

Neuroborreliose

**Diagnostik und Schwierigkeiten in der
psychiatrischen Praxis**

Psychiatrie und Psychotherapie

Refresher

23.5.2019

Berlin

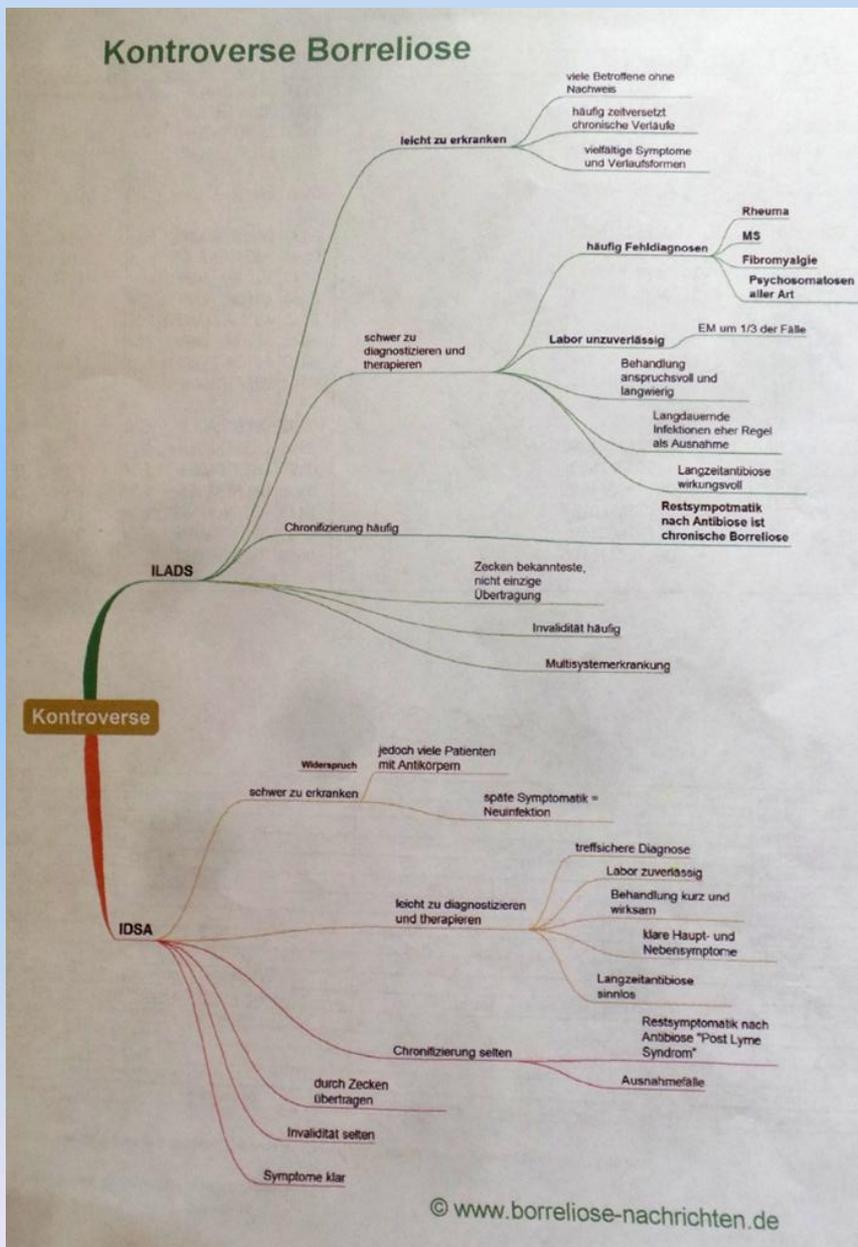
Interessenskonflikte

Diese Weiterbildung ist frei von werbenden Einflüssen, d.h. es wird strikt eine Firmen- und Produktneutralität beachtet und unabhängig von wirtschaftlichen Interessen Dritter referiert. Es bestehen keine Interessenskonflikte . Die Referentin ist Mitglied der Deutschen Borreliose-Gesellschaft und Autorin des Buches: „**Krank nach Zeckenstich. Borreliose erkennen und wirksam behandeln**“, das aktuell im Droemer-Knauer Verlag in der 12. Auflage unter der ISBN-Nr. 3426873923 erschienen ist.

Definition der Neuroborreliose nach klinischen Kriterien

Eine **Neuroborreliose** ist dann anzunehmen, wenn nach einer gesicherten Borrelieninfektion neurologische Beschwerden (fort)bestehen, für die es keine anderen Erklärungen gibt. Diese können periphere wie auch zentralnervöse und/oder kognitive Defizite umfassen. **Neuroborreliose** bezeichnet die **Summe der neurologischen Manifestationen** der Lyme-Borreliose. Es handelt sich aber **nicht um eine eigenständige Krankheit**.

Eine antibiotische Therapie ist solange sinnvoll und erforderlich, bis die Symptome und neurologischen Defizite sich zurückentwickelt haben. (Das ist die Sichtweise der **ILADS**, der **DBG** und auch der schwerpunktmäßig mit Borreliosepatienten arbeitenden Ärzten).



Übersichtsgrafik zu den unterschiedlichen Vorstellungen von ILADS und IDSA zu Anamnese und Behandlung der Borreliose

Definition der Neuroborreliose entsprechend den aktuellen Leitlinien

Im Gegensatz zum Standpunkt der amerikanischen ILADS (Int. Lyme and Associated Diseases Society, www.ilads.org) und der DBG (Deutschen Borreliosegesellschaft, www.borreliose-gesellschaft.de) vertreten die IDSA (Infectious Diseases Society of America, www.idsociety.org) wie auch die DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, www.dgn.org) in ihren Guidelines bzw. Leitlinien eine wesentlich restriktivere Haltung, was erhebliche Auswirkungen hat für die Diagnostik und Therapie der betroffenen Patienten.

Im Folgenden sollen zunächst die wesentlichsten Punkte der **aktuellen LL Neuroborreliose** der DGN dargestellt werden.

Die neue Leitlinie (LL) zur Neuroborreliose von 4/2018

Die folgenden Aussagen der **aktuellen LL Neuroborreliose** wurden original übernommen und als solche kenntlich gemacht.

Eine LL soll Ärzten **Empfehlungen und Hilfestellung** geben bei der Diagnostik- und Behandlung einer Krankheit, sie ist jedoch **keine gesetzesähnliche Vorgabe**, die strikt eingehalten werden muss. Die **Therapiefreiheit des Arztes bleibt davon unberührt!**

Leitlinien haben unterschiedliche **Evidenzgrade von S 1 bis S 3**. Die LL Neuroborreliose hatte bisher den Evidenzgrad S 1, die neu publizierte LL soll aber jetzt eine **S 3-Evidenz** haben.

Die neue Leitlinie (LL) Neuroborreliose von 4/2018

Tatsächlich entspricht sie aber nur einer **S2k-LL** (wie auch die LL zu den kutanen Manifestationen der Borreliose), da es für fast alle Aussagen in der LL zur **chronischen** Verlaufsform keine aussagekräftigen Studien gibt.

Obwohl überhaupt nur ca. **15 % der (chron.) Borreliosekranken neurologische Symptome** aufweisen, wie es in der LL selbst auch konstatiert wird, werden in der täglichen Praxis - im Krankenhaus wie bei Niedergelassenen - **mangels einer LL für die ganzkörperliche Lyme-Borreliose** diese LL-Empfehlungen auf alle Borreliosepatienten angewandt mit erheblichen Folgen für deren Gesundheit und bei forensischen Fragestellungen (Gutachten!).

Einige Fakten zur Neuroborreliose

Die ganzkörperliche Lyme-Borreliose wie auch die Neuroborreliose (NB) wird **ohne jede weitere Differenzierung im ICD 10** mit **A 69.2** verschlüsselt. Man kann zusätzlich nur noch verschlüsseln **G 01*** (Meningitis) und **G 63.0*** (Polyneuropathie).

Im **neuen ICD-11** werden aber schon 6 verschiedene klinische Formen verschlüsselt. Eine neurologische Manifestation kommt **lt. Leitlinientext** nur „ bei **3 % -15 %** der Borrelien-Infektionen vor und kann sich als Polyradikulitis, Meningitis sowie selten als Enzephalomyelitis manifestieren“.

Das heisst, dass eine **NB sehr selten** ist, die generalisierte Form der Borreliose hingegen ist sehr viel häufiger!

Einige Fakten zur Neuroborreliose

(zitiert nach der aktuellen LL 4/2018)

- Die **akute** Neuroborreliose wurde in zwei Studien (Huppertz et al. 1999 und Wilking und Stark 2014) bei **3,0 % bzw. 3,3 %** aller Borreliosemanifestationen gefunden, eine **späte** Neuroborreliose wurde (Huppertz 1999) gar nicht gefunden.
- Die LL gilt **für Erwachsene und Kinder**. Kinder haben eine **höhere Wahrscheinlichkeit** für eine Neuroborreliose wegen häufiger im Kopfbereich liegender Stichstellen (Berglund 1995)
- Bei **Neuroborreliose** besteht eine **IgM-Dominanz** im Liquor, bei **MS** hingegen eine **IgG-Dominanz** (frühe Differenzierung beider neurologischer Erkrankungen ist dadurch möglich)
- Das **Basislabor** ist in der Regel **unauffällig**, lediglich CRP und BSG als **Entzündungsparameter** können **erhöht** sein und in 5%-27% der Fälle auch die Leberwerte.

Einige Fakten zur Neuroborreliose

(zitiert aus der aktuellen LL 4/2018)

- „Das Garin-Bujadoux-**Bannwarth-Syndrom** (Meningoradikulo-neuritis) ist nach dem Erythema migrans die häufigste Manifestation der **akuten Lyme-Borreliose** bei Erwachsenen in **Europa** (Hansen u. Lebech 1992, Kaiser 1994, Oschmann 1998)“
- „Bei etwa **60 %** der Patienten mit Bannwarthsyndrom findet man **Hirnnervenausfälle**“.
- „In über **80%** der Fälle mit Hirnnervenbeteiligung ist der **Nervus facialis** betroffen, wobei häufig eine **bilaterale** Manifestation (ca. 1/3 der Fälle) beschrieben wird“
(Anmerkung: Bei Kindern pathognomonisch für Borreliose).

Diagnostische Kriterien einer Neuroborreliose

(zitiert nach der aktuellen LL 4/2018)

Entsprechend der **Leitlinie (LL)** der (DGN) vom **12.4.2018** (gültig bis 12.4.2021) liegt eine Neuroborreliose (NB) nur vor, wenn **folgende Kriterien erfüllt** sind:

„**Entzündliche** Liquorveränderungen sind bei **jeder Neuroborreliose** zu erwarten (mögliche Ausnahmen ganz frühes Krankheitsstadium oder distal symmetrische Polyneuropathie)“.

„**Borrelienspezifische IgG- und/oder IgM-Antikörper** im Serum (in sehr frühen Krankheitsstadien kann die Serologie (noch) negativ sein)“.

„**Typisches klinisches Bild** (Hirnnervenausfälle, Meningitis/Meningoradikulitis, fokale neurologische Ausfälle)“.

Diagnostische Kriterien einer Neuroborreliose

(zitiert nach der aktuellen LL 4/2018)

Entzündliche Liquorveränderungen müssen vorliegen!

Diese sind

- „eine lymphozytäre **Pleocytose** mit Plasmazellen und aktivierten Lymphocyten mit einer **Zellzahl** von im Mittel zwischen **170 Zellen/ μ l** (frühe Manifestation) bis **220 Zellen/ μ l** (späte Manifestation)“.
- „Deutliche **Erhöhung des Gesamteiweisses** (bei früher NB im Mittel 1,23 g/l“ (Norm 0,15-0,45 g/l). Für eine späte NB sind lt. LL keine Angaben in der Studie von Kaiser von 1994 verfügbar. Neuere Studien wurden aber offenbar auch nicht gefunden.
- „Erhöhung des **Albuminquotienten** (auf bis zu 0,05 bei Norm bis 0,006) als Hinweis auf eine **Schrankenstörung**“.

Diagnostische Kriterien einer Neuroborreliose

(zitiert nach der aktuellen LL 4/2018)

- **„Intrathekale IgM-Synthese bei 80-100 %“** lt. **LL-Text**, aber lt. **LL-Tabelle 1** bei **früher** Manifestation 54 % (Reiber 2013), 70,2% (Djukic 2012), 84% (Kaiser 1994) und für die **späte** Manifestation 9 % (Reiber 2013) und 40 % (Kaiser 1994).
- **„Intrathekale IgG-Synthese bei 60%“** lt. **LL-Text**, aber lt. **LL-Tabelle 1** für **frühe** Manifestation 20 % (Reiber), 19,5 % (Djukic), 81 % (Kaiser), für **späte** 50 % (Reiber) und 100 % (Kaiser).
- **„Intrathekale IgA-Synthese** bei der **frühen** NB bei 9% (Djukic), 7% (Reiber) und 19% (Kaiser), bei der **späten** NB 39 % (Reiber) und 80 % (Kaiser)

Die LL-Tabelle 1 steht im Widerspruch zu Aussagen im LL-Text

Diagnostische Kriterien einer Neuroborreliose

(zitiert nach der aktuellen LL 4/2018)

- **Oligoklonale IgG-Banden** (mittels Isoelektrofokussierung) **bei 70-80 %** (Djukic, Kaiser).
- **Antikörper-Index (AI)**: Serum- und Liquorwerte müssen **gleichzeitig** abgenommen werden zur Bestimmung der Immunglobulin-Quotienten und des **AI** aus den intrathekal und im Serum gebildeten Borrelien-IgM und IgG-AK.

Alle diese Liquorveränderungen werden in der LL **obligat** gefordert für die Diagnose Neuroborreliose. Für das späte Stadium der NB liegt eine **Pleocytose** entsprechend der Literaturrecherche **nur bei einer Meningitis** vor. Für Encephalitis, Myelitis, Neuro-Radikulitis, cranielle Neuropathie u.ä. existieren dazu keine Studien, sodass folglich dazu auch keine Aussagen gemacht werden können.

Zusammenfassung der Informationen zur Liquordiagnostik bei NB lt. LL

- Bei einer NB besteht eine lymphocytäre **Zellzahlerhöhung** bis max. 220/ μ l Liquor.
- Es findet sich eine **Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung**, die durch eine Liquor-EW-Erhöhung und einen erhöhten Albuminquotienten nachgewiesen wird.
- Es besteht eine **IgM-Dominanz** der Immunglobuline.
- Es finden sich oft auch oligoklonale IgG-Banden (bis zu 80 %).
- Es bilden sich intrathekale **Borrelienantikörper** (IgM, IgG) bei mehr als 50 % bis zu 100 % aller Fälle, der **AI** ist $> 1,5$.
- Im **Spätstadium** der Lyme-Borreliose finden sich **i.d.R.** bei nahezu **100 % der Betroffenen** Borrelien-IgG-AK im Serum.

Liquorbefund bei der Neuroborreliose

Aus: Neurologische Labordiagnostik von Oschmann, Reiber und Wildemann:
Kap. 6.7.3; Reiber,H.: Liquorbefundmuster S. 155 ff

Es findet sich eine **starke Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung** und eine starke intrathekale **IgM-Fraktion** (im Gegensatz zu einer MS mit starker IgG-Fraktion).

Allein diese beiden Liquorveränderungen ergeben schon eine **Spezifität von 96%** und eine **Sensitivität von 70%**.

Finden sich noch **borrelienspezifische intrathekale Antikörper**, erhöht sich die **Sensitivität** auf 80%.

NB: Eine **PCR-Untersuchung zum Borrelienantigennachweis** hat nur eine **Sensitivität** von ca. **40%**

Diskrepanz dieser LL-Forderungen zu vorliegenden retrospektiven Studien

Eine Studie des **Robert-Koch-Instituts** über **799 dokumentierte frühe Neuroborreliosefälle** aus den Jahren 2002-2006 ergab, dass gerade einmal **5% (!)** diese geforderten Kriterien eines entzündlichen Liquorbefundes erfüllten (RKI, Epidemiologisches Bulletin 38/2007)

Eine **amerikanische Studie** über Neuro-Borreliosekranke, die bereits 9 Jahre erkrankt waren und an Gedächtnisstörungen u.a. litten, kam zu recht ähnlichen Ergebnissen (7% leichte Pleocytose, 12 % leichte Protein-Erhöhung, 3 % IgG-Vermehrung, 13 % intrathekale AK-Bildung)

(Fallon et al.: Neurobiology of Disease, Vol 37, Issue 3, Special issue „Inflammation in Neuropsychiatric Diseases“, 3/2010, 37, p.534ff)

Erfahrungen aus der täglichen Praxis mit NB-Patienten

Viele Patienten mit sicherer Borrelieninfektion **und** neurologischen Symptomen haben einen **unauffälligen Liquorbefund** im Früh- wie auch im Spätstadium. Die in der LL für **jede** Neuroborreliose geforderten entzündlichen Liquorveränderungen entsprechen nicht der Realität (s.a. retrospektive Studie des RKI). **Durch diese Maximalforderung wird unzähligen Betroffenen eine Anerkennung als (Neuro-)Borreliosekranke und dementsprechend auch eine antibiotische Therapie verweigert.**

Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines entzündlichen Liquorbefundes?

- Für **akute** Neuroborreliose mit Meningitis, Meningoencephalitis, cerebraler Vaskulitis, Myelitis und **akuter** Polyneuropathie (PNP) **sehr hoch**, da dies **liquornahe Manifestationen** darstellen.
- Für alle **liquorfernen neurologischen Manifestationen** und für alle Spätstadien jedoch nur eine sehr geringe. Dazu gehören Neuroradikulitis (M.Bannwarth), periphere Facialisparesse (nur pos. Liquor bei gleichzeitiger Begleitmeningitis), chron. PNP, Enzephalopathie mit kognitiven Defiziten, hirnorganisches Psychosyndrom (typische Symptome der Spätform).

Borrelien-Serologie

Aktuell immer noch gültig ist der sog. **Zweistufentest**

1, **Borrelien-IgM und IgG-Antikörperbestimmung**. Nur wenn dieser positiv ist, kann für Kassenpatienten der

2, **Immunoblot/Westernblot** als Bestätigungstest veranlasst werden, obwohl er eigentlich der **sensitivere Test** ist.

NB: Die Testsensitivität der verfügbaren AK-Teste (ELISA, EIA) liegt zwischen 20 % bis 50 % im Frühstadium!

Die **humorale Antikörperbildung** erfolgt durch die **B-Lymphocyten**, die **zelluläre** frühere Reaktion der **T-Lymphocyten** wird durch AK gar nicht abgebildet, wohl aber durch einen **Lymphocy-tentransformationstest (LTT)**.

Borrelien-Antikörper als Suchtest

- **IgM-Antikörper (AK)** sind erst ab der **3.-4. Woche** nach der Infektion (p.i.) nachweisbar.
- **IgG-AK-Bildung** erfolgte erst ab der **6. Woche** p.i., d.h. unmittelbar nach einem Zeckenstich sollte nur dann die AK-Serologie abgenommen werden, wenn eine frühere Infektion bereits bekannt/vermutet wird, um Ausgangswerte zu haben. Eine **Zweitblutabnahme** 4 - 6 Wochen später zeigt dann bei Re-Infektion einen **Titeranstieg**.
- Es gibt aber auch Umstände, die eine **AK-Bildung verhindern!** Die bestehende Borreliose muss dann aus Anamnese und Symptomatik erschlossen werden

Besonderheiten der Borrelien-Serologie

(zitiert nach der aktuellen LL 4/2018)

„Über **Jahre anhaltende erhöhte IgG- und IgM-AK-Titer** (in Serum u./o. Liquor) stellen nach ausreichend behandelter Borreliose bei gesunden Personen keine Seltenheit dar“.

„Nicht immer **folgt** die detektierbare **humorale Immunantwort** dem von anderen Infektionskrankheiten **gewohnten Ablauf**“.

„Die Borrelienserologie ist **nicht zur Kontrolle** der antibiotischen **Therapie** der Lyme-Borreliose geeignet“.

Antikörper-Index (AI) und Borrelien-Seronegativität (zitiert nach der aktuellen LL 4/2018)

- „Der sog. AK-Index (**AI**) wird aus dem zeitgleich abgenommenem Serum-/Liquorpaar von IgG und IgM berechnet und ist jeweils als positiv zu werten bei einem **Index > 1,5**. Er bestätigt damit eine erfolgte Borrelieninfektion“.
- „Eine sehr frühe antibiotische Behandlung kann die Entstehung einer messbaren humoralen Immunantwort unterbinden und dazu führen, dass der **borrelienspezifische AI negativ** bleibt“.
- „Die Bildung von IgM- und IgG-AK kann aber auch durch eine **frühe Antibiotikum-Gabe** völlig „unterdrückt“ werden, der Patient bleibt dann **seronegativ**“.

(**Anmerkung:** es liegen > **40 Literaturstellen zur Seronegativität** bei Lyme-Borreliose im Spätstadium vor. Einige Gründe dafür s.u.)

Immunoblot als Bestätigungstest

Der Immunoblot ist im Vergleich zum ELISA-Test der **sensitivere Test**, er ermöglicht anhand der Banden auch **eine Abschätzung des ungefähren Infektionszeitpunkts**.

- Die **frühe** (Neuro)-Borreliose hat folgende spezifische Banden im **IgM-Blot**: OspC/p25, VlsE (wird nur in vivo gebildet p.i.), der **IgG-Blot** ist dann oft (noch) **negativ**.
- Die **späte** (Neuro)-Borreliose hat folgende spezifische Banden im **IgG-Blot**: Osp17 (DbpA), p 14, p 18, p 21, p 30, p 31 (OspA), p 39 (BmpA), p 43, p 58, p 83/100 und ebenfalls VlsE. IgM-Banden können fortbestehen oder aber bereits schon wieder abgebaut worden sein.

Können Borrelien-AK und Immunoblot-Banden fehlen trotz erfolgter Borrelieninfektion?

Die **Literaturrecherche** ergibt, dass sich bei ca. **50 %** der mit Borrelien Infizierten im Spätstadium keine messbaren Antikörper u./o. spezifische Immunoblotbanden (mehr) nachweisen lassen.

In der LL NB heisst es jedoch, dass „ein **negativer AK-Nachweis** bei längerer Krankheitsdauer beim Immungesunden eine **Lyme-Borreliose weitestgehend ausschließt**“.

(Literaturübersicht zur Häufigkeit der Seronegativität s.a. Berghoff, W: Lyme-Borreliose, 1. Aufl. 2016, S.368 ff)

Einige Gründe für Seronegativität trotz bestehender Borrelien-Infektion

- Spirochäten haben sich tief im Wirtsgewebe „verkapselt“ (z.B. in Fibroblasten, Nerven, Lymphknoten, Endothelien), sodass das Immunsystem sie nicht erkennen kann.
- Vorhandene Antikörper sind in Immunkomplexen gebunden oder werden durch ein Glycoprotein (sog. S-Layer) vor dem Immunsystem geschützt.
- Veränderung von Faktor H durch die Borrelien und dadurch Verhinderung der Aktivierung des Komplementsystems, der angeborenen Immunabwehr (Die Borrelien „tarnen sich“ als körpereigene Zellen).
- Spirochäten liegen in zellwandloser Form (stealth forms) vor und rufen so keine Immunantwort hervor.

Weitere Gründe für Seronegativität trotz bestehender Borrelien-Infektion

- Eine erst kürzlich erfolgte Antibiose oder eine antientzündliche/immunsuppressive Therapie vermindert die AK-Bildung.
- Nicht standardisierte Labortests oder Testung mit den falschen (z.B. nur mit amerikanischen) oder zu wenigen Borrelienspezies ergeben negative Befundergebnisse bei Infektion mit besonderen/seltenen Borrelien-Stämmen (z.B. B.bavariensis, B.spielmanii u.a.).
- Immunschwäche durch IgG/IgM/IgA-Mangel, durch Zytokinaktivierung, durch Co-Infektionen oder Autoimmunerkrankungen.

Weitere Gründe für Seronegativität sind nachlesbar unter:

www.mentalhealthandillness.com/seronegativelymedisease

Welche diagnostischen Möglichkeiten außer der Serologie gibt es noch, eine (chronische) Borreliose nachzuweisen ?

- Alle serologischen Untersuchungen sind **indirekte** Tests, da sie die Reaktion des Immunsystems auf ein Antigen/Erreger widerspiegeln.
- **Direkte Test** sind:
 - 1, **PCR-Untersuchungen**, die die DNA der Borrelien nachweist wie z.B. in einer Zecke. PCR-Nachweise von Borrelien aus Substraten des menschlichen Wirts hingegen gelingen selten wegen des Verdünnungseffektes z.B. von Blut, Liquor. Aus Gelenk-Synovia und Gelenksflüssigkeit lässt sich aber manchmal eine Borrelien-DNA nachweisen. Sehr geringe Sensitivität. **Die PCR-Untersuchung ist aber schulmedizinisch anerkannt.**

Die Dunkelfelduntersuchung

Bei Seronegativität trotz passender Anamnese und klinischer Symptomatik gibt es noch **zwei weitere Test-Methoden**, um die Borrelien nachzuweisen, die aber in der LL Neuroborreliose als „nicht geeignet“ bezeichnet werden.

2, Die **Dunkelfelduntersuchung (DF)**-Untersuchung ist eine **direkte**, da mikroskopische Methode.

Sie wird über mehrere Tage durchgeführt. Die Borrelien werden **mikroskopisch** nachgewiesen (genauso wie die DF-Methode im letzten Jahrhundert zum Nachweis einer anderen Art von Spirochäten, den Treponemen, für die Syphilis-Diagnostik verwendet wurde). **Anmerkung:** Die DF-Untersuchung ist die bevorzugte Methode in der Borrelienforschung in den USA (z.B. eingesetzt von Dr. Alan MacDonald und Eva Sapi, Ph.D.)

Einige Informationen zum LTT

- Der LTT ist immer dann positiv, wenn sich T-Lymphocyten mit Borrelien auseinandersetzen. Er ist als zellulärer Test bereits **10 Tage p.i. positiv** und wird nach erfolgreicher Antibiose wieder negativ. Er ist zur **Therapiekontrolle gut geeignet**, die Antikörper jedoch nicht.
- Die Untersuchungsmethode des LTT gibt es **seit 1986** und sie wurde seitdem v.a. im IMD Berlin immer weiter verbessert.
- Der LTT ist eine **nach DIN 15189 akkreditierte** Labormethode.
- In einer Studie von 2012 (v. Baehr u.a.) ergab sich für den LTT eine **Sensitivität von 89,4 %** und eine **Spezifität von 98,7 %**.
- Bereits in der ersten **S 1-LL NB** der DGN **3/2002** wurde der LTT als „**ungeeignet**“ bezeichnet, die seitdem erfolgten methodischen Verbesserungen wurden nicht zur Kenntnis genommen.

Die Wertigkeit des LTT in der täglichen Praxis

- Bis **2007** war der LTT eine **Kassenleistung**, inzwischen wird er sogar von einigen Privatkrankenkassen nicht mehr erstattet.
- Die Erfahrung der täglich mit Borreliosepatienten und dem LTT arbeitenden Ärzte ist, dass der **LTT** sehr gut die **klinische Situation** widerspiegelt. Ist er **positiv** und bestehen passende klinische Symptome, besteht **Behandlungsnotwendigkeit**.
- Der LTT wird nach erfolgreicher Therapie innerhalb von 4 – 6 Wochen wieder negativ, ist also **sehr gut zur Therapiekontrolle** geeignet. Außerdem hilft er bei **Seronegativität**, die bestehende Borrelien-Infektion zu erkennen, da er die T-Lymphocytaktivität widerspiegelt.
- Der LTT als Methode zeigt eine **Typ IV-Sensibilisierung** an bei Schwermetallen, Pilzen, Zahnmaterialien, Medikamenten u.v.m.

Wichtiger Leitsatz aus der aktuellen LL Neuroborreliose 4/2018 zur Diagnosestellung

„Der Verdacht auf eine Neuroborreliose ergibt sich aufgrund **typischer klinischer Symptome** und soll anschließend durch Laboruntersuchungen (Serum- und Liquoruntersuchung) **gestützt** werden“.

Das bedeutet für die tägliche Praxis die Wichtigkeit der **Anamnese und der klinischen Symptome!** Dafür muss ausreichend Praxiszeit eingeplant werden, was in einer Kassenarztpraxis aber oft nicht möglich ist.

Die klinischen Symptome einer Neuroborreliose (NB)

Die **LL NB 4/2018** führt als Symptome einer akuten NB auf:

- Meningoradikuloneuritis (Bannwarth-Syndrom) mit oder ohne HN-Beteiligung (v.a. Facialisparesse)
- Meningitis
- Selten Enzephalomyelitis

Für späte Formen der NB werden angegeben:

- Polyneuropathie
- Polyradikulitis

NB: Kognitive, vegetative (Schlaf- und Sexualstörung u.a.) sowie psychische Beschwerden gehören lt. LL nicht zu einer Neuroborreliose!

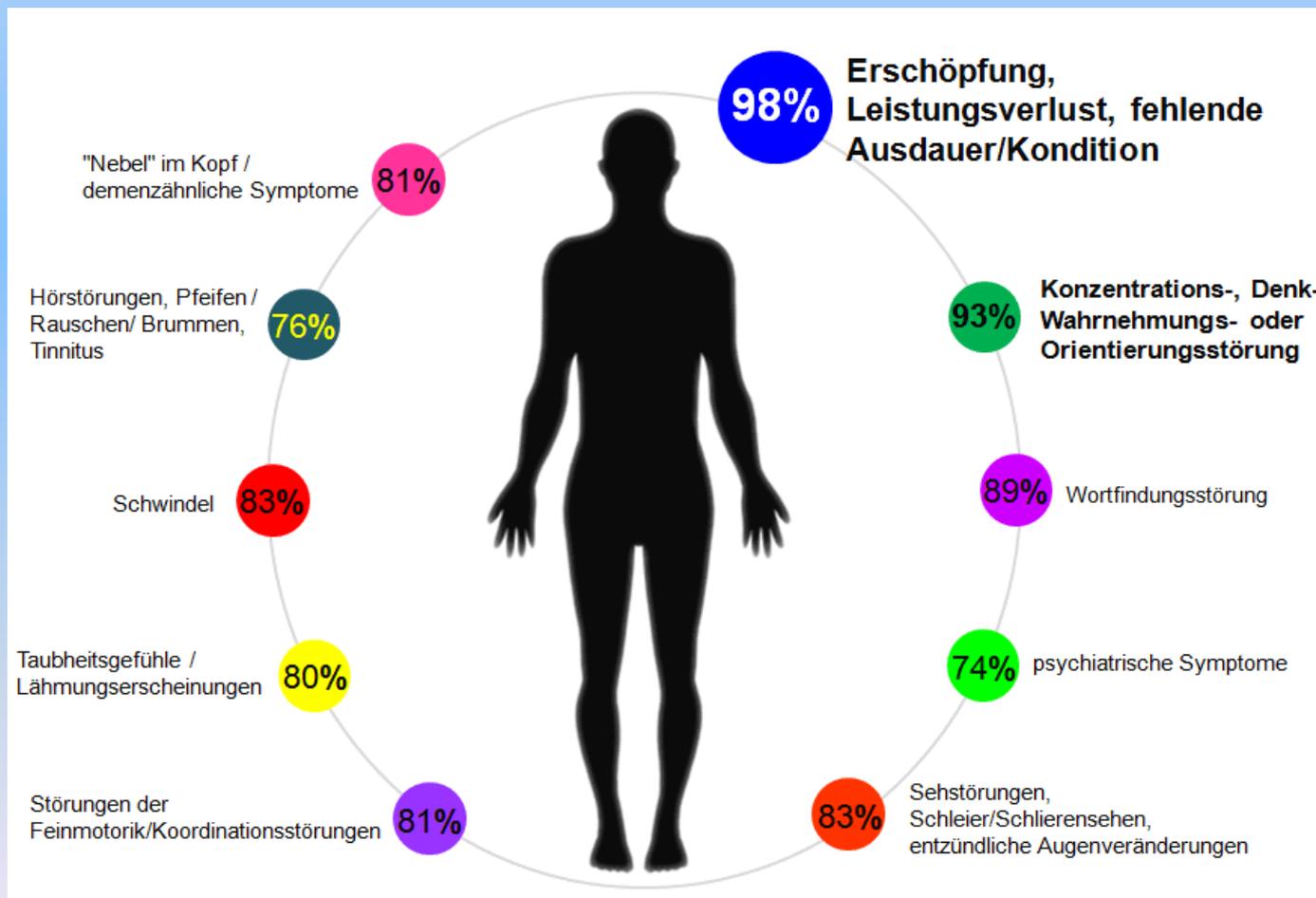
Die häufigsten bleibenden Symptome nach einer Borrelieninfektion

Die genaue Anamnese meiner Borreliosepatienten hat ergeben, dass die Mehrzahl über Jahre an folgenden Symptomen leiden:

- **Ein- und Durchschlafstörungen**, oft mit einer Tag/Nachtumkehr
- **Ausgeprägte kognitive Störungen** mit „brain fog“, Kurzzeitgedächtnisstörungen, Denkverlangsamung, Konzentrationsstörungen, Orientierungsstörungen
- Multilokuläre wechselnde **Muskel- und Gelenkschmerzen**
- **Erschöpfung** und Leistungsverlust, ständige **Müdigkeit**

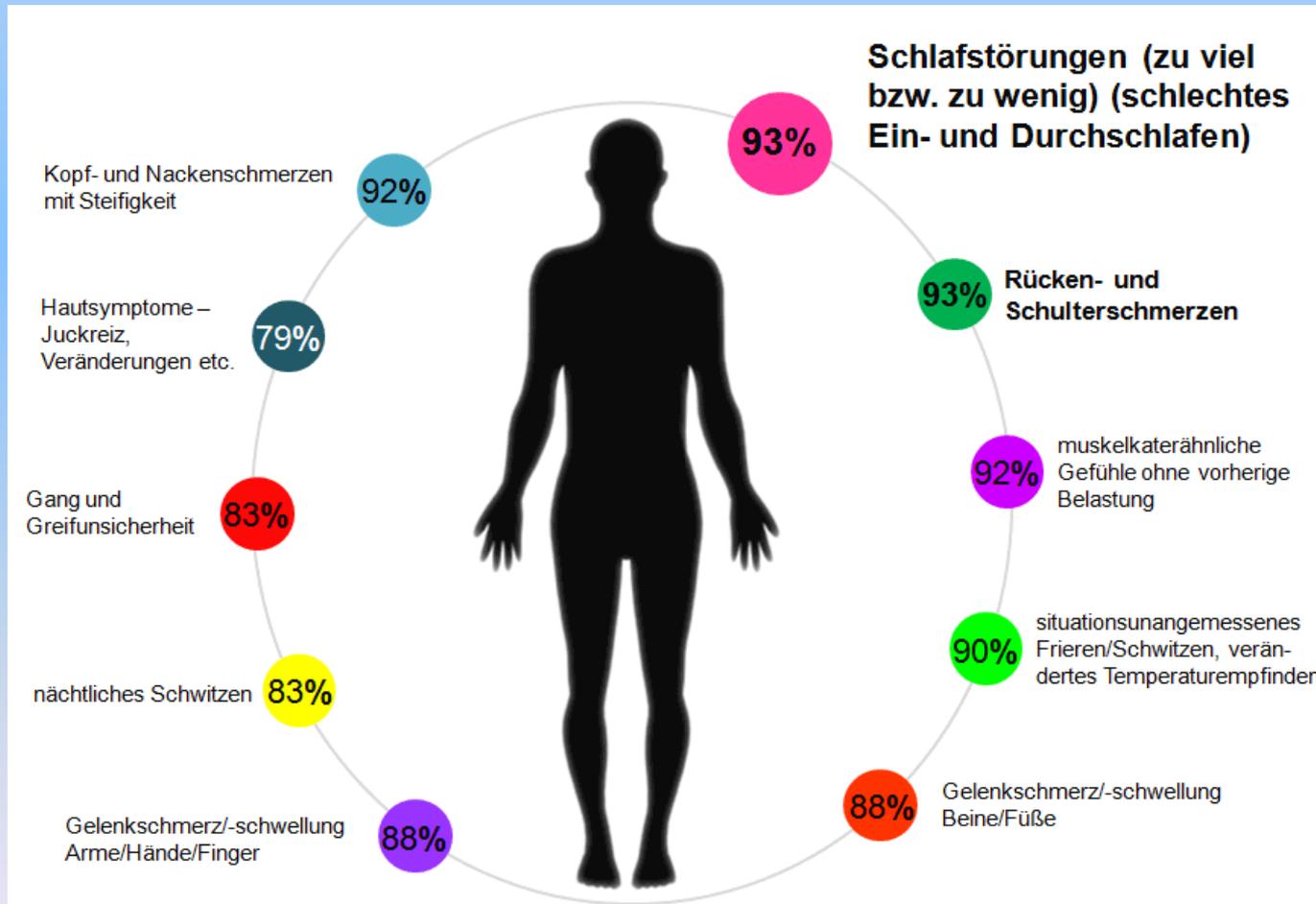
Eine groß angelegte **Internetbefragung** von > 1500 Borreliosekranken bestätigte diese Symptomkonstellation und ergab noch viel mehr Symptome, die statistisch aufbereitet, in Übersichtsgrafiken dargestellt werden auf **www.borreliose-nachrichten.de**.

Die häufigsten Symptome einer chronischen Borreliose (Statistische Zusammenfassung von > 1500 Patienten)



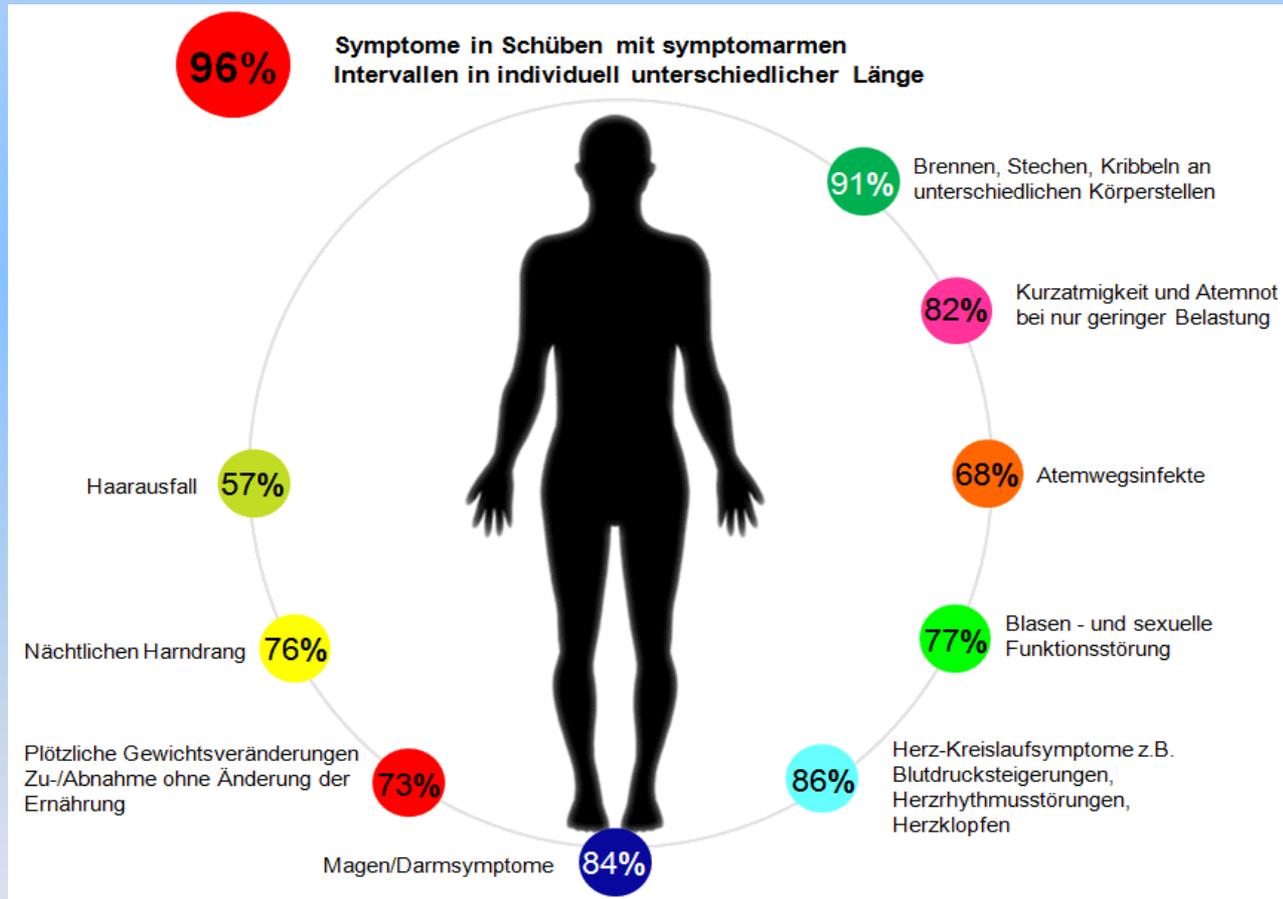
<https://www.borreliose-nachrichten.de/haeufigkeit-borreliose-symptome>

Die häufigsten Symptome einer chronischen Borreliose (Statistische Zusammenfassung von > 1500 Patienten)



<https://www.borreliose-nachrichten.de/haeufigkeit-borreliose-symptome>

Die häufigsten Symptome einer chronischen Borreliose (Statistische Zusammenfassung von > 1500 Patienten)



<https://www.borreliose-nachrichten.de/haeufigkeit-borreliose-symptome>

Die häufigsten Fehldiagnosen bei chronischer Borreliose

Psychiatrische Diagnosen:	51,52%
Somatisierungsstörung:	27,37%
Somatoforme Störung:	26,89%
Chronisches Erschöpfungssyndrom:	26,61%
Fibromyalgie:	26,04%
Keine Diagnose:	25,66%
Rheuma/Arthrose:	24,53%
Multiple Sklerose (MS):	12,88%

<https://www.borreliose-nachrichten.de/borreliose-fehldiagnose>

Was versteht man unter einem P(T)LDS ?

Warum werden die genannten häufigen Symptome, die auch in der Literatur immer wieder beschrieben werden, von der **LL NB nicht als direkte Folgesymptome nach Borrelieninfektion anerkannt?**

Weil sie willkürlich alle einer **Hypothese** zugeordnet werden, die zusammengefasst als **Post-(Treatment) Lyme-Disease-Syndrom** bezeichnet wird. Sie sollen nur unspezifische Alltagsbeschwerden widerspiegeln und nicht die Folgen einer Borrelieninfektion. Die LL suggeriert, dass durch die „leitliniengerechte antibiotische Therapie“ die Borreliose immer beseitigt werden kann und deshalb weiterhin bestehende Beschwerden keine Borreliosesymptome mehr sein können. Die **Existenz einer chronischen Lyme-Borreliose wird einfach bestritten trotz der Vielzahl von betroffenen Patienten.**

Neue Untersuchungsergebnisse zum PTLDS

An der **John Hopkins University School of Medicine**, Baltimore, USA wurde eine (Vor)-Studie mit **PTLDS-Patienten** und gesunden Kontrollpersonen durchgeführt, die 2018 veröffentlicht wurde. Sie zeigt mit einer neuen Methode (einem CDPA-713 **PET**), dass bei PTLDS - Patienten in der Microglia des Gehirns das 18 kDa Translocator Protein (**TSPO**) deutlich vermehrt dargestellt werden kann. Dies spricht für eine immunologische Aktivierung! **Die Symptome des PTLDS** könnten also auf einer **autoimmunologischen Reaktion der Microglia** auf antigene Reste von Spirochäten im Gehirn beruhen. Weitere Studien an einem größeren Kollektiv sollen folgen.

Die antibiotische Behandlung einer Neuroborreliose nach LL NB 4/2018

- Frühe Neuroborreliose: 14 Tage Antibiotika (AB)
- Späte Neuroborreliose, cerebrale Vaskulitis: 14-**21** Tage, bei Vaskulitis zusätzlich **Steroide** u./o. ASS (**Anmerkung**: Immunsuppressiva **fördern aber die Borrelienaktivität** und sollten deshalb in der Borreliosetherapie immer vermieden werden).

Dosierungen: Doxycyclin max. 300mg/die

Ceftriaxon 2 g i.v.

Cefotaxim 3 x 2 g i.v.

Penicillin G 4 x 5 Mill.IE i.v.

Anmerkung: Von den vier empfohlenen Antibiotika kommen drei aus der Gruppe der Penicilline und wirken damit **nur extrazellulär**, was für das frühe Infektionsstadium noch vertretbar ist, nicht jedoch für das späte. Da die Borrelien aber nach relativ kurzer Zeit bereits intrazellulär liegen, sollten möglichst **immer intrazellulär angreifende AB** verwendet werden.

Sinnvolle Dauer einer antibiotischen Therapie

„Rule of 500“

Generell sollte sich die Behandlungszeit nach der Art und Generationszeit eines Erregers richten entsprechend der „**Rule of 500**“. D.h. man rechnet mit der Eradikation eines Erregers nach einer Behandlungszeit, die ca. 500 Generationszyklen des Erregers andauert.

E.Coli: Generationszeit **15 Min.**- 480 Generationszeiten = **5 Tage**

Streptokokken: Gen.zeit **30 Min.**-480 Generationszeiten = **10 Tage**

Borrelien: Gen.zeit **12-24 Std.!** – 19 Gen.zeiten = 2 Wochen, was der aktuellen Therapiedauerempfehlung nach LL entspricht, aber **500 Gen.zeiten = 354 Tage (1 Jahr!)** ermöglichen erst eine vollständige Eradikation nach dieser allgemeinen Regel.

Sinnvolle Therapien einer Borreliose nach Vorschlägen der ILADS und der DBG

- Nur **intrazellulär** wirkende Antibiotika einsetzen, die im Früh- wie im Spätstadium gleichermaßen wirken. Weiterer Vorteil: sie können **alle oral** eingenommen werden. Am besten geeignet sind: **Minocyclin, Azithromycin, Clarithromycin und auch Doxycyclin** (wegen gastrointestinaler und dermaler NW und Förderung der Biofilmbildung eher ein Mittel der zweiten Wahl)
- Ergänzend dazu intrazellulär wirkende Antiparasitenmittel wie **Tinidazol** (Trimonase, Fasigyn) oder **Metronidazol**
- Sollten **Co-Infektionen** mit Ehrlichien, Yersinien, Bartonellen, Mycoplasmen, Filarien oder Chlamydien vorliegen, ist Doxycyclin hingegen gut wirksam und geeignet.

Neuroborreliose bei einem Kind

Kasuistik

Wie aus einer Neuroborreliose eine
dissoziative Störung werden kann

Erstvorstellung in meiner Praxis am **20.11.2018**

Beschwerden: **Brennen** am ganzen Körper, Schmerzen in allen Extremitäten **links betont**, **Schmerzen** in Hinterkopf mit Ausstrahlung in die linke Gesichtshälfte, schubweise ausgeprägte Schmerzepisoden, **v.a. nachts** im Liegen. Ist verzweifelt, weinerlich, teilweise unkooperativ wegen starker Schmerzen schon allein bei sanfter Berührung.

Befund: Hyperpathie an Thorax und Extremitäten links betont sowie in linker Gesichtshälfte, **Absinken der linken Extremitäten** im Halteversuch, regelrechter Reflexstatus.

Anamnese: Zeckenstich mit multiplen EM 5/2015 und Fieber. Fehldiagnose: Erythema infectiosum (Ringelröteln), 3 Wochen nach Zeckenstich Beginn einer peripheren Facialisparese links

Patient: _____ am 27.11.2007
Wohnhaft: _____
Stationärer Aufenthalt: vom 16.06.2015 bis zum 29.06.2015 auf der Säuglings- und Kleinkinderstation
Diagnosen:
• Neuroborreliose

wir berichten über den stationären Aufenthalt des oben genannten Patienten auf der Säuglings- und Kleinkinderstation.

Anamnese:
Vor etwa 4 Wochen Zeckenbiss erinnerlich und 3 Tage später kreisrunde Exantheme am gesamten Integument mit unterschiedlichem Durchmesser. Innere Haut normal, rotes makulöses rundes Exanthem herum. Dabei Fieber bis 39°C. Darauf hin erfolgte die ambulante Vorstellung im Krankenhaus Stolberg, dort wurde die Symptomatik als Erythema infectiosum gewertet, es erfolgte keine stationäre Aufnahme und keine Therapie. Am Vortag der Aufnahme sei dem Kind beim Spielen ein Seil auf das linke Auge geschlagen worden, seitdem war das Auge gerötet. Seit dem Morgen der Aufnahme sei eine periphere Facialisparese links aufgefallen. Kein Fieber, seit etwa 1 Woche Infekt der oberen Luftwege.
Medikation: keine.
Allergien: keine bekannt.
Impfungen: gemäß STIKO erfolgt.

Aufnahmebefund:
7 Jahre alter Junge in stabilem AZ und gutem Ernährungszustand (139 cm, 29,2 kg), wach, orientiert und adäquat reagierend, wenig kooperativ. Haut rosig, Turgor gut, Schleimhäute feucht, Rachenring diskret gerötet, keine Belege. Nach wie vor runde makulöse Erytheme am gesamten Integument mit diversen Durchmessern. Extremitäten frei beweglich.

Vorsitzender des Aufsichtsrates
Dr. Robert G. Gossink

Ubiquitär stärkste Berührungsschmerzen, Lichtempfindlichkeit des 7-jährigen Jungen

Körperliche Untersuchung

AZ reduziert, geht uns sitzt nach vorne gebeugt, lässt die Schultern hängen, nimmt aber Kontakt auf. Hat sein Kuscheltier im Arm. umklammert dieses immer wider fest. EZ gut, schreit bei der geringsten Berührung (z.B. bei Auskultation) auf, gibt an, diese verursache stärkste Schmerzen. Haut rosig, Rekap. prompt, kein Exanthem, kein Meningismus. Cor rein, rhythmisch, Pulmo stgl. VAG, keine RGs, kein Giemen/Brummen. Abdomen soweit bei deutlicher Abwehr und willentlichem Gegenspannen beurteilbar weich, regelr. DG, kein DS, keine AWS. TF bds. reizlos, RR und Tonsillen reizlos, cervical, supra- und infraklavikulär, inguinal keine vergrößerten LK. Neurostatus: Bei Sensibilitätsprüfung stärkste Berührungsschmerzen seitengleich ubiquitär, nur am Kinn links > rechts. Bei Prüfung der Motorik keine Berührungsschmerzen. ASR und PSR seitengleich, Reflexe im Bereich der oberen Extremitäten bei fehlender Kooperation nicht auslösbar. Kein Meningismus, Hirnnerven unauffällig, Pupillen rund, isokor, kneift bei Prüfung der Pupillenreaktion initial die Augen zu und klagt über Schmerzen im Bereich der Augen, nach Erklärung dann doch durchführbar, LR bds. regelrecht.

Aus dem Arztbrief einer Uniklinik vom 29.6.2015

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Unauffälliger cardiopulmonaler und abdomineller Untersuchungsbefund. Periphere
 Facialisparesse links mit inkompletten Lidschluss, weiterer neurologischer Unter-
 befall während unauffällig, kein Meningismus. Pupillokulomotorik intakt.

Diagnostik:

BGA bei Aufnahme: pH 7.351, BE -1.9 mmol/L, pCO₂ 42.8 mmHg

Labor bei Aufnahme: Leukozyten 7.4 /nl, Erythrozyten 4.4 /pl, Hämoglobin 12.3 g/dl,
 Hämatokrit 35.9 %, MCV 82.3 fl, MCHC 34.3 g/dl, MCH 28.2 pg, Thrombozyten 229 /nl,
 Neutrophile Granuloz 50.8 %, Lymphozyten 36.3 %, Monozyten 7.3 %, Eosinophile Granuloz
 4.9 %, Basophile Granuloz 0.7 %, TPZ (Quick) 90 %, aPTT (PTT) 38.3 sec, INR 1.08, TZ
 (Thrombinzeit) 16.6 sec, Kalium 3.7 mmol/l, Natrium 140 mmol/l, Calcium (gesamt) 2.17
 mmol/l, Glukose 101 mg/dl, Protein 6.2 g/dl, AST 27 U/l, ALT 12 U/l, gamma-GT 11 U/l, AP
 254 U/l, LDH 243 U/l, Harnstoff 35 mg/dl, Kreatinin 0.57 mg/dl, CRP 1.2 mg/l

Liquordiagnostik vom 17.06.2015:
 Liquor-Aspekt klar
 Bilirubin negativ
 Protein 0.290 g/l
 Glukose 52 mg/dl
 Laktat 1.5 mmol/l
 polymorphk Zell i.L. 7.2 %
 mononukleäre Zellen 92.8 %

Zelldifferenzierung Liquor 17.06.2015:
 Lymphozyten 89 %
 Monozyten 10 %
 Neutrophile 1 %
 Basophile 0 %
 Oligoklonale Banden negativ

Schrankenstörungsdiagnostik 17.06.2015:

IgA	132 mg/dl	55 - 215
IgA (Liquor)	0.23 mg/dl	< 0.5
IgA Serum/Liquor Quotient	1.74x10E-3	
IgG	692 mg/dl	520 - 1240
IgG (Liquor)	1.7 mg/dl	1.0 - 4.0
IgG Serum/Liquor Quotient	2.46x10E-3	
IgM	102 mg/dl	33 - 164
IgM (Liquor)	0.17 mg/dl	< 0.13
IgM Serum/Liquor-Quotient		
Albumin	4100 mg/dl	3500 - 5200
Albumin (Liquor)	19.30 mg/dl	< 35

Lympho-monocytäre Reaktion im
Liquor, aber Zellzahl ?

IgM im Liquor erhöht

Aus dem Arztbrief einer Uniklinik vom 29.6.2015

Hohe AK-Titer und spez.
Banden bereits 4 Wochen nach
dem Zeckenstich
LL-gerechte Therapie mit (nur)
14 Tagen Ceftriaxon i.v.

Kind- und
Jugendmedizin

Albumin Serum/Liquor

4.71x10E-3

Bakterienkomplex 17.06.2015:

Borrelien IgG (Se) 180.50 AU/ml

Borrelien IgM (Li) 29.60 AU/ml

Borrelien IgM (Se) 128.60 AU/ml

Borr.-Blot IgG Serum positiv

Borr.-Blot IgM Serum positiv

Therapie und Verlauf:

Die stationäre Aufnahme erfolgte bei dringendem Verdacht einer Neuroborreliose. Bei peripherer Fazialisparese, Erythema migrans und positiver Borrelien-Serologie sowohl im Liquor als auch im Serum bestätigte sich dieser Verdacht und es erfolgte eine 14-tägige intravenöse antibiotische Therapie mit Ceftriaxon in gewichtsadaptierter Dosierung sowie krankengymnastische Übungstherapie. Darunter kontinuierliche Verbesserung der klinischen Symptomatik bei durchgehend stabilen Vitalparametern und gutem Allgemeinzustand. Im Verlauf Rückgang der Hauteffloreszenzen und Besserung der Fazialisparese. Der weitere klinische Verlauf gestaltete sich unkompliziert. Wir entlassen Hendrik am 29.06.2015 in gutem Allgemeinzustand in Ihre ambulante Weiterbehandlung.

Borrelien-Re-Infektion mit Auslösung derselben Symptome wie 2015

Seit Anfang 11/2018 erneut Ganzkörperschmerzen mit Brennen und rezidivierendem Kreislaufkollaps nach **Zeckenstich im Sommer** in einem Zeltlager, die Zecke sei erst sehr spät entdeckt worden.

Mit diesen Beschwerden sei er bereits beim Hausarzt und in einer anderen Klinik vorstellig gewesen.

Anamnese und Symptome sprechen eindeutig für eine erneute Borrelienaktivität, werden aber wegen fehlender Borrelien-AK für psychisch erklärt.

Aus dem Arztbrief einer Fachklinik für Kinder- und Jugendmedizin vom 27.11.2018

Diagnosen

Unklarer ubiquitärer Ganzkörperschmerz

Anamnese

Vor 3 Jahren stationär in der Uniklinik Aachen gewesen bei Neuroborreliose mit Facialisparesse, i.v.-antibiotische Therapie über 14 Tage erfolgt.

Jetzt seit 2 Wochen zunächst in der linken Hand, dann ausstrahlend in den ganzen Körper brennende Schmerzen. Auf Ibuprofen Besserung der Schmerzen, dies wurde aber nicht regelmäßig eingenommen. Dieselben Anzeichen habe er bei der Neuroborreliose auch gehabt. Er ziehe sich jetzt immer mehr zurück, bewege sich kaum noch. Seit 2 Wochen sei er auch nicht mehr in der Schule gewesen. Immer wieder hätten auch "die Beine versagt", er sei dann in sich zusammengesackt, keine Bewusstlosigkeit. Sonst keine Fotophobie. Stress verstärkt die gesamte Symptomatik. Vor 3 Tagen auf der Heimfahrt habe er Schmerzen in den Augen aufgrund der Lichte gehabt. Die Eltern nehmen nun auch eine geringere Beweglichkeit der linken Gesichtsseite wahr. Außerdem Schmerzen beim Schlucken, habe noch ordentlich gegessen und getrunken, jedoch weniger als zuvor.

Kein Fieber, seit 5 Tagen Husten und Schnupfen.

Zeckenstich diesen Sommer im Zeltlager, sei erst recht spät entdeckt worden.

Vorstellungen bei Ihnen und im Vincentius-Krankenhaus in Landau erfolgt, die Eltern haben das Gefühl. Dort sei nur auf die psychische, aber nicht auf eine mögliche infektiologische Genese eingegangen worden.

Die Laborwerte stützen zwar nicht die Diagnose einer derzeit aktiven Borreliose, aber Anamnese und klinisches Bild sind immer wichtiger als das Labor!

Liquor			
Aussehen			
Zellzahl gesamt	< 5,00	/ μ l	klar, farblos
Lympho.-monozytäre Zellen	< 5,00	/ μ l	2
Granulozyten	< 1,00	/ μ l	2
Glucose im Liquor	40,0 - 70,0	mg/dl	0
Laktat im Liquor	1,10 - 1,80	mmol/l	54
Gesamteiweiß im Liquor	15,0 - 45,0	mg/dl	1,55
Albumin im Liquor	< 30,0	mg/dl	30
Albumin-Quotient [$\times 10^{-3}$]	< 5,00		16,0
IgG im Liquor		mg/dl	3,36
IgG-Quotient [$\times 10^{-3}$]			1,34
autochth. oligokl. Banden			2,09
			Wert folgt
Urinalanalyse quantitativ			
Volumen:	ml	1350	
Sammelzeit:	min	1440	
Groesse:	cm	161	
Gewicht:	kg	49,0	
Sammelurin Kupfer: Ergebnis noch nicht vorlegend			
Borrelie IgM/G, Mykoplasmen IgM/A, Hantavirus IgM/G, EBV IgM/G: je negativ			
Mykoplasmen IgG: 94 RE/ml (Ref <21), ASL 167 U/ml (Ref <200), ASTA 4 U/ml (Ref <2)			
Befunde			
Augenärztliches Konsil vom 23.11.2018:			
Beurteilung: unauffälliger Befund			
Befund: Vsc RA/LA : 1,0 Tensio R/L : 13mmHG			
kein RAPD, keine Diplopie			
VAA : R/L reizfrei vaa			
Fundus R/L: Papille rsv mac ae NH ad			
OCT RL/ : unauffällig.			
Konsil Kinder- und Jugendpsychiatrie am 24.11.2018:			
Beurteilung: V.a. dissoziative Störung, V. a. Anpassungsstörung mit depressiver Reaktion			
Befund: Pat. im Beisein von KE und Schwester, KE äußern große Sorge und Überzeugung bzgl. Neuroborreliose mit dringendem Wunsch nach medikamentöser Behandlung. Exploration Pat. allein (KE sehr skeptisch bzgl. Einzelexploration): Pat. wach, gut orientiert, freundlich und offen im Kontakt, berichtet bereitwillig und offen von Vorgeschichte, dabei hohes Redebedürfnis, gedanklich teils sprunghaft, weitschweifig, teils sich verlierend. Motorisch deutliche Unruhe, ständig in Bewegung, isst zwischendurch Kekse, liegt auf Bett und Stuhl, auf Aufforderung aber begrenzt. Deutet Belastungsfaktoren im Schulischen Rahmen (Mobbing) in Vorgeschichte und aktuell an. Während gesamten Exploration keinerlei Leidensdruck bzgl. beschriebener körperlicher Symptomatik spürbar. Beschreibt Stimmenhören (Beschimpfungen und Geräusche, Zusammenhang mit Mobbing deutet sich an) seit längerer Zeit regelmäßig			

Liquor und Borrelien-AK unauffällig

Trotz neg. Borrelien-AK und unauffälligem Liquor ist eine sehr hohe Borrelienaktivität im LTT nachweisbar

Lymphozytentransformationstest Borrelien

Eingang	21.11.2018	Ausgang	27.11.2018
Geburtsdatum		27.11.2007	
Versicherung		IGeL	Kennz. OI/II/III

IMD Berlin MVZ
Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Steglitz)
Telefon: +49 30 77001-220, Fax: +49 30 77001-221

Testansätze - Borrelienantigene

Antigen	SI
Borr. sensu stricto	12,3
Borr. afzelii	20,5
Borr. garinii	16,7
Borr. OspC	10,6
Positivkontrolle (Antigen)	28,0
Mitogenkontrolle (PWM)	32,5
Leerwert (Negativkontrolle)	1933

Hinweise zur Untersuchungsmethode:
Die Zahlen rechts neben der Balkengrafik sind die Stimulationsindizes (SI) für das jeweilige Borrelienantigen den Patientenzellen zugesetzt wird (Mittelwert von 3-fach Ansätzen).
Der Stimulationsindex ist der Quotient aus der Antigeninduzierten- und der unstimulierten Thymidineinbau (Leerwert in cpm, angegeben ist der Mittelwert von 3 Paralleluntersuchungen). Ein SI > 3 bedeutet eine mehr als dreifache zelluläre Aktivierung durch das Antigen im Vergleich zum Leerwert und beweist die Existenz von zirkulierenden Borrelien-spezifischen T-Zellen im Patientenblut (positives Ergebnis). Ein SI < 2 gilt als sicher negativ. Ergebnisse zwischen 2 und 3 sind als grenzwertig anzusehen (schwach bzw. fragliche Sensibilisierung), die ggf. kontrolliert werden sollte.

Die Positivkontrolle dient ausschließlich dem Nachweis der Reaktionsfähigkeit der Lymphozyten. Hier wird eine Tetanus / Influenza / Candida -Mischantigenprobe als Recall-Antigen verwendet, bei dem eine T-zelluläre Sensibilisierung immer vorhanden ist.
PWM ist als Mitogen Indikator für die Vitalität der Immunzellen bei Probeneingang im Labor.

Stimulationsindizes von > 5 bei der Mitogenkontrolle PWM und > 3 bei der Antigenkontrolle (Tetanus/Cand./Influenza) sichern die Auswertbarkeit der Untersuchung.

Es zeigen sich deutlich positive LTT-Reaktionen auf Borrelienantigene. Dieser Befund spricht für eine aktive Auseinandersetzung des zellulären Immunsystems mit Borrelien und deutet somit auf eine derzeit aktive Borrelienerkrankung hin. Die Reaktivität auf die Lysantigene mehrerer Borrelien-Genospezies ist durch den Gehalt an spezies-übergreifenden Antigenen im Lysat zu erklären.

Erste Laborkontrolle 4 Wochen nach Minocyclin 150 mg zeigt einen deutlichen Borrelien-Aktivitätsrückgang

Lymphozytentransformationstest Borrelien

Eingang	12.01.2019	Ausgang	18.01.2019	IMD Berlin MVZ Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Telefon: +49 30 77001-220, Fax: +49 30 77001-236	
		Geburtsdatum	27.11.2007	Versicherung	iGeL
				Kennz.	OI/II/III

Testansätze - Borrelienantigene

Antigen	SI
Borr. sensu stricto	9,3
Borr. afzelii	9,0
Borr. garinii	12,2
Borr. OspC	5,4
Positivkontrolle (Antigen)	16,3
Mitogenkontrolle (PWM)	43,0
Leerwert (Negativkontrolle)	1566

Hinweise zur Untersuchungsmethode:
Die Zahlen rechts neben der Balkengrafik sind die Stimationsindizes (SI) für das jeweilige Borrelienantigen, das den Patientenzellen zugesetzt wird (Mittelwert von 3-fach Ansätzen). Der Stimationsindex ist der Quotient aus der Antigeninduzierten- und der unstimulierten Thymidineinbaurrate (Leerwert in cpm, angegeben ist der Mittelwert von 3 Paralleluntersuchungen). Ein SI > 3 bedeutet eine mehr als dreifache zelluläre Aktivierung durch das Antigen im Vergleich zum Leerwert und beweist die Existenz von zirkulierenden Borrelien-spezifischen T-Zellen im Patientenblut (positives Ergebnis). Ein SI < 2 gilt als sicher negativ. Ergebnisse zwischen 2 und 3 sind als grenzwertig anzusehen (schwache bzw. fragliche Sensibilisierung), die ggf. kontrolliert werden sollte.

Die Positivkontrolle dient ausschließlich dem Nachweis der Reaktionsfähigkeit der Lymphozyten. Hier wird eine Tetanus / Influenza / Candida -Mischantigenprobe als Recall-Antigen verwendet, bei dem eine T-zelluläre Sensibilisierung immer vorhanden ist. PWM ist als Mitogen Indikator für die Vitalität der Immunzellen bei Probeneingang im Labor.

Stimulationsindizes von > 5 bei der Mitogenkontrolle PWM und > 3 bei der Antigenkontrolle (Tetanus/Cand./Influenza) sichern die Auswertbarkeit der Untersuchung.

Es zeigen sich positive LTT-Reaktionen auf Borrelienantigene. Dieser Befund spricht für eine aktive Auseinandersetzung des zellulären Immunsystems mit Borrelien und deutet somit auf eine derzeit aktive Borrelieninfektion hin. Die Reaktivität auf die Lysantigene mehrerer Borrelien-Genospezies ist durch den Gehalt an spezies-übergreifenden Antigenen im Lysantigen zu begründen. Ein positiver LTT allein stellt auf Grund nicht sicher auszuschließender Kreuzreaktivitäten keine unmittelbare Therapieindikation dar. Eine Therapieindikation sollte immer unter Berücksichtigung der Laborbefunde und vor allem des bestehenden klinischen Bildes gestellt werden. Wenn therapiert wird, sollte die Kontrolluntersuchung mit dem LTT frühestens 4-6 Wochen nach Therapieende erfolgen. Nach erfolgreicher Behandlung sind die SI-Werte für Borrelienantigene deutlich rückläufig bis unauffällig zu erwarten.

Erneute LTT-Kontrolle nach weiteren 4 Wochen Clarithromycin 750 mg bei 49 kg KG

Lymphozytentransformationstest Borrelien

Eingang	24.04.2019	Ausgang	30.04.2019	Tagesnummer	IMD Berlin MVZ Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Telefon: +49 30 77001-220, Fax: +49 30 770	
Patient	Geburtsdatum		0326079432			
t, Hendrik		27.11.2007		Versicherung	IGeL	Kennz. OI/II/III

Testansätze - Borrelienantigene

	SI
Borr. sensu stricto	4,8
Borr. afzelii	4,4
Borr. garinii	4,8
Borr. OspC	6,2

Hinweise zur Untersuchungsmethode:

Die Zahlen rechts neben der Balkengrafik sind die Stimulationsindizes (SI) für das jeweilige Borrelienantigen, dem Patientenzellen zugesetzt wird (Mittelwert von 3-fachen Ansätzen).

Der Stimulationsindex ist der Quotient aus der Antigeninduzierten- und der unstimulierten Thymidinei (Leerwert in cpm, angegeben ist der Mittelwert von 3 Paralleluntersuchungen). Ein SI > 3 bedeutet eine mehr dreifache zelluläre Aktivierung durch das Antigen im Vergleich zum Leerwert und beweist die Existenz von zirkulierenden Borrelien-spezifischen T-Zellen im Patientenblut (positives Ergebnis). Ein SI < 2 gilt als sicher negativ. Ergebnisse zwischen 2 und 3 sind als grenzwertig anzusehen (schwache bzw. fragliche Sensibilisierung), die ggf. kontrolliert werden sollte.

LTT-Verlauf im Überblick nach 8 Wochen Therapie mit intrazellulär wirkenden Antibiotika

Hendrik , geb. am 27.11.2007

Laborwerte Borreliosewerte

Dr. med. Petra Hopf-Seidel
Ärztin f. Neurologie und Psych
Zusatzbezeichnung Chirothera
Tel.0981/14466 Fax:0981/97
91522 Ansbach, Heidingsfelde

Laborident	Bezeichnung	Einheit	Normalwert	24.04.2019	12.01.2019	21.11.2018
LTBSEN	Borrelia sensu stricto	SI	< 2.0	4.8	9.3	12.3
LTBAFZ	Borrelia afzelii	SI	< 2.0	4.4	9.0	20.5
LTBGAR	Borrelia garinii	SI	< 2.0	4.8	12.2	16.7
LTBOSP	Borrelia OspC	SI	< 2.0	6.2	5.4	10.6

Resümee nach 6 Monaten Therapie

Aktuell erfolgt eine weitere Clarithromycintherapie, da **noch Restsymptome** bestehen wie erhöhte Berührungsempfindlichkeit des linken Unterarmes, Schmerzen in der linken Gesichtshälfte und v.a. entlang des Rückens von Nacken bis zum Gesäß. Dadurch auch immer noch Schlafstörungen wegen Schmerzzunahme im Liegen. Durch das **Nichterkennen der Neuroborreliose** wurde der Junge fälschlicherweise „**psychiatrisiert**“ und nicht adäquat behandelt. Er verliert das Schuljahr und damit auch seine Klassenkameraden.

Kasuistik einer chronisch–persistierenden (Neuro)-Borreliose

- Zeckenstich **2005** am linken Oberarm ohne EM und ohne Allgemeinsymptome, deshalb auch keine Therapie
- **7/2007 Geburt** des 2. Kindes, danach erste Allgemeinsymptome mit v.a. nächtlichen Rückenschmerzen (fragl. Bannwarth-syndrom), Kurzzeitgedächtnisstörungen, Taubheitsgefühlen in Verbreitungsgebiet des N. ulnaris beidseits und Schlafstörungen sowie extreme Erschöpfung für 9 Monate.

Anmerkung: Beginn der Borreliosesymptomatik nach der **starken körperlichen Belastung** durch eine **Schwangerschaft**.

Vergleichbare Auslösesituationen könnten sein: Narkosen, OP, Impfungen, psychische oder physische Überlastungssituationen.

Kasuistik einer chronisch–persistierenden (Neuro)-Borreliose

- **28.5.2008** Geschmacksveränderung und Durchfall, ab 26.5.2008 periphere **Facialisparese rechts** mit Lagophthalmus re, fehlendem Stirnrunzeln re und Mundwinkelparese re.
- Vorstellung bei einem niedergelassenen Neurologen, der zwar eine **Borrelienserologie** veranlasste, aber die Ergebnisse dann falsch interpretierte.
- Am **5.6.2008 stationäre Aufnahme** in neurologischer Fachklinik wegen zunehmender Beschwerden bei fortbestehender peripherer Facialisparese rechts (8 Tage nach Symptombeginn)

Erstmalige Borrelienserologie 2.6.2008 nach Erstinfektion 2005 (ambulant durch Neurologen)

Untersuchung	Befund	Einheit
Eingegangenes Material:		
Vollblut		
EDTA-Blut		
SGOT	22.3	U/1
SGPT	27.5	U/1
Gamma-GT	7.9	U/1
Borrelien IgG (ELISA)	51.5	+ VE (Neg.<9)
Borrelien-Westernblot IgG	positiv	
\dVlse (hochspez.)	positiv	
\d39 kDa Bmp A (hochspez.)	schwach positiv	
\d83 kDa Membranprot. (hochsp.)	schwach positiv	
\dBBA36 (22 kDa hochspez.)	fraglich positiv	
\dBBO323 (42 kDa spez.)	schwach positiv	
\dCrasp3 (22 kDa hochspez.)	fraglich positiv	
\dpG (hochspez.)	schwach positiv	
Borrelien IgM (ELISA)	11.7	+ VE (Neg.<9)
Borrelien-Westernblot IgM	negativ	
OspC	fraglich positiv	
Vlse	negativ	
BmpA	fraglich positiv	
EBV	negativ	

Der Befund weist auf eine Borrelieninfektion hin. Es konnten Banden nachgewiesen werden, welche für ein spätes Stadium der Borrelieninfektion sprechen. Ob es sich um eine aktive oder ausgeheilte Infektion handelt, kann nur im Zusammenhang mit Anamnese, Klinik und evtl. durchgeführter Therapie entschieden werden. Für Rückfragen stehen wir gern zur Verfügung.

Vom Neurologen trotz einer seit 5 Tagen bestehenden **Facialisparese** rechts als „Seronarbe“ interpretiert. Eine Behandlung wurde abgelehnt trotz der Bitten der Patientin, da kein frischer Zeckenstich beobachtet worden sei und die Zeichen der fortbestehenden Aktivität (**IgM +**) nicht erkannt worden sind. Der Aktivitätsparameter LTT wurde nicht bestimmt. **Die Patientin erhielt kein Antibiotikum !**

Der Arztbrief einer neurologischen Fachklinik von Juni 2008

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

wir berichten über die Patientin Frau
32, 91278 Pottenstein, die sich vom 05.06.2008 bis 06.06.2008 in unserer stationären
Behandlung befand.

Diagnose(n)
G51.1 Idiopathische periphere Fazialisparese
Postpunktionelle hypotone Kreislaufdysregulation

Anamnese:
Seit 1 Woche hänge die rechte Gesichtshälfte. Es begann am Mittwoch mit
Geschmackstörungen auf der Zunge (hat süß für bitter geschmeckt). Dann am Donnerstag fing
die rechte Gesichtshälfte an zu hängen, inzwischen kann sie das Auge nicht mehr schließen.
Eine Zeckenstich ist nicht erinnerlich. VE: Hypothyreose. VM: Euthyrox 1-0-0.

- Sozialanamnese:
verheiratet, 2 Kinder, Hausfrau

Körperliche Untersuchungen:
35-jähriger Patient in AZ und EZ. Cor, Pulmo, Abdomen unauffällig. Ohrmuschel freu von
Bläschen.
Neurologisch: Kein Meningismus, zu Ort, Zeit, Situation und Person voll orientiert,
psychopathologisch. Hirnnerven: Pupillomotorik und Blickmotorik intakt, Kein Nystagmus,
Periphere Fazialisparese rechts mit Bell Phänomen, Lageophthalmus, hängendem Mundwinkel,
Stirnrunzeln aufgehoben, Pfeifen nicht möglich, Backen aufblasen nicht möglich. Cornealreflex
erhalten. Gesichtsfeld frei, Sensibilität intakt, Zunge gerade, Gaumensegel, Sprache.
Motorik: Keine Paresen, keine Feinmotorikstörung. Reflexe: seitengleich lebhaft auslösbar,
Zeichen nach Babinski negativ. FNV und KHV sicher. Sensibilität: Subjektiv intakt. Stand und
Gang sicher.

Befunde:
Labor:
siehe anbei
Liquordiagnostik:
Zellzahl mit 0/µl, Laktat, Eiweiß und Glucose im Normbereich

Diagnose: **Idiopathische** Facialisparese
trotz aktuellen Vorliegens von pos. Borre-
lien-AK, auch vom klinikeigenen Labor
bestätigt

Anamneseerhebung unzulänglich, da der
Zeckenstich von 2005 zwar evtl. nicht
angegeben wurde, aber Laborwerte mit
deutlich **pos. Borrelien-IgG-AK** und
**hochspezifischen IgG-Blotbanden des
eigenen Kliniklabors** vorlagen. Eine
Borrelieninfektion **musste** also vorher
stattgefunden haben.

Liquordiagnostik war unauffällig, deshalb (!)
Ausschluss einer Neuroborreliose, aber
leider auch einer **Borrelien-bedingten
Facialisparese** (bei der der Liquor ja oft
unauffällig ist)

Das **Kliniklaborergebnis** mit eindeutig pos. Borrelien-AK-Befund und sog. „alten“ Banden im Blot, d.h. nach Labor-Interpretation „Seronarbe“ ohne weitere antibiotische Behandlungsnotwendigkeit trotz des grenzwertigen positivem IgM - fatal für den Patienten !

Ärztlicher Befundbericht - Seite
Infektionsserologie
 Befundausgabe: 10.06.2008

Auftrag: 10468785 Patient: **Brendel, Helga**
 Abnahmedatum: 05.06.2008 22:07 geboren am: 06.03.1973 (W)
 Probeneingang: Art: **S** Ktr.: **K**

Analyt/Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich	Kommentar
Infektionsserologie (S)				
Borrelien IgG	238.00	U/ml	negativ	
Borrelien IgM	grenzwertig	U/ml	negativ	
Borrelien IgG-Blot	positiv			p100, VisE, p58, p41, p39, p18, isolierte p41-Bande
Borrelien IgM Blot	negativ			
TPHA	negativ			
Infektionsserologie (L)				
Borrelien IgG	positiv	U/ml		Selbst ein bereits pos. IgG-Befund im Liquor änderte die Diagnose „idiopathisch“ nicht !!
Borrelien IgM	negativ	U/ml		
TPHA	negativ			

Konsequenzen:

Statt einer antibiotischen wurde eine immunsuppressive Therapie begonnen mit deutlicher Zustandsverschlechterung für die Patientin für die 10 kommenden Jahre.....

Röntgen:

CCT: keine Ischämie, keine Blutung

Therapie, Verlauf:

Zusammenfassend liegt bei der Patientin eine idiopathische periphere Fazialisparese vor. In der kraniellen Bildgebung fand sich weder ein Anhalt für ein ischämisches oder hämorrhagisches Ereignis. Die liquordiagnostische Analyse ergab keinen Hinweis auf ein akut entzündliches Geschehen.  Wir begannen eine Therapie mit Cortison. Die Dosis soll alle Tage um 20 mg reduziert werden. Im Rahmen der Lumbalpunktion erlitt die Patientin eine Kreislaufdysregulation mit Übelkeit und Hypotonie, so dass wir sie stationär weiter beobachteten.

Hiermit kann die Pat. in die weitere ambulante Weiterbetreuung entlassen werden.

Letzte Medikation:

Euthyrox 1-0-0

Prednisolon : am 7.6. 80 mg/Tag, am 8.+ 9.6. 60mg/Tag, am 10.+11.6. 40 mg/Tag, am 12.+13.6. 20 mg/Tag, dann absetzen

Pantozol 40 mg 0-0-1

Im **Mai 2011** veranlasste die Patientin auf eigene Kosten eine erneute Borrelienserologie, da sie weiter viele Symptome hatte. Da dem Labor weder klinische Symptome noch Anamnese angegeben worden waren, deutete das Labor es als Vorliegen einer **AK-Persistenz**, aber nicht als **Erregerpersistenz**, die aber ursächlich für die chron. Beschwerden war.

Untersuchung	Befund	Einheit	Referenzbereich
Eingegangenes Material: Vollblut			
Borrelie IgG (ELISA)	> 200.00 +	RE/ml	< 16; gw. bis 22
Borrelie IgM (ELISA)	10.53	RE/ml	< 16; gw. bis 22
Borrelien-Westernblot IgG	positiv +		
VlsE (spezifisch)	stark positiv		
p83/100 (hochspezifisch)	schwach positiv		
p58 (spezifisch)	negativ		
p43 (spezifisch)	negativ		
p41 (unspezifisch)	stark positiv		
p39 Bmp A (hochspezifisch)	negativ		
p30 (spezifisch)	positiv		
OspC (hochspezifisch)	negativ		
p21 (spezifisch)	fraglich positiv		
Osp17 DbpA (spezifisch)	schwach positiv		
p14 (spezifisch)	positiv		

Vorsicht: Änderung der Methode und des Referenzbereichs beim Suchtest.
Im Vergleich mit der vorhergehenden Untersuchung (2008) zeigt sich keine signifikante Änderung der Borrelien-Ak. Borrelien-Ak können auch nach ausreichender Therapie Jahre lang existieren.
Bei Beschwerdefreiheit ist keine weitere Therapie notwendig. Bei weiter bestehender Symptomatik kann ein zweiter Therapiezyklus ggf. auch mit oraler Medikation erwogen werden. Eine genaue Interpretation ist nur mit Angaben zu Anamnese/Klinik/Therapie möglich.

Die Patientin veranlasste **10/2012** erneut eine AK- und Blot-Kontrolle, aber wieder ohne den **Aktivitätsparameter LTT**, der ja nur in wenigen Laboren gemacht und schulmedizinisch seit 2007 leider nicht (mehr) anerkannt wird.

ÄRZTLICHE GESAMTBEURTEILUNG:

Im Vergleich zum Vorbefund vom Juli 2012 zeigt sich in der Borrelienserologie ein leichter Rückgang in den IgG-Titern im IFT und Elisa. Auch der Anti-VlsE-Titer ist jetzt von 221 auf 193 RE/ml gesunken.

Im IgG-Blot zeigt sich nach wie vor eine breitbasige, Borrelien-spezifische Immunantwort. Da der Anti-VlsE-Titer seit März 2012 zwar nicht schnell, aber kontinuierlich abnimmt, kann die vorliegende Serologie am ehesten für einen Rest-Antikörper-Titer nach zurückliegender Infektion betrachtet werden.

Da die Patientin auch angibt, immer wieder Zeckenstiche zu haben, kommt es immer wieder zu Boosterungen der Immunantwort.

Eine weitere Kontrolle würden wir frühestens nach einem 1/2 Jahr (vor allem das Anti-VlsE) empfehlen.

Die Laborbeurteilung beruht auf einer Vermutung, ohne dass eine weitere Abklärung versucht wird

LYME-BORRELIEN-SEROLOGIE

Lyme-Borrelien-IgG s.s. (IFT)	1:256			< 1:64
B.burgd.-IgG s.l. (Elisa)/SE	187	U/ml		
			< 16	RE/ml: negativ
			16-22	RE/ml: grenzwertig
			> 22	RE/ml: reaktiv
B.burgd.-IgM s.l. (Elisa)/SE	<16	U/ml		
			< 16	RE/ml: negativ
			16-22	RE/ml: grenzwertig
			> 22	RE/ml: reaktiv
Anti-VlsE-Vmp-Elisa	193	RE/ml		
			< 16	RE/ml: negativ
			16-22	RE/ml: grenzwertig
			> 22	RE/ml: reaktiv

Beschwerdebild im Jahr 2012, sieben Jahre nach der Borrelieninfektion und vier Jahre nach der Cortisontherapie für die „idiopathische“ Facialisparesse

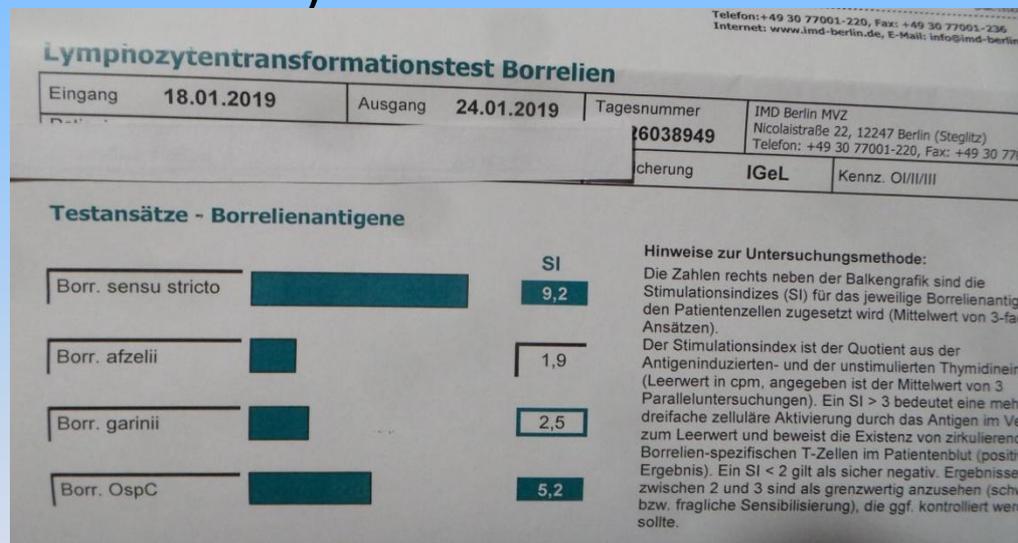
Die Patientin klagt seit der Prednisolontherapie 6/2008

- über wechselnde **Muskelschmerzen**
- über beobachtbare **Zuckungen** in den verschiedensten Muskeln
- über **Schmerzen** entlang der linken Wirbelsäulenseite
- über **Schmerzen** in der linken Kopfhälfte
- über **Schmerzen** entlang des linken Rippenbogens
- über ausgeprägte **Kurzzeitgedächtnisstörungen**
- v.a. aber über eine **ständige Erschöpfung**

Mit diesen Beschwerden kam sie im **Januar 2019** in meine Praxis

Der Borrelien-Aktivitätsparameter Lymphocytentransformationstest (LTT)

LTT-Ergebnis vom **18.1.2019**, d.h. es findet sich immer noch eine **hohe Borrelienaktivität** mit deutlicher Reaktion des Immunsystems (=T-Lymphocytenreaktion) darauf.



Schlussfolgerung: Antibiotische Behandlung ist erforderlich mit intrazellulär wirkenden Antibiotika

Der erhöhte LTT-Wert spricht für eine „derzeit aktive Borrelieninfektion“

... als Mitogen Indikator für die Vitalität der Immunzellen bei Probeneingang im Labor.

Leerwert (Negativkontrolle)	1493
-----------------------------	------

Stimulationsindizes von > 5 bei der Mitogenkontrolle PWM und > 3 bei der Antigenkontrolle (Tetanus/Cand./Influenza) sichern die Auswertbarkeit der Untersuchung.

Es zeigen sich positive LTT-Reaktionen auf Borrelienantigene. Dieser Befund spricht für eine aktive Auseinandersetzung des zellulären Immunsystems mit Borrelien und deutet somit auf eine derzeit aktive Borrelieninfektion hin. Die Reaktivität auf die Lysatantigene mehrerer Borrelien-Genospezies ist durch den Gehalt an spezies-übergreifenden Antigenen im Lysatantigen zu begründen.

Ein positiver LTT allein stellt auf Grund nicht sicher auszuschließender Kreuzreaktivitäten keine unmittelbare Therapieindikation dar. Eine Therapieindikation sollte immer unter Berücksichtigung der Laborbefunde und vor allem des bestehenden klinischen Bildes gestellt werden. Wenn therapiert wird, sollte die Kontrolluntersuchung mit dem LTT frühestens 4-6 Wochen nach Therapieende erfolgen. Nach erfolgreicher Behandlung sind die SI-Werte für Borrelienantigene deutlich rückläufig bis unauffällig zu erwarten.

Facialisparese als Symptom der Neuroborreliose

„Zu den für eine Borreliose **pathognomonischen Befunden** zählt auch die **Facialisparese**, wenn sie bei einem jungen Menschen aus völliger Gesundheit heraus auftritt und die immer und solange an eine Neuroborreliosedenken lassen sollte, bis das Gegenteil erwiesen ist“. (PD Dr. H.E. Langer, Düsseldorf)

Cave: vorschnelle Diagnose „**idiopathische**“ Facialisparese mit Folge einer **Cortisontherapie** verschlechtert den klinischen Zustand eines NB-Patienten erheblich und dauerhaft!!

Die häufigsten Fehler in der Borreliose-therapie

- Wahl eines falschen AB: **Extrazellulär** wirkende AB wie z.B. alle Penicillin-(derivate) dürfen nicht mehr eingesetzt werden, wenn die Infektion schon Wochen zurückliegt.
- Die **Erst**behandlung nach Borrelieninfektion muss für eine ausreichende Basisbehandlung immer **> 28 Tage** (wegen des langsamen Generationszyklus der Borrelien) sein, um Rezidive zu vermeiden („Rule of 500“).
- **Intrazerebral** wirkende (**liquorgängige**) AB sind zu bevorzugen (Minocyclin hat 40 % Liquorgängigkeit gegenüber Rocephin mit nur 17%).
- **Orale Einnahme** ist einer i.v.-Gabe vorzuziehen, zumal der Wirkungsgrad lt. LL derselbe ist. Außerdem ist Minocyclin um den Faktor 50 (!) billiger als Ceftriaxon 2 g auf der Basis von 30 Tagen Therapie und ist einfach ambulant durchführbar.
- Das **NW-Spektrum von Ceftriaxon** ist groß (Blutbild, Haut, Gallensteine u..a.) gegenüber Minocyclin (bei zu schnellem Eindosieren v.a. Kopfschmerzen und Schwindel)

Take home-Message

Wenn Anamnese und Symptome für eine aktive Borrelininfektion sprechen, dürfen fehlende oder nicht passende Laborwerte (z.B. keine Borrelien-AK, unauffälliger Liquor) nicht dazu führen, dass keine adäquate antibiotische Therapie erfolgt.

Anamnese und Symptomatik sind wichtiger als Labor!!

Wer sich genauer informieren will

- Originaltext der **LL Neuroborreliose 4/2018** nachlesbar unter <https://www.dgn.org/leitlinien/3567-II-030-071-2018-neuroborreliose>
- Alle **Gegenargumente** mit Literaturnachweis zu den strittigen Fragen, die von den drei Patientenorganisationen und der Deutschen Borreliose-Gesellschaft zusammengestellt wurden, finden Sie unter:
- https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-071m_S3_Neuroborreliose_2018-4.pdf S.51-94

Weiterführende Infos

Leitlinie 2008 der Deutschen Borreliose-Gesellschaft

<http://www.borreliose-gesellschaft.de/assets/files/Leitlinien.pdf>

Literatur zur **Seronegativität** in:

Berghoff, Walter:Lyme-Borreliose, 1.Aufl. 2016, S. 368ff

www.mentalhealthandillness.com/seronegativelymedisease.html)

Coughlin et al.: Imaging glial activation in patients with post-treatment Lyme disease symptoms:a pilot study using (11C)DPA-713 PET
in: J Neuroinflam (2018)15:346

Neue **ICD-11** Verschlüsselungen der WHO zur Borreliose

<https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/>

<http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f1296093776>

Weitere Informationen finden Sie auf meiner Website:
www.dr-hopf-seidel.de oder in meinem Buch



ISBN 3426873923

Danke für Ihre Aufmerksamkeit