

R.-G. Kladetzky

Herausforderung chronische Borreliose – eine Übersicht für den Gutachter

Zusammenfassung

Kontroverse Diskussionen werden um die chronische Borreliose geführt. Oft werden subjektive unspezifische Beschwerden in der Annahme einer persistierenden, kryptogenen Infektion als chronische Borreliose diagnostiziert. Die Auswertung der Richtlinien verschiedener Infektionsgesellschaften, der ILADS und DBG und insgesamt 1000 Publikationen (PubMed, EUCALB) ergab rezidivierende Mono- bzw. Oligoarthritis, chronische entzündliche Hautveränderungen mit Atrophie und chronische Neuroborreliose mit Meningitis, Enzephalomyelitis und Vasculitis als gesicherte Spätmanifestationen der Borreliose. Post-Lyme-Syndrom und Lyme-Enzephalopathie sind umstritten. Für eine dilatative Kardiomyopathie infolge einer Borrelieninfektion gibt es keine sicheren Hinweise. Ohne vorherige oder bestehende Borreliose werden unspezifische Symptome oft als "chronische Borreliose" bezeichnet. Unspezifische Symptome persistieren häufig Monate nach erfolgreicher Therapie der spezifischen Symptome wie bei anderen Infektionen und sind nicht Borrelien spezifisch. Als Pathomechanismus für persistierende unspezifische Beschwerden wird eine veränderte Immunreaktion vermutet, eine persistierende Infektion war in keiner kontrollierten Studie nachweisbar.

Schlüsselwörter Lyme-Arthritis – Acrodermatitis chronica atrophicans – chronische Neuroborreliose – Post-Lyme-Syndrom – persistierende Borrelieninfektion – Begutachtung

MedSach 114 3/2018: 128–137

Challenge of chronic borreliosis: An overview for the expert

Abstract

Chronic borreliosis is a controversial topic of debate. Subjective, non-specific symptoms are often diagnosed as chronic borreliosis on the assumption of persistent cryptogenic infection. The evaluation of the guidelines of various infectious disease societies, the International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS), the German Borreliosis Society (DBG) and a total of 1000 publications (PubMed, EUCALB) revealed recurrent monoarthritis or oligoarthritis, chronic inflammatory cutaneous manifestations with atrophic phase and chronic neuroborreliosis with meningitis, encephalomyelitis and vasculitis as confirmed late manifestations of borreliosis. Post-Lyme syndrome and Lyme encephalopathy are disputed. There is no reliable evidence for dilated cardiomyopathy as a consequence of a borrelia infection. Non-specific symptoms are often described as "chronic borreliosis" without previous or ongoing borreliosis. Non-specific symptoms frequently persist for months after successful treatment of the specific symptoms, as in the case of other infectious diseases, and are not borrelia-specific. An altered immune response is a suspected pathomechanism for persistent non-specific complaints; persistent infection was not detectable in any controlled study.

Keywords Lyme arthritis – acrodermatitis chronica atrophicans – chronic neuroborreliosis – post-Lyme syndrome – persistent Borrelia burgdorferi infection – medical assessment

Einleitung

Die Lyme-Borreliose ist die häufigste durch Zecken übertragene Infektionskrankheit der nördlichen Hemisphäre.

Anschrift des Verfassers

Dr. med. Rolf-Georg Kladetzky
Arzt für Innere Medizin, Kardiologie
und Sozialmedizin
Luegallee 66
40545 Düsseldorf

Strittig ist der Zusammenhang zwischen persistierenden subjektiven Beschwerden wie Müdigkeit, chronischen Schmerzen und kognitiven Störungen ohne objektive Befunde und oft ohne serologischen Nachweis einer Borrelieninfektion [I, II, III, VIII, IX, XI, XIII, 26, 30]. Trotz Antibiotikatherapie würden Borrelien viele Jahre persistieren und zur chronischen Erkrankung führen [XI, XII, 17].

Häufig wird in den Risikogruppen der Waldarbeiter, Förster, Jäger, Landwirte, Imker, Veterinärmediziner und Straßenbauarbeiter nach Zeckenstich bei

unspezifischen Beschwerden eine chronische Borreliose als Berufserkrankung angenommen. Ziel dieser Arbeit ist die Darstellung der Klinik der chronischen Borreliose, der objektiven und unspezifischen subjektiven Beschwerden, die bekannten Spätfolgen der unbehandelten und behandelten Borreliose und die

Herzlichen Dank an Dr. V. Fingerle, Nationales Referenzzentrum für Borrelien für die intensive Diskussion und Anregungen bei der Erstellung des Artikels, und Prof. Dr. B. Melnik, Gütersloh, für die Kritik und Durchsicht.

Validierte Leitlinien	
I	British Infection Association The epidemiology, prevention, investigation and treatment of Lyme Borreliosis in United Kingdom patients: A position statement by the British Infection Association J Infection (2011); 62:329-338
II	Evison J, Aebi C, Fanciotti P et al. Abklärung und Therapie der Lyme-Borreliose bei Erwachsenen und Kindern Teil 1 Epidemiologie und Diagnostik Schweiz. Ärztezeitung (2005), 86: 2332–2338
	Evison J, Aebi C, Fanciotti P et al. Abklärung und Therapie der Lyme-Borreliose bei Erwachsenen und Kindern Teil 2 Klinik und Therapie Schweiz. Ärztezeitung (2005), 86: 2375–2384
	Evison J, Aebi C, Fanciotti P et al. Abklärung und Therapie der Lyme-Borreliose bei Erwachsenen und Kindern Teil 3 Prävention, Schwangerschaft, Immundefizienz, Post-Lyme-Syndrom Schweiz. Ärztezeitung (2005), 86: 2422–2428
III	Fingerle V, Eiffert H, Gessner A. et al. Lyme Borreliose. In Mauch H und Lüttiken R Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) eds. Qualitätsstandards in der mikrobiologisch- infektiologischen Diagnostik. Urban & Fischer Verlag, München Jena MIQ 12, 2017: 1–68
IV	Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence- based review) Neurology (2007), 69: 91–102
V	Hofmann HAE, Bruckbauer H, Fingerle V. et al. Kutane Manifestationen der Lyme Borreliose Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft AWMF Leitlinien http:// leitlinienet.net 2016
VI	Mygland A, Ljostad U, Fingerle V, et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis Europ J Neurol (2010), 17: 8-16.
VII	Rauer S, Kaiser R. Kölmel HW et al. Leitlinien Neuroborreliose. Hrsg. Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie- Expertengruppe Neuroborreliose AWMF gelistet 2012: 1–11 ¹ *
VIII	Societe de Pathologie Infectieuse de Langue Francaise (SPILF): Lyme borreliosis: diagnostic, therapeutic, and preventive approaches Med Mal Infect (2007), 37: S153–S174
IX	Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP et al. Lyme Borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe Clin Microbiol Infect (2011), 17: 69-79
X	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 Disease Society of America Clin Infect Dis (2006), 43: 1089–1134
Nicht validierte Leitlinien	
XI	Cameron D (The ILADS Working Group) Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease Expert Rev Anti-infect Therapy (2004), 2: S2–13
XII	Cameron DJ, Johnson LB, Maloney E: Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease Expert Rev Anti Infect Ther. (2014), 12: 1103–1135
XIII	Deutsche Borreliose-Gesellschaft e.V. Diagnostik und Therapie der Lyme – Borreliose Leitlinien leitlinien@borreliose-gesellschaft.de
¹ Leitlinien Neuroborreliose waren bis 29.9.17 gültig, die Neufassung darf vorerst wegen einer einstweiligen Verfügung des Langeichts Berlin nicht veröffentlicht werden	
* Hinweis der Redaktion: mittlerweile doch veröffentlicht	

Tabelle 1: Leitlinien

Häufigkeit einer Infektion und Erkrankung in beruflichen Risikogruppen.

Methodik

Die Leitlinien der verschiedenen Gesellschaften für Infektionskrankheiten, Mikrobiologie und Neurologie und der privaten Organisationen ILADS (Internat-

tional Lyme and Associated Diseases Society) und DGB (Deutschen Borreliose-Gesellschaft) sind in der Tabelle 1 „Leitlinien“ [I – XII] mit bibliographischen Angaben aufgelistet. Die Leitlinien der ILADS und DGB sind nicht validiert. Nach Recherchen in PubMed und EUCALB wurden über 1000 Publikationen ausgewertet.

Zeckenstich und Borrelieninfektion

Die Übertragung der Borrelien erfolgt etwa 24 Stunden nach dem Zeckenstich, das Risiko der Übertragung ist nach 48 bis 72 Stunden am größten. 90 % der Infektionen erfolgen durch Nymphen, ca. 10 % durch adulte Zecken. Ungefähr drei bis

sechs Prozent aller Gestochenen haben mit dem Auftreten einer Infektion zu rechnen, nur bei 0,3 bis 1,4 Prozent kommt es zu einer manifesten Erkrankung [II, III, IX].

Borrelioseerkrankung

Die Lyme-Borreliose ist eine Multisystemerkrankung mit lokalisierter Hautinfektion und nach Wochen und Monaten mit hämatogener Dissemination in die Nervenwurzeln, das zentrale Nervensystem, die Gelenke oder das Myokard. Die Krankheitsbilder werden in Früh- und Spätmanifestationen eingeteilt. Der Verlauf der

unbehandelten Borrelieninfektion ist sehr wechselhaft und in den meisten Fällen selbstlimitierend [II, VII, VIII, IX, X].

Chronische Verlaufsformen der Borreliose (Tabelle 2)

Die Spätmanifestationen Lyme-Arthritis (LA), Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) und chronische Neuroborreliose (cNB), die über sechs Monate nach einem Zeckenstich oder Erythema migrans auftreten, werden oft als chronische Borreliose bezeichnet. Umstritten sind das Post-Lyme-Syndrom (PLS), die Lyme-assozii-

ierte-Enzephalopathie (LE), die chronisch (persistierende) Borreliose (cpB) und dilatative Kardiomyopathie (DCM).

Lyme-Arthritis (LA)

Die LA tritt vier bis fünf Wochen bis 16 Monate nach Zeckenstich oder Erythema migrans auf, meist als akute intermittierende Mon- oder Oligoarthritis, selten primär chronisch [II, VIII, X, 18]. In 85 % sind die Kniegelenke betroffen. Arthritiden persistieren bis zu drei Monaten, um nach beschwerdefreien Intervallen erneut aufzutreten und nach ein bis zwei Jahren

Organsystem	Symptome	Lokalisation	Verlauf
Skelettsystem	intermittierende Monarthritits, ca. 10 % Oligoarthritits, selten Polyarthritits	85 % Gonarthritits, weitere betroffene Gelenke: Ellbogen-, Sprung-, Schulter- und Kiefergelenk	intermittierende arthritische Schübe mit Dauer von Tagen bis Monaten, Remissionen wenige Tage bis zu Jahren; selten monophasig; häufig Bakerzysten; selten symmetrische Polyarthritits und primär chronische Arthritits, in 90 % spontane Remission nach ein bis zwei Jahren ohne Antibiotika
Haut	Acrodermatitis chronica atrophicans: akut: entzündlich rötlich-livide teigige Schwellung; chronisch: Atrophie, pergamentähnliche Haut mit Teleangiektasien, Haarlosigkeit; zirkumskripte Sklerodermie mit Schmerzen, Pruritus und Parästhesien, häufig Ulnarstreifen im Bereich der Unterarme und Verdickung der Achillessehne, Subluxationen/ Luxationen im Bereich der Füße (Jacoud-Arthropathie) und bis 70 % eine Polyneuropathie, nicht selten Koinzidenz mit Arthritits	Streckseite der vom EM betroffenen Extremität, meist einseitig, gelegentlich symmetrisch, distal oft mit Beteiligung des Hand- oder Fußrückens	nach Antibiotika Besserung der Entzündung, der Schwellung und Schmerzen und Verkleinerung der fibroiden Knoten, jedoch nicht der Atrophie
Nervensystem	ZNS: in 75 % spastisch ataktische Gangstörung und Blasenfunktionsstörung, Paraparese, bei 40 % Paresen der Hirnnerven, zerebrale Vaskulitits mit Infarzierung des Hirnstamms oder Thalamus; außerdem: kognitive Störungen, Bewusstseinsstörungen, fokale und generalisierte Anfälle, Hemiparesen, Hemianopsien, Aphasien, Dysarthrien, intranukleäre Opthamoplegien, Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom	ZNS: Myelitits, Enzephalomyelitits, Vaskulitits	Entwicklung innerhalb mehrerer Monate bis Jahre nach dem Zeckenstich, nicht selbst limitierend, ohne Therapie progressiv über Jahre
	PNS: chronisch axonale PNP, asymmetrische und symmetrische Parästhesien ohne motorische Ausfälle, vermindertes Vibrationsempfinden, PNP bei ACA im Bereich der Hautveränderungen	peripheres Nervensystem	keine Besserung nach Antibiotika, die Progression der PNP bei ACA wird aufgehoben, Besserung der Schmerzen und Parästhesien

Tabelle 2: Gesicherte Spätformen

spontan zu persistieren. Die Synovitiden sind häufig begleitet von schubweise auftretenden Arthralgien der großen und kleinen Gelenke mit ständig wechselnder Lokalisation. Arthralgien alleine sind kein diagnostisches Kriterium. Deutlich erhöhte Entzündungsparameter sprechen gegen eine LA [IX, X, 18].

Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)

Die ACA beginnt meistens an der Streckseite der distalen Extremitäten mit Befall von Fuß- und Handrücken. Überwiegend

ist die untere Extremität mit Einschluss der Knie befallen [V]. Sie zeigt in der Frühphase eine bläulich rote Verfärbung und teigige Schwellung der Haut mit Entwicklung einer Atrophie nach Wochen und Monaten. Die Haut ist papierdünn und faltig unter Verlust der Hautadnexe mit sichtbaren Gefäßen und Teleangiectasien. Die ACA ist oft von einer sensorischen Polyneuropathie [V, VII, IX, X, 23] und knöchernen Veränderungen (Jacoud-Arthropathie) mit Subluxationen kleiner Hand- und Fußknochen, periostalen Knochenverdickungen und Achillessehnenentzündung begleitet [18].

Chronische Neuroborreliose (cNB)

Die cNB ist von der frühen Neuroborreliose zu unterscheiden, die innerhalb drei Monaten nach Zeckenstich oder Erythema migrans meist als Polyradiculitis auftritt und ohne Antibiotika nach zwei bis sechs Monaten ausheilt.

Die chronische Verlaufsform entwickelt sich schleichend über Monate bis Jahre ohne Charakteristika [VII, IX, 23]. Am häufigsten ist eine Myelitis mit spastisch-ataktischer Gangstörung, Blasenfunktionsstörung, Hirnnervenpareesen, Sprach- und Sprechstörungen, Koordinationsstörungen, gelegentlich epileptischen Anfällen. Selten sind eine borrelieninduzierte Vasculitis mit TIA und Apoplex [VII, 23] und ein organisches Psychosyndrom mit Konzentrationsschwäche. Ohne Therapie ist die Erkrankung chronisch-progredient [VII]. Die Diagnose stützt sich auf entzündliche Liquorveränderungen mit Pleozytose, Schrankenfunktionsstörung und Nachweis intrathekalen IgG-Antikörperproduktion [VII IX, 23]. Intrathekale Antikörper können viele Jahre persistieren. Bei fehlenden entzündlichen Liquorveränderungen ist eine ausgeheilte Neuroborreliose anzunehmen. Der Biomarker CXCL13 im Liquor hat sich in der Frühphase der Neuroborreliose vor Antibiotikagabe als sensitiver (100 %) und spezifischer (99 %) Parameter mit einem negativen Vorhersagewert von 100 % erwiesen. Dies gilt jedoch nur vor Antibiotikatherapie [38]. Für die chronische Neuroborreliose liegen nur Einzelfallbeobachtungen vor, die eine deutlich erhöhte Konzentration von CXCL 13 zeigen (*Rupprecht*, persönliche Mitteilung).

Eine Polyneuropathie (PNP) infolge Borrelieninfektion wurde in Europa bei der ACA asymmetrisch im Bereich der Hautveränderungen [VI, VII, IX], in Nordamerika selten als symmetrische PNP beschrieben [IV, X, 13]. Im Vordergrund stehen Taubheit, Schmerzen, Parästhesien und Störung der Vibrationsempfindung. Diagnosekriterien einer PNP infolge Borreliose sind eine ACA mit erhöhtem IgG-Titer [VI, VII].

sonstige Manifestationen	Diagnostik	Literatur
wechselnde Arthralgien in 2 Gelenken und mehr, Dauer von wenigen Stunden bis Tage mit beschwerdefreien Intervallen, oft Monate vor der Arthritis und auch nach Remission; Fersenschmerzen, Daktylitis, Bursitis, Tenosynovialitis; evtl. EM, NB oder AV-Block, gel. Fatigue	hohe IgG-Antikörpertiter, Blot mit breitem Bandenmuster / Spätbanden (p83/100, p58, DbpA); Synovialfl.: Leukozyten 7000–50000/μl mit 75 % Granulozyten; PCR- Sensitivität 70–90 %	II, III, IX, X, 18
fibroide Knotenbildung, Ulnarstreifen am Unterarm, Verdickung der Achillessehne, 60 % entwickeln eine periphere Polyneuropathie infolge Gewebsentzündung, Subluxation und Luxation der kleinen Gelenke an Händen und Füßen; Arthritis der großen Gelenke, Fatigue, Myalgien, Besserung der PNP nach Antibiotika	hohe IgG-Antikörpertiter mit breitem Bandenmuster und Spätbanden im Blot (p83/100 p58, DbpA). PCR der Haut: Sensitivität 70–90 %	V, III, IX, X, 18
klinisch Abgrenzung gegenüber einer MS sehr schwierig, jedoch Liquorpleozytose, deutliche Schrankenstörung und erhöhter spezifischer Antikörperindex	mäßig erhöhter IgG-Antikörpertiter im Serum; Spätbanden im Blot; Liquor: lymphozytäre Pleozytose, Schrankenfunktionsstörung: oligoklonale Banden; erhöhte IgG- und IgA-Synthese, erhöhter IgG-Antikörperindex; PCR in der Regel negativ	II, VI, VII, IX, X, 23, 38
in Europa überwiegend in Assoziation mit einer ACA	erhöhter IgG-Antikörpertiter im Serum, unauffälliger Liquor	VI, IX, X, 23

Post-Lyme-Syndrom (Tabelle 3)

Nach sechs Monaten neu aufgetretene und mindestens sechs Monate bestehende Muskel- und Gelenkschmerzen, Müdigkeit und Konzentrationsstörungen nach Antibiotikatherapie einer nachgewiesenen Borreliose und Ausschluss anderer Erkrankungen wurden als Post-Lyme-Syndrom bezeichnet [VII, IX, X, 33]. Patienten nach isoliertem Erythema migrans weisen oft keine Antikörper, nach Arthritis immer erhöhte IgG-Antikörper [25] auf. Die Entität des PLS ist umstritten [VII, 33].

Lyme-Enzephalopathie

Neurokognitive Beschwerden, bestätigt durch neuropsychologische Tests, werden bei Patienten mit nicht ZNS-bezogener Borreliose als Enzephalopathie bezeichnet [13]. Als Ursache werden eine metabolisch-toxische Störung, in vereinzelten Fällen mit entzündlichen Liquor- und MRT-Veränderungen eine fokale Enzephalomyelitis vermutet. Der IgG-Antikörpertiter ist erhöht. Die LE ist sehr selten und problematisch [X]. Ursprünglich

wurde das Krankheitsbild für Konzentrationsstörungen bei chronischer Arthritis, dann als chronische Lyme-Borreliose oder Synonym für PLS verwandt [13]. Bei entzündlichen Liquorveränderungen ist die LE nicht von einer Neuroborreliose zu differenzieren [23].

chronisch (persistierende) Borreliose

Das Krankheitsbild der chronischen Borreliose beruht auf wissenschaftlich nicht validierten Leitlinien. Es wird bei Persistenz unspezifischer Beschwerden über sechs Monate nach Zeckenstich und unzureichender Antibiose auch ohne Manifestation der Frühstadien angenommen. Ein niedriger oder negativer Titer schließt die Diagnose nicht aus [XI, XIII]. Durch eine kryptische Infektion oder pathologische Formen der Borrelien wird eine Multiorganerkrankung mit Befall von Muskel-, Skelett-, Nervensystem, Haut, Herz und Augen mit über 60 unspezifischen Symptomen angenommen [XI, XIII], Koinfektionen mit anderen durch Zecken übertragene Erreger werden als weitere Ursachen vermutet.

Dilatative Kardiomyopathie (DCM)

Ein ursächlicher Zusammenhang einer DCM mit einer Borrelieninfektion wurde wegen erhöhter Prävalenz von Antikörpern, des Nachweises von Borrelien im Herzmuskelgewebe und Therapiestudien angenommen. Die Seroprävalenz von IgG-Antikörper in epidemiologischen Studien schwankt ganz erheblich [42, 43]. Borrelien-PCR im Herzmuskelgewebe wurde auch bei negativem IgG-Titer nachgewiesen, in anderen Studien war die PCR negativ bei erhöhtem IgG-Titer. Der Erfolg der Therapiestudien ist kontrovers [3]. In Verlaufsbeobachtungen bis zu sechs Jahren wurde keine chronische Herzerkrankung festgestellt [2], sodass eine DCM als Folge einer Borreliose unwahrscheinlich ist.

Streitpunkte bei der chronischen Borreliose

Diagnostik der chronischen Borreliose

Nach den nicht validierten Leitlinien von ILADS und DGB soll der Zweistufentest 90 % der Erkrankungen und insbe-

Diagnosen	Vorbefunde	Symptomatik
Post-Lyme-Syndrom (PLS)	erfolgreich behandeltes EM, Arthritis oder NB St.II	Müdigkeit, Muskel-, Gelenkschmerzen, Dysästhesien, Konzentrationsstörungen, verminderte Leistungsfähigkeit, radikuläre Schmerzen innerhalb sechs Monate nach Antibiotikatherapie; gelegentlich objektive Symptome wie Restparesen, gelegentliche Gelenkschwellungen
Enzephalopathie (LE)	zum Zeitpunkt einer langdauernden Arthritis	leichte Erinnerungs- und Konzentrationsstörung durch psychometrische Tests nachgewiesen, keine neurologische Symptomatik, Müdigkeit, Reizbarkeit, Schläfrigkeit, Besserung nach Antibiotika
chronische persistierende Borreliose (cpB)	in weniger als 50 % EM und Zeckenstich	Müdigkeit, leichtes Fieber, Nachtschweiß, Halsschmerzen. Nackensteifheit, wandernde Arthralgien, Gelenksteifheit, Myalgien, Brustschmerzen, Palpitationen, Bauchschmerzen, Übelkeit Diarrhoe, Schlaf-, Konzentrationsstörungen, Gedächtnisverlust, Reizbarkeit, Depressionen, Stimmungsschwankungen, Rückenschmerzen, Augenflimmern, Augenschmerzen, Kieferschmerzen, Hoden-, Beckenschmerzen, Ohrgeräusche, Schwindel, Hirnnervenstörung, Gesichtstaubheit, Gesichtschmerzen, Kribbeln, Lähmung, Optikusneuritis, Kopfschmerzen, Lichtscheue, Schwindel; keine objektiven klinischen Befunde, gel. wurden Arthritis, Meningitis, Facialisparesie und Karditis beobachtet

Tabelle 3: Umstrittene Spätformen

sondere die Spätmanifestationen wegen Therapie mit Immunsuppressiva, Maskierung der Erreger in „immunprivilegierten Nischen“ oder Cortisontherapie nicht erfassen [XI, XII]. Die Sensitivität des Immunoblots sei 10 % höher als die des Suchtests. Ein seronegativer Befund schließe eine chronische Verlaufsform nicht aus.

Der Nachweis der Borrelieninfektion erfolgt serologisch durch borrelienspezifische Antikörper mittels Stufendiagnostik mit einem quantitativ hochsensitiven IgM/IgG-differenzierenden Suchtest, bestätigt bei reaktivem Ausfall durch den spezifischeren Immunoblot [III, 18]. Gegenüber früheren Studien sind Sensitivität und Spezifität der Screeningtests durch immundominante Antigene wie OspC, VlsE und DbpA zu IgM und IgG verbessert. Die geringe Sensitivität beruht auf dem Einschluss der Frühstadien in 50 % ohne Nachweis von Antikörpern. Erst nach sechs Wochen sind in 100 % IgG-Antikörper nachweisbar [III].

Spätmanifestationen der Borreliose zeigen in nahezu 100 % erhöhte IgG-Antikörpertiter mit breitem Bandenmuster im Blot (p83/100, p58, p39, DbpA).

Gestützt auf Einzelfallberichte ist die Vorstellung einer chronischen Borreliose bei intaktem Immunsystem ohne Antikörperbildung zweifelhaft [14]. Patienten mit Immunstörung bilden regelrecht Antikörper [5], möglicherweise nicht bei gestörter B-Zellfunktion [51].

Ein negativer serologischer Befund bei einem Patienten mit niedriger Vortestwahrscheinlichkeit schließt eine Borreliose aus. Isoliert erhöhte IgM-Antikörper mit OspC im Blot sind in der Frühphase vorhanden, aber unvereinbar mit einer chronischen Borreliose [III]. Bei unspezifischer Symptomatik ist der positive Vorhersagewert der Antikörper gering, so dass mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Durchseuchungstiter ohne klinische Aussagekraft vorliegt. Isolierte Bestimmung des Immunoblots führt zu Verlust an Spezifität infolge Überbewertung schwach positiver Banden bei niedrigem Titer. Das Auftreten neuer spezifischer Antigene ist kein Beweis klinischer Aktivität [20]. Der LTT und die CD57+NK werden wegen geringer Spezifität abgelehnt [III]. PCR-Nachweis bei Patienten mit langer Krankheitsdauer ist mit hoher Wahrscheinlichkeit falsch positiv [VII].

Verlauf der Borreliose

Kontroverse Ansichten bestehen über den Verlauf der Lyme-Borreliose. Angeblich erkranken alle Patienten spätestens nach acht Jahren an Borreliose mit den Allgemeinsymptomen wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Schweißausbrüchen und Palpitationen ohne objektive entzündliche organbezogene Symptome [XIII, 17].

Verlauf ohne Antibiotikatherapie

Die Studie einer Risikogruppe mit hohem Durchseuchungstiter ergab bei 248 Orientierungsläufern innerhalb sieben Jahren eine Inzidenz der Lyme-Borreliose in Form von Hauterkrankung oder Arthritis [11] von jährlich 0,8 % ohne unspezifische Beschwerden. Das Risiko einer Lyme-Borreliose war bei seropositiven nicht höher als bei seronegativen Teilnehmern.

Bei 55 unbehandelten Patienten mit 60 % LA persistierte die LA in 11 % zwei Jahre und in 5 % vier Jahre [44]. Bei 46

unbehandelten Kindern mit LA hatten 4 % sechs Jahre lang kurze Episoden von Gelenkschwellungen [50], die spontan sistierten. Bei zwei Kindern traten nach sechs Jahren eine Keratitis und bei zwei eine Enzephalopathie mit Gedächtnisstörungen, starker Müdigkeit und intrathekalen Antikörpersynthese auf.

Eine Verlaufsbeobachtung nach 10 bis 20 Jahren ergab kein Auftreten chronischer Verläufe und keine vermehrten unspezifischen Beschwerden im Vergleich zu Kontrollen [24]. Neuroborreliosen ohne Antibiotikatherapie zeigten nach zwei bis sechs Monaten in allen Fällen eine spontane Besserung mit Restbeschwerden, aber keine Progression in eine chronische Neuroborreliose nach über fünf Jahren [28].

Verlauf der Borrelieninfektion in Risikogruppen

Die Borrelieninfektion betrifft in Endemiegebieten überwiegend Personen mit Arbeiten im Freien, in Gras und Gebüsch wie Waldarbeiter, Förster, Bauern, Orientierungsläufer, Soldaten, Imker und Veterinärmediziner. In einer Metaanalyse wurden 41 Studien ausgewertet [36], die bei Tätigkeiten im Freien häufiger mit asymptomatischer Seropositivität verbunden waren, jedoch klinische Symptome nicht häufiger als in den Kontrollgruppen auftraten. Klinische Symptome waren bei 68 % der Erkrankten Erythema migrans, in ca. 37 % Radiculitis, Facialisparese oder Arthritis. Spätfolgen der Infektionen wurden bei beruflich exponierten Personen nicht gesehen [36].

Beschwerden nach Antibiotikatherapie

In einer retrospektiven unkontrollierten Therapiestudie von Lyme-Erkrankung mit erhöhtem IgG-Antikörpertiter persistierten in 53 % unspezifische Symptome [1]. Kontrollierte Studien des Erythema migrans über zwei bis drei Wochen mit verschiedenen Antibiotika ergaben subjektive Symptome nach ein bis drei Jahren mit einer Häufigkeit von 0–15 % [27, 31, 32, 34, 52], nach sechs Jahren in weniger als 5 % [34]. Nach Therapie von Neuroborreliosen wurden bis zu vierfach

Laborbefunde	Literatur
teilweise erhöhter Antikörpertiter; negative PCR in Haut, Blut, Liquor	II, VII, IX, X, 13, 23,33
erhöhte IgG-Antikörper im Serum, sog. metabolisch-toxische Enzephalopathie ohne entzündliche Beteiligung des Nervensystems, in seltenen Fällen eine milde Form der Enzephalomyelitis mit entzündlichen Liquorveränderungen/spezifischen intrathekalen AK-Bildung und entzündlichen Veränderungen im MRT	VII, X, 13, 23
Antikörper oft nur gering erhöht oder negativ, häufig positiver Immunoblot ohne erhöhten Antikörpertiter	XI, XIII

höhere Raten an subjektiven Beschwerden festgestellt [8, 26, 33]. In Therapiestudien von 457 Patienten mit Erythema migrans und 340 gesunden Kontrollen [6, 49] waren unspezifische Symptome nicht häufiger als in der Kontrollgruppe.

Objektive Symptome nach Antibiotikatherapie

In einem Beobachtungszeitraum bis fünf Jahren traten bei über 1600 behandelten Patienten mit Erythema migrans in 1 bis 2 % Neuroborreliosen oder in 1 % Arthritiden auf [27, 31, 32, 34, 52]. Nach dreiwöchiger Behandlung von Neuroborreliosen zeigten 16,4 % leichte motorische oder sensible Symptome und 4 % nach einem Jahr [22]. Nach zwei bis vierwöchiger intravenöser oder ein- bis zweimonatiger oraler Therapie der LA persistierten in 0–20 % Synovitiden, die nicht auf weitere Antibiotikatherapie ansprachen [46], jedoch auf Antiphlogistika (sog. Antibiotika resistente LA).

Bei chronischer Neuroborreliose hatten nach einer dreiwöchigen parenteralen Therapie 33 % eine leichte Ataxie bzw. Blasenfunktionsstörung, bei zwei Betroffenen (15 %) zwei Jahre lang [22]. Therapieversager (1 %) waren seltener als Reinfektionen (5 %) [27]. Bei Patienten mit Immunschwäche (HIV, Leukämien, Immunsuppression) heilten Erythema migrans und Neuroborreliose nach zwei- bis dreiwöchiger Antibiotikatherapie aus [5, 51].

Erregernachweis in allen Krankheitsstadien der Borreliose

Persistierende unspezifische Beschwerden, Neuauftreten und die Besserung nach erneuter Antibiotikatherapie werden als Beweis für eine Erregerpersistenz in den wissenschaftlichen nicht validierten Leitlinien und Studien [XI, XIII, 17] aufgrund des Nachweises von Borrelien-PCR nach Antibiotikatherapie in Einzelfällen [35] angesehen. Studien mit Einzelfällen oder Serien sind aber ungeeignet für den Beweis der Hypothese einer persistierenden Infektion [30]. Im Rahmen kontrollierter Therapien konnte bei keinem Patienten mit PLS und LE in Blut

oder Liquor Borrelien-PCR nachgewiesen werden [12, 25, 29].

In zahlreichen Tierstudien waren nach mehrwöchiger Antibiotikabehandlung auf Zecken übertragbare Borrelien-DNA und -RNA nachweisbar. Strittig ist die Lebensfähigkeit der Mikroorganismen bei Nachweis von DNA oder RNA [10, 53]. Bei Behandlung mit bakterio-statischen Antibiotika wird keine vollständige Eliminierung erzielt, trotzdem kommt es zu einer Heilung der Erkrankung [30, 53]. Symptomatische Besserung von unspezifischen Beschwerden nach Antibiotika ist kein Beweis für die Eliminierung persistierender Erreger [XI, XIII, 17]. Bei einer Tuberkulose haben ein Drittel der Infizierten persistierende Mykobakterien. Eine Reaktivierung der latenten Infektion führt zu objektiven klinischen Befunden [30, 53]. Nach einer behandelten Borreliose haben Langzeitstudien keine objektiven Spätmanifestationen gezeigt [30, 34].

Ursachen der persistierenden Beschwerden

Die Ursache der persistierenden unspezifischen Beschwerden ist unklar, sie sind aber nicht spezifisch für eine Borrelieninfektion, sondern treten auch nach anderen Infektionskrankheiten und bei Systemerkrankungen auf [19]. Als mögliche Ursache werden eine verspätete Antibiotikabehandlung, virulente Erreger oder die Immunreaktion des Wirtes diskutiert. Die erfolgreiche Behandlung der spät auftretenden Lyme-Arthritis spricht gegen die Bedeutung eines frühen Behandlungszeitpunktes.

Borrelia burgdorferi mit OspC Typ A verursacht eine stärkere Entzündung, einen schwereren Krankheitsverlauf und vermehrtes Auftreten antibiotikaresistenter LA [46]. Eine Th-17 assoziierte Immunität ist oft verbunden mit Autoantikörperbildung und hohem IL-23-Spiegel mit Beschwerden eines PLS, bei neurokognitiven Störungen fand sich ein erhöhter IFN α -Spiegel [21, 48]. In keiner Studie wurde ein Zusammenhang zwischen chronischen Beschwerden und pathologischen Borrelien-Formen oder Koinfektionen festgestellt [26, 30].

Differenzialdiagnose der chronischen Borreliose

Der Begriff der „chronischen Borreliose“ wurde ursprünglich für die Lyme-Arthritis wegen rezidivierender Synovitiden über Jahre geprägt, später auch für das PLS [13, 14]. Die Spätmanifestationen der Borreliosen zeigen entzündliche Organveränderungen der Gelenke, der Haut und des zentralen Nervensystems und in nahezu 100 % einen deutlich erhöhten IgG-Antikörper mit Spätbanden im Immunoblot [III, IX, 18]. Die Diagnosen PLS und LE werden oft entgegen den Leitlinien bei unspezifischen Beschwerden ohne frühere oder aktive Borreliose gestellt [26]. Bei 5846 Patienten wurde in jahrelangen Voruntersuchungen [12, 25, 29] nur in 3,8 % die Verdachtsdiagnose PLS oder LE bestätigt, von den Autoren der IDSA-Guidelines [X] wurden in fünf Jahren nur sieben Fälle von LE bei manifester Arthritis gesehen.

Das Krankheitsbild „chronische Borreliose“ [XI, XII, XIII] mit unspezifischen Beschwerden ohne objektive Symptome und oft ohne erhöhte Antikörper ist unzureichend definiert und führt zu zahlreichen Fehldiagnosen [26, 30]. Studien zum Verlauf gibt es nicht. Bei Infektionskrankheiten dauern unspezifische Beschwerden nach Ausheilung der spezifischen Symptomatik in 12 % sechs Monate und länger an [19], und ca. 20 % der „gesunden Bevölkerung“ haben „medizinisch unerklärbare Symptome (MUS)“ ohne organische Befunde [41]. Subjektive Beschwerden als einziges Diagnosekriterium für die chronische Borreliose verursachen zahlreiche Fehldiagnosen, wie klinische Studien zeigen.

Acht klinische Studien [7, 9, 15, 16, 37, 39, 40, 45] mit über 2000 Patienten bestätigen die Verdachtsdiagnose Borreliose in 7–30 %. 5–20 % hatten eine ausgeheilte und 50–90 % keine Borreliose. Ein negativer serologischer Befund schließt eine chronische Borreliose aus, ein positiver Befund beweist die Erkrankung nicht. Asymptomatische Serokonversion, Kreuzreaktionen mit anderen Infektionen, entzündliche Erkrankungen oder therapierte Borreliosen sind in Betracht zu ziehen. Differenzialdiagnostisch sind

Depressionen, Angststörungen, ein Fatigue- oder Fibromyalgiesyndrom, bei zusätzlich neurologischen Symptomen eine Multiple Sklerose oder ALS auszuscheiden [II, VII, IX, 16, 23, 30].

Chronische Schmerzen alleine sind kein Diagnosekriterium für eine chronische Borreliose. Analgetikaresistente Rücken- und Extremitätenschmerzen treten bei einer Polyradikulitis auf, die nach Antibiotikagabe oft noch Monate bestehen [IX, 18] bleiben. Nach einer ACA mit Gewebeschädigung verursachen PNP und Gelenkdeformierungen chronische Beschwerden [L5, 23]. Arthralgien und Myalgien können nach Abklingen der Arthritis lange persistieren [18, 24]. Eine Arthritis ist kein Beweis für eine Borreliose. In einer Untersuchung von 86 Patienten wurden bei ca. 29 % degenerative Veränderungen mit erhöhtem IgG-Antikörper in 50 %, bei über 12 % eine Spondylarthritis, 17 % eine rheumatoide Arthritis oder Psoriasis und nur bei 9% eine Borreliose festgestellt [39].

Therapie der Spätmanifestationen

Arthritis: 30 Tage Doxycyclin 2x100 mg p.o.; Amoxicillin 3–4x 500–750 mg p.o.; Ceftriaxon 1x 2 g i.v., Cefotaxim 3x2 g i.v. 14–21 Tage [VIII, IX 18, 46];

Acrodermatitis chronica atrophicans: 21–28 Tage Doxycyclin 2x100 mg p.o.; Amoxicillin 3–4x 500–750 mg p.o. [V];

Chronische Neuroborreliose: 14–21 Tage Ceftriaxon 1 × 2 g/d i.v. 14–21 Tage Cefotaxim 3 × 2 g/d i.v., 14 Tage Penicillin 18–24 Mio. E/d i.v., Doxycyclin 2–3 × 100 mg/d p.o.) 14–21 Tage [VII, 22, 23];

Nach Therapie der Lyme-Arthritis persistiert in ca. 10 % eine Synovitis (antibiotikarefraktäre Arthritis) mit negativer Borrelien-PCR in der Synovialflüssigkeit. Weitere Antibiotikatherapie führt zu keiner Besserung. Es wird eine Therapie mit Antirheumatika, eventuell Cortison oder einer Synovialektomie empfohlen [18, 46]. Die Therapie der ACA führt zum Verschwinden der entzündlichen Veränderungen, der Schwellungen und Schmerzen und Verminderung der fibroiden Knoten. Die Atrophie bleibt bestehen. Bei der begleitenden Neuro-

pathie bessern sich die neuropathischen Schmerzen und Parästhesien [X].

Nach Behandlung der chronischen Neuroborreliose wurden nach einem Jahr bei einem Drittel der Patienten eine leichte Ataxie, verminderte Ausdauerleistungsfähigkeit und Blasenfunktionsstörungen beobachtet, ohne Besserung nach weiterer Therapie mit Antibiotika [22]. Keine signifikante Besserung der unspezifischen Symptome konnte in den vier Langzeitstudien mit 28–90tägiger intravenöser und anschließender oraler Antibiotikagabe bei 222 PLS oder LE [12, 25, 29] und in einer europäischen Studie mit 281 Patienten [4] festgestellt werden.

Über alternativ medizinische Heilmethoden wie Homöopathie, Akupunktur, Eigenblutinjektionen, Bioresonanztherapie, Darmsanierung, Hyperthermie, Frequenztherapie, hyperbare Oxygenierung etc. gibt es nur Erfahrungsberichte, keine kontrollierten Therapiestudien, so dass eine alternative Behandlung nicht zu empfehlen ist.

Gutachtliche Beurteilung

Bedeutsam ist die Lyme-Borreliose als Berufserkrankung in der gesetzlichen Unfallversicherung. Kontroverse Auffassungen in der gutachtlichen Beurteilung bestehen hierzu von Seiten der Borreliose-Gesellschaft e.V. (DGB), der Borreliose-Zentren, der Lobbyisten und den selbsternannten Experten einerseits und der wissenschaftlichen akkreditierten Leitlinien [I – X] andererseits.

Berufskrankheiten nach Nr. 3102 der BKV (siehe hierzu das Merkblatt zu der Berufskrankheit Nr. 3102 zur Berufskrankheiten-Verordnung (BKV): „Von Tieren auf Menschen übertragbare Krankheiten“ des BMGS aus dem Jahre 2003 mit Hinweisen zur gutachtlichen Beurteilung) können bei Waldarbeitern, Jägern, Gärtnern, Forst- und Landwirten, Veterinärmedizinerinnen und Imker aufgrund von häufigem beruflichem Aufenthalt in Laubwald, Büschen und hohem Gras auftreten. Vom Beruf unabhängige Aktivitäten wie Waldlauf, Joggen, Angeln und Gartenarbeit sind natürlich zu berücksichtigen, auch auf den zeitlichen Zusammenhang ist zu achten.

Jahreszeitliche Schwankungen bestehen bei den Spätmanifestationen nicht. Ein Zeckenstich ist selten erinnerlich. Als Spätmanifestationen oder chronische Verläufe sind nur die Lyme-Arthritis, die ACA und die chronische Neuroborreliose anzuerkennen. Die häufigsten Diagnosen bei der Begutachtung einer Borreliose sind „chronische Borreliose“ und „Enzephalopathie“. Der Begriff der „chronischen Borreliose“ stützt sich auf die nicht validierten Leitlinien der ILADS [XI,XII] und der DGB [XIII]. Das Krankheitsbild der chronischen Borreliose ist aber nicht ausreichend definiert, umfasst nur unspezifische Beschwerden ohne objektive klinische Manifestationen und basiert auf Fehlinterpretation der serologischen Befunde oder unzureichend validierten Labortests [26].

Der Begriff Lyme-Enzephalopathie wird selten im Sinne der ursprünglichen Definition verwandt, sondern eher als Synonym für chronische Borreliose oder PLS [13]. Auch die Entität des PLS-Syndroms ist umstritten. Es unterscheidet sich nicht von anderen postinfektösen Beschwerdebildern und ist von den Spätstadien der Lyme-Borreliose abzugrenzen, die durch die entzündliche Organsymptomatik charakterisiert sind.

Bei der Lyme-Arthritis ist eine MdE zum Zeitpunkt der akuten Entzündung von 10–20 % gerechtfertigt, nach Rückgang der Entzündung 10 %. Langzeitbeobachtungen von unbehandelten Patienten ergaben keine bleibenden Funktionsstörungen der betroffenen Gelenke [24]. Bei der ACA ist eine MdE von 10–20 % anzunehmen. Nach Abklingen der Entzündung richtet sich die MdE nach dem Ausmaß der neuropathischen Schmerzen und den Veränderungen der kleinen Gelenke. Folgen der chronischen Neuroborreliose durch neurologische Ausfallerscheinungen sind nach den allgemein anerkannten Tabellen der Gutachtenliteratur zu bewerten. Persistierende psychische Auffälligkeiten wie affektive und kognitive Störungen wurden nicht beschrieben [23]. Innerhalb eines Jahres ist eine weitere Besserung der neurologischen Symptomatik möglich, so dass eine Kontrolle nach einem Jahr erforderlich ist.

In den „Anhaltspunkten für ärztliche Gutachtertätigkeit im sozialen Entschädigungsrecht und im Schwerbehinderungsrecht (SGB IX Teil 2)“ der letzten Ausgabe von 2008 (in diesem Teil auch neben der Anlage zu § 2 der Versorgungsmedizin-Verordnung vom 10. Dezember 2009 „Versorgungsmedizinische Grundsätze“ noch gültig) wird die „Borreliose (Lyme-Borreliose)“ hinsichtlich der Kausalitätsbeurteilung im Teil C 54/37 aufgeführt. Als Folgen werden Restschäden des ZNS, Fazialispareesen, Herzmuskelschäden und chronische Arthritis aufgeführt, die nach den nachweisbaren Funktionsstörungen bewertet werden sollen, wobei ein chronischer Herzmuskelschaden als Folge der Borreliose wie oben ausgeführt nach aktueller Erkenntnislage abzulehnen ist.

In den Allgemeinen Unfallversicherungsbedingungen der privaten Unfallversicherungen (AUB) gilt ein Zecken- oder Insektenstich mit Infektion nicht als Risiko, für den ein Versicherungsschutz besteht, abgesehen von im Zusammenhang mit Unfallverletzungen entstandenen Infektionen. Hierzu liegen aber auch gegenteilige Gerichtsurteile vor. Manche Versicherer haben deshalb ihre Vertragsbedingungen geändert, eine durchgehende Berücksichtigung in allen Versicherungsverträgen ist allerdings noch nicht erfolgt.

Literaturverzeichnis

- Asch ES, Bujak DI, Weiss M et al: Lyme disease: an infectious and postinfectious Syndrome *J Rheumatol* (1993), 21: 454–461
- Bartunek P, Mrázek V, Gorican K, et al.: Lyme borreliosis- Waiting for Lyme carditis *Prague Med Rep* (2007), 106: 1, 29–49
- Bergler-Klein J, Glogar D, Stanek G Clinical outcome of *Borrelia burgdorferi* related dilated cardiomyopathy after antibiotic treatment *Lancet* (1992), 340: 317–318
- Berende A, ter Hofstede HJM, Vos FJ et al: Randomized Trial of long- term therapy for symptoms attributed to Lyme disease *N Engl J Med* (2016), 374: 1209–1220
- Bremell D, Säll C, Gisslen S et al: Lyme neuroborreliosis in HIV-1 positive men successfully treated with oral doxycycline: a case series and literature review *J Med Case Reports* (2011), 5: 465
- Cerar D, Cerar T, Rusic-Sabijec E et al: Subjective symptoms after treatment of early Lyme disease *Am J Med* (2010), 123: 79–86
- Coumou J, Herkes EA, Brouwer MC et al: Ticking the right boxes: classification of patients suspected of Lyme borreliosis at an academic referral center in the Netherlands *Clin Microbiol Infect* (2014), 368: e11–e20
- Dersch R, Sommer H, Rauer S. et al: Prevalence and spectrum of residual symptoms in Lyme neuroborreliosis after pharmacological treatment: a systematic review *J Neurol* (2016), 263: 17–24
- Djukic M, Schmidt-Samoa C, Nau R et al: The diagnostic spectrum in patients with suspected chronic Lyme neuroborreliosis - the experience from one year of a university hospital Lyme neuroborreliosis outpatients clinic *Eur J Neurology* (2011), 18: 547–555
- Embers ME, Barthold SW, Borda JT et al: Persistence of *Borrelia burgdorferi* in Rhesus Macaques following antibiotic treatment of disseminated infection *PLoS* (2012), 7: e 20014
- Fahrer H, Sauvin MJ, Zhioua E et al: Long-term survey (7years) in a population at risk for Lyme borreliosis: What happens to the seropositive individuals? *Europ J Epidemiology* (1998), 14: 117–123
- Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM et al: A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy *Neurology* (2008), 70: 992–1003
- Halperin JJ: Nervous system Lyme disease *Infect Dis Clin of North America* (2008), 22: 261–274
- Halperin JJ, Baker P, Wormser G: Common misconceptions about Lyme disease *Am J Med* (2013), 126: 264. e1–e7
- Hanses F, Audebert FK, Glück T et al: Verdacht auf Borreliose- Was hat der Patient? *Dtsch Med Wochenschr* (2011), 136: 1652–1655
- Hassett AI, Radvanski DC, Buyske S, et al: Psychiatric comorbidity and other psychological factors in patients with Lyme disease *Am J Med* (2009), 122: 843–850
- Hassler D: Langzeitbeobachtungen zum Krankheitsbild der Lyme-Borreliose in einem Endemiegebiet 1997 Habilitationsschrift Rupprechts- Karl- Universität Heidelberg
- Herzer P, Fingerle V, Pfister HW et al: Lyme-Borreliose *Internist* (2014), 55: 789–804
- Hickie I, Davenport T, Wakefield D et al: Post- infective and chronic fatigue syndromes by viral and non viral pathogens: prospective cohort study *BMJ* (2006), 16; 333 (7568): 575
- Hunfeld KP, Stanek G, Straube E et al: Review article Quality of Lyme disease serology *Wien Klin Wochenschr* (2002), 114: 591–600
- Jacek E, Fallon BA, Chandra A et al: Increased IFN alpha- activity and differential antibody responses in patients with a history of Lyme disease and persistent cognitive deficits *J Neuroimmunol* (2013), 255: 85–91
- Kaiser R: Verlauf der akuten und chronischen Neuroborreliose nach Behandlung mit Ceftriaxon *Der Nervenarzt* (2004), 75: 553–557
- Kaiser R, Fingerle V: Neuroborreliose. *Nervenarzt* (2009), 80: 1229–1251
- Kalish RA, Kaplan RF, Taylor E et al: Evaluation of study patients with Lyme disease, 10–20 year follow- up *J Infect Dis* (2001), 183: 453–460
- Klempner MS, Hu LT, Evans J. et al: Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease *N Engl J Med* (2001), 345: 85–92
- Koedel U, Fingerle V, Pfister HW: Reviews Lyme neuroborreliosis-epidemiology, diagnosis and management *Nat Review* (2015), 11: 446–456
- Kowalski TJ, Tat S, Berth W, Mathiason M et al: Antibiotic treatment duration and long term-outcomes of patients with early Lyme disease from a Lyme disease-hyperendemic area *Clin Infect Dis* (2010), 50: 512–520
- Krüger H, Reuss K, Pulz M et al: Meningo-radiculitis and encephalomyelitis due to *Borrelia burgdorferi*: a follow up study of 72 patients over 27 years *J Neurol* (1989), 236: 322–328
- Krupp LB, Hyman LG, Grimson R. Coyle PK et al: Study and treatment of post-Lyme-disease *Neurology* (2003), 60: 1923–1930
- Lantos PM: Chronic Lyme disease: the controversies and the science. *Expert Rev Anti Infect Ther* (2011), 9: 787–797
- Lipsker D, Antoni-Bach N, Hanmann Yet al: Long term prognosis of patients treated for erythema migrans in France *Brit J Dermatol* (2002), 146: 872–876
- Luger SW, Patrone P, Wormser G et al: Comparison of cefuroxime axetyl and doxycycline in treatment of patients with early Lyme disease associated with erythema migrans *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (1995), 39: 661–667
- Nemeth J, Bernasconi E, Henninger U et al: Update of the Swiss guidelines on post-Treatment Lyme disease *Swiss Med Weekly* 2016; 146: w1433
- Nowakowski J, Nadelman RB, Sell R et al: Long-term follow-up of patients with culture - confirmed Lyme disease *Am J Med* (2003), 115: 91–96
- Oksi J, Marjamäki M, Nikolaisinen J et al: *Borrelia burgdorferi* detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis *Ann Med* (1999), 31: 225–232
- Piacentino JD, Schwartz BS: Occupational risk of Lyme disease: an epidemiological review *Occup. Environ Med* (2002), 59; 75–84
- Reid MC, Schoen RT, Rosenberg JC et al: The consequence of overdiagnosis and overtreatment of Lyme disease: an observational Study *Ann Int Med* (1998), 198: 354–362

- 38 Rupprecht TA, Lechner C, Tumani H, Fingerle V: CXCL13 als Biomarker der akuten Neuroborreliose Nervenarzt (2014), 85: 459–464
- 39 Seidel MF, Domene A B, Vetter H: Differential diagnosis of suspected Lyme borreliosis or post-Lyme-syndrome Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2007), 26: 611–617
- 40 Sigal LH: Summary of the first 100 patients seen at a Lyme disease referral center Am J Med (1990), 88: 577–581
- 41 Smith RC, Dwamena: FC Classification of patients with medically unexplained symptoms JGIM (2007), 27: 685–691
- 42 Sonnesyn SW, Diehl SC, Johnson RC, Kubo SH, Goodman JL: A prospective Study of the seroprevalence of Borrelia Burgdorferi infection in patients with severe heart failure Am J Cardiol (1995), 76: 97–100
- 43 Stanek G, Klein J, Bittner R, Glogar D: Borrelia Burgdorferi as an Etiologic agent in chronic heart failure? Scand J Infect Dis (1991), 77: 85–87
- 44 Steere A C, Schoen RT, Taylor BA: The clinical evolution of Lyme arthritis Ann Int Med (1987), 107: 725–731
- 45 Steere AC, Taylor E, McHugh G.L et al. The overdiagnosis of Lyme disease JAMA (1993), 269: 1812–1816
- 46 Steere AC, Angelis SM: Therapy of Lyme arthritis Arthritis & Rheum (2008), 54: 3079–3086
- 47 Strle K, Jones KL, Douin E et al: Borrelia Burgdorferi RST1(OspC Type A) genotype is associated with greater inflammation and more severe Lyme disease Am J Pathol (2011), 178: 2726–2739
- 48 Strle K, Stupica D, Douin E et al: Elevated levels of IL-23 in a subset of patients with Post-Lyme-Disease symptoms following erythema migrans CID (2014), 58: 372–380
- 49 Stupica D, Lusa L, Ruzic-Sabljić E et al: Treatment of erythema migrans with doxycycline for 10 days versus 15 days Clin Infect Dis April (2012), 55: 343–350
- 50 Szer IS, Taylor E, Steere AC: The longterm course of Lyme arthritis in children N Engl J Med (1991), 325: 159–163
- 51 van Dorp WA, Kersten MJ, de Wever B et al: Seronegative lyme neuroborreliosis in a patient using rituximab BMJ Case report (2013), Feb 14; 2013
- 52 Wormser GP, Ramathan R, Nowakowski J et al: Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease Ann Int Med (2003), 138: 697–704
- 53 Wormser GP, Baker PJ, O'Connell S et al: Critical analysis of treatment trials of Rhesus Macaques infected with Borrelia Burgdorferi reveals important flaws in experimental design Vect Borne Zoon Dis (2012), 12: 535–538

Interessenkonflikt: Vertragliches Verhältnis zur Erstellung von Gutachten besteht seit 1985 mit dem Sozialgericht Düsseldorf und seit 1990 mit der Landwirtschaftlichen Berufsgenossenschaft Münster