

**Liquordiagnostik bei Lyme-Neuroborreliose und
chronischer Lyme-Borreliose mit Encephalopathie, 2013
von Walter Berghoff**

Produktion, Zirkulation und Resorption des Liquor cerebrospinalis sind in Tabelle 1 dargestellt.

Der Liquor wird in den Plexus choroideus der Seitenventrikel und auch des 3. und 4. Ventrikels des Gehirns produziert. Die produzierenden Strukturen des Plexus choroideus sind kapillarreiche Zotten, über die der Liquor in die Ventrikel sezerniert wird. – Die Produktion des Liquors erfolgt zum Teil durch Filtration, zum Teil durch aktiven Transport (über Vesikel). Die stündliche Produktion beträgt ca. 20 ml, das Gesamtvolumen des Liquors liegt bei 125 – 150 ml. Etwa 20% dieses Volumens befindet sich in den Ventrikeln, der wesentliche Anteil im Subarachnoidalraum des Hirnschädels und des Rückenmarks.

Durch die physiologischen Blutdruckschwankungen in den cerebralen Arterien wird eine cranio-caudale Pulsationswelle erzeugt, die zu einer Zirkulation des Liquors in seinen anatomischen Behältnissen führt.

Die Resorption des Liquors erfolgt über arachnoidale Zotten im Bereich des Sinus sagittalis superior, intracranialer Sinus und über die perineuralen Lymphabgänge der Nervenwurzeln.

Das Gehirn verfügt über „Schrankensysteme“ (vgl. Tab. 2), die einer Diffusion von Flüssigkeiten sowie physiologischen und pathologischen Inhalten entgegenwirken. Diese Schrankensysteme bestehen zwischen Blut / Gehirn, Blut / Liquor und Hirn / Liquor. Als Oberbegriff wird die Bezeichnung „Blut-Hirn-Schranke“ benutzt, die jedoch zwei Systeme beinhaltet, nämlich die eigentliche Blut-Hirn-Schranke (s.s.) und die Blut-Liquor-Schranke.

Die Blut-Hirn-Schranke im weiteren Sinne (s.l.) verhindert einen Übertritt von zellulären und gelösten Bestandteilen des Blutes in das Hirngewebe bzw. in den

Liquor. Zudem besteht eine Hirn-Liquor-Schranke, die einem Übertritt von Liquor oder dessen Inhaltsstoffe in das Gehirn begrenzt.

Tab. 1

Liquor

- **Produktion**

Seitenventrikel

3. u. 4. Ventrikel

Plexus choriodeus

(Villi)

Filtration

Aktiver Transport

(in Vesikeln)

- **Zirkulation**

(cranio-caudale pulsatile Welle)

- **Resorption**

Sinus sagittalis sup.

intracraniale Sinus

Lymphabgänge der Nervenwurzeln

(perineurale Lymphabgänge)

**Tab. 1 Liquor cerebrospinalis; Produktion, Zirkulation und
Resorption**

Tab. 2**Hirn-Schranken-Systeme**

- Blut-Hirn-Schranke
(„Vernetzung“ zwischen cerebral-kapillären Endothelzellen und Astrozyten-Schicht auf Kapillarwand)

- Blut-Liquor-Schranke
(„Vernetzung“ kapillärer Endothelzellen (Villi des Plexus choroideus) und Zellschicht der Arachnoidea)

- Hirn-Liquor-Schranke
(„Vernetzung“ Basalmembran der Pia mater und einer Astrozyten-Schicht)

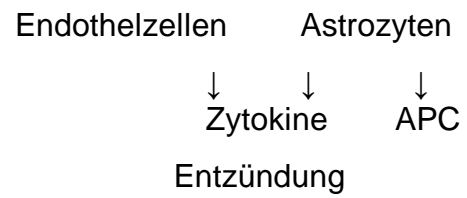
Tab. 2 Die 3 Schrankensysteme des Gehirns: a) Blut-Hirn-Schranke s.s., b) Blut-Liquor-Schranke, c) Hirn-Liquor-Schranke unter Benennung der anatomisch-histologischen Strukturen

Anatomisch beruhen die Schrankensysteme auf Zellverbänden im Grenzbereich der aneinander stoßenden anatomischen Einheiten (Gehirn, Blutgefäßsystem, Liquorraum). Entsprechend besteht die Blut-Hirn-Schranke (s.s.) in einer „Vernetzung“ zwischen cerebral-kapillären Endothelzellen und einer dem Gehirn zuzuordnenden Astrozytenschicht, die sich der Kapillarwand auflegt. Die Blut-Liquor-Schranke beruht auf einer „Vernetzung“ kapillärer Endothelzellen in den Villi des Plexus choroideus und einer Zellschicht der Arachnoidea. Die Hirn-Liquor-Schranke ist anatomisch konstruiert durch „Vernetzung“ der Basalmembran der Pia mater und einer Astrozytenschicht des angrenzenden Hirnparenchyms.

Die Schrankensysteme haben nicht nur die Funktion, die genannten Kompartimente voneinander zu trennen; vielmehr nehmen Zellen der Schrankensysteme am Immunprozess teil. Endothelzellen (des Blutgefäßsystems) und Astrozyten (des Gehirns) produzieren Zytokine und sind bei der Immunantwort im zentralen Nervensystem bei Krankheitsprozessen beteiligt.

In einer vereinfachten Übersicht sind die Zusammenhänge in Tabelle 3 dargestellt: Endothelzellen und Astrozyten vermitteln über Zytokine die Immunantwort (Entzündung) im ZNS, zudem können sich Astrozyten zu Antigen-präsentierenden Zellen umwandeln. Der immunologische Prozess verläuft über zahlreiche verschiedene Zytokine, insbesondere über CX und CL11 (vgl. Rupprecht TA et al (71, 40)). Für die Immunologische Potenz der Schrankensysteme spricht auch der Befund, dass bei der Lyme-Neuroborreliose aktivierte B-Lymphozyten im Liquor zahlreicher sind als im Blut (Beuche W et al (7)) und die Konzentration an Zytokinen im Liquor höher liegt als im Serum (Lepej SZ et al (39)). Auch bestehen Hinweise, dass dendritische Zellen im Liquor an der Immunantwort bei der Lyme-Neuroborreliose beteiligt sein könnten (Pashenkov M et al (41)).

Die unspezifischen Parameter, die zur Beurteilung eines entzündlichen Prozesses im ZNS und Liquorraum herangezogen werden, sind in Tabelle 4 unter Angabe der Referenzwerte aufgelistet. Unter normalen Verhältnissen enthält der Liquor eine kleine Anzahl an Lymphozyten und Monozyten sowie geringe Konzentrationen an Protein, Albumin und IgG.

Tab. 3**Immunfunktion von Zellen der Blut-Hirn-Schranke s.l.****Tab. 3 Immunologische Funktion von Zellen der Blut-Hirn-Schranke und Blut-Liquor-Schranke (=Blut-Hirn-Schranke s.l.)**

Tab. 4

Liquordiagnostik
unspezifische Parameter

Parameter	Referenzwert
Lymphozyten / Monozyten	bis 5 / μ l
Protein	15-45 mg / dl
Albumin	10-30 mg / dl
IgG	20-40 mg / l

Tab. 4 Referenzwerte im lumbalen Liquor cerebrospinalis Erwachsener; unspezifische Parameter, Anstieg der Werte bei Entzündungen des ZNS, also auch bei der Lyme-Neuroborreliose, selten bei Encephalopathie der chronischen Lyme-Borreliose (vgl. Tab. 13 und Abb. 2)

Die Pathogenese der Lyme-Neuroborreliose ist in Form einer „pathogenetischen Kaskade“ in Tabelle 5 wiedergegeben. Beim Zeckenstich kommt es zur Inokulation von *Borrelia burgdorferi* s.l. In 50-70% tritt ein Erythema migrans auf (vgl. Asch ES et al (72), Satz N (73), Ziska MH et al (74), Culp RW et al (75)). Die Dissemination erfolgt hämatogen, lymphogen oder entlang peripherer Nerven. Die Erreger gelangen in die spinalen Gefäße, es kommt zur Adhäsion und nachfolgend Penetration der Gefäßendothelzellen und der Matrix und schließlich zum Übertritt des Erregers in das ZNS. Es resultiert die Immunantwort (Entzündung), zudem wirkt die Bb direkt zytotoxisch; mit der entzündlichen und toxischen Zerstörung des zentralnervösen Parenchyms schließt sich der patho-physiologische und pathologisch-anatomische Kreis der Lyme-Neuroborreliose.

Der Krankheitsprozess der Lyme-Neuroborreliose betrifft auch die Schrankensysteme; die Zusammenhänge sind in Tabelle 6 dargestellt. Entzündliche Vorgänge und direkt toxische Wirkung von Bb führen zu einer Schädigung der Blut-Hirn-Schranke. Folge ist der Übertritt von Protein und Albumin sowie IgG aus dem Blut in den Liquor. Auch die Pleozytose bei der Lyme-Neuroborreliose, d.h. der Anstieg von Lymphozyten im Liquor ist Folge einer gestörten Blut-Hirn-Schranke, wobei entzündliche Prozesse im ZNS über Zytokine die Einwanderung von Immunzellen aus Blut und Nachbarregionen des ZNS bzw. Liquorsystems vermitteln (s.o.).

Albumin wird nicht intrathekal gebildet; sein Vorkommen im Liquor signalisiert also stets eine Störung der Blut-Liquor-Schranke. Nach Abklingen der akuten Lyme-Neuroborreliose geht die Albuminerhöhung langsamer zurück als die Pleozytose (Hansen K et al (37)). Zudem kann die Pleozytose bei der akuten Lyme-Neuroborreliose insbesondere zu Beginn der Krankheit fehlen (Pohl P et al (89), Satz N, Knoblauch M (90)).

Nach Eindringen von Bb in das ZNS und Auslösung der Immunantwort, kommt es in der Folge zur Synthese spezifischer Antikörper (durch das erworbene Immunsystem). Dieser Vorgang (Tab. 7) wird als intrathekale oder autochthone AK-Bildung bezeichnet. In der Immunkaskade werden B-Lymphozyten zu Plasmazellen umgewandelt, die ihrerseits die spezifischen intrathekalen Antikörper produzieren.

Für die Umwandlung von B-Lymphozyten in Plasmazellen ist die Anwesenheit von OspA erforderlich (Weis JJ et al (76)). Es handelt sich also um eine Up-Regulation im System der Oberflächenproteine. Diese Up-Regulation erfolgt jedoch bei der Lyme-Neuroborreliose ausschließlich im Liquor nicht aber im Blut (Schutzer SE et al (77)). Zudem zeigen in-vitro-Studien, dass eine solche Up-Regulation zum OspA auch in einem entzündlichen Milieu vorkommt (Crowley H, Huber BT (78)).

Tab. 5

Pathogenetische Kaskade der zentralen Lyme-Neuroborreliose (LNB)

Zeckenstich

Inokulation Bb
(EM)

Dissemination

- hämatogen
- lymphogen
- entlang peripherer Nerven

↓

Cerebrale und spinale Gefäße

Penetration von Gefäßendothel und Matrix

↓

ZNS

- Immunreaktion
- Entzündung
- Zytotoxische Wirkung von Bb

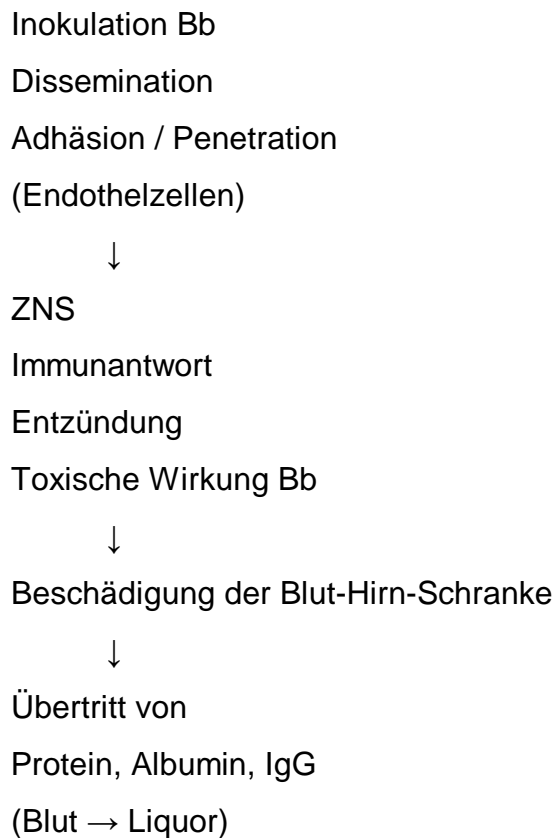
LNB

(ZNS)

Tab. 5 Pathogenese der zentralen LNB incl. Meningo-Neuro-Radiculitis (Bannwarth) und LNB der Hirnnerven

Tab. 6

Schrankenstörung bei zentraler LNB



Tab. 6 Entstehung der Schrankenstörung bei Lyme-Neuroborreliose des ZNS incl. Meningo-Neuro-radiculitis (Bannwarth) und LNB der Hirnnerven (im wesentlichen Facialisparesie) mit resultierendem Anstieg von Gesamtprotein, Albumin und IgG im Liquor

Tab. 7

**Entstehung von spezifischen Antikörpern bei zentraler LNB
(intrathekale AK-Bildung)**

Inokulation Bb

Dissemination

Penetration

↓

ZNS

Immunantwort

Immigration von Immunzellen → ZNS

Vermehrung und Aktivierung von ZNS-eigenen Immunzellen

B-Lymphozyten

↓ OspA

Plasmazellen

Spezifische Antikörper

(intrathekale AK-Produktion)

Tab. 7

Entstehung von spezifischen Antikörpern bei zentraler Lyme-Neuroborreliose incl. Meningo-Neuro-Radiculitis und LNB der Hirnnerven (im wesentlichen Facialisparesse), sog. Intrathekale oder autochthone AK-Bildung

Die pathologischen Liquorbefunde bei der chronischen Lyme-Neuroborreliose korrelieren mit den verschiedenen Krankheitsmanifestationen und Stadien der Erkrankung. Entsprechend kann unterschieden werden zwischen Krankheitszuständen mit pathologischen Liquorveränderungen und solchen, bei denen Liquorveränderungen selten sind. Die Zusammenhänge sind in Tabelle 8 dargestellt. Eine akute LNB geht in der Regel mit einem pathologischen Liquorbefund einher. Hierzu zählen folgende Krankheitszustände: Meningitis, Meningoencephalitis, Encephalomyelitis im Stadium II oder Stadium III, Myelitis, Meningo-Neuro-Radiculitis (Bannwarth) (Panelius J et al (53), Coyle PK et al (60)) und mit Einschränkungen Erkrankungen der Hirnnerven. Eine Facialisparese als häufigste Manifestation einer Hirnnervenerkrankung bei akuter LNB geht jedoch in der Regel mit einem pathologischen Liquorbefund einher. Allerdings sind auch Fälle beschrieben mit gleichzeitigem Auftreten von Erythema migrans und Facialisparese, ohne dass Antikörper im Liquor nachweisbar waren (Zbinden R et al (3)). Auch bei einer akuten Encephalitis, einer akuten Polyneuropathie, d.h. einem (para) infektiösen Guillain-Barré-Syndrom und bei einer schweren cerebralen Vasculitis ist mit pathologischen Liquorveränderungen zu rechnen. – Eher selten sind dagegen Liquorveränderungen bei der chronischen Polyneuropathie im Spätstadium (Kinstrand E et al (79), Luft BJ et al (80), Steere AC (81)). – In einer Studie wurden lediglich bei 2 von 24 Patienten mit Polyneuropathie intrathekale Antikörper nachgewiesen (Halperin JJ et al (27)). - Erwähnt sei an dieser Stelle, dass die akute LNB oft in eine primär chronische Verlaufsform übergeht; in einer Studie war dies in 9 von 15 Fällen der Fall (Kaiser R (44)).

Die pathologischen Liquorbefunde bei der Lyme-Neuroborreliose (LNB) sind in Tabelle 9 dargestellt. Unterschieden wird zwischen unspezifischen und spezifischen pathologischen Liquorbefunden. Die unspezifischen Befunde bei der LNB betreffen die Pleozytose (Anstieg der Lymphozyten), die Erhöhung des Protein- und Albumingehaltes sowie eine Konzentrationszunahme des unspezifischen Gesamt-IgG. Ein Nachweis von oligoklonalen Banden kommt bei zahlreichen entzündlichen Prozessen vor, auch bei der LNB, ist also unspezifisch.

Tab. 8

Klinische Manifestationen der LNB

A meistens mit pathologischem Liquorbefund

Meningitis

Meningo-Encephalitis

Encephalomyelitis

(akut in Stadium II, rezidivierend oder progressiv in Stadium III)

akute Encephalitis

(para) infektiöses Guillain-Barré-Syndrom

(akute Polyneuropathie, cerebrale Vasculitis)

Myelitis

Meningo-Neuro-Radiculitis

(Bannwarth)

Neuritis von Hirnnerven

(insbesondere Facialisparesie)

Opticusneuritis, Neuritis des N. stato-acusticus (?)

B selten mit Liquorveränderungen

Polyneuropathie

(chronisch, Spätstadium)

Encephalopathie bei chronischer LB

hirnorganisches Psychosyndrom

Tab. 8 Neurologische Manifestationen der Lyme-Neuroborreliose (LNB), die chronische Polyneuropathie im Spätstadium, die Encephalopathie bei chronischer Lyme-Borreliose und das hirnorganische Psychosyndrom gehen nur selten mit Liquorveränderungen einher (vgl. Tab. 13)

Tab. 9

Pathologische Liquorbefunde bei der Lyme-Neuroborreliose

Unspezifische Befunde

Pleozytose

Anstieg von

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

Oligoklonale Banden

Spezifische Befunde

Nachweis spezifischer Antikörper (Immunglobuline, IgM, IgG) mittels Titerbestimmung (ELISA, EIA) (mit erhöhtem Antikörper Index (AI))

Westernblot

(Vergleich Serum / Liquor)

Bb-spezifische oligoklonale Banden IgG (mittels ELISA)

OspA

Chemokine (CXCL13)

Erregernachweis (PCR, selten mittels Kultur)

Tab. 9

Unspezifische und spezifische pathologische Liquorbefunde bei der Lyme-Neuroborreliose, Nachweis von intrathekalen (im ZNS gebildeten) AK durch Titervergleich zwischen Serum und Liquor nach dem Reiber-Schema (s. Text), durch Vergleich des Westernblot-Befundes im Serum und Liquor (Anzahl, Art der Banden) und durch Spezifizierung von oligoklonalen Banden mittels ELISA. Ein positiver Antikörperindex (AI) indiziert eine intrathekale AK-Bildung, d.h. AK Titer im Liquor ist im Vergleich zum Serum (relativ) erhöht (unter Beachtung der natürlichen Konzentrationsunterschiede von Protein, Albumin und IgG im Liquor bzw. Serum). Auch der Nachweis von OspA belegt das Vorliegen von Bb im ZNS (Coyle et al (60)). Direkter Erregernachweis meistens mittels PCR, selten durch Kultur. Besondere Bedeutung zur Erfassung der Frühphase einer akuten LNB kommt wahrscheinlich bestimmten Chemokinen, insbesondere dem CXCL 13 zu (Rupprecht TA et al (93)).

Bei der akuten Lyme-Neuroborreliose gehen Veränderungen der unspezifischen Parameter dem Auftreten spezifischer Liquorveränderungen zeitlich voraus. So besteht zu Beginn der akuten Lyme-Neuroborreliose nicht selten bereits eine deutliche Störung der Blut-Liquor-Schranke, erkennbar an einem entsprechenden Albumin- oder Proteingehalt im Liquor, während spezifische intrathekale Antikörper noch nicht vorhanden sind (vgl. Pohl P et al (89)). Auch kann bei der akuten LNB das Albumin im Liquor zunächst fehlen. Dies gilt auch für einen kleinen Teil des Spätstadiums der LNB (Kaiser R, Rauer S (91)).

Die Häufigkeit von oligoklonalen Banden bei der akuten LNB liegt in der Größenordnung von 80 – 90% (Kaiser R, Rauer S (91), Reik I (92)).

Für die LNB spezifische Liquorbefunde sind der Nachweis spezifischer Bb-Antikörper, spezifischer oligoklonaler Banden und der Nachweis von OspA. – Der Nachweis von Bb-AK erfolgt mittels ELISA, EIA und durch den Westernblot. Dabei ist die Kombination beider Testverfahren grundsätzlich indiziert, da hiermit eine höhere Sensivität erreicht wird, insbesondere da die Sensivität des Westernblot offensichtlich höher liegt, als die von ELISA und EIA (vgl. Petrovic M et al (82), Tilton RC (83)). Bei Vergleich des Westernblot im Blutserum bzw. Liquor können quantitative und qualitative Unterschiede bei den Banden eine intrathekale Bb-AK-Bildung aufzeigen (Lakos A et al (84)). Oligoklonale Banden können durch Kombination mit ELISA spezifiziert werden (Heller J et al (85)). Schließlich sei noch einmal darauf hingewiesen, dass bei der LNB eine Up-Regulation zu OspA nachgewiesen wurde; der Nachweis von OspA beweist also eine aktuelle Infektion des ZNS durch Bb (vgl. Coyle PK et al (60)). In einer Studie wurde bei 43% der Patienten mit Lyme-Neuroborreliose OspA im Liquor nachgewiesen. Von diesen OspA-positiven Fällen waren etwa die Hälfte seropositiv (AK im Serum), wiesen jedoch keine intrathekale AK-Bildung auf. Etwa ein Viertel der Fälle zeigte auch keine unspezifischen Liquorveränderungen (Pleozytose, erhöhtes Protein, Albumin). Die Autoren ziehen die Schlussfolgerung, dass eine Lyme-Neuroborreliose bei normalem Routine-Liquorbefund (gemeint sind unspezifische Parameter) oder beim Fehlen von intrathekalen Antikörpern nicht ausgeschlossen werden kann (Coyle PK et al (60)). Dies entspricht auch der Erfahrung aus anderer Quelle, wonach in 3 von

28 Fällen mit akuter Lyme-Neuroborreliose keine Pleozytose vorlag (Luyasu V et al (88)). Der direkte Erregernachweis erfolgt in der Regel mittels PCR, selten durch Kultur; die Sensivität dieser Methoden ist allerdings relativ gering.

Darüberhinaus ist grundsätzlich festzustellen, dass bei der akuten Lyme-Neuroborreliose (LNB) in der Frühphase meistens noch kein pathologischer Liquorbefund vorliegt, so dass sich die Diagnose nicht auf den Liquorbefund stützen kann. In einer Studie waren bei 799 Patienten mit eindeutig akuter LNB nur in 42 Fällen, d.h. in 5,25% Liquorveränderungen entsprechend den Kriterien der Leitlinien der Fachgesellschaften vorhanden (Epidemiologisches Bulletin des Robert-Koch-Instituts, Berlin, 38/2007). In dem Bulletin heißt es: „Der in der zur Zeit gültigen Form der Falldefinition geforderte labordiagnostische Nachweis der frühen Neuroborreliose wird nur bei einem sehr kleinen Anteil der übermittelten Neuroborreliosefälle erfüllt, eine Problematik, auf die schon in einem früheren Bericht hingewiesen wurde“ (103).

Auch schließt eine Seronegativität im Serum eine LNB nicht aus, wie sich dies aus Studien klinisch typischer Krankheitsfälle mit Erregernachweis ergibt (98-102).

Besondere Bedeutung für die frühzeitige Erfassung einer akuten Lyme-Neuroborreliose könnte die quantitative Bestimmung von Chemokinen im Liquor haben. Dies gilt insbesondere für CXCL13, das offensichtlich, getriggert von einer spezifischen Substanz von Bb im Liquor, bereits im Anfangsstadium der Erkrankung signifikant ansteigt (Rupprecht TA et al (93)). – CXCL13 ist ein Zytokin mit chemotaktischer Wirkung auf B-Lymphozyten (BLC = B-Lymphozyten chemoattraktant), dem für die lymphozytäre Pleozytose bei der Lyme-Neuroborreliose besondere Bedeutung zukommt (vgl. Rupprecht TA et al (94)). Entsprechend der zytokinetischen Situation liegt die Konzentration von CXCL11 (und auch CXCL10) im Liquor höher als im Serum (Lepej SZ et al (95)). CXCL11 ist identisch mit I-TAC (interferon-inusable t-cell chemoattractant), es bewirkt die Leukozyten- (Lymphozyten-) Bereitstellung im Liquor bei Neuroborreliose. Entsprechend findet sich eine hochsignifikante Korrelation zwischen CXCL11 und der Pleozytose im Liquor (vgl. Rupprecht TA et al (96)).

Bei Störung der Blut-Hirn-Schranke und erhöhten Bb-AK im Serum ist die Diffusion der Antikörper vom Blut in den Liquor möglich. Daher ist bei dem Nachweis spezifischer Antikörper im Liquor zu überprüfen, ob die AK aus dem Blut übergetreten sind oder im ZNS gebildet wurden. Diese Differenzierung geschieht durch den parallel laufenden Konzentrationsvergleich von Albumin oder IgG im Blut bzw. Liquor. Dabei ist als Vergleichsparameter Albumin und IgG gleichwertig (Wilske B et al (86)). Aus praktischen Gründen wird die Albuminkonzentration im Serum bzw. Liquor zugrunde gelegt und nach dem Reiber-Schema (Reiber H (87)) der Antikörper-Index (AI) bestimmt.

Intrathekales IgG kann nach Abklingen einer akuten Lyme-Neuroborreliose noch über Jahre persistieren (Hammers-Berggren S et al (6)). Bei unbehandelten Patienten konnte noch nach vielen Jahren, d.h. nach 5 bis 23 Jahren, in 36% intrathekale IgG-AK nachgewiesen werden. Bei diesem Kollektiv war der Lymphozyten-Transformations-Test im Blut bei 9 von 10 Fällen positiv (Krüger H et al (22)). Da die Krankheitsausprägungen gering waren, wurde der häufig positive LTT als immunologisches Narbensyndrom von den Autoren gedeutet; denkbar ist jedoch auch, dass es sich um eine persistierende chronischen Lyme-Borreliose bzw. Lyme-Neuroborreliose handelte, die zu dem Persistieren des häufig positiven LTT und der intrathekalen IgG-AK führten. – Auch wurde nachgewiesen, dass intrathekale IgM-AK bereits nach 3 bis 6 Monaten verschwinden, während IgG-AK persistieren (Hansen K, Lebech AM (14)). – Generell sind intrathekale IgM-AK selten und daher ohne nennenswerten diagnostischen Wert (Pierer K et al (33)). Das Gegenteil wird allerdings auch behauptet und folglich die gleichzeitige Bestimmung von IgM und IgG empfohlen (Tumani H et al (34)). Diese Diskussion ist jedoch eher von akademischer Bedeutung; in praxi ist die Untersuchung aller in Tabelle 9 aufgeführten Liquor-Parameter indiziert.

Spezifische oligoklonale Banden (OB-Anti-Bb) können auch lange persistieren, in einer Studie war der Nachweis über den gesamten Beobachtungszeitraum von 26 Monaten gegeben.

Bei Fällen mit akuter Lyme-Neuroborreliose im Stadium II waren nur bei 28% intrathekale Antikörper nachweisbar und praktisch ausschließlich in Form des p41.

Diese relativ seltene und geringe immunologische Antwort (Entzündung) veranlasste die Autoren zu der Annahme, dass ein direkter erregerabhängiger Pathomechanismus der Lyme-Neuroborreliose denkbar ist (Oschmann P et al (19)).

Bei der akuten Lyme-Neuroborreliose (LNB) liegen bei Krankheitsbeginn (erstmaliges Auftreten neurologischer Symptome) noch keine intrathekalen Antikörper vor. Vielmehr besteht ein Zeitintervall zwischen Krankheitsbeginn und dem Beginn einer intrathekalen AK-Synthese. Dies geht aus zahlreichen Publikationen hervor, die in Tabelle 10 zusammengefasst sind. Dieses klinisch wichtige Faktum ist auch Gegenstand der Abbildung 1 die verdeutlichen soll, dass zu Beginn einer akuten LNB mit intrathekalen (autochthonen) Antikörpern nicht zu rechnen ist. Die intrathekale Antikörpersynthese setzt erst zwei bis sechs Wochen nach Krankheitsbeginn ein. Bei Verkennung dieses Faktums besteht die Gefahr, dass eine akute LNB im Anfangsstadium nicht diagnostiziert wird.

Tab. 10

**Zeitintervall Krankheitsbeginn
(akute LNB) /
intrathekale AK-Bildung**

Literatur

2 Wochen
(max. 6 Wochen)

Hansen K, Lebech AM (29)

max. 6 Wochen

Treib J et al (23)

3-4 Wochen

Woessner R et al (32)

2-6 Wochen

Hansen K et al (37)

k. A.

Issakainen J et al (2)

k. A.

Pierer K et al (18)

k. A.

Oschmann P et al (19)

k. A.

Kaiser R, Rauer S (21)

k. A.

Pierer K et al (33)

Tab. 10 Zeitintervall zwischen dem Beginn neurologischer Symptome bei akuter LNB und Synthese-Beginn intrathekaler Antikörper. – k. A. = keine zeitlich quantifizierenden Angaben, sondern nur Mitteilung der Tatsache eines Zeitintervalls zwischen Krankheitsbeginn und intrathekaler Antikörper-Synthese. Die akute LNB weist in einem Teil der Fälle keine intrathekalen AK auf (vgl. Tab. 11)

Tab. 11

**Häufigkeit von intrathekalen
Antikörpern bei akuter LNB
(% der Fälle)**

Literatur

66	Zbinden R et al (4)
95	Hammers-Berggreen S et al (6)
75	Blanc F et al (11)
89	Bednarova J et al (13)
89	Hansen K, Lebech AM (8)
81 (Erstuntersuchung) 100 (6 Wochen)	Kaiser R (5)
28 (akute LNB, Stadium II)	Oschmann P et al (19)
67-82 (Methoden-abhängig)*	Kaiser R, Rauer S (21)
66	Halperin JJ et al (48)
64 (Stadium II) 77 (Stadium III)	Wilske B et al (28)
88 (2 Wochen)** 100 (6 Wochen)	Hansen K, Lebech AM (29)
79	Tumani H et al (31)

50	Woessner R et al (32)
63 (IgG)	Tumani H et al (51)
42 (2 Wochen)**	Hansen K et al (37)
88 (6 Wochen)	
100 (> 6 Wochen)	
23	Treib J et al (23)
89	Bednarova et al (13)
63 (IgG)	Tumani H et al (51)
79 (IgM)	
92 (Bannwarth)	Wilske B et al (52)
81 (Erstuntersuchung)	Kaiser R (17)
100 (6 Wochen)	
81	Kaiser R et al (30)
87 (Bannwarth)	Halperin JJ et al (57)

Tab. 11 Häufigkeit von intrathekalen Antikörpern (in % der Fälle) bei akuter LNB
* akute Fälle Krankheitsdauer unter 6 Monaten
** nach Krankheitsbeginn

Tab. 12

**Seronegativität (Serum)
bei LNB**

Pathologischer Liquorbefund (Häufigkeit)	Literatur
56% der Fälle (IgG + IgM)	Eldoen G et al (61)
PCR positiv (Einzelfall)	Wilske et al (62)
PCR positiv (Einzelfälle)	Bertrand E et al (63)
PCR positiv (7 Patienten)	Keller TL et al (64)
PCR (28/37 = 75% der Fälle)	Keller TL et al (65)

Tab. 12 Liquorbefund bei LNB seronegativer Patienten (d.h. keine AK im Serum)

Auch sind bei weitem nicht in allen Fällen einer akuten LNB intrathekale Antikörper nachweisbar. Die Quote beträgt in den ersten Wochen etwa 60-80%. Die zahlreichen Publikationen zu der Häufigkeit intrathekaler Antikörper bei akuter LNB sind in Tabelle 11 zusammengestellt. Erkennbar sind erhebliche Schwankungen hinsichtlich der quantitativen Angaben, und die ganz überwiegende Anzahl der Publikationen belegt, dass in einem Teil der Fälle mit akuter LNB intrathekale Antikörper nicht auftreten. Das Fehlen von intrathekalen Antikörpern schließt also eine Lyme-Neuroborreliose nicht aus (Sigal LH (26)).

Darüber hinaus ist grundsätzlich festzustellen, dass bei der akuten Lyme-Neuroborreliose (LNB) in der Frühphase meistens noch kein pathologischer Liquorbefund vorliegt, so dass sich die Diagnose nicht auf den Liquorbefund stützen kann. In einer Studie waren bei 799 Patienten mit eindeutig akuter LNB nur in 42 Fällen, d.h. in 5,25% Liquorveränderungen entsprechend den Kriterien der Leitlinien der Fachgesellschaften vorhanden (Epidemiologisches Bulletin des Robert-Koch-Instituts, Berlin, 38/2007). In dem Bulletin heißt es: „Der in der zur Zeit gültigen Form der Falldefinition geforderte labordiagnostische Nachweis der frühen Neuroborreliose wird nur bei einem sehr kleinen Anteil der übermittelten Neuroborreliosefälle erfüllt, eine Problematik, auf die schon in einem früheren Bericht hingewiesen wurde“ (97).

Auch bei der Lyme-Neuroborreliose im Spätstadium (Stadium III) ist die Häufigkeit intrathekaler Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* wissenschaftlich kaum geklärt. Die Leitlinie „Neuroborreliose“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (106) bezieht sich diesbezüglich auf zwei Publikationen:

- Hansen und Lebech, 1992 (104)
- Kaiser und Rauer, 1998 (105)

In der Arbeit von Hansen und Lebech stellt das Vorliegen von intrathekalen Antikörpern ein Einschlusskriterium dar. Die Studie macht also über die Häufigkeit von intrathekalen Antikörpern bei Lyme-Neuroborreliose keine Aussage. Die Studie von Kaiser und Rauer betraf 67 Patienten (52 Patienten mit akuter Neuroborreliose, 15 mit chronischer Neuroborreliose). Bei diesen Patienten konnten im Liquor mittels

EIA und Verwendung rekombinanter Antigene in 92 % aller Fälle intrathekale Antikörper nachgewiesen werden.

Auch die Häufigkeit der Pleozytose bei der Lyme-Neuroborreliose im Stadium III ist ungeklärt. In der Publikation von Hansen und Lebech litten 94% der Patienten an einer akuten Lyme-Neuroborreliose (LNB Stadium II, early second stage). Die verbleibenden 12 Fälle einer Lyme-Neuroborreliose im Stadium III betrafen chronische Encephalomyelitis und chronische Meningitis. Es bleibt also fraglich, inwieweit auf dieser Basis Aussage zur Pleozytose bei LB Stadium III möglich ist, insbesondere wenn die geringe Fallzahl berücksichtigt wird. Hinzu kommt, dass die Autoren äußern, dass eine Pleozytose im Krankheitsverlauf verschwinden kann, obwohl die Symptome persistieren.

In der Publikation von Kaiser und Rauer stellte die Pleozytose ein Einschlusskriterium dar, so dass auf dieser Basis eine Aussage zur Häufigkeit der Pleozytose nicht möglich ist. Intrathekale Antikörper wurden bei allen Patienten mit Lyme-Neuroborreliose im Stadium III nachgewiesen; dabei handelte es sich um Patienten mit chronischer Encephalomyelitis, die Fallzahl betrug 14. Diese Arbeit von Kaiser und Rauer ist die einzige Publikation in der Literatur, die eine Aussage zur Häufigkeit der intrathekalen Antikörper bei Lyme-Neuroborreliose im Stadium III macht. Entsprechend zurückhaltend ist das Fazit der Autoren: Die Bestimmung intrathekalen Antikörper ist möglicherweise ein geeignetes Mittel die vermutete Diagnose einer Lyme-Neuroborreliose zu bestätigen. Ob die Bestimmung intrathekalen Antikörper zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes beiträgt muss weiteren Studien vorbehalten werden. Abschließend sei angemerkt, dass die Publikation von Kaiser und Rauer eine methodische Problematik betraf, nämlich die Bestimmung intrathekalen Antikörper mittels Ganzzelllysaten vs rekombinanter Antigene.

Steere AC et al 1990 (25) hatten erstmalig darauf hingewiesen, dass der Nachweis von intrathekalen Antikörpern in der Spätphase der LNB kein konstanter Befund ist.

Eine LNB kann mit Seronegativität einhergehen. In Tabelle 12 sind einige Publikationen wiedergegeben, bei denen die LNB (meistens durch PCR) bewiesen

wurde, Antikörper im Blutserum jedoch nicht nachweisbar waren. Bei akuter Lyme-Neuroborreliose traten Bb-Antikörper erst 6 bis 8 Wochen nach Beginn der neurologischen Symptomatik auf (Hansen K (24)). Ein negativer serologischer Befund (im Blutserum) schließt also eine LNB keinesfalls aus.

Bei der Encephalopathie der chronischen Lyme-Borreliose ist der Liquor in der Regel unauffällig. Nur gelegentlich treten leichtere Liquorveränderungen auf. In der Tabelle 13 sind die wichtigsten Publikationen zu dieser Problematik enthalten; diese Arbeiten haben für die internationale Meinungsbildung und die Standpunkte verschiedener internationaler Fachgesellschaften besondere Bedeutung. – Die Studie von Logigian EL et al (69) weist relativ hohe Werte an pathologischen Liquorbefunden auf; dies beruht jedoch auf der Tatsache, dass bei dieser Arbeit ein positiver PCR oder das Vorliegen intrathekalen Antikörper bereits als Einschlusskriterien gefordert wurden.

Die Seltenheit pathologischer Liquorbefunde bei der Encephalopathie der chronischen Lyme-Borreliose soll durch die Abbildung 2 noch einmal hervorgehoben werden. Sie zeigt, dass die Liquoruntersuchung zur diagnostischen Abklärung einer chronischen Lyme-Borreliose mit Encephalopathie nicht beiträgt. Bei einer chronischen Lyme-Borreliose, die meistens mit einer Encephalopathie einhergeht, ist also eine Liquoruntersuchung nutzlos und somit nicht indiziert.

Tab. 13

Liquorbefund bei Encephalopathie der chronischen LB

Parameter	Häufigkeit (in %)	Literatur
Pleozytose	5	Klempner MS et al (10)
Pleozytose erhöhtes Protein	26	
intrathekale AK	k. A.	
k. A.		Kaplan RF et al (67)
Pleozytose	0	Krupp LB et al (68)
erhöhtes Protein	7	
intrathekale AK	2	
(in Placebogruppe)		
Pleozytose	6	Logigian EL et al (69)
Erhöhtes Protein	44	
intrathekale AK		
• IgG	56	
• IgM	6	
PCR positiv	17	
PCR positiv und intrathekale AK	72	
CSF normal	0	
(Einschlusskriterien: PCR positiv oder intrathekale AK)		
Pleozytose	6	Fallon BA et al (70)
erhöhtes Protein	12	
intrathekale Antikörper	13	

Tab. 13 Liquorbefund bei Encephalopathie der chronischen Lyme-Borreliose. Die aufgeführten Publikationen erfahren besondere Beachtung durch die American Academy of Neurology (AAN), die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) und die Infectious Disease Society of America (IDSA).
k. A. = keine Angaben

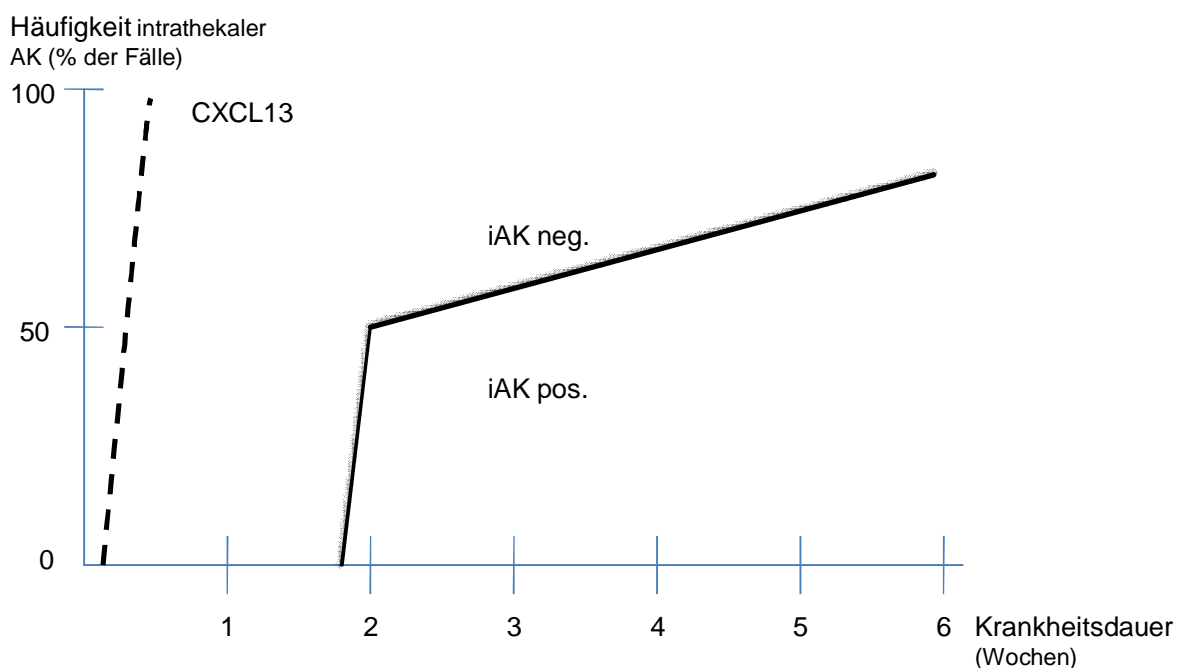


Abb. 1

Intrathekale Antikörper-Synthese in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer bei akuter Lyme-Neuroborreliose (annähernde Kalkulation nach verschiedenen Literaturangaben, vergleiche Tabelle 11). Fläche unterhalb der Kurve verdeutlicht das Vorliegen, die Fläche über der Kurve das Fehlen von intrathekalen AK (iAK). – Besondere Bedeutung zur Früherfassung der akuten LNB haben möglicherweise Chemokine, insbesondere das CXCL13. Der genaue zeitliche Verlauf des Chemokin-Anstiegs muss jedoch wissenschaftlich noch definiert werden (vgl. Rupprecht TA et al (93)).

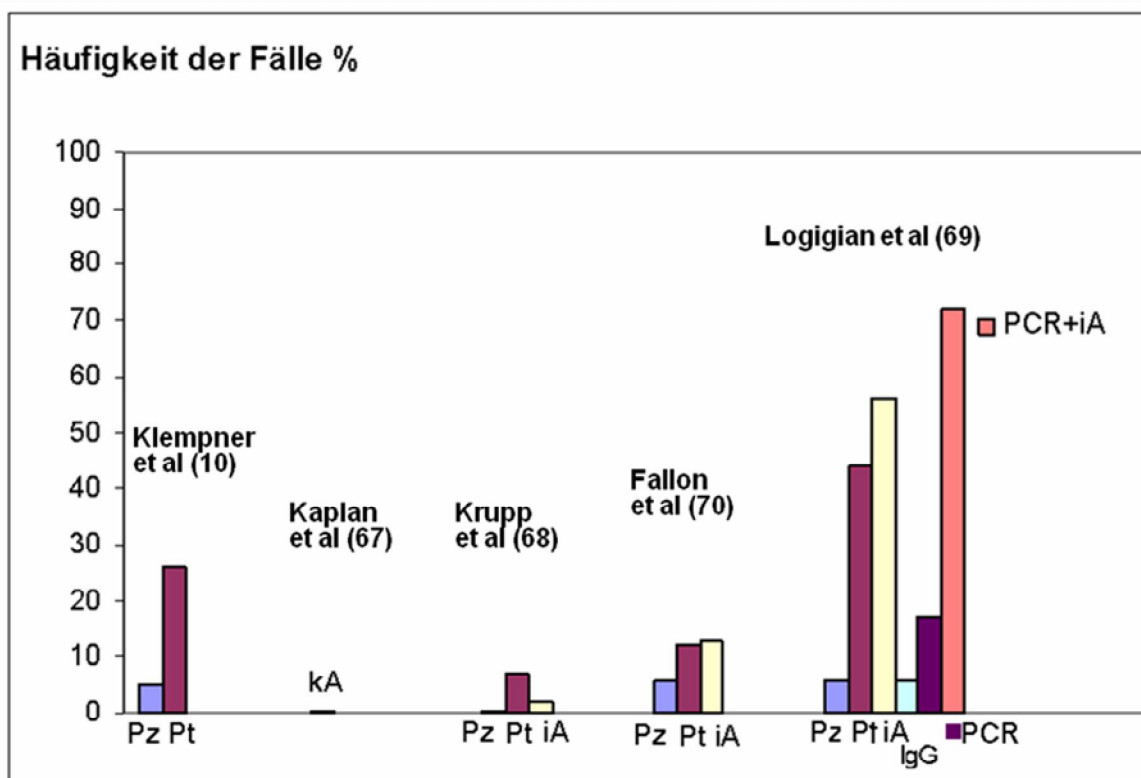


Abb 2

Häufigkeit von pathologischen Liquorbefunden bei Encephalopathie der chronischen Lyme-Borreliose nach Publikationen, die für die Meinungsbildung verschiedener Fachgesellschaften besondere Bedeutung haben.

Pz = Pleozytose, Pt = Protein, iA = intrathekale AK, kA = keine Angaben
Die vergleichsweise hohen Werte in der Arbeit von Logigian et al ergeben sich aus den Einschlusskriterien (PCR im Liquor pos. oder intrathekale AK)

Bei der Lyme-Neuroborreliose im Spätstadium (Stadium III) liegen keine Studien über die Häufigkeit intrathekaler Antikörper vor, das gleiche gilt auch für die Pleozytose. Die in diesem Zusammenhang von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in der Leitlinie „Neuroborreliose“ zitierten Publikationen (8, 21) machen zu dieser Problematik keine Aussage, da diese Parameter Einschlusskriterien darstellen.

Zusammenfassung

Der Liquor cerebro spinalis wird in den Ventrikeln des Gehirns gebildet, eine cranio-caudale pulsatile Welle bewirkt eine stetige Zirkulation, die Resorption erfolgt in den Sinus cerebri und im Bereich der Nervenwurzeln.

Das Gehirn verfügt über drei Schrankensysteme: Blut / Gehirn, Blut / Liquor und Liquor / Gehirn. Entsprechend werden die Begriffe Blut-Hirn-Schranke ss, Blut-Liquor-Schranke und Hirn-Liquor-Schranke benutzt. Blut-Hirn-Schranke ss und Blut-Liquor-Schranke werden unter dem Oberbegriff Blut-Hirn-Schranke sl zusammengefasst. Die Schrankensysteme regulieren und beschränken den Übertritt von Flüssigkeit und deren Inhalte, insbesondere auch von pathologischen Elementen in das Gehirn bzw. in den Liquor.

Die Zellen des Schrankensystems sind am immunologischen Prozess beteiligt.

Bei der akuten Lyme-Neuroborreliose (LNB) kommt es zu Liquorveränderungen, bei denen unspezifische und spezifische Parameter unterschieden werden.

Die wichtigsten unspezifischen Parameter: Pleozytose, erhöhter Albumin- und Proteingehalt, erhöhtes unspezifisches IgG.

Spezifische Liquorveränderungen der akuten LNB: spezifische Antikörper (Bb-IgM-AK, Bb-IgG-AK), Westernblot, Bb-spezifische oligoklonale Banden IgG, OspA, Erregernachweis.

Bei der akuten LNB dringt der Krankheitserreger in das zentrale Nervensystem ein, führt zu einer Beschädigung der Hirnschranken und löst im ZNS eine immunologische Antwort aus, d.h. es kommt zur Entzündung. Folge ist der Krankheitszustand der akuten LNB.

Das ZNS verfügt über eine eigenständige Immunabwehr. Die Produktion spezifischer Antikörper erfolgt in Gegenwart von OspA; die Oberflächenproteine von Bb erfahren also im Liquor eine Up-Regulation. Bei den klinischen Manifestationen

der LNB können Krankheitszustände unterschieden werden, die meistens mit einem pathologischen Liquorbefund einhergehen und solche, bei denen Liquorveränderungen selten sind.

Krankheitszustände der LNB mit pathologischem Liquorbefund: Meningitis, Meningoencephalitis, Encephalomyelitis, akute Encephalitis, akute Polyneuropathie, cerebrale Vasculitis, Myelitis, Meningo-Neuro-Radiculitis, Neuritis von Hirnnerven.

Krankheitszustände, die selten mit Liquorveränderungen einhergehen: Polyneuropathie im Spätstadium, Encephalopathie bei chronischer Lyme-Borreliose, hirnorganisches Psychosyndrom.

Spezifische intrathekale AK treten bei einer akuten LNB mit zeitlicher Verzögerung auf, d.h. zwischen Beginn der neurologischen Symptomatik und Beginn der intrathekalen AK-Synthese liegt ein Zeitintervall von etwa 2 bis 6 Wochen. Zudem werden in etwa 20% bei akuter LNB überhaupt keine Antikörper gebildet.

Die Beachtung dieses Zeitintervalls ist Voraussetzung für eine frühzeitige Erkennung einer akuten LNB und deren frühen antibiotischen Behandlung; bei Fehlen von spezifischen intrathekalen AK bei sonst typischem Krankheitsbild einer akuten LNB ist, bei Beachtung differentialdiagnostischer Prinzipien, eine sofortige antibiotische Behandlung notwendig. Jüngere Untersuchungen zeigen, dass möglicherweise die Chemokine, insbesondere das CXCL13 besondere Bedeutung für die Früherfassung der akuten LNB haben.

Die Häufigkeit von intrathekalen Antikörpern und die Häufigkeit einer Pleozytose im Liquor ist für die Lyme-Neuroborreliose im Spätstadium (Stadium III) bisher ungeklärt.

Eine LNB kann auch vorliegen, wenn Bb-Antikörper im Serum nicht nachweisbar sind, Seronegativität im Serum schließt also eine LNB nicht aus.

Bei der chronischen Lyme-Borreliose mit Encephalopathie sind die Liquorveränderungen selten und wenig ausgeprägt. Die Liquoruntersuchung in

dieser Situation (chronische LB mit Encephalopathie) ist daher diagnostisch nicht hilfreich und somit nicht indiziert.

Literaturverzeichnis

1. Agüero-Rosenfeld et al, Diagnosis of Lyme Borreliosis, Clin. Microbiol. Rev., Vol. 18, 2005
2. Issakainen J et al, Value of clinical symptoms, intrathecal specific antibody production and PCR in CSF in the diagnosis of childhood Lyme neuroborreliosis, PubMed, Klin Padiatr., 208(3):106-9, 1996
3. Zbinden R et al, Comparison of two methods for detecting intrathecal synthesis of Borrelia burgdorferi-specific antibodies and PCR for diagnosis of Lyme neuroborreliosis, PubMed, J Clin Microbiol., 32(7):1795-8, 1994
4. Zbinden R et al, Demonstration of intrathecal antibody formation against Borrelia burgdorferi in Lyme neuroborreliosis, PubMed, Schweiz Med Wochenschr., 123(48):2293-8, 1993
5. Kaiser R, Lücking CH, Intrathecal synthesis of specific antibodies in neuroborreliosis. Comparison of different ELISA techniques and calculation methods, PubMed, J Neurol Sci, 118(1):64-72, 1993
6. Hammers-Berggren S et al, Borrelia burgdorferi-specific intrathecal antibody production in neuroborreliosis: a follow-up study, PubMed, Neurology, 43(1):169-75, 1993
7. Beuche W et al, Specific antigen binding by activated cerebrospinal fluid B lymphocytes in acute neuroborreliosis, PubMed, J Neurol., 239(6):322-6, 1992
8. Hansen K, Lebech AM, The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with Borrelia burgdorferi specific intrathecal antibody production, PubMed, Brain, 115(Pt 2):399-423, 1992
9. Halperin JJ, North American Lyme neuroborreliosis, PubMed, Scand J Infekt Dis Suppl., 77:74-80, 1991

10. Klempner MS et al, Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease, *N Engl J Med*, Vol. 345, No. 2, 2001
11. Blanc F et al, Relevance of the antibody index to diagnose Lyme neuroborreliosis among seropositive patients, *PubMed, Neurology*, 69(10):953-8, 2007
12. Picha D et al, PCR in lyme neuroborreliosis: a prospective study, *PubMed, Acta Neurol Scand*, 112(5):287-92, 2005
13. Bednarova J et al, Relevance of immunological variables in neuroborreliosis and multiple sclerosis, *PubMed, Acta Neurol Scand*, 112(2):97-102, 2005
14. Hansen K, Lebech AM, Lyme neuroborreliosis: a new sensitive diagnostic assay for intrathecal synthesis of *Borrelia burgdorferi*-specific immunoglobulin G, A, an M., *Ann Neurol*, 30(2):197-205, 1991
15. Logigian EL et al, Chronic neurologic manifestations of Lyme disease, *N Engl J Med.*, 323(21):1438-44, 1990
16. Halperin JJ, Neuroborreliosis, *The American Journal of Medicine*, Vol. 98 (suppl 4A), 1995
17. Kaiser R, False-negative serology in patients with neuroborreliosis and the value of employing of different strains in serological assays, *PubMed, J Med Microbiol*, 49(10):911-5, 2000
18. Pierer K et al, Is IgM of diagnostic value in case of delayed intrathecal production of IgG antibodies?, *PubMed, Wien Klin Wochenschr.*, 111(22-23):957-60, 1999
19. Oschmann P et al, Relationship between the *Borrelia burgdorferi* specific immune response and different stages and syndromes in neuroborreliosis, *PubMed, Infection*, 25(5):292-7, 1997
20. Lakos A et al, Different B-cell populations are responsible for the peripheral and intrathecal antibody production in neuroborreliosis, *PubMed, Int Immunol.*, 17(12):1631-7, 2005
21. Kaiser R, Rauer S, Analysis of the Intrathecal Immune Response in Neuroborreliosis to a Sonicate Antigen and Three Recombinant Antigens of *Borrelia burgdorferi Sensu Stricto*, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 17:159-166, 1998

22. Krüger H et al, Long-term persistence of specific T- and B-lymphocyte responses to *Borrelia burgdorferi* following untreated neuroborreliosis, *Infection*, 18(5):263-7, 1990
23. Treib J et al, Clinical value of specific intrathecal production of antibodies, *PubMed, Acta Virol.*, 41(1):27-30, 1997
24. Hansen K, Lyme neuroborreliosis: improvements of the laboratory diagnosis and a survey of epidemiological and clinical features in Denmark 1985-1990, *PubMed, Acta Neurol Scand Suppl.*, 151:1-44, 1994
25. Steere AC et al, Evaluation of the intrathecal antibody response to *Borrelia burgdorferi* as a diagnostic test for Lyme neuroborreliosis, *PubMed, J Infect Dis.*, 161(6):1203-9, 1990
26. Sigal LH, Late Lyme disease: Neurologic and cognitive manifestations, *UpToDate*, 2007
27. Halperin JJ et al, Lyme neuroborreliosis: central nervous system manifestations, *PubMed, Neurology*, 39(6):753-9, 1989
28. Wilske B et al, Diagnosis of Lyme neuroborreliosis. Detection of intrathecal antibody formation, *PubMed, Fortschr Med.*, 109(22):441-6, 1991
29. Hansen K, Lebech AM, Lyme neuroborreliosis: a new sensitive diagnostic assay for intrathecal synthesis of *Borrelia burgdorferi*-specific immunoglobulin G, A, and M., *PubMed, Ann Neurol.*, 30(2):197-205, 1991
30. Kaiser R et al, Intrathecal antibody synthesis in Lyme neuroborreliosis: use of recombinant p41 and a 14-kDa flagellin fragment in ELISA, *PubMed, J Med Microbiol.*, 39(4):290-7, 1993
31. Tumani H et al, Relevance of cerebrospinal fluid variables for early diagnosis of neuroborreliosis, *PubMed, Neurology*, 45(9):1663-70, 1995
32. Woessner R et al, Value of antibody titers for diagnosis of neuroborreliosis, *PubMed, Nervenarzt*, 69(8):694-7, 1998
33. Pierer K et al, Is IgM of diagnostic value in case of delayed intrathecal production of IgG antibodies?, *PubMed, Wien Klin Wochenschr.*, 111(22-23):957-60, 1999
34. Tumani H et al, Relevance of cerebrospinal fluid variables for early diagnosis of neuroborreliosis, *PubMed, Neurology*, 45(9):1663-70, 1995
35. Heller J et al, Immunological differentiation between neuroborreliosis and multiple sclerosis, *PubMed, J Neurol*, 237(8):465-70, 1990

36. Pfister HW et al, Latent Lyme neuroborreliosis: presence of *Borrelia burgdorferi* in the cerebrospinal fluid without concurrent inflammatory signs, PubMed, *Neurology*, 39(8):1118-20, 1989
37. Hansen K et al, Oligoclonal *Borrelia burgdorferi*-specific IgG antibodies in cerebrospinal fluid in Lyme neuroborreliosis, PubMed, *J Infect Dis.*, 161(6):1194-202, 1990
38. Picha D et al, PCR in Lyme neuroborreliosis: a prospective study, PubMed, *Acta Neurol Scand.*, 112(5):287-92, 2005
39. Lepej SZ et al, Increased expression of CXCR3 and CCR5 on memory CD4+ T-cells migrating into the cerebrospinal fluid of patients with neuroborreliosis: the role of CXCL10 and CXCL11, PubMed, *J Neuroimmunol.*, 163(1-2):128-34, 2005
40. Rupprecht TA et al, CXCL11 is involved in leucocyte recruitment to the central nervous system in neuroborreliosis, PubMed, *J Neurol*, 252(7):820-3, 2005
41. Pashenkov M et al, Two subsets of dendritic cells are present in human cerebrospinal fluid, PubMed, *Brain.*, 124(Pt 3):480-92, 2001
42. Treib J et al, Prevalence of antibodies to tick-borne encephalitis virus and *Borrelia burgdorferi sensu lato* in samples from patients with abnormalities in the cerebrospinal fluid, PubMed, *Zentralbl Bakteriol.*, 288(2):253-66, 1998
43. Krüger H et al, Acute and chronic neuroborreliosis with and without CNS involvement: a clinical, MRI, and HLA study of 27 cases, PubMed, *J Neurol.*, 238(5):271-80, 1991
44. Kaiser R, False-negative serology in patients with neuroborreliosis and the value of employing of different borrelial strains in serologica assays, PubMed, *J Med Microbiol.*, 49(10):911-5, 2000
45. Wang ZY et al, Intrathecal synthesis of anti-*Borrelia burgdorferi* antibodies in neuroborreliosis: a study with special emphasis on oligoclonal IgM antibody bands, PubMed, *Scand J Immunol.*, 37(3):369-76, 1993
46. Heller J et al, Immunological differentiation between neuroborreliosis and multiple sclerosis, PubMed, *J Neurol.*, 237(8):465-70, 1990
47. Hansen K et al, Oligoclonal *Borrelia burgdorferi*-specific IgG antibodies in cerebrospinal fluid in Lyme neuroborreliosis, PubMed, *J Infect Dis.*, 161(6):1194-202, 1990

48. Halperin JJ et al, Lyme neuroborreliosis: central nervous system manifestations, PubMed, *Neurology*, 39(6):753-9, 1989
49. Uldry PA et al, Oligoclonal aspects of IgG of the cerebrospinal fluid. Methods of analysis and clinical correlations, PubMed, *Schweiz Med Wochenschr.*, 119(2):49-54, 1989
50. Bednarova J et al, Relevance of immunological variables in neuroborreliosis and multiple sclerosis, PubMed, *Acta Neurol Scand.*, 112(2):97-102, 2005
51. Tumani H et al, Relevance of cerebrospinal fluid variables for early diagnosis of neuroborreliosis, *Neurology*, 45(9):1663-70, 1995
52. Wilske B et al, Intrathecal production of specific antibodies against *Borrelia burgdorferi* in patients with lymphocytic meningoradiculitis (Bannwarth's syndrome), *J Infect Dis.*, 153(2):304-14, 1986
53. Panelius J et al, Diagnosis of Lyme neuroborreliosis with antibodies to recombinant proteins DbpA, BBK32, and OspC, and VlsE IR6 peptide, *J Neurol.*, 250(11):1318-27, 2003
54. Kaiser R, False-negative serology in patients with neuroborreliosis and the value of employing of different borrelial strains in serological assays, *J Med Microbiol.*, 49(10):911-5, 2000
55. Kaiser R et al, Intrathecal antibody synthesis in Lyme neuroborreliosis: use of recombinant p41 and a 14-kDa flagellin fragment in ELISA, *J Med Microbiol.*, 39(4):290-7, 1993
56. Kaiser R, Rauer S, Analysis of the intrathecal immune response in neuroborreliosis to a sonicate antigen and three recombinant antigens of *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, 17(3):159-66, 1998
57. Halperin JJ et al, Central nervous system abnormalities in Lyme neuroborreliosis, *Neurology*, 41(10):1571-82, 1991
58. Christen HJ et al, Peripheral facial palsy in childhood-Lyme borreliosis to be suspected unless proven otherwise, *Acta Paediatr Scand.*, 79(12):1219-24, 1990
59. Christen HJ et al, Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. A prospective multicentre study with special regard to neuroborreliosis, *Acta Paediatr Suppl.*, 386:1-75, 1993

60. Coyle PK et al, Detection of *Borrelia burgdorferi*-specific antigen in antibody-negative cerebrospinal fluid in neurologic Lyme disease, *Neurology*, 45(11):2010-5, 1995
61. Eldoen G et al, Lyme neuroborreliosis in More and Romsdal, *Tidsskrift for Den Norske Laegeforening*, 121(17):2008-11, 2001
62. Wilske M et al, Primarily chronic and cerebrovascular course of Lyme neuroborreliosis: case reports and literature review, *Arch Dis Child*, 83(1):67-71, 2000
63. Bertrand E et al, Central nervous system infection caused by *Borrelia burgdorferi*. Clinico-pathological correlation of three post-mortem cases, *Folia Neuropathol.*, 37(1):43-51, 1999
64. Keller TL et al, PCR detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in cerebrospinal fluid of Lyme neuroborreliosis patients, *Neurology*, 42(1):32-42, 1992
65. Keller TL et al, PCR detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in cerebrospinal fluid of Lyme neuroborreliosis patients, *Neurology*, 42(1):32-42, 1992
66. Mark S et al, Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease, *N Engl J Med*, Vol. 345, No. 2, 2001
67. Kaplan RF et al, Cognitive function in post-treatment Lyme disease, *Neurology*, 60:1916-1922, 2003
68. Krupp LB et al, Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD), *Neurology*, 60:1923-1930, 2003
69. Logigian EL et al, Successful Treatment of Lyme Encephalopathy with Intravenous Ceftriaxone, *The Journal of Infectious Diseases*, 180:377-83, 1999
70. Fallon BA et al, A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy, *Neurology*, 2007
71. Rupprecht TA et al, The Pathogenesis of Lyme Neuroborreliosis – from Infection to Inflammation, *PubMed, Mol Med*, 2007
72. Asch ES et al, Lyme Disease: An Infectious and Postinfectious Syndrome, *The Journal of Rheumatology*, 21,3, 1994
73. Satz N, *Klinik der Lyme-Borreliose*, Verlag Hans Huber, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle, 2002

74. Ziska MH et al, Physician preferences in the diagnosis and treatment of Lyme disease in the United States, *Infection* 24, 182-186, 1996
75. Culp RW et al, Lyme arthritis in children, An orthopedic perspective, *J. Bone Joint Surg. Am.* 68, 96-99, 1987
76. Weis JJ et al, Biological activities of native and recombinant *Borrelia burgdorferi* outer surface protein A: dependence on lipid modification, *Infect Immun.*, 62(10):4632-4636, 1994
77. Schutzer SE et al, Simultaneous expression of *Borrelia* OspA and OspC and IgM response in cerebrospinal fluid in early neurologic Lyme disease, *J Clin Invest.* 100 (4):763-767, 1997
78. Crowlex H , Huber BT, Host-adapted *Borrelia burgdorferi* in mice expresses OspA during inflammation, *Infect Immun.*, 71(7):4003-4010, 2003
79. Kindstrand E et al, Polyneuropathy in late Lyme borreliosis – a clinical, neurophysiological and morphological description, *Acta Neurol Scand* 101, 47-52, 2000
80. Luft BJ et al, Invasion of the central nervous system by *Borrelia burgdorferi* in acute disseminated infection, *J Amer Med Assoc* 267, 1364-1367, 1992
81. Steere AC et al, Evaluation of the intrathecal antibody response to *Borrelia burgdorferi* as a diagnostic test for Lyme neuroborreliosis, *J Inf Dis* 161, 1203-1209, 1990
82. Petrovic M et al, Lyme borreliosis – a review of the late stages and treatment of four cases, *Acta Clin. Belg.* 53, 178-183, 1998
83. Tilton RC et al, The Western immunoblot for Lyme disease: determination of sensitivity, specificity and interpretive criteria with use of commercially available performance panels, *Clin. Infect. Dis.* 25 (Suppl. 1), S31-S34, (1997)
84. Lakos A et al, Different B-cell populations are responsible for the peripheral and intrathecal antibody production in neuroborreliosis, *PubMed, Int Immunol*, 17(12):1631-7, 2005
85. Heller J et al, Immunological differentiation between neuroborreliosis and multiple sclerosis, *J Neurol.* 237(8):465-70, 1990
86. Wilske B et al, *Borrelia* specific CSF diagnosis in Neuro-Lyme Borreliosis. IV International Convergence on Lyme Borreliosis, Stockholm 1990 (Abstr).

87. Reiber H, The discrimination between different blood-CSF barrier dysfunctions and inflammatory reactions of the CNS by a recent evaluation graph for the protein profile of cerebrospinal fluid, *J Neurol* 224, 89-99, 1980
88. Luyasu V et al, Lyme Neuroborreliosis without lymphocytic pleocytosis, VIII International Conference on Lyme Borreliosis and other Emerging Tick-Borne Disease, Munich (Abstr.), 1999
89. Pohl P et al, Cerebrospinal fluid findings in neurological manifestations of Lyme disease, *Zentralbl Bakt Hyg A263*, 314-320, 1986
90. Satz N, Knoblauch M, Diagnostische Grenzen und Möglichkeiten bei der Lyme-Borreliose, *Schw Med Wschr* 119, 1883-1893, 1989
91. Kaiser R, Rauer S, Serodiagnosis of neuroborreliosis: Comparison of reliability of the confirmatory assays, *Infection* 27, 177-182, 1999
92. Reik I, Lyme disease and the nervous system, Thieme Verlag, New York, 1991
93. Rupprecht TA et al, *Borrelia garinii* induces CXCL13 production in human monocytes through Toll-like receptor 2, PubMed, *Infect Immun.*, 75(9):4351-6, 2007
94. Rupprecht TA et al, The chemokine CXCL13 (BLC): a putative diagnostic marker for neuroborreliosis, PubMed, *Neurology*, 65(3):448-50, 2005
95. Lepej SZ et al, Increased expression of CXCR3 and CCR5 on memory CD4+ T-cells migrating into the cerebrospinal fluid of patients with neuroborreliosis: the role of CXCL10 and CXCL11, PubMed, *J Neuroimmunol.*, 163(1-2):128-34, 2005
96. Rupprecht TA et al, CXCL11 is involved in leucocyte recruitment to the central nervous system in neuroborreliosis, PubMed, *J Neurol.*, 252(7):820-3, 2005
97. Halperin JJ, Neuroborreliosis, *The American Journal of Medicine*, 98(4A), 52S, 1995
98. Eldøen G, Vik IS, Vik E, Midgard R. [Lyme neuroborreliosis in More and Romsdal]. [Article in Norwegian]. *Tidsskr Nor Laegeforen*; 121(17):2008-11, 2001
99. Wilke M, Eiffert H, Christen HJ, Hanefeld F. Primarily chronic and cerebrovascular course of Lyme neuroborreliosis: case reports and literature review. *Arch Dis Child*; 83(1):67-71, 2000

100. Bertrand E, Szpak GM, Piłkowska E *et al.* Central nervous system infection caused by *Borrelia burgdorferi*. Clinico-pathological correlation of three post-mortem cases. *Folia Neuropathol*; 37(1):43-51, 1999
101. Keller TL, Halperin JJ, Whitman M. PCR detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in cerebrospinal fluid of Lyme neuroborreliosis patients. *Neurology*; 42(1):32-42, 1992
102. Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. *Eur Neurol*; 35(2):113-7, 1995
103. Robert Koch Institut. Lyme-Borreliose: Zur Situation in den östlichen Bundesländern. *Epidemiologisches Bulletin*, 38/2007
104. Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production. *Brain*; 115:399-423, 1992
105. Kaiser R, Rauer S. Analysis of the intrathecal immune response in neuroborreliosis to a sonicate antigen and three recombinant antigens of *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 17(3):159-66, 1998
106. Leitlinie "Neuroborreliose" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: 4. überarbeitete Auflage 2008, S. 654 ff, ISBN 978-3-13-132414-6: Georg Thieme Verlag Stuttgart