

**Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Jens Volkmann

**Die Wertigkeit des Liquorbiomarkers CXCL-13
in der Diagnostik der Neuroborreliose
und anderer neuroinflammatorischer Erkrankungen**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Hannes Lintner

aus Pollham

Würzburg, April 2021

Referentin: Prof. Dr. Claudia Sommer

Koreferent: Prof. Dr. Heike Rittner

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.2021

Der Promovend ist Arzt

Abkürzungsverzeichnis

AI	Antikörper-Index
AUC	Area under the curve
Bb	Borrelia burgdorferi
B.	Borrelia
CDC	Center of Disease Control
cm	Centimeter
CT	Computertomographie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
dl	Deziliter
EFNS	European Federation of Neurological Societies
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FSME	Frühsommer-Meningoenzephalitis
FTA-Abs	Fluoreszenz-Treponemen-Antikörper-Absorptionstest
g	Gramm
h	Stunde
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICD-10	International Classification of Diseases, 10 th version
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartilsabstand
ITpA-Index	Intrathekaler Treponema-pallidum-Antikörper-Index
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LB	Lyme-Borreliose
LNB	Lyme-Neuroborreliose
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmol	Millimol

MS	Multiple Sklerose
μl	Mikroliter
n	Fallzahl
ng	Nanogramm
NB	Neuroborreliose
NOAK	Neue orale Antikoagulanzen
PCR	Polymerase chain reaction
pg	Pikogramm
PTLDS	Post-Treatment Lyme Disease Syndrom
ROC	Receiver operating characteristic
TPHA	Treponema-Pallidum-Hämagglutinations-Assay
ZNS	Zentrales Nervensystem

1	Einleitung	1
1.1	Hintergrund	1
1.2	Geschichte der Lyme-Borreliose	2
1.3	Neuroborreliose	4
1.3.1	Symptome	4
1.3.2	Chronische Neuroborreliose	6
1.3.3	Diagnosekriterien	7
1.3.4	Therapie	8
1.4	Etablierte diagnostische Verfahren	9
1.4.1	Allgemeine Liquordiagnostik	9
1.4.2	Borrelenserologie	10
1.4.3	Borrelienspezifischer Antikörper-Index	11
1.4.4	Direkter Erregernachweis	11
1.5	CXCL-13	12
1.6	Diagnostische Liquorpunktion	19
1.6.1	Indikationen	19
1.6.2	Kontraindikationen	20
1.6.3	Durchführung	21
1.6.4	Traumatische vs atraumatische Nadel	22
2	Material und Methoden	25
2.1	Studiendesign und Patientenrekrutierung	25
2.2	Ethische Grundlagen	25
2.3	Diagnostik der Neuroborreliose	26
2.4	Liquorpunktion	26

Inhaltsverzeichnis

2.5	Laboranalyse	27
2.6	Ziele der Studie	27
2.7	Einteilung der Diagnosegruppen	28
2.8	Statistische Auswertung	30
3	Ergebnisse	32
3.1	Epidemiologische Eckdaten	32
3.2	Symptome der Neuroborreliose Patienten	33
3.3	Vergleich der medianen CXCL-13 Werte der Diagnosegruppen	34
3.4	Cut-off Wert für die Diagnose der NB	38
3.5	Vergleich von CXCL-13 mit IgG Antikörperindex und PCR	42
3.6	Vergleich der allgemeinen Liquorparameter	43
4	Diskussion	46
4.1	Einordnung der Studienergebnisse	46
4.1.1	CXCL-13 in der Diagnose der Neuroborreliose	46
4.1.2	CXCL-13 bei anderen Erkrankungen	50
4.1.3	Vergleich von CXCL-13 mit AI und PCR	53
4.2	CXCL-13: Analyse der bestehenden Literatur	56
4.2.1	Literaturübersicht	56
4.2.2	Vergleich der Ergebnisse	58
4.3	Limitationen der Studie	59
4.3.1	Studiendesign	59
4.3.2	Studienkollektiv	60
4.3.3	CXCL-13 Werte	60
4.3.4	CXCL-13 Bestimmung	61

Inhaltsverzeichnis

4.3.5	Testung von Patienten mit niedriger Infektionswahrscheinlichkeit	62
5	Zusammenfassung	63
6	Anhang	65
6.1	Literaturverzeichnis	65
6.2	Abbildungsverzeichnis	78
6.3	Tabellenverzeichnis	78

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Die Lyme-Borreliose ist die häufigste von Zecken übertragene Krankheit in Mitteleuropa und Nordamerika. Den wichtigsten Überträger stellt in Europa der gemeine Holzbock (*Ixodes ricinus*) dar [1,2].

Verursacht wird die Erkrankung durch *Borrelia burgdorferi sensu lato*, eine Gattung von Spirochäten. Die drei wichtigsten der zahlreichen Unterarten stellen dabei *B. afzelii*, *B. garinii* und *B. burgdorferi sensu stricto* dar, sie sind für über 99% der Infektionen verantwortlich. Wenn im Folgenden der Begriff *B. burgdorferi* (Bb) verwendet wird, bezieht sich dies auf *B. burgdorferi sensu lato* [3,4].

Schildzecken der Gattung *Ixodes* haben eine Lebensdauer von ca. 2-6 Jahren. In dieser Zeit durchlaufen sie drei Entwicklungsstadien: Larve, Nymphe und erwachsene Zecke. Nachdem das Tier einen Wirt gefunden hat, saugt es für mehrere Tage Blut.

Anschließend fällt es ab und entwickelt sich ins nächste Stadium weiter, dieser Prozess nimmt einige Wochen in Anspruch. Je nach Entwicklungsstadium sind die Tiere unterschiedlich widerstandsfähig, unter idealen Bedingungen kann eine ausgewachsene Zecke bis zu 24 Monate ohne Nahrung überleben, eine Nymphe sogar bis zu 36 Monate.

Das natürliche Reservoir für *B. burgdorferi* und andere Spirochäten stellen Nagetiere und kleine Säugetiere dar [5]. Diese sind zugleich der bevorzugte Wirt der *Ixodes* Spezies in den ersten beiden Entwicklungsstufen. Bei der mehrere Tage andauernden Blutmahlzeit kommt es zur Infektion der Zecke. Im letzten Entwicklungsstadium befällt die erwachsene Zecke natürlicherweise größere Säugetiere, die Fortpflanzung ist erst in diesem Stadium möglich. Nach Abschluss der letzten Blutmahlzeit kommt es zur Paarung, nach erfolgter Eierablage sterben die ausgewachsenen Zecken [6,7].

Der wichtigste Vektor für die Übertragung des Erregers auf den Menschen ist die Nymphe. Ausgewachsene Zecken stechen zwar gelegentlich auch Menschen, aufgrund ihrer deutlich geringeren Größe bleiben die Nymphen jedoch länger unentdeckt, was die Wahrscheinlichkeit der Erregerübertragung über den Speichel erhöht. [3,7]. Versuche an Mäusen haben gezeigt, dass eine Übertragung durch eine infizierte Zecke innerhalb der ersten 24h äußerst unwahrscheinlich ist, die meisten Übertragungen finden im Zeitfenster von 48 bis 72h nach dem Stich statt. Das generelle Infektionsrisiko nach einem Zeckenstich in einem Borreliose-Risikogebiet wird mit 4,6% geschätzt [8,9]. Für die Infektion mit *B. afzelii* gilt dies möglicherweise nur eingeschränkt, in Versuchen mit Rennmäusen konnte bereits nach 17h eine Übertragungsrate von 50% festgestellt werden. Allerdings wurden in dieser Studie im Gegensatz zu anderen Untersuchungen an jedem Wirt mehrere infizierte Zecken angesetzt, was einen direkten Vergleich der Zahlen erschwert [10].

1.2 Geschichte der Lyme-Borreliose

In den frühen 70er Jahren des 20. Jahrhunderts kam es in den Gemeinden Lyme, Old Lyme und East Haddam im Osten des US-Bundesstaats Connecticut zum gehäuften Auftreten einer unklaren Form von Arthritis. Im Herbst 1975 ging beim State Health Department die Meldung einer Frau ein, die darüber berichtete, dass sowohl mehrere Mitglieder ihrer Familie als auch einige Nachbarn an Arthritis litten.

Daraufhin nahm eine Forschungsgruppe der Yale Universität um den Rheumatologen Dr. Allen Steere die ungewöhnliche regionale und familiäre Häufung genauer unter die Lupe. Insgesamt konnten 51 Personen mit ähnlichen Beschwerden ausfindig gemacht werden, 39 davon waren Kinder. Bei den meisten der Kinder bestand zu diesem Zeitpunkt der Verdacht auf eine juvenile rheumatoide Arthritis, dies erschien jedoch schnell äußerst unplausibel.

Fast alle Patienten berichteten über eine akut einsetzende Monoarthritis, die in einem Knie begann. Die Schmerzen und die Schwellung klangen meist innerhalb einer Woche

wieder ab, bei einem Großteil der Patienten kam es nach mehrere Monate andauernden Remissionsintervallen erneut zu einer Arthritis. Bei keinem der Patienten kam es zu einer Iridozyklitis, antinukleäre Antikörper konnten ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Zudem waren 12 der Betroffenen Erwachsene. Testungen auf verschiedenste bakterielle und virale Erreger erbrachten keine wegweisenden Erkenntnisse.

Auffällig war, dass die Symptome bei den meisten Patienten in den Sommermonaten aufgetreten waren. In den meisten Familien gab es mehrere betroffene Personen, wobei diese meist im Abstand von mehreren Wochen oder in aufeinanderfolgenden Jahren erkrankten. Zusätzlich bestand eine starke örtliche Beziehung: Die Hälfte aller Betroffenen wohnte an zwei benachbarten Landstraßen.

Ein Teil der Patienten konnte sich erinnern, dass es mehrere Wochen vor Auftreten der Gelenksbeschwerden zu einem sich kreisförmig ausbreitenden Hautausschlag gekommen war. Diese Beschreibung legte den Verdacht nahe, es könnte sich dabei um ein Erythema chronicum migrans gehandelt haben. Zum damaligen Zeitpunkt wurde bereits vermutet, dass dieses durch Zeckenstiche übertragen wird [11].

Aufgrund dieser Beobachtungen kam man zu dem Schluss, dass es sich bei Erythema migrans und Arthritis um zwei Symptome der gleichen Erkrankung handeln muss, die vermutlich durch Zecken übertragen wird [12].

Erst 1982 kam man des Rätsels Lösung ein weiteres Stück näher: Dem Bakteriologen Willy Burgdorfer gelang es, im Darm von Ixodes Zecken, die in einer für die Lyme-Erkrankung endemischen Region gesammelt wurden, einen Spirochäten nachzuweisen. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass es nach dem Stich einer infizierten Zecke zur Ausbildung eines Erythema migrans kommt. Im Serum mehrerer Lyme-Patienten gelang der Nachweis von Antikörpern gegen das damals noch namenlose Bakterium, das zu Ehren seines Entdeckers später *Borrelia burgdorferi* genannt wurde [5].

Im Jahr darauf folgte der endgültige Beweis: Steere et al. gelang der direkte Erregernachweis in Serum, Hautbiopsien und Liquor von Lyme-Patienten. Zusätzlich

konnte gezeigt werden, dass bei über 90% der Patienten IgG- oder IgM-Antikörper gegen *B. burgdorferi* zu finden sind [13].

1.3 Neuroborreliose

Das charakteristischste Frühsymptom der Lyme-Borreliose ist das Erythema migrans, die sogenannte "Wanderröte", es kann etwa 3-30 Tage nach Infektion mit dem Erreger auftreten [14]. Es stellt das einzige Symptom dar, das eine verlässliche klinische Diagnose der Lyme-Borreliose erlaubt. Es tritt zunächst meist isoliert auf und sollte, um der möglichen Entwicklung einer Neuroborreliose vorzubeugen, antibiotisch behandelt werden [15,16].

Die Diagnosestellung gestaltet sich jedoch häufig wesentlich schwieriger. Lediglich ein Drittel der Patienten kann sich an einen Zeckenstich erinnern, ein Erythema migrans findet sich nur in etwa bei der Hälfte aller Neuroborreliose-Patienten in der Vorgeschichte. Zum Zeitpunkt der Arztkonsultation lässt es sich nur in einem Viertel der Fälle objektivieren [17-19].

Bleibt im Stadium der Lokalinfection eine adäquate antibiotische Therapie aus, kann sich im Laufe von wenigen Wochen bis Monaten eine Neuroborreliose entwickeln [20]. Untersuchungen in Deutschland ergaben, dass es in 3,3% der Fälle zu einer akuten Neuroborreliose kommt [21]. Das amerikanische Center of Disease Control (CDC) schätzt hingegen eine deutlich höhere Zahl von 12% [22].

1.3.1 Symptome

Die häufigste klinische Präsentation der Neuroborreliose stellt das Bannwarth-Syndrom dar. Dabei handelt es sich um den Symptomenkomplex aus einer schmerzhaften Meningopolyradikulitis, einer lymphozytären Meningitis und in 60% der Fälle auch einer Hirnnervenbeteiligung. Betroffen können mit Ausnahme des N.

olfactorius zwar prinzipiell alle Hirnnerven sein, in über 80% der Fälle findet sich jedoch eine Parese des N. facialis, in der Hälfte der Fälle liegt diese sogar bilateral vor. Zu Beginn der Symptomatik stehen radikuläre Schmerzen mit wechselnder Lokalisation im Vordergrund. Sie werden von Patienten häufig als brennend oder stechend beschrieben, besonders typisch ist eine Verschlimmerung der Schmerzen zur Nacht. Bei einem Großteil der Patienten entwickeln sich im Laufe weniger Wochen Paresen und/oder Sensibilitätsstörungen.

Fast ebenso häufig wie das Bannwarth-Syndrom findet sich eine isolierte Fazialisparese ohne radikuläre Schmerzen, bei Kindern ist sie in mehr als der Hälfte der Fälle zu beobachten und stellt das häufigste Symptom dar [18,23,24].

Eine isolierte lymphozytäre Meningitis ist bei Erwachsenen sehr selten, bei Kindern hingegen kommt sie in fast einem Drittel der Fälle vor [25].

Eine sehr seltene Komplikation der Neuroborreliose stellt der ischämische Schlaganfall dar. Einige Wochen vor dem vaskulären Ereignis kommt es dabei meist zu einem Prodromalstadium mit Fieber, Müdigkeit und Kopfschmerzen. Bleibt die Borrelieninfektion als Ursache unerkannt, kann es zu multiplen Infarkten kommen [26]. Ein generelles Screening von Schlaganfall-Patienten ist aufgrund der Seltenheit nicht sinnvoll. Bei Patienten mit Zeckenstichen oder Symptomen wie Fazialisparese und Polyradikulitis in der Vorgeschichte und bei jungen, vermeintlich gesunden Patienten sollte in Endemiegebieten eine Neuroborreliose jedoch als Differentialdiagnose bedacht werden. Durch die rechtzeitige antibiotische Therapie kann es zu einer Rekanalisation von Gefäßverschlüssen kommen, selbst eine vollständige Rückbildung der neurologischen Ausfälle ist möglich [27].

Eine sehr seltene Form stellt die späte Neuroborreliose dar, die Inzidenz liegt nach derzeitiger Studienlage unter 2% [24,28]. Die Symptomatik entwickelt sich dabei langsam über Monate bis Jahre [18,29]. Es kommt typischerweise zu einer Enzephalomyelitis mit Störungen des Gangbilds und der Blasenfunktion [18]. Es kann jedoch auch zur Entwicklung einer demenziellen Symptomatik mit depressiver Verstimmung, Aufmerksamkeitsstörung sowie Beeinträchtigung der

Konzentrationsfähigkeit und des Kurzzeitgedächtnisses kommen. Unter antibiotischer Therapie ist eine vollständige Rückbildung der Symptomatik möglich [30].

1.3.2 Chronische Neuroborreliose

Der Begriff der chronischen Neuroborreliose ist sehr unscharf definiert, er wird häufig auch für die gesicherte, späte Neuroborreliose verwendet. Darüber hinaus umfasst er ein breites Spektrum an Symptomen, bei denen ohne Nachweis eines entzündlichen Prozesses ein Zusammenhang mit einer Borrelieninfektion vermutet wird [31,32]. Die Abgrenzung zwischen „chronischer Neuroborreliose“ und „Post-Treatment Lyme Disease Syndrome“ (PTLDS) oder auch nur „Post-Lyme Syndrom“ ist nicht klar definiert. Bei allen kommt es in erster Linie zu unspezifischen Allgemeinsymptomen, wie Abgeschlagenheit, muskuloskelettalen Schmerzen und depressiver Verstimmung [33,34].

Ein systemisches Review aus dem Jahr 2016 untersuchte die Häufigkeit von persistierenden Symptomen nach antibiotischer Therapie einer Neuroborreliose. Die Häufigkeit posttherapeutischer Beschwerden war bei Patienten mit wahrscheinlicher oder gesicherter Neuroborreliose signifikant niedriger als bei Patienten mit möglicher Neuroborreliose. Insbesondere unspezifische Beschwerden waren bei den möglichen Fällen deutlich häufiger zu finden [35].

Die Ergebnisse weiterer Studien legen bei Verdacht auf eine chronische Neuroborreliose eine intensive Abklärung anderer Differenzialdiagnosen auf organischer und psychosomatischer Ebene nahe [36,37].

Insgesamt muss festgestellt werden, dass kein Beweis für den kausalen Zusammenhang zwischen einer Neuroborreliose und dem PTLDS existiert, somit besteht keine Indikation zur antibiotischen Therapie [38].

1.3.3 Diagnosekriterien

Zur Diagnose der Neuroborreliose existieren mehrere international anerkannte Richtlinien. Kaiser et al. [39] unterteilen die Diagnose in drei Stufen. Dabei wird unterschieden zwischen möglicher, wahrscheinlicher und gesicherter Neuroborreliose. Demnach werden Patienten mit typischen klinischen Symptomen wie Fazialisparese oder Polyradikulitis in Kombination mit Borrelien-spezifischen IgG- oder IgM-Antikörpern im Serum, bei denen noch keine Liquoranalyse durchgeführt wurde, als mögliche Fälle definiert.

Um einen Fall als wahrscheinliche Neuroborreliose einzustufen, müssen im Liquor zusätzlich eine Pleozytose sowie eine Funktionsstörung der Blut-Liquor-Schranke und/oder eine intrathekale Antikörperproduktion vorliegen.

Als gesichert kann die Diagnose nur angesehen werden, wenn zusätzlich zur charakteristischen klinischen Präsentation und Liquorpleozytose eine intrathekale Produktion von Borrelien-spezifischen Antikörpern oder ein positiver Erregernachweis im Liquor mittels PCR oder kultureller Anzucht erfolgt ist.

Die erste Leitlinie, in der auf das Chemokin CXCL-13 eingegangen wird, ist die der European Federation of Neurological Societies (EFNS) aus dem Jahr 2010 [40]. Mit dem Verweis auf Studien von Ljostad und Rupprecht [41-43] und die darin ermittelten Werte für Sensitivität und Spezifität wird es als potenziell hilfreicher Marker bei seronegativen Patienten in der Frühphase der Infektion eingestuft. Eine generelle Empfehlung es in der Routinediagnostik einzusetzen, wird jedoch nicht ausgesprochen.

Die EFNS Klassifikation unterscheidet zwischen möglicher und gesicherter Neuroborreliose und beruht dabei auf drei Hauptkriterien:

typische klinische Symptomatik bei Ausschluss anderer Ursachen, Liquorpleozytose und intrathekale Produktion von borrelienspezifischen Antikörpern. Sind zwei dieser Kriterien erfüllt, gilt die Neuroborreliose als wahrscheinlich, bei Erfüllung aller drei Punkte wird die Erkrankung als gesichert angenommen.

Die aktuellste Richtlinie zum Thema stellt die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) aus dem Jahr 2018 dar [38]. Sie basiert auf der Einteilung nach

Kaiser und präzisiert diese in manchen Punkten. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der Diagnosekriterien gemäß DGN.

Mögliche Neuroborreliose
<ul style="list-style-type: none">• Typische klinische Symptome (Fazialisparese, Meningopolyradikulitis)• Borrelia burgdorferi-spezifische IgG- und/oder IgM-Antikörper im Serum• Liquorpunktion nicht durchgeführt• Ausschluss anderer Ursachen
Wahrscheinliche Neuroborreliose
<p>Wie mögliche Neuroborreliose, zusätzlich</p> <ul style="list-style-type: none">• Lymphozytäre Pleozytose im Liquor• Blut-Liquor-Schrankenstörung• Intrathekale Immunglobulinsynthese
Gesicherte Neuroborreliose
<p>Wie wahrscheinliche Neuroborreliose, zusätzlich</p> <ul style="list-style-type: none">• Positiver Borrelia burgdorferi-spezifischer IgG- und/oder IgM-Liquor-Serum Antikörper-Index• Positiver Erregernachweis im Liquor mittels Kultur oder PCR

Tabelle 1: Diagnosekriterien der Neuroborreliose nach Rauer et al. [38]

1.3.4 Therapie

Obwohl es ältere Studien gibt, die zu dem Ergebnis kommen, dass eine antibiotische Behandlung der akuten Neuroborreliose nicht nötig ist, da die Symptome häufig ohne Therapie rückläufig sind und die antibiotische Therapie keinen signifikanten Vorteil bietet [44,45], gilt heute der allgemeine Konsens, dass eine Antibiotikagabe erfolgen sollte [2].

Dabei gibt es mehrere Optionen. Ausführlich untersucht wurde vor allem der Vergleich zwischen der täglichen intravenösen Gabe von 2g Ceftriaxon und einer oralen Therapie mit 200 beziehungsweise 400mg Doxycyclin über 10-14 Tage. Dabei ergab sich kein

signifikanter Unterschied für den Therapieerfolg hinsichtlich der klinischen Symptomatik, der Liquorpleozytose und der Nebenwirkungshäufigkeit der Substanzen [46,47]. Diese Beobachtungen wurden durch ein systematisches Review bestätigt [48], eine neuere Studie aus dem Jahr 2020 liefert dazu zusätzliche Evidenz [49]. Die aktuelle S3-Leitlinie der DGN sieht Ceftriaxon und Doxycyclin ebenfalls als gleichwertig an, die Auswahl der Substanz soll nach individuellen Patientenfaktoren erfolgen. Die antibiotische Therapie sollte für 14 Tage durchgeführt werden, für den Nutzen einer längeren Therapiedauer existiert keine ausreichende Evidenz. Die Indikation zur Therapie ist ab der Stufe einer wahrscheinlichen Neuroborreliose oder auch bereits bei einer möglichen Neuroborreliose gegeben, wenn die Differenzialdiagnostik keine andere Verdachtsdiagnose liefert [38].

1.4 Etablierte diagnostische Verfahren

Es steht bereits eine ganze Reihe standardisierter diagnostischer Verfahren zur Verfügung, dennoch kann sich die Sicherung der Diagnose einer Neuroborreliose besonders in der Frühphase der Erkrankung schwierig gestalten. Sie stützt sich für gewöhnlich auf eine Kombination aus klinischer Symptomatik, Liquoranalyse und Antikörpertestung in Serum und Liquor [39]. Im folgenden Abschnitt werden die etablierten Verfahren und zu erwartenden Veränderungen erläutert.

1.4.1 Allgemeine Liquordiagnostik

Generell sind bei einer akuten Neuroborreliose ein entzündliches Liquorsyndrom mit monozytärer Pleozytose und eine Erhöhung des Gesamteiweißgehalts als Ausdruck einer Schrankenstörung zu erwarten. Der Laktatwert liegt meist im Normbereich, bei Patienten mit einer meningitischen Verlaufsform kann er auch leicht erhöht sein.

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse einer Studie an 118 Patienten mit akuter Neuroborreliose [23].

Parameter	Akute NB	Normbereich [50]
Zellen/ μ l	171	<5
Gesamteiweiß, mg/dl	134	<50
Laktat, mmol/l	2,0	0,9-2,7

Tabelle 2: Entzündliche Liquorveränderungen bei akuter Neuroborreliose nach Djukic et al. [23]

1.4.2 Borrelienserologie

Zusätzlich zu den unspezifischen entzündlichen Veränderungen finden sich spezifische IgM- und IgG-Antikörper gegen *B. burgdorferi* im Serum und im Liquor. Ein Auftreten der Antikörper ist für IgM frühestens 3 Wochen nach Infektion, für IgG frühestens 6 Wochen nach Infektion zu erwarten [51,52]. Aufgrund dieser zeitlichen Latenz der Serokonversion sind in der Frühphase der Infektion häufig noch keine Antikörper nachweisbar, sodass eine diagnostische Lücke entsteht.

Die serologische Testung erfolgt in zwei Stufen: Auf einen sehr sensiblen ELISA-basierten Suchtest folgt bei positivem Ergebnis ein Immunoblot Bestätigungstest. Erst wenn dieser positiv ist, kann von einem positiven Ergebnis ausgegangen werden [51]. Ein einschränkender Faktor ist die Tatsache, dass sich je nach Alter, Geschlecht und Region bei bis zu 20% der deutschen Bevölkerung spezifische Borrelien-Antikörper finden, obwohl keine akute Infektion vorliegt [53]. Zudem können IgG und IgM Antikörpertiter nach einer durchgemachten Infektion im Serum noch jahrelang erhöht sein, was die Unterscheidung zwischen einer abgelaufenen und einer akuten Infektion allein anhand des Nachweises von Antikörpern unmöglich macht [54]. Die Serologie ist somit auch ungeeignet zur Verlaufskontrolle bei antibiotischer Therapie [51].

1.4.3 Borrelienspezifischer Antikörper-Index

Um eine intrathekale Produktion von borrelienspezifischen Antikörpern nachzuweisen, kommt der Liquor-Serum Antikörper-Index nach Reiber zum Einsatz.

Dabei wird das Verhältnis der Liquor/Serum Quotienten eines spezifischen Antikörpers zur Gesamtkonzentration der Antikörperfraktion berechnet. Dies ermöglicht eine Differenzierung zwischen intrathekal synthetisierten Antikörpern und aus dem Serum stammenden Antikörpern.

Die Berechnung erfolgt dabei anhand folgender Formel:

$$\text{Antikörper-Index (AI)} = \frac{\text{Spezifische IgG Liquor/Spezifische IgG Serum}}{\text{IgG Liquor gesamt/IgG Serum gesamt}}$$

Der AI gilt ab einem Wert von 1,5 als positiv [55].

Gemäß Djukic et al. weisen knapp über 90% der Patienten 6 Wochen nach Infektion einen erhöhten IgM- oder IgG-AI auf. Der IgG-AI ist bei der Erstpunktion in fast 80% der NB Fälle positiv. Er scheint dem IgM-AI damit leicht überlegen zu sein, dieser liefert nur in etwa 70% der Fälle ein positives Ergebnis [23]. Anderen Quellen zufolge ist der AI nach 6 bis 8 Wochen Symptombdauer sogar in über 99% der Fälle positiv [18,52,56].

Genau wie die Borrelienserologie ist der AI nicht zur Therapiekontrolle geeignet, da er selbst Jahr(zehnt)e nach durchgemachter Infektion noch positiv oder sogar wesentlich höher als zur Zeit der floriden Neuroborreliose sein kann [29,57]. Somit sollte ein positiver Antikörper-Index immer in Zusammenschau mit der Liquoranalyse und der klinischen Symptomatik betrachtet werden.

1.4.4 Direkter Erregernachweis

Der direkte Erregernachweis aus dem Liquor ist prinzipiell mittels Kultur oder PCR möglich, er gilt als Goldstandard für den Nachweis einer Infektion [38].

Die kulturelle Anzucht stellt einen sehr aufwändigen und zeitintensiven Prozess dar, weshalb die PCR im Regelfall bevorzugt wird, da sie deutlich schneller ein Ergebnis liefert. Beide Methoden erreichen eine sehr geringe Sensitivität von ca. 10-30%, wobei die PCR etwas besser abschneidet [58]. Ein positives Ergebnis muss durch weitere Bestätigungstests abgesichert werden, da vor allem bei Patienten mit negativer Serologie eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein falsch positives Ergebnis besteht. Generell kann eine negative PCR Analyse eine Neuroborreliose nicht ausschließen, die DGN empfiehlt, die Untersuchung stets in Zusammenschau mit Klinik und weiteren diagnostischen Methoden zu interpretieren [38,51].

1.5 CXCL-13

CXCL-13 ist ein Chemokin, das von B-Lymphozyten gebildet wird und eine wichtige Rolle in der Aktivierung und Migration von B-Zellen im Rahmen der Immunantwort spielt [59]. Es stellt den wichtigsten Faktor für die B-Zell-Aktivierung im intrathekalen Raum bei neuroinflammatorischen Erkrankungen dar [60].

Bereits im Jahr 2005 lieferte eine erste Studie den Hinweis, dass sich bei Patienten mit Neuroborreliose eine deutlich erhöhte Konzentration des Chemokins im Liquor nachweisen lässt [61]. Bei Kontakt mit *B. burgdorferi* sondern B-Lymphozyten im Liquor CXCL-13 ab und bewirken so eine Einwanderung weiterer Lymphozyten aus dem umliegenden Gewebe [43]. Dies führt zur charakteristischen lymphozytären Pleozytose, die im Rahmen einer Neuroborreliose beobachtet werden kann [62]. Erhöhte CXCL-13 Werte sind bereits sehr früh im Krankheitsverlauf messbar, lange bevor eine Antikörperproduktion nachweisbar ist [41,63]. Zusätzlich fällt die Konzentration nach antibiotischer Therapie rasch ab, was die Verwendung als Verlaufsparemeter für den Therapieerfolg ermöglicht [64,65].

CXCL-13 ist jedoch kein spezifischer Marker für die Neuroborreliose. Auch bei bakteriellen Infektionen des zentralen Nervensystems, ZNS-Lymphomen, multipler Sklerose und HIV-Infektion wurden bereits erhöhte Werte beobachtet [64,66-68].

Mittlerweile existiert eine ganze Reihe von Studien, welche die Bedeutung von CXCL-13 in der Diagnostik der Neuroborreliose untersucht hat, Tabelle 3 zeigt einen Überblick über die bestehende Literatur zum Thema [41,43,64-66,69-83].

Ein Review von Rupprecht et al. aus dem Jahr 2018 fasst die Ergebnisse von 18 Studien mit fast 4000 Patienten zusammen. Die Analyse ergab für CXCL-13 als Diagnoseparameter der Neuroborreliose über alle Studien hinweg eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 96% bei einem cut-off von 162pg/ml. Im Vergleich der sieben Querschnittsstudien ergibt sich bei einem cut-off von 91pg/ml eine Sensitivität von 96% sowie eine Spezifität von 94% [84].

Der Vergleich der Vorarbeiten gestaltet sich recht schwierig, bestehen doch große Unterschiede im Studiendesign und in den untersuchten Patientenkollektiven. Es kamen sehr uneinheitliche Diagnosekriterien zur Anwendung, auch hinsichtlich der Berechnung des cut-offs und der Bestimmungsmethode für CXCL-13 herrscht große Heterogenität. Zudem wurden häufig sehr kleine Patientenkollektive untersucht. Lediglich eine Studie [83] analysierte ein größeres Kollektiv unselektierter Patienten. Dementsprechend zeigen die Ergebnisse der Vorauforen eine recht ausgeprägte Streuung hinsichtlich der cut-off Werte und der errechneten Werte für Sensitivität und Spezifität, ein Nachweis der generellen und überregionalen Anwendbarkeit der Erkenntnisse steht bis dato noch aus. Bisher hat die Bestimmung von CXCL-13 im Liquor noch keinen Einzug in die Routinediagnostik gefunden, sie wird lediglich als optionale Zusatzuntersuchung bei klinischem Verdacht und ansonsten unauffälligen Befunden empfohlen [38].

Erstautor (Jahr)	Fallzahl n	LNB n	Untersuchtes Patientenkollektiv	Diagnosekriterien	Cut-off bezogen auf	CXCL13			
						Methode	Cut-off pg/ml	Sensitivität % (95% KI)	Spezifität % (95% KI)
Ljostad (2008)	59	37	NB Verdachtsfälle mit suggestiven Symptomen	Typisches klinisches Bild, Liquorpleozytose, intrathekale Bb Antikörper, keine offensichtliche andere Ursache	Gesicherte NB	>0 ng/g Liquor- Gesamteiweiß	100 (91-100)	63 (31-86)	
Senel (2010)	126	28	LB ohne neurologische Symptome, entzündliche und nicht-entzündliche neurologische Erkrankungen	Kaiser 1998	Gesicherte NB	337 ng/g Liquor- Gesamteiweiß	96.4 (82-100)	96.9 (91-99)	
Schmidt (2011)	205	27	Patienten mit Verdacht auf eine neurologische Erkrankung und Liquor Pleozytose	EFNS Leitlinie 2010	Gesicherte NB	1229	94.1 (nicht angegeben)	96.1 (nicht angegeben)	
Tjernberg (2011)	261	169	NB Verdachtsfälle und Patienten mit verschiedenen neurologischen Krankheitsbildern	EFNS Leitlinie 2010	Gesicherte NB	142	98 (nicht angegeben)	98 (nicht angegeben)	

Erstautor (Jahr)	Fallzahl n	LNB n	Untersuchtes Patientenkollektiv	Diagnosekriterien	Cut-off bezogen auf	CXCL13			
						Methode	Cut-off pg/ml	Sensitivität % (95% KI)	Spezifität % (95% KI)
van Burgel (2011)	268	58	LB ohne neurologische Symptome, entzündliche und nicht-entzündliche neurologische Erkrankungen, HIV Infektion	3 von 4 Kriterien: positive Serologie bei Aufnahme, Liquorpleozytose, Bb- spezifischer AI positive, neurologische Beschwerden mit Besserung nach antibiotischer Therapie	Eigene NB Kriterien erfüllt	ELISA, Quantikine	250	88 (nicht angegeben)	89 (nicht angegeben)
Bremell (2013)	82	16	Asymptomatische HIV Infektion, Kontrollgruppe ohne Anzeichen für infektiöse oder entzündliche Erkrankung	Symptome passend zu einer NB, Liquorpleozytose, intrathekale Bb- Antikörper, Bb- spezifischer AI oder Liquorzytologie passend zu NB	“LNB”	ELISA, Quantikine	61	90 (nicht angegeben)	88 (nicht angegeben)

Erstautor (Jahr)	Fallzahl n	LNB n	Untersuchtes Patientenkollektiv	Diagnosekriterien	Cut-off bezogen auf	CXCL13			
						Methode	Cut-off pg/ml	Sensitivität % (95% KI)	Spezifität % (95% KI)
Cerar (2013)	174	106	Patienten mit NB und FSME, Kontrollgruppe mit anderen neurologischen Erkrankungen und gesunden Blutspendern	Typisches klinisches Bild, radiokläre Schmerzen und/oder periphere Fazialisparese mit Liquorpleozytose	“Evidente NB”	ELISA, Quantikine	15.6	80 (nicht angegeben)	91 (nicht angegeben)
Sillanpää (2013)	107	38	NB Verdachtsfälle und eine unselektierte Kontrollgruppe	Liquorpleozytose und <u>anti-flagella</u> IgG und/oder IgM im Liquor	Gesicherte NB	ELISA, Quantikine	103	100 (nicht angegeben)	98.5 (nicht angegeben)
Hytönen (2014)	366	38	Neuroinflammatorische Erkrankungen	Symptome passend zu einer NB, Liquorpleozytose, Bb- spezifische IgG/IgM im Liquor, Ausschluss relevanter Differenzialdiagnosen	Nicht angegeben	ELISA, Quantikine	415	100 (nicht angegeben)	99.7 (nicht angegeben)
Rupprecht (2014)	179	15	Unselektierte Kohorte	DGN Leitlinie	Gesicherte NB	ELISA, Quantikine	250	100 (nicht angegeben)	99 (nicht angegeben)

Erstautor (Jahr)	Fallzahl n	LNB n	Untersuchtes Patientenkollektiv	Diagnosekriterien	Cut-off bezogen auf	CXCL13			
						Methode	Cut-off pg/ml	Sensitivität % (95% KI)	Spezifität % (95% KI)
Picha (2016)	244	110	NB und andere ZNS Infektionen	Liquorpleozytose, positiver Bb- spezifischer AI	“LNB mit Pleozytose”	ELISA, Quantikine	29	90 (nicht angegeben)	72.2 (nicht angegeben)
Barstad (2017)	210	77	NB Verdachtsfälle	EFNS Leitlinie 2010	Bestätigte und wahrscheinliche NB	ELISA, Quantikine	18	97 (90-100)	97 (92-99)
Remy (2017)	185	53	NB Verdachtsfälle	EFNS Leitlinie 2010	Gesicherte NB	ELISA, Quantikine	55	96.7 (90.7-99.3)	98.1 (89.9-100)
Waiß (2017)	63	10	NB Verdachtsfälle	DGN Leitlinie 2012	Nicht angegeben	ELISA, Euroimmun	200	100 (nicht angegeben)	92.4 (nicht angegeben)
Henningsson (2018)	191	66	NB Verdachtsfälle	EFNS Leitlinie 2010	Nicht angegeben	recomBead CXCL-13, Mikrogen	160	88 (nicht angegeben)	89 (nicht angegeben)

Erstautor (Jahr)	Fallzahl n	LNB n	Untersuchtes Patientenkollektiv	Diagnosekriterien	Cut-off bezogen auf	CXCL13			
						Methode	Cut-off pg/ml	Sensitivität % (95% KI)	Spezifität % (95% KI)
Markowicz (2018)	100	25	NB, FSME, aseptische Meningitis oder Meningoenzephalitis	EFNS Leitlinie 2010	Gesicherte NB	recomBead CXCL-13, Mikrogen ELISA, Euroimmun	rB: 131 ELISA: 259	rB: 88 (68.8-97.5) ELISA: 84 (63.9-95.5)	rB: 94 (83.5-98.7) ELISA: 98 (89.4-99.9)
Wagner (2018)	459	20	Unselektierte Kohorte	Kaiser 1998	Nicht angegeben	ELISA, Euroimmun	93.8	95 (75.1-99.9)	97 (94.4- 98.1)

Tabelle 3: Literaturübersicht für Sensitivität und Spezifität der Liquor-CXCL-13 Konzentration in der Diagnose der Neuroborreliose

1.6 Diagnostische Liquorpunktion

1.6.1 Indikationen

Die Liquorpunktion ist ein wichtiges diagnostisches Instrument für viele neurologische Krankheitsbilder. Neben der Hirnbiopsie stellt sie die einzige Möglichkeit dar, entzündliche Veränderungen des zentralen Nervensystems direkt nachzuweisen. Daher ist sie bei einem weiten Spektrum von neuroinflammatorischen und neuroimmunologischen Erkrankungen mit Präsentationen einer Meningitis, Enzephalitis, Myelitis, Polyradikulitis oder Polyneuritis indiziert. Auch für die Diagnostik von Demenzerkrankungen und den Nachweis von malignen Zellen im Rahmen von Tumorerkrankungen spielt sie eine wichtige Rolle. Außerdem kann sie zum Nachweis einer computertomographisch (CT)-negativen Subarachnoidalblutung herangezogen werden [85,86].

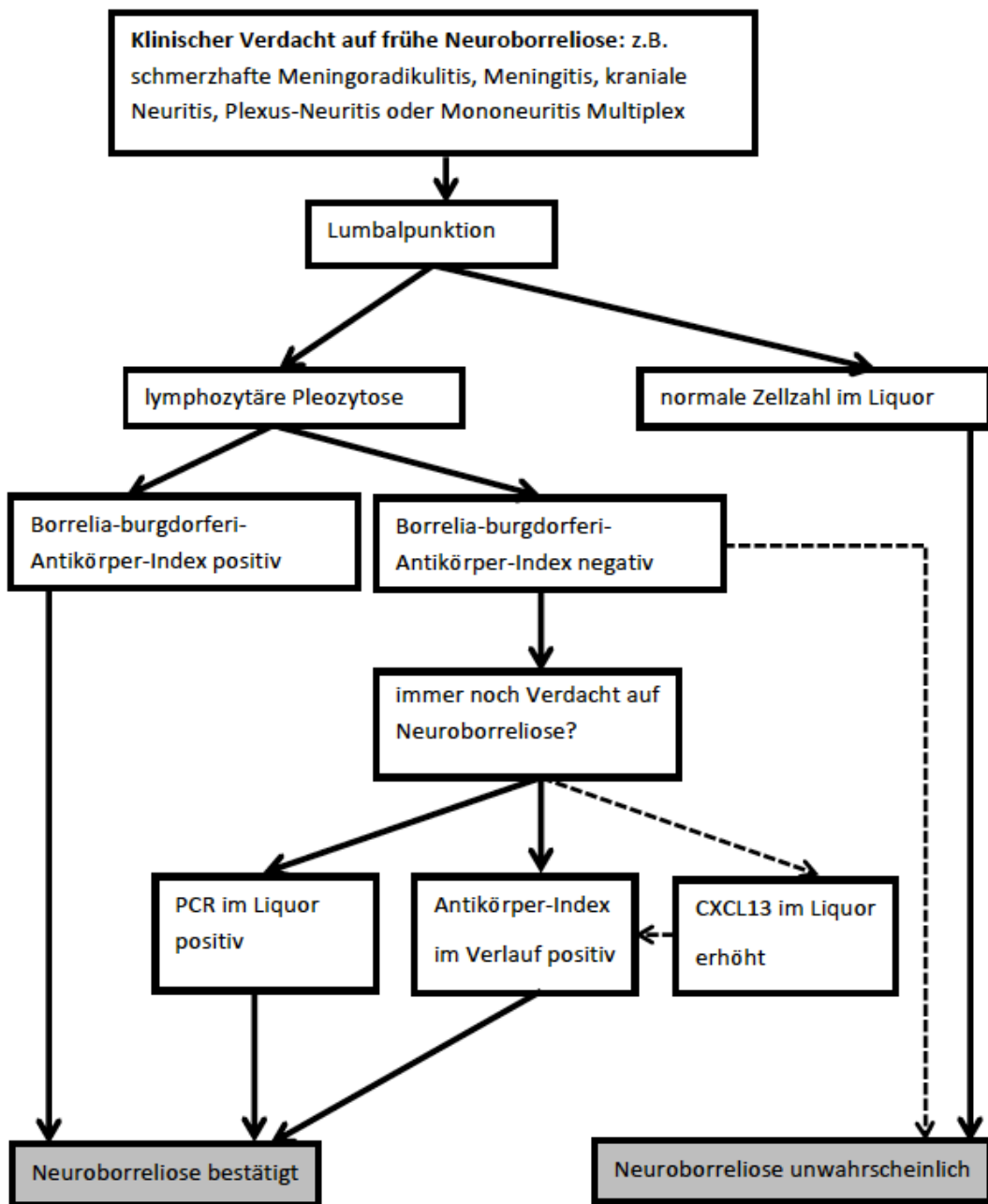


Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus für die frühe Neuroborreliose [38]

Mit freundlicher Genehmigung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.

1.6.2 Kontraindikationen

Vor einer Liquorpunktion sollte der Patient auf Hirndruckzeichen untersucht werden, da bei erhöhtem Hirndruck durch das Ablassen von Liquor die Gefahr einer zerebralen

Einklemmung besteht. Außerdem sollten das Blutbild und die Gerinnungsparameter kontrolliert werden, eine Thrombozytenzahl unter 50.000/ μl stellt eine relative, ein Wert unter 10.000/ μl eine absolute Kontraindikation dar. Bei einem INR-Wert über 1,7 sollte eine Punktion ebenfalls unterbleiben [85-87]. Ist bei Patienten unter Marcumar-Therapie eine Lumbalpunktion nötig, sollte die Einnahme pausiert werden und ein Bridging mit Heparin erfolgen [86]. Die Einnahme von "NOAKs" (nicht Vitamin-K abhängigen Antikoaganzien) sollte 2-3 Tage vor der Punktion pausiert werden [88]. Eine lokale Infektion im Bereich der geplanten Punktionsstelle stellt aufgrund der Gefahr einer Keimverschleppung ebenfalls eine Kontraindikation dar.

1.6.3 Durchführung

Für die Durchführung der Punktion werden folgende Materialien benötigt:

- Sterile Handschuhe, Tupfer und ein steriles Abdecktuch
- Geeignete Punktionsnadel
- Liquorröhrchen
- Mundnasenschutz
- Optional Lokalanästhetikum

Eine Punktion sollte im Bereich zwischen den Dornfortsätzen des dritten und des fünften Lendenwirbels durchgeführt werden, da der Conus medullaris auf dieser Höhe nicht mehr zu erwarten ist. Die Einstichstelle sollte etwa 1cm unterhalb des getasteten Dornfortsatzes gewählt werden. Die Punktion kann am nach vorne gebeugten Patienten im Sitzen oder im Liegen mit angezogenen Beinen erfolgen. Auf Patientenwunsch kann eine lokale Betäubung verabreicht werden, dies ist jedoch nicht unbedingt erforderlich. Nach gründlicher Desinfektion der Haut erfolgt das sterile Abdecken. Beim Einführen der Nadel macht sich das Ligamentum flavum als derber Widerstand bemerkbar. Sobald dieser überwunden wurde, ist die Dura durchstochen

und die Nadelspitze sollte im Liquorraum liegen. Nach erfolgreicher Punktion werden ca. 10-15ml Liquor als 3-Gläser Probe entnommen, dies ermöglicht eine Differenzierung zwischen artifiziellen und pathologischen Blutbeimengungen. Sobald genug Material gewonnen wurde, wird die Nadel vorsichtig zurückgezogen und die Punktionsstelle mit einem Pflaster abgedeckt [50,89].

Als häufigste Nebenwirkung kommt es in bis zu 40% der Fälle zum postpunktionellen Syndrom. Dabei handelt es sich um besonders in aufrechter Haltung ausgeprägte Kopfschmerzen, die für gewöhnlich weniger als eine Woche anhalten. Als Ursache wird das Nachsickern von Liquor durch die Punktionsstelle vermutet [90,91]. Eine aktuellere Studie liefert deutlich niedrigere Zahlen, es kam lediglich bei 7,5% der Patienten zu Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Rückenschmerzen und vorübergehender Verwirrtheit [92].

1.6.4 Traumatische vs atraumatische Nadel

Die Wahl der Punktionsnadel ist ein viel diskutiertes Thema. Dabei spielen vor allem die Art der Nadel und der Durchmesser eine entscheidende Rolle.

Prinzipiell kann zwischen konventionellen, scharfen Nadeln und atraumatischen Nadeln mit stumpfer Spitze unterschieden werden [93,94].

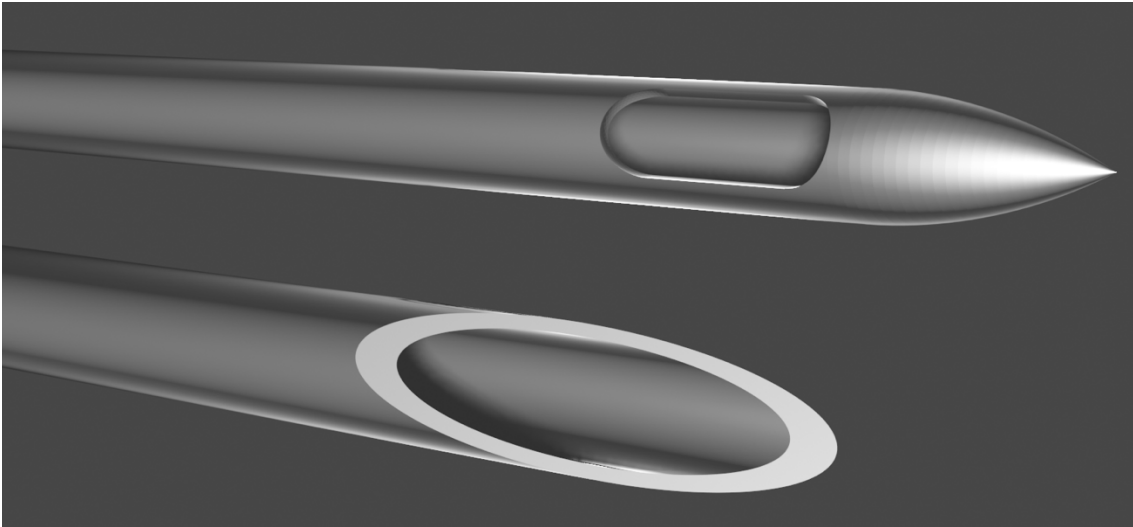


Abbildung 2: Schematische Darstellung von atraumatischer (oben) und scharfer Nadel (unten)

Der Vorteil der atraumatischen Nadel liegt darin, dass durch die stumpfe Spitze ein kleineres Loch entsteht, da die elastischen Fasern der Dura nur zur Seite gedrängt werden, und sich nach dem Herausziehen der Nadel wieder aneinander legen [95]. Die stumpfe Nadel macht die Verwendung eines Introducers erforderlich, was die Anpassung der Einstichrichtung im Vergleich zur konventionellen Nadel deutlich einschränkt [94]. Die Reduktion der Inzidenz von postpunktionellen Kopfschmerzen durch die Verwendung atraumatischer Nadeln wurde in der Vergangenheit kontrovers diskutiert [87,90,95,96]. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2018 lieferte jedoch eindeutige Ergebnisse: Die Auswertung von 110 Studien ergab eine Reduktion postpunktioneller Kopfschmerzen um 60%, auch andere Nebenwirkungen wie Nervenwurzelirritationen traten signifikant seltener auf. Auch hinsichtlich der Handhabung scheint die atraumatische Nadel nicht nachteilig zu sein: Weder bei der Erfolgsrate des ersten Punktionsversuchs noch bei der Anzahl der benötigten Anläufe war ein signifikanter Unterschied festzustellen. Daraus ergibt sich die Empfehlung für die bevorzugte Verwendung von atraumatischen Nadeln [97].

Unter erschwerten Punktionsbedingungen, beispielsweise bei adipösen Patienten oder solchen mit ausgeprägten degenerativen Wirbelsäulenveränderungen, kommt es dennoch vor, dass eine Punktion mit der atraumatischen Nadel nicht gelingt. In

solchen Fällen muss auf eine Nadel mit scharf geschliffener Spitze zurückgegriffen werden [98].

Unabhängig von der verwendeten Nadel sollte vor der Entfernung die Führungsnadel wieder teilweise eingebracht werden, da dies das Risiko für postpunktionelle Kopfschmerzen senkt [99].

Den zweiten wichtigen Risikofaktor stellt der Nadeldurchmesser dar. Je kleiner dieser ausfällt, desto geringer ist das Risiko für postpunktionelle Kopfschmerzen. Eine dünne Nadel bedingt jedoch auch eine geringere Durchflussmenge, was die Punktionszeit verlängert. Es sollte eine Flussrate von mindestens 2mL/min angestrebt werden, eine zu dünne Nadel kann besonders bei sehr zell- oder eiweißreichem Liquor aufgrund der Verstopfungsgefahr problematisch sein.

Den besten Kompromiss scheinen mittelgroße Nadeln mit einem Durchmesser von 20 Gauge darzustellen, da sie eine ausreichende Fließgeschwindigkeit bei moderatem Kopfschmerzrisiko gewährleisten [87,93,100].

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenrekrutierung

Bei dem durchgeführten Projekt handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Studie, in der die Daten von 1442 Patienten ausgewertet wurden. Die Daten wurden über einen Zeitraum von drei Jahren zwischen 1. Februar 2015 und 31. Januar 2018 an der Abteilung für Neurologie des Klinikum Wels-Grieskirchen in Oberösterreich erhoben.

Erfasst wurden alle Patienten, bei denen in diesem Zeitraum im Zuge einer Lumbalpunktion die CXCL-13 Konzentration im Liquor bestimmt wurde. Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn eine dokumentierte Verdachtsdiagnose vor Durchführung der Punktion sowie eine gemäß ICD-10 (International Classification of Diseases, 10th version [101]) codierte Hauptdiagnose nach Abschluss der stationären Behandlung vorlag. Für die Auswertung wurden nur Erstpunktionen herangezogen, Neuroborreliose-Fälle mit antibiotischer Vorbehandlung wurden nicht berücksichtigt. Ein Fall musste aufgrund massiver blutiger Verunreinigung der Probe infolge einer traumatischen Punktion ausgeschlossen werden. In drei Fällen mit Neuroborreliose fand sich in der Anamnese der Hinweis auf eine bereits erfolgte antibiotische Behandlung, bei 28 weiteren Einträgen handelte es sich um Folgepunktionen, meist zur Verlaufskontrolle bei Patienten mit bakterieller oder viraler Meningitis, sodass von den ursprünglichen 1442 Punktionen noch 1410 in die Analyse eingeschlossen werden konnten.

2.2 Ethische Grundlagen

Die Studie wurde von der Ethikkommission des Landes Oberösterreich genehmigt (Votum 1025/2018) und im Sinne der Good Clinical Practice sowie im Einklang mit der

Deklaration von Helsinki in ihrer aktuell gültigen Fassung durchgeführt [102].

2.3 Diagnostik der Neuroborreliose

Wie bereits ausgeführt, kann es besonders in der Frühphase der Erkrankung schwierig sein, die Diagnose Neuroborreliose anhand der verfügbaren apparativen Untersuchungen zu sichern. Die zur Verfügung stehenden Diagnoserichtlinien und ihre Unterschiede wurden in Kapitel 1.2.2 bereits ausführlich erläutert.

In der vorliegenden Studie wurden die Patienten gemäß der S3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie klassifiziert [38].

2.4 Liquorpunktion

Alle im Rahmen der Studie ausgewerteten Liquorpunktionen wurden durch erfahrene Ärzte der Abteilung für Neurologie des Klinikum Wels-Grieskirchen oder unter deren Aufsicht durchgeführt. Jedem Eingriff ging eine Prüfung auf eine korrekte Indikationsstellung sowie der Ausschluss von Kontraindikationen voraus [86].

Nach einer ausführlichen Aufklärung über mögliche Risiken und Nebenwirkungen wurde eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten eingeholt.

Die Punktion wurde am nach vorne gebeugt sitzenden Patienten durchgeführt. Sofern kein diesbezüglicher Patientenwunsch bestand, wurde auf Lokalanästhesie verzichtet.

Da atraumatische Nadeln, wie in Kapitel 1.5.4 bereits erörtert, im Vergleich zu konventionellen traumatischen Nadeln eine deutlich niedrigere Nebenwirkungsrate aufweisen, wurden diese vorrangig verwendet [97]. In Fällen mit erschwerten Punktionsbedingungen, beispielsweise bei adipösen Patienten und Patienten mit hochgradigen degenerativen Wirbelsäulenveränderungen, musste jedoch auf traumatische Nadeln zurückgegriffen werden [98].

Neben der Entnahme von ca. 10-15ml Liquor nach der Drei-Gläser-Methode wurde für die Antikörperdiagnostik auch eine Serumprobe gewonnen.

2.5 Laboranalyse

Alle laborchemischen Analysen wurden durch das Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik des Klinikum Wels-Grieskirchen durchgeführt.

In allen Liquorproben wurden Gesamteiweiß, Zellzahl und Laktat bestimmt. Die CXCL-13 Konzentration wurde mithilfe eines enzyme-linked-immunosorbent-assay (CXCL-13 ELISA, Euroimmun, Lübeck) bestimmt.

Die Bestimmung des Bb-spezifischen IgG Liquor/Serum Antikörper-Index wurde nur bei Patienten mit hinreichendem Verdacht auf eine Neuroborreliose durchgeführt, das Ergebnis wurde bei einem Wert von $>1,5$ als positiv gewertet [51,55,103,104].

Eine PCR Untersuchung auf Bb Antigen wurde nur bei zehn der 38 Neuroborreliose Patienten durchgeführt, da dies aufgrund der sehr niedrigen Sensitivität keine Standarduntersuchung darstellt [51,105].

Zellzahl, Glukose- und Laktatkonzentration wurden mithilfe des Sysmex XN-9000 Analysesystems (Sysmex, Norderstedt, Deutschland) bestimmt, für die Glukosebestimmung kam dabei der Cobas GLUC3 Kit (Hoffmann-La Roche, Basel, Schweiz), für die Laktatbestimmung der Cobas LACT2 Kit (Hoffmann-La Roche, Basel, Schweiz) zum Einsatz.

2.6 Ziele der Studie

Die Ergebnisse vorangegangener Studien legen nahe, dass CXCL-13 ein wertvoller Marker in der Diagnostik der NB sein könnte. Insbesondere in der Frühphase der Infektion, in der noch keine serologische Reaktion nachweisbar ist, scheint es einen entscheidenden Vorteil zu bringen [40]. Darüber hinaus wurde bereits gezeigt, dass die

CXCL-13 Konzentration unter antibiotischer Therapie rasch rückläufig ist, was eine mögliche Verwendung als Verlaufspareter bedeuten könnte [41].

Folgende zentrale Fragestellungen sollten mit der Studie beantwortet werden:

1. Bestimmung der Sensitivität und Spezifität der intrathekalen CXCL-13 Konzentration für die Diagnose der Neuroborreliose im Vergleich zu anderen neurologischen Erkrankungen
2. Ermittlung eines cut-off Wertes, der im klinischen Alltag in Zusammenschau mit Symptomatik und anderen Laborbefunden die Diagnosestellung einer Neuroborreliose ermöglicht
3. Vergleich der Ergebnisse mit Vorauforen und Erstellen einer umfassenden Literaturübersicht

2.7 Einteilung der Diagnosegruppen

Der Datensatz bietet aufgrund seiner Größe ein breites Spektrum an Erkrankungen aus dem gesamten Feld der Neurologie. Um die Auswertung sinnvoll gestalten zu können, wurden verwandte Krankheitsbilder zusammengefasst, sodass am Ende zwölf Diagnosegruppen entstanden. Eine Übersicht über die Gruppen und die Häufigkeitsverteilung zeigt Tabelle 5.

	Diagnosegruppe	Anzahl	Anteil in %
1	Neuroborreliose gesichert	29	2,1
2	Neuroborreliose wahrscheinlich/möglich	9	0,6
3	Entzündliche ZNS-Erkrankungen bakteriell/fungal	6	0,4
4	Entzündliche ZNS-Erkrankungen viral/unbekannter Ursache	49	3,5
5	Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen	66	4,7
6	Virale Radikulitiden und Neuritiden	12	0,9
7	Solide Tumore	24	1,7
8	Hämatologische Neoplasien	5	0,4
9	Infektionen	55	3,9
10	Hirnnervenläsionen	107	7,6
11	Psychiatrische Erkrankungen	214	15,2
12	Andere	834	59,1
	Gesamt	1410	100

Diagnosegruppenübersicht mit Häufigkeitsverteilung

Die Neuroborreliose Patienten wurden nochmals nach gesicherten und wahrscheinlichen/möglichen Fällen unterteilt. Ein Großteil der wahrscheinlichen Fälle entwickelte im Verlauf noch einen positiven *Borrelia burgdorferi* IgG-AI, diese stellten zum Untersuchungszeitpunkt somit Infektionen in der Frühphase noch vor der Ausbildung einer Antikörperreaktion dar. Diese Fälle waren im Hinblick auf die Bedeutung von CXCL-13 in dieser Phase der Infektion von besonderem Interesse.

Die wichtigsten Krankheitsbilder in den restlichen Gruppen waren:

- Gruppe 3: Bakterielle Meningitis (Pneumokokken, E. coli), Neuroloues
- Gruppe 4: FSME, Zoster Enzephalitis, virale Meningitiden sowie alle Fälle von Meningitis und Enzephalitis, in denen kein Erreger nachgewiesen werden konnte
- Gruppe 5: Multiple Sklerose, Klinisch isoliertes Syndrom und Autoimmunenzephalitiden
- Gruppe 6: Zosterradikulitis. Radikulitiden ohne Erregernachweis
- Gruppe 7: Primär hirneigene Tumoren, Zerebrale Metastasen bei Lymphomen, Knochentumoren, Bronchial-, Colon- und Urothelkarzinomen
- Gruppe 8: Lymphom, Morbus Waldenström, Multiples Myelom
- Gruppe 9: Influenza, Pneumonie, Entzündungen des Kopf-Hals-Bereichs
- Gruppe 10: Idiopathische Fazialisparese, Okulomotoriusparese, Abduzensparese, Trochlearisparese, Trigeminusneuralgie
- Gruppe 11: Depression, somatoforme Störungen, Demenz, Delir
- Gruppe 12: Primärer Kopfschmerz und Gesichtsschmerz, Spinalkanalstenosen und andere Schmerzsyndrome, Neuromuskuläre Erkrankungen, Epilepsie, Vaskuläre Neurologie, Bewegungsstörungen

2.8 Statistische Auswertung

Alle Daten wurden zunächst in einer Excel Datei erfasst und anhand von codierter Abschlussdiagnose, Liquorbefund und stationärem Arztbrief durch zwei unabhängige Untersucher (H.L. und R.T.) auf Plausibilität überprüft. Anschließend wurden die Informationen in einen SPSS-Datensatz überführt. Sämtliche Berechnungen wurden mithilfe von SPSS Statistics (Version 25.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

Kategoriale Variablen werden in Häufigkeiten oder Prozentwerten angegeben.

Kontinuierliche Variablen mit Normalverteilung werden mit Mittelwert und Standardabweichung aufgeführt, schief verteilte Daten werden durch Median und Interquartilsabstand (IQR) angezeigt. Zur Überprüfung auf Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test verwendet.

Für den Vergleich der medianen CXCL-13 Konzentration zwischen mehreren Gruppen kam der Kruskal-Wallis Test zum Einsatz, für die Gegenüberstellung einzelner Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test genutzt.

Die Ermittlung von Werten für Sensitivität und Spezifität erfolgte durch Berechnung einer Receiver-Operating-Characteristics (ROC) Kurve.

Im Rahmen der Studie wurden p-Werte $<0,05$ als statistisch signifikant gewertet, Ergebnisse mit höherer Signifikanz sind entsprechend gekennzeichnet.

3 Ergebnisse

3.1 Epidemiologische Eckdaten

Das untersuchte Patientenkollektiv von n=1410 Patienten umfasste 686 männliche und 724 weibliche Patienten. Das Patientenalter reichte von 2 bis 91 Jahre und betrug im Mittel 53,1 Jahre. Die weiblichen Patienten waren im Mittel 52,2 Jahre alt, die männlichen 54,2 Jahre. Der Altersmedian lag bei 54 Jahren.

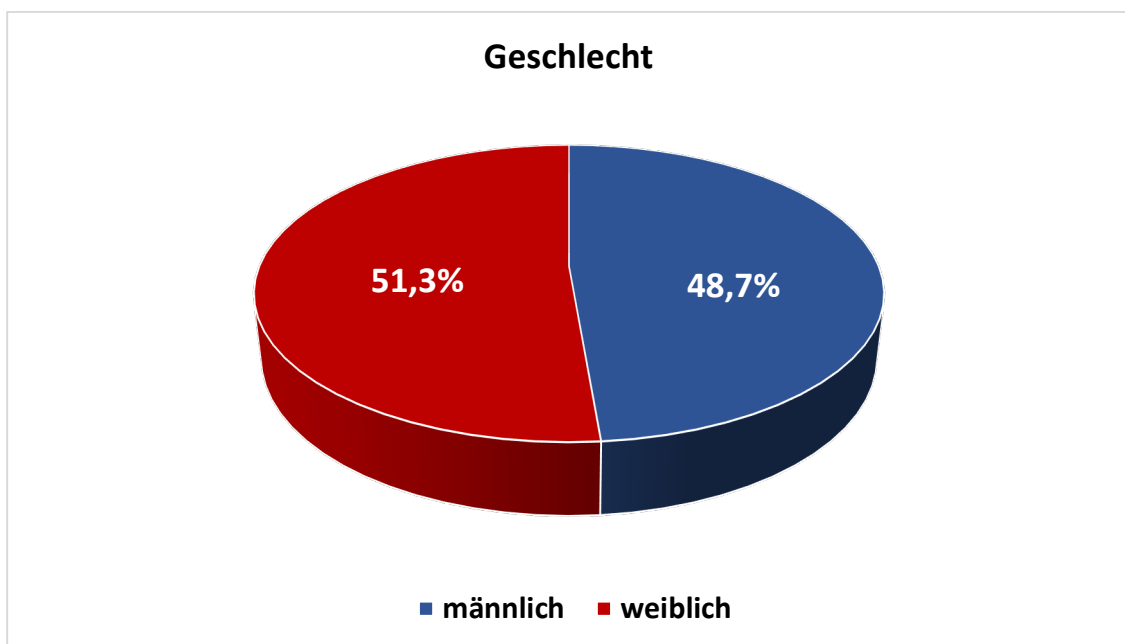


Abbildung 3: Prozentuelle Verteilung des Geschlechts, männlich n=686, weiblich n=724

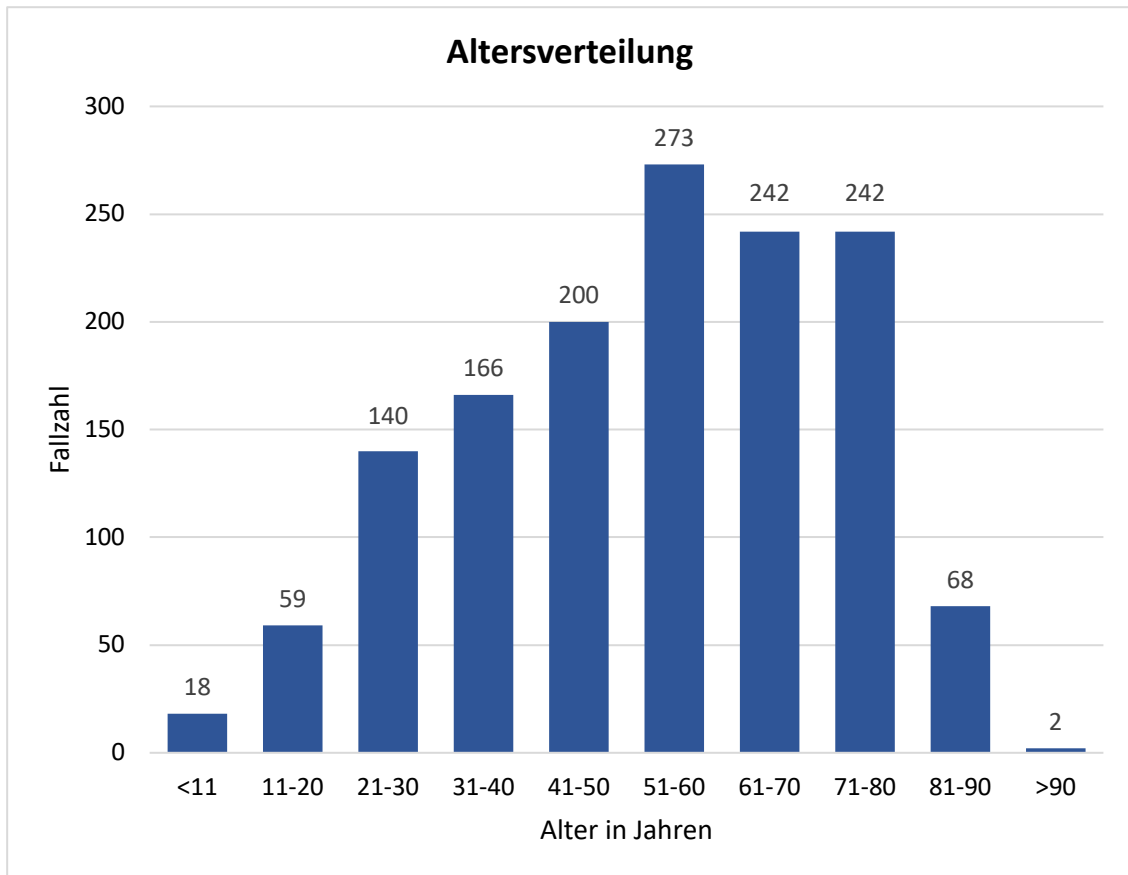


Abbildung 4: Altersverteilung des Studienkollektivs

3.2 Symptome der Neuroborreliose Patienten

Bei 29 Patienten konnte eine gesicherte Neuroborreliose diagnostiziert werden, 9 Patienten erfüllten die Kriterien für eine wahrscheinliche (n=5) oder zumindest eine mögliche (n=4) Neuroborreliose.

Die häufigsten klinischen Leitsymptome waren eine ein- oder beidseitige Fazialisparese (n=16), Bannwarth Syndrom (n=13) oder eine lymphozytäre Meningitis (n=3). Das Diagramm in Abbildung 4 zeigt eine Aufstellung der Symptome mit Unterteilung in gesicherte bzw. wahrscheinliche/mögliche Neuroborreliose.

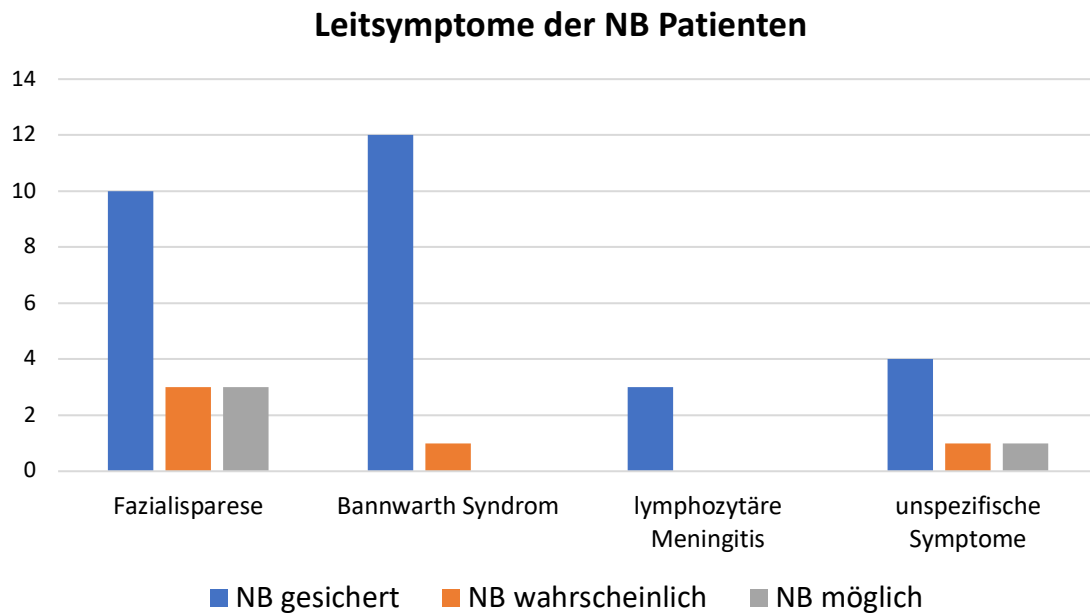


Abbildung 5: Leitsymptome der Neuroborreliose Patienten nach Diagnosesicherheit

3.3 Vergleich der medianen CXCL-13 Werte der Diagnosegruppen

Die mediane CXCL-13 Konzentration der gesamten Studienpopulation lag bei 9 (9;9) pg/ml. Dazu gilt es zu sagen, dass 1140 der 1410 Patienten (80,9%) einen CXCL-13 Wert unterhalb der Nachweisgrenze des verwendeten Testkits von 10pg/ml aufwiesen, für diese wurde für die statistische Auswertung ein Wert von 9pg/ml angenommen. Ein Überblick über die medianen CXCL-13 Konzentrationen in den 12 Diagnosegruppen ist in Tabelle 6 zusammengefasst.

	Diagnosegruppe	CXCL-13 pg/ml	IQR
1	Neuroborreliose gesichert	554	433-650
2	Neuroborreliose wahrscheinlich/möglich	649	140-710
3	Entzündliche ZNS-Erkrankungen bakteriell/fungal	416	19-664
4	Entzündliche ZNS-Erkrankungen viral/unbekannter Ursache	37	9-77
5	Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen	21	9-83
6	Virale Radikulitiden und Neuritiden	41	9-106
7	Solide Tumore	9	9-233
8	Hämatologische Neoplasien	9	9-27
9	Infektionen	9	9-9
10	Hirnnervenläsionen	9	9-9
11	Psychiatrische Erkrankungen	9	9-9
12	Andere	9	9-9

Tabelle 4: Mediane CXCL-13 Konzentration nach Diagnosegruppen mit Interquartilsabständen (IQR)

Die Diagnosegruppe "Andere" stellt mit 834 Patienten die größte Gruppe dar, dort lag der Median ebenfalls bei 9pg/ml. Sie enthält die Diagnosen Kopf- und Gesichtsschmerzerkrankungen (n=253), andere Schmerzsyndrome wie Spinalkanalstenosen (n=207), neuromuskuläre Erkrankungen (n=134), Epilepsien und Anfallserkrankungen (n=80), vaskuläre Erkrankungen (n=73), Bewegungsstörungen (n=64) und sonstige Erkrankungen (n=23).

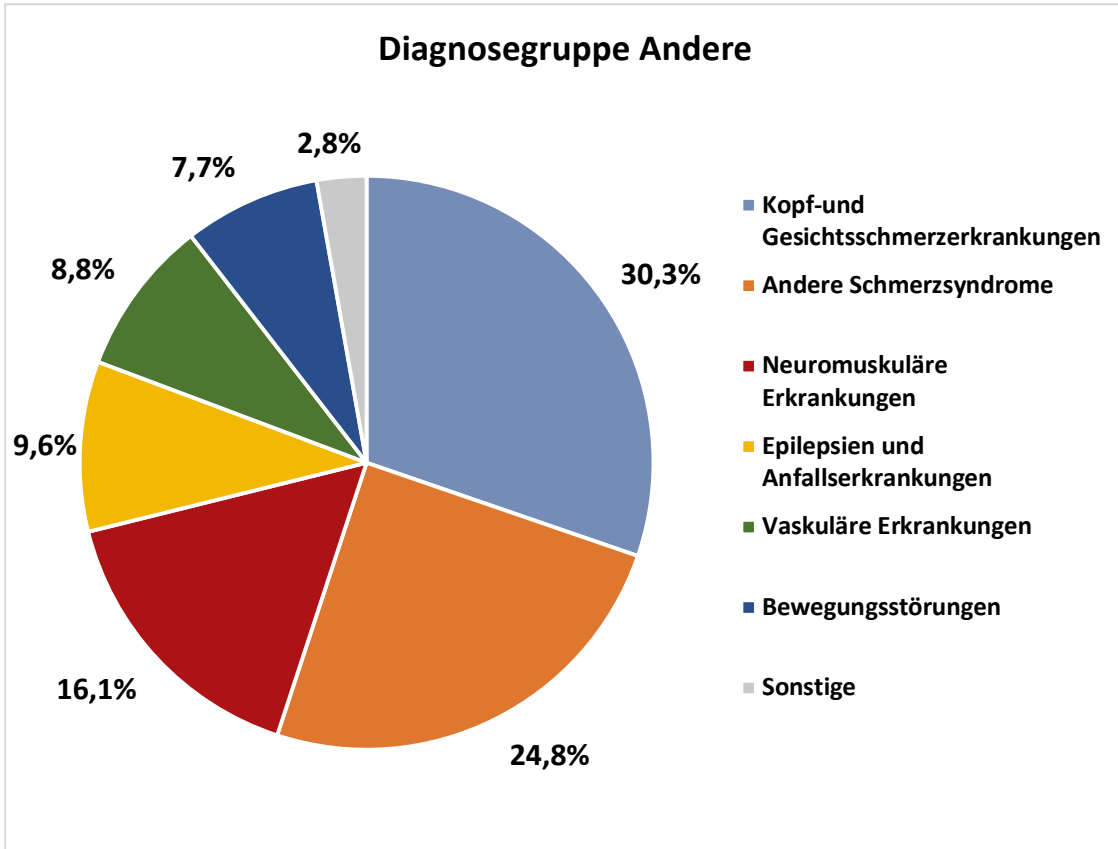


Abbildung 6: Prozentuale Aufschlüsselung der Diagnosegruppe "Andere"

Die mediane CXCL-13 Konzentration war sowohl bei den gesicherten Neuroborreliose-Fällen (554pg/ml) als auch bei den wahrscheinlichen/möglichen Fällen (649pg/ml) deutlich erhöht. Bei keinem Patienten mit einer wahrscheinlichen Neuroborreliose (n=5) war eine Berechnung des *Borrelia burgdorferi*-spezifischen IgG Antikörper-Index möglich. In einem Fall konnten keine Antikörper nachgewiesen werden, bei drei Patienten fanden sich zwar Antikörper im Serum, jedoch nicht im Liquor, in einem Fall zeigten sich lediglich Antikörper im Liquor. Vier der fünf Patienten präsentierten sich mit einer typischen klinischen Symptomatik (vergleiche Abbildung 4 aus 3.2), der Liquorbefund erbrachte bei allen eine lymphozytäre Pleozytose und einen massiv erhöhten CXCL-13 Wert. Die Patienten erhielten unter der Verdachtsdiagnose einer frühen Neuroborreliose eine intravenöse antibiotische Therapie mit Ceftriaxon, worauf sich die klinische Symptomatik in allen Fällen rasch rückläufig zeigte. Merkwürdig erhöhte CXCL-13 Konzentrationen fanden sich nicht nur bei Patienten mit Neuroborreliose. Auch Patienten mit bakterieller Meningitis (n=4), Candida-Meningitis

Ergebnisse

(n=1) und Neurolyues (n=1) zeigten deutlich erhöhte Werte. Außerdem war eine Untergruppe der soliden Tumore auffällig: Sechs der 24 Patienten (25%), darunter ein Patient mit kutanem Lymphom und fünf Patienten mit primär hirneigenen Tumoren, boten CXCL-13 Konzentrationen von über 500pg/ml. Im Vergleich zum Gesamtkollektiv fanden sich in den Gruppen "Entzündliche ZNS-Erkrankungen viral/unbekannter Ursache", "MS und andere demyelinisierende Erkrankungen" sowie "Virale Radikulitiden und Neuritiden" ebenfalls erhöhte CXCL-13 Werte.

Der Vergleich der medianen CXCL-13 Konzentrationen der gesicherten Neuroborreliose Fälle mit den wahrscheinlichen/möglichen Fällen ($p=0,82$) und der Gruppe der bakteriellen ZNS-Infektionen ($p=0,20$) ergab keinen signifikanten Unterschied. Im Gegensatz dazu wiesen die restlichen neun Gruppen signifikant niedrigere CXCL-13 Werte als die Patienten mit gesicherter Neuroborreliose auf.

Der Kruskal-Wallis-Test erbrachte einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der zentralen Tendenz der CXCL-13 Konzentration zwischen den Diagnosegruppen ($p<0,001$).

Methode	Diagnosegruppe	Z-Wert	p-Wert
Mann-Whitney U-Test	Neuroborreliose wahrscheinlich/möglich	0,224	0,82
	Entzündliche ZNS-Erkrankungen bakteriell/fungal	1,275	0,20
	Entzündliche ZNS-Erkrankungen viral/unbekannter Ursache	6,695	<0,001
	Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen	7,162	<0,001
	Virale Radikulitiden und Neuritiden	4,110	<0,001
	Solide Tumore	4,569	<0,001
	Hämatologische Neoplasien	3,440	<0,001
	Infektionen	7,774	<0,001
	Hirnnervenläsionen	10,450	<0,001
	Psychiatrische Erkrankungen	12,322	<0,001
	Andere	15,148	<0,001

Tabelle 5: Signifikanz des Unterschieds der CXCL-13 Konzentration im Vergleich zur Gruppe "NB gesichert"

3.4 Cut-off Wert für die Diagnose der NB

Eines der Hauptziele der Studie war die Ermittlung eines CXCL-13 cut-offs, der im klinischen Alltag für die Diagnose der Neuroborreliose herangezogen werden kann. Dafür wurde eine ROC-Kurve für die gesicherten Neuroborreliose-Fälle errechnet.

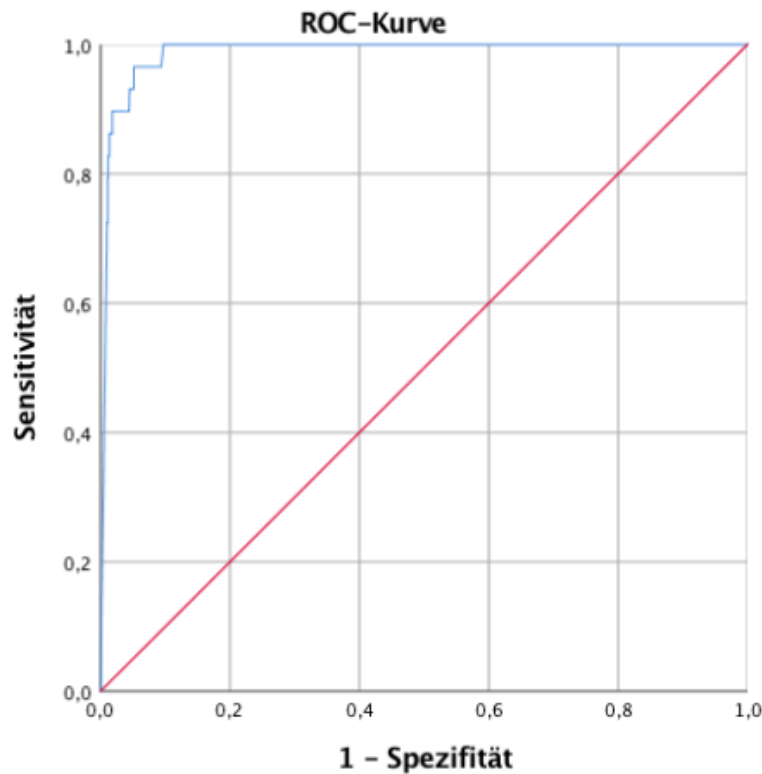


Abbildung 7: ROC-Kurve für CXCL-13 in der Diagnose der gesicherten Neuroborreliose

Der ideale cut-off lag bei 55,5pg/ml. Für diesen Wert ergibt sich eine Sensitivität von 96,6% (95% KI 80,4%-99,8%) sowie eine Spezifität von 94,9% (95%KI 93,5%-95,9%). Alternative Berechnungen, bei denen einmal die bakteriellen ZNS-Erkrankungen nicht berücksichtigt wurden und einmal die wahrscheinlichen Neuroborreliosen zu den gesicherten Fällen gerechnet wurden, ergaben keine wesentliche Änderung. Der cut-off blieb unverändert, im ersten Fall blieb die Sensitivität identisch, die Spezifität verbesserte sich ebenso wie die Area under the curve (AUC) geringfügig. Bei Hinzunahme der Fälle mit wahrscheinlicher Neuroborreliose zu den gesicherten Fällen ergibt sich ein leichter Anstieg der Sensitivität und der Spezifität, selbiges gilt für die AUC. Die exakten Ergebnisse der Berechnungen sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Ergebnisse

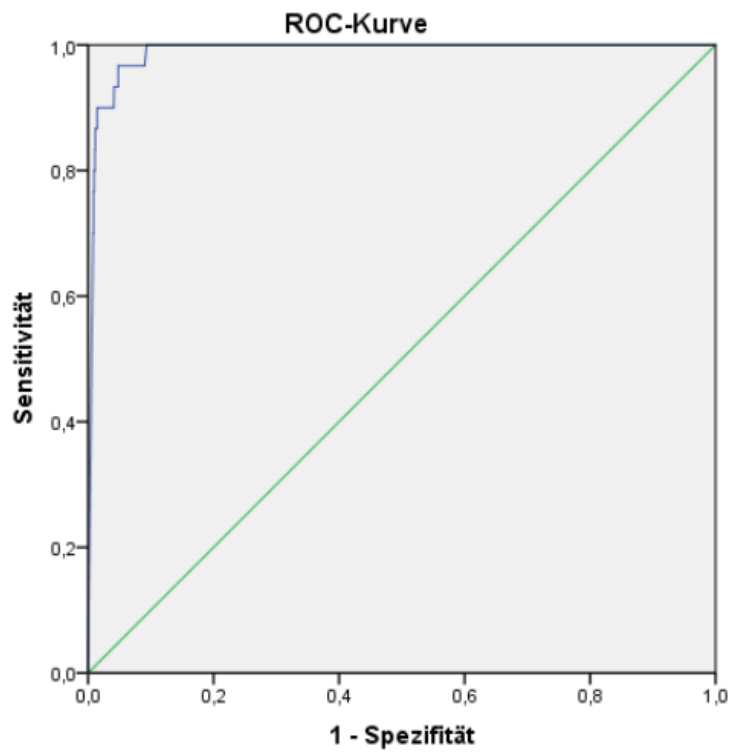


Abbildung 8: Alternative ROC-Kurve ohne Berücksichtigung der entzündlichen ZNS Erkrankungen

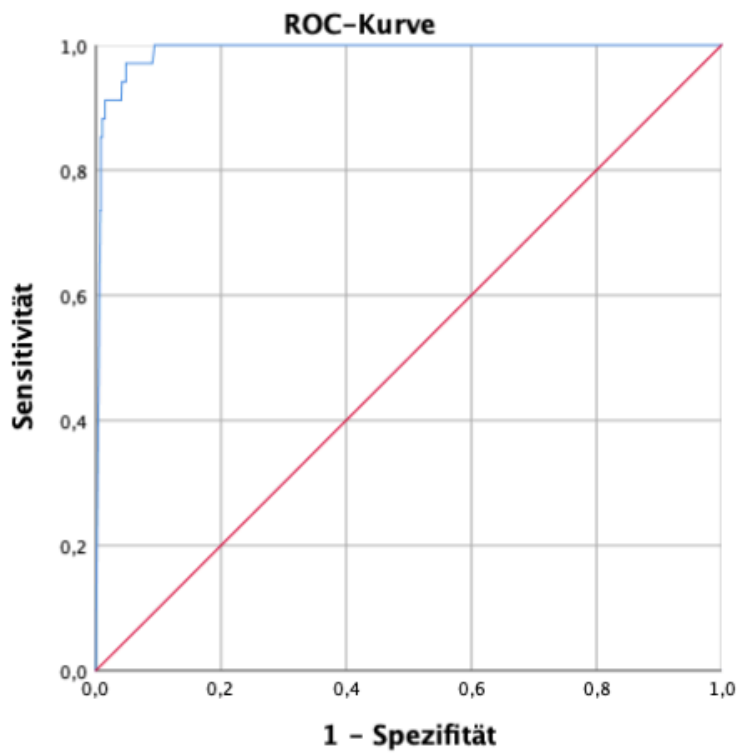


Abbildung 9: Alternative ROC-Kurve für Neuroborreliose gesichert/wahrscheinlich

Verglichene Gruppen	Idealer cut-off	Sensitivität (95% KI)	Spezifität (95% KI)	AUC
Neuroborreliose gesichert vs. restliche Patienten	55,5pg/ml	96,6 % (80,4%-99,8%)	94,9% (93,5%-95,9%)	0,987
Neuroborreliose gesichert vs. alle Fälle außer Entzündliche ZNS-Erkrankungen bakteriell/fungal		96,6 % (80,4%-99,8%)	95,2% (93,9%-96,2%)	0,989
Neuroborreliose gesichert/wahrscheinlich vs. restliche Patienten		97,1% (82,9%-99,8%)	95,2% (93,9%-96,2%)	0,990

Tabelle 6: Übersicht über die alternativen cut-off-Berechnungen für CXCL-13 in der Diagnose der Neuroborreliose

Insgesamt wiesen 99 Patienten einen CXCL-13 Wert über 55,5pg/ml auf, darunter 28 von 29 gesicherten NB Fällen und 7 von 9 wahrscheinlichen/möglichen NB Fällen. Die Verteilung der restlichen 61 Patienten auf die Diagnosegruppen ist in Tabelle 9 abzulesen.

Ergebnisse

Diagnosegruppe	Fälle über cut-off	Anteil an der Gruppe
Neuroborreliose gesichert	28	96,6%
Neuroborreliose wahrscheinlich/möglich	7	77,8%
Entzündliche ZNS-Erkrankungen bakteriell/fungal	4	66,7%
Entzündliche ZNS Erkrankungen viral/unklarer Ursache	18	36,7%
Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen	22	33,3%
Virale Radikulitiden und Neuritiden	4	33,3%
Solide Tumore	7	29,2%
Infektionen	2	3,6%
Hirnnervenläsionen	2	1,9%
Psychiatrische Erkrankungen	2	0,9%
Andere	3	0,4%
Gesamt	99	7,0%

Tabelle 7: Aufstellung aller Fälle mit CXCL-13 Werten über dem cut-off inklusive prozentualem Anteil an der jeweiligen Diagnosegruppe

3.5 Vergleich von CXCL-13 mit IgG Antikörperindex und PCR

Unter den gesicherten Neuroborreliose Patienten war der *Borrelia burgdorferi*-spezifische IgG-AI bei 28 von 29 Patienten positiv, in einem Fall wurde er nicht bestimmt, da bereits ein positives PCR Ergebnis vorlag. Ein Erregernachweis mittels

PCR war nur bei zwei von neun getesteten Patienten erfolgreich, was einer Sensitivität von 22,2% entspricht.

In zwei Fällen mit möglicher Neuroborreliose war der AI negativ, für die restlichen sieben Patienten der Gruppe wahrscheinliche/mögliche Neuroborreliose konnte der AI, wie bereits ausgeführt, nicht bestimmt werden, da jeweils nur Antikörper im Serum oder im Liquor nachgewiesen werden konnten.

Gruppe	IgG AI		PCR		CXCL-13	
	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität
Neuroborreliose gesichert	100%	100%	22,2%	100%	96,6	94,9%
Neuroborreliose wahrscheinlich/möglich	0%	100%	0%	100%	77,8%	93,4%
Neuroborreliose gesamt	93,3%	100%	11,8%	100%	92,1%	95,3%

Tabelle 8: Vergleich der diagnostischen Wertigkeit von IgG-AI, PCR und CXCL-13 im Rahmen der Studie, die Werte für CXCL-13 beziehen sich auf den cut-off von 55,5pg/ml

3.6 Vergleich der allgemeinen Liquorparameter

Neben CXCL-13 wurden in jeder Probe Zellzahl, Gesamteiweiß und Laktat bestimmt. Die Gesamteiweißkonzentration war bei den Neuroborreliose-Patienten und bei Patienten mit entzündlichen Erkrankungen des ZNS erhöht. Auch bei Patienten mit viralen Entzündungen des peripheren Nervensystems zeigten sich leicht erhöhte Werte. In der Gruppe der Patienten mit soliden Tumoren fanden sich durchwegs mäßig erhöhte Werte, drei Patienten mit zerebralen Metastasen eines Bronchialkarzinoms sowie drei Patienten mit primär hirneigenen Tumoren wiesen deutlich erhöhte Werte auf.

Der Laktatwert war bei einem Großteil der Neuroborreliose-Patienten im Referenzbereich, neun Patienten mit gesicherter Neuroborreliose präsentierten sich

jedoch mit Laktatkonzentrationen über 2,7 mmol/l. In allen fünf Fällen von bakterieller Meningitis wurden deutlich erhöhte Laktatwerte gefunden, ebenso bei zehn Patienten mit viraler Meningitis. Von den sechs Patienten mit soliden Tumoren, bei denen ein erhöhtes Gesamteiweiß vorlag, zeigten fünf auch erhöhtes Laktat.

Erhöhte Leukozytenzahlen waren bei 37 der 39 Neuroborreliose-Patienten nachweisbar, genauso wie bei allen bakteriellen ZNS-Infektionen. Die Patienten mit viralen ZNS Infektionen präsentierten sich in 43 von 49 Fällen ebenfalls mit erhöhten Werten. Knapp 44% der MS-Patienten (n=29) wiesen diskret erhöhte Zellzahlen auf. Auch von den Patienten mit Entzündungen des peripheren Nervensystems zeigten neun einen Wert über dem Referenzbereich. Bei den fünf bereits erwähnten Patienten aus der Gruppe der soliden Tumore mit erhöhten Laktat- und Gesamteiweißwerten konnten durchwegs massive Leukozytenzahlen festgestellt werden.

Der Monozytenanteil lag bei den Neuroborreliose-Gruppen im Mittel bei 97% (gesichert) beziehungsweise 93,3% (wahrscheinlich/möglich). Die bakteriellen ZNS-Infektionen wiesen im Gegensatz dazu einen deutlich geringeren Mittelwert von 55,7% auf.

Ergebnisse

Diagnosegruppe	n	Gesamteiweiß mg/dl	Laktat mmol/l	Zellen /µl
Referenzbereich [86]		<50	0,9-2,7	<5
Neuroborreliose gesichert	29	98 (55-222)	2,15 (1,76-2,96)	162 (39-257)
Neuroborreliose wahrscheinlich/möglich	9	66 (40-88)	1,98 (1,75-2,27)	87 (22-144)
Entzündliche ZNS-Erkrankungen bakteriell/fungal	6	214 (89-255)	4,29 (2,89-7,41)	712 (32-2780)
Entzündliche ZNS-Erkrankungen viral/unklarer Ursache	49	71 (43-101)	2,03 (1,59-2,59)	59 (15-320)
Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen	66	34 (29-46)	1,63 (1,46-1,80)	5 (2-11)
Virale Radikulitiden und Neuritiden	12	54 (33-76)	1,81 (1,64-2,33)	29 (6-67)
Solide Tumore	24	50 (37-90)	1,89 (1,69-2,52)	2 (1-5)
Hämatologische Neoplasien	5	29 (25-62)	1,74 (1,63-1,92)	1 (1-3)
Infektionen	55	34 (25-45)	1,68 (1,50-1,94)	2 (1-5)
Hirnnervenläsionen	107	33 (26-47)	1,62 (1,48-1,86)	2 (1-3)
Psychiatrische Erkrankungen	214	39 (29-52)	1,67 (1,53-1,90)	2 (1-3)
Andere	834	36 (29-46)	1,68 (1,53-1,88)	2 (1-3)

Tabelle 9: Liquorbefunde nach Diagnosegruppen, n= Patientenzahl, es handelt sich bei allen Werten um Mediane (Interquartilsabstand), Werte außerhalb des Referenzbereichs sind farblich gekennzeichnet.

4 Diskussion

4.1 Einordnung der Studienergebnisse

4.1.1 CXCL-13 in der Diagnose der Neuroborreliose

Die retrospektive Datenanalyse im Rahmen der Studie konnte zeigen, dass das B-Zell Chemokin CXCL-13 ein hochempfindlicher Marker für die Diagnose der Neuroborreliose ist und so die Ergebnisse der Vorautoren untermauert [41,64-66,69,70,72-77,79-83].

Ein definierter Normbereich für die CXCL-13 Konzentration im Liquor existiert bislang nicht. Es stellt einen unspezifischen Indikator für entzündliche Aktivität im intrathekalen Raum dar, bei gesunden Menschen sollte es somit eigentlich nicht nachweisbar sein [60]. Man könnte also sagen, dass jede messbare Konzentration als pathologisch zu werten ist. Ein Blick auf die Studienergebnisse liefert dazu folgende Ergebnisse: Von den insgesamt 1410 Patienten hatten 1140 eine CXCL-13 Konzentration unterhalb der Nachweisgrenze von 9 pg/ml. Bei 169 fand sich ein Wert über 20 pg/ml, Konzentrationen über 40 pg/ml konnten bei 112 Patienten nachgewiesen werden.

Diagnosegruppe	CXCL-13 >20pg/ml	Anteil in %	CXCL-13 >40pg/ml	Anteil in %
Neuroborreliose gesichert	29	100	28	96,6
Neuroborreliose wahrscheinlich/möglich	7	77,8	7	77,8
Entzündliche ZNS-Erkrankungen bakteriell/fungal	5	83,3	4	66,7
Entzündliche ZNS-Erkrankungen viral/unbekannter Ursache	31	63,3	22	44,9
Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen	34	51,5	25	37,9
Virale Radikulitiden und Neuritiden	8	66,7	6	50
Solide Tumore	8	33,4	7	58,3
Hämatologische Neoplasien	2	40	0	0
Infektionen	7	12,7	3	5,5
Hirnnervenläsionen	5	4,7	2	1,9
Psychiatrische Erkrankungen	9	4,2	2	1
Andere	24	2,9	6	0,7
Gesamt	169	12	112	7,9

Tabelle 10: Fälle mit CXCL-13 Konzentrationen über 20 beziehungsweise über 40pg/ml nach Diagnosegruppen mit Angabe des prozentuellen Anteils an der jeweiligen Gruppe

Unter den Patienten mit CXCL-13 Werten zwischen 20 und 40pg/ml fanden sich nur vereinzelt Fälle, in denen keine plausible Ursache ermittelbar war. Dazu zählten Patienten mit peripheren Infektionen, Kopfschmerzerkrankungen, Polyneuropathien und spinalen Schmerzsyndromen.

Ein Wert über 40pg/ml ohne erkennbare Ursache war bei sechs Patienten mit Spannungskopfschmerzen (n=2), Normaldruckhydrozephalus (n=1), Polyneuropathie (n=1), Wundinfektion (n=1) und dissoziativer Bewegungsstörung (n=1) zu finden.

Anhand dieser Zahlen erscheint es sinnvoll, einen Wert unter 20pg/ml als Normalbefund zu werten. Höhere Konzentrationen kommen ohne eine Erkrankung, bei der eine inflammatorische Reaktion des zentralen Nervensystems plausibel erscheint, äußerst selten vor. Zudem erfolgte die Prüfung der Plausibilität lediglich anhand der codierten Hauptdiagnose. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass in einzelnen Fällen eine erklärende Nebendiagnose oder eine noch unbekannte Erkrankung bestand. In diesem Punkt stößt das retrospektive Studiendesign naturgemäß an seine Grenzen.

Wie bereits erwähnt, stellt ein erhöhter CXCL-13 Wert primär nur einen unspezifischen Marker dar. Bei den meisten Erkrankungen zeigen sich jedoch vergleichsweise mäßige CXCL-13 Anstiege, Werte über 150pg/ml sind die Ausnahme. Lediglich bei bakteriellen Meningitiden und bei Patienten mit Hirntumoren oder zerebralen Metastasen fanden sich regelhaft vergleichbar hohe CXCL-13 Konzentrationen wie bei einer Neuroborreliose. Je weiter die Infektion fortgeschritten ist, umso deutlicher wird der Unterschied: Bei einer gesicherten Neuroborreliose mit intrathekalen Antikörperproduktion, ist die mittlere CXCL-13 Konzentration etwa um den Faktor 500 höher als bei jeder anderen Erkrankung [106].

In Anbetracht der klinischen Symptomatik stellt weder eine bakterielle Meningitis mit Symptomen wie Fieber, Nackensteifigkeit und Bewusstseinsveränderung [107] noch ein Hirntumor mit fokalen neurologischen Defiziten, Hirndruckzeichen oder Persönlichkeitsveränderungen [108] eine relevante Differentialdiagnose dar. Unter Einbezug der Klinik bleibt also keine relevante Differentialdiagnose übrig, die eine vergleichbar hohe CXCL-13 Ausschüttung verursacht. Dementsprechend ist die diagnostische Wertigkeit in der Praxis potenziell noch etwas höher einzuschätzen, als es die statistische Berechnung ergibt. Bei Interpretation der Zahlen darf außerdem nicht vergessen werden, dass sich die Berechnungen nur auf die leitliniengemäß gesicherten Fälle beziehen.

Wie bereits unter 3.3 ausgeführt, lag bei den 5 Patienten mit wahrscheinlicher Neuroborreliose eine typische klinische Symptomatik in Kombination mit einer lymphozytären Pleozytose und massiv erhöhten CXCL-13 Werten vor. Aufgrund der Tatsache, dass sich unter antibiotischer Therapie mit Ceftriaxon eine rasche Besserung der Symptomatik einstellte, erscheint es höchst wahrscheinlich, dass es sich um Infektionen in einem sehr frühen Stadium handelte, bei denen noch keine Antikörper gegen Borrelien nachweisbar waren. Definitionsgemäß gilt die Diagnose bei diesen Patienten dennoch als nicht gesichert, wodurch sie für die Berechnung nicht berücksichtigt werden konnten, auch wenn dies angesichts der Befundkonstellation gerechtfertigt erscheint.

CXCL-13 ist bereits in der Frühphase der Infektion, lange bevor eine Antikörperreaktion nachweisbar ist, deutlich erhöht und kann eine gute Rechtfertigungsgrundlage für die antibiotische Therapie darstellen.

Die Nachweisobergrenze der derzeit verfügbaren ELISA-Testkits zur CXCL-13 Bestimmung (Euroimmun, R&D Systems) liegt bei etwa 500pg/ml. Häufig übersteigt die CXCL-13 Konzentration diesen Grenzwert, weshalb die Proben in zahlreichen Vorarbeiten verdünnt wurden, um die tatsächliche Konzentration zu ermitteln. Dabei wurden regelhaft Werte im vierstelligen Bereich ermittelt, vereinzelt wird sogar von Werten über 100.000 pg/ml berichtet [64-66,69,73-77,79,81,83].

Diese Vorgehensweise hat eher akademischen Charakter, die exakten Zahlen spielen für die Berechnung des cut-offs keine Rolle. Ihr Stellenwert im klinischen Kontext ist ebenso fraglich, da sich daraus kaum eine Konsequenz für die Befundinterpretation und die weitere Betreuung des Patienten ergibt.

Zusammenfassend lässt sich sagen: Besteht der klinische Verdacht auf eine Neuroborreliose, stellt die Liquorpunktion eine grundlegende diagnostische Maßnahme dar und sollte in jedem Fall durchgeführt werden [38].

Für den im Rahmen der Studie verwendeten ELISA-Kit der Firma Euroimmun werden lediglich 50µl Liquor benötigt. Die Bestimmung von CXCL-13 stellt eine sehr einfache, praktikable Methode dar, die kaum relevanten Mehraufwand mit sich bringt und besonders in der Frühphase der Erkrankung wertvolle Erkenntnisse liefern kann.

4.1.2 CXCL-13 bei anderen Erkrankungen

In der Literatur wurden erhöhte CXCL-13 Werte bereits bei einer Reihe anderer Erkrankungen wie Meningitis, Enzephalitis, Multipler Sklerose, Neurolyues, Meningeomen sowie Meningeosis neoplastica bei Kopf-Hals Tumoren und Lymphomen des zentralen Nervensystems beschrieben [41,82,83,109]. Auch bei HIV-Patienten wurden erhöhte Werte beobachtet, dies ist jedoch auf Infektionen im Rahmen der Grunderkrankung und nicht auf HIV selbst zurückzuführen, bei HIV-positiven Probanden ohne Hinweis auf eine intrathekale Entzündungsreaktion lagen die CXCL-13 Konzentrationen im Normbereich [66]. Bei vielen der beschriebenen Krankheitsbilder konnten im Rahmen der Studie ebenfalls erhöhte CXCL-13 Werte beobachtet werden.

Neben mehreren Patienten mit bakterieller Meningitis war auch bei einem Fall von Neurolyues ein CXCL-13 Wert über der Nachweisgrenze zu finden. In einem weiteren interessanten Einzelfall mit Meningitis als Folge einer Candida-Sepsis lag ebenfalls ein Wert über 500pg/ml vor.

Die bei schweren Infektionen mit Bakterien und Pilzen beobachteten CXCL-13 Werte liegen auf einem vergleichbaren Niveau wie bei einer Neuroborreliose. Sie sind erklärbar durch eine starke B-Zell-Aktivierung im Rahmen der massiven Entzündungsreaktion im intrathekalen Raum [60]. Für die Diagnostik dieser Erkrankungen erscheint die Wertigkeit von CXCL-13 jedoch eher gering, richtungsweisend hohe Werte finden sich erst bei Vorliegen einer schweren entzündlichen Reaktion. Fieber, Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit und Bewusstseinsintrübung sind die häufigsten Symptome bei Patienten mit bakterieller Meningitis, in 95% der Fälle liegen bei Erstvorstellung bereits mindestens zwei davon vor. Damit besteht ohnehin die Indikation zur umgehenden Einleitung einer antibiotischen Therapie, die Bestimmung von Zellzahl, Glucose und Laktat im Liquor sichert die Diagnose [107,110]. Eine verlässliche Diagnosestellung ist anhand der etablierten Methoden bereits möglich, die Kenntnis der CXCL-13 Konzentration bringt hier keinen entscheidenden Vorteil.

Die Bedeutung von CXCL-13 im Zusammenhang mit Neurolyues ist bislang nur unzureichend evaluiert. Die vorliegende Studie beinhaltet nur einen einzigen Fall, auch bei den Vorauforen finden sich nur wenige Fälle, die Ergebnisse zeigen keinen einheitlichen Trend [66,80]. Für den Nachweis einer Infektion stehen mit dem Treponema-pallidum-Hamagglutinations-Assay (TPHA) und dem Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptions-Test (FTA-Abs) ohnehin ausgereifte serologische Tests zur Verfügung. Eine Neurolyues kann anhand eines positiven intrathekalen Treponema pallidum Antikörper-Index (ITpA-Index) bestätigt werden [111-113]. Bei viralen Infektionen des zentralen Nervensystems konnten zwar ebenfalls erhöhte CXCL-13 Werte gemessen werden, diese lagen jedoch deutlich niedriger als bei den bakteriellen Infektionen. Einige Vorarbeiten lieferten dazu bereits ähnliche Ergebnisse [66,82,83]. Einerseits erscheinen diese Beobachtungen schlüssig, immerhin geht eine bakterielle Meningitis in der Regel mit einer massiven Entzündungsreaktion und sehr hohen Leukozytenkonzentrationen im Liquor einher. Virale Infektionen zeigen hingegen häufig einen mildereren, selbstlimitierenden Verlauf mit wesentlich niedrigeren Leukozytenwerten [107,114]. Andererseits kommt es bei viralen Infektionen ähnlich wie bei der Neuroborreliose eher zu einer lymphozytären Pleozytose, trotz der in beiden Fällen ausgeprägten B-Zell-Aktivierung finden sich deutlich niedrigere CXCL-13 Konzentrationen. Bei bakteriellen Infektionen sind in erster Linie Granulozyten im Liquor zu finden, dennoch kommt es hier zu einer vergleichbaren CXCL-13 Ausschüttung [115].

Ein Blick auf die Zellzahl im Liquor in Tabelle 11 liefert jedoch eine schlüssige Erklärung: Bei den viralen Infektionen lag die mediane Zellzahl bei 59/ μ l, Patienten mit bakteriellen Infektionen wiesen mit 712 Zellen/ μ l einen um den Faktor zwölf höheren Wert auf. Die höhere CXCL-13 Konzentration lässt sich als Ausdruck der deutlich ausgeprägteren Entzündungsreaktion gut erklären. Dass die Neuroborreliose-Patienten trotz der wesentlich gemäßigteren Zellzahlen von 162 Zellen/ μ l (gesicherte Fälle) beziehungsweise 87 Zellen/ μ l (wahrscheinliche/mögliche Fälle) die höchsten CXCL-13 Konzentrationen aufweisen, unterstreicht neben der Rolle als genereller Entzündungsmarker die Spezifität für eine Infektion mit *Borrelia burgdorferi*.

Erhöhte CXCL-13 Werte bei Patienten mit ZNS-Lymphomen, Leukämien und zerebralen Metastasen wurden bereits beschrieben. Als mögliche Ursache wird die Überexpression von CXCL-13 und seines Liganden CXCR-5 durch Lymphomzellen gehandelt [68,83,116,117]. In der Studie fand sich bei einem Fall von Meningeosis neoplastica im Rahmen eines kutanen Lymphoms eine CXCL-13 Konzentration von über 500pg/ml. Die Zellzahl im Liquor war in diesem Fall nur leicht erhöht, es erscheint denkbar, dass die Tumorzellen für den erhöhten Wert verantwortlich waren.

Bei fünf weiteren Patienten mit primär hirneigenen Tumoren konnten ebenfalls CXCL-13 Werte über 500pg/ml gefunden werden. Die Zellzahl war in allen Fällen deutlich erhöht, sodass die CXCL-13 Erhöhung durchaus durch die Entzündungsreaktion hinreichend erklärbar scheint. CXCL-13 wurde als möglicher Indikator für die Invasivität eines Tumors vorgeschlagen, diese Vermutung konnte bislang allerdings nicht belegt werden [83]. Bei den sechs beschriebenen Fällen handelt es sich durchwegs um hochaggressive Tumorentitäten. Unter den soliden Tumoren mit normalen CXCL-13 Konzentrationen fanden sich keine weiteren Patienten mit Astrozytom. Es handelte sich abgesehen von einem Meningeom ausschließlich um zerebrale Metastasen peripherer Tumorerkrankungen.

Die Daten belegen, dass erhöhte CXCL-13 Werte als Ausdruck einer ausgeprägten Entzündungsreaktion infolge von aggressivem Tumorwachstum vorkommen. In welcher Regelmäßigkeit dies der Fall ist und inwiefern dies Rückschlüsse auf die Invasivität des Tumors zulässt, kann jedoch nicht abgeschätzt werden.

Auch im Zusammenhang mit der Multiplen Sklerose können Veränderungen der CXCL-13 Konzentration auftreten. Dass es zu erhöhten Werten kommen kann, haben vorausgegangene Untersuchungen bereits gezeigt [66]. Dabei scheint es besonders im akuten Schub zu höheren Konzentrationen zu kommen [83]. Das erscheint schlüssig und kann wohl als Ausdruck der entzündlichen Aktivität interpretiert werden. Von den 66 im Rahmen der Studie erfassten Patienten fand sich bei einem Drittel ein CXCL-13 Wert über dem cut-off von 55,5pg/ml. 12 zeigten leicht erhöhte Werte zwischen 20 und 55,5pg/ml, 32 wiesen einen Wert unter 20pg/ml auf. Dennoch erscheint die CXCL-

13 Bestimmung nicht als besonders geeignete Methode zur Erkennung eines akuten Krankheitsschubes. Ist ein Patient symptomfrei, besteht keine Indikation zur Liquorpunktion, zeigt er bereits Symptome, bringt die CXCL-13 Bestimmung keinen wesentlichen Vorteil für die Behandlung.

4.1.3 Vergleich von CXCL-13 mit AI und PCR

Die im Rahmen der Studie ermittelten Werte für Sensitivität und Spezifität von Antikörper-Index und Direktnachweis mittels PCR wurden in Kapitel 3.5 erläutert, Tabelle 10 fasst die Zahlen zusammen.

Es ist mehr als deutlich, dass der direkte Erregernachweis bei positivem Ergebnis zwar zur Diagnosesicherung geeignet ist, als Screeningparameter jedoch keine Bedeutung hat. Die in der Studie ermittelte Sensitivität von 22,2% liegt sogar knapp oberhalb des Ergebnisses einer vorangegangenen Untersuchung, damit ist sie dennoch viel zu niedrig, um die PCR als sinnvolle Methode zum Ausschluss einer Neuroborreliose heranziehen zu können [58]. Die Durchführung einer PCR sollte generell in Frage gestellt werden. Die Kombination aus Antikörper-Index und CXCL-13 bietet eine sehr hohe Diagnosesicherheit, die durch den Direktnachweis nicht wesentlich verbessert werden kann. Von den 29 gesicherten Fällen wurde bei einem kein Antikörper-Index bestimmt, die Ursache dafür ist unklar, die Diagnosesicherung erfolgte mittels PCR. Der Patient zeigte jedoch einen CXCL-13 Wert über 500pg/ml, es erscheint zudem äußerst wahrscheinlich, dass der Antikörper-Index ebenfalls positiv ausgefallen wäre. Wie bereits beschrieben, ist ein Erregernachweis bei negativer Serologie besonders kritisch zu betrachten, da eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein falsch positives Ergebnis besteht [51]. Es ist somit auch nicht ratsam, die PCR als Reservemethode zu verwenden, wenn mithilfe der Serologie keine Diagnosesicherung gelingt. Die Studienergebnisse legen nahe, vom direkten Erregernachweis Abstand zu nehmen.

Der Vergleich von Antikörper-Index und CXCL-13 gestaltet sich etwas schwieriger. Der Grund dafür ist in erster Linie eine Definitionsfrage. Nach den derzeit gültigen Diagnoserichtlinien gilt ein Patient mit positivem Antikörper-Index und entzündlichen Liquorveränderungen als gesicherte Neuroborreliose, ein Patient mit typischen Symptomen, Liquorpleozytose und massiv erhöhtem CXCL-13 jedoch nicht [38]. Somit ist es definitionsgemäß nur dann möglich, anhand von CXCL-13 eine Neuroborreliose zu sichern, die der Antikörper-Index nicht erfasst, wenn ein Direktnachweis des Erregers gelingt. Wie bereits ausgeführt, ist dieser bei noch negativer Serologie jedoch nur sehr eingeschränkt verwertbar.

Der Antikörper-Index kann als ein sehr gutes diagnostisches Tool bezeichnet werden. Die im Rahmen der Studie ermittelten Werte für Sensitivität und Spezifität liegen deutlich höher als in der Literatur beschrieben, dort ist für die Sensitivität von etwa 75-80% die Rede, die Spezifität geben Blanc et al. mit 97% an [52,118]. Dafür gibt es mehrere Gründe, ein zentraler Punkt ist dabei das Studiendesign: Es wurden ausschließlich Erstpunktionen ausgewertet, somit konnten Patienten in der Frühphase der Infektion, bei denen einige Wochen später wohl ein positiver Antikörper-Index nachweisbar gewesen wäre, nicht als gesichert gewertet werden. Zusätzlich erfolgte eine Bestimmung der Borrelien-Antikörper nur bei dringendem Verdacht auf eine Neuroborreliose. Unter Berücksichtigung des Umstands, dass etwa 10% der Bevölkerung in Endemiegebieten seropositiv sind, obwohl keine akute Infektion vorliegt, scheint die ermittelte Spezifität von 100% nicht realistisch [53]. Es ist anzunehmen, dass es Fälle mit positivem Antikörper-Index ohne Vorliegen einer Neuroborreliose gab, die nicht erfasst wurden. Die vorangegangenen Verlaufsstudien waren speziell auf die Untersuchung des Antikörper-Index ausgelegt und liefern sicherlich realitätsnähere Ergebnisse.

Damit ergibt sich hinsichtlich der Sensitivität ein Vorteil von CXCL-13, dieser kommt vor allem durch die deutliche Überlegenheit in der Frühphase der Erkrankung zustande. Innerhalb der ersten zwei bis drei Wochen nach Infektion ist noch keine Antikörperreaktion zu erwarten, diese diagnostische Lücke besteht bei CXCL-13 nicht [51]. Bezüglich der Spezifität bietet der Antikörper-Index vermutlich einen

geringfügigen Vorteil, summa summarum sind die Methoden jedoch nahezu ebenbürtig.

Ein weiterer Pluspunkt von CXCL-13 ist die Tatsache, dass die Konzentration nach erfolgreicher Therapie rasch abfällt, es ist lediglich bei einer akuten Infektion erhöht [64,65]. Daraus ergibt sich die Möglichkeit der Verlaufskontrolle, wobei dafür die klinische Symptomatik meist absolut ausreichend ist. Der Aufwand und die Risiken einer zusätzlichen Lumbalpunktion sind wohl nur in Einzelfällen gerechtfertigt. Im Gegensatz dazu kann ein positiver Antikörper-Index über viele Jahre persistieren, was eine Unterscheidung zwischen einer akuten und einer abgelaufenen Infektion unmöglich macht [29,57]. Dieser Umstand ist wohl der maßgebliche Faktor, warum die Spezifität des Antikörper-Index nicht bei 100% liegt. In der Literatur wurden bislang keine Kreuzreaktionen mit anderen Erregern beschrieben. Man könnte also sagen, die Abstriche in der Spezifität sind rein statistischer Natur, immerhin ergeben sich die falsch positiven Ergebnisse aus den abgelaufenen Infektionen.

Insgesamt muss die CXCL-13 Bestimmung als zumindest ebenbürtige Methode zum Antikörper-Index gesehen werden, in der Frühphase der Infektion ist sie überlegen. Für die Bestimmung von CXCL-13 ist eine Liquorprobe ausreichend, während für den Antikörper-Index zusätzlich eine Serumprobe benötigt wird. Die Kombination beider Methoden erscheint äußerst sinnvoll, in Zusammenschau mit der klinischen Symptomatik entsteht daraus eine sehr hohe Diagnosesicherheit in allen Phasen der Infektion.

4.2 CXCL-13: Analyse der bestehenden Literatur

4.2.1 Literaturübersicht

Die erste Studie, die eine mögliche Verwendung von CXCL-13 in der Diagnostik der Neuroborreliose untersuchte, stammt aus dem Jahr 2005 und wurde von Rupprecht et al. verfasst [61]. Die Forschungsgruppe der Ludwig-Maximilians-Universität München publizierte in den folgenden Jahren noch eine Reihe weiterer Arbeiten und trug so einen maßgeblichen Anteil zur bestehenden Literatur bei, zuletzt folgte im Jahr 2018 ein systemisches Review [43,64,69,75,84]. Auch im skandinavischen Raum wurde das Thema intensiv bearbeitet, von dort stammt ein Großteil der veröffentlichten Daten [41,65,70,73,74,77,78,81]. Die dritte große Fraktion von Studien stammt aus Österreich [71,80,82,83]. Die restlichen Arbeiten verteilen sich auf die Niederlande [66], Slowenien [72], Tschechien [76] und die Schweiz [79]. Obwohl die Borreliose dort in vielen Regionen ebenfalls endemisch ist, gibt es interessanterweise keine Publikation aus den Vereinigten Staaten. Die einzige Arbeit, in der Daten von außerhalb Europas veröffentlicht wurden, stammt aus China [119].

Nicht alle Arbeiten beinhalten die Berechnung von Sensitivität und Spezifität sowie eines cut-off Werts, weshalb sie in der Literaturübersicht in Tabelle 3 nicht berücksichtigt wurden.

Die Studien weisen große Unterschiede hinsichtlich der ausgewerteten Patientenkollektive auf. Diese reichen von ausschließlich Neuroborreliose-Verdachtsfällen bis hin zu völlig unselektierten Kollektiven. Auch die Größe des Studienkollektivs weist eine große Spanne auf, sie reicht von 59 bis 459 [41,83]. Die Ermittlung des cut-off Werts und die daraus resultierenden Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität wurden zwar bei einem Großteil der Studien mithilfe einer ROC-Kurve errechnet, einige Arbeiten legten den Wert jedoch empirisch fest [41,75,80,81], bei einer Arbeit findet sich keine nähere Angabe, wie der Wert zustande kam [73].

Auch die für die Diagnose der Neuroborreliose angewandten Kriterien variieren deutlich. Nur ein Teil der Autoren griff dafür auf international anerkannte Leitlinien zurück. Viele verwendeten auch selbst erstellte Diagnosekriterien, die in ihren Grundzügen den Leitlinien zwar ähneln, jedoch häufig deutlich weniger streng formuliert sind. Eine Differenzierung nach Diagnosesicherheit mittel Kategorien wie möglicher, wahrscheinlicher und gesicherter Neuroborreliose erfolgte nicht [41,65,66,72-74,76]. In allen betroffenen Studien war für die Diagnosestellung weder ein positiver borrelienspezifischer Antikörper-Index noch ein direkter Erregernachweis erforderlich. Es muss davon ausgegangen werden, dass dadurch zahlreiche Fälle als gesicherte Neuroborreliose gewertet wurden, die einer leitliniengemäßen Prüfung nicht standhalten würden.

Die Bestimmung der CXCL-13 Konzentration wurde in einem Großteil der Arbeiten mithilfe des R&D Quantikine ELISA-Kits (R&D Systems, Minneapolis, USA) durchgeführt. Einige der aktuelleren Studien verwendeten den Euroimmun ELISA (Euroimmun, Lübeck, Deutschland). Gemäß des Produktinformationsblatts der Firma Euroimmun ergab der Vergleich des Euroimmun ELISA mit dem R&D Quantikine ELISA einen Regressionskoeffizienten von $R^2=0,97$, was einer sehr hohen Übereinstimmung entspricht und einen Vergleich der Ergebnisse erlaubt. Unabhängige Studien, in denen die beiden Testkits verglichen wurden, existieren bislang jedoch nicht.

Lediglich eine Studie verwendete ausschließlich das Mikrogen recomBead-Assay (Mikrogen, Neuried, Deutschland) [81]. Ein Vergleich mit dem R&D Quantikine ELISA ergab vergleichbare Werte für Sensitivität und Spezifität, der cut-off lag jedoch etwa dreimal so hoch [120]. In einer zweiten Studie wurden der recomBead-Assay und der Euroimmun ELISA gegeneinander getestet [82]. Auch hier ergaben sich vergleichbare Werte für Sensitivität und Spezifität, der cut-off des ELISA Kits lag jedoch etwa doppelt so hoch wie der des recomBead-Assay, was im kompletten Gegensatz zur vorangegangenen Studie steht. Anhand der bislang vorliegenden Daten ist die Vergleichbarkeit von cut-off Werten der beiden unterschiedlichen Bestimmungsmethoden nicht gegeben.

4.2.2 Vergleich der Ergebnisse

Eine Meta-Analyse der Gesamtheit der vorliegenden Daten erscheint aufgrund der großen Heterogenität insbesondere für die Bestimmung eines cut-off Werts wenig sinnvoll. Wie bereits unter 4.2.1 erwähnt, wurden die cut-off Werte auf unterschiedliche Weise ermittelt. Ein Großteil der Autoren berechnete die Werte mithilfe einer ROC-Kurve. In einer Studie wird die Berechnungsmethode nicht näher erläutert [73], vier weitere Arbeiten legten ihre cut-off Werte ohne eine statistische Berechnung empirisch fest [41,75,80,81].

Insgesamt ist bei den älteren Arbeiten noch eine deutlich größere Schwankungsbreite in der Methodik zu beobachten, was sich in einer sehr breiten Streuung der statistischen Kennzahlen niederschlägt.

Betrachtet man die aktuelleren Studien der letzten fünf Jahre, kann man eine deutliche Verringerung der Streuung beobachten. Ursächlich dafür dürfte die Verwendung einheitlicher Diagnosekriterien und die Ähnlichkeit der untersuchten Patientenkollektive sein. Arbeiten, in denen die Diagnosesicherung nicht mittels Leitlinie erfolgte und in denen der cut-off nicht anhand statistischer Berechnungen ermittelt wurde, sollten für eine optimale Vergleichbarkeit der Ergebnisse nicht berücksichtigt werden. Von den verbleibenden fünf Studien lieferte nur eine einen cut-off über 100pg/ml [82]. Die restlichen Arbeiten ermittelten cut-off Werte zwischen 18 und 93,8pg/ml [76,77,79,83]. Der in der vorliegenden Studie errechnete Wert von 55,5pg/ml erscheint vor diesem Hintergrund sehr plausibel und untermauert die Tendenz der letzten Jahre zu einem Wert deutlich unter 100pg/ml.

Die Unterschiede bei cut-off, Sensitivität und Spezifität werden maßgeblich durch das untersuchte Patientenkollektiv beeinflusst. Niedrige Spezifitätswerte finden sich vor allem bei Kollektiven mit einem hohen Anteil an schweren Infektionen des ZNS. Ein derartiger Studienaufbau ist zwar methodisch korrekt, er berücksichtigt jedoch nicht die Inzidenz der Erkrankungen und spiegelt somit keine repräsentativen Bedingungen des klinischen Alltags wider. Neben der vorliegenden Arbeit untersuchten lediglich zwei weitere Studien ein unselektiertes Patientenkollektiv [75,83]. Rupprecht et al.

ermittelten den cut-off Wert empirisch, wodurch auch die Werte für Sensitivität und Spezifität nicht vergleichbar sind. Die Berechnungen von Wagner et al. [83] ergaben nahezu identische Werte wie die vorliegende Studie. Es handelt sich gleichzeitig um die zwei größten bislang untersuchten Kollektive. Die Ergebnisse bestätigen die sehr hohe Sensitivität und Spezifität von CXCL-13 in der Diagnostik der Neuroborreliose und liefern ein gewichtiges Argument für die generelle Übertragbarkeit der ermittelten Werte.

4.3 Limitationen der Studie

4.3.1 Studiendesign

Aufgrund des retrospektiven Designs der Studie war eine Überprüfung der Diagnosen lediglich auf Plausibilität möglich. Diese wurde als gegeben angenommen, wenn die codierte Hauptdiagnose mit den im stationären Arztbrief dokumentierten Befunden vereinbar war. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass es in einzelnen Fällen zu Fehldiagnosen kam. Insbesondere bei den Patienten mit erhöhten CXCL-13 Werten, bei denen keine entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems als Hauptdiagnose vorlag, kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine Nebendiagnose oder eine nicht erfasste Diagnose bestand, durch die der erhöhte Wert erklärbar gewesen wäre.

Durch die Konzeption als Querschnittsstudie stellt die Analyse der Daten nur eine Momentaufnahme dar. Insbesondere bei den Neuroborreliose Patienten hatte dies zur Folge, dass frühe Infektionen nicht als gesicherte Fälle gewertet werden konnten, weil noch keine Antikörperreaktion nachweisbar war. Es ist zusätzlich nicht auszuschließen, dass Patienten in der Frühphase der Infektion mit unspezifischer Symptomatik nicht erkannt wurden.

Es kann nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden, dass bei Patienten mit anderen Diagnosen als Neuroborreliose zum Zeitpunkt der Liquorpunktion bereits eine antibiotische Vorbehandlung erfolgt war.

4.3.2 Studienkollektiv

Trotz der Größe der untersuchten Stichprobe handelt es sich nicht um ein vollständig repräsentatives Kollektiv. Es wurde nicht bei allen Patienten, bei denen im Untersuchungszeitraum eine Liquorpunktion durchgeführt wurde, die CXCL-13 Konzentration bestimmt.

Die Diagnosegruppen weisen eine deutliche zahlenmäßige Ungleichheit auf, was möglicherweise zu einer gewissen Verzerrung der Ergebnisse, insbesondere bei Sensibilität und Spezifität, führt. Dies ist jedoch gewollt. Ziel der Studie war es, ein möglichst repräsentatives Kollektiv zu untersuchen, das die tatsächliche Inzidenz der unterschiedlichen Krankheitsbilder im klinischen Alltag widerspiegelt. Wie bereits unter 4.2.2 beschrieben, hat das untersuchte Kollektiv maßgeblichen Einfluss auf die die Parameter cut-off, Sensitivität und Spezifität. Um sinnvolle Werte für die Verwendung in der Klinik zu erhalten, müssen diese auch anhand eines unselektierten Kollektivs ermittelt werden.

4.3.3 CXCL-13 Werte

Die CXCL-13 Konzentrationen erreichen bei Patienten mit Neuroborreliose, schweren bakteriellen Infektionen des zentralen Nervensystems und bestimmten malignen Erkrankungen Werte, die die Nachweisgrenzen der verfügbaren Testkits deutlich übersteigen. In zahlreichen vorausgegangenen Arbeiten wurden in solchen Fällen Verdünnungsreihen angefertigt, um die exakten Werte zu ermitteln. Davon wurde in dieser retrospektiven „real-life“-Studie abgesehen. Je nach Charge liegt die obere

Nachweisgrenze des verwendeten Euroimmun ELISA- Kits bei 500 bis 900pg/ml. Bei Überschreiten der Nachweisgrenze wurde für die statistischen Berechnungen der jeweilige Grenzwert angenommen. Die medianen CXCL-13 Konzentrationen der Neuroborreliose Gruppen, der bakteriellen ZNS-Infektionen sowie möglicherweise der soliden Tumore müssen daher als Tendenzen betrachtet werden, die tatsächlichen Werte liegen vermutlich wesentlich höher. Die Ermittlung der exakten Werte spielt für die Diagnosestellung jedoch keine Rolle, ebenso wenig werden die Berechnungen von cut-off, Sensitivität und Spezifität davon beeinflusst.

4.3.4 CXCL-13 Bestimmung

In der ausgewerteten Literatur kamen drei unterschiedliche Testkits zur CXCL-13 Bestimmung zum Einsatz. Diese funktionieren nach zwei unterschiedlichen Prinzipien. Während es sich bei den Kits von Euroimmun (Euroimmun, Lübeck, Deutschland) und R&D Systems (R&D Systems, Minneapolis, USA) um ELISAs handelt, stützt sich der Kit von Mikrogen (Mikrogen, Neuried, Deutschland) auf Luminex Technologie. Trotz der im Grunde sehr ähnlichen antikörperbasierten Funktion scheinen die Tests sehr unterschiedliche Konzentrationen zu messen. Bislang gibt es sehr wenige Daten zum direkten Vergleich, diese liefern für das Mikrogen recomBead Assay konträre Ergebnisse [82,120]. Interessanterweise ergaben sich trotz des deutlichen Unterschieds beim cut-off in beiden Studien vergleichbare Werte für Sensitivität und Spezifität. Es ist noch unklar, ob es einen Umrechnungsfaktor gibt, der den Vergleich mit durch ELISA ermittelten Werten ermöglicht. Solange hierzu keine weiteren Daten vorliegen, erscheint die Verwendung der Methode wenig sinnvoll, da auf Basis der existierenden Literatur kein verlässlicher cut-off Wert angegeben werden kann. Zum direkten Vergleich der beiden ELISAs existiert lediglich das Produktinformationsblatt von Euroimmun, das einen Regressionskoeffizienten von $R^2=0,97$ ausweist. Anhand der Studienergebnisse ergibt sich zwar kein Anhalt, dass

eine große Diskrepanz zwischen den beiden Kits besteht, eine Evaluation dieser Fragestellung im Rahmen einer größeren Studie wäre jedoch sicherlich interessant.

4.3.5 Testung von Patienten mit niedriger Infektionswahrscheinlichkeit

Im Rahmen der Studie wurde bewusst ein großes, unselektiertes Kollektiv untersucht. Die Gründe dafür wurden bereits in den Abschnitten 1.5 und 4.2.2 dargelegt. Die Bestimmung der CXCL-13 Konzentration sollte lediglich erfolgen, wenn der begründete Verdacht auf das Vorliegen einer Neuroborreliose besteht. Die Testung von Patienten mit niedrigem Infektionsrisiko verursacht eine Bindung von finanziellen und zeitlichen Ressourcen, ohne dass dadurch ein erheblicher Nutzen zu erwarten ist.

5 Zusammenfassung

Zu den häufigsten Symptomen der Neuroborreliose zählen Meningopolyradikulitis, lymphozytäre Meningitis und eine Beteiligung von Hirnnerven. Die Diagnosestellung erfolgt anhand klinischer Symptomatik, Liquoranalyse und Antikörperuntersuchungen von Liquor und Serum. Besonders in der Frühphase der Infektion gestaltet sich die Diagnosesicherung aufgrund der noch fehlenden Antikörperreaktion jedoch oftmals sehr schwierig [51].

Die Ergebnisse mehrerer Studien legen nahe, dass CXCL-13 einen wertvollen Beitrag leisten könnte, um diese diagnostische Lücke zu schließen [41,64-66,69,70,72-76,79-83]. Ziel der Studie war es, die Wertigkeit des Liquorbiomarkers CXCL-13 in der Diagnostik der Neuroborreliose und anderer neuroinflammatorischer Erkrankungen anhand eines großen unselektierten Kollektivs zu ermitteln, einen cut-off Wert für die Verwendung im klinischen Alltag zu definieren und die Ergebnisse mit der bestehenden Literatur zu vergleichen.

Dafür wurden am Klinikum Wels-Grieskirchen über einen Zeitraum von 3 Jahren alle Patienten analysiert, bei denen im Rahmen einer Liquorpunktion die CXCL-13 Konzentration bestimmt wurde. Die Patienten wurden anhand der Hauptdiagnose bei Entlassung in 12 Diagnosegruppen aufgeteilt, für die Einteilung der Neuroborreliose Patienten wurden die Diagnoseleitlinien der DGN herangezogen [38].

Alle Liquorproben wurden routinemäßig auf Zellzahl, Gesamteiweiß und Laktat untersucht, die CXCL-13 Konzentration wurde anhand eines enzyme-linked immunsorbent assay (CXCL-13 ELISA, Euroimmun) bestimmt.

Unter den 1410 ausgewerteten Patienten fanden sich 29 Fälle mit gesicherter Neuroborreliose sowie 9 Fälle mit wahrscheinlicher/möglicher Neuroborreliose. Beide Neuroborreliosegruppen zeigten eine deutlich erhöhte mediane CXCL-13 Konzentration (554pg/ml bzw. 649pg/ml), in der Gruppe der bakteriellen und Pilzinfektionen (n=6) fand sich ebenfalls ein deutlich erhöhter Median von 410pg/ml. Alle anderen Gruppen wiesen signifikant niedrigere CXCL-13 Konzentrationen auf ($p < 0,001$), lediglich bei sechs Patienten aus der Gruppe der soliden Tumore, darunter

ein kutanes Lymphom und fünf hirneigene Tumore, wurden Werte über 500pg/ml gefunden.

Anhand einer ROC-Kurve wurde der ideale cut-off für die Diagnose der gesicherten Neuroborreliose errechnet. Dieser lag bei 55,5pg/ml mit einer Sensitivität von 96,6% (95% KI 80,4-99,8%) und einer Spezifität von 94,9% (95% KI 93,5-95,9%).

Bei 28 der 29 gesicherten Neuroborreliosefälle konnte ein positiver Antikörperindex nachgewiesen werden, dies entspricht einer Sensitivität von 96,6%. Der direkte Erregernachweis mittels PCR wurde bei neun Patienten durchgeführt, er war lediglich in zwei Fällen positiv, die Sensitivität lag bei 22,2%.

Bei den Patienten mit wahrscheinlicher Neuroborreliose (n=5) war eine Bestimmung des Antikörper-Index nicht möglich, da entweder nur im Serum oder im Liquor borrelienspezifische Antikörper vorlagen. Alle Patienten zeigten eine typische klinische Symptomatik, eine lymphozytäre Pleozytose und deutlich erhöhte CXCL-13 Konzentrationen. Es erfolgte eine antibiotische Therapie mit Ceftriaxon, worauf die Symptomatik rasch rückläufig war.

Die Ergebnisse der Studie bestätigen die hohe Wertigkeit von CXCL-13 für die Diagnose der Neuroborreliose und belegen die Übertragbarkeit der bisherigen Funde auf ein unselektiertes Patientenkollektiv. Die CXCL-13 Bestimmung ist dem direkten Erregernachweis deutlich überlegen, dieser ist aufgrund der niedrigen Sensitivität lediglich als Bestätigungstest geeignet. Im Vergleich zum borrelienspezifischen Antikörper-Index ist CXCL-13 als in etwa ebenbürtig anzusehen. Besonders in der Frühphase der Infektion bietet die CXCL-13 Bestimmung aufgrund der Latenzzeit bis zur Nachweisbarkeit von Antikörpern jedoch einen deutlichen Vorteil. Zusätzlich fällt die CXCL-13 Konzentration nach erfolgter Therapie rasch wieder ab, wodurch es sich auch als Verlaufsparemeter eignet. Ein positiver Antikörper-Index kann über viele Jahre persistieren, weshalb eine Unterscheidung zwischen akuter und abgelaufener Infektion unmöglich ist. Am sinnvollsten erscheint eine Kombination von CXCL-13 und Antikörper-Index, in Verbindung mit der klinischen Präsentation ergibt sich so eine sehr hohe diagnostische Sicherheit in allen Stadien der Erkrankung.

6 Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

- [1] G. Stanek, G. P. Wormser, J. Gray, and F. Strle, "Lyme borreliosis," *Lancet*, vol. 379, no. 9814, pp. 461–473, 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(11)60103-7.
- [2] U. Koedel, V. Fingerle, and H. W. Pfister, "Lyme neuroborreliosis - Epidemiology, diagnosis and management," *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 11, no. 8, pp. 446–456, 2015, doi: 10.1038/nrneurol.2015.121.
- [3] K. Tilly, P. A. Rosa, and P. E. Stewart, "Biology of Infection with *Borrelia burgdorferi*," *Infectious Disease Clinics of North America*. 2008, doi: 10.1016/j.idc.2007.12.013.
- [4] E. Ružič-Sabljić *et al.*, "Characterization of *Borrelia burgdorferi* sensu lato strains isolated from human material in Slovenia," *Wien. Klin. Wochenschr.*, 2002.
- [5] W. Burgdorfer, A. G. Barbour, S. F. Hayes, J. L. Benach, E. Grunwaldt, and J. P. Davis, "Lyme disease - A tick-borne spirochetosis?," *Science (80-.)*, vol. 216, no. 4552, pp. 1317–1319, 1982, doi: 10.1126/science.7043737.
- [6] D. R. Troughton and M. L. Levin, "Life Cycles of Seven Ixodid Tick Species (Acari: Ixodidae) Under Standardized Laboratory Conditions," *J. Med. Entomol.*, 2007, doi: 10.1093/jmedent/44.5.732.
- [7] M. Crippa, O. Rais, and L. Gern, "Investigations on the mode and dynamics of transmission and infectivity of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto and *Borrelia afzelii* in *Ixodes ricinus* ticks.," *Vector Borne Zoonotic Dis.*, 2002, doi: 10.1089/153036602760260724.
- [8] F. des Vignes, J. Piesman, R. Heffernan, T. L. Schulze, K. C. Stafford III, and D. Fish, "Effect of Tick Removal on Transmission of *Borrelia burgdorferi* and *Ehrlichia phagocytophila* by *Ixodes scapularis* Nymphs.," *J. Infect. Dis.*, 2001, doi: 10.1086/318818.
- [9] C. A. Peavey and R. S. Lane, "Transmission of *Borrelia Burgdorferi* by *Ixodes*

- Pacificus Nymphs and Reservoir Competence of Deer Mice (*Peromyscus maniculatus*) Infected by Tick-Bite,” *J. Parasitol.*, 1995, doi: 10.2307/3283916.
- [10] O. Kahl, C. Janetzki-Mittmann, J. S. Gray, R. Jonas, J. Stein, and R. De Boer, “Risk of infection with *Borrelia burgdorferi* sensu lato for a host in relation to the duration of nymphal *Ixodes ricinus* feeding and the method of tick removal,” *Zentralblatt fur Bakteriolog.*, 1998, doi: 10.1016/S0934-8840(98)80142-4.
- [11] B. P. Flanagan, “Erythema Chronicum Migrans Afzelius in Americans,” *Arch. Dermatol.*, vol. 86, no. 4, pp. 410–411, 1962, doi: 10.1001/archderm.1962.01590100024007.
- [12] A. C. Steere *et al.*, “An epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities,” *Arthritis Rheum.*, vol. 20, no. 1, pp. 7–17, 1977, doi: 10.1002/art.1780200102.
- [13] A. C. Steere *et al.*, “The Spirochetal Etiology of Lyme Disease,” *N. Engl. J. Med.*, 1983, doi: 10.1056/NEJM198303313081301.
- [14] F. Strle *et al.*, “Clinical characteristics associated with *Borrelia burgdorferi* sensu lato skin culture results in patients with erythema migrans,” *PLoS One*, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0082132.
- [15] A. C. Steere, “Lyme disease,” *New England Journal of Medicine*. 2001, doi: 10.1056/NEJM200107123450207.
- [16] M. Gaubitz, F. Dressler, H. I. Huppertz, and A. Krause, “Diagnosis and treatment of Lyme arthritis. Recommendations of the Pharmacotherapy Commission of the Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (German Society for Rheumatology),” *Z. Rheumatol.*, 2014, doi: 10.1007/s00393-014-1370-7.
- [17] G. P. Wormser and J. J. Halperin, “Toward a better understanding of European Lyme neuroborreliosis,” *Clinical Infectious Diseases*. 2013, doi: 10.1093/cid/cit322.
- [18] K. Hansen and A. M. Lebech, “The clinical and epidemiological profile of lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990: A PROSPECTIVE study OF 187 PATIENTS with BORRELIA burgdorferi SPECIFIC intrathecal ANTIBODY productionm,” *Brain*, 1992, doi: 10.1093/brain/115.2.399.

- [19] A. J. Henningsson, B. E. Malmvall, J. Ernerudh, A. Matussek, and P. Forsberg, "Neuroborreliosis - an epidemiological, clinical and healthcare cost study from an endemic area in the south-east of Sweden," *Clin. Microbiol. Infect.*, 2010, doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.03059.x.
- [20] G. Stanek and F. Strle, "Lyme borreliosis," in *Lancet*, 2003, doi: 10.1016/S0140-6736(03)14798-8.
- [21] H. Wilking and K. Stark, "Trends in surveillance data of human Lyme borreliosis from six federal states in eastern Germany, 2009-2012," *Ticks Tick. Borne. Dis.*, 2014, doi: 10.1016/j.ttbdis.2013.10.010.
- [22] B. M. Kuehn, "CDC estimates 300000 US cases of lyme disease annually," *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2013, doi: 10.1001/jama.2013.278331.
- [23] M. Djukic *et al.*, "Cerebrospinal fluid findings in adults with acute Lyme neuroborreliosis," *J. Neurol.*, 2012, doi: 10.1007/s00415-011-6221-8.
- [24] U. Koedel, V. Fingerle, and H. W. Pfister, "Lyme neuroborreliosis - Epidemiology, diagnosis and management," *Nature Reviews Neurology*. 2015, doi: 10.1038/nrneurol.2015.121.
- [25] H. J. Christen, F. Hanefeld, H. Eiffert, and R. Thomsen, "Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. A prospective multicentre study with special regard to neuroborreliosis," *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics, Supplement*. 1993, doi: 10.1111/j.1651-2227.1993.tb18082.x.
- [26] E. F. May and B. Jabbari, "Stroke in neuroborreliosis," *Stroke*, 1990, doi: 10.1161/01.STR.21.8.1232.
- [27] R. Topakian, K. Stieglbauer, K. Nussbaumer, and F. T. Aichner, "Cerebral Vasculitis and Stroke in Lyme Neuroborreliosis," *Cerebrovasc. Dis.*, 2008, doi: 10.1159/000155982.
- [28] H. I. Huppertz, M. Böhme, S. M. Standaert, H. Karch, and S. A. Plotkin, "Incidence of Lyme borreliosis in the Würzburg region of Germany," *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 18, no. 10, pp. 697–703, 1999, doi: 10.1007/s100960050381.

- [29] R. Kaiser, "Variable CSF findings in early and late Lyme neuroborreliosis: a follow-up study in 47 patients.," *J. Neurol.*, 1994.
- [30] R. Topakian, H. Artemian, B. Metschitzer, H. Lugmayr, T. Kühr, and B. Pischinger, "Dramatic response to a 3-week course of ceftriaxone in late neuroborreliosis mimicking atypical dementia and normal pressure hydrocephalus," *Journal of the Neurological Sciences*. 2016, doi: 10.1016/j.jns.2016.05.002.
- [31] B. A.T., K. C.L., H. A.C., and G. M.E., "Lyme disease: A rigorous review of diagnostic criteria and treatment," *J. Autoimmun.*, 2015, doi: 10.1016/j.jaut.2014.09.004 LK - http://surrey-primotc.hosted.exlibrisgroup.com/openurl/44SUR/44SUR_services_page?sid=EMBASE&issn=10959157&id=doi:10.1016%2Fj.jaut.2014.09.004&atitle=Lyme+disease%3A+A+rigorous+review+of+diagnostic+criteria+and+treatment&stitle=J.+Autoimmun.&title=Journal+of+Autoimmunity&volume=57&issue=&spage=82&epage=115&aulast=Borchers&aufirst=Andrea+T.&aunit=A.T.&aufull=Borchers+A.T.&coden=JOAUE&isbn=&pages=82-115&date=2015&aunit1=A&aunitm=T.
- [32] J. J. Halperin, "Nervous System Lyme Disease," *Infectious Disease Clinics of North America*. 2015, doi: 10.1016/j.idc.2015.02.002.
- [33] C. R. Oliveira and E. D. Shapiro, "Update on persistent symptoms associated with Lyme disease," *Curr. Opin. Pediatr.*, vol. 27, no. 1, pp. 100–104, 2015, doi: 10.1097/MOP.000000000000167.
- [34] C. Perronne, "Critical review of studies trying to evaluate the treatment of chronic Lyme disease," *Presse Medicale*. 2015, doi: 10.1016/j.lpm.2015.06.002.
- [35] R. Dersch, H. Sommer, S. Rauer, and J. J. Meerpohl, "Prevalence and spectrum of residual symptoms in Lyme neuroborreliosis after pharmacological treatment: a systematic review," *J. Neurol.*, vol. 263, no. 1, pp. 17–24, 2016, doi: 10.1007/s00415-015-7923-0.
- [36] L. Borgermans, G. Goderis, J. Vandevoorde, and D. Devroey, "Relevance of Chronic Lyme Disease to Family Medicine as a Complex Multidimensional Chronic Disease Construct: A Systematic Review," *Int. J. Family Med.*, 2014, doi: 10.1155/2014/138016.

- [37] C. J. *et al.*, "Ticking the right boxes: Classification of patients suspected of Lyme borreliosis at an academic referral center in the Netherlands," *Clin. Microbiol. Infect.*, 2015.
- [38] S. Rauer *et al.*, "Guidelines for diagnosis and treatment in neurology – lyme neuroborreliosis," *GMS Ger. Med. Sci.*, 2020, doi: 10.3205/000279.
- [39] R. Kaiser, "Neuroborreliosis," *Journal of Neurology*. 1998, doi: 10.1007/s004150050214.
- [40] Å. Mygland, U. Ljøstad, V. Fingerle, T. Rupprecht, E. Schmutzhard, and I. Steiner, "EFNS guidelines on the diagnosis and management of European lyme neuroborreliosis," *Eur. J. Neurol.*, vol. 17, no. 1, pp. 8-e4, 2010, doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02862.x.
- [41] U. Ljøstad and Å. Mygland, "CSF B - Lymphocyte chemoattractant (CXCL13) in the early diagnosis of acute Lyme neuroborreliosis," *J. Neurol.*, vol. 255, no. 5, pp. 732–737, 2008, doi: 10.1007/s00415-008-0785-y.
- [42] T. A. Rupprecht, H. W. Pfister, B. Angele, S. Kastenbauer, B. Wilske, and U. Koedel, "The chemokine CXCL13 (BLC): A putative diagnostic marker for neuroborreliosis," *Neurology*, vol. 65, no. 3, pp. 448–450, 2005, doi: 10.1212/01.wnl.0000171349.06645.79.
- [43] T. A. Rupprecht *et al.*, "Borrelia garinii induces CXCL13 production in human monocytes through toll-like receptor 2," *Infect. Immun.*, vol. 75, no. 9, pp. 4351–4356, 2007, doi: 10.1128/IAI.01642-06.
- [44] H. Krüger *et al.*, "Meningoradiculitis and encephalomyelitis due to Borrelia burgdorferi: a follow-up study of 72 patients over 27 years," *J. Neurol.*, 1989, doi: 10.1007/BF00314373.
- [45] H. Krüger, W. Kohlhepp, and S. König, "Follow-up of antibioticly treated and untreated neuroborreliosis," *Acta Neurol. Scand.*, 1990, doi: 10.1111/j.1600-0404.1990.tb01588.x.
- [46] U. Ljøstad *et al.*, "Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial," *Lancet Neurol.*, 2008, doi: 10.1016/S1474-4422(08)70119-4.

- [47] R. Borg *et al.*, "Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis," *Scand. J. Infect. Dis.*, 2005, doi: 10.1080/00365540510027228.
- [48] R. Dersch, M. H. Freitag, S. Schmidt, H. Sommer, S. Rauer, and J. J. Meerpohl, "Efficacy and safety of pharmacological treatments for acute Lyme neuroborreliosis - a systematic review," *Eur. J. Neurol.*, 2015, doi: 10.1111/ene.12744.
- [49] E. Kortela *et al.*, "Oral Doxycycline Compared to Intravenous Ceftriaxone in the Treatment of Lyme Neuroborreliosis: A Multicenter, Equivalence, Randomized, Open-label Trial," *Clin. Infect. Dis.*, 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa217.
- [50] *Leitlinien der Liquordiagnostik und Methodenkatalog der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie. 2007.*
- [51] A. et al. Fingerle, V; Eiffert, H; Gessner, "MiQ12Lyme-Borreliose," in *In: Podbielski A, Herrmann M, Kniehl E, Hrsg. MiQ: Qualitäts- standards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. München, Jena: Urban & Fischer; 2017: 1–68, 17AD.*
- [52] U. Ljøstad, T. Skarpaas, and Å. Mygland, "Clinical usefulness of intrathecal antibody testing in acute Lyme neuroborreliosis," *Eur. J. Neurol.*, 2007, doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.01799.x.
- [53] H. Wilking, V. Fingerle, C. Klier, M. Thamm, and K. Stark, "Antibodies against *Borrelia burgdorferi* sensu lato among Adults, Germany, 2008–2011," *Emerg. Infect. Dis.*, 2015, doi: 10.3201/eid2101.140009.
- [54] S. Hammers-Berggren, A. M. Lebech, M. Karlsson, B. S. Ngsson, K. Hansen, and G. Stiernstedt, "Serological follow-up after treatment of patients with erythema migrans and neuroborreliosis," *J. Clin. Microbiol.*, 1994, doi: 10.1128/jcm.32.6.1519-1525.1994.
- [55] H. Reiber and P. Lange, "Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: Sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain," *Clin. Chem.*, 1991, doi: 10.1093/clinchem/37.7.1153.
- [56] K. Hansen and A. -M Lebech, "Lyme neuroborreliosis: A new sensitive diagnostic

- assay for intrathecal synthesis of borrelia burgdorferi-specific immunoglobulin G, A, and M," *Ann. Neurol.*, 1991, doi: 10.1002/ana.410300212.
- [57] S. Hammers-Berggren, K. Hansen, A. M. Lebech, and M. Karlsson, "Borrelia burgdorferi-specific intrathecal antibody production in neuroborreliosis: A follow-up study," *Neurology*, 1993, doi: 10.1212/WNL.43.1_Part_1.169.
- [58] T. Cerar, K. Ogrinc, J. Cimperman, S. Lotrič-Furlan, F. Strle, and E. Ružič-Sabljić, "Validation of cultivation and PCR methods for diagnosis of Lyme neuroborreliosis," *J. Clin. Microbiol.*, 2008, doi: 10.1128/JCM.00410-08.
- [59] K. M. Ansel, R. B. S. Harris, and J. G. Cyster, "CXCL13 is required for B1 cell homing, natural antibody production, and body cavity immunity," *Immunity*, 2002, doi: 10.1016/S1074-7613(01)00257-6.
- [60] M. C. Kowarik *et al.*, "CXCL13 is the major determinant for B cell recruitment to the CSF during neuroinflammation," *J. Neuroinflammation*, 2012, doi: 10.1186/1742-2094-9-93.
- [61] T. A. Rupprecht, H. W. Pfister, B. Angele, S. Kastenbauer, B. Wilske, and U. Koedel, "The chemokine CXCL13 (BLC): A putative diagnostic marker for neuroborreliosis," *Neurology*, vol. 65, no. 3, pp. 448–450, 2005, doi: 10.1212/01.wnl.0000171349.06645.79.
- [62] T. A. Rupprecht *et al.*, "The chemokine CXCL13 is a key regulator of B cell recruitment to the cerebrospinal fluid in acute Lyme neuroborreliosis," *J. Neuroinflammation*, 2009, doi: 10.1186/1742-2094-6-42.
- [63] T. A. Rupprecht, U. Koedel, B. Angele, V. Fingerle, and H.-W. Pfister, "Zyktokin CXCL13 Cytokine CXCL13 — a possible early CSF marker for neuroborreliosis," *Nervenarzt*, 2006, doi: 10.1007/s00115-005-2021-7.
- [64] M. Senel, T. A. Rupprecht, H. Tumani, H. W. Pfister, A. C. Ludolph, and J. Brettschneider, "The chemokine CXCL13 in acute neuroborreliosis," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 81, no. 8, pp. 929–933, 2010, doi: 10.1136/jnnp.2009.195438.
- [65] D. Bremell *et al.*, "Cerebrospinal fluid CXCL13 in Lyme neuroborreliosis and asymptomatic HIV infection," *BMC Neurol.*, vol. 13, 2013, doi: 10.1186/1471-

2377-13-2.

- [66] N. D. Van Burgel, F. Bakels, A. C. M. Kroes, and A. P. Van Dam, "Discriminating Lyme neuroborreliosis from other neuroinflammatory diseases by levels of CXCL13 in cerebrospinal fluid," *J. Clin. Microbiol.*, vol. 49, no. 5, pp. 2027–2030, 2011, doi: 10.1128/JCM.00084-11.
- [67] F. Sellebjerg *et al.*, "Increased cerebrospinal fluid concentrations of the chemokine CXCL13 in active MS," *Neurology*, 2009, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c5b457.
- [68] J. L. Rubenstein *et al.*, "CXCL13 plus interleukin 10 is highly specific for the diagnosis of CNS lymphoma," *Blood*, 2013, doi: 10.1182/blood-2013-01-476333.
- [69] C. Schmidt *et al.*, "A prospective study on the role of CXCL13 in Lyme neuroborreliosis," *Neurology*, vol. 76, no. 12, pp. 1051–1058, 2011, doi: 10.1212/WNL.0b013e318211c39a.
- [70] I. Tjernberg, A. J. Henningsson, I. Eliasson, P. Forsberg, and J. Ernerudh, "Diagnostic performance of cerebrospinal fluid chemokine CXCL13 and antibodies to the C6-peptide in Lyme neuroborreliosis," *J. Infect.*, vol. 62, no. 2, pp. 149–158, 2011, doi: 10.1016/j.jinf.2010.11.005.
- [71] N. Wutte *et al.*, "CXCL13 chemokine in pediatric and adult neuroborreliosis," *Acta Neurol. Scand.*, vol. 124, no. 5, pp. 321–328, 2011, doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01477.x.
- [72] T. Cerar *et al.*, "Diagnostic value of cytokines and chemokines in Lyme neuroborreliosis," *Clin. Vaccine Immunol.*, vol. 20, no. 10, pp. 1578–1584, 2013, doi: 10.1128/CVI.00353-13.
- [73] H. Sillanpää, B. H. Skogman, H. Sarvas, I. J. T. Seppälä, and P. Lahdenne, "Cerebrospinal fluid chemokine CXCL13 in the diagnosis of neuroborreliosis in children," *Scand. J. Infect. Dis.*, vol. 45, no. 7, pp. 526–530, 2013, doi: 10.3109/00365548.2013.776700.
- [74] J. Hytönen, E. Kortela, M. Waris, J. Puustinen, J. Salo, and J. Oksi, "CXCL13 and neopterin concentrations in cerebrospinal fluid of patients with Lyme neuroborreliosis and other diseases that cause neuroinflammation," *J.*

- Neuroinflammation*, vol. 11, pp. 1–11, 2014, doi: 10.1186/1742-2094-11-103.
- [75] T. A. Rupprecht, C. Lechner, H. Tumani, and V. Fingerle, “CXCL13 als biomarker der akuten neuroborreliose. Überprüfung des prädiktiven wertes in der klinischen routine,” *Nervenarzt*, vol. 85, no. 4, pp. 459–464, 2014, doi: 10.1007/s00115-014-4020-z.
- [76] D. Pícha, L. Moravcová, and D. Smíšková, “Prospective study on the chemokine CXCL13 in neuroborreliosis and other aseptic neuroinfections,” *J. Neurol. Sci.*, vol. 368, pp. 214–220, 2016, doi: 10.1016/j.jns.2016.05.059.
- [77] B. Barstad *et al.*, “Cerebrospinal Fluid B-lymphocyte Chemoattractant CXCL 13 in the Diagnosis of Acute Lyme Neuroborreliosis in Children,” *Pediatr. Infect. Dis. J.*, pp. 1–28, 2017, doi: 10.1097/INF.0000000000001669.
- [78] P. Gyllemark, P. Forsberg, J. Ernerudh, and A. J. Henningsson, “Intrathecal Th17- and B cell-associated cytokine and chemokine responses in relation to clinical outcome in Lyme neuroborreliosis: A large retrospective study,” *J. Neuroinflammation*, vol. 14, no. 1, pp. 1–9, 2017, doi: 10.1186/s12974-017-0789-6.
- [79] M. M. Remy, N. Schöbi, L. Kottanattu, S. Pfister, A. Duppenhaler, and F. Suter-Riniker, “Cerebrospinal fluid CXCL13 as a diagnostic marker of neuroborreliosis in children: A retrospective case-control study,” *J. Neuroinflammation*, vol. 14, no. 1, pp. 1–9, 2017, doi: 10.1186/s12974-017-0948-9.
- [80] C. Waiß, W. Kindler, B. Ströbele, C. Aspöck, and S. Oberndorfer, “CXCL-13 als Biomarker in der Diagnostik der Neuroborreliose,” *Nervenarzt*, vol. 88, no. 6, pp. 635–641, 2017, doi: 10.1007/s00115-017-0292-4.
- [81] A. J. Henningsson, M. Lager, R. Brännström, I. Tjernberg, and B. H. Skogman, “The chemokine CXCL13 in cerebrospinal fluid in children with Lyme neuroborreliosis,” *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 37, no. 10, pp. 1983–1991, 2018, doi: 10.1007/s10096-018-3334-3.
- [82] M. Markowicz *et al.*, “CXCL13 concentrations in cerebrospinal fluid of patients with Lyme neuroborreliosis and other neurological disorders determined by Luminex and ELISA,” *Ticks Tick. Borne. Dis.*, vol. 9, no. 5, pp. 1137–1142, 2018,

- doi: 10.1016/j.ttbdis.2018.04.008.
- [83] J. N. Wagner, S. Weis, C. Kubasta, J. Panholzer, and T. J. von Oertzen, "CXCL13 as a diagnostic marker of neuroborreliosis and other neuroinflammatory disorders in an unselected group of patients," *J. Neurol.*, vol. 265, no. 1, pp. 74–81, 2018, doi: 10.1007/s00415-017-8669-7.
- [84] T. A. Rupprecht *et al.*, "Diagnostic value of cerebrospinal fluid CXCL13 for acute Lyme neuroborreliosis. A systematic review and meta-analysis," *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 24, no. 12, pp. 1234–1240, 2018, doi: 10.1016/j.cmi.2018.04.007.
- [85] K. C. Dodd, H. C. A. Emsley, M. J. R. Desborough, and S. K. Chhetri, "Periprocedural antithrombotic management for lumbar puncture: Association of British Neurologists clinical guideline," *Practical Neurology*. 2018, doi: 10.1136/practneurol-2017-001820.
- [86] H. Tumani *et al.*, "Leitlinie S1-Leitlinie: Lumbalpunktion und Liquordiagnostik," *DGNeurologie*, 2019, doi: 10.1007/s42451-019-00126-z.
- [87] S. E. Straus, K. E. Thorpe, and J. Holroyd-Leduc, "How do I perform a lumbar puncture and analyze the results to diagnose bacterial meningitis?," *Journal of the American Medical Association*. 2006, doi: 10.1001/jama.296.16.2012.
- [88] R. Domingues, G. Bruniera, F. Brunale, C. Manguera, and C. Senne, "Lumbar puncture in patients using anticoagulants and antiplatelet agents," *Arq. Neuropsiquiatr.*, 2016, doi: 10.1590/0004-282x20160098.
- [89] K. Gröschel and S. Gröschel, "How to do: The diagnostic lumbar puncture," *Dtsch. Medizinische Wochenschrift*, 2015, doi: 10.1055/s-0041-102251.
- [90] R. W. Evans, "Complications of lumbar puncture," *Neurol. Clin.*, 1998, doi: 10.1016/S0733-8619(05)70368-6.
- [91] H. Flaatten, J. Krakenes, and C. Vedeler, "Post-dural puncture related complications after diagnostic lumbar puncture, myelography and spinal anaesthesia," *Acta Neurol. Scand.*, 1998, doi: 10.1111/j.1600-0404.1998.tb07328.x.
- [92] D. Mukendi *et al.*, "Where there is no brain imaging: Safety and diagnostic value of lumbar puncture in patients with neurological disorders in a rural hospital of

- Central Africa," *J. Neurol. Sci.*, 2018, doi: 10.1016/j.jns.2018.08.004.
- [93] D. Carson and M. Serpell, "Choosing the best needle for diagnostic lumbar puncture," *Neurology*, 1996, doi: 10.1212/WNL.47.1.33.
- [94] G. Sprotte, R. Schedel, H. Pajunk, and H. Pajunk, "An 'atraumatic' universal needle for single-shot regional anesthesia: clinical results and a 6 year trial in over 30,000 regional anesthetics," *Reg. Anaesth.*, 1987.
- [95] L. B. Ready, S. Cuplin, R. H. Haschke, and M. Nessly, "Spinal needle determinants of rate of transdural fluid leak," *Anesth. Analg.*, 1989, doi: 10.1213/00000539-198910000-00006.
- [96] M. Lenaerts, J. L. Pepin, S. Tombu, and J. Schoenen, "No Significant Effect of An 'Atraumatic' Needle on Incidence of Post-Lumbar Puncture Headache or Traumatic Tap," *Cephalalgia*, 1993, doi: 10.1046/j.1468-2982.1993.1304296.x.
- [97] S. Nath *et al.*, "Atraumatic versus conventional lumbar puncture needles: a systematic review and meta-analysis," *Lancet*, 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32451-0.
- [98] H. Jager, M. Krane, and K. Schimrigk, "[Lumbar puncture--the post-puncture syndrome. Prevention with an 'atraumatic' puncture needle, clinical observations]," *Schweiz Med Wochenschr*, 1993.
- [99] M. Strupp, T. Brandt, and A. Müller, "Incidence of post-lumbar puncture syndrome reduced by reinserting the stylet: A randomized prospective study of 600 patients," *J. Neurol.*, 1998, doi: 10.1007/s004150050250.
- [100] H. Zetterberg, K. Tullhög, O. Hansson, L. Minthon, E. Londos, and K. Blennow, "Low incidence of post-lumbar puncture headache in 1,089 consecutive memory clinic patients," *Eur. Neurol.*, 2010, doi: 10.1159/000311703.
- [101] Weltgesundheitsorganisation, "ICD-10-GM Version 2018," *Heal. (San Fr.)*, 2017.
- [102] WMA, "WMA Declaration of Helsinki - Ethical principles for medical research involving human subjects.," *64th WMA Gen. Assem. Fortaleza, Brazil, Oct. 2013*, 2013.
- [103] R. Kaiser and C. H. Lücking, "Intrathecal synthesis of specific antibodies in neuroborreliosis comparison of different ELISA techniques and calculation

- methods," *J. Neurol. Sci.*, 1993, doi: 10.1016/0022-510X(93)90247-V.
- [104] H. Reiber, C. B. Ressel, and A. Spreer, "Diagnosis of neuroborreliosis - Improved knowledge base for qualified antibody analysis and cerebrospinal fluid data pattern related interpretations," *Neurol. Psychiatry Brain Res.*, 2013, doi: 10.1016/j.npbr.2013.10.004.
- [105] B. Wilske, V. Fingerle, and U. Schulte-Spechtel, "Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis," *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. 2007, doi: 10.1111/j.1574-695X.2006.00139.x.
- [106] E. A. Eckman, D. M. Clausen, A. R. Herdt, J. Pacheco-Quinto, and J. J. Halperin, "Specificity and Diagnostic Utility of Cerebrospinal Fluid CXCL13 in Lyme Neuroborreliosis," *Clin. Infect. Dis.*, 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa335.
- [107] D. Van De Beek, J. De Gans, L. Spanjaard, M. Weisfelt, J. B. Reitsma, and M. Vermeulen, "Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis," *N. Engl. J. Med.*, 2004, doi: 10.1056/NEJMoa040845.
- [108] M. J. Mair *et al.*, "Clinical characteristics and prognostic factors of adult patients with pilocytic astrocytoma," *J. Neurooncol.*, no. 0123456789, 2020, doi: 10.1007/s11060-020-03513-9.
- [109] K. Kothur, L. Wienholt, F. Brilot, and R. C. Dale, "CSF cytokines/chemokines as biomarkers in neuroinflammatory CNS disorders: A systematic review," *Cytokine*, vol. 77, pp. 227–237, 2016, doi: 10.1016/j.cyto.2015.10.001.
- [110] M. VanDemark, "Acute bacterial meningitis: Current review and treatment update," *Critical Care Nursing Clinics of North America*. 2013, doi: 10.1016/j.ccell.2013.04.004.
- [111] H. H.J., K.-H. A., K.-M. S., N. H., L. A., and M. D., "Study on the performance of the determine syphilis rapid test," *Sexually Transmitted Infections*. 2013.
- [112] S. A. Larsen, B. M. Steiner, and A. H. Rudolph, "Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis," *Clinical Microbiology Reviews*. 1995, doi: 10.1128/cmr.8.1.1.
- [113] H. W. Prange and G. Ritter, "[Specific antibody activity as a marker of pathogen-stimulated immune response in the central nervous system. Exemplified by

- syphilis and zoster diseases].,” *Nervenarzt*, 1986.
- [114] J. L. Lyons, “Viral Meningitis and Encephalitis,” *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*. 2018, doi: 10.1212/CON.0000000000000650.
- [115] J. Rahimi and A. Woehrer, “Overview of cerebrospinal fluid cytology,” in *Handbook of Clinical Neurology*, 2018.
- [116] L. Fischer *et al.*, “CXCL13 and CXCL12 in central nervous system lymphoma patients,” *Clin. Cancer Res.*, 2009, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0108.
- [117] A. Bürkle, M. Niedermeier, A. Schmitt-Gräff, W. G. Wierda, M. J. Keating, and J. A. Burger, “Overexpression of the CXCR5 chemokine receptor, and its ligand, CXCL13 in B-cell chronic lymphocytic leukemia,” *Blood*, 2007, doi: 10.1182/blood-2007-05-089409.
- [118] F. Blanc *et al.*, “Relevance of the antibody index to diagnose Lyme neuroborreliosis among seropositive patients,” *Neurology*, 2007, doi: 10.1212/01.wnl.0000269672.17807.e0.
- [119] J. Yang *et al.*, “Chemokine CXC Ligand 13 in Cerebrospinal Fluid Can Be Used as an Early Diagnostic Biomarker for Lyme Neuroborreliosis: A Meta-Analysis,” *J. Interf. Cytokine Res.*, vol. 37, no. 10, pp. 433–439, 2017, doi: 10.1089/jir.2016.0101.
- [120] A. J. Henningson, P. Gyllemark, M. Lager, B. H. Skogman, and I. Tjernberg, “Evaluation of two assays for CXCL13 analysis in cerebrospinal fluid for laboratory diagnosis of Lyme neuroborreliosis,” *Apmis*, vol. 124, no. 11, pp. 985–990, 2016, doi: 10.1111/apm.12596.

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus für die frühe Neuroborreliose	20
Abbildung 2: Schematische Darstellung von atraumatischer und scharfer Nadel	23
Abbildung 3: Prozentuelle Verteilung des Geschlechts	32
Abbildung 4: Altersverteilung des Studienkollektivs	33
Abbildung 5: Leitsymptome der Neuroborreliose Patienten nach Diagnosesicherheit	34
Abbildung 6: Prozentuale Aufschlüsselung der Diagnosegruppe "Andere"	36
Abbildung 7: ROC-Kurve für CXCL-13 in der Diagnose der gesicherten Neuroborreliose	39
Abbildung 8: Alternative ROC-Kurve ohne Berücksichtigung der entzündlichen ZNS Erkrankungen	40
Abbildung 9: Alternative ROC-Kurve für Neuroborreliose gesichert/wahrscheinlich	40

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien der Neuroborreliose nach Rauer et al. [35]	8
Tabelle 2: Entzündliche Liquorveränderungen bei akuter NB nach Djukic et al.	10
Tabelle 3: Literaturübersicht für Sensitivität und Spezifität der Liquor-CXCL-13- Konzentration in der Diagnose der Neuroborreliose	14
Tabelle 5: Diagnosegruppenübersicht mit Häufigkeitsverteilung	29
Tabelle 6: Mediane CXCL-13 Konzentration nach Diagnosegruppen mit Interquartilsabständen (IQR)	35
Tabelle 7: Signifikanz des Unterschieds der CXCL-13 Konzentration im Vergleich zur Gruppe "NB gesichert"	38
Tabelle 8: Übersicht über die alternativen cut-off-Berechnungen für CXCL-13 in der Diagnose der Neuroborreliose	41
Tabelle 9: Aufstellung aller Fälle mit CXCL-13 Werten über dem cut-off inklusive prozentualem Anteil an der jeweiligen Diagnosegruppe	42

Tabelle 10: Vergleich der diagnostischen Wertigkeit von IgG-AI, PCR und CXCL-13 im Rahmen der Studie	43
Tabelle 11: Liquorbefunde nach Diagnosegruppen, n= Patientenzahl, es handelt sich bei allen Werten um Mediane (Interquartilsabstand)	45
Tabelle 12: Fälle mit CXCL-13 Konzentrationen über 20 beziehungsweise über 40pg/ml nach Diagnosegruppen	47

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. Raffi Topakian für die Überlassung des spannenden Themas und für die stets höchst engagierte fachliche und zwischenmenschliche Betreuung, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ein großer Dank geht an meine Doktormutter Frau Prof. Dr. Claudia Sommer für die hervorragende Betreuung und die Bereitschaft, dieses internationale Projekt zu ermöglichen.

Außerdem möchte ich Frau Prof. Dr. Heike Rittner für ihre konstruktive Mitarbeit als Koreferentin danken.

Weiterhin danke ich Frau Dr. Petra Hochgatterer-Rechberger, Frau Dr. Barbara Pischinger, Herrn MPH Dr. Josef Seier, Herrn Dr. Peter Vollmann, Herrn Univ. Doz. Dr. Alexander Haushofer sowie allen Ärzten der Abteilung für Neurologie des Klinikum Wels-Grieskirchen für die Durchführung der Lumbalpunktionen, die laborchemische Analyse der Proben und die Mitarbeit an der Publikation der Ergebnisse.

Schließlich danke ich meiner Familie für die stets bedingungslose Unterstützung, die mich durch diese Arbeit und das gesamte Studium begleitet hat.