst, die die Zecke beim Stich in die Haut einbringt, steht also nicht im Zusammenhang mit Borrelien. Allerdings ist die Abgrenzung von einem sogenannten Mini Erythema migrans (12) nicht möglich.

Das anfänglich homogene Erythem kann zentral abblassen; mitunter bleibt nurmehr ein bogiger Randsaum, es kann mit Jucken und Schmerzen einhergehen und mit wechselnder Ausprägung über Wochen bis Monate persistieren, im Mittel heilt es etwa nach 10 Wochen spontan ab.

Das Lymphozytom ist in seiner Krankheitsbedeutung und hinsichtlich der dargestellten Strategien dem EM gleichzusetzen. Das Lymphozytom stellt eine entzündliche Schwellung dar, die in allen Körperbereichen auftreten kann, besonders aber im Bereich gut durchbluteter Gewebe (Ohrläppchen, Brustwarzen, Skrotalhaut).

Zudem gibt es Übergangs- und Kombinationsformen von Lymphozytom und EM (sogenanntes atypisches EM (14)).

Bei einem Erythem muss also grundsätzlich mit der Möglichkeit einer Borrelieninfektion gerechnet werden, selbstverständlich unter Beachtung der Differentialdiagnose. Bei differentialdiagnostischen Unsicherheiten muss im Zweifel ein Erythema migrans angenommen und entsprechende diagnostische und therapeutische Konsequenzen gezogen werden.

Eine Übersicht der Hautmanifestationen bei der Lyme-Borreliose im Früh- und Spätstadium enthält die Tabelle 4, Seite 16.

2.4.2 Symptome im Frühstadium nach Dissemination

Bei noch bestehendem Erythema migrans oder bei Fehlen jeglicher Hautmanifestationen führt die Ausbreitung des Erregers (Dissemination) zu einem mehr oder weniger ausgeprägten Krankheitszustand. Die akute Form wird als akute Lyme-Krankheit (entsprechend Stadium II) bezeichnet. Bei weniger akuten Verläufen kann das Frühstadium mit zahlreichen Organmanifestationen (vgl. Tab. 1, S. 11 und Tab. 3, Seite 15) einhergehen, so dass ein nahtloser Übergang zum chronischen Stadium vorliegt. Oft besteht allerdings zwischen dem Frühstadium und der chronischen LB (Spätstadium) ein beschwerdearmes oder –freies Intervall.

Die akute Lyme-Krankheit (Stadium II) tritt meistens einige Wochen oder Monate nach Infektionsbeginn (Inokulation) auf. Entsprechend einer frühen Dissemination kann ein solch akuter Krankheitszustand jedoch auch zeitnah bei noch bestehendem EM vorkommen.

Der schwere Krankheitszustand erfordert oft stationäre Diagnostik und Behandlung.

Die serologischen Befunde sind bei einer akuten Lyme-Krankheit in der Regel pathologisch, jedoch schließen Fehlen oder geringe Ausprägung der serologischen Befunde die Krankheit nicht aus.

Im Rahmen der Multiorganerkrankung ist die akute Lyme-Borreliose nicht selten mit Manifestationen im Nervensystem verbunden, d.h. die akute Lyme-Krankheit kann mit einer akuten Lyme-Neuroborreliose einhergehen.

2.4.3 Akute Lyme-Neuroborreliose

Der Begriff „Lyme-Neuroborreliose“ (LNB) bezeichnet die Krankheitsmanifestationen im Nervensystem. Dabei ist zu beachten, dass die Lyme-Neuroborreliose eine von zahlreichen Organmanifestationen darstellt. Die Lyme-Neuroborreliose ist also keine eigenständige Krankheit, sondern Teilmanifestation der Lyme-Krankheit im gesamten Organismus. Allerdings kann die neurologische Symptomatik mehr oder weniger im Vordergrund stehen oder als einziges Krankheitsphänomen der Lyme-Krankheit in Erscheinung treten.

Aus der unterschiedlichen Lokalisation des Krankheitsgeschehens im Nervensystem ergeben sich die verschiedenen neurologischen Krankheitsbilder (22, 28) (Tab. 1).

Tab. 1
Krankheitsmanifestationen der akuten Lyme-Neuroborreliose

- Encephalitis (15)
- Encephalomyelitis (15, 16, 17)
- Meningitis (15)
- Meningoencephalitis (15, 17, 18)
- Myelitis (15)
- Neuroradikulitis (Bannwarth) (15, 19)
- Hirnnervenbefall (craniale Neuritis) (15, 20)
(insbesondere Facialisparese)
- Akute Polyneuropathie (20, 21)
- Guillain-Barre-Syndrom (111)

Bei den Hirnnerven sind Ausfälle oder Funktionsstörungen (vgl. 172) offensichtlich Folge von peripheren Läsionen (vgl. 23). Die entsprechenden Störungen werden im Folgenden unter Angabe der Hirnnerven-Nummer aufgelistet (Tab. 2):

Tab. 2
Symptomatik der Hirnnervenläsion bei Lyme-Neuroborreliose

I	Geruchsstörung
II	Visusveränderungen, Gesichtsfelddefizite
III, IV, VI	Augenmotilitätsstörungen
V	Gesichtsschmerzen sowie Zahn-/Kiefer- und Zungenschmerzen
VII	Gesichtslähmung, Ohrenscherzen, Geräuschempfindlichkeit, Geschmacksstörungen
VIII	Hörminderung, Schwindel, Tinnitus
IX	Schluckstörungen, Halsschmerzen, Zungengrundscherzen, Geschmacksstörungen
X	Schluckstörungen, Heiserkeit, parasympathische Symptome (u.a. Änderungen der Herzfrequenz)
XI	Schulterhebeschwäche
XII	Zungenbeweglichkeitsstörung, Phonationsstörung

2.4.4 Chronische Lyme-Neuroborreliose

Die chronische Lyme-Neuroborreliose (chronische LNB) entspricht in ihrer Symptomatik weitgehend der Krankheitsgestalt der akuten Lyme-Neuroborreliose. Jedoch ergeben sich Unterschiede im Hinblick auf die zeitabhängige Krankheitsausprägung und Besonderheiten im Hinblick auf die Hirnerkrankung:

- Verlauf in Schüben und beschwerdeärmeren oder –freien Intervallen
- Summarisch progrediente Verlaufsform
- Sogenannte Encephalopathie
- Cerebrovaskuläre Symptome infolge LB-induzierter Vaskulitis

Die zeitabhängige Variation der Krankheitsausprägung betrifft insbesondere die chronische Encephalomyelitis, bei der unterschiedliche motorische, sensible und koordinative Störungen in Schüben und symptomärmeren Intervallen auftreten (19, 24). Dabei können sich die neurologischen Defizite im Laufe der Zeit summarisch zu einem progredienten Krankheitszustand entwickeln, der sich über Jahre erstrecken kann.

Die Schübe bei der chronischen LNB dauern meistens Wochen bis Monate und der Rückgang der Symptomatik in den Intervallen erfolgt zögerlich über einen ähnlich großen Zeitraum. Diese relativ lang anhaltenden Schübe und der nur zögerliche Rückgang können zu einem gewissen Grade bei der Unterscheidung zwischen

chronischer LNB und der Multiplen Sklerose beitragen; trotzdem ist die Differentialdiagnose zwischen LNB und MS selbst bei Einbeziehung der verschiedenen medizinisch-technischen Untersuchungen oft schwierig. Entscheidend ist die Einbeziehung sonstiger Daten der chronischen LB: Krankheitsumstände, Krankheitsmanifestationen in verschiedenen anderen Organen, also nicht nur im ZNS sowie medizinisch-technische Befunde, die auf eine chronische LB hinweisen. Selten sind Krankheitsfälle, bei denen die Symptomatik sowohl (z.T.) einer Multiplen Sklerose und / oder einer chronischen LNB zugeordnet werden können.

Eine cerebrovaskuläre Erkrankung infolge Vaskulitis bei LB (17) wird aus praktischen Erwägungen ebenfalls der chronischen Lyme-Neuroborreliose zugeordnet, obwohl es sich primär um eine vaskuläre Erkrankung handelt. Die Vaskulitis führt meistens zu einer Halbseitensymptomatik (25, 26) mit oft protrahiertem und rezidivierendem Verlauf.

Die sogenannte Encephalopathie bei der chronischen LB und LNB bezeichnet eine Beeinträchtigung der kognitiven Hirnleistung sowie mentale Störungen. Diese cerebrale Manifestation (Encephalopathie) ist ein sehr häufiges Phänomen im Rahmen der chronischen Lyme-Borreliose (27). Aus den kognitiven und mentalen Störungen resultieren erhebliche Behinderungen mit entsprechenden Auswirkungen auf die Sozialfunktionen (vgl. 28, 29, 30).

Bei der Encephalopathie ist der Liquor in der Regel unauffällig oder weist nur geringfügige Veränderungen auf, insbesondere in Form von Protein- und Albuminerhöhung. Eine solche geringfügige Liquorveränderung ist in etwa 5% der Fälle bei Encephalopathie der chronischen Lyme-Borreliose vorhanden (28, 31, 32, 33).

Eine häufige Manifestation der chronischen Lyme-Neuroborreliose ist die chronische periphere Polyneuropathie (20, 21, 34). Betroffen sind vor allem die unteren Extremitäten. Meistens liegt eine axonale sensomotorische Polyneuropathie vor, bei der die motorische Störung erhebliche Ausmaße aufweisen kann. Bei der chronischen Polyneuropathie im Rahmen der LNB zeigt der Liquor oft Zeichen einer

Blut-Hirn-Schrankenstörung, allerdings kann der Liquorbefund auch unauffällig sein (35, 36, 37).

Neurodegenerative Erkrankungen (z.B. M. Alzheimer, M. Parkinson, Demenz) werden in verschiedenen Studien in einen pathophysiologischen Zusammenhang mit der Lyme-Neuroborreliose gestellt. Ein solcher Zusammenhang könnte in Anbetracht der stetig zunehmenden neurodegenerativen Erkrankungen der älteren Bevölkerung von derzeitig nicht absehbarer Bedeutung sein (38-42, 187).

2.4.5 Symptome der chronischen Lyme-Borreliose

Wie der Begriff „Frühstadium“, sollte auch die chronische Lyme-Borreliose zeitlich definiert werden. Krankheitsmanifestationen der Borreliose, die vier Wochen nach Infektionsbeginn (Inokulation) auftreten, sollten dem Krankheitszustand einer chronischen Lyme-Borreliose zugeordnet werden.

Die Symptome einer chronischen Lyme-Borreliose entwickeln sich entweder nahtlos aus dem Frühstadium, nach einem beschwerdefreien Intervall von Monaten bis Jahren oder aber primär (chronische Lyme-Borreliose ohne vorausgegangenes Frühstadium (7, 13)). Daraus ergibt sich, dass eine chronische Lyme-Borreliose auch bei Fehlen von Zeckenstich und EM zu diagnostizieren ist, wenn Krankheitsumstände, Krankheitsmanifestationen und die differentialdiagnostische Analyse dies nahelegen.

Die chronische Lyme-Borreliose beruht auf einer persistierenden Infektion mit vitalen Erregern. Sie ist nicht etwa Folge einer durchgemachten Infektion oder ein Zustand nach vermeintlich erzielter antibiotischer Eradikation des Erregers.

Die Entzündung des Kniegelenkes (Gonitis) ist die herausragende Krankheitsmanifestation in der Spätphase (chronische Lyme-Borreliose) (43); nach differentialdiagnostischem Ausschluss sonstiger Ursachen ist die Gonitis für die Spätphase einer chronischen Lyme-Borreliose praktisch krankheitsbeweisend.

Da die Ausbreitung der Borrelien im Organismus zu einer Multiorgan- oder Multisystemerkrankung führt, ergibt sich eine außerordentlich große Vielfalt von Krankheitssymptomen. Die umfassende, praktisch vollständige Symptomatik der Lyme-Borreliose ist nach Organen und Organsystemen im Anhang dargestellt.

Die Auflistung einer solchen Vielzahl von Krankheitsmanifestationen birgt die Gefahr mangelnder Akzeptanz wegen scheinbarer Beliebigkeit oder scheinbar mangelnder differentialdiagnostischer Präzision. Tatsächlich sind jedoch sämtliche aufgeführten Krankheitsmanifestationen durch entsprechende Publikationen belegt, bei sehr seltenen Krankheitsphänomenen (z.B. ALS-ähnliche Krankheiten) allerdings nur durch Einzelfallberichte.

Eine orientierende Übersicht wird ermöglicht, wenn die Symptomatik entsprechend den am meisten befallenen Organen und bei Beachtung der Allgemeinsymptomatik geordnet wird (Tab. 3).

Tab. 3
Organbezogene Symptomatik der Lyme-Borreliose

- Allgemeinsymptome
 - Fatigue
 - Erschöpfung
 - chronisches Krankheitsgefühl
 - Fieber
 - Kopfschmerzen
 - Nackensteifigkeit
 - Benommenheit
 - Unsystematischer Schwindel
- Muskel-Skelett-System
 - Gelenk- und Muskelschmerzen
 - Entzündung von Gelenken und Sehnen
(insbesondere Gonitis in Spätphase)
 - Rücken-, Wirbelsäulenschmerzen
- Nervensystem
(zentral, peripher)
 - Meningitis
 - Encephalomyelitis
 - Hirnnerven-Entzündung
 - Neuroradikulitis
(M. Bannwarth)
 - Polyneuropathie
 - Encephalopathie:
kognitive Hirnleistungsstörungen,
mentale Störungen,
Schlafstörungen
 - Vaskulitis

- (cerebraler Infarkt)
 - Neurodegenerative Erkrankungen (Demenz, Parkinson-ähnliche Zustände)
- Haut
 - EM
 - rezidivierendes oder multiples EM
 - Akrodermatitis chronica atrophicans (ACA)
 - sonstige Hautmanifestationen (vgl. Tab. 4, Seite 16)
- Herz
 - Myokarditis
 - Perikarditis
 - Erregungsleitungsstörung
 - Herz-Rhythmus-Störung
 - dilatative Kardiomyopathie
- Magen-Darm-Trakt
 - Magenschmerzen
 - Übelkeit
 - Bauchschmerzen
 - Durchfälle
 - Obstipation
- Auge
 - Entzündung des Sehnerven
 - Herabgesetzte Sehleistung
 - Partielle Gesichtsfeldausfälle
 - Entzündung der vorderen Augenabschnitte
 - Uveitis anterior
 - Uveitis intermedia und posterior
 - Augenmuskelerkrankung (okuläre Myositis)
- Niere / Harnblase
 - Harnwegsinfekte
 - Blasenentleerungsstörungen
 - Dysurische Beschwerden, Pollakisurie
 - Nierenentzündung
- Arterien
 - Vaskulitis (z.B. cerebraler Infarkt)
- Schwangerschaft / Sexualität
 - Entzündung der Keimdrüsen
 - Sexuelle Funktionsstörung
 - Mutter-Kind-Übertragung von Borrelien in der Schwangerschaft

2.4.6 Hautmanifestationen der LB

Die Hautmanifestationen im Früh- und Spätstadium der LB sind wegen ihrer besonderen diagnostischen Bedeutung in Tabelle 4 zusammengestellt (12, 14, 50, 58, 205-221).

Erythema migrans (EM) und Akrodermatitis chronica atrophicans (ACA) sind für eine LB beweisend. Bei der ACA tritt zunächst eine ödematös-infiltrative Frühphase auf mit livider Verfärbung und Schwellung. Im weiteren Verlauf entwickelt sich die Hautatrophie. – Als Sonderform der ACA gilt die Dermatitis atrophicans maculosa

(makulöse Anetodermie). Weitere Manifestationen sind streifenförmige Rötungen, „Pseudosklerodermien“ (Morphea) in Form elfenbeinfarbener dermatosklerotischer Platten sowie juxtaarticulare fibroide Knoten.

Tab. 4
Hautmanifestationen der LB im Früh- und Spätstadium

Erythema migrans (EM)
(lokalisiertes Frühstadium)
Mini-EM
Rezidivierendes EM
Multiples EM
Lymphozytom
Rezidivierendes Lymphozytom
EM-Lymphozytom-Mischform
Knotiges Erythem
(Dermatitis, Panniculitis)
Chronische Panniculitis
(Polytope Infiltrate)
Polytope Lymphozytome
Chronifiziertes polytopes Lymphozytom
Rezidivierendes miliare Lymphozytom
Morphea
(Syn. lokalisierte Skleroderma)
(Lichen sclerosus et atrophicus-ähnliche Hautläsionen)
Anetoderma
Akrodermatitis chronica atrophicans
- entzündliches Stadium
- Spätstadium (Atrophie)

Sonstige seltene Hautläsionen:
Roseolare Läsionen
Granuloma anulare
Fibrome
Visiculäres EM

2.4.7 Coinfektionen

Bei der Lyme-Borreliose können gleichzeitig andere Infektionen vorliegen, deren pathologischer Synergismus den Krankheitszustand verschlimmert oder die ähnliche Krankheitsmanifestationen hervorrufen. Solche begleitenden Infektionen werden als Coinfektionen bezeichnet.

Die Coinfektionen können, wie die LB, durch Zecken übertragen werden, d.h. es kann bei Zeckenstich zu Mehrfachinfektionen kommen. Ein Teil der Coinfektionen

wird unabhängig von Zecken übertragen oder es bestehen neben der Zeckenübertragung andere Infektionswege.

Die durch Zecken übertragenen Coinfektionen sind in Tabelle 5, die zeckenunabhängigen Coinfektionen in Tabelle 6 zusammengestellt.

Die Coinfektionen begünstigen durch Modulation des Immunsystems die Ausprägung von Krankheitszuständen und werden als wesentlicher Grund für Therapieresistenzen angesehen (188-203).

Besonderes Augenmerk gilt der *Bartonella henselae*, die in Europa bei 40% der Zecken nachgewiesen wurde (222).

Bei Patienten mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems wurde *B. henselae* im Liquor nachgewiesen und zwar ohne vorausgehende Katzenkrallenkrankheit (cat-scratch-disease) (188). Überdies kann *Bartonella henselae*, wie *Bb* eine Multiorganerkrankung hervorrufen (223).

Tab. 5
LB-Coinfektionen (Zecken-übertragen)

<u>Krankheit</u>	<u>Erreger</u>
HGA (Synonym HGE, Ehrlichiose) Bartonellose	<i>Ehrlichia phagocytophila</i> <i>Bartonella henselae</i> (<i>B. quintana</i> <i>B. bacilliformis</i>)
Rickettsiose Mediterranes Fleckfieber Tularämie	<i>Rickettsia helvetica</i> <i>Rickettsia conorii</i> <i>Francisella tularensis</i> (Sonstige Übertragung: Mücken, Bremsen, Flöhe, Läuse, Milben, oral, Inhalation)
Q-Fieber	<i>Coxiella burnetti</i> (Übertragung auch oral oder durch Inhalation)
Babesiose	<i>Babesia bovis</i> (Schweiz) <i>Babesia microti</i> (Polen)

Tab. 6
LB-Coinfektionen (nicht von Zecken übertragen)

<u>Krankheit</u>	<u>Erreger</u>
Mycoplasma-Infektionen	Mycoplasma pneumoniae
Chlamydien-Infektion	Chlamydia pneumoniae
	Chlamydia trachomatis
Yersiniose	Yersinia enterocolitica
	(Y. pseudotuberculosis (USA))
Parvovirus B19-Infektion	Humanes Parvovirus B19

2.4.8 Reaktive Arthritis

Die reaktive Arthritis stellt keine nosologische Einheit dar. Der Begriff ist vielmehr ein Sammelbecken für Krankheitszustände mit postinfektiösen Arthritiden. Die diagnostische und pathophysiologische Einordnung steht noch aus.

Erreger, die mit einer reaktiven Arthritis einhergehen, sind in Tabelle 7 zusammengestellt.

Tab. 7
Erreger im Zusammenhang mit reaktiver Arthritis

Chlamydia trachomatis
Yersinia enterocolitica
Yersinia pseudotuberculosis
Salmonellen
Shigellen
Campylobacter
(insbesondere C. jejuni)

Möglicherweise:
Clostridium difficile
Chlamydia pneumoniae

Im Hinblick auf die LB kommt der Yersiniose besondere differentialdiagnostische Bedeutung zu. Bei beiden Krankheiten (LB, reaktive Arthritis bei Yersiniose) treten typischerweise Gelenkentzündungen in den unteren Extremitäten auf; die für die LB typische Gonitis kann in gleicher Weise eine reaktive Arthritis bei Yersiniose darstellen.

Zwischen der infektionstypischen Symptomatik und dem Auftreten einer reaktiven Arthritis sollte ein Intervall von einigen Tagen bis zu einigen Wochen erkennbar sein.

Die akute reaktive Arthritis bildet sich meistens spontan innerhalb von 6 Monaten zurück. Bei Überschreitung dieser Zeitspanne liegt eine chronische reaktive Arthritis vor, deren Häufigkeit mit 4%-19% angegeben wird.

Die Behandlung erfolgt mit Antiphlogistika (NSAR) oder mit Anti-TNF-Präparaten.

Antibiotika können bei rechtzeitigem Einsatz gegen die zu Grunde liegende Infektion die Entwicklung einer reaktiven Arthritis bis zu einem gewissen Grade verhindern. In verschiedenen Studien konnte der Verlauf der reaktiven Arthritis durch Antibiotika dagegen nicht beeinflusst werden. Dies bezieht sich allerdings nur auf Chlamydieninfektionen und eine sehr restriktive Antibiose (204).

2.5 Labordiagnostik

Die bei der Lyme-Borreliose zur Verfügung stehenden Labormethoden sind in Tabelle 8, die Liquordiagnostik bei der Lyme-Neuroborreliose in Tabelle 9 und die indizierten Laboruntersuchungen in verschiedenen Stadien in Tabelle 10 wiedergegeben.

Tab. 8
Methoden der Labordiagnostik bei Lyme-Borreliose und Lyme-Neuroborreliose

- Sogenannte Suchtests (IgM, IgG)
(EIA, ELISA)
- Westernblot (IgM, IgG)
- Lymphozytentransformationstest
(LTT)
- T-Zell-Test
- CD57+NK-Zellen
- Erregernachweis
 - mittels PCR
(Polymerasekettenreaktion)
 - Fluoreszenzmikroskopie
 - Kultur
- Liquordiagnostik bei LNB
(siehe Tab. 9)

Tab. 9
Liquorbefunde bei der Lyme-Neuroborreliose

Unspezifische Befunde

Pleozytose

Anstieg von

- Protein
- Albumin
- IgG (unspezifischer Gesamt-IgG)

Oligoklonale Banden

Spezifische Befunde

Nachweis spezifischer Antikörper (Immunglobuline, IgM, IgG)

mittels Titerbestimmung (ELISA, EIA)

(mit erhöhtem Antikörper Index (AI))

Westernblot

(Vergleich Serum / Liquor)

Bb-spezifische oligoklonale Banden IgG (mittels ELISA)

OspA

Chemokine (CXCL13)

Erregernachweis (PCR, selten mittels Kultur)

Unspezifische und spezifische Liquorbefunde bei der Lyme-Neuroborreliose, Nachweis von intrathekalen (im ZNS gebildeten) AK durch Titervergleich zwischen Serum und Liquor nach dem Reiber-Schema, durch Vergleich des Westernblot-Befundes im Serum und Liquor (Anzahl, Art der Banden) und durch Spezifizierung von oligoklonalen Banden mittels ELISA. Ein positiver Antikörperindex (AI) indiziert eine intrathekale AK-Bildung, d.h. AK Titer im Liquor ist im Vergleich zum Serum (relativ) erhöht (unter Beachtung der natürlichen Konzentrationsunterschiede von Protein, Albumin und IgG im Liquor bzw. Serum). Auch der Nachweis von OspA belegt das Vorliegen von Bb im ZNS (Coyle et al (44)). Direkter Erregernachweis meistens mittels PCR, selten durch Kultur. Besondere Bedeutung zur Erfassung der Frühphase einer akuten LNB kommt wahrscheinlich bestimmten Chemokinen, insbesondere dem CXCL 13 zu (Rupprecht TA et al (45)).

Tab. 10
Labordiagnostik bei verschiedenen Stadien der Lyme-Borreliose

Stadium Situation	Laboruntersuchung
Frischer Zeckenstich	serologische Untersuchungen indiziert bei: -Berufsunfall (z.B. Land- und Forstwirt) -Ansprüche aus sonstiger Unfallversicherung -Patient mit Lyme-Borreliose-Anamnese relative Indikation: sonstige Laboruntersuchungen: PCR Zecke (auf Wunsch des Patienten) Zecke PCR positiv: Serologische Untersuchung zur Bestimmung des serologischen Ausgangswertes

Frühstadium (mit oder ohne EM)	serologische Untersuchungen: IgM-AK, IgG-AK IgM-Blot, IgG-Blot (relative Indikation bei EM)
	LTT, T-cell-Test (relative Indikation)
Chronische Lyme-Borreliose (Spätstadium)	serologische Untersuchungen: IgM-AK, IgG-AK IgM-Blot, IgG-Blot
	LTT, T-cell-Test
	sonstige Untersuchungen: PCR, Kultur, Fluoreszenzmikroskopie
Akute Lyme-Neuroborreliose im Stadium II oder III, chronische Encephalomyelitis im Stadium III, schwere Polyneuropathie, Radiculo- Polyneuritis (Guillain-Barre, CIDP)	Liquordiagnostik (Zellzahl, Protein, Albumin (Schranken- störung), intrathekales unspezifisches IgG, intrathekale spezifische AK, Westernblot, Vergleich Westernblot Serum/Liquor, oligoklonale Banden kombiniert mit Bb-ELISA, OspA-Nachweis, CXCL13)
Therapiekontrolle (nach antibiotischer Behandlung)	LTT, T-cell-Test

Bei Zeckenstich oder Frühstadium ist unabhängig vom serologischen Erstbefund eine Kontrolle nach sechs Wochen erforderlich. – PCR und Kultur sollten bei allen Biopaten und Punktaten, insbesondere bei lyme-borreliosestypischen Hautveränderungen durchgeführt werden. – Bei unzureichendem antibiotischem Therapieerfolg LTT-, T-cell-Test und serologische Kontrolle vier bis sechs Wochen nach Beendigung der Antibiose.

Liquordiagnostik ist bei folgenden Krankheitszuständen indiziert: Meningitis, Meningo-Encephalitis, Encephalomyelitis (Stadium II und III), akute Encephalitis, akute Polyneuropathie, akute Radiculo-Polyneuritis Guillain-Barre-Syndrom, CIDP, cerebrale Vasculitis, Myelitis, Meningo-Neuro-Radiculitis (Bannwarth) (35), Neuritis von Hirnnerven (insbesondere Facialisparese, ggfs. bei Opticus-Neuritis und Neuritis des N. stato-acusticus). – Bei folgenden Krankheitszuständen im Rahmen einer Lyme-Neuroborreliose ist eine Liquoruntersuchung nicht indiziert, da mit pathologischen Ergebnissen nicht zu rechnen ist: Encephalopathie bei chronischer Lyme-Borreliose, chronische Polyneuropathie im Spätstadium (170) und hirnorganisches Psychosyndrom (vgl. Fallon BA et al (32), Klempner MS et al (33), Kaplan RF et al (28), Krupp LB et al (31)).

Die Borrelienserologie, d.h. der Nachweis von Antikörper gegen Borrelien stellt die Basisdiagnostik dar, insbesondere da der Erregernachweis infolge geringer Sensivität der Untersuchungsmethoden nur selten gelingt und daher auch nicht zur Routinediagnostik gehört.

Antikörper werden etwa 2-6 Wochen nach Infektionsbeginn (Inokkulation) nachweisbar (2, 3, 4, 5, 6). Bei zuvor negativem Ausgangswert beweist das Auftreten

von Antikörpern die frische Infektion. Unter diesem Aspekt ist die Bestimmung eines Ausgangswertes unmittelbar nach Zeckenstich also sinnvoll. Sind bereits bei der Ausgangslage Antikörper nachweisbar (infolge früherer Bb-Infektion), zeigt sich die frische, d.h. erneute Infektion im Anstieg der serologischen Befunde (Zunahme des Titers bei ELISA, EIA, größere Anzahl von Banden im Westernblot).

Zur serologischen Untersuchung gehört die quantitative Erfassung von IgM- und IgG-Antikörpern sowie der Nachweis verschiedener Borrelienantigene mittels elektrophoretischer Auftrennung nach der Westernblot-Methode.

Der Nachweis von Antikörpern beweist die stattgehabte Infektion, nicht jedoch die Erkrankung (LB). Die Diagnose der LB stützt sich ausschließlich auf klinische Daten: Krankheitsumstände, Anamnese, geklagte Beschwerden und Untersuchungsbefunde. Ein positiver serologischer Befund ist lediglich Indiz für einen Kausalzusammenhang zwischen der stattgehabten Borrelieninfektion und einer LB-typischen Symptomatik. Aufgrund des serologischen Befundes kann also eine Lyme-Borreliose weder bewiesen noch ausgeschlossen werden.

Die frühzeitige antibiotische Behandlung verhindert oft die Serokonversion, d.h. die Entwicklung von Antikörpern, obwohl die Borrelieninfektion persistiert und zur Lyme-Borreliose führt, insbesondere auch in der chronischen Verlaufsform. Entsprechend besteht Seronegativität in bis zu 50% der Fälle einer chronischen Lyme-Borreliose.

Seronegativität schließt also die Lyme-Borreliose nicht aus, d.h. der Nachweis von Antikörpern ist für die Diagnose der LB nicht obligat (46-63).

Das Vorkommen von IgM Antikörpern ist wesentlich seltener als das von IgG Antikörpern. Der allgemein als Frühindikator angesehene IgM Antikörper kommt selbst im Frühstadium in höchstens 50% der Fälle vor (64). In Spätstadien beträgt die Häufigkeit nurmehr 15% (65). Wie die Seronegativität im Allgemeinen steht also das Fehlen von IgM Antikörpern der Diagnose einer stattgehabten Borrelieninfektion und einer resultierenden Lyme-Borreliose nicht entgegen.

Der Begriff „Seronarbe“ bezeichnet das Fortbestehen von Antikörpern nach vermeintlicher Abheilung der LB; dieser Begriff ist daher nur vertretbar, wenn keinerlei Symptome einer Lyme-Borreliose vorliegen. Auch ist möglich, dass der serologische Befund in ein beschwerdefreies Intervall fällt, so dass bei Wiederauftreten der Symptomatik (Schub) der Begriff Seronarbe zu revidieren ist.

Die Sensivität des Westernblots ist höher als die der Suchtests (66). Daher ist es sinnvoll, Suchtests und Westernblot gleichzeitig durchzuführen. Bis zu einem gewissen Grade haben beide Verfahren Vorteile im Hinblick auf die Quantifizierung, beim Suchtest auf Basis der Titerhöhe, beim Westernblot durch die Anzahl der Banden.

Die im Westernblot nachgewiesenen Borrelienantigene haben eine unterschiedliche Spezifität und können bis zu einem gewissen Grade unterschiedlichen Stadien zugeordnet werden. Bezüglich der Einzelheiten sei auf die Tabelle 11 verwiesen (67).

Tab. 11
Borrelien-Antigene im Westernblot n. 67

Borrelien-Proteinantigen	Antigenbeschreibung der Antikörper	Spezifität	Bemerkungen
ViSE	Variable major protein (VMP) like sequence Expressed	Hoch	IgG-AK sind schon im Frühstadium möglich-Sensivität sehr hoch. ViSE wird nur im Wirt exprimiert.
p83/100	Protoplasmaozyylinder oder Flagellum assoziiert?	Hoch	Antikörper meist erst im späteren Infektionsstadium
p75	Hsp (Heat Shock Protein	Unspezifisch	
p66	Hs	Unspezifisch	Antikörper oft bei bakteriellen Infekten
p60	Hsp60	Unspezifisch	Antikörper häufig auch bei anderen bakteriellen Infektionen
p58		Hoch	Sensivität sehr hoch
p41	Flagellin-Protein	Unspezifisch	Kreuzreaktionen mit

			anderen Spirochäten und zu geißeltragenden Bakterien. IgM-Antikörper treten zuerst und sehr früh auf.
p39	Borrelia membrane Protein A (BMPA)	Hoch	Anti-BMPA-Antikörper treten meist schon früh p.i. auf.
p34	OspB (outer surface protein B)	Hoch	Antikörper treten erst spät p.i. auf – geringe Sensivität.
p31	OspA	Hoch	Es sind sieben unterschiedliche OspA-Typen bekannt. Der OspA-Typ bestimmt die Spezies.
p29	OspD	Hoch	
p26	OspF	Unbekannt	
p25,24,23,22	OspC	Hoch	Wichtigster Marker der frühen IgM-Antwort. Bisher sind 13 verschiedene OspC-Typen beschrieben.
p21	DbpA (Decorin binding protein A)	Hoch	Bindung an Decorinprotein auf der Wirtszelle. Decorin befindet sich besonders in der Haut.
p19	OspE	Unbekannt	
p18,14		Hoch	V.a. bei B. afzelii als immunogen beschrieben.

Der Lymphozytentransformationstest (LTT, Synonym Lymphozytenproliferationstest) beruht auf der Messung des immunologischen Gedächtnisses von Immunzellen (langlebige T- und B-memory-Lymphozyten). Der Test wurde 1979 entwickelt (68, 69) und 1981 erstmalig im Zusammenhang mit der Lyme-Borreliose eingesetzt (70). Seither wurde die diagnostische Wertigkeit des LTT in zahlreichen Publikationen belegt (70-84). Durch methodische Weiterentwicklung erreicht der LTT inzwischen eine Sensivität, die der von serologischen Untersuchungen gleichkommt (84).

Besondere Bedeutung hat der LTT bei einer Lyme-Borreliose mit Seronegativität. Bei etwa 20% seronegativer LB-Patienten ist der LTT positiv, ist also in dieser Situation das einzige Indiz für eine Borrelieninfektion. Überdies ist ein positiver LTT ein starkes Indiz für die aktuelle Belastung des Organismus mit Borrelien.

Hinsichtlich der diagnostischen Wertigkeit des LTT ist von besonderer Bedeutung, ob mit falsch positiven LTT-Ergebnissen zu rechnen ist. Dieses Risiko ist offensichtlich sehr gering, wie dies die ganz überwiegende Zahl der Publikationen zeigt (83, 84).

Auch der T-Zell-Test prüft das immunologische Gedächtnis, wobei die Ausschüttung von Zytokinen nach Stimulation der Immunzellen mit Borrelienantigenen gemessen wird. Für einen wertenden Vergleich zwischen LTT und T-Zell-Test liegen noch keine belastbaren Daten vor.

Der LTT ist in seiner Reaktionsgeschwindigkeit den serologischen Untersuchungen weit überlegen. Im Frühstadium ist der LTT positiv, bevor Antikörper nachweisbar werden. Nach einer erfolgreichen antibiotischen Behandlung wird der LTT innerhalb von 4-6 Wochen negativ. Bei Auftreten eines Rezidivs wird der LTT häufig positiv (67).

Der LTT hat daher seine wesentliche Bedeutung bei diagnostischen Problemen infolge vieldeutiger Klinik, der Effizienzprüfung bei antibiotischer Behandlung und bei der Verlaufskontrolle, insbesondere im Hinblick auf Rezidive (Tab. 12).

Bei positivem serologischem Befund können LTT und T-Zell-Test negativ sein und vice versa.

LTT und T-Zell-Test sind, wie die Serologie, lediglich für die Infektion, nicht aber für die Krankheit beweisend. Auch schließt ein negativer LTT bzw. T-Zell-Test eine LB nicht aus.

Tab. 12**Indikation für den Lymphozytentransformationstest (LTT) bei Lyme-Borreliose**

- Seropositive Patienten
LTT als differentialdiagnostischer Beitrag
- Seronegative Patienten
Bei Symptomatik vereinbar mit LB
- Zur Therapiekontrolle
(LTT frühestens 6 Wochen nach Antibiose)
- Bei Verdacht auf Rezidiv oder Reinfektion

Die CD57+NK-Zellen sind bei der chronischen Lyme-Borreliose und Lyme-Neuroborreliose nicht selten vermindert (85). Eine endgültige Beurteilung ist bei der derzeitigen Datenlage jedoch nicht möglich.

Labortechnische Beweise für eine Lyme-Borreliose basieren auf dem Nachweis von Borrelien durch Kultur oder Polymerasekettenreaktion (PCR). Die kulturelle Anzüchtung beweist die Existenz vitaler Borrelien; die PCR erfasst lediglich genetisches Material der Borrelien, das theoretisch auch aus devitalisierten Mikroben oder Mikrobenpartikeln stammen kann. Unter praktischem Aspekt gilt jedoch auch ein positiver PCR-Befund als Beweis für das Vorliegen einer Lyme-Borreliose.

Bei den verschiedenen Stadien bzw. Krankheitssituationen kommen unterschiedliche Arsenale bei der Labordiagnostik zum Einsatz. Bezüglich der Einzelheiten sei auf Tabelle 8 verwiesen.

Bei Zeckenstich oder Frühstadium ist unabhängig vom serologischen Erstbefund eine Kontrolle nach 6 Wochen erforderlich. PCR und Kultur sollten bei allen Biopaten und Punktaten, insbesondere bei Lyme-Borreliose-typischen Hautveränderungen durchgeführt werden. Bei unzureichendem antibiotischem Therapieerfolg sind LTT, T-Zell-Test und serologische Kontrolle 4-6 Wochen nach Beendigung der Antibiose indiziert.

Liquordiagnostik ist bei folgenden Krankheitszuständen indiziert: Meningitis, Meningoencephalitis, Encephalomyelitis (Stadium II und III), akute Encephalitis, akute Polyneuropathie, akute Radiculo-Polyneuritis (Guillain-Barre-Syndrom), CIDP, cerebrale Vaskulitis, Myelitis, Meningo-Neuro-Radiculitis (Bannwarth), Neuritis von

Hirnnerven (insbesondere Facialisparese, ggfs. bei Opticus-Neuritis und Neuritis des n. stato-acusticus).

Bei folgenden Krankheitszuständen im Rahmen einer Lyme-Neuroborreliose ist eine Liquoruntersuchung nicht indiziert, da mit pathologischen Ergebnissen nicht zu rechnen ist: Enzephalopathie bei chronischer Lyme-Borreliose, chronische Polyneuropathie im Spätstadium und hirnorganisches Psychosyndrom (vgl. Legende Tab. 9).

Bei der Liquordiagnostik der Lyme-Neuroborreliose wird zwischen unspezifischen und spezifischen Befunden unterschieden. Bezüglich der Einzelheiten siehe Tabelle 3. Spezifische Liquorbefunde sind der Nachweis von intrathekalen (im ZNS gebildeten) Antikörper durch Titervergleich zwischen Serum und Liquor nach dem Reiber-Schema, der Vergleich des Westernblot-Befundes in Serum und Liquor (Anzahl, Art der Banden) und Spezifizierung von oligoklonalen Banden mittels ELISA. Ein positiver Antikörper-Index (AI) indiziert eine intrathekale AK-Bildung, d.h. der AK-Titer im Liquor ist im Vergleich zum Serum (relativ) erhöht (unter Beachtung der natürlichen Konzentrationsunterschiede von Protein, Albumin und IgG im Liquor bzw. Serum). Auch der Nachweis von OspA belegt das Vorliegen von *Borrelia burgdorferi* s.l. im ZNS (44). Gelegentlich gelingt der direkte Erregernachweis mittels PCR, selten durch Kultur. Besondere Bedeutung zur Erfassung der Frühphase einer akuten LNB kommt wahrscheinlich bestimmten Chemokinen, insbesondere dem CXCL 13 zu (45); diese Methode gehört derzeit jedoch nicht zur Routinediagnostik.

Die für die Diagnostik einer akuten LNB besonders wichtigen intrathekalen Antikörper werden erst knapp 2 Wochen nach Beginn der neurologischen Symptomatik nachweisbar. Zudem zeigen zahlreiche Publikationen, dass in einem beachtlichen Anteil intrathekalen Antikörper nicht nachweisbar sind und dies trotz typischer klinischer Manifestation eines hoch pathologischen Liquorbefundes (außer intrathekalen Antikörper) und trotz Beweis der Erkrankung durch Erregernachweis (86-105).

Darüberhinaus ist grundsätzlich festzustellen, dass bei der akuten Lyme-Neuroborreliose (LNB) in der Frühphase meistens noch kein pathologischer

Liquorbefund vorliegt, so dass sich die Diagnose nicht auf den Liquorbefund stützen kann. In einer Studie waren bei 799 Patienten mit eindeutig akuter LNB nur in 42 Fällen, d.h. in 5,25% Liquorveränderungen entsprechend den Kriterien der Leitlinien der Fachgesellschaften vorhanden (Epidemiologisches Bulletin des Robert-Koch-Instituts, Berlin, 38/2007). In dem Bulletin heißt es: „Der in der zur Zeit gültigen Form der Falldefinition geforderte labordiagnostische Nachweis der frühen Neuroborreliose wird nur bei einem sehr kleinen Anteil der übermittelten Neuroborreliosefälle erfüllt, eine Problematik, auf die schon in einem früheren Bericht hingewiesen wurde“ (171).

Auch schließt eine Seronegativität im Serum eine LNB nicht aus, wie sich dies aus Studien klinisch typischer Krankheitsfälle mit Erregernachweis ergibt (106-110).

2.6 Sonstige medizinisch-technische Untersuchungen

Bei der diagnostischen Abklärung der Lyme-Borreliose und Lyme-Neuroborreliose kommen weitere Untersuchungsverfahren zum Einsatz, die insbesondere Erkrankungen des Muskelskelettsystems, des Nervensystems, des Herzens und des Auges betreffen. Die verschiedenen Methoden sind in Tabelle 13 wiedergegeben. Der Zweck der Methoden versteht sich von selbst, jedoch sei auf einige Besonderheiten hingewiesen: CCT und insbesondere MRT dienen zum Nachweis von cerebralen Läsionen und mitunter ausgedehnten demyelinisierenden Herden, wobei diese bildgebenden Verfahren zwischen einer LNB und einer MS nicht unterscheiden können (111-115). Das SPECT kann erhebliche Einschränkung der metabolischen Aktivität und Durchblutung in verschiedenen Hirnarealen aufzeigen, insbesondere auch bei der Encephalopathie (116). Das Skelettszintigramm dient zum Nachweis von Entzündungen, insbesondere im Bereich der Gelenke, die bei Beachtung der Differentialdiagnose für die Diagnose der chronischen Lyme-Borreliose von erheblicher Bedeutung sind. Neuropsychologische Tests kommen insbesondere bei der Encephalopathie zum Einsatz; jedoch werden häufig kognitive Leistungseinschränkungen nicht erfasst, während sie bei subjektiver Einschätzung (mittels entsprechender Testverfahren) nachweisbar sind (28). Ein unauffälliger neuropsychologischer Test schließt also eine kognitive Störung infolge Encephalopathie bei chronischer LB nicht aus. Bei der augenärztlichen

Untersuchung kann durch Überprüfung des Visus und des Gesichtsfelds eine Opticus-Neuritis erfasst werden; diese Untersuchungen sind insbesondere bei der retrobulbären Opticus-Neuritis von Bedeutung, d.h. bei unauffälligem Augenhintergrund. Durch VEP (visuell evoziertes Potenzial) lässt sich eine solche Störung objektivieren. Zudem erfasst die augenärztliche Untersuchung eine Uveitis anterior, intermedia und posterior (177, 178) sowie eine Vitritis (179), eine retinale Vaskulitis (180) und ein Papillenödem (181, 182). Im Rahmen der hautärztlichen Untersuchung kann in Hautbiopsaten die Diagnose einer LB-typischen Hautveränderung histologisch und mitunter auch mikrobiologisch gesichert werden (z.B. bei ACA oder länger bestehendem bzw. rezidivierendem EM).

Tab. 13
Medizinisch-technische Untersuchungen bei Lyme-Borreliose

- Laboruntersuchungen
- EKG
- Echokardiographie
- CCT
- MRT
- SPECT
- Skelettszintigramm
- EMG, ENG
- EP's
- Motor-kortikale Stimulation
- Neuropsychologische Tests
- Augenärztliche Untersuchungen (Visus, Gesichtsfeld, Sonstiges siehe Text)
- HNO-ärztliche Untersuchungen
- Hautärztliche Untersuchungen (histologisch, mikrobiologisch)

CCT (cranielles Computertomogramm), MRT (Magnetresonanztomographie, Gehirn), SPECT (Single-Photon-Emissions-Computer-Tomogramm, Gehirn), EMG (Elektromyographie), ENG (Elektroneurographie), EP's (evocierte Potentiale)

3. Antibiotische Therapie der Lyme-Borreliose

Im Hinblick auf die Wirksamkeit der antibiotischen Behandlung der LB sind zwei Erkenntnisse von herausragender Bedeutung:

- Die Antibiose ist im Frühstadium (Stadium I) wirksamer als in der Spätphase (Stadium III) (7)
- Bei jedem Antibiotikum kann der Therapieerfolg verzögert oder gar nicht auftreten, so dass Nachbehandlung, ggfs. mit einem anderen Antibiotikum erforderlich ist (117)

Die wissenschaftliche Basis für die antibiotische Behandlung der LB ist immer noch unzureichend, mit Ausnahme des lokalisierten Frühstadiums (EM vor Dissemination). Die erheblichen Defizite der wissenschaftlich-klinischen Analyse spiegeln sich in therapeutischen Leitlinien wieder, deren Empfehlungsstärke und Evidenzbasis in der internationalen Literatur deutlich begrenzt ist (117, 118) und den Anforderungen unter medizinischen und gesundheitspolitischen Aspekten nicht genügt.

Bei den internationalen Empfehlungen (117, 118) werden folgende Evidenzkriterien zu Grunde gelegt:

- I Mindestens eine randomisierte Studie
- II Mindestens eine gut strukturierte (well-designed) nicht randomisierte Studie
- III Erfahrung von Experten auf der Basis klinischer Erfahrung

Die Empfehlungsstärke richtet sich nach dem Evidenzgrad:

- A. Gute Evidenz
- B. Mäßige Evidenz
- C. Schwache Evidenz

Entsprechend ergeben sich folgende Empfehlungsgrade nach der internationalen Literatur, wie sie von der IDSA (Infectious Disease Society of America) (118) vertreten wird:

- | | |
|--|--------------|
| - Lokalisiertes Frühstadium | A-I |
| (Bei Kindern unter 8 Jahren Amoxicillin) | B-II |
| (Cefuroxim) | B-III |
| - Disseminierte Frühstadium | B-II – B-III |
| (Stadium II) | |
| (abhängig von Art des Antibiotikums | |
| und Krankheitssituation) | |
| - Spätphase | B-II – B-III |
| (Stadium III) | |

Bei der Einstufung B-III wird also die Expertenmeinung bzw. die klinische Erfahrung gleichgesetzt mit einer mäßigen Evidenz auf der Basis nicht randomisierender Studien.

Die Behandlung der chronischen Lyme-Borreliose (Spätphase, Stadium III) gründet also auf keinem soliden Fundament, d.h. zu dieser wichtigen Problematik liegen keine randomisierten Studien vor (118).

Die vorliegenden Empfehlungen der Deutschen Borreliose Gesellschaft stützen sich auf die wissenschaftliche Literatur, die klinische Erfahrung ihrer Borreliose-erfahrenen Mitglieder sowie auf die Grundlagenforschung, insbesondere auf dem Gebiet der Mikrobiologie und Immunologie.

Eine erfolgreiche antibiotische Behandlung ist nur bei einem effizienten Immunsystem möglich. Im Hinblick auf die Antibiose ergeben sich Probleme durch natürliche oder erworbene Resistenz. Dem Immunsystem kann sich der Erreger (Bb) durch escape-Mechanismen entziehen (164, 183).

Die Behandlungsdauer ist für die Effizienz der antibiotischen Behandlung von entscheidender Bedeutung. Im Frühstadium, d.h. in den ersten 4 Wochen nach Infektionsbeginn (Inokulation) ist mit einer Versagerquote von 10% zu rechnen (119, 120, 121, 122), während sie bei den chronischen Verlaufsformen wesentlich höher liegt und bis zu 50% betragen kann (122, 123, 124, 125, 126, 127, 128). Bereits frühere Arbeiten hatten auf das Problemfeld der chronischen Lyme-Borreliose und deren begrenzten therapeutischen Beeinflussbarkeit hingewiesen (122, 124, 130-135). In all diesen Studien war die Behandlungsdauer begrenzt und betrug meistens höchstens vier Wochen. Auch bei wiederholten Behandlungszyklen im Rahmen einer solchen Behandlungsdauer zeigten sich erhebliche therapeutische Versagerquoten (136, 137, 138).

Die chronische Lyme-Borreliose ist als Krankheit definiert und in der Literatur präzise dargestellt (139-143).

Inzwischen liegen einige Studien vor, die den positiven Effekt einer antibiotischen Langzeitbehandlung belegen, zum Teil im Hinblick auf Einzelaspekte (144, 145, 122, 123, 146, 124, 130-135, 147, 148, 126, 127, 128, 149, 147, 139, 136, 137, 150, 151, 152, 141, 138, 153, 142, 143).

Die begrenzte Wirkung der antibiotischen Behandlung zeigt sich in zahlreichen Studien: Selbst nach vermeintlich hochwirksamer antibiotischer Therapie wurden Erreger angezüchtet (144, 121, 122, 154, 125, 155, 128, 139, 150, 156, 157). Zudem kommen in vivo noch andere Faktoren hinzu, die in der Eigenschaft der Borrelien liegt, sich dem Immunsystem zu entziehen (167, 122, 159, 160, 161), die unter dem Einfluss verschiedener Antibiotika entstehen (162). Nach mehrfacher antibiotischer Behandlung (Ceftriaxon, Doxycyclin, Cefotaxim) konnten Borrelien aus der Haut isoliert werden (121, 122, 130, 148, 150, 156, 163, 157). Auch wurde eine erhebliche Diskrepanz zwischen der Antibiotika-Empfindlichkeit der Borrelien in vitro versus in vivo nachgewiesen (125).

Die Resistenz der Borrelien gegenüber Antibiotika werden u.a. auf den intrazellulären Aufenthalt der Borrelien und auf biologisch wenig aktive eukaryote Formen (Zystenform) zurückgeführt (167, 133, 160, 161, 155, 140). Zudem wurde bei Borrelien ein Biofilm mit dem Effekt einer Komplementresistenz und typischem Shedding nachgewiesen (159, 160, 161). Auch andere Mechanismen, z.B. die Diversifizierung membranständiger Lipoproteine, Verlust von Plasmiden, verschiedene Vorgänge zur Inaktivierung von Komplement (167, 160, 161) begünstigen den auch bei anderen Bakterien nachgewiesenen „escape-Mechanismus“, d.h. die Befähigung des Erregers, sich dem Immunsystem zu entziehen. Auch die Fähigkeit des Erregers zur down-Regulation von Proteinen (pore-forming protein) könnte zur Beeinträchtigung der antibiotischen Wirkung beitragen (164, 165).

Im Zusammenhang mit der chronischen Lyme-Borreliose liegen 4 randomisierte Studien vor, die jedoch den Vergleich verschiedener Antibiotika zum Gegenstand hatten, bzw. die antibiotische Behandlung der Enzephalopathie. Bei diesen Studien zeigte sich insbesondere, dass die Cephalosporine dem Penicillin überlegen waren (124, 129, 133). Eine weitere Studie betraf ausschließlich die Enzephalopathie bei Lyme-Borreliose (150). Doxycyclin führt bei der üblichen Dosierung nur zu relativ niedrigen Serumspiegeln und Gewebskonzentrationen, während die Konzentrationen bei den Cephalosporinen deutlich höher sind, d.h. im Hinblick auf die minimale Hemmkonzentration (MHK) liegen die Werte bei den Cephalosporinen mindestens zehnmal so hoch wie bei Doxycyclin (154). Wegen dieser hohen

Gewebskonzentrationen ist der Einsatz von Cephalosporinen zur Behandlung der chronischen Lyme-Borreliose unverzichtbar. Eine Alternative bietet unter diesem Aspekt das Gemifloxacin, das ebenfalls sehr hohe Gewebskonzentrationen erreicht (184). Eine große therapeutische Breite bzw. hohe Gewebskonzentrationen der Antibiotika sind insbesondere im Hinblick auf wenig durchblutete Kompartimente (vorwiegend bindegewebige Strukturen wie Gelenkkapseln, Faszien, Sehnen) von Bedeutung, da die Borrelien eine besondere Affinität zu derartigen Geweben besitzen.

Für einige Antibiotika wurden erhebliche Diskrepanzen im Hinblick auf die in vitro Wirkung bzw. den klinischen Erfolg nachgewiesen. Eine gute Übereinstimmung besteht dagegen bei den Betalactamen, Carbapenemen, Makroliden und Tetracyclinen. Die bakterizide Wirkung ist offensichtlich weniger von der Konzentration als von der Einwirkzeit abhängig. Die Genospezies weisen unterschiedliche Suszeptibilität auf, auch innerhalb ein und derselben Spezies kann die Sensibilität variieren. Therapieversager sind bei praktisch allen gebräuchlichen Antibiotika nachgewiesen (125).

Die Wirksamkeit sonstiger Antibiotika, insbesondere der Carbapeneme und des Telithromycins kommen zwar bereits zur klinischen Anwendung. Der Einsatz dieser Antibiotika stützt sich allerdings auf Untersuchungen in vitro (125), klinische Studien liegen nicht vor. Das Gleiche gilt für Tigecycline (185, 186).

Die Behandlung kann entweder in Form der Monotherapie (Tabelle 15) oder in Form einer synchronen Kombinationsbehandlung (Tabelle 16) erfolgen.

Die Effizienz einer antibiotischen Kombinationsbehandlung ist bisher wissenschaftlich nicht belegt; diese Behandlungsform basiert auf mikrobiologischen Befunden und bisher nicht systematisch untersuchten empirischen Daten.

3.1 Nicht geeignete Antibiotika

Wegen erwiesener Unwirksamkeit sind eine Reihe von Antibiotika zur Behandlung der Lyme-Borreliose nicht geeignet (vgl. 164) (Tabelle 14).

Tab. 14
Ungeeignete Antibiotika bei Lyme-Borreliose

Carboxypenicilline

Acylaminopenicilline

(vermutlich wirksam, keine klinischen Erfahrungen, üblicherweise im Rahmen stationärer Behandlung eingesetzt)

Cefazolin

Cefotaxim

Oralcefalosporine der ersten Generation

Oralcefalosporine der zweiten Generation, außer Cefuroxim-Axetil

Chinolone

(Gyrase-Hemmer)

Außer Gemifloxacin

Aminoglykoside

Chloramphenicol

Clindamycin

Glykopeptid-Antibiotika

Folatantagonisten

(außer Trimethoprim, Cotrimoxazol nach Gasser (153))

Atovaquon

Nitrofurane

(Erythromycin)

Antibiotika, die nicht bei der Lyme-Borreliose zum Einsatz kommen, Ausnahmen werden benannt. Erythromycin ist in vitro sehr wirksam, besitzt jedoch keine klinische Effizienz

3.2 Wirksame Antibiotika

Mit zunehmender Infektionsdauer wachsen die Probleme bei der antibiotischen Behandlung der Lyme-Borreliose. Während das Frühstadium vor Dissemination antibiotisch gut beeinflussbar ist, ergeben sich bei der chronischen Lyme-Borreliose (Spätphase, Stadium III) oft erhebliche Schwierigkeiten. Dies ist nicht nur der

Dissemination, d.h. der Verbreitung des Krankheitserregers im gesamten Organismus geschuldet, sondern auch Folge einer progredienten Adaptation des Erregers und der resultierenden Fähigkeit, sich dem Immunsystem und der antibiotischen Wirkung zu entziehen.

Zur unterschiedlichen Wirksamkeit der verschiedenen Antibiotika sei auf Seite 30 ff. verwiesen.

Die gegen Borrelien wirksamen Antibiotika sind in Tabelle 15 wiedergegeben. Angegeben werden auch die intrazelluläre Wirkung, die Liquorgängigkeit (Liquor-/Serumkonzentration in %) und die Wirkdauer (Plasmahalbwertszeit) der verschiedenen Antibiotika.

Wie bereits oben ausgeführt besitzen Borrelien die Fähigkeit sich morphologisch zu verändern, d.h. sogenannte zystische Formen zu bilden, die gegen die meisten Antibiotika resistent sind. Aus den zystischen Formen können sich wieder normale Borrelien entwickeln (167). Wie die Tabelle zeigt, haben nur die Substanzen Metronidazol und Hydroxychloroquin Einfluss auf die zystischen Formen, wobei Hydroxychloroquin auch auf die mobilen Borrelien Einfluss hat, während dies für Metronidazol nicht zutrifft (140, 166). Zudem verstärkt Hydroxychloroquin als lysosomotrope Substanz die Wirkung von Makroliden (140) und möglicherweise auch die der Tetracycline. – Nach jüngsten Untersuchungen ist auch das Antibiotikum Tigecyclin gegen zystische Formen wirksam (185). Die Substanz besitzt eine hervorragende Wirkung gegenüber Borrelien (186), ist intrazellulär wirksam und besitzt eine gute Liquorgängigkeit und eine lange Gewebshalbwertszeit (vgl. Tabelle 15), so dass bei der chronischen LB und LNB möglicherweise auch eine Dosierung von 50 mg täglich ausreicht.

Tab. 15
Wirksame Antibiotika bei Lyme-Borreliose

Antibiotikum	intrazellulär wirksam	liquorgängig	wirksam auf zystische Formen	Plasma- halbwertszeit
Betalactame				
Ceftriaxon	-	(+)*	-	8 Std
Cefotaxim	-	(+)*	-	1 Std
Cefuroxim-Axetil	-	-	-	1 Std
(Benzyl-Penicillin)				
(G-Penicillin)	-	+	-	40 Min
(Benzyl-Penicillin)				
(Benzathin)	-	+	-	3 Tage
(Phenoxymethyl- Penicillin)	-	-	-	30 Min
Amoxicillin	-	-	-	1 Std
Imipenem	-	(+) (5%)	-	1 Std
Mezlocillin	-	(+)*	-	1 Std
Ertapenem	-	(+)*	-	5 Std
Meronem	-	(+)*	-	1 Std
Piperacillin	-	(+)*	-	45 min
Tetracycline				
Doxycyclin	+	(+) 14%	-	15 Std
Minocyclin	+	+ 40%	-	15 Std
Makrolide				
Clarithromycin	+	-(2-5%)	-	4 Std
Azithromycin	+	-	-	68 Std (Gewebshalb- wertszeit)
Telithromycin	+	-	-	2-3 Std
(Roxithromycin n. Gasser (3))	+	-	-	10 Std
Gyrase-Hemmer				
Gemifloxacin	+	+ (20%)	-	>12 Std
Metronidazol	+	+	+	7 Std
Hydroxychloroquin	+	+	+	30-60 Tage (Gewebshalb- wertszeit)
Tygecyclin**	+	+	+	42 Std

Angabe der Wirkdauer (Plasmahalbwertszeit), der Liquorgängigkeit, der intrazellulären Wirkung und der Wirkung auf zystische Formen. Liquorgängigkeit: Liquor / Serum-Konzentration in %.

***Die Betalactame haben eine geringe Liquorgängigkeit, erreichen jedoch im Rahmen ihrer großen therapeutischen Breite Liquorkonzentrationen, die deutlich über der minimalen inhibitorischen Konzentration (MIC) liegen (vgl. 164). – **Tygecyclin gehört zur Klasse der Glycylcyclin-Antibiotika, in vitro hoch wirksam gegen Borrelien, ist liquorgängig, wirkt intrazellulär und auf zystische Formen und besitzt eine lange Plasmahalbwertszeit, klinisch bei LB noch nicht getestet (185, 186).**

3.2.1 Monotherapie

Die Monotherapie, d.h. die Behandlung der LB mit nur einem Antibiotikum in verschiedenen Krankheitsstadien, ist in Tabelle 16 dargestellt.

Die Antibiotische Behandlung sollte grundsätzlich gewichtsadaptiert erfolgen, dies gilt insbesondere für Kinder und Untergewichtige.

Die Behandlung mit Cephalosporinen der 3. Generation ist nach einer zunächst kontinuierlichen Therapie (anschließend) auch in Form der gepulsten Therapie sinnvoll. Dabei werden die Medikamente an 3-4 Tagen der Woche eingesetzt (130).

Der Einsatz von Cephalosporinen der 3. Generation wird von einigen Ärzten der Deutschen Borreliose Gesellschaft kritisch gesehen, da eine Begünstigung des intrazellulären Aufenthaltes und einer Zystenbildung von *Borrelia burgdorferi* befürchtet wird (168, 169).

Kontrolle von kleinem Blutbild, GPT, Lipase und Kreatinin sind zunächst wöchentlich, im weiteren Verlauf alle 2-3 Wochen erforderlich. Bei Einsatz von Ceftriaxon muss zum Ausschluss einer Sludge-Bildung sonographische Kontrolle der Gallenblase alle 3 Wochen erfolgen. Bei Einsatz von Makroliden sind EKG-Kontrollen in zweiwöchigem Abstand durchzuführen.

Bei jeder antibiotischen Behandlung der Lyme-Borreliose, unabhängig vom Stadium, ist die Gefahr einer Herxheimer-Reaktion zu beachten. Dabei sollten Kortikoide notfallmäßig (nicht prophylaktisch) perenteral in Abhängigkeit von der Ausprägung der Reaktion appliziert werden.

Eine vorübergehende leichte bis mittelschwere Verschlechterung der Beschwerdesymptomatik kann in den ersten Wochen der antibiotischen Behandlung auftreten. Zur Abgrenzung von einer Medikamentenunverträglichkeit trägt eine kurze Behandlungspause von 2 bis 3 Tagen bei.

Bei antibiotischer Langzeitbehandlung sollte zum Schutz der Darmflora und zur Unterstützung des Immunsystems probiotisch behandelt werden (z.B. Mutaflor, Omniflora (vgl. 224)). Bei Auftreten von Durchfällen, die nicht leicht beherrschbar sind (z.B. durch Perenterol), ist die antibiotische Behandlung sofort zu unterbrechen und insbesondere zu überprüfen, ob eine Infektion mit *Clostridium difficile* vorliegt. Bei Auftreten von Mykosen im Magen-Darm-Trakt wird parallel zur Antibiose kontinuierlich antimykotisch behandelt und zwar etwa 1-2 Wochen über die antibiotische Behandlung hinaus. Bei oraler und genitaler Mykose kommen die üblichen antimykotischen Medikamente zum Einsatz.

Tab. 16
Antibiotische Monotherapie der Lyme-Borreliose

Stadium	Antibiotikum	Dosis	Dauer
Frühstadium (lokalisiert)	Doxycyclin	400 mg tägl.	Abhängig vom klinischen Verlauf, mind. 4 Wochen, bei fehlender Effizienz hinsichtlich EM höchstens 2 Wochen (dann wechseln)
	Azithromycin	500 mg tägl.	
	Amoxicillin	3000 mg tägl.	
	Cefuroxim	500 mg tägl.	
	Clarithromycin	500 mg tägl.	
Frühstadium (disseminiert)	Ceftriaxon	2 g	Abhängig vom klinischen Verlauf, bei Unwirksamkeit Antibiotikum wechseln frühestens nach 6 Wochen, spätestens nach 8 Wochen - Behandlungsdauer 3 Monate
	Cefotaxim	2-3 x 4 g	
	Mezlocillin	2 x 4 g	
	Imipenem	2 x 1 g	
	Ertapenem	1 g	
	Meropenem	2 x 1 g	
	Piperacillin	2 x 4 g	
	Penicillin-G	24 Mio tägl.	
	Minocyclin*	200 mg tägl.	
	Doxycyclin*	400 mg tägl.	
	Azithromycin	500 mg tägl.	
	Clarithromycin	2 x 500 mg tägl.	
	Telithromycin	800 mg	
	Gemifloxacin	320 mg	
Chronische Borreliose	wie bei disseminiertem Frühstadium		Metronidazol maximal 10 Tage, bei 400 mg Metronidazol tägl., 4 Wochen
	Benzyl-Penicillin-	1.2 Mega 2 x / Wo	
	Benzathin		
	Metronidazol	800 mg	
	Hydroxychloroquin	200 mg	
	Imipenem	2 x 1 g	4 Wochen oder länger
	Meropenem	2 x 1 g	
	Mezlocillin	2 x 4 g	
	Ertapenem	1 g	
	Piperacillin	2 x 4 g	
	Gemifloxacin	320 mg	6 Wochen oder länger Keine ausreichende Erfahrung
	Vancomycin	2 x 500 mg	
	Tygecyclin	100 mg	

3.2.2 Kombinationstherapie

Bei der Kombinationstherapie werden zwei, mitunter drei Antibiotika gleichzeitig eingesetzt, meist in der Form einer synchron kombinierten Langzeitantibiose (Tabelle 17).

Bei der Kombinationstherapie sollte grundsätzlich ein Cephalosporin der 3. Generation eingesetzt werden. Bei Unwirksamkeit der Cephalosporine kommen alternativ Imipenem, Meropenem, Mezlocillin oder Piperacillin zum Einsatz. Die Wirkung von Tetracyclinen und Makroliden wird durch die gleichzeitige Gabe von Hydroxychloroquin verstärkt, das ebenso wie Metronidazol auf zystische Formen der Borrelien wirkt. Metronidazol sollte möglichst intravenös und maximal für 10 Tage appliziert werden und zwar zu Ende der antibiotischen Behandlung. Alternativ kann Metronidazol auch während der synchron kombinierten Antibiose in einer Dosis von 400 mg über 4 Wochen eingesetzt werden. Die Kombinationstherapie sollte 2 oder 3 Antibiotika enthalten: Cephalosporine der 3. Generation mit Minocyclin (liquorgängig). Bei Unverträglichkeit von Minocyclin Einsatz von Doxycyclin, zusätzlich Kombination mit Makrolid (insbesondere bei Erkrankungen des Muskelskelettsystems). Bei Unverträglichkeit von Cephalosporinen der 3. Generation stellt Gemifloxacin eine Alternative dar (gute Liquorgängigkeit, intrazellulär wirksam). Jedoch ist Gemifloxacin in der BRD nicht zugelassen und wird daher von der Deutschen Borreliose Gesellschaft zur Zeit nicht empfohlen. Entsprechend neueren Befunden ist offensichtlich auch das Tygecyclin zur Behandlung der Lyme-Borreliose gut geeignet (vgl. Seite 36).

Tab. 17
Antibiotische Kombinationstherapie der Lyme-Borreliose

Antibiotika	Dosis	Dauer
Betalactame		
Ceftriaxon	2 g tägl.	generell 2 bis 3 Monate Metronidazol 10 Tage (bei Metronidazol 400 mg tägl., 4 Wochen). Imipenem, Meropenem, Mezlocillin, Ertapenem, Piperacillin 4 Wochen oder länger
Cefotaxim	2 x 4 g tägl.	
Imipenem	2 x 1 g	
Meropenem	2 x 1 g	
Mezlocillin	2 x 4 g	
Ertapenem	1 g	
Piperacillin	2 x 4 g	
Tetracycline		
Minocyclin	200 mg tägl.	
Doxycyclin	400 mg tägl.	
Makrolide		
Azithromycin	500 mg tägl.	
Clarithromycin	2 x 500 mg tägl.	
Telithromycin	800 mg tägl.	
Gyrase-Hemmer		
Gemifloxacin	320 mg tägl.	
Metronidazol	1,2 g tägl. (möglichst perenteral) oder 400 mg tägl., 4 Wochen	
Hydroxychloroquin	200 mg tägl.	
Tygecyclin	100 mg	4 Wochen oder länger (keine klinische Erfahrung)

Grundsätzlich sollte ein Cephalosporin der dritten Generation mit einem oder zwei oralen Antibiotika zum Einsatz kommen. Bei Unwirksamkeit der Cephalosporine kommen die übrigen in der Tabelle benannten Betalactame in Betracht. Bezüglich der Einzelheiten sei auf Kapitel 3.2 verwiesen.

4. Prävention

Da in Europa die Lyme-Borreliose ganz überwiegend durch *Ixodes ricinus* (Holzbock) übertragen wird, bezieht sich die im Folgenden dargestellte Prävention auf diesen Überträger. Allerdings richtet sich der persönliche Schutz auch gegen andere Zecken, insbesondere solche, die im außereuropäischen Raum vorkommen.

Die Prävention betrifft folgende Faktoren:

- Exposition gegenüber Zecken
- Schutzkleidung
- Repellentien
- Absuchen der Haut nach Exposition
- Entfernung angesaugter Zecken

Im Hinblick auf das Expositionsrisiko ist zu beachten, dass sich Zecken in Gräser und Gebüsch bis zu einer Höhe von 60cm über dem Boden aufhalten. Bei Berührung werden die Zecken abgestreift und gelangen über die Haut (unter der Kleidung) in alle Körperregionen. Feuchte und warme Hautbereiche werden von den Zecken bevorzugt, jedoch kann ein Zeckenstich grundsätzlich an jeder Körperstelle auftreten. Besondere Gefahr droht auch durch Kontakt mit Wildtieren und mit Haustieren, die zeitweise gegenüber Zecken exponiert sind (z.B. Hausgarten, freie Natur).

Aus dieser Konstellation ergeben sich folgende Hauptgefahrenquellen:

- Hausgarten
- Gras, niedriges Gebüsch und ähnliche Gewächse
- Aufenthalt in der freien Natur
- Haustiere
- (z.B. Pferde, Hunde, Katzen)
- Wildtiere

Die Schutzkleidung sollte das Eindringen von Zecken insbesondere über die Beine und Arme durch entsprechend dichte Abschlüsse verhindern. Dies geschieht zum Teil in einfachster Form indem die Enden der Hosenbeine in die Socken gesteckt werden oder durch dichte Randsäume.

Inzwischen wurden Schutzanzüge, insbesondere für Kinder, entwickelt; bei Militär-Uniformen hat sich die Imprägnierung mit Permethin bewährt.

Auch stehen verschiedene Repellentien zur Verfügung, die durch direkte Aufbringung auf die Haut vor Exposition das Risiko mindern, die Wirkung ist jedoch nicht vollständig und die Wirkdauer auf wenige Stunden begrenzt.

Nach Exposition, d.h. z.B. nach Aufenthalt in der freien Natur, wird Dusche empfohlen; nachfolgend sollte der Körper auf Zecken abgesucht werden.

Dabei ist problematisch, dass die Vorstufen der erwachsenen (adulten) Zecken, die sogenannten Nymphen, nur gut 1 mm groß sind und somit leicht übersehen werden.

Eine angesaugte Zecke muß so bald wie möglich entfernt werden, da mit zunehmender Ansaugdauer das Infektionsrisiko wächst. Zur Entfernung der Zecken kommen ausschließlich Pinzette oder Zange zum Einsatz, alle sonstigen Methoden der Zeckenentfernung sind ungeeignet. Nach Erfassen mit der Pinzette oder Zange wird die Zecke langsam und gleichmäßig aus der Haut herausgezogen und die Stichstelle desinfiziert. Sonstige Manipulationen im Bereich der Stichstelle sollten unterbleiben.

Literaturverzeichnis

1. Fingerle V und Wilske B, Abschlußbericht zur im Jahr 2004 durchgeführten Studie „Epidemiologische Aspekte zeckenübertragener Erkrankungen in Bayern: Lyme-Borreliose“ im Rahmen der „Gesundheitsinitiative: Bayern aktiv“. Bayerisches Staatsministerium für Umwelt, Gesundheit und Verbraucherschutz, München Dez. 2005
2. Dressler F et al, Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease, J Infect Dis, 167:392, 1993
3. Molloy PJ et al, Detection of multiple reactive protein species by immunoblotting after recombinant outer surface protein A Lyme disease vaccination, Clin Infect Dis, 31:42, 2000
4. Steere AC, Lyme-Disease, New Engl J Med, 321: 586-596, 1989
5. Satz N, Klinik der Lyme-Borreliose, Verlag Hans Huber, 2002
6. von Baehr V et al, Untersuchungen zur diagnostischen Wertigkeit des Lymphozytentransformationstestes bei Patienten mit Borreliose, J Lab Med, 31(3):149-158, 2007
7. Asch ES et al, Lyme Disease: Ann. Infectious and Postinfectious Syndrome, J Rheumatol, 21: 454-456, 1994
8. Meek JI et al, Underreporting of Lyme disease by Connecticut physicians, J Public Health Manag Pract, 2:61-5, 1996
9. Boltri JM et al, Patterns of Lyme disease diagnosis and treatment by family physicians in a southeastern state, J Community Health, 27:395-402, 2002
10. Evidence-based Guidelines for the Management of Lyme Disease, The International Lyme and Associated Diseases Society, Expert Rev. Anti infect. Ther. 2(1), 2004
11. Sigal LH, Treatment of Lyme Disease, UpToDate, 2006
12. Weber K und Wilske B, Mini erythema migrans - a sign of early Lyme borreliosis, Dermatology, 212(2):113-6, 2006
13. Linden Hu et al, Clinical manifestations of Lyme disease in adults, UpToDate, Mai 2009
14. Hassler D, Langzeitbeobachtungen zum Krankheitsbild der Lyme-Borreliose in einem Endemiegebiet, Habilitationsschrift Universität Erlangen, 1997
15. Halperin JJ et al, Lyme neuroborreliosis: central nervous system manifestations, Neurology, 39:753, 1989

16. Drouet A et al, Acute severe leukoencephalitis with posterious lesions due to *Borrelia burgdorferi* infection, Service de neurologie, HIA desgenettes Lyon (69)
17. Pfister HW et al, Lyme Borreliosis: basic science and clinical aspects, Lancet 343:1013-1016, 1994
18. Bertrand E et al, Central nervous system infection caused by *Borrelia burgdorferi*. Clinico-pathological correlation of three post-mortem cases, Department of Neuropathology, Institute of Psychiatry and Neurology, Warszawa
19. Pfister HW et al, Bannwarth's syndrome and the enlarged neurological spectrum of arthropod-borne borreliosis, Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg (A), 264(3):343-7, 1987
20. Halperin JJ, Lyme disease and the peripheral nervous system, Muscle Nerve, 28(2):133-43, 2003
21. Kristoferitsch W, Neuropathien bei Lyme-Borreliose, Springer Verlag Wien/New York, 1989
22. Ljostad U et al, Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial, Lancet Neurol, 7(8):690-5, 2008
23. Tokunaga H et al, A patient with neuroborreliosis presenting gadolinium-enhanced MRI lesions in bilateral facial nerves, Rinsho Shinkeigaku, 41(9):632-4, 2001
24. Lawrence C et al, Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis, Eur Neurol, 35(2):113-7, 1995
25. Rénard C et al, Acute hemiparesis revealing a neuroborreliosis in a child, Arch Pediatr, 15(1):41-4, 2008
26. Klingebiel R et al, Large cerebral vessel occlusive disease in Lyme neuroborreliosis, Neuropediatrics, 33(1):37-40, 2002
27. Shadick NA et al, The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study, Ann Intern Med, 121(8):560-7, 1994
28. Kaplan R et al, Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help?, Neurology, 60:1916-1922, 2003
29. McAuliffe P et al, Memory and Executive Functions in Adolescents with Posttreatment Lyme Disease, Applied Neuropsychology, 15(3):208-19, 2008
30. Bloom BJ et al, Neurocognitive abnormalities in children after classic manifestations of Lyme disease, Pediatr Infect Dis J, 17(3):189-96, 1998

31. Krupp LB et al, Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD), *Neurology*, 60:1923-1930, 2003
32. Fallon BA et al, A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy, *Neurology*, 2007
33. Klemmner MS et al, Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease, *N Engl J Med*, Vol. 345, No. 2, 2001
34. Kindstrand E et al, Polyneuropathy in late Lyme borreliosis – a clinical, neurophysiological and morphological description, *Acta Neurol Scand*, 101(1):47-52, 2000
35. Kristoferitsch W, Lanschützer H, Oligoclonal immunoglobulin M in the cerebrospinal fluid of patients with Garin-Bujadoux-Bannwarth meningopolyneuritis, *Wien Klin Wochenschr*, 98(12):386-8, 1986
36. Luft BJ et al, Invasion of the central nervous system by *Borrelia burgdorferi* in acute disseminated infection, *J Amer Med Assoc* 267, 1364-1367, 1992
37. Steere AC et al, Evaluation of the intrathecal antibody response to *Borrelia burgdorferi* as a diagnostic test for Lyme neuroborreliosis, *J Inf Dis* 161, 1203-1209, 1990
38. Miklosy J et al, Persisting atypical and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* and local inflammation in Lyme neuroborreliosis, *Journal of Neuroinflammation*, 5:40doi:10.1186/1742-2094-5-40, 2008
39. Nicolson GL, Chronic Bacterial and Viral Infections in Neurodegenerative and Neurobehavioral Diseases, *Lab Med*, 39(5):291-299, 2008
40. Almeida OP und Lautenschlager NT, Dementia associated with infectious diseases, *Int Psychogeriatr*, 17 Suppl 1:565-77, 2005
41. Cassarino DS et al, Lyme-associated parkinsonism: a neuropathologic case study and review of the literature, *Arch Pathol Lab Med*, 127(9):1204-6, 2003
42. MacDonald AB, Alzheimer's disease Braak Stage progressions: reexamined and redefined as *Borrelia* infection transmission through neural circuits, *Med Hypotheses*, 68(5):1059-64, 2007
43. Steere AC et al, Treatment of the Early Manifestations of Lyme Disease, *Annals of Internal Medicine*, 99:22-26, 1983
44. Coyle PD et al, Detection of *Borrelia burgdorferi*-specific antigen in antibody-negative cerebrospinal fluid in neurologic Lyme disease, *Neurology*, 45(11):2010-5, 1995

45. Rupprecht TA et al, *Borrelia garinii* induces CXCL13 production in human monocytes through Toll-like receptor 2, PubMed, Infect Immun, 75(9):4351-6, 2007
46. Kalish RA et al, Persistence of Immunoglobulin M or Immunoglobulin G Antibody Responses to *Borrelia burgdorferi* 10-20 Years after Active Lyme Disease, Clinical Infectious Diseases, 33:780-5, 2001
47. Klempner M et al, Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease, N Engl J Med, 345: 85-92, 2001
48. Dejmkova H et al, Seronegative Lyme arthritis caused by *Borrelia garinii*, Clinical Rheumatology, 21(4): 330-4, 2002
49. Tylewska-Wierzbanska S, Chmielewski T, Limitation of serologic testing for Lyme borreliosis: evaluation of ELISA and western blot in comparison with PCR and culture methods, Wien Klin Wochenschr, 114(13-14): 501-5, 2002
50. Breier F et al, Isolation and polymerase chain reaction typing of *Borrelia afzelii* from a skin lesion in a seronegative patient with generalized ulcerating bullous lichen sclerosus et atrophicus, Br J Dermatol, 144(2): 387-392, 2001
51. Wang P, Hilton E, Contribution of HLA alleles in the regulation of antibody production in Lyme disease, Front Biosci, 6:B10-B16, 2001
52. Grignolo MC et al, Reliability of a polymerase chain reaction (PCR) technique in the diagnosis of Lyme borreliosis, Minerva Med, 92(1): 29-33, 2001
53. Honegr K et al, Persistence of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in patients with Lyme borreliosis, Epidemiol Mikrobiol Immunol, 50(1): 10-6, 2001
54. Eldoen G et al, Lyme neuroborreliosis in More and Romsdal, Tidsskrift for Den Norske Laegeforening, 121(17): 2008-11, 2001
55. Wilke M et al, Primarily chronic and cerebrovascular course of Lyme neuroborreliosis: case reports and literature review, Arch Dis Child, 83(1): 67-71, 2000
56. Bertrand E et al, Central nervous system infection caused by *Borrelia burgdorferi*. Clinico-pathological correlation of three post-mortem cases, Folia Neuropathol, 37(1): 43-51, 1999
57. Oksi J et al, *Borrelia burgdorferi* detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis, Annals of Medicine, 31(3): 225-32, 1999
58. Aberer E et al, Heterogeneity of *Borrelia burgdorferi* in the skin, American Journal of Dermatopathology, 18(6): 571-9, 1996

59. Luft BJ et al, Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial, *Annals of Internal Medicine*, 124(9): 785-91, 1996
60. Mursic VP et al, Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast L-form variants, *Infection*, 24(3): 218-26, 1996
61. Coyle PK et al, Detection of *Borrelia burgdorferi*-specific antigen in antibody negative cerebrospinal fluid in neurologic Lyme disease, *Neurology*, 45: 2010-2014, 1995
62. Häupl T et al, Persistence of *Borrelia burgdorferi* in ligamentous tissue from a patient with chronic Lyme borreliosis, *Arthritis & Rheumatism*, 36(11): 1621-6, 1993
63. Nadelman RB et al, Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the blood of seven patients with Lyme disease, *American Journal of Medicine*, 88: 21-6, 1990
64. Lomholt H et al, Long-term serological follow-up of patients treated for chronic cutaneous borreliosis or culture-positive erythema migrans, *Acta Derm Venereol*, 80(5):362-6, 2000
65. Kalish RA et al, Persistence of Immunoglobulin M or Immunoglobulin G Antibody Responses to *Borrelia burgdorferi* 10-20 Years after Active Lyme Disease, *Clinical Infectious Diseases*, 33: 780-5, 2001
66. Engstrom SM et al, Immunoblot Interpretation Criteria for Serodiagnosis of Early Lyme Disease, *Journal of Clinical Microbiology*, 419-427, 1995
67. von Baehr V, Die Labordiagnostik der Borrelieninfektion, umwelt-medizin-gesellschaft, 2/2009
68. Dwyer JM et al, Behavior of human immunoregulatory cells in culture. I. Variables requiring consideration for clinical studies. *Clin Exp Immunol*, 38:499-513, 1979
69. Johnson C, Dwyer JM, Quantitation of spontaneous suppressor cell activity in human cord blood lymphocytes and their behavior in culture (abstract). *Fed Proc*; 40:1075, 1981
70. Sigal LH et al, Cellular immune findings in Lyme disease, *Yale J Biol Med*, 57:595-8, 1984
71. Dattwyler RJ et al, Cellular immune response in Lyme disease: the response to mitogens, I live *Borrelia burgdorferi*, NK cell function and lymphocyte subsets. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg*; 263(1-2):151-9, 1986
72. Sigal LH et al, Proliferative responses of mononuclear cells in Lyme disease. Reactivity to *Borrelia burgdorferi* antigens is greater in joint fluid than in blood. *Arthritis Rheum*; 29:761-9, 1986

73. Dattwyler RJ et al, Seronegative Lyme disease. Dissociation of specific T- and B-lymphocyte responses to *Borrelia burgdorferi*. *N Engl J Med*; 319:1441-6, 1988
74. Dressler F et al, The T-cell proliferative assay in the diagnosis of Lyme disease. *Ann Intern Med*; 115:533-9, 1991
75. Krause et al, T cellproliferation induced by *Borrelia burgdorferi* in patients with Lyme borreliosis. Autologous serum required for optimum stimulation. *Arthritis Rheum*; 34:393-402, 1991
76. Schempp et al, Comparison of *Borrelia burgdorferi* ultrasonicate and whole *B. burgdorferi* cells as a stimulus for T-cell proliferation and GM-CSF secretion in vitro. *Zentralbl Bakteri*; 279:417-25, 1993
77. Buechner SA et al, Lymphoproliferative responses to *Borrelia burgdorferi* in patients with erythema migrans, acrodermatitis chronica atrophicans, lymphadenosis benigna cutis, and morphea. *Arch Dermatol*; 131:673-7, 1995
78. Breier F et al, Lymphoproliferative responses to *Borrelia burgdorferi* in circumscribed scleroderma. *Brit J Dermatol*, 134:285-91, 1996
79. Huppertz et al, Lymphoproliferative responses to *Borrelia burgdorferi* in the diagnosis of Lyme arthritis in children and adolescents. *Eur J Pediatr*; 155:297-302, 1996
80. Rutkowski S et al, Lymphocyte proliferation assay in response to *Borrelia burgdorferi* in patients with Lyme arthritis: analysis of lymphocyte subsets. *Rheumatol Int*; 17:151-8, 1997
81. Pohl-Koppe A et al, Charakterization of the cellular and humoral immune response to outer surface protein C and outer surface protein 17 in children with early disseminated Lyme borreliosis. *Med Microbiol Immunol*; 189:193-200, 2001
82. Vaz A et al, Cellular and humoral immune responses to *Borrelia burgdorferi* antigens in patients with culture-positive early Lyme disease. *Infect Immun*, 69:7437-44, 2001
83. Valentine-Thon E et al, A novel lymphocyte transformation test (LTT-MELISA®) for Lyme borreliosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*; 57:27-34, 2007
84. von Baehr V et al, Untersuchungen zur diagnostischen Wertigkeit des Lymphozytentransformationstestes bei Patienten mit Borreliose. *J Lab Med*; 31(3):149-158, 2007
85. Stricker RB and Winger EE, Decreased CD57 lymphocyte subset in patients with chronic Lyme disease, *Immunol Lett.*, 76(1):43-48, 2001

86. Zbinden R et al, Demonstration of intrathecal antibody formation against *Borrelia burgdorferi* in Lyme neuroborreliosis, PubMed, Schweiz Med Wochenschr., 123(48):2293-8, 1993
87. Kaiser R, Lücking CH, Intrathecal synthesis of specific antibodies in neuroborreliosis. Comparison of different ELISA techniques and calculation methods, PubMed, J Neurol Schi, 118(1):64-72, 1993
88. Hammers-Berggren S et al, *Borrelia burgdorferi*-specific intrathecal antibody production in neuroborreliosis: a follow-up study, PubMed, Neurology, 43(1):169-75, 1993
89. Hansen K, Lebech AM, The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production, PubMed, Brain, 115(Pt 2):399-423, 1992
90. Blanc F et al, Relevance of the antibody index to diagnose Lyme neuroborreliosis among seropositive patients, PubMed, Neurology, 69(10):953-8, 2007
91. Bednarova J et al, Relevance of immunological variables in neuroborreliosis and multiple sclerosis, PubMed, Acta Neurol Scand, 112(2):97-102, 2005
92. Kaiser R, False-negative serology in patients with neuroborreliosis and the value of employing of different strains in serological assays, PubMed, J Med Microbiol, 49(10):911-5, 2000
93. Oschmann P et al, Relationship between the *Borrelia burgdorferi* specific immune response and different stages and syndromes in neuroborreliosis, PubMed, Infection, 25(5):292-7, 1997
94. Kaiser R, Rauer S, Analysis of the Intrathecal Immune Response in Neuroborreliosis to a Sonicate Antigen and Three Recombinant Antigens of *Borrelia burgdorferi* Sensu Stricto, Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 17:159-166, 1998
95. Treib J et al, Clinical value of specific intrathecal production of antibodies, PubMed, Acta Virol., 41(1):27-30, 1997
96. Wilske B et al, Diagnosis of Lyme neuroborreliosis. Detection of intrathecal antibody formation, PubMed, Fortschr Med., 109(22):441-6, 1991
97. Hansen K, Lebech AM, Lyme neuroborreliosis: a new sensitive diagnostic assay for intrathecal synthesis of *Borrelia burgdorferi*-specific immunoglobulin G, A, and M., PubMed, Ann Neurol., 30(2):197-205, 1991
98. Kaiser R et al, Intrathecal antibody synthesis in Lyme neuroborreliosis: use of recombinant p41 and a 14-kDa flagellin fragment in ELISA, PubMed, J Med Microbiol., 39(4):290-7, 1993

99. Tumani H et al, Relevance of cerebrospinal fluid variables for early diagnosis of neuroborreliosis, PubMed, Neurology, 45(9):1663-70, 1995
100. Woessner R et al, Value of antibody titers for diagnosis of neuroborreliosis, PubMed, Nervenarzt, 69(8):694-7, 1998
101. Hansen K et al, Oligoclonal *Borrelia burgdorferi*-specific IgG antibodies in cerebrospinal fluid in Lyme neuroborreliosis, PubMed, J Infect Dis., 161(6):1194-202, 1990
102. Halperin JJ et al, Lyme neuroborreliosis: central nervous system manifestations, PubMed, Neurology, 39(6):753-9, 1989
103. Tumani H et al, Relevance of cerebrospinal fluid variables for early diagnosis of neuroborreliosis, Neurology, 45(9):1663-70, 1995
104. Wilske B et al, Intrathecal production of specific antibodies against *Borrelia burgdorferi* in patients with lymphocytic meningoradiculitis (Bannwarth's syndrome), J Infect Dis., 153(2):304-14, 1986
105. Halperin JJ et al, Central nervous system abnormalities in Lyme neuroborreliosis, Neurology, 41(10):1571-82, 1991
106. Eldoen G et al, Lyme neuroborreliosis in More and Romsdal, Tidsskrift for Den Norske Laegeforening, 121(17):2008-11, 2001
107. Wilske M et al, Primarily chronic and cerebrovascular course of Lyme neuroborreliosis: case reports and literature review, Arch Dis Child, 83(1):67-71, 2000
108. Bertrand E et al, Central nervous system infection caused by *Borrelia burgdorferi*. Clinico-pathological correlation of three post-mortem cases, Folia Neuropathol., 37(1):43-51, 1999
109. Keller TL et al, PCR detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in cerebrospinal fluid of Lyme neuroborreliosis patients, Neurology, 42(1):32-42, 1992
110. Lawrence C et al, Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis, Eur Neurol, 35(2):113-7, 1995
111. Victor M und Ropper AH, Principles of Neurology, McGraw-Hill, 2001
112. Oksi J et al, Inflammatory brain changes in Lyme borreliosis. A report on three patients and review of literature, Brain, 119(Pt6):2143-54, 1996
113. Bertrand E et al, Central nervous system infection caused by *Borrelia burgdorferi*. Clinico-pathological correlation of three post-mortem cases, Folia Neuropathol, 37(1):43-51, 1999
114. Pincemaille O et al, Meningo-encephalomyelitis in Lyme disease, Arch Fr Pediatr, 46(8):589-90, 1989

115. Kobayashi K et al, *Borrelia burgdorferi*-seropositive chronic encephalomyelopathy: Lyme neuroborreliosis? An autopsied report, *Dement Geriatr Cogn Disord*, 8(6):384-90, 1997
116. Logigian EL et al, Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone, *J Infect Dis*, 180:377-383, 1999
117. Linden Hu et al, Clinical manifestations of Lyme disease in adults, UpToDate, Mai 2009
118. IDSA practice guidelines for the treatment of Lyme disease, UpToDate 2006
119. Steere AC, Seronegative Lyme disease, *JAMA*, 270(11):1369, 1993
120. Weber K et al, A randomized Trial of Ceftriaxone versus Oral Penicillin for the Treatment of Early European Lyme Borreliosis, *Infection*, 18:91-96, 1990
121. Strie F et al, Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: a clinical and microbiological findings, *Infection*, 21(2):83-8, 1993
122. Preac-Mursic V et al, Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibioticly treated patients with Lyme borreliosis, *Infection*, 17(6): 355-9, 1989
123. Gasser, R et al, Cases of Lyme borreliosis resistant to conventional treatment: improved symptoms with cephalosporin plus specific beta-lactamase inhibition, *Microb Drug Resist*, 1:341-4, 1995
124. Dattwyler RJ et al, Treatment of late Lyme-Borreliosis – Randomised comparison of Ceftriaxone and Penicillin, *Lancet*, 1191-1194, 1988
125. Hunfeld K-P et al, In vitro susceptibility testing of *Borrelia burgdorferi* sensu lato isolates cultured from patients with erythema migrans before and after antimicrobial chemotherapy, *Antimicrob Agents Chemother*, 49(4): 1294-301, 2005
126. Dattwyler RJ et al, Ceftriaxone as effective therapy in refractory Lyme disease, *J Infect Dis*, 155:1322-5, 1987
127. Manning PG, Fulminant refractory Lyme disease, *Iowa Med*, 79:277-80, 1989
128. Phillips SE et al, Proposal for the reliable culture of *Borrelia burgdorferi* from patients with chronic Lyme disease, even from those previously aggressively treated, *Infection*, 26:364-7, 1995
129. Hassler D et al, Cefotaxime versus penicillin in the late stage of Lyme disease – prospective, randomized therapeutic study, *Infection*, 18(1): 16, 1990
130. Hassler D et al, Pulsed high dose cefotaxime therapy in refractory Lyme borreliosis, *Lancet* 338, 193 (Letter), 1991

131. Hassler D, Cefotaxim in der Behandlung der chronischen Lyme-Borreliose, Fortschr Antimicrob Antineopl Chemother, 11:109-118, 1992
132. Hassler D, Maiwald M, Zweimalige Re-Infektion mit *Borrelia burgdorferi* bei einem immunkompetenten Patienten, Dtsch Med Wochenschr, 119: 338-42, 1994
133. Liu NY et al, Randomized trial of doxycycline vs. amoxicillin/probenecid for the treatment of Lyme arthritis: treatment of non responders with iv penicillin or ceftriaxone, Arthritis Rheum., 32: 46, 1989
134. Steere AC et al, Treatment of Lyme Arthritis, Arthritis & Rheumatism, 37: 878-888, 1994
135. Halperin JJ, Abnormalities of the nervous System in Lyme Disease: Response to antimicrobial Therapy, Rev. of Inf. Dis., Vol II, Sppl. 6, 1499-1504, 1989
136. Kaplan R et al, Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help?, Neurology, 60:1916-1922, 2003
137. Krupp I et al, Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial, Neurology, 60:1923-1930, 2003
138. Klempner M et al, Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease, N Engl J Med, 345:85-92, 2001
139. Logigian EL et al, Successful Treatment of Lyme Encephalopathy with iv. Ceftriaxone, J Infect Dis, 180:377-383, 1999
140. Brorson O und Brorson SH, An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to hydroxychloroquine, Int Microbiol, 5(1):25-31, 2002
141. Asch ES et al, Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome, Rheumatol, 21:454-456, 1994
142. Sigal LH, Treatment of Lyme Disease, UpToDate, 2006
143. Ziska MH et al, Physician Preferences in the Diagnosis and Treatment of Lyme Disease in the United States, Infection 24 No. 2, MMV Medizin Verlag GmbH München, 1996
144. Steere AC et al, Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities, Arthritis Rheum, 20:7-17, 1977
145. Manning, PG, Fulminant refractory Lyme disease, Iowa Med, 79:277-80, 1989
146. Limbach, FX et al, Treatment resistant Lyme arthritis caused by *Borrelia garinii*, Ann Rheum Dis, 60:284-6, 2001

147. Fallon BA et al, A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy, *Neurology*, 10(Epub ahead of print), 2007
148. Duray PH, Steere AC, Clinical pathologic correlations of Lyme disease by stage. In: *Lyme disease and related disorders*, Ann NY Acad Sci, 539: 65-79, 1988
149. Oksi J et al, Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 17(10):715-9, 1988
150. Kleemann W et al, Prolonged antibiotic therapy in PCR confirmed persistent Lyme disease (in Vorbereitung)
151. Massengo SA et al, Severe neuroborreliosis: The benefit of prolonged high-dose combination of antimicrobial agents with steroids- - an illustrative case, Department of Neurology, Centre Hospitalier de Mont de Marsan, 40000 Mont de Marsan, France
152. Pfister HW et al, Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis, *J Infect Dis*, 163(2):311-8, 1991
153. Gasser R und Dusleag J, Oral treatment of late lyme borreliosis with roxythromycine plus co-trimoxazole, *Lancet*, 1189-90, 1990
154. Hassler D, Langzeitbeobachtungen zum Krankheitsbild der Lyme-Borreliose in einem Endemiegebiet, Habilitationsschrift Universität Erlangen, 1997
155. Preac-Mursic V et al, Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroblast-L-form variants, *Infection* 24:218-226, 1996
156. Strle F et al, Azithromycin versus doxycycline for the treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings, *Infection* 21(2):83-88, 1993
157. Preac-Mursic V et al, In vitro and in vivo susceptibility of *Borrelia burgdorferi*, *Eur J Clin Microbios*, 6(4):424-6, 1987
158. Koning J de, Histopathologic Aspects of Lyme Borreliosis, Groningen, 145 S., Selbstverlag, 1995
159. Kraiczy P et al, Mechanism of complement resistance of pathogenic *Borrelia burgdorferi* isolates, *Intern Immunopharmacol*, 1: 393-401, 2001
160. Kraiczy P et al, Immune evasion of *Borrelia burgdorferi*; Insufficient killing of the pathogen by complement and antibody, *Int J Med Microbiol*, 291: 141-146 (Suppl.33), 2002
161. Kraiczy P et al, Complement regulator-acquiring surface proteins of *Borrelia burgdorferi*: A new protein family involved in complement resistance, *Wien Klin Wochenschr*, 114: 568-573, 2002

162. Kersten A et al, Effects of penicillin, ceftriaxone, and doxycycline on morphology of *Borrelia burgdorferi*, *Antimicrob Agents Chemother*, 39(5):1127-33, 1995
163. Johnson RC, Isolation techniques for spirochetes and their sensitivity to antibiotics in vitro and in vivo, *Rev Infect Dis*, 11 Suppl 6:1505-10, 1989
164. Hunfeld K-P, Contributions to Seroepidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Susceptibility of *Borrelia*, *Ehrlichia*, and *Babesia* as Indigenous Tick-conducted Pathogens, Shaker Verlag Aachen, Band 2, 2004
165. Kraiczy P, Natürliche Komplementresistenz und humorale Immunabwehr bei *Borrelia burgdorferi*, dem Erreger der Lyme-Borreliose, Shaker Verlag Aachen, Band 1, 2004
166. Brorson O und Brorson SH, An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to metronidazole, *APMIS*, 107(6):566-76, 1999
167. Mursic VP et al, Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast L-form variants, *Infection*, 24(3): 218-26, 1996
168. Mattmann LH, Cell Wall Deficient Forms: Stealth pathogens, CRC Press Inc. 3rd ed., 2000
169. Preac-Mursic V et al, Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast-L-form variants, *Infections* 24, 218-226, 1996
170. Mygland A et al, Chronic polyneuropathy and Lyme disease, *Eur J Neurol.*, Nov.; 13(11):1213-5, 2006
171. Robert Koch Institut, Lyme-Borreliose: Zur Situation in den östlichen Bundesländern, *Epidemiologisches Bulletin*, 38/2007
172. Halperin JJ, Neuroborreliosis, *The American Journal of Medicine*, 98(4A), 52S, 1995
173. Culp RW et al, Lyme Arthritis in Children, *The Journal of Bone and Joint Surgery, Incorporated*, 1987
174. Horst H, Zeckenborreliose Lyme-Krankheit bei Mensch und Tier, Spitta Verlag, 4. Auflage
175. Satz N, Klinik der Lyme-Borreliose, Verlag Hans Huber, 2. Auflage, 2002
176. Munkelt, Epidemiologische Studie zur Symptomatik, Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose in Deutschland, Diss. Charité, 2006
177. Mikkilä H et al, The etiology of uveitis: the role of infections with special reference to Lyme borreliosis, *Acta Ophthalmol Scand*, 75(6):716-9, 1997

178. Leys AM et al, Retinal vasculitis in Lyme borreliosis, Bull Soc Belge Ophthalmol., 259:205-14, 1995
179. Winward KE et al, Ocular Lyme borreliosis, Am J Ophthalmol., 108(6):651-7, 1989
180. Leys AM et al, Retinal vasculitis in Lyme borreliosis, Bull Soc Belge Ophthalmol., 259:205-14, 1995
181. Gérard P et al, Meningopapillitis disclosing Lyme disease, Rev Neurol (Paris), 152(6-7):476-8, 1996
182. Kauffmann DJ, Wormser GP, Ocular Lyme disease: case report and review of the literature, Br J Ophthalmol., 74(6):325-7, 1990
183. Sicklinger M et al, In vitro susceptibility testing of four antibiotics against *B. burgdorferi*: a comparison of results for the three genospecies *B. afzelii*, *B. garinii* and *B.b. s.s.*, Journal of clinical microbiology, 1791-1793, 2003
184. Hohl AF et al, International multi-center investigation of LB20304, a new fluoronaphthyridone, Clin Microbiol Infect, 4:280-3, 1998
185. Brorson et al, Destruction of spirochete *Borrelia burgdorferi* round-body propagules (RBs) by the antibiotic Tigecycline. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America Published online before Print October 20, 2009, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0908236106>
186. Yang X et al, In vitro activity of tigecycline against multiple strains of *Borrelia burgdorferi*, J Antimicrob Chemother, 63(4):709-12, 2009
187. Fallon BA et al, Inflammation and central nervous system Lyme disease, Neurobiol Dis, doi:10.1016/j.nbd.2009.11.016
188. Eskow E et al, Concurrent infection of the central nervous system by *Borrelia burgdorferi* and *Bartonella henselae*: evidence for a novel tick-borne disease complex, Arch Neurol., 58(9):1357-63, 2001
189. Grab DJ et al, *Anaplasma phagocytophilum*-*Borrelia burgdorferi* coinfection enhances chemokine, cytokine, and matrix metalloprotease expression by human brain microvascular endothelial cells, Clin Vaccine Immunol., 14(11):1420-4, 2007
190. Mitchell, PD. et al, Immunoserologic evidence of coinfection with *Borrelia burgdorferi*, *Babesia microti*, and human granulocytic Ehrlichia species in residents of Wisconsin and Minnesota, J Clin Microbiol., 34(3):724-7, 1996
191. Oleson, CV. et al, Transverse myelitis secondary to coexistent Lyme disease and babesiosis, J Spinal Cord Med., 26(2):168-71, 2003
192. Owen, DC., Is Lyme disease always poly microbial?—The jigsaw hypothesis, Med Hypotheses., 67(4):860-4, 2006

193. Swanson SJ. et al, Coinfections acquired from ixodes ticks, Clin Microbiol Rev., 19(4):708-27, 2006
194. Thomas, V. et al, Coinfection with *Borrelia burgdorferi* and the agent of human granulocytic ehrlichiosis alters murine immune responses, pathogen burden, and severity of Lyme arthritis, Infect Immun., 69(5):3359-71, 2001
195. Zeidner, NS. et al, Coinfection with *Borrelia burgdorferi* and the agent of human granulocytic ehrlichiosis suppresses IL-2 and IFN gamma production and promotes an IL-4 response in C3H/HeJ mice, Parasite Immunol., 22(11):581-8, 2000
196. Wormser GP et al, Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. The Infectious Diseases Society of America, Clin Infect Dis, 31(Suppl. 1):1-14, 2000
197. Kristoferitsch W et al, Doppelinfektion mit Frühsommermeningoencephalitis (FSME-) Virus und *B. burgdorferi*, Deutsch. Med. Wschr. 111:861-864, 1986
198. Hunfeld K.-P. et al, Granulocytic Ehrlichia, Babesia, and spotted fever Rickettsia, Not yet widely known tick-borne pathogens of considerable concern for humans at risk in Europe, Biotest Bulletin 6:321-344, 2002
199. Cadavid, D., O'Neill, T., et al., Localization of *Borrelia burgdorferi* in the nervous system and other organs in a nonhuman primate model of Lyme disease. Lab. Invest. 80 (7), 1043–1054, 2000
200. Dattwyler, R.J., Halperin, J.J., et al., Treatment of late Lyme borreliosis-randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. Lancet 1 (8596), 1191–1194, 1988
201. Krause, P.J., Telford 3rd, S.R., et al., Concurrent Lyme disease and babesiosis. Evidence for increased severity and duration of illness. JAMA 275 (21), 1657–1660, 1996
202. Straubinger, R.K., Straubinger, A.F., et al., Status of *Borrelia burgdorferi* infection after antibiotic treatment and the effects of corticosteroids: an experimental study. J. Infect. Dis. 181 (3), 1069–1081, 2000
203. Stricker RB, Counterpoint: long-term antibiotic therapy improves persistent symptoms associated with lyme disease, Clin Infect Dis., 45(2):149-57, 2007
204. YU DT, Reactive arthritis (formerly Reiter syndrome) UpToDate 2009
205. Neubert U und Horst H, Hautmanifestationen, Zeckenborreliose Lyme-Krankheit bei Mensch und Tier, Spitta Verlag, 2003
206. Berger BW, Dermatologic Manifestation of Lyme Disease, Reviews of Infectious Diseases, Vol. II, Suppl. 6, 1989

207. Aberer E und Klade H, Cutaneous manifestations of Lyme borreliosis, *Infection*, 19(4):284-6, 1991
208. Asbrink E, Cutaneous manifestations of Lyme borreliosis. Clinical definitions and differential diagnoses, *Scand J Infect Dis Suppl.*, 77:44-50, 1991
209. Prinz JC et al, Borrelia-associated early-onset morphea": A particular type of scleroderma in childhood and adolescence with high titer antinuclear antibodies? Results of a cohort analysis and presentation of three cases, *J Am Acad Dermatol.*, 2008
210. Asbrink E und Olsson I, Clinical Manifestations of Erythema chronicum migrans Afzelius in 161 Patients, A Comparison with Lyme Disease, *Acta Derm Venereol (Stockh)*, 65:43-52, 1985
211. Colli C et al, Borrelia burgdorferi-associated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases, *J Cutan Pathol.*, 31:232-240, 2004
212. Trevisan G et al, Roseolar lesions in Lyme disease: Isolation of the causative agent, *Int J Dermatol*, 31(7):507-8, 1992
213. Trevisan G et al, Dermatological Manifestations of Lyme Borreliosis, *acta dermatovenerologica*, A.P.A. Vol. 5, 96 No 3-4, 1996
214. Oksi J et al, Early dissemination of Borrelia burgdorferi without generalized symptoms in patients with erythema migrans, *APMIS*, 109(9):581-8, 2001
215. Buechner SA et al, Lymphoproliferative responses to Borrelia burgdorferi in patients with erythema migrans, acrodermatitis chronic atrophicans, lymphadenosis benigna cutis, and morphea, *Arch Dermatol*, 131(6):673-7, 1995
216. Aberer E, Klade H, Cutaneous manifestations of Lyme borreliosis, *Infection.*, 19(4):284-6, 1991
217. Malane MS et al, Diagnosis of Lyme disease based on dermatologic manifestations, *Ann Intern Med.*, 114(6):490-8, 1991
218. Ozkan S et al, Evidence for Borrelia burgdorferi in morphea and lichen sclerosus, *Int J Dermatol.*, 39(4):278-83, 2000
219. Wu YS et al, Atypical cutaneous lesions of Lyme disease, *Clin Exp Dermatol.*, 18(5):434-6, 1993
220. Goldberg NS et al, Vesicular erythema migrans, *Arch Dermatol.*, 128(11):1495-8, 1992
221. Hassler D et al, Nodular panniculitis: a manifestation of Lyme borreliosis?, *Hautarzt*, 43(3):134-8, 1992

- 222.** Dietrich F et al, Prevalence of *Bartonella henselae* and *Borrelia burgdorferi* sensu lato DNA in *Ixodes ricinus* ticks in Europe, *Appl Environ Microbiol.*, 2010 Jan 8. (Epub ahead of print)
- 223.** Spach DH et al, Microbiology, epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of cat scratch disease, *UpToDate* 2008
- 224.** Schulze J, Sonnenborn U, Pilze im Darm – von kommensalen Untermietern zu Infektionserregern, *Dtsch Ärztebl Int*, 106(51-52):837-42, 2009

Anhang

Allgemeinsymptome

Fatigue
(Erschöpfung, Krankheitsgefühl)
Grippeähnliches Krankheitsbild
Generalisierte Schmerzen
Schüttelfrost
Fieber, Frösteln, Schweißausbrüche
Lymphknotenschwellung
Alkoholunverträglichkeit
Gewichtsabnahme
Gewichtszunahme

Kopf / Gesicht / Nacken

Kopfschmerzen
(Analgetika oft unwirksam)
Nackenschmerzen
(Steifigkeit, Druck im Nacken)
Facialisparese (Gesichtsnervlähmung)
Gesichtsschmerzen
Schmerzen in Mund und Rachen
Kieferschmerzen
Schmerzen des Kiefergelenkes
Heiserkeit
Taubheit und Kribbeln (im Gesichtsbereich)
Schwellungen im Gesicht
Schluckstörungen
Muskelzuckungen im Gesichtsbereich

Ohr

Hörstörungen
Lärmempfindlichkeit
Schwindelzustände
(Meniere-Krankheit)
Ohrenschmerzen
Tinnitus
(Ohrgeräusche)

Auge

Entzündung der Sehnerven
(Opticus-Neuritis)
Erblindung
Ausfälle im Gesichtsfeld
Herabgesetzte Sehleistung
Entzündung der vorderen Augenabschnitte
(Choroiditis)
Bindehautentzündung
Herabhängendes Augenlid
(Lidheberschwäche)
Doppelbilder
„Fremdkörperstrukturen im Gesichtsfeld“
Fremdkörpergefühl
(Hornhautentzündung)
(tonische Pupille, Areflexie)
(Hornersyndrom)
Nystagmus („Augenzittern“)
Störung der Augenbewegung
Augenschmerzen
Lichtempfindlichkeit
(retinale Vaskulitis)
(Skleritis posterior)
Anschwellung in der Augenumgebung
(Uveitis, Vitritis, retinale Vaskulitis, Neuroretinitis)
Augenmuskelerkrankungen
(occuläre Myositis)

Magen-Darm-Trakt

Bauchschmerzen
(Bauchmuskelschwäche)
Appetitverlust
Obstipation
Durchfälle

Niere / Harnblase

Harnwegsinfekt
Blasenentleerungs-Störungen
Dysurische Beschwerden
Pollakisurie
Nykturie
Inkontinenz
Beeinträchtigte Nierenleistung
Nierenentzündung
(Nephritis)

Atmungsorgane / Herz-Kreislauf-System

Brustkorbschmerz
Husten
Rachenschmerzen
Nasennebenhöhlenentzündungen
Chronische Bronchitis
Herzmuskularentzündung
(Kardiomyopathie)
(AV-Block I – III)
Herzkranzgefäßerkrankung
Vorhofflimmern
Vorhofflattern
Herzinsuffizienz
(Pancarditis)
(Pericarditis)
Rasche Herzfrequenz
(Tachykardie)
Kurzatmigkeit
Vaskulitis
(Entzündung von Blutgefäßen)
Hirnfarkt
(Multifokale Enzephalitis)
MS-ähnliche Hirnläsionen
Cerebrales Aneurysma

Leber

Hepatitis

Muskelskelettsystem

Rückenschmerzen
Ischialgie
(Bannwarth-Syndrom)
(starke Schmerzen, Taubheit und Schwäche im Bereich der Extremitäten)
Knochenschmerzen
(Osteomyelitis)
Karpaltunnelsyndrom
Gelenkknorpelschädigung
Wirbelsäulen-Beschwerden
Fußschmerzen
Fußsohlenschmerz
Fersenschmerz
Schienbeinschmerz
Steifigkeit der Hände
Gelenkschmerzen
Gelenkentzündung
(Schmerz, Anschwellung, Rötung, Hitze, Gelenkerguss)
Muskelschmerzen
(Myositis)
Sehnenentzündung
Entzündung der Sehnenansätze
Rupturen von Sehnen
Brustkorbschmerzen
Bursitiden

Nervensystem

Bannwarth-Syndrom
(Starke Schmerzen, Taubheit und Schwäche im Bereich der Extremitäten)
Erkrankung der peripheren Nerven
(Polyneuropathie)
(cerebrales Aneurysma)

Cerebrale Ataxie
 Hirnblutung
 Hirninfarkt
 (Schlaganfall)
 Hirnatrophie
 (Chorea)
 Koordinationsstörungen
 Hirnnervenstörungen
 Demenz
 (ähnlich Alzheimer)
 Multiple Sklerose-ähnliches Krankheitsbild
 ALS-ähnliches Krankheitsbild
 M. Parkinson-ähnliches Krankheitsbild
 Epileptische Anfälle
 (Krampfanfälle)
 Tremor (Zittern)
 Tourette-ähnliches Krankheitsbild
 Schwindel
 Benommenheit
 Hirnentzündung
 (Encephalitis)
 (Encephalopathie)
 Herabgesetztes Gedächtnis
 Konzentrationsstörung
 Denkstörung
 Depressionen
 Schlafstörungen
 Nervosität
 Stimmungsschwankungen
 Müdigkeit
 Erschöpfung
 Tagesmüdigkeit
 (Encephalomyelitis)
 Myelitis
 (Hals- oder Rückenmarksentzündung)
 Querschnittslähmung
 Schwäche in den Extremitäten
 Gangstörung
 Bewegungsstörung
 Blasenfunktionsstörung
 Sprach- und Sprechstörungen
 Herabgesetzte Seh- und Hörleistung
 Halbseitenlähmung
 Lähmung der Beine
 Hirnhautentzündung
 (Meningitis)
 Nervenschmerzen
 Nervenentzündung
 Entzündung der Hirnnerven
 Entzündung von Nervenwurzeln
 Taubheit
 Kribbeln
 Brennende Missempfindungen
 Dysästhesien
 Sensibilitätsstörungen
 Einschießende oder klopfende Schmerzen
 (brennende Schmerzen)
 Geruchsstörungen
 Geschmacksstörungen
 (ADS-ähnliches Syndrom)
 Kompressionssyndrome
 (Karpaltunnelsyndrom)
 Ulnarissyndrom)

Psyche

Angststörungen
 Verhaltensstörungen
 Depressionen
 Emotionale Labilität
 Halluzinationen
 (optisch, akustisch, Geruch)
 Nervosität
 Stimmungsschwankungen
 Alpträume
 Panikattacken
 Wahnvorstellungen

Wutanfälle
 Schizophrenie-ähnliche Störungen
 ADS
 (Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom)

Hirnleistungsstörungen

Denken und Wahrnehmung unpräzise, „benebelt“
 Konzentrationsstörungen
 Verwirrung
 Nachlassende Schulleistung

Symptomatik der Lyme-Borreliose, Systemübersicht

Wortfindungsstörungen
 Störung der Wiedererkennung
 Gedächtnisstörung
 Orientierungsstörung
 Lesestörung
 Schwierigkeiten bei Aussprechen von Wörtern
 Schwierigkeiten bei Lösung von Aufgaben
 Sprechstörung
 Sprachstörung
 Schreibstörung
 Lesestörung von Buchstaben

Schwangerschaft /

Sexualität

Hodenschwellung
 Schmerzen im Beckenbereich
 Impotenz
 Libidoverlust
 Mutter-Kind-Übertragung von Borrelien bei Schwangerschaft

Haut / Haare

Erythema migrans (EM)
 Acrodermatitis atrophicans
 (ACA)
 Anetoderma
 (umschriebene Atrophie der Haut)
 Morphea
 (Lichen sclerosus et atrophicus)
 (Circumscribed Sklerodermie vom Plaquetyp)
 Dermatitis atrophicans maculosa
 Lymphozytom
 (insbesondere Ohr, Brustwarze, häufig auch an anderen Hautstellen)
 Atypisches Lymphozytom (vgl. Hassler (1))
 Haarausfall
 (Allopecie)
 Körperhaarverlust
 B-Zell Lymphom
 (Petechien)
 Erythema migrans
 Fleckförmiger Hautausschlag
 (Rash-EM)
 (Mini-EM unter 5 cm Durchmesser)
 Hautausschläge
 (maculopapulaer)
 (urtikariell)
 (nekrotisch)
 (sklerotisch))

