

Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose

Inhaltsverzeichnis

Inhalt

1	Vorbemerkungen	1
2	Diagnostik der Lyme-Borreliose (LB)	1
2.1	Wesentliche Merkmale der Lyme-Borreliose	1
2.2	Diagnostische Strategie	2
2.3	Anmerkung bezüglich Berufskrankheit und Unfallversicherung	6
2.4	Symptome der Lyme-Borreliose	6
2.4.1	Symptome im Frühstadium	7
2.4.2	Symptome im Frühstadium nach Dissemination	9
2.4.3	Manifestationen der Lyme-Borreliose	10
2.4.4	Akute Lyme-Neuroborreliose	12
2.4.5	Chronische Lyme-Neuroborreliose	13
2.4.6	Symptome der chronischen Lyme-Borreliose	15
2.4.7	Hautmanifestationen der Lyme-Borreliose	18
2.4.8	Coinfektionen	19
2.4.9	Reaktive Arthritis	21
2.5	Labordiagnostik	23
2.6	Sonstige medizinisch-technische Untersuchungen	32
3	Antibiotische Therapie der Lyme-Borreliose	33
3.1	Nicht geeignete Antibiotika	38
3.2	Wirksame Antibiotika	39
3.2.1	Monotherapie	42
3.2.2	Kombinationstherapie	45
4	Prävention	48
5	Literaturverzeichnis	50
6	Anhang	72

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 2013. 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 Verkennung 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, 251].

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 [4, 13, 117, 124, 200]. 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. 4, 7, 13, 117, 124, 200]. Das Fehlen eines Frühstadiums begünstigt also die Verkennung einer Lyme-

Borreliose; unabhängig davon ist die Erstdiagnose einer Lyme-Borreliose oft erheblich zeitlich verzögert [251, 252]. Ursache ist oft eine Fehldiagnose, d.h. die Annahme anderer, nicht zutreffender Erkrankungen [252, 253, 254].

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 [4, 8, 9, 12, 13, 117, 124, 200]. 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. Auch die CDC (Centers for Disease Control and Prevention) weisen aktuell darauf hin, dass ein EM in 30% der Fälle nicht auftritt oder wahrgenommen wird, in über 50% nicht die klassische anuläre Form vorliegt, häufig Formvarianten auftreten, in 60% der Fälle eine makuläre Form vorliegt, eine livide Farbgebung vorkommt und mitunter im Zentrum vesikuläre Veränderungen sichtbar sind [290]. 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. 10 und Tab. 3, Seite 14) 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 Manifestationen der Lyme-Neuroborreliose

Die Manifestationen der Lyme-Neuroborreliose sind in Tabelle 1 dargestellt. Die durch Borrelieninfektion hervorgerufenen Krankheitsbilder ähneln weitgehend neurologischen Krankheitszuständen anderer Genese. So wird zum Beispiel eine periphere Fazialisparese bei Lyme-Borreliose sich phänomenologisch nicht von einer so genannten idiopathischen Fazialisparese klinisch unterscheiden. Im Hinblick auf differentialdiagnostisch zu beachtende neurologische Infektionskrankheiten kann pauschal festgestellt werden, dass *Borrelia burgdorferi* im Vergleich zu anderen Bakterien und zum Teil auch gegenüber neurotrophen Viren eine vergleichsweise geringe Virulenz aufweist. So ist die Krankheitsausprägung einer Meningitis infolge Infektion mit *Streptokokkus pneumoniae* ausgeprägter als bei der akuten Lyme-Borreliose. Gleiches gilt zum Beispiel auch für den oft vergleichsweise schweren Krankheitsverlauf einer Früh-Sommer-Meningo-Enzephalitis, die in Krankheitsausprägung, Mortalität und Krankheitsfolgen dramatischer verläuft als die Lyme-Neuroborreliose. Dennoch kann die Lyme-Neuroborreliose eine schwere Beschwerdesymptomatik verursachen und erhebliche Krankheitsfolgen nach sich ziehen.

Einige Krankheitsbilder der Lyme-Neuroborreliose haben allerdings spezifischen Charakter. Dies gilt zum Beispiel für die Neuroradikulitis (M. Bannwarth) oder auch für eine isolierte passagere bzw. nicht progrediente Myelitis.

Im Folgenden werden daher alle wesentlichen Krankheitszustände oder sonstige Zusammenhänge in einzelnen Kapiteln dargestellt, die für die Lyme-Neuroborreliose besondere Bedeutung haben oder deren differentialdiagnostische Abgrenzung problematisch ist.

Tab. 1
Manifestationen der Lyme-Neuroborreliose

Akute Neuroborreliose (Stadium II)	Chronische Neuroborreliose (Stadium III)
Meningo-Encephalitis	Encephalitis
Cranielle Neuropathien	Myelitis (Encephalomyelitis)
Neuroradikulitis	Opticus-Neuritis
Opticus-Neuritis	Neuroradikulitis (M. Bannwarth)
Polyradiculo-Neuropathie (Guillain-Barreé-Syndrom)	Polyneuropathie
Encephalitis	Cranielle Neuropathien
Myelitis	Encephalopathie (kognitive und mentale Störungen)
(Encephalo-Myelitis)	Psychosen (schizoid, depressiv) Angst- und Zwangsstörungen Persönlichkeitsstörung
	Hirnfarkt (infolge Vaskulitis)
	Kompressions-Syndrome (Karpaltunnelsyndrom, Ulnaris-Syndrom)
	Neurodegenerative Erkrankungen (Parkinson-ähnliches Syndrom Demenz)
	Mononeuritis Mononeuritis multiplex
	Plexopathie (cervikal, lumbosacral)

2.4.4 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, Ohrenschmerzen, Geräuschempfindlichkeit, Geschmacksstörungen
VIII	Hörminderung, Schwindel, Tinnitus
IX	Gaumensegellähmung, Schluckstörungen, Halsschmerzen, Zungengrundscherzen, Geschmacksstörungen
X	Gaumensegellähmung Schluckstörungen, Heiserkeit (Recurrens-Parese), parasympathische Symptome (u.a. Änderungen der Herzfrequenz)
XI	Schulterhebeschwäche
XII	Zungenbeweglichkeitsstörung, Phonationsstörung

2.4.5 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 derzeit nicht absehbarer Bedeutung sein [38-42, 187].

2.4.6 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 [4, 7, 13, 117, 124, 200]). 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. Entsprechend belegen zahlreiche Studien, dass selbst nach hoch wirksamer antibiotischer Therapie Erreger angezüchtet wurden [11, 15, 24, 43, 50, 53, 57, 60, 62, 112, 121, 122, 125, 128, 139, 140, 141, 143, 150, 152, 156, 157, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 255, 256].

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
 - o Fatigue
 - o Erschöpfung
 - o Schlafstörung
 - o chronisches Krankheitsgefühl
 - o grippeähnliches Krankheitsbild
 - o Fieber
 - o Kopfschmerzen
 - o Nackensteifigkeit
 - o Benommenheit
 - o Unsystematischer Schwindel
 - o generalisierte Schmerzen
(oft mit wechselnder Lokalisation)
 - o Lymphknotenschwellung
 - o Alkoholunverträglichkeit
- Muskel-Skelett-System
 - o Gelenk- und Muskelschmerzen
 - o Entzündung von Gelenken und Sehnen
(insbesondere Gonitis in Spätphase)
 - o Rücken-, Wirbelsäulenschmerzen
 - o Fußsohlenschmerz
(Fasciitis plantaris)
 - o prätibiale Schmerzen
 - o Brustkorbschmerzen
 - o Kompressionssyndrome
- Nervensystem
(zentral, peripher)

- Meningitis
- Encephalomyelitis
- Hirnnerven-Entzündung
- Neuroradikulitis (M. Bannwarth)
- Polyneuropathie
- chronische Polyneuropathie im Spätstadium
- Radiculo-Polyneuritis (Guillain-Barré)
- CIDP
- Enzephalopathie: 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 (AVB I-III)
 - 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 (Choroiditis)
 - Uveitis anterior
 - Uveitis intermedia und posterior
 - Neuroretinitis
 - retinale Vasculitis
 - Augenmuskelerkrankung (okuläre Myositis)
 - Vitritis
- Niere / Harnblase
 - Harnwegsinfekte
 - Dysurie, Pollakisurie, Nykturie ohne nachweisbaren Harnwegsinfekt
 - Blasenentleerungsstörungen
 - Inkontinenz
 - Nierenentzündung
- Arterien
 - Vaskulitis (z.B. cerebraler Infarkt)
- Schwangerschaft / Sexualität
 - Entzündung der Keimdrüsen
 - Sexuelle Funktionsstörung
 - Mutter-Kind-Übertragung von Borrelien in der Schwangerschaft

2.4.7 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 Acrodermatitis 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.

Die Dauer eines Erythema migrans kann Wochen bis zu mehreren Jahren betragen [264-285]. Unter antibiotischer Behandlung klingt das Erythema migrans innerhalb von Tagen bis Wochen ab; die therapeutische Erfolgsquote liegt bei 90%-95% [264-270]. Entsprechend ist also mit einer Versagerquote von 5%-10% zu rechnen. Allerdings liegen Studien an Kollektiven zur Problematik der Persistenz eines EM nach antibiotischer Behandlung nicht vor. Bekannt ist lediglich das Versagen der Antibiose in einem Teil der Fälle und der Erregernachweis bei Hautinfektion (Pannikulitis) trotz intensiver antibiotischer Behandlung [277]. Bei Versagen einer antibiotischen Behandlung ist also mit einer Persistenz des EM über Monate und sogar Jahre zu rechnen, wie sich dies an Einzelfällen der eigenen Klientel zeigt (unveröffentlicht). Das EM kann bei chronischer Verlaufsform in eine Akrodermatitis chronica atrophicans (ACA) übergehen [272]. Auch das gleichzeitige Bestehen eines EM mit einer ACA als typische Manifestation des Spätstadiums impliziert die Möglichkeit eines lang andauernden EM [283].

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 miliäres 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
 Cutane Sarkoidose
 Necrobiosis lipoidica
 Necrobiotische Xanthogranuloma
 Erythema anulare centrifugum
 Lymphozytäre Infiltrationen
 Erythema nodosum
 Papuläre Urtikaria
 Henoch-Schönlein-ähnliche Purpura
 Noduläre Pannikulitis
 (Pfeifer-Weber-Christian)

2.4.8 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

Tab. 7
Therapietabelle Coinfektionen

Mykoplasma pneumoniae	Makrolide Tetracycline
Bartonella (B. henselae, B. quintana)	Azithromycin Rifampicin Trimethoprim-Sulfomethaxazol Ciprofloxacin
Chlamydia	Doxycyclin-Rifampicin Doxycyclin Makrolide (Azithromycin) Ciprofloxacin (weniger wirksam als Tetracycline und Makrolide)
Ehrlichiose (HGA)	Doxycyclin (auch bei Kindern) Alternative: Rifampicin, Levofloxacin (klinisch noch nicht eindeutig dokumentiert)
Yersinia (Y. enterocolitica)	
Parvo-Virus B19	---
Rickettsien	Doxycyclin
Coxiella burnetii	Doxycyclin Makrolide Fluorochinolone
Francisella tularensis	Tetracycline Ciprofloxacin+Doxycyclin
Babesia microtii	Atavacon+Azithromycin Chinidin+Clindamycin

2.4.9 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 8 zusammengestellt.

Tab. 8
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 9, die Liquordiagnostik bei der Lyme-Neuroborreliose in Tabelle 10 und die indizierten Laboruntersuchungen in verschiedenen Stadien in Tabelle 11 wiedergegeben.

Tab. 9
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. 10)

Tab. 10
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. 11
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-	Liquordiagnostik (Zellzahl, Protein, Albumin (Schranken- störung), intrathekales unspezifisches IgG, intrathekale spezifische AK, Westernblot,

Polyneuritis (Guillain-Barré, CIDP)

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-borreliosetypischen 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 Facialisparesse, 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, 257] und hirnorganisches Psychosyndrom (vgl. Fallon BA et al [32], Klempner MS et al [33], Kaplan RF et al [28], Krupp LB et al [31]). – Bei der Neuroradiculopathie (M. Bannwarth) ist oft keine Pleozytose vorhanden [257].

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 (Inokulation) nachweisbar [2, 3, 4, 5, 6, 261]. 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 12 verwiesen [67].

Tab. 12
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	Protoplasmazyylinder 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 <i>B. afzelii</i> 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. 13).

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. 13
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 Anzucht 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 11 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-Barré-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: Encephalopathie bei chronischer Lyme-Borreliose, chronische Polyneuropathie im Spätstadium und hirnorganisches Psychosyndrom (vgl. Legende Tab. 11).

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 14 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 Hautbioptaten die Diagnose einer LB-typischen Hautveränderung histologisch und mitunter auch mikrobiologisch gesichert werden (z.B. bei ACA oder länger bestehendem bzw. rezidivierendem EM).

Tab. 14**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 (craniales 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, 251]
- Bei jedem Antibiotikum kann der Therapieerfolg verzögert oder gar nicht auftreten, so dass Nachbehandlung, ggfs. mit einem anderen Antibiotikum erforderlich ist [4, 13, 117, 124, 200]

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 [4, 13, 117, 118, 124, 200] und den Anforderungen unter medizinischen und gesundheitspolitischen Aspekten nicht genügt.

Bei den internationalen Empfehlungen [4, 13, 117, 118, 124, 200] 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
- Disseminiertes 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 schwachen 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 [4, 13, 117, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 200]. Bereits frühere Arbeiten hatten auf das Problemfeld der chronischen Lyme-Borreliose und deren begrenzten therapeutischen Beeinflussbarkeit hingewiesen [4, 13, 117, 122, 124, 130-135, 200]. 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, 247, 248, 249, 250, 255]. Dem entspricht auch die Tatsache, dass nach Unterlassung einer adäquaten antibiotischen Behandlung Wochen bis Jahre der Erreger in verschiedenen Geweben sowie in Blut, Liquor und Synovialflüssigkeit nachgewiesen wurde. Der klinische Verlauf einer chronischen Lyme-Borreliose nach unbehandeltem Erythema migrans wurde in den frühen Arbeiten von Steere et al (1987) [262] und Szer et al (1991) [263] dargestellt.

Inzwischen liegen einige Studien vor, die den positiven Effekt einer antibiotischen Langzeitbehandlung belegen, zum Teil im Hinblick auf Einzelaspekte [4, 13, 117, 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, 200].

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 Encephalopathie. Bei diesen Studien zeigte sich insbesondere, dass die Cephalosporine dem Penicillin überlegen waren [4, 13, 117, 124, 129, 133, 200]. Eine weitere Studie betraf ausschließlich die

Encephalopathie 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 gegen Borrelien wirksamen Antibiotika sind in Tabelle 16 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. Wie die Tabelle zeigt, haben nur die Substanzen Tinidazol, 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.

Eine weitere wesentliche Wirkung von Tinidazol und Metronidazol ist deren Einfluss auf den Biofilm, der auch bei Borrelien nachgewiesen wurde. Dabei erwiesen sich beide Substanzen als wirksam, Tinidazol war jedoch deutlich effektiver (Tinidazol unterscheidet sich gegenüber Metronidazol durch ein SO₂-Molekül) [258, 259, 260].

Die Behandlung kann entweder in Form der Monotherapie (Tabelle 17) oder in Form einer synchronen Kombinationsbehandlung (Tabelle 18) 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 15).

Tab. 15 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 31 ff. verwiesen.

Die gegen Borrelien wirksamen Antibiotika sind in Tabelle 16 wiedergegeben. Angegeben werden auch die intrazelluläre Wirkung, die Liquorgängigkeit (Liquor-

/Serumkonzentration in %) und die Wirkdauer (Plasmahalbwertszeit) der verschiedenen Antibiotika.

Besondere Eigenschaften hat das Azithromycin, das sich in verschiedenen Körpergewegen anreichert. Dies gilt insbesondere auch für das Hirngewebe. Bei oraler Applikation von 500 mg Azithromycin werden ein Tag später cerebrale Konzentrationen von ca. 2,5 µg / g gemessen. Legt man die in vitro gemessene maximale inhibitorische Konzentration (MIC) bzw. die maximale bakterizide Konzentration (MBC) zu Grunde [125], liegen die cerebralen Konzentration 100 Mal so hoch wie die MIC und 5 Mal so hoch wie die MBC [286].

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 Tinidazol, Metronidazol und Hydroxychloroquin Einfluss auf die zystischen Formen, wobei Hydroxychloroquin auch auf die mobilen Borrelien Einfluss hat, während dies für Metronidazol angeblich nicht zutrifft [140, 166]. Andere Untersuchungen zeigen dagegen, dass Tinidazol und Metronidazol sehr wohl auf mobile Formen wirken [288]. 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 16), so dass bei der chronischen LB und LNB möglicherweise auch eine Dosierung von 50 mg täglich ausreicht.

Die Behandlung mit Roxithromycin geht ausschließlich auf die Empfehlung von Gasser und Dusleag, 1990 [153] zurück. Von Hansen et al wird Roxithromycin aufgrund ihrer Studie [287] zur Behandlung der Lyme-Borreliose nicht empfohlen.

Tab. 16
Wirksame Antibiotika bei Lyme-Borreliose

Antibiotikum	intrazellulär wirksam	liquorgängig	wirksam auf zystische Formen	Plasma-halbwertzeit
Betalactame				
Ceftriaxon	-	(+)*	-	8 Std
Cefotaxim	-	(+)*	-	1 Std
Cefuroxim-Axetil	-	-	-	1 Std
(Benzyl-Penicillin)	-	+	-	40 Min
(G-Penicillin)	-	+	-	3 Tage
(Benzathin)	-	-	-	30 Min
(Phenoxymethyl-Penicillin)	-	-	-	1 Std
Amoxicillin	-	(+) (5%)	-	1 Std
Imipenem	-	(+)*	-	1 Std
Mezlocillin	-	(+)*	-	5 Std
Ertapenem	-	(+)*	-	1 Std
Meronem	-	(+)*	-	45 min
Piperacillin	-	(+)*	-	
Tetracycline				
Doxycyclin	+	(+) 14%	-	15 Std
Minocyclin	+	+ 40%	-	15 Std
Makrolide				
Clarithromycin	+	-(2-5%)	-	4 Std
Azithromycin (286)	+	-****	-	100 Std
Telithromycin	+	-	-	2-3 Std
(Roxithromycin n. Gasser (153))	+	-	-	10 Std
Gyrase-Hemmer				
Gemifloxacin	+	+ (20%)	-	>12 Std
Tinidazol**	+	+	+	10 Std
Metronidazol**	+	+	+	7 Std
Hydroxychloroquin	+	+	+	(Gewebshalb- Wertzeit 1-2 Wochen)
Tygecyclin***	+	+	+	42 Std

Angabe der Wirkdauer (Plasmahalbwertzeit), 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).

- ** Tinidazol und Metronidazol wirken auf Biofilm (Tinidazol > Metronidazol, Kaur N et al, 2010 (unveröffentlicht)).

- ***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 Plasmahalbwertzeit, klinisch bei LB noch nicht getestet (185, 186).

-****Hohe Konzentrationen im Hirngewebe, im Liquor nicht nachweisbar (286)

3.2.1 Monotherapie

Die Monotherapie, d.h. die Behandlung der LB mit nur einem Antibiotikum in verschiedenen Krankheitsstadien, ist in Tabelle 17 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. 17
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	
	Meronem	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		
	Benzyl-Penicillin-Benzathin	1.2 Mega 2 x / Wo	
	Tinidazol	250-500 mg	Tinidazol oder Metronidazol in Verbindung mit Langzeitantibiose Hydroxychloroquin bei KG > 85 kg 200 mg tägl. Behandlungsdauer: 3 Monate oder länger
	Metronidazol	400 mg	
	Hydroxychloroquin	200 mg (jeden 2. Tag)	
	Imipenem	2 x 1 g	
	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
Vancomycin	2 x 500 mg	Keine ausreichende Erfahrung	

Tab. 17: Antibiotische Monotherapie der Lyme-Borreliose

Anmerkung: Wöchentliche Kontrolle von kleinem Blutbild, GPT und Kreatinin. Bei Ceftriaxon sonographische Kontrolle der Gallenblase zum Ausschluss von Sludge alle drei Wochen, bei Makroliden EKG alle zwei Wochen. Bei jeder antibiotischen Behandlung der Borreliose unabhängig vom Stadium ist die Gefahr einer Herxheimer-Reaktion zu beachten. Dabei sollten Kortikoide perenteral in Abhängigkeit von der Ausprägung der Reaktion appliziert werden. Tinidazol, Metronidazol und Quensyl siehe Legende Tab. 18. – Bei Rezidiv nach antibiotischer Langzeitbehandlung kommt u.a. Cefotaxim über einen Zeitraum von 4 Wochen, ggfs. wiederholte Behandlungen in Betracht oder eine gepulste Behandlung, d.h. antibiotische Behandlung an 3 aufeinander folgenden Tagen der Woche (Hassler (21)). Bei unzureichender Wirkung der Cephalosporine der dritten Generation kommt der Einsatz von Carbapenemen (Imipenem, Meropenem, Ertapenem) oder von Acylaminopenicillinen (Piperacillin, Mezlocillin) in Betracht.
*Minocyclin gut liquorgängig im Gegensatz zu Doxycyclin.

3.2.2 Kombinationstherapie

Bei der Kombinationstherapie werden zwei, mitunter drei Antibiotika gleichzeitig eingesetzt, meist in der Form einer synchron kombinierten Langzeitantibiose (Tabelle 18).

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 40).

Tab. 18
Antibiotische Kombinationstherapie der Lyme-Borreliose

Antibiotika	Dosis	Dauer
Betalactame		
Ceftriaxon	2 g tägl.	generell 2 bis 3 Monate
Cefotaxim	2 x 4 g tägl.	Metronidazol 10 Tage
Imipenem	2 x 1 g	(bei Metronidazol 400 mg tägl., 4
Meropenem	2 x 1 g	Wochen). Imipenem,
Mezlocillin	2 x 4 g	Meropenem, Mezlocillin,
Ertapenem	1 g	Ertapenem, Piperacillin 4
Piperacillin	2 x 4 g	Wochen oder länger
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.	
Tinidazol	250-500 mg	Tinidazol oder Metronidazol
Metronidazol	400 mg	täglich in Verbindung mit
		Langzeitantibiose
Hydroxychloroquin	200 mg tägl. jeden 2. Tag	Hydroxychloroquin bei
		KG > 85 kg 200 mg tägl.
Sulbactam	2 x 2 g tägl. (nach Gasser R et al (16))	

Tab. 18: Antibiotische Kombinationsbehandlung bei chronischer Lyme-Borreliose

Grundsätzlich sollte ein Cephalosporin der dritten Generation eingesetzt werden; Kombination mit dem Beta-Lactamase-Hemmer Sulbactam (nach Gasser R et al (16)); allerdings ist die Substanz nicht liquorgängig. 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. Zudem wirkt Hydroxychloroquin auf zystische Formen. Noch wirksamer sind Tinidazol und Metronidazol auf zystische Formen und zudem auf Biofilm, wobei das Tinidazol dem Metronidazol überlegen ist. Die kombinierte Antibiose sollte daher grundsätzlich auch Tinidazol oder Metronidazol einbeziehen. Die synchron kombinierte Antibiose sollte daher drei Antibiotika enthalten: Cephalosporine der 3. Generation, Minocyclin, Tinidazol oder Metronidazol. Minocyclin ist (neben Gemifloxacin, s.u.) das einzige Antibiotikum, das liquorgängig ist, also im zentralen Nervensystem Wirkung entfaltet und zudem die Borrelien intrazellulär erreicht. Bei Unverträglichkeit von Minocyclin ergäbe sich ein Kompromiss durch den Einsatz von Doxycyclin oder Makroliden (beide nicht liquorgängig). Bei Unverträglichkeit von Cephalosporinen der 3. Generation oder auch von Minocyclin stellt Gemifloxacin eine Alternative dar (gute Liquorgängigkeit, zudem intrazellulär wirksam) (Gemifloxacin in der BRD nicht zugelassen, daher von der Deutschen Borreliose Gesellschaft nicht empfohlen). Bezüglich der intrazellulären Wirkung, Liquorgängigkeit, Wirkdauer (Plasmahalbwertszeit, Gewebshalbwertszeit) und Beeinflussung von Biofilm sei auf die Legende der Tabelle 6 verwiesen.

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.

Beispiele einer synchron kombinierten Antibiose sind in Tabelle 19 dargestellt.

Tab. 19
Beispiele einer synchron kombinierten Antibiose

Ceftriaxon 2 g
Minocyclin 150-300 mg
Tinidazol 500 mg

Ceftriaxon 2 g
Minocyclin 150-300 mg
Hydroxychloroquin 100-200 mg

Ceftriaxon 2 g
Minocyclin 150-300 mg
Hydroxychloroquin 100-200 mg
Tinidazol 250-500 mg

Ceftriaxon 2 g
Azithromycin 250 mg
Hydroxychloroquin 100-200 mg

Ceftriaxon 2 g
Azithromycin 250 mg
Hydroxychloroquin 100-200 mg
Tinidazol 250-500 mg

Alternativen zu Ceftriaxon 2 g

- Cefotaxim 2x4 g
- Ertapenem 1 g
- Imipenem 2x1 g
- Mezlocillin 2x4 g
- Piperacillin / Tazobactam 2x4 g
- Benzyl-Penicillin-Benzathin 1.2 Mio IE 2x/Woche

Gemifloxacin 320 mg
Azithromycin 250 mg
Hydroxychloroquin 100-200 mg

Azithromycin 250 mg
Hydroxychloroquin 100-200 mg
Tinidazol 250-500 mg

Minocyclin 150-300 mg
Hydroxychloroquin 100-200 mg
Tinidazol 250-500 mg

Azithromycin 250 mg
Minocyclin 150-300 mg
Hydroxychloroquin 100-200 mg

Azithromycin 250 mg
Minocyclin 150-300 mg
Hydroxychloroquin 100-200 mg
Tinidazol 250-500 mg

Alternativen zu Azithromycin 250 mg

- Clarithromycin 1 g
- Telithromycin 400 mg

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 Permethrin 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, 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, Whalen JA, Reinhardt BN, Steere AC. Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. *J Infect Dis* 1993; 167(2):392-400.
- [3] Molloy PJ, Berardi VP, Persing DH, Sigal LH. Detection of multiple reactive protein species by immunoblotting after recombinant outer surface protein A lyme disease vaccination. *Clin Infect Dis* 2000; 31(1):42-7.
- [4] Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 1989; 321(9):586-96.
- [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* 2007; 31(3):149-158.
- [7] Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MG, Weinstein A. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21(3):454-61.
- [8] Meek JI, Roberts CL, Smith EV Jr, Cartter ML. Underreporting of Lyme disease by Connecticut physicians, 1992. *J Public Health Manag Pract* 1996; 2(4):61-5.
- [9] Boltri JM, Hash RB, Vogel RL. Patterns of Lyme disease diagnosis and treatment by family physicians in a southeastern state. *J Community Health* 2002; 27(6):395-402.
- [10] Cameron D, Gaito A, Harris N *et al.* Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004; 2(1 Suppl):S1-13.
- [11] Sigal LH. Treatment of Lyme Disease. UpToDate, 2006.
- [12] Weber K, Wilske B. Mini erythema migrans--a sign of early Lyme borreliosis. *Dermatology* 2006; 212(2):113-6.
- [13] Steere AC, Dhar A, Hernandez J *et al.* Systemic symptoms without erythema migrans as the presenting picture of early Lyme disease. *Am J Med* 2003; 114(1):58-62.
- [14] Hassler D. Langzeitbeobachtungen zum Krankheitsbild der Lyme-Borreliose in einem Endemiegebiet. Habilitationsschrift Universität Erlangen, 1997.

- [15] Halperin JJ, Luft BJ, Anand AK *et al.* Lyme neuroborreliosis: central nervous system manifestations. *Neurology* 1989; 39(6):753-9.
- [16] Drouet A, Meyer X, Guilloton L *et al.* [Acute severe leucoencephalitis with posterior lesions due to *Borrelia burgdorferi* infection]. [Article in French]. *Presse Med* 2003; 32(34):1607-9.
- [17] Pfister HW, Wilske B, Weber K. Lyme borreliosis: basic science and clinical aspects. *Lancet* 1994; 343(8904):1013-6.
- [18] Bertrand E, Szpak GM, Piłkowska E *et al.* Central nervous system infection caused by *Borrelia burgdorferi*. Clinico-pathological correlation of three post-mortem cases. *Folia Neuropathol* 1999; 37(1):43-51.
- [19] Pfister HW, Einhäupl KM, Wilske B, Preac-Mursic V. Bannwarth's syndrome and the enlarged neurological spectrum of arthropod-borne borreliosis. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A* 1987; 263(3):343-7.
- [20] Halperin JJ. Lyme disease and the peripheral nervous system. *Muscle Nerve* 2003; 28(2):133-43.
- [21] Kristoferitsch W. *Neuropathien bei Lyme-Borreliose*. Springer Verlag Wien/New York, 1989.
- [22] Ljøstad U, Skogvoll E, Eikeland R *et al.* Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7(8):690-5.
- [23] Tokunaga H, Ohyagi Y, Furuya H *et al.* [A patient with neuroborreliosis presenting gadolinium-enhanced MRI lesions in bilateral facial nerves]. [Article in Japanese]. *Rinsho Shinkeigaku* 2001; 41(9):632-4.
- [24] Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. *Eur Neurol* 1995; 35(2):113-7.
- [25] Rénard C, Marignier S, Gillet Y *et al.* [Acute hemiparesis revealing a neuroborreliosis in a child]. [Article in French]. *Arch Pediatr* 2008; 15(1):41-4.
- [26] Klingebiel R, Benndorf G, Schmitt M, von Moers A, Lehmann R. Large cerebral vessel occlusive disease in Lyme neuroborreliosis. *Neuropediatrics* 2002; 33(1):37-40.
- [27] Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL *et al.* The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study. *Ann Intern Med* 1994; 121(8):560-7.
- [28] Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM *et al.* Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology* 2003; 60(12):1916-22.

- [29] McAuliffe P, Brassard MR, Fallon B. Memory and executive functions in adolescents with posttreatment Lyme disease. *Appl Neuropsychol* 2008; 15(3):208-19.
- [30] Bloom BJ, Wyckoff PM, Meissner HC, Steere AC. Neurocognitive abnormalities in children after classic manifestations of Lyme disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(3):189-96.
- [31] Krupp LB, Hyman LG, Grimson R *et al.* Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003; 60(12):1923-30.
- [32] Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology* 2008; 70(13):992-1003.
- [33] Klempner MS, Hu LT, Evans J *et al.* Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001; 345(2):85-92.
- [34] Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A *et al.* Polyneuropathy in late Lyme borreliosis - a clinical, neurophysiological and morphological description. *Acta Neurol Scand* 2000; 101(1):47-52.
- [35] Kristoferitsch W, Lanschützer H. [Oligoclonal immunoglobulin M in the cerebrospinal fluid of patients with Garin-Bujadoux-Bannwarth meningopolyneuritis]. [Article in German]. *Wien Klin Wochenschr* 1986; 98(12):386-8.
- [36] Luft BJ, Steinman CR, Neimark HC *et al.* Invasion of the central nervous system by *Borrelia burgdorferi* in acute disseminated infection. *JAMA* 1992; 267(10):1364-7.
- [37] Steere AC, Berardi VP, Weeks KE, Logigian EL, Ackermann R. Evaluation of the intrathecal antibody response to *Borrelia burgdorferi* as a diagnostic test for Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis* 1990; 161(6):1203-9.
- [38] Miklossy J, Kasas S, Zurn AD, McCall S, Yu S, McGeer PL. Persisting atypical and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* and local inflammation in Lyme neuroborreliosis. *J Neuroinflammation* 2008; 5:40.
- [39] Nicolson GL. Chronic Bacterial and Viral Infections in Neurodegenerative and Neurobehavioral Diseases. *Lab Med* 2008; 39(5):291-299.
- [40] Almeida OP, Lautenschlager NT. Dementia associated with infectious diseases. *Int Psychogeriatr* 2005; 17 Suppl 1:S65-77.
- [41] Cassarino DS, Quezado MM, Ghatak NR, Duray PH. Lyme-associated parkinsonism: a neuropathologic case study and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127(9):1204-6.

- [42] MacDonald AB. Alzheimer's disease Braak Stage progressions: reexamined and redefined as *Borrelia* infection transmission through neural circuits. *Med Hypotheses* 2007; 68(5):1059-64.
- [43] Steere AC, Hutchinson GJ, Rahn DW *et al.* Treatment of the early manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1983; 99(1):22-6.
- [44] Coyle PK, Schutzer SE, Deng Z *et al.* Detection of *Borrelia burgdorferi*-specific antigen in antibody-negative cerebrospinal fluid in neurologic Lyme disease. *Neurology* 1995; 45(11):2010-5.
- [45] Rupprecht TA, Kirschning CJ, Popp B *et al.* *Borrelia garinii* induces CXCL13 production in human monocytes through Toll-like receptor 2. *Infect Immun* 2007; 75(9):4351-6.
- [46] Kalish RA, McHugh G, Granquist J, Shea B, Ruthazer R, Steere AC. Persistence of immunoglobulin M or immunoglobulin G antibody responses to *Borrelia burgdorferi* 10-20 years after active Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2001; 33(6):780-5.
- [47] Klempner MS, Hu LT, Evans J *et al.* Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001; 345(2):85-92.
- [48] Dejmková H, Hulínska D, Tegzová D, Pavelka K, Gatterová J, Vavřík P. Seronegative Lyme arthritis caused by *Borrelia garinii*. *Clin Rheumatol* 2002; 21(4):330-4.
- [49] Tylewska-Wierzbanowska S, Chmielewski T. Limitation of serological testing for Lyme borreliosis: evaluation of ELISA and western blot in comparison with PCR and culture methods. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114(13-14):601-5.
- [50] Breier F, Khanakah G, Stanek G *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* 2001; 144(2):387-92.
- [51] Wang P, Hilton E. Contribution of HLA alleles in the regulation of antibody production in Lyme disease. *Front Biosci* 2001; 6:B10-6.
- [52] Grignolo MC, Buffrini L, Monteforte P, Rovetta G. [Reliability of a polymerase chain reaction (PCR) technique in the diagnosis of Lyme borreliosis]. [Article in Italian]. *Minerva Med* 2001; 92(1):29-33.
- [53] Honegr K, Hulínská D, Dostál V *et al.* [Persistence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in patients with Lyme borreliosis]. [Article in Czech]. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2001; 50(1):10-6.

- [54] Eldøen G, Vik IS, Vik E, Midgard R. [Lyme neuroborreliosis in More and Romsdal]. [Article in Norwegian]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001; 121(17): 2008-11.
- [55] Wilke M, Eiffert H, Christen HJ, Hanefeld F. Primarily chronic and cerebrovascular course of Lyme neuroborreliosis: case reports and literature review. *Arch Dis Child* 2000; 83(1):67-71.
- [56] Bertrand E, Szpak GM, Piłkowska E *et al.* Central nervous system infection caused by *Borrelia burgdorferi*. Clinico-pathological correlation of three post-mortem cases. *Folia Neuropathol* 1999; 37(1):43-51.
- [57] Oksi J, Marjamäki M, Nikoskelainen J, Viljanen MK. *Borrelia burgdorferi* detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis. *Ann Med* 1999; 31(3):225-32.
- [58] Aberer E, Kersten A, Klade H, Poitschek C, Jurecka W. Heterogeneity of *Borrelia burgdorferi* in the skin. *Am J Dermatopathol* 1996; 18(6):571-9.
- [59] Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC *et al.* Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 124(9):785-91.
- [60] Mursic VP, Wanner G, Reinhardt S, Wilske B, Busch U, Marget W. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast-L-form variants. *Infection* 1996; 24(3):218-26.
- [61] Coyle PK, Schutzer SE, Deng Z *et al.* Detection of *Borrelia burgdorferi*-specific antigen in antibody-negative cerebrospinal fluid in neurologic Lyme disease. *Neurology* 1995; 45(11):2010-5.
- [62] Häupl T, Hahn G, Rittig M *et al.* Persistence of *Borrelia burgdorferi* in ligamentous tissue from a patient with chronic Lyme borreliosis. *Arthritis Rheum* 1993; 36(11):1621-6.
- [63] Nadelman RB, Pavia CS, Magnarelli LA, Wormser GP. Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the blood of seven patients with Lyme disease. *Am J Med* 1990; 88(1):21-6.
- [64] Lomholt H, Lebech AM, Hansen K, Brandrup F, Halkier-Sørensen L. Long-term serological follow-up of patients treated for chronic cutaneous borreliosis or culture-positive erythema migrans. *Acta Derm Venereol* 2000; 80(5):362-6.
- [65] Kalish RA, McHugh G, Granquist J, Shea B, Ruthazer R, Steere AC. Persistence of immunoglobulin M or immunoglobulin G antibody responses to *Borrelia burgdorferi* 10-20 years after active Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2001; 33(6):780-5.
- [66] Engstrom SM, Shoop E, Johnson RC. Immunoblot interpretation criteria for serodiagnosis of early Lyme disease. *J Clin Microbiol* 1995; 33(2):419-27.

- [67] von Baehr V. Die Labordiagnostik der Borrelieninfektion. *umwelt-medizin-gesellschaft*, 2/2009.
- [68] Dwyer JM, Johnson C, Desaulles M. Behaviour of human immunoregulatory cells in culture. I. Variables requiring consideration for clinical studies. *Clin Exp Immunol* 1979; 38(3):499-513.
- [69] Johnson C, Dwyer JM. Quantitation of spontaneous suppressor cell activity in human cord blood lymphocytes and their behavior in culture (abstract). *Fed Proc* 1981; 40:1075.
- [70] Sigal LH, Moffat CM, Steere AC, Dwyer JM. Cellular immune findings in Lyme disease. *Yale J Biol Med* 1984; 57(4):595-8.
- [71] Dattwyler RJ, Thomas JA, Benach JL, Golightly MG. Cellular immune response in Lyme disease: the response to mitogens, live *Borrelia burgdorferi*, NK cell function and lymphocyte subsets. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg A* 1986; 263(1-2):151-9.
- [72] Sigal LH, Steere AC, Freeman DH, Dwyer JM. Proliferative responses of mononuclear cells in Lyme disease. Reactivity to *Borrelia burgdorferi* antigens is greater in joint fluid than in blood. *Arthritis Rheum* 1986; 29(6):761-9.
- [73] Dattwyler RJ, Volkman DJ, Luft BJ, Halperin JJ, Thomas J, Golightly MG. Seronegative Lyme disease. Dissociation of specific T- and B-lymphocyte responses to *Borrelia burgdorferi*. *N Engl J Med* 1988; 319(22):1441-6.
- [74] Dressler F, Yoshinari NH, Steere AC. The T-cell proliferative assay in the diagnosis of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1991; 115(7):533-9.
- [75] Krause A, Brade V, Schoerner C, Solbach W, Kalden JR, Burmester GR. T cell proliferation induced by *Borrelia burgdorferi* in patients with Lyme borreliosis. Autologous serum required for optimum stimulation. *Arthritis Rheum* 1991; 34(4):393-402.
- [76] Schempp C, Owsianowski M, Lange R, Gollnick H. Comparison of *Borrelia burgdorferi* ultrasonicate and whole B, burgdorferi cells as a stimulus for T-cell proliferation and GM-CSF secretion in vitro. *Zentralbl Bakteriell* 1993; 279(3):417-25.
- [77] Buechner SA, Lautenschlager S, Itin P, Bircher A, Erb P. Lymphoproliferative responses to *Borrelia burgdorferi* in patients with erythema migrans, acrodermatitis chronica atrophicans, lymphadenosis benigna cutis, and morphea. *Arch Dermatol* 1995; 131(6):673-7.
- [78] Breier P, Klade H, Stanek G, Poitschek C *et al.* Lymphoproliferative responses to *Borrelia burgdorferi* in circumscribed scleroderma. *Br J Dermatol* 1996; 134(2):285-91.

- [79] Huppertz HI, Mösbauer S, Busch DH, Karch H. Lymphoproliferative responses to *Borrelia burgdorferi* in the diagnosis of Lyme arthritis in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 1996; 155(4):297-302.
- [80] Rutkowski S, Busch DH, Huppertz HI. Lymphocyte proliferation assay in response to *Borrelia burgdorferi* in patients with Lyme arthritis: analysis of lymphocyte subsets. *Rheumatol Int* 1997; 17(4):151-8.
- [81] Pohl-Koppe A, Kaunicnik A, Wilske B. Characterization 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* 2001; 189(4):193-200.
- [82] Vaz A, Glickstein L, Field JA *et al.* Cellular and humoral immune responses to *Borrelia burgdorferi* antigens in patients with culture-positive early Lyme disease. *Infect Immun* 2001; 69(12):7437-44.
- [83] Valentine-Thon E, Ilsemann K, Sandkamp M. A novel lymphocyte transformation test (LTT-MELISA) for Lyme borreliosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57(1):27-34.
- [84] von Baehr V *et al.* Untersuchungen zur diagnostischen Wertigkeit des Lymphozytentransformationstestes bei Patienten mit Borreliose. *J Lab Med* 2007; 31(3):149-158.
- [85] Stricker RB, Winger EE. Decreased CD57 lymphocyte subset in patients with chronic Lyme disease. *Immunol Lett* 2001; 76(1):43-8.
- [86] Zbinden R, Stech J, Bürgi W, Meier T. [Demonstration of intrathecal antibody formation against *Borrelia burgdorferi* in Lyme neuroborreliosis]. [Article in German]. *Schweiz Med Wochenschr* 1993;123(48):2293-8.
- [87] Kaiser R, Lücking CH. Intrathecal synthesis of specific antibodies in neuroborreliosis. Comparison of different ELISA techniques and calculation methods. *J Neurol Sci* 1993; 118(1):64-72.
- [88] Hammers-Berggren S, Hansen K, Lebech AM, Karlsson M. *Borrelia burgdorferi*-specific intrathecal antibody production in neuroborreliosis: a follow-up study. *Neurology* 1993; 43(1):169-75.
- [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. *Brain* 1992; 115(Pt 2):399-423.
- [90] Blanc F, Jaulhac B, Fleury M *et al.* Relevance of the antibody index to diagnose Lyme neuroborreliosis among seropositive patients. *Neurology* 2007; 69(10):953-8.

- [91] Bednárová J, Stourac P, Adam P. Relevance of immunological variables in neuroborreliosis and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2005; 112(2):97-102.
- [92] Kaiser R. False-negative serology in patients with neuroborreliosis and the value of employing of different borrelial strains in serological assays. *J Med Microbiol* 2000; 49(10):911-5.
- [93] Oschmann P, Wellensiek HJ, Zhong W, Dorndorf W, Pflughaupt KW. Relationship between the *Borrelia burgdorferi* specific immune response and different stages and syndromes in neuroborreliosis. *Infection* 1997; 25(5):292-7.
- [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* 1998; 17(3):159-66.
- [95] Treib J, Woessner R, Dobler G, Fernandez A, Holzer G, Schimrigk K. Clinical value of specific intrathecal production of antibodies. *Acta Virol* 1997; 41(1):27-30.
- [96] Wilske B, Bader L, Pfister HW, Preac-Mursic V. [Diagnosis of Lyme neuroborreliosis. Detection of intrathecal antibody formation]. [Article in German]. *Fortschr Med*. 1991; 109(22):441-6.
- [97] Hansen K, Lebech AM. Lyme neuroborreliosis: a new sensitive diagnostic assay for intrathecal synthesis of *Borrelia burgdorferi*--specific immunoglobulin G, A, and M. *Ann Neurol* 1991; 30(2):197-205.
- [98] Kaiser R, Rasiah C, Gassmann G, Vogt A, Lücking CH. Intrathecal antibody synthesis in Lyme neuroborreliosis: use of recombinant p41 and a 14-kDa flagellin fragment in ELISA. *J Med Microbiol* 1993; 39(4):290-7.
- [99] Tumani H, Nölker G, Reiber H. Relevance of cerebrospinal fluid variables for early diagnosis of neuroborreliosis. *Neurology* 1995; 45(9):1663-70.
- [100] Woessner R, Treib J, Haass A, Stoll M, Holzer G, Schimrigk K. [Value of antibody titers for diagnosis of neuroborreliosis]. [Article in German]. *Nervenarzt* 1998; 69(8):694-7.
- [101] Hansen K, Cruz M, Link H. Oligoclonal *Borrelia burgdorferi*-specific IgG antibodies in cerebrospinal fluid in Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis* 1990; 161(6):1194-202.
- [102] Halperin JJ, Luft BJ, Anand AK *et al*. Lyme neuroborreliosis: central nervous system manifestations. *Neurology* 1989; 39(6):753-9.
- [103] Tumani H, Nölker G, Reiber H. Relevance of cerebrospinal fluid variables for early diagnosis of neuroborreliosis. *Neurology* 1995; 45(9):1663-70.

- [104] Wilske B, Schierz G, Preac-Mursic V *et al.* Intrathecal production of specific antibodies against *Borrelia burgdorferi* in patients with lymphocytic meningoradiculitis (Bannwarth's syndrome). *J Infect Dis* 1986; 153(2):304-14.
- [105] Halperin JJ, Volkman DJ, Wu P. Central nervous system abnormalities in Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 1991; 41(10):1571-82.
- [106] Eldøen G, Vik IS, Vik E, Midgard R. [Lyme neuroborreliosis in More and Romsdal]. [Article in Norwegian]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001; 121(17):2008-11.
- [107] Wilke M, Eiffert H, Christen HJ, Hanefeld F. Primarily chronic and cerebrovascular course of Lyme neuroborreliosis: case reports and literature review. *Arch Dis Child* 2000; 83(1):67-71.
- [108] Bertrand E, Szpak GM, Piłkowska E *et al.* Central nervous system infection caused by *Borrelia burgdorferi*. Clinico-pathological correlation of three post-mortem cases. *Folia Neuropathol* 1999 ;37(1):43-51.
- [109] Keller TL, Halperin JJ, Whitman M. PCR detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in cerebrospinal fluid of Lyme neuroborreliosis patients. *Neurology* 1992; 42(1):32-42.
- [110] Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. *Eur Neurol* 1995; 35(2):113-7.
- [111] Victor M und Ropper AH. *Principles of Neurology*. McGraw-Hill, 2001.
- [112] Oksi J, Kalimo H, Marttila RJ *et al.* Inflammatory brain changes in Lyme borreliosis. A report on three patients and review of literature. *Brain* 1996; 119(Pt 6):2143-54.
- [113] Bertrand E, Szpak GM, Piłkowska E *et al.* Central nervous system infection caused by *Borrelia burgdorferi*. Clinico-pathological correlation of three post-mortem cases. *Folia Neuropathol* 1999; 37(1):43-51.
- [114] Pincemaille O, Pin I, Wroblewski I *et al.* [Meningo-encephalomyelitis in Lyme disease]. [Article in French]. *Arch Fr Pediatr* 1990; 47(1):39-41.
- [115] Kobayashi K, Mizukoshi C, Aoki T, Muramori F *et al.* *Borrelia burgdorferi*-seropositive chronic encephalomyelopathy: Lyme neuroborreliosis? An autopsied report. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8(6):384-90.
- [116] Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. *J Infect Dis* 1999; 180(2):377-83.
- [117] Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001; 345(2):115-25.
- [118] IDSA practice guidelines for the treatment of Lyme disease. UpToDate 2006.

- [119] Steere AC. Seronegative Lyme disease. *JAMA* 1993; 270(11):1369.
- [120] Weber K, Preac-Mursic V, Wilske B, Thurmayr R, Neubert U, Scherwitz C. A randomized trial of ceftriaxone versus oral penicillin for the treatment of early European Lyme borreliosis. *Infection* 1990; 18(2):91-6.
- [121] Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, Ruzic E, Maraspin V, Jereb M. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. *Infection* 1993; 21(2):83-8.
- [122] Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW *et al.* Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibioticly treated patients with Lyme borreliosis. *Infection* 1989; 17(6):355-9.
- [123] Gasser R, Reisinger E, Eber B *et al.* Cases of Lyme borreliosis resistant to conventional treatment: improved symptoms with cephalosporin plus specific beta-lactamase inhibition. *Microb Drug Resist* 1995; 1(4):341-4.
- [124] Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ. Treatment of late Lyme borreliosis--randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet* 1988; 1(8596):1191-4.
- [125] Hunfeld KP, Ruzic-Sabljić E, Norris DE, Kraiczy P, Strle F. In vitro susceptibility testing of *Borrelia burgdorferi sensu lato* isolates cultured from patients with erythema migrans before and after antimicrobial chemotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(4):1294-301.
- [126] Dattwyler RJ, Halperin JJ, Pass H, Luft BJ. Ceftriaxone as effective therapy in refractory Lyme disease. *J Infect Dis* 1987; 155(6):1322-5.
- [127] Manning PG. Fulminant refractory Lyme disease. *Iowa Med* 1989; 79(6):277-80.
- [128] Phillips SE, Mattman LH, Hulínská D, Moayad H. A proposal for the reliable culture of *Borrelia burgdorferi* from patients with chronic Lyme disease, even from those previously aggressively treated. *Infection* 1998; 26(6):364-7.
- [129] Hassler D, Zöller L, Haude M, Hufnagel HD, Heinrich F, Sonntag HG. Cefotaxime versus penicillin in the late stage of Lyme disease--prospective, randomized therapeutic study. *Infection* 1990; 18(1):16-20.
- [130] Hassler D, Riedel K, Zorn J, Preac-Mursic V. Pulsed high-dose cefotaxime therapy in refractory Lyme borreliosis. *Lancet* 1991; 338(8760):193.
- [131] Hassler D. Cefotaxim in der Behandlung der chronischen Lyme-Borreliose. *Fortschr Antimicrob Antineopl Chemother* 1992; 11:109-118.
- [132] Hassler D, Maiwald M. [Reinfection with *Borrelia burgdorferi* in an immunocompetent patient]. [Article in German]. *Dtsch Med Wochenschr* 1994; 119(10):338-42.

- [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* 1989, 32: 46.
- [134] Steere AC, Levin RE, Molloy PJ *et al.* Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 1994 Jun; 37(6):878-88.
- [135] Halperin JJ. Abnormalities of the nervous system in Lyme disease: response to antimicrobial therapy. *Rev Infect Dis* 1989; 11 Suppl 6:S1499-504.
- [136] Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM *et al.* Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology* 2003; 60(12):1916-22.
- [137] Krupp LB, Hyman LG, Grimson R *et al.* Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003; 60(12):1923-30.
- [138] Klemperer MS, Hu LT, Evans J *et al.* Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001; 345(2):85-92.
- [139] Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. *J Infect Dis* 1999; 180(2):377-83.
- [140] Brorson O, Brorson SH. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to hydroxychloroquine. *Int Microbiol* 2002; 5(1):25-31.
- [141] Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MG, Weinstein A. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21(3):454-61.
- [142] Sigal LH. Treatment of Lyme Disease. UpToDate, 2006.
- [143] Ziska MH, Donta ST, Demarest FC. Physician preferences in the diagnosis and treatment of Lyme disease in the United States. *Infection* 1996; 24(2):182-6.
- [144] Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR *et al.* Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum* 1977; 20(1):7-17.
- [145] Manning PG. Fulminant refractory Lyme disease. *Iowa Med* 1989; 79(6):277-80.
- [146] Limbach FX, Jaulhac B, Puechal X *et al.* Treatment resistant Lyme arthritis caused by *Borrelia garinii*. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(3):284-6.

- [147] Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology* 2008; 70(13):992-1003.
- [148] Duray PH, Steere AC. Clinical pathologic correlations of Lyme disease by stage. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 539:65-79.
- [149] Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17(10):715-9.
- [150] Kleemann W *et al.* Prolonged antibiotic therapy in PCR confirmed persistent Lyme disease (in Vorbereitung).
- [151] Massengo SA, Bonnet F, Braun C, Vital A, Beylot J, Bastard J. Severe neuroborreliosis: The benefit of prolonged high-dose combination of antimicrobial agents with steroids--an illustrative case. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 51(2):127-30.
- [152] Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Schielke E, Sörgel F, Einhäupl KM. Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis* 1991; 163(2):311-8.
- [153] Gasser R, Dusleag J. Oral treatment of late borreliosis with roxithromycin plus co-trimoxazole. *Lancet* 1990; 336(8724):1189-90.
- [154] Hassler D. Langzeitbeobachtungen zum Krankheitsbild der Lyme-Borreliose in einem Endemiegebiet. Habilitationsschrift Universität Erlangen, 1997.
- [155] Mursic VP, Wanner G, Reinhardt S, Wilske B, Busch U, Marget W. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast-L-form variants. *Infection* 1996; 24(3):218-26.
- [156] Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, Ruzic E, Maraspin V, Jereb M. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. *Infection* 1993; 21(2):83-8.
- [157] Mursic VP, Wilske B, Schierz G, Holmburger M, Süß E. In vitro and in vivo susceptibility of *Borrelia burgdorferi*. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6(4):424-6.
- [158] de Koning J. Histopathologic Aspects of Lyme Borreliosis. Groningen, 145 S., Selbstverlag, 1995.
- [159] Kraiczy P, Skerka C, Kirschfink M, Zipfel PF, Brade V. Mechanism of complement resistance of pathogenic *Borrelia burgdorferi* isolates. *Int Immunopharmacol* 2001; 1(3):393-401.
- [160] Kraiczy P, Skerka C, Kirschfink M, Zipfel PF, Brade V. Immune evasion of *Borrelia burgdorferi*: insufficient killing of the pathogens by complement and antibody. *Int J Med Microbiol* 2002; 291 Suppl 33:141-6.

- [161] Kraiczy P, Skerka C, Zipfel PF, Brade V. Complement regulator-acquiring surface proteins of *Borrelia burgdorferi*: a new protein family involved in complement resistance. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114(13-14):568-73.
- [162] Kersten A, Poitschek C, Rauch S, Aberer E. Effects of penicillin, ceftriaxone, and doxycycline on morphology of *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39(5):1127-33.
- [163] Johnson RC. Isolation techniques for spirochetes and their sensitivity to antibiotics in vitro and in vivo. *Rev Infect Dis* 1989; 11 Suppl 6:S1505-10.
- [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, Brorson SH. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to metronidazole. *APMIS* 1999; 107(6):566-76.
- [167] Mursic VP, Wanner G, Reinhardt S, Wilske B, Busch U, Marget W. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast-L-form variants. *Infection* 1996; 24(3):218-26.
- [168] Mattmann LH. Cell Wall Deficient Forms: Stealth pathogens. CRC Press Inc. 3rd ed., 2000.
- [169] Mursic VP, Wanner G, Reinhardt S, Wilske B, Busch U, Marget W. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast-L-form variants. *Infection* 1996; 24(3):218-26.
- [170] Mygland A, Skarpaas T, Ljøstad U. Chronic polyneuropathy and Lyme disease. *Eur J Neurol* 2006; 13(11):1213-5.
- [171] Robert Koch Institut. Lyme-Borreliose: Zur Situation in den östlichen Bundesländern. *Epidemiologisches Bulletin*, 38/2007.
- [172] Halperin JJ. Neuroborreliosis. *Am J Med* 1995; 98(4A):52S-56S.
- [173] Culp RW, Eichenfield AH, Davidson RS, Drummond DS, Christofersen MR, Goldsmith DP. Lyme arthritis in children. An orthopaedic perspective. *J Bone Joint Surg Am* 1987; 69(1):96-9.
- [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, Seppälä I, Leirisalo-Repo M, Immonen I, Karma A. The etiology of uveitis: the role of infections with special reference to Lyme borreliosis. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75(6):716-9.
- [178] Leys AM, Schönherr U, Lang GE *et al.* Retinal vasculitis in Lyme borreliosis. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1995; 259:205-14.
- [179] Winward KE, Smith JL, Culbertson WW, Paris-Hamelin A. Ocular Lyme borreliosis. *Am J Ophthalmol* 1989; 108(6):651-7.
- [180] Leys AM, Schönherr U, Lang GE *et al.* Retinal vasculitis in Lyme borreliosis. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1995; 259:205-14.
- [181] Gérard P, Canaple S, Rosa A. [Meningopapillitis disclosing Lyme disease]. [Article in French]. *Rev Neurol (Paris)* 1996; 152(6-7):476-8.
- [182] Kauffmann DJ, Wormser GP. Ocular Lyme disease: case report and review of the literature. *Br J Ophthalmol* 1990; 74(6):325-7.
- [183] Sicklinger M, Wienecke R, Neubert U. In vitro susceptibility testing of four antibiotics against *Borrelia burgdorferi*: a comparison of results for the three genospecies *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii*, and *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. *J Clin Microbiol* 2003; 41(4):1791-3.
- [184] Hohl AF, Frei R, Pünter V *et al.* International multicenter investigation of LB20304, a new fluoronaphthyridone. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4(5):280-284.
- [185] Brorson Ø, Brorson SH, Scythes J, MacAllister J, Wier A, Margulis L. Destruction of spirochete *Borrelia burgdorferi* round-body propagules (RBs) by the antibiotic tigecycline. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(44):18656-61.
- [186] Yang X, Nguyen A, Qiu D, Luft BJ. In vitro activity of tigecycline against multiple strains of *Borrelia burgdorferi*. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63(4):709-12.
- [187] Fallon BA, Levin ES, Schweitzer PJ, Hardesty D. Inflammation and central nervous system Lyme disease. *Neurobiol Dis* 2010; 37(3):534-41.
- [188] Eskow E, Rao RV, Mordechai E. Concurrent infection of the central nervous system by *Borrelia burgdorferi* and *Bartonella henselae*: evidence for a novel tick-borne disease complex. *Arch Neurol* 2001; 58(9):1357-63.
- [189] Grab DJ, Nyarko E, Barat NC, Nikolskaia OV, Dumler JS. *Anaplasma phagocytophilum*-*Borrelia burgdorferi* coinfection enhances chemokine, cytokine, and matrix metalloprotease expression by human brain microvascular endothelial cells. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14(11):1420-4.

- [190] Mitchell PD, Reed KD, Hofkes JM. Immunoserologic evidence of coinfection with *Borrelia burgdorferi*, *Babesia microti*, and human granulocytic Ehrlichia species in residents of Wisconsin and Minnesota. *J Clin Microbiol* 1996; 34(3):724-7.
- [191] Oleson CV, Sivalingam JJ, O'Neill BJ, Staas WE Jr. Transverse myelitis secondary to coexistent Lyme disease and babesiosis. *J Spinal Cord Med* 2003; 26(2):168-71.
- [192] Owen DC. Is Lyme disease always poly microbial?--The jigsaw hypothesis. *Med Hypotheses* 2006; 67(4):860-4.
- [193] Swanson SJ, Neitzel D, Reed KD, Belongia EA. Coinfections acquired from ixodes ticks. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19(4):708-27.
- [194] Thomas V, Anguita J, Barthold SW, Fikrig E. Coinfection with *Borrelia burgdorferi* and the agent of human granulocytic ehrlichiosis alters murine immune responses, pathogen burden, and severity of Lyme arthritis. *Infect Immun* 2001; 69(5):3359-71.
- [195] Zeidner NS, Dolan MC, Massung R, Piesman J, Fish D. 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* 2000; 22(11):581-8.
- [196] Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ *et al.* Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. The Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 31 Suppl 1:1-14.
- [197] Kristoferitsch W, Stanek G, Kunz C. [Double infection with early summer meningoencephalitis virus and *Borrelia burgdorferi*]. [Article in German]. *Dtsch Med Wochenschr* 1986; 111(22):861-4.
- [198] Hunfeld KP *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* 2002; 6:321-344.
- [199] Cadavid D, O'Neill T, Schaefer H, Pachner AR. Localization of *Borrelia burgdorferi* in the nervous system and other organs in a nonhuman primate model of lyme disease. *Lab Invest* 2000; 80(7):1043-54.
- [200] Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED *et al.* The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006; 43(9):1089-134.
- [201] Krause PJ, Telford SR 3rd, Spielman A *et al.* Concurrent Lyme disease and babesiosis. Evidence for increased severity and duration of illness. *JAMA* 1996; 275(21):1657-60.

- [202] Straubinger RK, Straubinger AF, Summers BA, Jacobson RH. Status of *Borrelia burgdorferi* infection after antibiotic treatment and the effects of corticosteroids: An experimental study. *J Infect Dis* 2000; 181(3):1069-81.
- [203] Stricker RB. Counterpoint: long-term antibiotic therapy improves persistent symptoms associated with Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2007; 45(2):149-57.
- [204] YU DT. Reactive arthritis (formerly Reiter syndrome). UpToDate 2009.
- [205] Neubert U, Horst H. Hautmanifestationen, Zeckenborreliose Lyme-Krankheit bei Mensch und Tier. Spitta Verlag, 2003.
- [206] Berger BW. Dermatologic manifestations of Lyme disease. *Rev Infect Dis* 1989; 11 Suppl 6:S1475-81.
- [207] Aberer E, Klade H. Cutaneous manifestations of Lyme borreliosis. *Infection* 1991; 19(4):284-6.
- [208] Asbrink E. Cutaneous manifestations of Lyme borreliosis. Clinical definitions and differential diagnoses. *Scand J Infect Dis Suppl* 1991; 77:44-50.
- [209] Prinz JC, Kutasi Z, Weisenseel P, Póto L, Battyáni Z, Ruzicka T. "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* 2009 ; 60(2):248-55.
- [210] Asbrink E, Olsson I. Clinical manifestations of erythema chronicum migrans Afzelius in 161 patients. A comparison with Lyme disease. *Acta Derm Venereol* 1985; 65(1):43-52.
- [211] Colli C, Leinweber B, Müllegger R, Chott A, Kerl H, Cerroni L. *Borrelia burgdorferi*-associated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. *J Cutan Pathol* 2004; 31(3):232-40.
- [212] Trevisan G, Cinco M, Agolzer A. Roseolar lesions in Lyme disease: isolation of the causative agent. *Int J Dermatol* 1992; 31(7):507-8.
- [213] Trevisan G *et al.* Dermatological Manifestations of Lyme Borreliosis. *acta dermatovenerologica, A.P.A.*, 1996; Vol. 5, 96 No 3-4.
- [214] Oksi J, Marttila H, Soini H, Aho H, Uksila J, Viljanen MK. Early dissemination of *Borrelia burgdorferi* without generalized symptoms in patients with erythema migrans. *APMIS* 2001; 109(9):581-8.
- [215] Buechner SA, Lautenschlager S, Itin P, Bircher A, Erb P. Lymphoproliferative responses to *Borrelia burgdorferi* in patients with erythema migrans, acrodermatitis chronica atrophicans, lymphadenosis benigna cutis, and morphea. *Arch Dermatol* 1995; 131(6):673-7.

- [216] Aberer E, Klade H. Cutaneous manifestations of Lyme borreliosis. *Infection* 1991; 19(4):284-6.
- [217] Malane MS, Grant-Kels JM, Feder HM Jr, Luger SW. Diagnosis of Lyme disease based on dermatologic manifestations. *Ann Intern Med* 1991; 114(6):490-8.
- [218] Ozkan S, Atabey N, Fetil E, Erkizan V, Günes AT. Evidence for *Borrelia burgdorferi* in morphea and lichen sclerosus. *Int J Dermatol* 2000; 39(4):278-83.
- [219] Wu YS, Zhang WF, Feng FP, Wang BZ, Zhang YJ. Atypical cutaneous lesions of Lyme disease. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18(5):434-6.
- [220] Goldberg NS, Forseter G, Nadelman RB *et al.* Vesicular erythema migrans. *Arch Dermatol* 1992; 128(11):1495-8.
- [221] Hassler D, Zorn J, Zöller L *et al.* [Nodular panniculitis: a manifestation of Lyme borreliosis?]. [Article in German]. *Hautarzt* 1992; 43(3):134-8.
- [222] Dietrich F, Schmidgen T, Maggi RG *et al.* Prevalence of *Bartonella henselae* and *Borrelia burgdorferi* sensu lato DNA in ixodes ricinus ticks in Europe. *Appl Environ Microbiol* 2010; 76(5):1395-8.
- [223] Spach DH *et al.* Microbiology, epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of cat scratch disease. *UpToDate* 2008.
- [224] Schulze J, Sonnenborn U. Yeasts in the gut: from commensals to infectious agents. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(51-52):837-42.
- [225] Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, Rys PN, Persing DH, Steere AC. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *N Engl J Med* 1994; 330(4):229-34.
- [226] Straubinger RK. PCR-Based quantification of *Borrelia burgdorferi* organisms in canine tissues over a 500-Day postinfection period. *J Clin Microbiol* 2000; 38(6):2191-9.
- [227] Bayer ME, Zhang L, Bayer MH. *Borrelia burgdorferi* DNA in the urine of treated patients with chronic Lyme disease symptoms. A PCR study of 97 cases. *Infection* 1996; 24(5):347-53.
- [228] Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL *et al.* The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study. *Ann Intern Med* 1994; 121(8):560-7.
- [229] Liegner KB, Shapiro JR, Ramsay D, Halperin AJ, Hogrefe W, Kong L. Recurrent erythema migrans despite extended antibiotic treatment with minocycline in a patient with persisting *Borrelia burgdorferi* infection. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28(2 Pt 2):312-4.

- [230] Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzić-Sabljić E, Cimperman J. Azithromycin and doxycycline for treatment of *Borrelia* culture-positive erythema migrans. *Infection* 1996; 24(1):64-8.
- [231] Hudson BJ, Stewart M, Lennox VA *et al.* Culture-positive Lyme borreliosis. *Med J Aust* 1998; 168(10):500-2.
- [232] Battafarano DF, Combs JA, Enzenauer RJ, Fitzpatrick JE. Chronic septic arthritis caused by *Borrelia burgdorferi*. *Clin Orthop Relat Res* 1993; (297):238-41.
- [233] Reimers CD, de Koning J, Neubert U *et al.* *Borrelia burgdorferi* myositis: report of eight patients. *J Neurol* 1993; 240(5):278-83.
- [234] López-Andreu JA, Ferrís J, Canosa CA, Sala-Lizárraga JV. Treatment of late Lyme disease: a challenge to accept. *J Clin Microbiol* 1994; 32(5):1415-6.
- [235] Priem S, Burmester GR, Kamradt T, Wolbart K, Rittig MG, Krause A. Detection of *Borrelia burgdorferi* by polymerase chain reaction in synovial membrane, but not in synovial fluid from patients with persisting Lyme arthritis after antibiotic therapy. *Ann Rheum Dis* 1998; 57(2):118-21.
- [236] Nanagara R, Duray PH, Schumacher HR Jr. Ultrastructural demonstration of spirochetal antigens in synovial fluid and synovial membrane in chronic Lyme disease: possible factors contributing to persistence of organisms. *Hum Pathol* 1996; 27(10):1025-34.
- [237] Meier P, Blatz R, Gau M, Spencker FB, Wiedemann P. [Pars plana vitrectomy in *Borrelia burgdorferi* endophthalmitis]. [Article in German]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1998; 213(6):351-4.
- [238] Cimmino MA, Azzolini A, Tobia F, Pesce CM. Spirochetes in the spleen of a patient with chronic Lyme disease. *Am J Clin Pathol* 1989; 91(1):95-7.
- [239] Hulínská D, Votýpka J, Valesová M. Persistence of *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii* in patients with Lyme arthritis. *Zentralbl Bakteriologie* 1999; 289(3):301-18.
- [240] Schoen RT, Aversa JM, Rahn DW, Steere AC. Treatment of refractory chronic Lyme arthritis with arthroscopic synovectomy. *Arthritis Rheum* 1991; 34(8):1056-60.
- [241] Kirsch M, Ruben FL, Steere AC, Duray PH, Norden CW, Winkelstein A. Fatal adult respiratory distress syndrome in a patient with Lyme disease. *JAMA* 1988; 259(18):2737-9.
- [242] Aberer E, Kersten A, Klade H, Poitschek C, Jurecka W. Heterogeneity of *Borrelia burgdorferi* in the skin. *Am J Dermatopathol* 1996; 18(6):571-9.

- [243] Preac-Mursic V, Pfister HW, Spiegel H *et al.* First isolation of *Borrelia burgdorferi* from an iris biopsy. *J Clin Neuroophthalmol* 1993; 13(3):155-61; discussion 162.
- [244] Hulínská D, Krausová M, Janovská D, Roháčová H, Hancil J, Mailer H. Electron microscopy and the polymerase chain reaction of spirochetes from the blood of patients with Lyme disease. *Cent Eur J Public Health* 1993; 1(2):81-5.
- [245] Preac Mursic V, Marget W, Busch U, Pleterski Rigler D, Hagl S. Kill kinetics of *Borrelia burgdorferi* and bacterial findings in relation to the treatment of Lyme borreliosis. *Infection* 1996; 24(1):9-16.
- [246] Schmidli J, Hunziker T, Moesli P, Schaad UB. Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from joint fluid three months after treatment of facial palsy due to Lyme borreliosis. *J Infect Dis* 1988; 158(4):905-6.
- [247] Cameron DJ. Clinical trials validate the severity of persistent Lyme disease symptoms. *Med Hypotheses* 2009; 72(2):153-6.
- [248] Shadick NA, Phillips CB, Sangha O *et al.* Musculoskeletal and neurologic outcomes in patients with previously treated Lyme disease. *Ann Intern Med* 1999; 131(12):919-26.
- [249] Hodzic E, Feng S, Holden K, Freet KJ, Barthold SW. Persistence of *Borrelia burgdorferi* following antibiotic treatment in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(5):1728-36.
- [250] Yrjänäinen H, Hytönen J, Söderström KO, Oksi J, Hartiala K, Viljanen MK. Persistent joint swelling and *Borrelia*-specific antibodies in *Borrelia garinii*-infected mice after eradication of vegetative spirochetes with antibiotic treatment. *Microbes Infect* 2006; 8(8):2044-51.
- [251] Feder HM Jr, Whitaker DL. Misdiagnosis of erythema migrans. *Am J Med* 1995; 99(4):412-9.
- [252] Reid MC, Schoen RT, Evans J, Rosenberg JC, Horwitz RI. The consequences of overdiagnosis and overtreatment of Lyme disease: an observational study. *Ann Intern Med* 1998; 128(5):354-62.
- [253] Steere AC, Taylor E, McHugh GL, Logigian EL. The overdiagnosis of Lyme disease. *JAMA* 1993; 269(14):1812-6.
- [254] Hassett AL, Radvanski DC, Buyske S, Savage SV, Sigal LH. Psychiatric comorbidity and other psychological factors in patients with "chronic Lyme disease". *Am J Med* 2009; 122(9):843-50.
- [255] Vázquez M, Sparrow SS, Shapiro ED. Long-term neuropsychologic and health outcomes of children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease. *Pediatrics* 2003; 112(2):e93-7.

- [256] Klemann W, Huismans BT. Patienten mit Erreger-Direktnachweis bei chronischer Lyme-Borreliose: Klinik, Labordiagnostik, Antibiotika-Therapie und Krankheitsverlauf – Eine retrospektive Studie. *umwelt-medizin-gesellschaft*, 22, 2/2009
- [257] Logigian EL, Steere AC. Clinical and electrophysiologic findings in chronic neuropathy of Lyme disease. *Neurology* 1992; 42(2):303-11.
- [258] Sapi E, MacDonald A. Biofilms of *Borrelia burgdorferi* in chronic cutaneous borreliosis. *Am J Clin Pathol* 2008; 129:988-989.
- [259] Dunham-Ems SM et al. Live imaging reveals a bisphasic mode of dissemination of *Borrelia burgdorferi* within ticks. *J Clin Invest* 2009; 119:3652-3665.
- [260] Eisendle M et al. Biofilms of *Borrelia burgdorferi* in chronic cutaneous borreliosis. *Am J Clin Pathol* 2008; 129:988-989.
- [261] Batsford S, Rust Ch, Neubert U. Analysis of antibody responses to the outer surface protein family in Lyme Borreliosis patients. *J Infect Dis* 1998; 178:1676-1683.
- [262] Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987; 107:725-731.
- [263] Szer IS, Taylor E, Steere AC. The long-term course of Lyme arthritis in children. *N Engl J Med* 1991; 325:159-163
- [264] Dattwyler RJ, Volkman DJ, Contay SM, et al. Amoxicillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. *Lancet* 1990; 336:1404.
- [265] Luger SW, Parapone P, Wormser GP, et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in treatment of patients with early Lyme disease associated with erythema migrans. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:661.
- [266] Nadelman RB, Luger SW, Frank E, et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. *Ann Intern Med* 1992; 117:273.
- [267] Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 124:785.
- [268] Steere AC, Hutchinson GJ, Rahn DW, et al. Treatment of the early manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1983; 99:22.
- [269] Massarotti EM, Luger SW, Rahn DW, et al. Treatment of early Lyme disease. *Am J Med* 1992; 92:396.

- [270] Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. *N Engl J Med* 1997; 337:289.
- [271] Afzelius A. Verhandlungen der dermatologischen Gesellschaft zu Stockholm Sitzung am 28. Oktober 1909. *Arch Dermatol Symp* (Berlin) 101 (1919) 404.
- [272] Hauser W. Wahrscheinliche Infektionskrankheiten der Haut. In: *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1965, 556-629.
- [273] Lipschütz B. Über eine seltene Erythemform (Erythema chronicum migrans). *Arch Dermatol Syph* 118 (1913), 1482-1486.
- [274] Weber K, Neubert U, Büchner SA. Erythema migrans and early signs and symptoms. In: Weber K, Burgdorfer W: *Aspects of Lyme Borreliosis*. Springer Verlag, Berlin, 1992, 195-121.
- [275] Strle F, Videncnik J, Zorman P, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Maraspin V. Clinical and epidemiological findings for patients with Erythema migrans. Comparison of cohorts from the years 1993 and 2000. *Wien Klin Wochenschr* 2002, 114:493-497.
- [276] Wu YS, Zhang WF, Feng FP, Wang BZ, Zhang YJ. Atypical cutaneous lesions of Lyme disease. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18(5):434-6.
- [277] Hassler D, Zorn J, Zöller L, Neuss M, Weyand C, Gorozny J, Born IA, Preac-Mursic V. Nodular panniculitis: a manifestation of Lyme borreliosis? *Hautarzt* 1992; 43(3):134-8.
- [278] Canica MM, Nato F, du Merle L, Mazie JC, Baranton G, Postic D. Monoclonal antibodies for identification of *Borrelia afzelii* sp. nov. associated with late cutaneous manifestations of Lyme borreliosis. *Scand J Infect Dis* 1993; 25(4):441-8.
- [279] Ilowite NT. Muscle, reticuloendothelial, and late skin manifestations of Lyme disease. *Am J Med* 1995; 98(4A):63S-68S.
- [280] Schuttelaar ML, Laeijendecker R, Heinhuis RJ, Van Joost T. Erythema multiforme and persistent erythema as early cutaneous manifestations of Lyme disease. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37(5 Pt 2):873-5.
- [281] Moreno C, Kutzner H, Palmedo G, Goertler E, Carrasco L, Requena L. Interstitial granulomatous dermatitis with histiocytic pseudorosettes: a new histopathologic pattern in cutaneous borreliosis. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA sequences by a highly sensitive PCR-ELISA. *J Am Acad Dermatol* 2003; 47(3):376-84.
- [282] Äsbrink A and Olsson I. Clinical Manifestations of Erythema chronicum migrans Afzelius in 161 Patients. *Acta Derm Venerol* (Stochk) 1985; 65:42-52.

- [283] Myers SA and Sexton DJ. Dermatologic Manifestations of Arthropod-Borne Diseases. *Infectious Disease Clinics of North America* 1994, 8(3):689-708.
- [284] Berger BW. Erythema chronicum migrans of Lyme disease. *Arch Dermatol* 1984; 120:1017-1021.
- [285] Trevisan G, Cinco M. Lyme disease: a general survey. *Int J Dermatol* 1990; 29:1-8.
- [286] Jaruratanasirikul S, Hortiwakul R, Tantisarasart T, Phuenpathom N, Russanasunthornwong S. Distribution of azithromycin into brain tissue, cerebrospinal fluid, and aqueous humor of the eye. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40(3):825-6.
- [287] Hansen K, Hovmark A, Lebech AM, Lebech K, Olsson I, Halkier-Sorensen L et al. Roxithromycin in Lyme borreliosis: discrepant results of an in vitro and in vivo animal susceptibility study and a clinical trial in patients with erythema migrans. *Acta Derm Venerol* 1992; 72(4):297-300.
- [288] Sapi E, Kaur N, Anyanwu S, Luecke DF, Datar A, Patel S et al. Evaluation of in-vitro antibiotic susceptibility of different morphological forms of *Borrelia burgdorferi*. *Infection and Drug Resistance* 2011; 4 97-113.
- [289] Eisendle K, Zelger B. The expanding spectrum of cutaneous borreliosis. *Ital Dermatol Venerol* 2009; 114:157-71.
- [290] Centers for Disease Control and Prevention. Atypical Erythema migrans in Patients with PCR-Positive Lyme Disease. Vol. 19, Nr. 5, May 2013.

Anhang

Allgemeinsymptome

Grippeähnliche Beschwerden
 Chronisches Krankheitsgefühl
 Ermüdung, Erschöpfung
 Herabgesetzte Belastbarkeit
 Leichtes Fieber, Hitzewallungen, Frösteln
 Schwitzen
 Nachtschweiße
 Halsschmerzen
 Kopfschmerzen
 Nackensteifigkeit
 Brustschmerzen, Herzklopfen
 Gewichtsverlust
 Gewichtszunahme
 Lymphknotenschwellung
 Sexuelle Funktionsstörungen
 Verschlimmerung der Beschwerden nach Infektionen

Nervensystem

Lähmungen
 Taubheitsgefühl
 Kribbelgefühle
 Störung des Berührungsempfindens
 Muskelzuckungen
 Unwillkürliche Bewegungen
 Tremor
 Störung des Bewegungsablaufes
 Karpaltunnelsyndrom
 Mononeuritis
 Mononeuritis multiplex
 Plexopathie
 (brachial, lumbosakral)
 Demenz
 (M. Alzheimer)
 Amyotrophe Lateralsklerose
 Guillain-Barré-Syndrom
 Tourette-Syndrom
 Polyneuropathie
 Nervenwurzelentzündung
 Meningoencephalitis
 Myelitis
 Cerebellitis
 Schwäche der Beine
 (Paraparese)
 Schwäche in Armen und Händen

Hirnnerven

Fazialisparese
 (Gesichtslähmung)
 Opticus-Neuritis
 Sehstörungen
 Gesichtsfeldausfälle
 Augenmuskellähmungen

Doppelbilder
 Schielen
 Gesichtsschmerzen
 Taubheitsgefühl, Kribbeln
 (im Gesicht)
 Geruchsstörung
 Geschmacksstörung
 Hörstörung
 Schwindel / Gleichgewichtsstörung
 Schluckstörung
 Zungenbewegungsstörung
 Tinnitus
 Lärmempfindlichkeit
 Schmerzen Zunge, Rachen
 Heiserkeit
 Erschwerte Anhebung des Kopfes im Liegen

Polyneuropathie

Schmerzen, Mißempfindungen und Störung der Sensibilität in Füßen, Beinen, Händen und Armen

Encephalopathie

Konzentrationsstörung
 Gedächtnisstörung
 Sprachstörung
 Schreibstörung
 Lesestörung
 Denkstörung

Depressive Störungen
 Angstzustände
 Verhaltensstörungen

Schlafstörungen
 Nervosität
 Benommenheit
 Schwindelzustände

Muskelskelettsystem

Gelenkentzündung
 (Monarthrit)
 (migratorische Polyarthrit)
 Gelenkschmerzen mit Wanderungstendenz in großen und kleinen Gelenken
 Steifigkeit der Gelenke
 Muskelschmerzen
 Schleimbeutelentzündungen
 (z.B. Bursitis suprapatellaris)
 Sehnenerkrankungen
 (Tendopathie, Enthesiopathie)
 Fersenbein-Schmerzen
 Schienbein-Schmerzen

Fußsohlen-Schmerzen
 Achillessehnen-Schmerzen
 Carpaltunnelsyndrom
 Epikondylitis
 Rückenschmerzen
 Brustkorb- / Körperschmerzen
 Wirbelsäulenschmerzen

Herz

Herzmuskelentzündung
 (Myokarditis)
 Herzbeutelentzündung
 (Perikarditis)
 Herzerweiterung
 (dilatare Kardiomyopathie)
 Herz-Rhythmus-Störungen
 Erregungsleitungsstörungen

Haut

Erythema migrans (EM) (Wanderröte)
 Rezidivierendes EM
 Multiples EM
 Lymphozytom (innerhalb EM oder statt EM)
 Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)
 (Frühform, Endstadium)
 Fibrome
 Papulosquamöse Läsionen
 Morphea
 (umschriebene blasse verhärtete
 Hautläsionen)
 Kribbeln oder brennende Schmerzen im
 Hautbereich
 Jucken

Auge

Augenentzündung
 (Uveitis)
 Äußere Augenentzündung
 (Skleritis, Episkleritis)
 Retinale Vaskulitis
 Neuro-ophthalmologische Störungen
 Augenmuskellähmungen
 Entzündungen der Augenmuskeln
 (Oculäre Myositis)

Konjunktivitis
 Iritis
 Retinitis
 Vitritis
 Kornealödem
 Exsudative ablatio retinae
 Retinale Vaskulitis
 Makulaödem
 Papillitis
 Iridozyklitis

Magen-Darm-Beschwerden

Dyspeptisches Syndrom
 Übelkeit
 Durchfälle
 Magenschmerzen
 Bauchschmerzen
 Obstipation

Urogenitalsystem

Hyperreflexie des Detrusor
 (Polyurie, häufiges Wasserlassen)
 Harnretention
 Dranginkontinenz
 Nykturie
 Interstitielle Zystitis

Sonstige Beschwerden

Schmerzen Kieferbereich
 Sinusitis

Sonstiges

Vaskulitis
 (insbesondere Hirninfarkt)

Übersichtsliteratur und Publikationen zu Anhang

- [1] Satz N. Klinik der Lyme-Borreliose. 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, Verlag Huber.
- [2] Horst H. Zeckenborreliose Lyme-Krankheit bei Mensch und Tier. 4., überarbeitete und erweiterte Auflage, Verlag Spitta.
- [3] Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MG, Weinstein A. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21(3):454-61.
- [4] Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ *et al.* Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. The Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 31 Suppl 1:1-14.
- [5] Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 1990; 323(21):1438-44.
- [6] Fallon BA, Nields JA. Lyme disease: a neuropsychiatric illness. *Am J Psychiatry* 1994; 151(11):1571-83.
- [7] Halperin JJ. Neuroborreliosis. *Am J Med* 1995; 98(4A):52S-56S.
- [8] Donta ST. Late and chronic Lyme disease. *Med Clin North Am* 2002; 86(2):341-9.
- [9] Kalish RA, Kaplan RF, Taylor E, Jones-Woodward L, Workman K, Steere AC. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10-20-year follow-up. *J Infect Dis* 2001; 183(3):453-60.
- [10] Horst H. Einheimische Zeckenborreliose bei Mensch und Tier (2. Auflage). Perimed-Verlag.
- [11] Meier C, Reulen HJ, Huber P, Mumenthaler M. Meningoradiculoneuritis mimicking vertebral disc herniation. A "neurosurgical" complication of Lyme-borreliosis. *Acta Neurochir (Wien)* 1989; 98(1-2):42-6.
- [12] Ackermann R, Gollmer E, Rehse-Küpper B. [Progressive *Borrelia* encephalomyelitis. Chronic manifestation of erythema chronicum migrans disease of the nervous system]. [Article in German]. *Dtsch Med Wochenschr* 1985; 110(26):1039-42.
- [13] Barnett W, Sigmund D, Roelcke U, Mundt C. [Endogenous paranoid-hallucinatory syndrome caused by *Borrelia* encephalitis]. [Article in German]. *Nervenarzt* 1991; 62(7):445-7.
- [14] Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 1990; 323(21):1438-44.

- [15] Herzer P, Wilske B. Lyme arthritis in Germany. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A* 1986; 263(1-2):268-74.
- [16] Stanek G, Klein J, Bittner R, Glogar D. Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the myocardium of a patient with longstanding cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1990; 322(4):249-52.
- [17] van der Linde MR, Crijns HJ, de Koning J, Hoogkamp-Korstanje JA *et al.* Range of atrioventricular conduction disturbances in Lyme borreliosis: a report of four cases and review of other published reports. *Br Heart J* 1990; 63(3):162-8.
- [18] Asbrink E, Hovmark A, Hederstedt B. The spirochetal etiology of acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer. *Acta Derm Venereol* 1984; 64(6):506-12.
- [19] Langer K, Diem E. [Acrodermatitis chronic atrophicans and sclerodermiform skin changes in *Borrelia* infection]. [Article in German]. *Hautarzt* 1988; 39(10):647-51.
- [20] Garbe C, Stein H, Gollnick H, Taud W, Orfanos CE. [Cutaneous B cell lymphoma in chronic *Borrelia burgdorferi* infection. Report of 2 cases and a review of the literature]. [Article in German]. *Hautarzt* 1988; 39(11):717-26.
- [21] Hassler D, Zorn J, Zöller L *et al.* [Nodular panniculitis: a manifestation of Lyme borreliosis?]. [Article in German]. *Hautarzt* 1992; 43(3):134-8.
- [22] MacDonald AB. Gestational Lyme borreliosis. Implications for the fetus. *Rheum Dis Clin North Am* 1989; 15(4):657-77.
- [23] Winterkorn JM. Lyme disease: neurologic and ophthalmic manifestations. *Surv Ophthalmol* 1990; 35(3):191-204.
- [24] Mokry M, Flaschka G, Kleinert G, Kleinert R, Fazekas F, Kopp W. Chronic Lyme disease with an expansive granulomatous lesion in the cerebellopontine angle. *Neurosurgery* 1990; 27(3):446-51.
- [25] Rank EL, Dias SM, Hasson J *et al.* Human necrotizing splenitis caused by *Borrelia burgdorferi*. *Am J Clin Pathol* 1989; 91(4):493-8.
- [26] Schoenen J, Sianard-Gainko J, Carpentier M, Reznik M. Myositis during *Borrelia burgdorferi* infection (Lyme disease). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52(8):1002-5.
- [27] Duray PH. Clinical pathologic correlations of Lyme disease. *Rev Infect Dis* 1989; 11 Suppl 6:S1487-93.
- [28] Halperin JJ, Little BW, Coyle PK, Dattwyler RJ. Lyme disease: cause of a treatable peripheral neuropathy. *Neurology* 1987; 37(11):1700-6.

- [29] Halperin JJ, Luft BJ, Anand AK *et al.* Lyme neuroborreliosis: central nervous system manifestations. *Neurology* 1989; 39(6):753-9.
- [30] Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 1990; 323(21):1438-44.
- [31] Bransfield RC, Wulfman JS, Harvey WT, Usman AI. The association between tick-borne infections, Lyme borreliosis and autism spectrum disorders. *Med Hypotheses* 2008; 70(5):967-74.
- [32] Berger BW. Dermatologic manifestations of Lyme disease. *Rev Infect Dis* 1989; 11 Suppl 6:S1475-81.
- [33] Asbrink E, Olsson I. Clinical manifestations of erythema chronicum migrans Afzelius in 161 patients. A comparison with Lyme disease. *Acta Derm Venereol* 1985; 65(1):43-52.
- [34] Trevisan G *et al.* Dermatological Manifestations of Lyme Borreliosis. *Acta Dermatovenerologica* 1996; A.P.A. Vol. 5, 96 No 3-4.
- [35] Lesser RL. Ocular manifestations of Lyme disease. *Am J Med* 1995; 98(4A):60S-62S.
- [36] Zaidman GW. The ocular manifestations of Lyme disease. *Int Ophthalmol Clin* 1993; 33(1):9-22.
- [37] Mikkilä H, Seppälä I, Leirisalo-Repo M, Immonen I, Karma A. The etiology of uveitis: the role of infections with special reference to Lyme borreliosis. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75(6):716-9.
- [38] Finizia C, Jönsson R, Hanner P. Serum and cerebrospinal fluid pathology in patients with sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol* 2001; 121(7):823-30.