

Aus der Abteilung Neurologie
(Prof. Dr. med. M. Bähr)
im Zentrum Neurologische Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Langzeitfolgen der stattgehabten Neuroborreliose im Kindes- und Jugendalter

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Kristina Elisabeth Philine Drenck

aus

Hamburg

Göttingen 2012

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Schmidt

II. Berichterstatter: Prof. Dr. med. E. Wilichowski

Tag der mündlichen Prüfung: 12. August 2013

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	1
Abbildungsverzeichnis.....	1
Abkürzungsverzeichnis.....	2

1. Einführung.....4

1.1 Überblick über die Erkrankung Borreliose.....	4
1.1.1 Historischer Überblick.....	4
1.1.2 Borreliose: Epidemiologie und Krankheitsbild.....	5
1.1.3 Diagnostik der Borreliose.....	6
1.1.4 Therapie der Borreliose.....	7
1.2 Überblick über die Neuroborreliose.....	8
1.2.1 Neuroborreliose: Epidemiologie und Krankheitsbild.....	8
1.2.2 Diagnostik der Neuroborreliose.....	9
1.2.3 Prophylaxe und Therapie der Neuroborreliose.....	12
1.2.4 Neuroborreliose im Kindes- und Jugendalter.....	13
1.3 Klinische Neuropsychologie.....	15
1.3.1 Klinische Neuropsychologie bei Neuroborreliose.....	15
1.4 Literatur zu Langzeitfolgen von Borrelieninfektionen.....	15
1.5 Fragestellung.....	17

2. Material und Methoden.....18

2.1 Patienten.....	18
2.2 Untersuchungsaufbau.....	21
2.2.1 Anamnese.....	22
2.2.2 Neurologische Untersuchung.....	22
2.2.3 Neuropsychologische Testung.....	24
2.2.3.1 Überblick über die neuropsychologische Testung.....	24
2.2.3.2 Darstellung der neuropsychologischen Untersuchung.....	26
2.2.3.3 Neuropsychologische Domänen.....	31
2.2.4 Fragebögen.....	32
2.2.4.1 Überblick über den Inhalt der Testmappe.....	32
2.2.4.2 Erläuterungen zu den einzelnen Fragebögen.....	33
2.2.4.3 Übersicht über die untersuchten Kategorien der Fragebögen.....	36
2.3 Kontrollpersonen.....	37
2.4 Statistik.....	39

3. Ergebnisse.....	40
3.1 Basisdaten von Kollektiv und Kontrollgruppe.....	40
3.2 Anamnese.....	42
3.3 Neurologische Untersuchung.....	42
3.4 Neuropsychologische Untersuchung.....	44
3.4.1 Vergleich von Neuroborreliose- und Kontrollgruppe.....	44
3.4.2 Vergleich der Domänen von Neuroborreliose- und Kontrollgruppe.....	49
3.4.3 Pathologische Einzeltests und Domänen.....	51
3.4.4 Vergleich der Domänen-Z-Werte von Neuroborreliose- und Kontrollgruppe.....	53
3.4.5 Korrelationen der neuropsychologischen Domänen.....	54
3.5 Vergleich der neuropsychologischen Ergebnisse nach Symptomgruppen.....	55
3.5.1 Vergleich der Basisdaten der Symptomgruppen.....	55
3.5.2 Neuropsychologische Domänen nach Symptomgruppen.....	56
3.6 Fragebögen.....	58
3.6.1 Gruppenvergleiche zwischen Neuroborreliose- und Kontrollgruppe.....	58
3.6.2 Vergleich der Fragebögen nach Symptomgruppen	60
3.6.3 Gruppenvergleiche einzelner Fragebögen.....	62
4. Diskussion.....	69
4.1 Diskussion der Methoden.....	70
4.1.1 Patientenkollektiv.....	70
4.1.2 Untersuchungsablauf.....	72
4.2 Diskussion der Ergebnisse.....	74
4.2.1 Neurologische Untersuchung.....	74
4.2.2 Anamnese.....	76
4.2.3 Neuropsychologie.....	77
4.2.4 Fragebögen zu psychiatrischen Beschwerden.....	81
5. Zusammenfassung.....	83
6. Literaturverzeichnis.....	84

Tabellenverzeichnis

Tab. 1.1: S.11	Tab. 3.11: S.51
Tab. 1.2: S.16	Tab. 3.12: S.52
Tab. 2.1: S.21	Tab. 3.13: S.53
Tab. 2.2: S.23	Tab. 3.14: S.54
Tab. 2.3: S.25	Tab. 3.15: S.54
Tab. 2.4: S.31	Tab. 3.16: S.55
Tab. 2.5: S.32	Tab. 3.17: S.56
Tab. 2.6: S.36	Tab. 3.18: S.58
Tab. 2.7: S.36	Tab. 3.19: S.59
Tab. 2.8: S.37	Tab. 3.20: S.60
Tab. 3.1: S.41	Tab. 3.21: S.61
Tab. 3.2: S.41	Tab. 3.22: S.62
Tab. 3.3: S.43	Tab. 3.23: S.63
Tab. 3.4: S.44	Tab. 3.24: S.64
Tab. 3.5: S.45	Tab. 3.25: S.65
Tab. 3.6: S.46	Tab. 3.26: S.66
Tab. 3.7: S.47	Tab. 3.27: S.67
Tab. 3.8: S.47	Tab. 3.28: S.68
Tab. 3.9: S.48	
Tab. 3.10: S.49	

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1: S.9	Abb. 3.1: S.50
Abb. 1.2: S.9	Abb. 3.2: S.57
Abb. 2.1: S.20	Abb. 3.3: S.63
Abb. 2.2: S.38	

Abkürzungsverzeichnis

AI	Antikörper-Index
BDI	Beck-Depressions-Inventar
CVLT	California Verbal Learning Test
Δ	Differenz
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
F+	falsch-positive Items
FACIT-F	Functional assessment of chronic illness fatigue
FIQ	Fibromyalgia impact questionnaire
FKV F1	Item-standardisierter Summenwert zur Depressivität
FKV F2	Item-standardisierter Summenwert zur aktiven problem-orientierten Anpassung
FKV F3	Item-standardisierter Summenwert zu Ablenkung und Selbstaufbau
FKV F4	Item-standardisierter Summenwert zu Religiosität und Sinnsuche
FKV F5	Item-standardisierter Summenwert zu Bagetellisierung und Wunschdenken
FKS-LIV	Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung
G	Patientengruppe
GSI	Global Severity Index
IgG	Immunglobulin der Klasse G
IgM	Immunglobulin der Klasse M
KG	Kontrollgruppe
KST	Kolmogorov-Smirnov-Test
lim	Limes
M	Mittelwert
M.	Musculus
μ l	Mikroliter

MRT	Magnetresonanztomografie
N	Anzahl
NB	Neuroborreliose
NADL	Nottingham Extended Activities of Daily Living Scale
Neuropsych.	Neuropsychologie, neuropsychologisch
n.s.	nicht signifikant
NVLT	Non-verbaler Lerntest
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
PSQI	Pittsburgher Schlafqualitäts-Index
PST	Positive Symptom Total
Q	Quotient
Qolibri	Quality of life after brain injury
R+	richtig-positive Items
r	Korrelationskoeffizient
SCL-90-R	Symptom-Checkliste-90-R
SD	Standardabweichung
SF36	Short-form-36-health-survey
SNRS	Scripps Neurological Rating Scale
STAI	State-trait anxiety inventory
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
VLT	Verbaler Lerntest
WCST	Wisconsin-Card-Sorting-Test
WMS	Wechsler Memory Scale
WT	Warnton
ZNS	Zentrales Nervensystem
±	Standardabweichung
%	Prozent
>	größer als
<	kleiner als

1. Einführung

1.1 Überblick über die Erkrankung Borreliose

1.1.1 Historischer Überblick

Die Symptome der Borreliose sind lange bekannt. Erste Beschreibungen in der Literatur stammen aus dem Fachbereich der Dermatologie und betrafen die späte Hautmanifestation der Borreliose, die Acrodermatitis chronica atrophicans. Buchwaldt beschrieb an einem Fallbeispiel eine „diffuse, ideopathische Hautatrophie“, die von ihrer Beschreibung her aus heutiger Sicht der Acrodermatitis chronica atrophicans zugeordnet wird (Buchwaldt 1883). Den Begriff der Acrodermatitis chronica atrophicans führten 1902 Herxheimer und Hartmann ein (Herxheimer und Hartmann 1902). Auch das Erythema chronicum migrans als typische Frühmanifestation der Lyme-Borreliose wurde bereits Anfang des letzten Jahrhunderts beschrieben (Afzelius 1910). Früh beschrieben wurde auch eine weitere Frühmanifestation der Borreliose, die Lymphadenosis benigna cutis (Bärfverstedt 1943). Die Beschreibung der lymphozytären Meningoradikulitis bei Borreliose geht auf Bannwarth zurück und prägte den Begriff des Bannwarth-Syndroms (Bannwarth 1941). Zusammen mit Garin und Bujadoux wurde somit das Vorkommen neurologischer Symptome nach Zeckenbefall beschrieben und der Begriff des Garin-Bujadoux-Bannwarth-Syndroms geprägt (Garin und Bujadoux 1922). Heute ist in der Literatur häufig nur von Bannwarth-Syndrom die Rede. Der Begriff der Lyme-Krankheit geht auf Steere et al. zurück, nachdem diese in Ortschaften des US-Bundesstaates Connecticut, darunter auch Lyme und Old Lyme, das gehäufte Auftreten von Borreliose-Erkrankungen feststellen konnten (Steere et al. 1977, Steere und Malawista 1979). Die erste Isolation des Erregers gelang hingegen erst 1982 durch Burgdorfer et al. (Burgdorfer et al. 1982).

1.1.2 Borreliose: Epidemiologie und Krankheitsbild

Die Borreliose ist eine durch Zecken übertragene Multisystemerkrankung. Erreger ist die Zecken befallende Spirochäte *Borrelia burgdorferi*. Dabei infizieren die Zecken sich im Nymphenstadium bei einer Blutmahlzeit an kleinen Säugetieren, wie etwa Mäusen. Säugetiere wie Mäuse, Rot- und Schwarzwild und Füchse dienen als Reservoir für die Borrelien (Lastavica et al. 1989, Gross 2009).

Es gibt verschiedene Untertypen der *Borrelia burgdorferi*, welche je nach Gebiet unterschiedlich häufig sind. So wurden in Europa die Typen *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. valaisiana* und *B. spielmanii* als humanpathogene Erreger gefunden. In Nordamerika wird die Lyme-Borreliose ausschließlich durch *Borrelia burgdorferi sensu stricto* verursacht (Wilske et al. 2007, Gross 2009).

Beim Kontakt der mit Borrelien befallenen Zecken werden erst nach Stunden die Borrelien an den Wirt übertragen. Dabei korreliert die Kontaktdauer der Zecke mit der Wahrscheinlichkeit einer Erregerübertragung (Sood et al. 1997). Gelegentlich wird die Borreliose auch durch andere Insekten übertragen (Magnarelli et al. 1986).

Bei der Borreliose handelt es sich um die häufigste durch Zecken übertragene Infektionskrankheit in Europa (Satz 2002). Unterschiedliche europäische Studien zeigten eine hohe Inzidenz für Mittel- und Nordeuropa. So zeigten Huppertz et al. für die Region um Würzburg eine Inzidenz von 111 Borreliose-Erkrankten auf 100.000 Einwohner und Berglund et al. für ein schwedisches Kollektiv eine Inzidenz von 69 auf 100.000 Einwohner (Huppertz et al. 1999, Berglund et al. 1995). Innerhalb der letzten zehn Jahre kam es zu einer Zunahme der Borrelienprävalenz in Zecken. Ursächlich ist die Zunahme der infizierten Zecken nicht geklärt, allerdings könnten Veränderungen der klimatischen Gegebenheiten oder Veränderungen in den Wildbeständen eine Rolle spielen (Kampen et al. 2004).

Klinisch manifestiert sich die Lyme Borreliose auf unterschiedlichste Art und Weise. Dies lässt sich teilweise mit den unterschiedlichen pathogenen Borrelienspezies in Nordeuropa erklären. Es gibt hierbei eine Organpräferenz der einzelnen Borrelienspezies (Eiffert et al. 1998, Wang et al. 1999, Lünemann et al. 2001).

Es werden Früh- und Späterscheinungen der Borreliose unterschieden. Eine häufige Frühmanifestation ist ein lokales Erythema migrans an der Stelle des Zeckenbisses. Die Literaturangaben zur Häufigkeit des Erythema migrans bei nachgewiesener Borrelieninfektion variieren zwischen 40 und 90%. Zudem kann im frühen Stadium ein gerötetes, knotiges Lymphozytom, das auch als Lymphadenosis benigna cutis bezeichnet wird, imponieren. Häufig tritt in der Frühphase der Infektion ein grippeähnlicher Krankheitszustand auf, der mit Fieber, Erschöpfung und Kopf- und Gliederschmerzen manifest werden kann. Im späteren Verlauf der Erkrankung können annähernd alle Organsysteme, wie Herz, Bewegungsapparat und das Nervensystem, mitbeteiligt sein. Typische Späterscheinungen sind die Lyme-Arthritis und die Acrodermatitis chronica cutis. In Analogie zur Lues als ebenfalls Spirochäten-induzierte Erkrankung wird die Borreliose oft in drei Stadien eingeteilt. Da die Übergänge zwischen frühen und späten Symptomen aber fließend und überlappend sind, spielt diese Einteilung in der klinischen Praxis nur eine untergeordnete Rolle (Diener et al. 2008, Kaiser 1998, Pfister et al. 1994).

1.1.3 Diagnostik der Borreliose

Grundlage der Borreliosediagnostik ist die klinische Untersuchung gestützt von der serologischen Untersuchung auf spezifische Antikörper gegen Borrelien. Liegt ein typisches klinisches Bild vor, bzw. entsteht durch die ärztliche Anamnese der begründete Verdacht auf eine Borrelien-Infektion, erfolgt die Abnahme von Venenblut. Standardverfahren ist der Antikörpernachweis mittels ELISA und Western-Blot. Ergänzend werden direkte Nachweisverfahren, wie der Nachweis der Borrelien-DNS mittels Polymerase-Chain-Reaktion (PCR) oder durch die kulturelle Anzucht des Erregers angewendet.

Im klinischen Alltag werden die Verfahren ELISA und Western-Blot sequenziell verwendet. Der ELISA gilt hierbei als Suchtest und der Western-Blot als Bestätigungstest. Vorteile des ELISAs sind neben einer einfachen Durchführbarkeit seine hohe Sensitivität. Nach einem positiven ELISA wird ein Western-Blot durchgeführt, um falsch-positive Ergebnisse durch kreuzreagierende Antigene zu reduzieren (Dressler et al. 1993). Durch die separate Bestimmung der zwei Antikörperklassen IgG und IgM lässt sich theoretisch eine Aussage über das Stadium der Infektion machen. Ein isolierter Anstieg der IgM spricht hierbei für eine akute Infektion. Im späteren Verlauf der Infektion steigt auch die IgG-Produktion. Die Antikörper können auch nach Therapie jahrelang im Serum nachweisbar sein (Hofmann 1992).

Der direkte Erregernachweis im kulturellen Medium ist anspruchsvoll und gelingt nicht regelhaft. Die Anzucht erfolgt hierbei auf einem Barbour-Stoenner-Kelly-Medium. Geeignet sind für die kulturelle Anzucht vor allen Biopsate aus den Erythema migrans unbehandelter Patienten. Neben der wochenlangen Inkubationsdauer ist die geringe Sensitivität dieser Methode problematisch (Barbour et al. 1984, Huppertz und Sticht-Groth 1989, Wormser et al. 2000).

Der Nachweis der Borrelien-DNS mittels PCR wird aus Gelenkpunktions-Material, Serum und Liquor cerebrospinalis durchgeführt. Für den klinischen Alltag ist dieser Nachweis aufgrund geringer Sensitivität eingeschränkt empfehlenswert (Christen 1996). Problematisch ist auch die unterschiedliche Aussagekraft der PCR-Analyse in verschiedenen untersuchenden Einrichtungen (Steere 2001).

1.1.4 Therapie der Borreliose

Die antibiotische Therapie ist je nach Medikament sowohl oral als auch parenteral möglich, wobei sich orale Therapien, bei ausreichender Dauer und Dosierung, in ihrer Wirksamkeit nicht von parenteralen Therapien unterscheiden (Dotevall und Hagberg 1999, Karkkonen et al. 2001).

Verwendete Antibiotika sind Cephalosporine der dritten Generation und Doxycyclin, die über mindestens zwei Wochen gegeben werden sollten. Alternativ können bei Allergien und Unverträglichkeiten Antibiotika aus der Gruppe der Makrolide Verwendung finden. Bei chronischen Verlaufsformen bzw. späten Manifestationsformen wie etwa der Lyme-Arthritis oder der Acrodermatitis chronica atrophicans, können auch längere Antibiotikatherapien angeraten sein (Steere 2001, Huppertz und Krause 2003).

1.2 Überblick über die Neuroborreliose

1.2.1 Neuroborreliose: Epidemiologie und Krankheitsbild

Tritt bei einer systemischen Borrelieninfektion eine entzündliche Beteiligung des Nervensystems auf, wird von einer Neuroborreliose gesprochen. Diese Komplikation der Borrelieninfektion tritt bei etwa 10-15% der Patienten auf (Halperin 2010). Diagnostiziert wird eine akute Neuroborreliose über die typische Klinik mit zumeist einer polyradikulitischen Symptomatik, mit meningealen Zeichen (Nackensteife, Kopfschmerzen, Fieber) und / -oder mit Hirnnervenparesen, gestützt von einer ansteigenden Antikörperproduktion gegen Borrelien im Serum sowie Pleozytose, Blut-Liquor-Schrankenstörung und oft auch Hinweisen auf eine autochthone Antikörperproduktion im Liquor cerebrospinalis. In vielen Fällen treten Paresen und Sensibilitätsausfälle verzögert zu den Schmerzen auf, was die Diagnose erschweren kann (Berlit 2007).

Die häufigste Hirnnervenläsion bei der akuten Neuroborreliose ist die Parese des Nervus facialis. Die Parese kann uni- oder bilateral, vollständig oder unvollständig sein. Auch andere Hirnnerven können beteiligt sein. Besonders hervorzuheben ist hierbei die Beteiligung der die Augenmuskeln versorgenden Hirnnerven, insbesondere des Nervus abducens und des Nervus trochlearis (Diener et al. 2008). Über eine Beeinträchtigung des Nervus olfactorius finden sich in der Literatur keine Angaben (Berlit 2007).

Neben der akuten Neuroborreliose gibt es Untersuchungen zu klinischen Symptomen, die sich der akuten Neuroborreliose anschließen. Während sich bei der akuten Neuroborreliose die oben genannten Nervenläsionen bzw. meningitischen Verläufe finden, werden nach dieser akuten Phase der Erkrankung vor allem Residuen der fazialen Parese, Depressionen, Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen beschrieben (Vrethem et al. 2002). Allerdings lässt die derzeitige Studienlage keine eindeutige Aussage über die Häufigkeit bzw. die Ausprägung chronischer Verläufe der Neuroborreliose zu. So zeigten sich 1995 in einer Studie mit 20 Patienten nach Neuroborreliose deutliche neuropsychologische Defizite im Vergleich zu einer alters- und bildungsangepassten Kontrollgruppe; besonders stark waren Gedächtnisfunktionen betroffen (Benke et al. 1995). Auch die Untersuchung eines größeren Patientenkollektivs fand persistierende neuropsychologische Defizite im Vergleich zur alters- und bildungsangepassten Vergleichsgruppe nach stattgehabter Neuroborreliose; allerdings waren die gefundenen Defizite hier milder und im Normbereich (Schmidt H et al. 2009).

1.2.2 Diagnostik der Neuroborreliose

Für den Nachweis einer Infektion des ZNS spielt der Liquor eine wichtige Rolle. Zum einen kann im Liquor eine unspezifische Immunglobulin-Synthese, eine Liquorpleozytose sowie eine Blut-Liquor-Schrankenstörung festgestellt werden. Die sichersten Bestätigungen in der Diagnostik einer Neuroborreliose sind der Nachweis einer spezifischen Antikörperproduktion im Liquor, eine erfolgreiche mikrobiologische Kultivierung der Borrelien aus dem Liquor sowie der Borrelien-DNS-Nachweis mittels Polymerase-Chain-Reaktion.

Der Nachweis der spezifischen intrathekalen Antikörperproduktion setzt neben einer Serumanalytik die Laboranalytik des Liquor cerebrospinalis voraus. Gemessen wird die spezifische intrathekale Antikörperproduktion als Antikörperindex (AI) aus Serum- und Liquor-Antikörperproduktion. Blanc et al. fanden in einer Untersuchung mit 40 Patienten mit Neuroborreliose für die Antikörper-Indizes eine sehr gute Spezifität (97%) bei nur mäßiger Sensitivität (75%) (Blanc et al. 2007). Die lymphomonozytäre Liquorpleozytose und die Bestimmung des Borrelien-Antikörperindex haben einen großen Stellenwert für die Diagnose der Neuroborreliose. In der Abbildung ist beispielhaft die IgG-AI-Bestimmung für $Q_{IgG} < Q_{limIgG}$ zu sehen. Der Q_{IgG} ist hierbei der Quotient aus IgG-Konzentration im Liquor und Serum und der Grenzwert Q_{limIgG} berechnet sich aus dem Quotienten des Albumins im Liquor und Serum.

$$AI(IgG) = \frac{(Liquor - Borrelien\ IgG / Serum - Borrelien\ IgG)}{(Liquor - Gesamt\ IgG / Serum - Gesamt\ IgG)}$$

Abb. 1.1 Bestimmung des IgG-Antikörperindex für $Q_{IgG} < Q_{limIgG}$

$$AI(IgG) = \frac{(Liquor - Borrelien\ IgG / Serum - Borrelien\ IgG)}{(Q_{lim\ IgG})}$$

Abb. 1.2 Bestimmung des IgG-Antikörperindex für $Q_{IgG} > Q_{limIgG}$

Im Rahmen der neurochemischen Analytik wird eine mögliche von einer wahrscheinlichen und einer sicheren Neuroborreliose abgegrenzt. Allen drei Abstufungen gemeinsam ist das Auftreten typischer klinischer Symptome und eine positive Borrelien-Serologie. Bei der wahrscheinlichen Neuroborreliose liegt eine Pleozytose im Liquor und eine Blut-Liquor-Schrankenstörung ohne eine spezifische Antikörper-Produktion im Liquor vor. Andere Ursachen für die Pleozytose müssen ausgeschlossen sein. Die Diagnose einer sicheren Neuroborreliose erfordert zusätzlich einen kulturellen Borrelien-Nachweis, eine spezifische Antikörperproduktion gegen Borrelien im Liquor oder einen Nachweis der Borrelien-DNS im Liquor (Diener et al. 2008). Die Diagnose der Neuroborreliose setzt sich demnach aus einer Kombination verschiedenster klinischer und labormedizinischer Hinweise zusammen.

Erschwert wird die Diagnose durch die oft verzögert einsetzende Antikörperproduktion (Roux et al. 2007). Andererseits zeigt ein Antikörper-Nachweis nicht zwingend eine Neu-Infektion an, weil die borrelienspezifischen Antikörper in Serum und Liquor persistieren (Hammersbergren et al. 1993, Kruger et al. 1989). Oft wird auch ein stattgehabter Zeckenkontakt vergessen oder übersehen, bzw. ein erfolgtes Erythema migrans nicht wahrgenommen. Aufgrund der hohen Prävalenz von Borrelien-Antikörpern im Serum der gesunden Bevölkerung macht demnach ein Screening keinen Sinn (Reimer et al. 2002).

Ein neuer Ansatz in der Diagnostik der Neuroborreliose ist der Nachweis des Chemokins CXCL 13 im Serum und Liquor der Patienten (Rupprecht et al. 2005, Rupprecht et al. 2006, Rupprecht et al. 2007). Dieses Chemokin gehört zur Familie der Cystein-X-Cystein Chemokine und wird vom menschlichen Organismus ausgeschüttet, um selektiv Lymphozyten über den Chemokinrezeptor CXCR 5 zu rekrutieren (Rupprecht et al. 2006). Im Falle einer unbehandelten Neuroborreliose zeigt CXCL 13 eine hohe Sensitivität und Spezifität. Außerdem zeigt sich CXCL 13 schon im frühen Verlauf der Neuroborreliose und auch in Fällen, in denen die Antikörper-Indizes noch negativ sind. Damit zeigt der Einsatz von CXCL 13 einen deutlichen diagnostischen Vorteil gegenüber den *Borrelia-burgdorferi*-Antikörperindizes, welche, wie bereits oben erwähnt, in frühen Neuroborreliose-Stadien oft noch negativ sind (Schmidt C et al. 2011)

Differenzialdiagnosen sind aufgrund der unspezifischen Symptomatik der Neuroborreliose vielfältig. So müssen bei meningitischen Verläufen andere - vorwiegend virale - Ursachen für Meningitiden ausgeschlossen werden und bei Hirnnervenpareesen infektiöse und traumatische Ursachen anderer Genese abgeklärt werden.

Mögliche Neuroborreliose	Wahrscheinliche Neuroborreliose	Sichere Neuroborreliose
<ul style="list-style-type: none"> • Klinische Symptomatik • (Garin-Bujadoux-Bannwarth-Syndrom, Hirnnervenparese, Meningitis) • Anamnese • (Zeckenkontakt, Erythema migrans) • Positive Borrelien-Serologie 	<ul style="list-style-type: none"> • Klinische Symptomatik • (Garin-Bujadoux-Bannwarth-Syndrom, Hirnnervenparese, Meningitis) • Anamnese • (Zeckenkontakt, Erythema migrans) • Positive Borrelien-Serologie <p style="text-align: center;">Lumbalpunktion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pleozytose im Liquor • Blut-Liquor-Schrankenstörung • Unspezifische Antikörper-Produktion im Liquor 	<ul style="list-style-type: none"> • Klinische Symptomatik • (Garin-Bujadoux-Bannwarth-Syndrom, Hirnnervenparese, Meningitis) • Anamnese • (Zeckenkontakt, Erythema migrans) • Positive Borrelien-Serologie <p style="text-align: center;">Lumbalpunktion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pleozytose im Liquor • Blut-Liquor-Schrankenstörung • Unspezifische Antikörper-Produktion im Liquor <p style="text-align: center;"><u>Sichere Nachweisverfahren</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kultureller Nachweis der Borrelien • Spezifische intrathekale Antikörper-Produktion • Nachweis der Borrelien-DNS im Liquor cerebrospinalis

Tab. 1.1 Kategorisierung in mögliche, wahrscheinliche und sichere Neuroborreliose nach DGN (modifiziert nach Diener et al. 2008, Seite 421)

1.2.3 Prophylaxe und Therapie der Neuroborreliose

Zunächst spielt die Primärprophylaxe bei der Neuroborreliose eine entscheidende Rolle. So lässt sich das Auftreten einer Borreliose bzw. einer Neuroborreliose durch Vermeidung von Zeckenkontakten effektiv verhindern. Einfachste Maßnahmen hierfür sind das Meiden von Endemiegebieten und das Tragen langer Kleidung. Die Durchführung einer Antibiotika-Prophylaxe nach Zeckenkontakt wird derzeit von der DGN nicht empfohlen (Diener et al. 2008). Allerdings konnte für ein nordamerikanisches Endemiegebiet nachgewiesen werden, dass eine 200 mg Einzeldosis Doxycycline, gegeben 72 Stunden nach dem Zeckenkontakt, das Auftreten einer Borreliose verhindern kann (Nadelman et al. 2001). Auch in Deutschland hält die DGN eine prophylaktische Antibiotikagabe bei sehr beunruhigten Patienten oder multiplem Zeckenbefall für vertretbar (Diener et al. 2008).

Standardtherapie der akuten Neuroborreliose ist heute die intravenöse Behandlung mit einem Cephalosporin der dritten Generation bzw. mit Penicillin G oder die orale Doxycyclin-Gabe (Diener et al. 2008), wobei die orale Doxycyclingabe und die intravenöse Cephalosporingabe als gleichwertig angesehen werden (Dotevall und Hagberg 1999, Karkkonen et al. 2001). Die Frage nach der optimalen Dosierung und Dauer der Doxycyclin-Therapie ist aktuell noch nicht einstimmig beantwortet. Laut Leitlinien der DGN ist die empfohlene Tagesdosierung für Doxycyclin heute 200 mg; allerdings lässt die Studienlage einen höheren Liquorspiegel durch eine 300-mg-Tagesdosis vermuten (Diener et al. 2008, Dotevall und Hagberg 1999). Als Behandlungsdauer rät die DGN zu 14 Tagen bzw. zu bis zu drei Wochen für chronische Verläufe (Diener et al. 2008).

1.2.4 Neuroborreliose im Kindes- und Jugendalter

Es lassen sich bereits im Schulalter bei etwa 5% der Kinder Borrelien-Antikörper im Serum nachweisen. Allerdings ist auch bei Kindern nur bei einem Bruchteil der seropositiven Betroffenen mit einer klinischen Symptomatik zu rechnen (Lentze et al. 2002).

Eine entzündliche Mitbeteiligung des Nervensystems im Sinne einer Neuroborreliose ist im Kindesalter häufiger als beim Erwachsenen, unterscheidet sich aber im Verlauf (Christen et al. 1993, Hansen und Lebech 1992). Im Gegensatz zur Neuroborreliose des Erwachsenenalters tritt das Bannwarth-Syndrom im Kindesalter seltener auf. Christen et al. fanden bei nur 3,6% aller Kinder ein Bannwarth-Syndrom als Manifestation der Neuroborreliose (Christen et al. 1993). Die Neuroborreliose im Kindes- und Jugendalter manifestiert sich meist mit einer monolateralen fazialen Parese. Überhaupt stellt die Neuroborreliose in diesen Altersgruppen den häufigsten Grund für eine Parese des Nervus facialis dar. In etwa 25% der Fälle geht die Neuroborreliose in dieser Altersgruppe mit einer Meningitis mit Liquor-Pleozytose einher (Lentze et al. 2002).

Allerdings hängt die klinische Symptomatik auch in dieser Altersgruppe stark von der krankheitsverursachenden *Borrelia-burgdorferi*-Spezies ab, welche jeweils unterschiedliche Endemiegebiete aufweisen. So zeigte etwa eine skandinavische Studie mit 143 Kindern einen mit 75% deutlich höheren Anteil an Kindern mit milder Meningitis bei Neuroborreliose (Skogman et al. 2008).

Zu neuropsychologischen Langzeitfolgen, wie sie im Erwachsenenalter anzunehmen sind, ist die Datenlage unklar. So fand eine amerikanische Studie 2003 bei 43 Kindern mit durchgemachter Facialisparese bei Neuroborreliose keine Unterschiede im Vergleich zur demografisch angepassten Kontrollgruppe. Die durchgemachte Neuroborreliose lag hier im Schnitt 49 Monate zurück und die Patienten waren bei Diagnosestellung durchschnittlich 8 Jahre alt (Vazquez et al. 2003). Auch Adams et al. hatten zuvor bei 41 Kindern einer amerikanischen Population nach durchgemachter Neuroborreliose keine neuropsychologischen Unterschiede zur Kontrollgruppe festgestellt (Adams et al. 1999).

Dagegen legte 1998 die Untersuchung von fünf Kindern, die zwei bis sieben Jahre zuvor wegen Neuroborreliose mit neuropsychologischen Auffälligkeiten behandelt worden waren, die Annahme nahe, dass die kindliche Neuroborreliose neuropsychologische Langzeitfolgen hinterlassen könnte (Bloom et al. 1998).

Das diagnostische Vorgehen gleicht der Diagnosefindung im Erwachsenenalter. So ist auch bei Kindern die Diagnostik in Serum und Liquor nötig.

Therapie der Wahl ist bei der kindlichen Neuroborreliose die Verwendung eines Cephalosporins der dritten Generation oder von Penicillin G, jeweils intravenös über einen Zeitraum von zwei bis drei Wochen, da Tetrazykline aufgrund ihrer unerwünschten Wirkung auf die Zahnreifung bei Kindern kontraindiziert sind (Koletzko und Kröner 2009).

1.3 Klinische Neuropsychologie

Die klinische Neuropsychologie bildet einen Schnittpunkt zwischen Psychologie und Neurologie und befasst sich mit den Auswirkungen somatischer, insbesondere neurologischer Krankheiten, auf die kognitiven Funktionen und das Erleben des Menschen. Mit neuropsychologischen Testverfahren wird versucht kognitive Funktionsausfälle messbar zu machen. Menschliche Fähigkeiten, die sich neuropsychologisch untersuchen lassen, sind u.a. Aufmerksamkeits- und Konzentrationsvermögen, Intellekt, Merkfähigkeit, Reaktionsvermögen und räumliche Denkleistungen. Bei diesen Kategorien in der Neuropsychologie wird auch von Domänen gesprochen. Wichtigstes Werkzeug der Neuropsychologie sind Fragebögen, Skalen und Tests, wobei das einzelne Messverfahren reliabel, objektiv und valide sein sollte. Auch Sensitivität und Spezifität sollten gewährleistet sein. Die neuropsychologische Testung wird durch moderne Bildgebung, wie beispielsweise die Magnetresonanztomografie ergänzt, gibt aber auch bei Funktionsausfällen, zu denen kein morphologisches Korrelat in der Bildgebung besteht, eine Objektivierungsmöglichkeit (Hartje und Poeck 2006, Rüsseler et al. 2009).

1.3.1 Klinische Neuropsychologie bei Neuroborreliose

Insbesondere bei der Untersuchung von Langzeitfolgen spielt die Neuropsychologie eine wesentliche Rolle. Besonderes Interesse gilt bei der Untersuchung der Langzeitfolgen möglichen Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen, da insbesondere in diesen Domänen Defizite gefunden wurden (Vrethem et al. 2002). Wie bereits oben erwähnt, lässt die Studienlage beim erwachsenen Patienten milde, neuropsychologische Langzeitfolgen nach durchgemachter Neuroborreliose vermuten. Zum langfristigen Verlauf der Neuroborreliose im Kindes- und Jugendalter ist die Datenlage noch spärlicher.

1.4 Literatur zu Langzeitfolgen von Borrelieninfektionen

Im Folgenden ist ein Überblick über relevante Untersuchungen zu neurologischen, neuropsychologischen und psychiatrischen Langzeitfolgen der Borreliose gegeben. Die Heterogenität der Untersuchungen wird sowohl in den Charakteristika der untersuchten Patientengruppen als auch in Methodik und Ort der wissenschaftlichen Datenerhebung deutlich. Der Ort der Untersuchung ist insbesondere aufgrund der unterschiedlichen Erregertypen relevant.

Autor	Jahr	N	Charakteristikum des Kollektivs	Methode	Ort	Ergebnisse
Benke et al.	1995	G: 20	Erwachsene, Borreliose, 4,3 Jahre nach Infektion	Neuropsych. Testung	Innsbruck, Österreich	Ausgeprägte neuropsychologische Defizite
Adams et al.	1994	G: 41 KG: 14	Kinder, Borreliose	Neuropsych. Testung	Wilmington, USA	Keine Unterschiede zur Kontrollgruppe
Adams et al.	1999	G: 25 KG: 17	Kinder, Borreliose	Neuropsych. Testung	Wilmington, USA	Keine Unterschiede zur Kontrollgruppe
Vazquez et al.	2003	G: 20 KG: 40	Kinder, faziale Parese bei Neuroborreliose	Neuropsych. Testung	Yale, USA	Keine Unterschiede zur Kontrollgruppe
McAuliffe et al.	2008	G: 25 KG: 25	Erwachsene, Borreliose	Neuropsych. Testung	New York, USA	Einschränkungen der Aufmerksamkeit und des non-verbalen und verbalen Lernens und Gedächtnisses
Skogman et al.	2008	G: 177 KG: 174	Kinder, mögliche, wahrscheinliche und gesicherte Neuroborreliose	Klinische Untersuchung, Telefonische Befragung	Schweden	Keine Unterschiede zur Kontrollgruppe bezüglich Erschöpfungszuständen, milde Residuen der fazialen Parese
Salazar et al.	1993	G: 63	Kinder, Erythema migrans, 1-6 Jahre nach Infektion	Telefonische Befragung	Farmington, USA	Keine neurologischen Spätfolgen
Bloom et al.	1998	G: 5	Kinder, sichere Neuroborreliose, 2-7 Jahre nach Infektion	Neuropsych. Testung	Boston, USA	Neuropsychologische Defizite, Erschöpfung, Wesensveränderungen
Tager et al.	2001	G: 20 KG: 20	Kinder, neurologische Auffälligkeiten bei Borreliose	Neuropsych. Testung	New York, USA	Verbale und non-verbale Gedächtnisdefizite, Erschöpfung und Angstzustände
Schmidt H et al.	2009	G: 60 KG: 60	Erwachsene, wahrscheinliche oder sichere NB und gesunde Kontrollgruppe	Neuropsych. Testung	Göttingen, Deutschland	Milde Aufmerksamkeits- und Gedächtnisdefizite
Vrethem et al.	2002	G: 106 KG: 123	Erwachsene, Neuroborreliose und Kontrollgruppe mit Erythem, 2,7 Jahre nach NB	Fragebögen	Schweden	Persistierende neurologische Defizite nach Neuroborreliose

Tab. 1.2 Übersicht über relevante Untersuchungen bezüglich Langzeitfolgen und Späterscheinungen nach Neuroborreliose unter neurologischen Gesichtspunkten

1.5 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es herauszufinden, inwieweit Langzeitfolgen der Neuroborreliose im Kindes- und Jugendalter bestehen und inwieweit mögliche Folgen vergleichbar mit denen im Erwachsenenalter sind. Hierbei liegt der besondere Schwerpunkt auf den neuropsychologischen Spätauswirkungen. Vorausgegangene Untersuchungen zu dieser Fragestellung hatten keine eindeutigen Ergebnisse erbracht und prognostische klinische Annahmen sind dementsprechend spekulativ und nicht einheitlich. Begründet werden kann die Heterogenität der vorausgegangenen Untersuchungsergebnisse mit dem unterschiedlichen Erregerspektrum Europas und der USA sowie mit der unzulänglichen Vergleichbarkeit der angewandten Methoden. Um diese Einflussgrößen zu minimieren und eine Aussage über Langzeitfolgen der Neuroborreliose in der untersuchten Altersgruppe machen zu können, wurden die Rahmenbedingungen dieser Arbeit streng definiert.

2. Material und Methoden

Die vorliegende Untersuchung wurde im Rahmen des Amendments des Ethikantrags mit der Nummer 03/2/05 von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät genehmigt.

2.1 Patienten

Das Patientenkollektiv bestand aus 29 Patienten, die im Kindes- oder Jugendalter im Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Göttingen mit der Diagnose einer Neuroborreliose stationär behandelt worden waren. Gefunden wurden geeignete Patienten über die Durchsicht der Stationsbücher des Zeitraumes zwischen dem 5.10.1989 und dem 21.12.2005 der zwei pädiatrischen Stationen 0130 und 3031. Die Durchsicht der Stationsbücher erfolgte von Oktober bis Februar 2009/2010. In den Stationsbüchern fanden sich neben dem Datum der stationären Aufnahme das Geburtsdatum der Kinder und die Aufnahmediagnose bzw. die vorherrschende Symptomatik bei der Aufnahme.

Lag bei den Kindern die Verdachtsdiagnose einer Neuroborreliose oder Symptome, die im Rahmen einer Neuroborreliose auftreten können, vor, so wurden die Krankenakten aus dem Zentralarchiv der Universitätsmedizin Göttingen bestellt. Dementsprechend wurden alle Akten von Kindern mit Borreliose (n=22), entzündlichen ZNS-Prozess/Enzephalopathien (n=52), Enzephalitis (n=24), Hirnnervenläsionen (n=121), Neuroborreliose (n=41) und Meningitis (n=184) oder mit Verdacht auf diese Erkrankungen bestellt und eingesehen. Insgesamt wurden 444 Akten aus dem Archiv der Universitätsmedizin Göttingen gesichtet. Anschließend wurden die Patientenakten mittels der Kriterien der DGN auf das Vorliegen einer wahrscheinlichen oder sicheren Neuroborreliose hin durchgearbeitet. Bei Vorliegen einer wahrscheinlichen oder sicheren Neuroborreliose wurden die in den Krankenakten gefundenen Postanschriften der Eltern der Patienten genutzt, um postalisch Kontakt zu den ehemaligen Patienten aufzunehmen.

Im ersten Anschreiben wurde der Inhalt der Untersuchung erklärt und die Eltern gebeten, die direkte Kontaktaufnahme zu ihren Kindern zu ermöglichen. Dafür wurden dem Anschreiben ein Kontaktformular und ein vorfrankierter Rückumschlag beigelegt. Dabei erwies sich der mehrjährige Zeitraum zwischen dem stationären Aufenthalt und der Kontaktaufnahme als problematisch, da viele Patienten aus dem Heimatort ihrer Eltern verzogen bzw. auch die Eltern der Patienten häufig postalisch nicht mehr zu erreichen waren. So konnten von 60 angeschriebenen Patienten 26 postalisch nicht erreicht werden. In den anderen Fällen waren die Resonanzen durchweg positiv. In wenigen Fällen war trotz bestehendem Interesse an der Studienteilnahme eine Partizipation nicht möglich. Gründe hierfür waren z.B. ein langer Anreiseweg, berufliche und private Verpflichtungen oder die Vorlage von Ausschlusskriterien, auf die später ausführlich eingegangen wird.

Telefonisch oder per E-Mail wurden die Patienten über die Untersuchungen aufgeklärt und um eine erste Zusage über eine mögliche Teilnahmebereitschaft gebeten. Während der sich anschließenden Telefongespräche wurden mögliche Ausschlusskriterien dokumentiert und Termine für eine neuropsychologische Testung ausgemacht. Anschließend wurde den Patienten eine Mappe mit Fragebögen mit Fragen zur Lebensqualität, Schlafqualität und diversen neuropsychologischen Domänen zugeschickt, mit der Bitte, diese ausgefüllt zur neuropsychologischen Testung mitzubringen. Den Probanden wurde die Testmappe ausführlich erklärt und die Möglichkeit gegeben, zu jedem Zeitpunkt Nachfragen telefonisch oder per E-Mail zu stellen. Außerdem wurden die Probanden darauf hingewiesen, die Fragebögen ohne zeitlichen Druck, nicht im Beisein anderer Personen und ohne längere Pausen auszufüllen. Zudem erhielten die Probanden auf postalischem Weg bereits im Vorfeld Exemplare der Patientenaufklärungen, welche beim ersten Treffen mit den Patienten besprochen und unterzeichnet wurden. Die Patienten erhielten eine Aufwandsentschädigung von 30 Euro sowie eine Erstattung der Fahrtkosten.

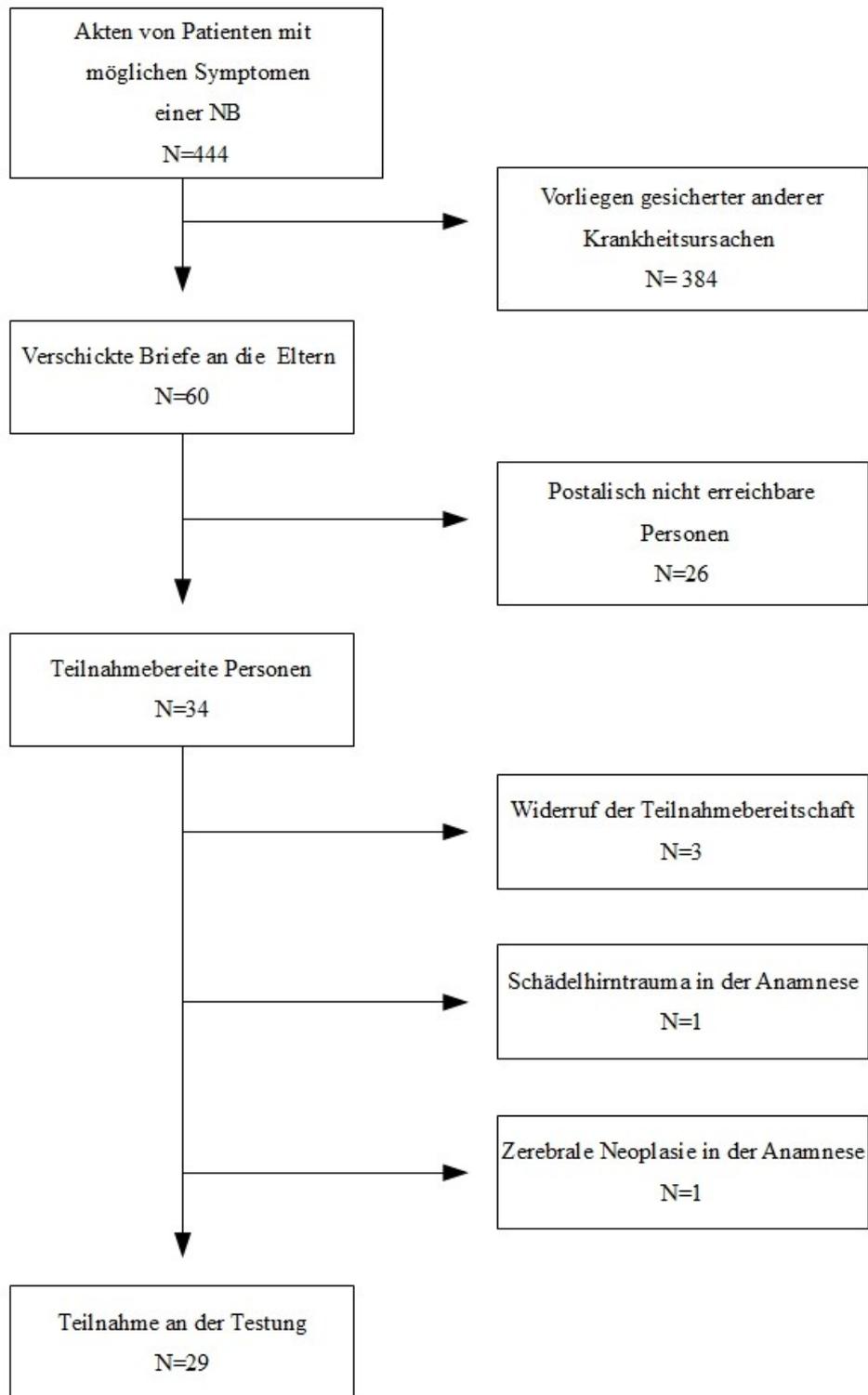


Abb. 2.1 Flussdiagramm zur Patientenrekrutierung

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnose einer wahrscheinlichen oder sicheren Neuroborreliose im Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin • Aktuelles Alter von mindestens 17 Jahren • Alter bei Erkrankung zwischen vier und 14 Jahren 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnose einer möglichen Neuroborreliose • Andere Erkrankungsursachen • Fehlende Einwilligung in die Untersuchung • Diagnose anderer neurologischer Erkrankungen, welche einen Einfluss auf die Untersuchung haben könnten, wie etwa stattgehabtes Schädel-Hirn-Trauma, Multiple Sklerose oder zerebrale Neoplasien • Fehlende Mitarbeit während der Testung bzw. beim Ausfüllen der Fragebögen

Tab. 2.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Patientenrekrutierung

2.2 Untersuchungsaufbau

Die Patienten wurden zwischen 2009 und 2011 untersucht. Die Untersuchung der Probanden setzte sich zusammen aus einer allgemeinen medizinischen Anamnese, die auch den sozialen und familiären Rahmen mit einschloss, einer gründlichen neurologischen Untersuchung, der Entnahme von Venenblut, einer Mappe mit Fragebögen zur Lebens- und Schlafqualität und einer neuropsychologischen Testbatterie.

2.2.1 Anamnese

Bei der Anamnese der Probanden ging es unter anderem um die Gewährleistung der Studientauglichkeit. Dafür wurde eine besonders gründliche neurologische und psychiatrische Anamnese erhoben, um die Studientauglichkeit im Vorfeld soweit wie möglich zu prüfen. Hierdurch wurden zwei Probanden ausgeschlossen.

Einer von ihnen berichtete von einem Schädel-Hirn-Trauma mit wahrscheinlichen neuropsychologischen Folgeschäden, der andere Patient war im Zeitintervall zwischen Neuroborreliose und Nachuntersuchung an einer Neoplasie des Zerebrums erkrankt, die bereits operiert worden war.

2.2.2 Neurologische Untersuchung

Die neurologische Untersuchung hatte die Zielsetzung, einen aktuellen und standardisierten neurologischen Status der Patienten zu erheben und diesen unter dem Blickwinkel der stattgefundenen Neuroborreliose zu bewerten. Zur Objektivierung der Befunde wurde die Scripps Neurological Rating Scale (SNRS) verwendet. Diese Skala wird für die Quantifizierung neurologischer Beeinträchtigungen bei Multipler Sklerose eingesetzt und ordnet den verschiedenen neurologischen Qualitäten und Bereichen Höchstwerte zu, deren Summe 100 beträgt und einen komplett unauffälligen neurologischen Status beschreibt (Sipe et al. 1984). Die folgende Tabelle zeigt den verwendeten Vordruck des SNRS.

Untersuchtes System	Maximale Punktzahl	Grad der Beeinträchtigung			
		Normal	Mild	Moderat	Stark
Urteilsfähigkeit und Stimmung	10	10	7	4	0
Hirnnerven:	21				
• Visus		5	3	1	0
• Gesichtsfeld, Sehnervenpapille, Pupillenreaktion		6	4	2	0
• Augenbewegungen		5	3	1	0
• Nystagmus		5	3	1	0
Andere Hirnnerven	5	5	3	1	0
Motorik:	20				
• Rechter Arm		5	3	1	0
• Linker Arm		5	3	1	0
• Rechtes Bein		5	3	1	0
• Linkes Bein		5	3	1	0
Muskeigenreflexe:	8				
• Obere Extremitäten		4	3	1	0
• Untere Extremitäten		4	3	1	0
Babinski-Zeichen R; L	4	4	-	-	0
Sensorik:	12				
• Rechter Arm		3	2	1	0
• Linker Arm		3	2	1	0
• Rechtes Bein		3	2	1	0
• Linkes Bein		3	2	1	0
Kleinhirnzeichen:	10				
• Obere Extremitäten		5	3	1	0
• Untere Extremitäten		5	3	1	0
Gang: Rumpf und Gleichgewicht	10	10	7	4	0
Harnblase, Darm, Sexuelle Dysfunktion	0	0	-3	-7	-10
Summe					
Total	100				

Tab. 2.2 Scripps Neurological Rating Scale (modifiziert nach Sipe et al. 1984, Seite 1370)

2.2.3 Neuropsychologische Testung

2.2.3.1 Überblick über die neuropsychologische Testung

Die neuropsychologische Testbatterie entstand an Anlehnung an die Testbatterie, die Schmidt et al. angewandt haben, um ein Kollektiv von Probanden, die im Erwachsenenalter an Neuroborreliose erkrankt waren, auf neuropsychologische Langzeitfolgen hin zu testen (Schmidt H et al. 2009).

Durchgeführt wurde die neuropsychologische Testung in einem fensterlosen, lärmisolierten Raum der Universitätsmedizin Göttingen. Dieser Raum war lediglich mit einem Arbeitsplatz mit Sitz- und Schreibgelegenheit, einem Rechner, welcher der Durchführung einiger Tests diente, und einer Untersuchungsliege ausgestattet, um ein ablenkungsarmes Umfeld während der Untersuchung zu gewährleisten. Die Gesamtdauer der neuropsychologischen Testung variierte zwischen drei und vier Stunden und war stark von der Durchführungsgeschwindigkeit der Probanden abhängig. Die Testung wurde bevorzugt am Vormittag durchgeführt.

Die Probanden wurden im Vorfeld gebeten, ausgeruht und in guter physischer Verfassung an der Untersuchung teilzunehmen und auf Alkohol und andere Mittel, welche sich auf die neuropsychologische Leistungsfähigkeit hätten auswirken können, zu verzichten. Kam es kurzfristig zu leichten Erkrankungen, wie etwa allergischen Reaktionen gegen Birkenpollen oder Erkältungskrankheiten, wurde die Testung auf einen Zeitpunkt, zu dem keine Symptome mehr bestanden, verschoben. Die Testbatterie setzte sich aus insgesamt 17 verschiedenen neuropsychologischen Untersuchungen zusammen, deren Ablauf folgendermaßen aussah:

1. Begrüßung und erneute kurze Erklärung zum Sinn und Ablauf der Untersuchungen
2. California Verbal Learning Test (CVLT)
3. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)
4. Mentaler Rotationstest
5. California Verbal Learning Test (CVLT) Abruf
6. Rey-Komplex-Figure-Test (CFT)
7. Non-verbaler Lerntest (NVLТ)
8. Verbaler Lerntest (VLT)
9. 15 Minuten Pause
10. Stadtplan-Test
11. Wisconsin-Card-Sorting-Test (WCST)
12. Tower of Hanoi
13. Rey-Komplex-Figure-Test Abruf
14. Stadtplantest Wegabfrage
15. Wechsler Memory Scale, Untertest „Logisches Gedächtnis“
16. Wechsler Memory Scale, Untertest „Visuelle Paarerkenntung“
17. Wechsler Memory Scale, Untertest „Verbale Paarerkenntung“
18. Gemeinsamkeiten finden
19. Mosaik-Test
20. Fünf-Punkte-Test
21. Zahlen-/Blockspanne
22. Wechsler Memory Scale, Untertest „Logisches Gedächtnis“ Abruf
23. Wechsler Memory Scale, Untertest „Visuelle Paarerkenntung“ Abruf
24. Wechsler Memory Scale, Untertest „Verbale Paarerkenntung“ Abruf
25. Regensburger Wortflüssigkeitstest
26. Nachbesprechung mit den Probanden, Klärung von Fragen bezüglich der Studie

Tab. 2.3 Übersicht über den Untersuchungsablauf

2.2.3.2 Darstellung der neuropsychologischen Untersuchung

California Verbal Learning Test (CVLT):

Beim CVLT lernen die Probanden eine Liste mit 16 Begriffen, die fünfmal komplett vorgelesen wird. Nach jedem Vorlese- bzw. Lerndurchgang werden die Probanden aufgefordert, alle Begriffe zu nennen, an die sie sich erinnern können. Auch die Begriffe, die bereits in einem vorherigen Durchgang genannt wurden. Anschließend wird als Störreiz eine andere Liste mit 16 Begriffen gelernt und sofort wiedergegeben. Danach bekommen die Probanden Kategorien genannt, denen jeweils Begriffe der ersten gelernten Liste zugeordnet werden sollen. Die Anweisung hierfür lautet z.B. „Welche Küchengeräte standen auf der Liste?“. Nach etwa 20 Minuten gibt es einen Abruf, in dem die Probanden die Testliste ohne erneuten Lerndurchgang wiedergeben, die Kategorien mit Begriffen der Liste füllen und bei 44 vorgelesenen Begriffen entscheiden müssen, ob sie von der ersten Liste stammen. Der CVLT ist ein neuropsychologisches Testinstrument zur Bewertung des Lernens von verbalen Inhalten und zur Überprüfung des Arbeitsgedächtnisses (Delis et al. 1988, Spreen und Strauss 1991).

Testbatterien zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP):

Der TAP-Test besteht aus drei Untertests, die alle am Computer durchgeführt werden. Beim TAP-Test werden die Probanden aufgefordert, auf bestimmte Reize hin eine Taste zu drücken. Dadurch werden Reaktion und Reaktionszeit registriert. Außerdem werden über Lautsprecher Töne erzeugt, die die Probanden beurteilen sollen. Im ersten Untertest, dem Alertness-Test, müssen die Probanden beim Hören eines Tons so schnell wie möglich die Taste drücken. Beim zweiten Untertest, dem „Geteilte-Aufmerksamkeits-Test“, müssen die Probanden bei bestimmten Tonabfolgen und bei einer bestimmten Anordnungsform kleiner Kreuze in einem Quadrat mit Rastern die Taste drücken. Beim dritten Untertest, dem Go-No-Go-Test, erscheinen in unterschiedlicher Abfolge Kreuze und Pluszeichen und die Probanden werden aufgefordert, nur beim Erscheinen des Kreuzes die Taste zu drücken. Der TAP-Test dient in der Praxis der Überprüfung der neuropsychologischen Domänen Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis (Zimmermann und Fimm 1994).

Mentaler Rotationstest:

Beim Mentalen Rotationstest werden den Probanden in Papierform jeweils fünf dreidimensionale Figuren präsentiert, die aus kleinen Würfeln zusammengesetzt sind und in unterschiedlichen Perspektiven zu sehen sind. Dabei ist die erste Figur der Reihe jeweils zweimal unter den anderen vier Figuren zu finden. Die Probanden werden aufgefordert, die erste Figur der Reihe trotz räumlicher Drehung zweimal wiederzufinden und anzukreuzen. Insgesamt müssen die Probanden in sechs Minuten 24 dieser Reihen bearbeiten, wobei nach den ersten zwölf Reihen zwei Minuten Pause gewährt wird. Richtig gelöst ist eine Reihe, wenn sich zwei Kreuze pro Reihe an der richtigen Stelle befinden. Verwendet wird der Mentale Rotationstest, um Aussagen über visuo-konstruktive Funktionen machen zu können (Shepard und Metzler 1971).

Rey-Komplex-Figure (CFT):

Die Probanden bekommen ein abstraktes Gebilde, das aus geometrischen Figuren zusammengesetzt ist, vorgelegt. Sie werden aufgefordert, dieses Gebilde so genau wie möglich abzuzeichnen, dabei möglichst alle Details zu berücksichtigen und den Maßstab sowie die Winkel der Figur genau zu reproduzieren. Dafür haben die Probanden unbegrenzt Zeit. Es darf aber kein Lineal oder Ähnliches verwendet werden. Nach einer halben Stunde werden die Probanden aufgefordert, die Figur aus der Erinnerung heraus auf ein leeres Blatt Papier zu zeichnen. Dabei werden durch das Abzeichnen die visuo-konstruktiven Fähigkeiten der Probanden überprüft und durch den späteren Abruf das non-verbale Lernen und Gedächtnis (Shin et al. 2006, Osterrieth 1944).

Non-verbaler Lerntest (NVL):

Beim non-verbale Lerntest werden den Probanden mithilfe eines Computerprogramms 120 Karten gezeigt, die sie sich jeweils binnen drei Sekunden einprägen sollen. Jede dieser Karten zeigt eine abstrakte Figur. Aufgabe der Probanden ist es, bei 100 weiteren präsentierten Karten zu entscheiden, ob diese zu den ersten 20 Lernfiguren gehören. Dafür haben die Probanden pro Karte drei Sekunden Zeit. Im non-verbale Lerntest wiederholen sich acht der gezeigten Karten insgesamt siebenmal. In der Auswertung wurden sowohl die richtig-positiv genannten als auch die falsch-positiv benannten Items sowie die Differenz dieser beiden Summen bewertet (Sturm und Willmes 1999).

Verbaler Lerntest (VLT):

Der Ablauf des verbalen Lerntests gleicht dem des non-verbalen Lerntests bis auf die Tatsache, dass auf den Karten an Stelle der Figuren sechsstellige Buchstabenabfolgen zu sehen sind. Die gezeigten Wörter existieren in der deutschen Sprache nicht, sind aber klanghaft. Genau wie beim NVLT wurden auch hier wieder die richtig-positiven und falsch-positiven Items bestimmt sowie die Differenz dieser beiden Summen bewertet (Sturm und Willmes 1996).

Stadtplan-Test:

Beim Stadtplan-Test bekommen die Probanden einen fiktiven Stadtplan gezeigt, auf dem ein Weg eingezeichnet ist, welcher als neuer Arbeitsweg bezeichnet wird. Die Probanden werden angehalten, diesen Weg innerhalb einer Minute zu lernen und ihn 20 Minuten später in einen Stadtplan-Vordruck einzuzichnen. Mit dem Stadtplan-Test lässt sich die neuropsychologische Domäne „Non-verbales Lernen und Gedächtnis“ prüfen.

Wisconsin-Card-Sorting-Test (WCST):

Beim WCST bekommen die Probanden auf einem Bildschirm eine Reihe mit vier Karten gezeigt, die geometrische Figuren in unterschiedlicher Anzahl und Farben zeigt. Darunter taucht immer eine neue Karte mit geometrischen Figuren in variabler Anzahl und Farbe auf. Die Probanden müssen sich überlegen, nach welchem Kriterium sie die Karte einer der vier Karten in der oberen Reihe zuordnen können. Sie werden dann angehalten, nach diesem Kriterium alle folgenden Karten einer der Karte der oberen Reihe zuzuordnen, bis das Programm anzeigt, dass sich die Regel geändert habe. Dann müssen die Probanden nach einem anderen Kriterium die Karten zuordnen. Gezählt werden u. a. die Fehler, die durch das Verwechseln der Kategorien entstehen. Der WCST gilt als neuropsychologisches Instrument zur Detektion von Einschränkungen in den frontalen Exekutivfunktionen, insbesondere des Planens und der Konzeptbildung (Nelson 1976).

Tower of Hanoi:

Der „Tower of Hanoi“-Test wird von den Probanden auf dem Computer mithilfe eines Programms durchgeführt. Die Probanden haben auf dem Bildschirm drei Stäbe vor sich. Auf dem ersten Stab sind vier Ringe gestapelt, die von unten nach oben kleiner werden. Die Probanden haben die Aufgabe, die Ringe auf den dritten Stab umzustapeln. Dabei darf immer nur ein Ring bewegt werden und immer nur ein kleinerer auf einen größeren Ringe gelegt werden. Ziel ist es, schnell und mit möglichst wenigen Zügen die Ringe von Stab eins auf Stab drei umzusetzen. Mit dem „Tower of Hanoi“- Test können frontale Exekutivfunktionen überprüft werden (Simon 1975).

Wechsler Memory Scale, Untertest „Logisches Gedächtnis“:

Die Probanden bekommen zwei kurze Geschichten vorgelesen und sollen nach jeder Geschichte alle Fakten der Geschichte nennen, an die sie sich erinnern. Die Antworten gelten als richtig, wenn die Wortwahl des Nacherzählten entweder dem Vorgelesenen gleicht oder aber der gleichen semantischen Gruppe zugeordnet werden kann. Nach 30 Minuten werden die Probanden aufgefordert, die beiden Geschichten erneut wiederzugeben. Der WMS-Test zum logischen Gedächtnis ermöglicht eine Einschätzung der Domäne „Verbales Lernen und Gedächtnis“ (Wechsler 1991).

Wechsler Memory Scale, Untertest „Visuelle Paarerkenntung“:

Die Probanden lernen sechs Kombinationen von jeweils einer Farbe und einem Symbol. Diese Kombinationen werden abgefragt, indem die Probanden nur das Symbol zu sehen bekommen und auf die jeweilig zugeordnete Farbe zeigen müssen. Es müssen mindestens drei Durchläufe absolviert werden. Wenn der Dritte richtig gelöst ist, gibt es keine weiteren Durchläufe. Ansonsten werden bis zu sechs Durchläufe durchgeführt. Der WMS Visuelle Paarerkenntung überprüft die neuropsychologische Domäne „Non-verbales Lernen und Gedächtnis“ (Wechsler 1991).

Wechsler Memory Scale, Untertest „Verbale Paarerkenntung“:

Hier lernen die Probanden sechs Kombinationen von jeweils zwei Wörtern (z.B. Blume-Rose), die als Liste vorgelesen werden. Anschließend wird immer nur noch ein Wort der jeweiligen Kombination vorgelesen und die Probanden sind angehalten, das dazugehörige Wort zu nennen. Es müssen mindestens drei Durchläufe absolviert werden und wenn der Dritte richtig gelöst ist, gibt es keine weiteren Durchläufe. Ansonsten werden bis zu sechs Durchläufe durchgeführt. Der WMS Verbale Paarerkenntung überprüft die neuropsychologische Domäne „Verbales Lernen und Gedächtnis“ (Wechsler 1991).

HAWIE, Untertest „Gemeinsamkeiten finden“:

Den Probanden werden 16 Wortpaare vorgelesen. Die Probanden sind angehalten, zu beschreiben, was diese Worte gemeinsam haben bzw. welcher Oberbegriff für beide gilt. Es können pro Wortpaar null, ein oder zwei Punkte erreicht werden. Der Test „Gemeinsamkeiten finden“ überprüft die Fähigkeit zur Konzeptbildung und Kategorisierung und dient der Überprüfung der frontalen Exekutivfunktionen (Tewes 1994).

HAWIE, Untertest „Mosaik-Test“:

Die Probanden müssen mit mehreren identischen Würfeln, die je zwei rote, rot-weiße und weiße Seiten haben, Figuren nachlegen. Diese Figuren sind den Probanden zuvor auf einem Blatt Papier präsentiert worden. Die Zeit, die für die Figuren benötigt wird, wird gestoppt. Mit diesem Test werden visuo-konstruktive Fähigkeiten der Probanden überprüft (Tewes 1994).

Fünf-Punkte-Test:

Während dieses Tests bekommen die Probanden zweimal zwei Bögen mit jeweils 40 Kästchen vorgelegt. In diesen Kästchen befinden sich jeweils fünf Punkte, die die Probanden mit Strichen so verbinden sollen, dass möglichst viele verschiedene Figuren entstehen, die sich nicht wiederholen dürfen. Die Außengrenzen der Kästchen dürfen hierbei nicht überschritten werden. Die Probanden haben für zwei Bögen jeweils drei Minuten Zeit. Der „Fünf-Punkte-Test“ misst die Fähigkeit zur Planbildung und die psychomotorische Geschwindigkeit. Er wird der Domäne der frontalen Exekutivfunktionen zugeordnet (Ruff 1988).

Zahlen-/Blockspanne:

Bei der Zahlenspanne müssen die Probanden Zahlenspannen wiedergeben, die ihnen zuvor vorgelesen wurden. Die Zahlenspannen werden hierbei von Durchgang zu Durchgang immer länger. In einem zweiten Durchgang sollen die Probanden Zahlenspannen rückwärts wiedergeben. Bei der Blockspanne müssen die Probanden Wege auf einem Holzbrett mit aufgeklebten Würfeln nachtippen. Die Wege, die nachgetippt werden müssen, werden ebenfalls immer länger. Danach sollen die Probanden vorgezeigte Wege rückwärts nachtippen. Während bei der Zahlenspanne der Vorwärts-Durchgang deutlich leichter fällt als der Rückwärts-Durchgang, so ist dies bei der Blockspanne nicht immer der Fall. Bei etwa einem Drittel der Probanden finden sich bei dem Rückwärts-Durchgang der Blockspanne bessere Ergebnisse als vorwärts (Wilde und Strauss 2002).

Regensburger Wortflüssigkeitstest:

Der Regensburger Wortflüssigkeitstest hat vier Untertests von je einer Minute Dauer. Zunächst müssen die Probanden innerhalb einer Minute so viele verschiedene deutsche Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „S“ wie möglich nennen. Danach müssen die Probanden abwechselnd Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „G“ und „R“ nennen. Im dritten Durchgang müssen die Probanden dann in einer Minute so viele Tiere wie möglich nennen. Im letzten Durchgang nennen die Probanden abwechselnd Blumen und Kleidungsstücke. Im Regensburger Wortflüssigkeitstest wird die psychomotorische Schnelligkeit der Probanden betrachtet (Aschenbrenner et al. 2000).

2.2.3.3 Neuropsychologische Domänen

Die einzelnen neuropsychologischen Tests lassen sich Gruppen, so genannten Domänen zuordnen, die bereits in der Beschreibung der neuropsychologischen Tests erwähnt wurden. In der nachfolgenden Tabelle findet sich eine Zuordnung der Einzeltests dieser Untersuchung zu den Domänen. In der neuropsychologischen Testbatterie wurden die Domänen Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, verbales Lernen und Gedächtnis, non-verbales Lernen und Gedächtnis, visuo-konstruktive Funktionen und frontale Exekutivfunktionen geprüft.

Domäne	Test
Aufmerksamkeit	TAP Alertness TAP Geteilte Aufmerksamkeit TAP Go-No-Go
Arbeitsgedächtnis	CVLT 1 Zahlen-/ Blockspanne vorwärts und rückwärts
Verbales Lernen und Gedächtnis	CVLT (bis auf CVLT 1) VLT WMS Verbale Paarerkenung WMS Logisches Gedächtnis Zahlenspanne vorwärts und rückwärts
Non-verbales Lernen und Gedächtnis	Rey-Komplex-Figure-Test (Abruf) Stadtplan-Test NVL WMS Visuelle Paarerkenung Blockspanne vorwärts und rückwärts
Visuo-konstruktive Funktionen	HAWIE, Untertest "Mosaik-Test" Rey-Komplex-Figure (Kopie) Mentaler Rotationstest
Frontale Exekutivfunktionen	TAP Go-No-Go Regensburger Wortflüssigkeitstest HAWIE, Untertest „Gemeinsamkeiten finden“ Wisconsin-Card-Sorting-Test (WCST) Tower von Hanoi-Test Fünf-Punkte-Test

Tab. 2.4 Übersicht über die untersuchten neuropsychologischen Domänen

2.2.4 Fragebögen

2.2.4.1 Überblick über den Inhalt der Testmappe

Die Probanden erhielten auf dem Postweg eine Mappe mit Fragebögen und Skalen mit der Absprache, diese ausgefüllt zum Termin der neuropsychologischen Testung mitzubringen. Die Anweisungen zum Ausfüllen der Mappe waren: Ruhige räumliche Begebenheiten, möglichst die vollständige Abwesenheit Dritter und keine längeren Unterbrechungen. Die Bearbeitung der Mappe dauerte etwa eine Stunde. Am Tag der Testung wurde die Mappe gemeinsam mit dem Probanden auf Vollständigkeit geprüft. Die Mappe enthielt im Einzelnen:

Inhalte der Testmappe
<ul style="list-style-type: none">• Edinburgh Handedness Inventory• Quality of life after brain injury (QOLIBRI) Lebensqualitätsbalken• Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung (FKV-LIS)• Short-Form-36-Health-Survey (SF36)• Nottingham Extended Activities of Daily Living Scale (NADL)• Pittsburgher Schlafqualitäts-Index (PSQI)• Symptomcheckliste (SCL-90)-R• Beck-Depressions-Inventar (BDI)• Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)• Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)• State-Trait Anxiety Inventory (STAI) I und II

Tab. 2.5 Übersicht über den Inhalt der Testmappe

2.2.4.2 Erläuterungen zu den einzelnen Fragebögen

Edinburgh Handedness Inventory:

Der Edinburgh Handedness Inventory dient der Feststellung der Händigkeit der Probanden. Die Probanden müssen zu zehn Tätigkeiten angeben, welche Hand sie benutzen bzw. ob sie jemals die andere Hand für diese Tätigkeit verwenden. Der Edinburgh Handedness Inventory ist ein einfaches Instrument, um die Händigkeit der Probanden festzustellen (Oldfield 1971).

Quality of life after brain injury (QOLIBRI) Lebensqualitätsbalken:

Die Probanden tragen auf einem waagerechten Balkendiagramm ein, wie sie ihre aktuelle Lebensqualität einschätzen. Der Anfang des Diagramms auf der linken Seite bedeutet, dass die Lebensqualität nicht schlechter sein könnte; das Ende auf der rechten Seite bedeutet, dass die Lebensqualität der Probanden nicht besser sein könnte (von Steinbüchel et al. 2010).

Freiburger Fragebögen zur Krankheitsverarbeitung (FKV-LIS):

Die Krankheitsverarbeitung kann mithilfe des FKV geprüft werden. Dabei beantworten die Probanden 35-mal mithilfe einer fünfstufigen Skala von „gar nicht“ bis „sehr stark“, wie sehr ein bestimmtes Verhalten auf sie zutrifft (Muthny 1989).

Short-Form-36-Health-Survey (SF36):

Die Probanden bekommen Fragen, die ihren Gesundheitszustand betreffen, gestellt und können sich zwischen drei bis vier Antwortmöglichkeiten entscheiden. Die Fragen des SF36 lassen sich den acht Dimensionen „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Körperliche Schmerzen“, „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Vitalität“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Emotionale Rollenfunktion“ und „Psychisches Wohlbefinden“ zuordnen. Die Werte der einzelnen Skalen werden in Werte von null bis hundert umgewandelt, wobei höhere Werte für eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität sprechen (Bullinger und Kirchberger 1998).

Nottingham Extended Activities of Daily Living Scale (NADL):

Beim NADL werden Tätigkeiten des alltäglichen Lebens von den Probanden auf einer vierstufigen Likert-Skala von „überhaupt nicht möglich“ bis „ohne Probleme allein durchführbar“ eingeschätzt. Erreichbar sind insgesamt 88 Punkte. Ein Punktwert von 88 lässt auf eine selbstständige Lebensführung schließen, die nicht durch physische oder psychische Behinderungen irgendeiner Art eingeschränkt ist (Nouri und Lincoln 1987).

Pittsburgher Schlafqualitäts-Index (PSQI):

Mit dem PSQI lässt sich die Qualität des Schlafes der Probanden einschätzen. Die Probanden müssen einige offene Angaben zu Zeiten des Schlafes machen und Fragen auf einer vierstufigen Skala von „während der letzten vier Wochen gar nicht“ bis „dreimal oder häufiger pro Woche“ beantworten. Zu erreichen sind bis zu 21 Punkte. Als Grenzwert zur Unterscheidung zwischen guter und schlechter Schlafqualität gilt ein Punktwert von fünf (Backhaus et al. 2002, Buysse et al. 1989).

Symptomcheckliste (SCL-90)-R:

Beim SCL-90 müssen die Probanden zu 90 Items auf die Frage, wie sehr sie in diesem Punkt in den letzten sieben Tagen betroffen waren, auf einer fünfstufigen Likert-Skala von „überhaupt nicht“ bis „sehr stark“ antworten. Es gibt die globalen Kennwerte GSI (Global Severity Index) und PST (Positiv Symptom total). Der GSI misst die grundsätzliche psychische Belastung. Berechnet wird der GSI aus der Summe der Item-Rohwerte und der Anzahl der fehlenden Items. Der PST wird über eine Auszählung der Anzahl der Items, bei denen der Rohwert > 0 war, bestimmt. Der PST gibt demnach die Anzahl der Symptome an, bei denen eine Belastung vorliegt (Franke 1995, Hessel et al. 2001).

Beck-Depressions-Inventar (BDI):

Die Items des BDI beziehen sich darauf, wie sich die Patienten in der vorherigen Woche gefühlt haben und werden über eine vierstufige Skala beantwortet. Die Probanden sollen die Antwortmöglichkeiten markieren, die am ehesten die aktuelle Stimmungslage wiedergeben. Abgefragt werden depressive Symptome. Die Probanden können pro Aufgabe null bis drei Punkte erreichen. Die erreichten Punkte werden addiert. Maximal können im BDI 63 Punkte erreicht werden. Je höher die erreichte Punktzahl, desto depressiver sind die Probanden. Gesunde Personen erreichen einen Gesamtwert unter zehn Punkten. Für eine milde bis mäßige Depression sprechen Punktwerte zwischen zehn und 18. Mäßige bis schwere Depressionen liegen im Punktbereich zwischen 19 und 29 und bei mehr als 30 erreichten Punkten wird von einer schweren Depression ausgegangen (Beck et al. 1961, Beck et al. 1988, Hautzinger et al. 1995, Hautzinger et al. 2009).

Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) Fassung 4:

Beim FACIT müssen die Probanden auf einer fünfstufigen Likert-Skala von 0 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) angeben, wie sehr die genannten Aussagen in den letzten sieben Tagen auf sie zugetroffen haben. Es handelt sich um Aussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Aussagen lassen sich den folgenden fünf Kategorien zuordnen: „Körperliches Wohlbefinden“, „Verhältnis zu Freunden“, „Bekannte und Familie“, „Seelisches Wohlbefinden“ und „Funktionsfähigkeit“. Dabei gilt: Je höher der Punktwert ist, der erreicht wird, desto größer ist die Lebensqualität des Probanden (Webster et al. 2003).

Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ):

Der FIQ dient der Erfassung von Fibromyalgie-Symptomen. Die Probanden beantworten 10 Fragen, die sich auf Schmerzen des Bewegungsapparates innerhalb der letzten sieben Tage und auf mögliche Einschränkungen durch diese Schmerzen beziehen. Die erste Frage wird auf einer vierstufigen, die zweite auf einer siebenstufigen und die dritte auf einer fünfstufigen Likert-Skala eingetragen. Die restlichen Fragen sind auf waagerechten, visuellen Analogskalen zu beantworten. Bei jeder Frage können die Patienten zehn Punkte erreichen. Maximal können demnach 100 Punkte erreicht werden. Je höher der Punktwert ist, desto stärker ist der Einfluss der Fibromyalgie-Symptome auf das Leben. Personen, die unter einem Fibromyalgie-Symptom leiden, erreichen im Mittel 50 Punkte. Von einer schweren Form der Fibromyalgie kann man bei einem Punktwert von über 70 ausgehen (Bennett 2005).

State-Trait Anxiety Inventory (STAI) I und II:

STAI I und II bestehen jeweils aus 20 Fragen, die die Probanden auf einer vierstufigen Skala von „überhaupt nicht“ bis „sehr“ beantworten. Dabei misst der STAI I Angst als Zustand und der STAI II Angst als Eigenschaft der Person. Später werden Rohwerte ermittelt, die von 20 bis 80 reichen können, wobei 20 Angstoffreiheit und 80 einen Zustand höchster Angst darstellt (Laux et al. 1981, Spielberger 1983).

2.2.4.3 Übersicht über die untersuchten Kategorien der Fragebögen

Die folgende Tabelle zeigt eine Zuordnung der Fragebögen zu den untersuchten psychiatrischen Qualitäten.

Zu untersuchende psychiatrische Qualität	Testverfahren bzw. Fragebogen
Depressivität	Beck-Depressions-Inventar (BDI)
Ängstlichkeit	State-Trait Anxiety Inventory (STAI) I und II
Erschöpfung	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)
Fibromyalgie Symptome	Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)
Globale psychische Symptombelastung	Symptomcheckliste (SCL-90)-R

Tab. 2.6 Übersicht über die Testverfahren zur Überprüfung verschiedener psychischer Eigenschaften

Mehrere der angewandten Testbögen dienen der Überprüfung der Lebensqualität der Probanden. Diese ließen sich in einzelne Qualitäten unterteilen und einzelnen Fragebögen zuordnen.

Untersuchte Qualität	Testverfahren bzw. Fragebogen
Schlafqualität	Pittsburgher Schlafqualitäts-Index (PSQI)
Krankheitsverarbeitung	Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung (FKV-LIS)
Allgemeine Lebenszufriedenheit	Quality of life after brain injury (QOLIBRI) Lebensqualitätsbalken

Tab. 2.7 Übersicht über die Testverfahren für verschiedene Formen der Lebensqualität

2.3 Kontrollpersonen

Es bestand die Notwendigkeit, Normwerte für die Testbatterie anhand einer Kontrollgruppe zu bestimmen. Die Kontrollgruppe wurde von der Geschlechterverteilung, dem Bildungsgrad und dem Alter her der Patientengruppe angepasst. Eine durchgemachte Neuroborreliose wurde anamnestisch, neurologisch und durch eine ergänzende Serum-Antikörperbestimmung ausgeschlossen. Gefunden wurden die Kontrollpersonen durch Aushänge in öffentlichen Einrichtungen und über Vorstellung des Projektes in Lehrveranstaltungen der Universität Göttingen, Schulen und Berufsschulen. Außerdem wurde Personal der Universitätsmedizin Göttingen angesprochen. Getestet wurden 31 Kontrollpersonen. Eine Kontrollperson wurde aufgrund mangelnder Mitarbeit während der Testung ausgeschlossen und eine weitere aufgrund einer nachträglich eingetroffenen Seropositivität für Borrelien-Antikörper.

Die Kontrollpersonen erhielten eine Aufwandsentschädigung von 30 Euro und die Möglichkeit, sich ihre Fahrtkosten erstatten zu lassen. Aufgrund der Form der Rekrutierung stammten alle Kontrollpersonen aus dem Kreis Göttingen. Auf Nachfrage während der Anamnese gaben alle Kontrollpersonen Interesse an medizinischer Forschung bzw. dem konkreten Projekt als Teilmotivation für die Partizipation an. Die Kontrollpersonen wurden unter den gleichen Bedingungen untersucht wie die Patientengruppe.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Alter zwischen 17 und 32 Jahren 	<ul style="list-style-type: none"> • Alter > 32 bzw. < 17 Jahre • Feststellung einer akuten bzw. durchgemachten Borreliose anhand Anamnese, Labordiagnostik und Untersuchungen • Diagnose anderer neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen, welche einen Einfluss auf die Untersuchung haben konnten • Fehlende Mitarbeit während der Testung oder beim Ausfüllen der Fragebögen • Fehlende Einwilligung in die Untersuchung

Tab. 2.8 Ein- und Ausschlusskriterien bei der Rekrutierung der Kontrollpersonen

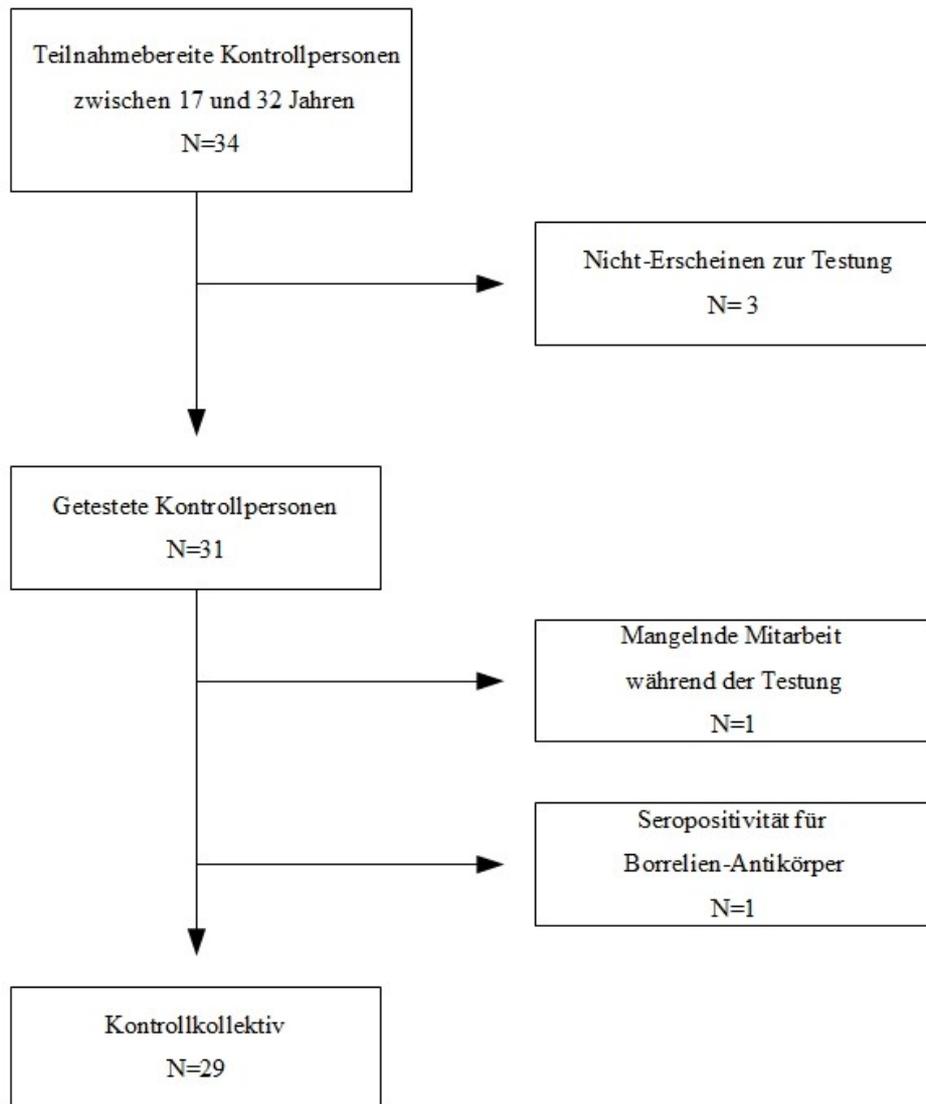


Abb. 2.2 Diagramm zur Rekrutierung der Kontrollpersonen

2.4 Statistik

Die erhobenen Daten wurden zunächst für jeden einzelnen Teilnehmer in Papierform in Schnellheftern archiviert. Im Anschluss an die Testung wurden die Daten mit dem Programm OpenOffice.org Calc gesammelt und pseudonymisiert. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm STATISTICA. Signifikanz wurde mit einem p-Wert $< 0,05$ für den α -Fehler definiert. Angegeben wurden statistische Werte als Mittelwert (M), Median, Standardabweichung (\pm), 25. bzw. 75. Perzentil und Anteil in Prozent (%). Rohwerte wurden in z-Werte transformiert und wurden unter $-1,5$ als pathologisch gewertet. Für die Bildung von z-Werten wurden Literaturnormwerte verwendet oder, falls diese nicht vorlagen, Werte aus dem eigenen Kontrollkollektiv genommen.

Mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests (KST) wurde auf Normalverteilung der Daten geprüft. Im KST zeigt ein p-Wert von $< 0,05$ an, dass keine Normalverteilung der Daten vorliegt. Bei dichotom verteilten Daten wurde ein zweiseitiger, exakter Test nach Fisher durchgeführt. Als parametrischer Test für Vergleiche zwischen zwei Gruppen für unabhängige Stichproben diente der T-Test. Für Vergleiche zwischen zwei Gruppen bei nicht parametrisch verteilten Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test auf der Basis von Rangsummenplätzen durchgeführt. Für die Berechnung von Korrelationen zwischen parametrischen Daten wurden der Korrelationskoeffizient nach Pearson bestimmt. Für nicht normalverteilte Daten wurde mit Spearman's Rang-Korrelations-Koeffizient auf das Bestehen signifikanter Korrelationen getestet.

3. Ergebnisse

3.1 Basisdaten von Kollektiv und Kontrollgruppe

Das Patientenkollektiv bestand aus 29 Patienten. Dabei waren 18 der Patienten weiblich und elf Patienten männlich. Die Patienten hatten $11,4 \pm 1,5$ Jahre (Median 10 [10/13]) die Schule besucht. Zum Zeitpunkt der Testung waren 27 der Patienten volljährig. Zwei waren zum Zeitpunkt der Untersuchung 17 Jahre alt. Das mittlere Alter der Patienten bei Testung war $23 \pm 3,7$ Jahre (Median 22 [21/25]); zum Zeitpunkt der Diagnose der Neuroborreliose betrug das mittlere Alter $9,0 \pm 2,9$ Jahre (Median 9 [7/11]). Durchschnittlich $14,7 \pm 3,4$ Jahre (Median 14 [13/18]) lagen zwischen Diagnosestellung und Testung. Alle Patienten waren antibiotisch behandelt worden. Dabei lag die Behandlungsdauer entweder bei zehn Tagen (n=11) oder bei 14 Tagen (n=17). Zwei Patienten waren anfangs mit einem intravenösen Antibiotikum und später mit einem oralen Antibiotikum (Doxycyclin) behandelt worden. Sechs Patienten waren mit mehr als einem Antibiotikum behandelt wurden. So bekamen 21 Patienten Penicillin G, elf Patienten ein Cephalosporin, zwei Patienten ein Tetracyclin (Doxycyclin) und eine Patientin Amoxicillin. Die Gründe für den Wechsel waren entweder eine Arzneimittelreaktion oder der Wunsch nach ambulanter Fortführung der Behandlung.

Ein Zeckenkontakt war bei elf Patienten erinnerlich. Ein Erythema chronicum migrans konnte bei 13 Patienten festgestellt werden. Zwei Patienten wiesen eine Lymphadenosis benigna cutis im Gesichts- und Halsbereichs auf. Eine Erhöhung der Leukozytenzahl im Liquor cerebrospinalis lag bei 29 Patienten vor. Der arithmetische Mittelwert der Liquorleukozytenzahl lag bei $327,4 \pm 720$ / μ l (Median 133 [52/276]).

Eine kulturelle Anzucht von Borrelien aus dem Liquor oder ein Nachweis von Borrelien-DNS mittels PCR war in keinem Fall möglich.

Bei allen Patienten konnte gemäß den DGN-Kriterien eine wahrscheinliche oder sichere Neuroborreliose festgestellt werden. Bei zwölf Patienten lag klinisch eine sichere Neuroborreliose mit dem Nachweis Borrelien-spezifischer intrathekaler Antikörperproduktion neben der obligaten Liquorpleozytose vor. 17 Patienten konnte die Diagnose einer wahrscheinlichen Neuroborreliose zugeordnet werden, da neben typischen klinischen Anzeichen eine positive Borrelien-Serologie und eine Liquorpleozytose vorlag, während eine Borrelien-spezifische intrathekale Antikörperproduktion, ein positiver PCR-Nachweis oder eine kulturelle Anzucht der Borrelien aus dem Liquor bei diesen Patienten nicht möglich war.

Die Patienten ließen sich nach ihrer ursprünglichen klinischen Symptomatik in Patienten mit Hirnnervenparesen und Meningitiden einteilen. Dabei wiesen 18 Patienten zum Zeitpunkt ihrer Erkrankung Hirnnervenparesen auf, 17 von ihnen eine faziale Parese. Die faziale Parese befand sich bei 10 Patienten auf der rechten Seite, bei fünf Patienten auf der linken Seite und in einem Fall waren beiden Gesichtshälften betroffen. Eine Patientin wies eine Parese des Nervus abducens des linken Auges auf. Elf Patienten stellten sich mit Nackensteife und Fieber bei einem meningitischen Verlauf vor.

Die Kontrollgruppe setzte sich aus 21 Frauen und acht Männern zusammen. Das mittlere Alter lag bei $24,0 \pm 3,5$ Jahren. Die mittlere Dauer der Schulzeit betrug $12,1 \pm 1,4$ Jahre (Median 13 [10/13]).

Die Neuroborreliose- und Kontrollgruppe unterschieden sich in Alter, Geschlechterverteilung und Schulzeit nicht signifikant voneinander.

Gruppen	Alter (Jahre) M \pm SD	Geschlecht	Schulzeit(Jahre) Median [25er/75er Perz.]
Kontrollgruppe n=29	24,0 \pm 3,5	21 Frauen 8 Männer	13 [10/13]
Neuroborreliose n=29	23,0 \pm 3,7	18 Frauen 11 Männer	10 [10/13]
p	0,27*	0,58	0,21§

*Normalverteilte Daten, die mit dem T-Test miteinander verglichen wurden

§Nicht-normalverteilte Daten, die mit dem Mann-Whitney-U-Test miteinander verglichen wurden

Tab. 3.1 Vergleich der Basisdaten von Kontrollgruppe und NB-Gruppe; die Verteilung der Geschlechter wurde mit dem exakten Test nach Fisher verglichen

3.2 Anamnese

Durch die Erhebung der Anamnese vor der Untersuchung wurden zwei männliche von ursprünglich 32 teilnahmebereiten Personen mit im Kindes- oder Jugendalter durchgemachter Neuroborreliose ausgeschlossen werden, weil Vorerkrankungen ausgemacht werden konnten, die keine sichere Aussage über Folgeschäden der Neuroborreliose zugelassen hätten. Dabei hatte der eine Patient eine zerebrale Neoplasie, die operiert worden war, und der andere ein Schädel-Hirn-Trauma in der Anamnese.

Ansonsten gab im Anamnese-Gespräch kein einziger der Probanden an subjektiv noch unter bleibenden Einschränkungen durch die damalige Neuroborreliose zu leiden. Einer Probandin war als leichtes Residuum eine faziale Parese bekannt. Ansonsten war ein Proband an einer Innenmeniskus-Verletzung operativ versorgt worden, die mit der durchgemachten Neuroborreliose nicht in Verbindung gebracht werden konnte.

3.3 Neurologische Untersuchung

Die Untersuchung wurde mittels SNRS, der maximal 100 Punkte (Symptombefreiheit) betragen kann, quantifiziert. 20 von 29 Probanden erreichten die vollen 100 Punkte. Von den neun Probanden, bei denen ein verminderter SNRS festzustellen war, wiesen fünf eine residuelle faziale Parese auf. Ein Proband wies eine leicht verminderte Sensibilität der unteren Extremitäten auf und ein weiterer ein vermindertes Vibrationsempfinden der unteren Extremitäten. Ein Patient hatte einen verminderten *M. quadriceps*-Reflex. Am Knie des Patienten war allerdings im Vorfeld eine Operation am Innenmeniskus durchgeführt worden, die möglicherweise für den Befund verantwortlich war. Eine Patientin gab Doppelbilder beim Blick nach links an.

Ursachen für einen Punktwert < 100 im SNRS (n=9)
<ul style="list-style-type: none">• Residuum einer fazialen Parese (n=5)• Leicht verminderte Sensibilität der unteren Extremitäten (n=1)• Leicht vermindertes Vibrationsempfinden der unteren Extremitäten (n=1)• Verminderter <i>M. quadriceps</i>-Reflex (n=1)• Doppelbilder beim Blick nach links (n=1)

Tab. 3.2 Ursachen für eine Minderung des SNRS in der Patientengruppe

Bei einer Patientin fielen bei der Spiegelung der Augenhintergrundes sogenannte Fettstreifen auf, welche der Patientin zufolge durch eine familiäre Hypercholesterinämie bedingt sein könnten. Sie erhielt den Hinweis den Befund ophthalmologisch und internistisch abklären zu lassen.

Die Kontrollgruppe erreichte im Median 100 Punkte im SNRS. 28 der 29 Kontrollen erreichten die volle Punktzahl. Eine Kontrollperson wies ein vermindertes Vibrationsempfinden der unteren Extremitäten auf.

Bei einem vorliegenden p-Wert von 0,01 unterscheiden sich Neuroborreliose- und Kontrollgruppe im Mann-Whitney-U-Test signifikant voneinander.

Neuroborreliosegruppe	Kontrollgruppe	
n=29	n=29	p-Wert
Median [25er/75er Perz.]	Median [25er/75er Perz.]	
100 [98/100]	100 [100/100]	0,01

Tab. 3.3 Vergleich der neurologischen Untersuchung zwischen Neuroborreliose- und Kontrollgruppe

3.4 Neuropsychologische Untersuchung

3.4.1 Vergleich von Neuroborreliose- und Kontrollgruppe

Verglichen wurden die z-Werte der Gruppen. Die Ergebnisse sind in den folgenden sechs Tabellen (Tab. 3.4 – Tab. 3.9) domänenweise angeordnet. Der pathologische Grenzwert wurde weder beim Vergleich der Mittelwerte noch der Mediane bei irgendeinem Einzeltest von Neuroborreliose- oder Kontrollgruppe unterschritten. Im Vergleich der Einzeltests unterscheiden sich Neuroborreliose- und Kontrollgruppe in keinem Einzeltest signifikant voneinander.

Aufmerksamkeit					
	Neuroborreliosegruppe n=29		Kontrollgruppe n=29		
Z-Wert	Mittelwert ± SD	Median [25er/75er Perz.]	Mittelwert ± SD	Median [25er/75er Perz.]	p-Wert
TAP Alertness ohne WT Median	-0,48 ± 0,44	-0,50 [-0,70/-0,20]	-0,63 ± 0,54	-0,60 [-1,10/-0,20]	0,24*
TAP Alertness ohne WT SD	0,13 ± 0,47	0,20 [-0,30/0,40]	0,06 ± 0,59	0,10 [-0,30/ 0,40]	0,86§
TAP Alertness mit WT Median	-0,72 ± 0,29	-0,70 [-0,90/-0,60]	-0,72 ± 0,42	-0,70 [-1,00/-0,40]	0,86§
TAP Alertness mit WT SD	0,25 ± 0,35	0,30 [0,10/0,40]	0,17 ± 0,52	0,30 [-0,10/0,40]	0,5*
TAP Alertness Phasische Alertness	-0,63 ± 0,67	-0,80 [-1,10/-0,20]	-0,36 ± 0,57	-0,20 [-0,80/0,00]	0,1*
TAP geteilte Aufmerksamkeit Median auditiv Rohwert	-0,23 ± 1,06	-0,30 [-1,07/0,47]	0,06 ± 1,00	-0,01 [-0,52/0,60]	0,29*
TAP geteilte Aufmerksamkeit Median visuell	-0,31 ± 1,26	-0,34 [-1,04 /0,68]	0,07 ± 0,95	0,13[-0,44/0,60]	0,2*
TAP geteilte Aufmerksamkeit SD auditiv	0,00 ± 1,02	-0,24 [-0,75/0,73]	0,00 ± 1,02	-0,16 [-0,11/0,53]	0,95§
TAP geteilte Aufmerksamkeit SD visuell	0,00 ± 1,02	-0,10 [-0,73/0,83]	0,00 ± 1,02	-0,10 [-0,52/0,71]	1
TAP geteilte Aufmerksamkeit Auslassungen	-0,08 ± 0,56	0,00 [-0,30/0,40]	-0,14 ± 0,59	-0,30 [-0,30/0,40]	0,71§
TAP Go-No-Go Median	-0,24 ± 1,11	-0,40 [-1,20/0,30]	-0,11 ± 1,00	-0,20 [-0,80/0,40]	0,64*
TAP Go-No-Go SD	0,00 ± 1,02	-0,14 [0,01/0,40]	0,00 ± 1,02	-0,13 [-0,43/0,57]	1*
TAP Go-No-Go Fehlreaktionen	0,14 ± 0,87	0,10 [0,10/0,80]	0,29 ± 0,62	0,10 [0,10/0,80]	0,81§

*Normalverteilte Daten, die mithilfe des T-Tests miteinander verglichen wurden

§Nicht-normalverteilte Daten, die mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests miteinander verglichen wurden

Tab. 3.4 Neuropsychologische Ergebnisse in der Domäne „Aufmerksamkeit“ der Neuroborreliose- und der Kontrollgruppe

Arbeitsgedächtnis					
	Neuroborreliosegruppe n=29		Kontrollgruppe n=29		
Z-Wert	Mittelwert ± SD	Median [25er/75er Perz.]	Mittelwert ± SD	Median [25er/75er Perz.]	p-Wert
CVLT Durchgang 1	-1,00 ± 1,22	-1,00 [-2,00/-1,00]	-0,62 ± 1,21	0,00 [-1,00/0,00]	0,12§
WMS Zahlenspanne (vorwärts)	0,13 ± 0,84	-0,02 [-0,55/0,53]	-0,21 ± 0,77	-0,02 [-0,65/0,35]	0,11*
WMS Zahlenspanne (rückwärts)	0,05 ± 0,92	0,07 [-0,53/0,38]	-0,18 ± 0,84	-0,31 [-0,53/0,38]	0,11*
WMS Visuelle Merkspanne (vorwärts)	0,99 ± 1,18	0,86 [0,40/1,95]	0,39 ± 1,37	0,80 [-0,36/1,17]	0,08*
WMS Visuelle Merkspanne (rückwärts)	0,81 ± 1,01	0,90 [0,36/1,51]	0,38 ± 1,00	0,36 [-0,35/1,17]	0,11*

*Normalverteilte Daten, die mithilfe des T-Tests miteinander verglichen wurden

§Nicht-normalverteilte Daten, die mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests miteinander verglichen wurden

Tab. 3.5 Neuropsychologische Ergebnisse in der Domäne „Arbeitsgedächtnis“ der Neuroborreliose- und der Kontrollgruppe

Verbales Lernen und Gedächtnis					
	Neuroborreliosegruppe n=29		Kontrollgruppe n=29		
Z-Wert	Mittelwert ± SD	Median [25er/75er Perz.]	Mittelwert ± SD	Median [25er/75er Perz.]	p-Wert
CVLT Durchgang 5	-1,00 ± 1,22	-1,00 [-2,00/-1,00]	-0,62 ± 1,21	0,00 [-1,00/0,00]	0,32§
CVLT Liste A Lernsumme	-0,97 ± 1,50	-1,00 [-2,00/0,00]	-0,66 ± 1,63	0,00 [-1,30/0,50]	0,92*
CVLT Liste B Wiedergabe	-0,58 ± 1,26	-0,90 [-1,70/0,60]	-0,55 ± 1,36	-0,70 [-1,00/0,00]	0,66§
CVLT Kurze verzögerte freie Wiedergabe	-0,83 ± 1,07	-1,00 [-1,00/0,00]	-0,72 ± 1,25	-1,00 [-1,00/0,00]	0,42§
CVLT Kurze verzögerte Wiedergabe mit Abrufhilfe	-0,45 ± 1,38	0,00 [-1,00/0,00]	-0,72 ± 1,07	-1,00 [-2,00/1,00]	0,22§
CVLT Lange verzögerte freie Wiedergabe	-0,93 ± 1,44	-1,00 [-2,00/0,00]	-0,48 ± 1,38	0,00 [-1,00/1,00]	0,50§
CVLT Lange verzögerte Wiedergabe mit Abrufhilfe	-0,79 ± 1,32	-1,00 [-2,00/0,00]	-0,66 ± 1,52	-1,00 [-1,00/0,00]	0,54§
CVLT Sematischer Clusterwert Ratio	-0,90 ± 1,21	-1,00 [-2,00/0,00]	-0,79 ± 1,37	0,00 [-1,00/0,00]	0,24§
CVLT Serieller Clusterwert Ratio	-0,79 ± 1,01	-1,00 [-1,00/0,00]	-0,45 ± 1,12	0,00 [-1,00/1,00]	0,25§
CVLT Lernkurve	0,38 ± 0,94	0,00 [0,00/1,00]	0,24 ± 1,46	0,00 [0,00/1,00]	0,98§
CVLT Intrusionen	0,28 ± 1,00	0,00 [0,00/1,00]	0,21 ± 1,05	0,00 [0,00/1,00]	0,54§
CVLT Wiedererkennung Treffer	0,55 ± 1,06	1,00 [0,00/1,00]	0,41 ± 1,18	1,00 [-1,00/0,00]	0,97§
CVLT F+	-0,83 ± 1,28	0,00 [-1,00/0,00]	-0,86 ± 1,27	0,00 [0,00/0,00]	0,82§
VLT R+ n=27	-0,13 ± 1,11	-0,10 [-0,60/1,10]	0,14 ± 1,14	0,30 [-0,10/1,10]	0,19§
VLT F+ n=27	-0,08 ± 1,02	-0,30 [-0,80/0,70]	-0,21 ± 1,07	-0,20 [-0,60/0,30]	0,65*
VLT n=27 R+ Δ F+	-0,11 ± 1,05	-0,30 [-0,80/0,80]	-0,18 ± 1,27	0,20 [-0,80/0,60]	0,76§
WMS Verbale Paarerkenntung I	0,46 ± 0,83	0,60 [0,10/1,26]	0,34 ± 1,08	0,72 [-0,51/1,26]	0,99§
WMS Verbale Paarerkenntung II	0,47 ± 0,50	0,72 [0,42/0,53]	0,38 ± 0,61	0,53 [0,53/0,71]	0,48§
WMS Logisches Gedächtnis I	0,30 ± 1,13	0,63 [-0,49/1,02]	0,57 ± 0,99	0,80 [0,28/1,31]	0,36*
WMS Logisches Gedächtnis II	0,25 ± 0,94	0,41 [-0,34/1,03]	0,51 ± 1,25	0,97 [-0,15/1,34]	0,22§
WMS Zahlenspanne (vorwärts)	0,12 ± 0,83	-0,02 [-0,55/0,52]	-0,21 ± 0,77	-0,02 [-0,65/0,35]	0,11*
WMS Zahlenspanne (rückwärts)	0,05 ± 0,92	0,07 [-0,53/0,38]	-0,18 ± 0,84	-0,31 [-0,53/0,38]	0,31*

*Normalverteilte Daten, die mithilfe des T-Tests miteinander verglichen wurden

§Nicht-normalverteilte Daten, die mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests miteinander verglichen wurden

Tab. 3.6 Neuropsychologische Ergebnisse in der Domäne „Verbales Lernen und Gedächtnis“ der Neuroborreliose- und der Kontrollgruppe

Non-verbales Lernen und Gedächtnis					
	Neuroborreliosegruppe n=29		Kontrollgruppe n=29		
Z-Wert	Mittelwert ± SD	Median [25er/75er Perz.]	Mittelwert ± SD	Median [25er/75er Perz.]	p-Wert
CFT Abruf	-0,18 ± 0,99	-0,50 [-0,81/0,49]	-0,34 ± 0,93	-0,43 [-0,88/0,40]	0,53*
Stadtplan	0,03 ± 0,87	-0,30 [-0,40/0,50]	0,08 ± 0,74	-0,10 [-0,40/0,50]	0,75*
NVLTR R+ n=27	0,06 ± 1,01	0,20 [-0,60/0,90]	0,52 ± 0,98	0,50 [-0,10/1,30]	0,09*
NVLT F+ n=27	-0,07 ± 0,97	-0,40 [-0,80/0,70]	-0,43 ± 0,96	-0,50 [-1,30/0,20]	0,16*
NVLT n=27 R+ Δ F+	-0,06 ± 0,89	0,00 [-0,50/0,50]	-0,13 ± 1,05	-0,20 [-0,80/0,60]	0,81*
Visuelle Merkspanne (vorwärts)	0,99 ± 0,94	0,86 [0,30/1,24]	0,39 ± 0,42	0,80 [-0,36/1,17]	0,08*
Visuelle Merkspanne (rückwärts)	0,81 ± 0,58	0,90 [0,48/0,60]	0,38 ± 0,23	0,36 [-0,35/1,17]	0,11*
WMS Visuelle Paarerkenntung I	0,78 ± 0,58	0,92 [0,30/1,24]	1,00 ± 0,42	1,24 [0,92/1,24]	1§
WMS Visuelle Paarerkenntung II	0,46 ± 0,25	0,60 [0,48/0,60]	0,50 ± 0,23	0,60 [0,48/0,60]	0,68§

*Normalverteilte Daten, die mithilfe des T-Tests miteinander verglichen wurden

§Nicht-normalverteilte Daten, die mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests miteinander verglichen wurden

Tab. 3.7 Neuropsychologische Ergebnisse in der Domäne „Non-verbales Lernen und Gedächtnis“ der Neuroborreliose- und der Kontrollgruppe

Visuo-konstruktive Funktionen					
	Neuroborreliosegruppe n=29		Kontrollgruppe n=29		
Z-Wert	Mittelwert ± SD	Median [25er/75er Perz.]	Mittelwert ± SD	Median [25er/75er Perz.]	p-Wert
HAWIE Mosaik-Test	0,94 ± 0,94	1,00 [0,30/1,30]	0,64 ± 1,04	1,00 [0,00/1,00]	0,46§
CFT Kopie	0,55 ± 1,18	0,82 [0,19/1,45]	-0,16 ± 2,68	0,82 [0,19/1,45]	0,60§
Mentale Rotation	0,19 ± 0,91	-0,12 [-0,49/0,81]	0,00 ± 1,02	-0,30 [-0,86/0,81]	0,45*

*Normalverteilte Daten, die mithilfe des T-Tests miteinander verglichen wurden

§Nicht-normalverteilte Daten, die mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests miteinander verglichen wurden

Tab. 3.8 Neuropsychologische Ergebnisse in der Domäne „Visuo-konstruktive Funktionen“ der Neuroborreliose- und der Kontrollgruppe

Frontale Exekutivfunktionen					
	Neuroborreliosegruppe n=29		Kontrollgruppe n=29		
	Mittelwert ± SD	Median [25er/75er Perz.]	Mittelwert ± SD	Median [25er/75er Perz.]	p-Wert
TAP Go-No-Go Median	-0,24 ± 1,11	-0,40 [-1,20/0,30]	-0,11 ± 1,00	-0,20 [-0,80/0,40]	1*
TAP Go-No-Go SD	0,00 ± 1,02	-0,14 [0,01/0,40]	0,00 ± 1,02	-0,13 [-0,43/0,57]	0,64*
TAP Go-No-Go Fehlreaktionen	0,14 ± 0,87	0,10 [0,10/0,80]	0,29 ± 0,62	0,10 [0,10/0,80]	0,81§
RWFT S-Wörter	-0,04 ± 0,73	0,03 [-0,39/0,44]	-0,08 ± 0,97	0,03 [-0,58/0,44]	0,85*
RWFT GR-Wörter	-0,01 ± 0,82	0,08 [-0,74/0,58]	-0,31 ± 0,94	-0,23 [-1,13/0,31]	0,2*
RWFT Tiere	0,05 ± 0,90	0,18 [-0,39/0,39]	-0,24 ± 0,86	-0,23 [-0,95/0,18]	0,22*
RWFT Kleidungsstücke-Blumen	-0,33 ± 0,93	-0,28 [-0,88/0,41]	-0,18 ± 0,78	-0,28 [-0,55/0,41]	0,52*
HAWIE Gemeinsamkeiten finden	0,21 ± 0,57	0,00 [0,00/0,60]	0,48 ± 0,76	0,60 [0,00/1,00]	0,12*
WCST Konzepte	0,03 ± 1,05	0,56 [-0,29/0,56]	0,00 ± 1,02	0,56 [-0,29/0,56]	0,97§
WCST Fehler	0,09 ± 0,77	0,27 [-0,29/0,65]	0,00 ± 1,02	0,27 [-0,10/0,65]	0,20§
WCST Intrusionen	0,05 ± 0,95	0,61 [-0,27/0,61]	0,00 ± 1,02	0,61 [-0,27/0,61]	0,99§
Tower of Hanoi Züge n=28	-0,34 ± 1,25	0,20 [-0,82/0,47]	0,00 ± 1,02	0,28 [-0,43/0,75]	0,86§
Tower of Hanoi ungültig n=28	-0,36 ± 1,99	-1,16 [-1,55/0,01]	-1,00 ± 1,02	-1,55 [-1,55/-1,16]	0,09§
Tower of Hanoi Zeit [s]	-0,06 ± 1,05	0,18 [-0,40/0,65]	0,00 ± 1,02	0,19 [-0,23/0,49]	0,94§
Fünf-Punkte Test	0,28 ± 0,80	0,34 [-0,21/0,88]	0,03 ± 0,754	0,01 [-0,64/0,45]	0,23*

*Normalverteilte Daten, die mithilfe des T-Tests miteinander verglichen wurden

§Nicht-normalverteilte Daten, die mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests miteinander verglichen wurden

Tab. 3.9 Neuropsychologische Ergebnisse in der Domäne „Frontale Exekutivfunktionen“ der Neuroborreliose- und der Kontrollgruppe

3.4.2 Vergleich der Domänen von Neuroborreliose- und

Kontrollgruppe

Aus den einzelnen z-Werten der Untertests wurden mittlere z-Werte für die einzelnen Domänen errechnet. Der pathologische Grenzwert der z-Werte von -1,5 wurde in keiner Domäne von Neuroborreliose- oder Kontrollgruppe unterschritten. Im Vergleich der Domänen gab es keine signifikanten Unterschiede.

Domäne	Neuroborreliosegruppe n=29 M ± SD	Kontrollgruppe n=29 M ± SD	p-Wert
1. Aufmerksamkeit	-0,32 ± 0,31	-0,19 ± 0,38	0,17*
2. Arbeitsgedächtnis	0,20 ± 0,54	-0,05 ± 0,73	0,14*
3. Verbales Lernen und Gedächtnis	-0,24 ± 0,57	-0,18 ± 0,70	0,73*
4. Non-verbales Lernen und Gedächtnis	0,27 ± 0,33	0,14 ± 0,46	0,22*
5. Visuo-konstruktive Funktionen	0,56 ± 0,72	0,16 ± 1,16	0,12*
6. Frontale Exekutivfunktionen	-0,04 ± 0,37	-0,07 ± 0,44	0,74*

*Normalverteilte Daten, die mit dem T-Test verglichen wurden

Tab. 3.10 Neuropsychologische Domänen der Neuroborreliose- und Kontrollgruppe

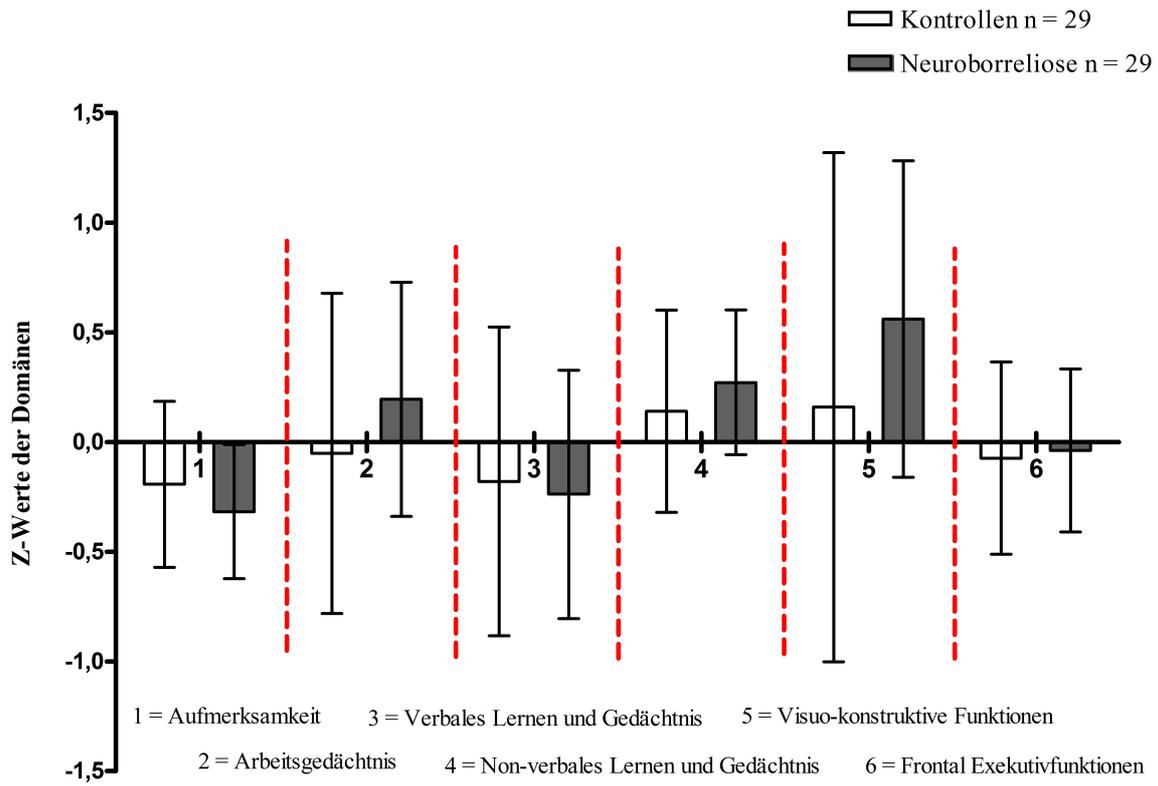


Abb. 3.1 Vergleich der Domänen von Neuroborreliose- und Kontrollgruppe

3.4.3 Pathologische Einzeltests und Domänen

Bei der Beurteilung der z-Werte der Neuropsychologie gelten z-Werte, die kleiner als -1,5 sind, als pathologisch. Im Vergleich der Anzahl der pathologischen Einzeltests pro Domäne unterscheiden sich Neuroborreliose- und Kontrollgruppe in keiner Domäne signifikant voneinander.

	Neuroborreliosegruppe n=29		Kontrollgruppen=29		p-Wert
	M ± SD	Median [25er/75er Perz.]	M ± SD	Median [25er/75er Perz.]	
Aufmerksamkeit	0,48 ± 0,63	0 [0/1]	0,34 ± 0,77	0 [0/0]	0,16§
Arbeitsgedächtnis	0,41 ± 0,57	0 [0/1]	0,28 ± 0,59	0 [0/0]	0,21§
Verbales Lernen und Gedächtnis	3,14 ± 2,86	2 [1/6]	2,79 ± 3,49	2 [1/3]	0,45§
Non-verbales Lernen und Gedächtnis	0,31 ± 0,6	0 [0/0]	0,38 ± 0,78	0 [0/0]	0,93§
Visuo-konstruktive Funktionen	0,07 ± 0,26	0 [0/0]	0,17 ± 0,38	0 [0/0]	0,24§
Frontale Exekutive	2,31 ± 3,26	1 [1/2]	1,31 ± 1,17	1 [1/2]	0,74§

§Nicht-normalverteilte Daten, die mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen wurden

Tab. 3.11 Vergleich der Anzahl der pathologischen Einzeltests von Neuroborreliose- und Kontrollgruppe

Eine Domäne wurde als pathologisch gewertet, wenn mehr als die Hälfte der z-Werte der Einzeltests, die in die jeweilige Domänenbildung einfließen, unter der pathologischen Grenze von $z = -1,5$ lagen. Pathologische Domänen fanden sich bei keiner Kontrollperson. Dagegen fand sich in der Neuroborreliosegruppe bei vier Probanden ein pathologisches Ergebnis in der Domäne „Frontale Exekutive“. Sämtliche anderen Domänen wiesen auch in der Neuroborreliosegruppe keine Individuen mit pathologischem Ergebnis auf. Im Gruppenvergleich fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

	Neuroborreliosegruppe n=29	Kontrollgruppe n=29	p-Wert
Aufmerksamkeit	0	0	1
Arbeitsgedächtnis	0	0	1
Verbales Lernen und Gedächtnis	0	0	1
Non-verbales Lernen und Gedächtnis	0	0	1
Visuo-konstruktive Funktionen	0	0	1
Frontale Exekutive	4	0	0,11

Tab. 3.12 Anzahl der pathologischen Domänen, verglichen mit dem exakten Test nach Fisher

3.4.4 Vergleich der Domänen-Z-Werte von Neuroborreliose- und Kontrollgruppe

Die z-Werte der einzelnen Domänen wurden hierbei aus dem Mittelwert der aufsummierten Domänenwerte des einzelnen Probanden bzw. der einzelnen Kontrollperson gebildet. Sowohl Neuroborreliose- als auch Kontrollgruppe lagen im Mittelwert bzw. Median des Domänen-z-Werts nahe am Mittelwert der Handbücher, waren also weit entfernt von einer pathologischen Verminderung. Der Domänen-z-Wert unterschied sich zwischen Neuroborreliose- und Kontrollgruppe nicht signifikant.

Neuroborreliosegruppe n=29		Kontrollgruppe n=29		p-Wert
Mittelwert ± SD	Median [25er/75er Perz.]	Mittelwert ± SD	Median[25er/75erPerz.]	
0,08 ± 0,30	0,11 [-0,22/0,30]	-0,02 ± 0,48	0,09 [-0,22/0,34]	0,32*

*Normalverteilte Daten, die mit dem T-Test verglichen wurden

Tab. 3.13 Vergleich der Domänen-z-Werte der Neuroborreliose- mit der Kontrollgruppe

3.4.5 Korrelationen der neuropsychologischen Domänen

Korreliert wurden die Ergebnisse der neuropsychologischen Domänen der Neuroborreliosegruppe mit den Ergebnissen des SNRS und dem Erkrankungsalter der Probanden.

Bei der Korrelation der Domänen-z-Werte der Neuroborreliosegruppe mit dem SNRS fand sich ein signifikanter p-Wert in der Domäne „Verbales Lernen und Gedächtnis“. Der Korrelationskoeffizient zeigte aber mit 0,29 nur eine schwache Korrelation an, so dass angesichts der kleinen Gruppengrößen der Zusammenhang unsicher bleibt. Zwischen den anderen Domänen und dem SNRS fanden sich keine signifikanten Korrelationen.

	Aufmerksamkeit	Arbeitsgedächtnis	Verbales Lernen und Gedächtnis	Non-verbales Lernen und Gedächtnis	Visuo-konstruktive Funktionen	Frontale Exekutive
n	29	29	29	29	29	29
p-Wert	0,6	0,27	0,02	0,91	0,9	0,53
r	0,1	0,21	0,29	0,14	-0,02	0,07

Tab. 3.14 Korrelationen zwischen Domänen und SNRS nach Spearman

Im Folgenden wurde das Erkrankungsalter der Patienten mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Domänen korreliert. Es wurden keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Alter bei Erkrankung und den Ergebnissen in den einzelnen Domänen gefunden.

	Aufmerksamkeit	Arbeitsgedächtnis	Verbales Lernen und Gedächtnis	Non-verbales Lernen und Gedächtnis	Visuo-konstruktive Funktionen	Frontale Exekutive
n	29	29	29	29	29	29
p-Wert	0,27	0,14	0,83	0,73	0,37	0,97
r	-0,21	-0,28	0,04	0,07	-0,17	0,01

Tab. 3.15 Korrelationen zwischen Domänen und Erkrankungsalter nach Pearson

3.5 Vergleich der neuropsychologischen Ergebnisse nach Symptomgruppen

3.5.1 Vergleich der Basisdaten der Symptomgruppen

Die Patienten wurden entsprechend ihrer klinischen Symptomatik während der akuten Krankheitsphase in Gruppen unterteilt. Die Patienten, die eine Hirnnervenparese hatten, wurden der Gruppe "Hirnnervenparesen" zugeteilt. Patienten ohne Hirnnervenparesen, mit vorwiegend meningitischen Krankheitsverlauf der Neuroborreliose, wurden der Gruppe "Meningitis" zugeordnet.

Durch die Einteilung nach klinischen Gesichtspunkten ergab sich eine Gruppengröße von n=18 für die Hirnnervenparesen-Gruppe und eine Gruppengröße von n=11 für die Meningitis-Gruppe. Die beiden Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich der Geschlechterverteilung signifikant voneinander. So finden sich in der Gruppe der Hirnnervenparesen signifikant mehr Frauen als Männer. Hinsichtlich des Alters bei Testung, Erkrankungsalter, der Zeit seit Erkrankung und der Schuljahre fanden sich zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

	Geschlecht	Schuljahre M ± SD	Alter M ± SD	Erkrankungsalter M ± SD	Zeit seit Erkrankung M ± SD
Hirnnervenparesen	W: 14 M: 4	11,67 ± 1,41	23,06 ± 3,73	8,94 ± 2,88	14,83 ± 3,55
Meningitis	W: 4 M: 7	10,91 ± 1,51	23,09 ± 3,59	8,73 ± 3,13	14,45 ± 3,14
P	0,03	0,18*	0,98*	0,85*	0,77*

*Normalverteilte Daten, die mit dem T-Test verglichen wurden

Tab. 3.16 Vergleich der Basisdaten der Symptomgruppen; die Geschlechterverteilung wurde mit dem exakten Test nach Fisher verglichen

3.5.2 Neuropsychologische Domänen nach Symptomgruppen

Es wurden die neuropsychologischen Domänen der NB-Gruppe mit Hirnnervenparesen und der NB-Gruppe mit Meningitis verglichen. In der Domäne "Arbeitsgedächtnis" fand sich bei einem p-Wert von 0,03 ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu Ungunsten der Meningitis-Gruppe. Allerdings lagen die mittleren z-Werte der Meningitis-Gruppe alle im physiologischen Bereich. Sämtliche anderen Domänen unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant voneinander.

Domäne	Hirnnervenparesen n=18 M ± SD	Meningitis n=11 M ± SD	p-Wert
1. Aufmerksamkeit	-0,32 ± 0,34	-0,31 ± 0,26	0,97*
2. Arbeitsgedächtnis	0,37 ± 0,49	-0,08 ± 0,50	0,03*
3. Verbales Lernen und Gedächtnis	-0,12 ± 0,72	-0,19 ± 0,52	0,87*
4. Non-verbales Lernen und Gedächtnis	0,34 ± 0,35	0,16 ± 0,29	0,17*
5. Visuo-konstruktive Funktionen	0,59 ± 0,80	0,51 ± 0,60	0,75*
6. Frontale Exekutivfunktionen	0,00 ± 0,41	-0,11 ± 0,31	0,43*

*Normalverteilte Daten, die mittels T-Test miteinander verglichen wurden

Tab. 3.17 Vergleich der neuropsychologischen Domänen der Hirnnervenparese-Gruppe mit der Meningitis-Gruppe

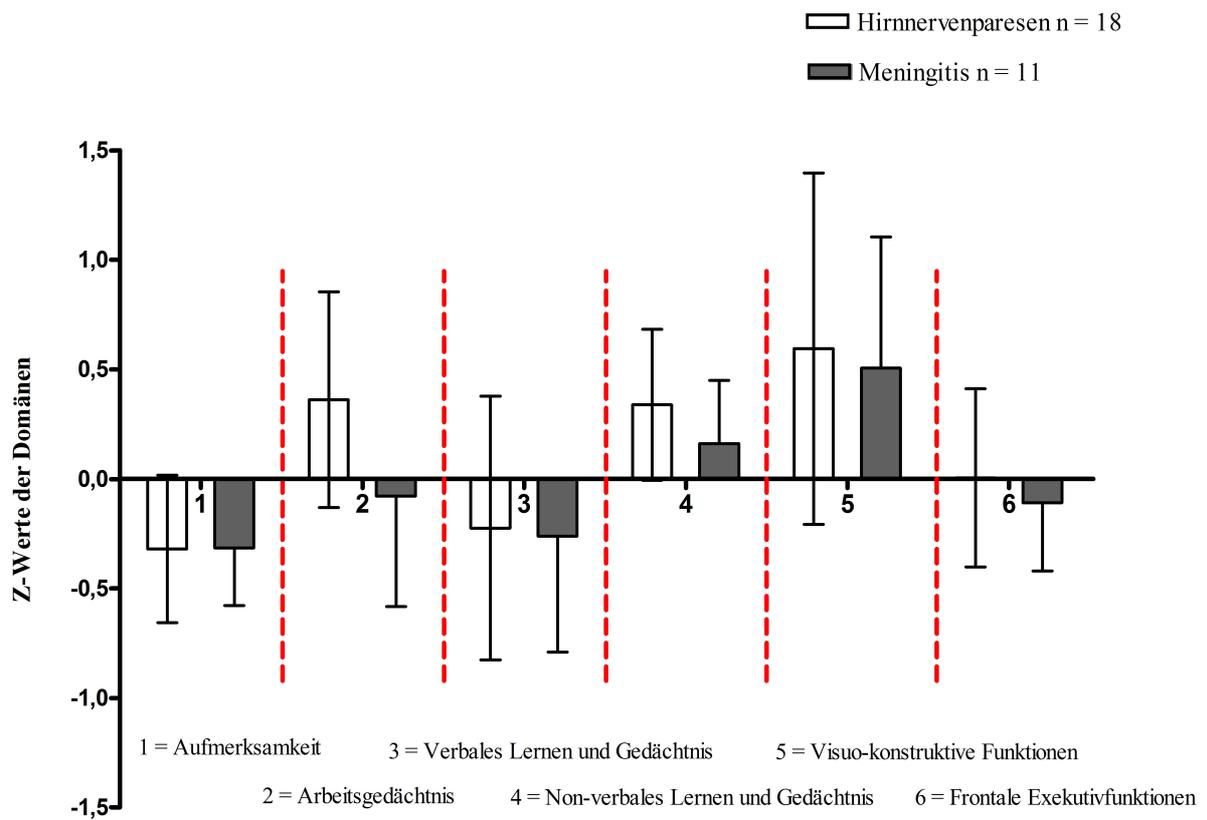


Abb. 3.2 Vergleich der Domänen der NB-Gruppe mit Hirnnervenparesen und der NB-Gruppe mit meningitischem Krankheitsverlauf

3.6 Fragebögen

3.6.1 Gruppenvergleiche zwischen Neuroborreliose- und Kontrollgruppe

Verglichen wurden die Ergebnisse der Fragebögen der NB-Gruppe mit den Ergebnissen der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse sind in den folgenden beiden Tabellen aufgeführt (Tab. 3.18 und Tab. 3.19). Im NADL unterschieden sich Neuroborreliose- und Kontrollgruppe bei einem p-Wert von 0,03 zu Ungunsten der NB-Gruppe voneinander. Bei allen anderen Fragebögen lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen NB-Gruppe und Kontrollgruppe feststellen.

Fragebogen	Neuroborreliosegruppe n=29		Kontrollgruppe n=29		p-Wert
	M ± SD	Median [25er/75er Perz.]	M ± SD	Median[25er/75er Perz.]	
Lebensqualitätsbalken	7,17 ± 1,89 [°]	7,25 [6,45/8,35] [°]	6,22 ± 2,29	6,80 [4,90/8,00]	0,32§
FKV F1 Depressivität	2,17 ± 0,87	2,20 [1,75/2,80]	2,06 ± 0,91	2 [1,6/2,8]	0,79*
FKV F2 Problemorientierte Anpassung	3,03 ± 1,03	3,40 [2,80/3,80]	2,99 ± 1,37	3,2 [2,4/4]	0,92*
FKV F3 Ablenkung und Selbstaufbau	3,04 ± 0,84	3,00 [2,80/3,60]	2,94 ± 1,33	3,20 [2,60/3,80]	0,72§
FKV F4 Religiosität und Sinnsuche	2,26 ± 0,59	2,20 [1,60/2,60]	2,04 ± 1,00	2,4 [2,2/2,6]	0,27*
FKV F5 Bagatellisierung und Wunschenken	1,22 ± 0,60	1 [0,67/1,67]	1,11 ± 0,74	1 [0,67/1,33]	0,39*
PSQI	5,41 ± 4,10	4,00 [2,00/8,00]	4,67 ± 2,54	5,00 [3,00/7,00]	0,42§
SCL-90 Symptombelastung (GSI)	48,93 ± 15,54	48,00 [40,00/57,00]	48,17 ± 13,60	48,00 [25,00/71,00]	0,84§
SCL-90 Positive Symptome (PST)	54,67 ± 11,23	55,00 [45,00/63,00]	51,66 ± 10,23	53,00 [38,00/68,00]	0,23§

[°]Abweichend n= 28

*Normalverteilte Daten, die mit dem T-Test verglichen wurden

§Nicht-normalverteilte Daten, die mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen wurden

Tab. 3.18 Vergleich der Fragebögen von Neuroborreliose- und Kontrollgruppe Teil 1/2

Fragebogen	Neuroborreliosegruppe n=29		Kontrollgruppe n=29		p-Wert
	M ± SD	Median[25er/75erPerz.]	M ± SD	Median[25er/75erPerz.]	
FACIT	35,90 ± 6,54°	36,92 [33,69/39,69]°	38,28 ± 5,42	11,29 [5,23/17,43]	0,14§
FIQ	16,88 ± 17,11	13,00 [5,00/21,19]	12,34 ± 8,41	11,29 [5,23/17,43]	0,21§
STAI I	34,82 ± 10,10	33,00 [29,00/38,00]	37,17 ± 9,96	36,00 [30,00/44,00]	0,38§
STAI II	35,34 ± 11,77	33,00 [27,00/44,00]	35,93 ± 10,57	33,00 [30,00/39,00]	0,85*
Edinburgh Handedness	77,39 ± 48,98	100,00 [80,00/100,00]	77,39 ± 42,94	100,00 [80,00/100,00]	0,74*
SF36 Vitalität	59,70 ± 15,06	60,00 [50,00/70,00]	56,55 ± 20,45	60,00 [40,00/75,00]	0,51§
SF36 Psychisches Wohlbefinden	73,79 ± 14,64	80,00 [68,00/84,00]	68,55 ± 16,72	68,00 [56,00/84,00]	0,21§
SF36 Körperliche Funktionsfähigkeit	98,10 ± 2,47	100,00 [95,00/100,00]	96,87 ± 4,51	100,00 [95,00/100,00]	0,56*
SF 36 Körperliche Rollenfunktion	88,79 ± 27,21	87,50 [75,00/100,00]	88,79 ± 21,74	100,00 [100,00/100,00]	0,48*
SF36 Körperliche Schmerzen	82,76 ± 24,38	100,00 [84,00/100,00]	87,93 ± 18,92	100,00 [62,00/100,00]	0,64*
SF 36 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	77,82 ± 15,82	77,00 [62,00/87,00]	73,83 ± 17,33	79,50 [69,50/92,00]	0,45*
SF36 Soziale Funktionsfähigkeit	88,36 ± 21,37	87,50 [75,00/100,00]	87,50 ± 15,31	100,00 [87,50/100,00]	0,28*
SF36 Emotionale Rollenfunktion	79,31 ± 34,98	100,00 [33,33/100,00]	73,56 ± 36,05	100,00 [66,67/100,00]	0,47*
NADL	87,48 ± 1,056	88,00 [88,00/88,00]	87,93 ± 0,37	88,00 [88,00/88,00]	0,03*
BDI	4,97 ± 9,25	2,00 [0,00/5,00]	3,55 ± 4,82	2,00 [0,00/5,00]	1*

°Abweichend n= 28

*Normalverteilte Daten, die mit dem T-Test verglichen wurden

§Nicht-normalverteilte Daten, die mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen wurden

Tab. 3.19 Vergleich der Fragebögen von Neuroborreliose- und Kontrollgruppe Teil 2/2

3.6.2 Vergleich der Fragebögen nach Symptomgruppen

Verglichen wurden die Fragebögen der beiden Symptomgruppen. Die Ergebnisse sind in den folgenden beiden Tabellen aufgeführt (Tab. 3.20 und Tab. 3.21). Hierbei unterschieden sich die Symptomgruppen sich in keinem Fragebogen signifikant voneinander.

Fragebogen	Hirnnervenparesegruppe n= 18		Meningitis-Gruppe n= 11		p-Wert
	M ± SD	Median [25er/75er Perz.]	M ± SD	Median [25er/75er Perz.]	
Lebensqualitätsbalken	7,54 ± 1,89	7,35 [6,80/8,80]	6,51 ± 1,80 [^]	6,85 [5,20/7,60] [^]	0,17*
FKV F1 Depressivität	2,14 ± 0,87	1,90 [1,60/2,60]	2,22 ± 0,90	2,00 [1,40/3,00]	0,83*
FKV F2 Problemorientierte Anpassung	2,86 ± 1,08	2,90 [2,00/3,60]	3,31 ± 0,92	3,40 [2,80/4,00]	0,26*
FKV F3 Ablenkung und Selbstaufbau	2,89 ± 0,95	3,00 [2,80/3,60]	3,29 ± 0,59	3,40 [2,80/3,80]	0,22*
FKV F4 Religiosität und Sinnsuche	2,27 ± 0,63	2,40 [2,20/2,80]	2,24 ± 0,56	2,20 [2,00/2,60]	0,9*
FKV F5 Bagatellisierung und Wunschdenken	1,13 ± 0,50	1,00 [0,67/1,33]	1,36 ± 0,74	1,33 [0,67/1,67]	0,32*
PSQI	5,72 ± 4,86	4,50 [2,00/9,00]	4,91 ± 2,47	4,00 [3,00/8,00]	0,61*
SCL-90 GSI	50,06 ± 17,18	50,50 [35,00/58,00]	47,09 ± 13,00	45,00 [40,00/57,00]	0,63*
SCL-90 PST	50,33 ± 17,73	51,50 [35,00/61,00]	45,91 ± 11,59	43,00 [39,00/57,00]	0,47*

[^]Abweichend n=10

*Normalverteilte Daten, die dem T-Test miteinander verglichen wurden

§Nicht-normalverteilte Daten, die dem Mann-Whitney-U-Test verglichen wurden

Tab. 3.20 Vergleich der Fragebögen der Symptomgruppen Teil 1/2

Fragebogen	Hirnnervenparesegruppe n= 18		Meningitis-Gruppe n= 11		p-Wert
	M ± SD	Median [25er/75er Perz.]	M ± SD	Median [25er/75er Perz.]	
FACIT	36,16 ± 7,53°	36,92 [34,15/39,69]°	35,50 ± 4,96	36,92 [33,23/38,77]	0,8*
FIQ	14,73 ± 18,46	9,00 [1,00/19,86]	20,40 ± 14,79	18,67 [9,33/23,86]	0,4*
STAI I	35,56 ± 11,79	34,00 [28,00/44,00]	33,64 ± 6,04	33,00 [30,00/35,00]	0,62*
STAI II	36,39 ± 13,53	34,00 [31,00/43,00]	33,64 ± 8,46	33,00 [27,00/38,00]	0,55*
Edinburgh Handedness	84,41 ± 42,59	100,00 [88,24/100]	65,92 ± 58,31	88,89 [55,56/100]	0,11§
SF36 Vitalität	58,90 ± 16,32	62,50 [50,00/70,00]	60,91 ± 13,38	60,00 [50,00/75,00]	0,73*
SF36 Psychisches Wohlbefinden	74,44 ± 12,43	78,00 [68,00/80,00]	72,73 ± 18,31	80,00 [64,00/84,00]	0,77*
SF 36 Körperliche Funktionsfähigkeit	98,06 ± 2,51	100,00 [95,00/100,00]	98,18 ± 2,52	100,00 [95,00/100,00]	0,91§
SF36 Soziale Rollenfunktion	88,89 ± 20,51	100,00 [87,50/100,00]	87,50 ± 23,72	100,00 [87,50/100,00]	0,74§
SF36 Emotionale Rollenfunktion	77,78 ± 36,16	100,00 [66,67/100,00]	81,82 ± 34,52	100,00 [66,67/100,00]	0,76§
SF36 körperliche Rollenfunktion	84,72 ± 32,24	100,00 [75,00/100,00]	95,45 ± 15,08	100,00 [100,00/100,00]	0,27§
SF36 Körperliche Schmerzen	80,00 ± 24,43	100,00 [62,00/100,00]	85,82 ± 25,17	100,00 [61,00/100,00]	0,88§
SF 36 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	76,06 ± 17,76	79,50 [57,00/92,00]	82,82 ± 12,66	82,00 [77,00/92,00]	0,28*
NADL	87,61 ± 0,78	88,00 [88,00/88,00]	87,27 ± 1,42	88,00 [87,00/88,00]	0,67§
BDI	6,67 ± 11,20	3,00 [0,00/8,00]	2,18 ± 3,55	1,00 [0,00/3,00]	0,21§

° Abweichend n=17

* Normalverteilte Daten, die mit dem T-Test verglichen wurden

§ Nicht-normalverteilte Daten, die mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen wurden

Tab. 3.21 Vergleich der Fragebögen der Symptomgruppen Teil 2/2

3.6.3 Gruppenvergleiche einzelner Fragebögen

Edinburgh Handedness Inventory:

Im Patientenkollektiv waren 27 Personen mit einem Punktwert > 40 und zwei Personen mit einem Punktwert < -40. Es befanden sich im Patientenkollektiv somit 27 Rechtshänder und zwei Linkshänder. In der Kontrollgruppe fanden sich 27 Rechtshänder (Punktwert > 40), eine beidhändige Person (Punktwert zwischen -40 und 40) und ein Linkshänder (Punktwert < 40). Es fanden sich keine signifikante Unterschiede.

	Rechtshändig (Punktzahl > 40) (%)*	Beidhändig (Punktzahl = -40-40) (%)*	Linkshändig (Punktzahl < -40)
Neuroborreliose N=29	27 (93,1%)	0 (0%)	2 (6,9%)
Kontrollgruppe N=29	27 (93,1%)	1 (3,4%)	1 (3,4%)
p-Wert	1	1	1

*Prozentualer Anteil an der jeweiligen Gruppe

Tab. 3.22 Prozentuale Händigkeitverteilung der Kontrollgruppe und der Neuroborreliosegruppe; Vergleich mit dem exakten Test nach Fisher

Quality of life after brain injury (QOLIBRI) Lebensqualitätsbalken

Im Folgenden eine grafische Darstellung des Lebensqualitätsbalkens von Neuroborreliosegruppe und Kontrollgruppe.

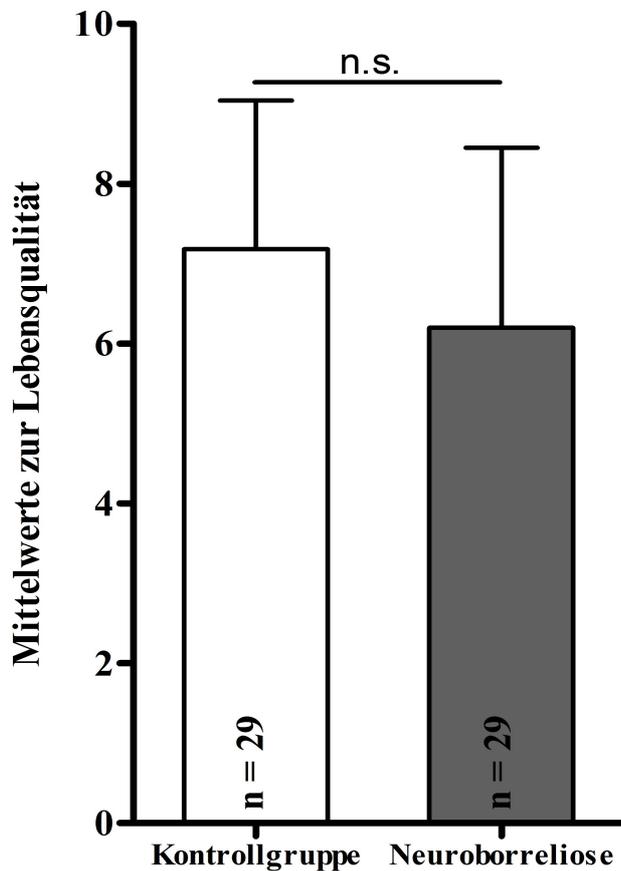


Abb. 3.3 Vergleich der Lebensqualität der Kontrollgruppe mit der NB-Gruppe. Die Mittelwerte der Likert-Skala zur Lebensqualität (0 = minimale Lebensqualität, 10 = maximale Lebensqualität) zeigten im exakten Test nach Fisher keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Gruppe	M ± SD
Neuroborreliose N=29	6,2 ± 2,25
Kontrollgruppe N=29	7,18 ± 1,86

Tab. 3.23 Mittelwert und Standardabweichung der Lebensqualität

Nottingham Extended Activities of Daily Living Scale (NADL):

Unterschieden wurden Personen, die den Höchstwert von 88 erreichen und somit unter keinerlei Einschränkungen des Alltags litten und Personen, die den Höchstwert nicht erreichen.

Während sich in der Kontrollgruppe nur eine einzige Person mit Einschränkungen des Alltagslebens fand (3,4%), so betraf dies in der Neuroborreliosegruppe sieben Personen (24,1%). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Gruppe	Ohne Einschränkungen Gesamtwerte = 88 (%)*	Eingeschränkt Gesamtwert < 88 (%)*
Neuroborreliose N=29	22 (75,9%)	7 (24,1%)
Kontrollgruppe N=29	28 (96,6%)	1 (3,4%)
p-Wert	0,52	0,52

*Prozentualer Anteil an der jeweiligen Gruppe

Tab. 3.24 Vergleich der Anzahl der eingeschränkten Personen NADL; Vergleich mit dem exakten Test nach Fisher

Im Folgenden ist eine detaillierte Betrachtung der Gründe für das Nicht-Erreichen der maximalen Punktzahl im NADL der Patienten dargestellt. Die sieben betroffenen Patienten hatten teilweise in mehr als einem Punkt Einschränkungen angegeben. Die sieben Personen waren im Schnitt $19,4 \pm 1,9$ (Median 20 [17/21]) Jahre alt. Alle sieben Personen lebten zum Zeitpunkt der Testung mit anderen Menschen in einem gemeinsamen Haushalt [Familie (n=5), Partner (n=2)]. Die Personen gingen als Hauptbeschäftigung einem ganztägigen Arbeitsverhältnis (n=4), einem Hochschulstudium (n=1) oder dem Besuch der gymnasialen Oberstufe (n=2) nach. Einschränkungen bezüglich der Mobilität und Fähigkeit ein Auto zu fahren, wurden von zwei 17-jährigen Patienten angegeben.

Ursachen für einen Punktwert < 88 im NADL (n=9)

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Schwierigkeiten, kleinere Kleidungsstücke zu waschen (n=4) • Schwierigkeiten, die Hausarbeit selbst zu erledigen (n=6) • Schwierigkeiten, die gesamte Kleidung selbst zu waschen (n=4) • Schwierigkeiten, in näherer Umgebung mobil zu sein (n=1) • Schwierigkeiten, ein Auto zu fahren (n=2) |
|---|

Tab. 3.25 Gründe für eine Minderung im NADL

Pittsburgher Schlafqualitäts-Index (PSQI):

Angegeben ist die Anzahl der guten und die Anzahl der schlechten Schläfer. Grenzwert ist ein Gesamtpunktwert > 5. Zusätzlich ist der prozentuale Anteil am Gesamtkollektiv angegeben.

In der Neuroborreliosegruppe finden sich 14 schlechte Schläfer (48,3%) und in der Kontrollgruppe 15 (51,7%). Beim Vergleich der Anzahlen von guten und schlechten Schläfern fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Gruppe	Schlechte Schläfer Gesamtscore > 5 (%)*	Gute Schläfer Gesamtscore < 5 (%)*
Neuroborreliose N=29	14 (48,3%)	15 (51,7%)
Kontrollgruppe N=29	15 (51,7%)	14 (48,3%)
p-Wert	1	1

*Prozentualer Anteil an der jeweiligen Gruppe

Tab. 3.26 Vergleich der Anzahl der guten bzw. schlechten Schläfer (PSQI); Vergleich mit dem exakten Test nach Fisher

Beck-Depressions-Inventar (BDI):

Es wurden den Personen, die den pathologischen Grenzwert von 10 überschritten, die Kategorien “Milde bis mäßige Depression”, “Mäßige bis schwere Depression” und “Schwere Depression” zugeordnet.

Unter den Studienteilnehmern war keine Person mit einer schweren Depression. Anhand der Grenzwerte konnte bei 25 Individuen der NB-Gruppe und 26 Personen der Kontrollgruppe keine Depression festgestellt werden. In der NB-Gruppe wiesen je zwei Personen einen Punktwert auf, der für eine milde bis mäßige bzw. für eine mäßige bis schwere Depression sprach. In der Kontrollgruppe betraf dies drei Personen. Diese Häufigkeiten unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

	Gesund < 10 (%)*	Milde bis mäßige Depression 10-18 (%)*	Mäßige bis schwere Depression 19-29 (%)*	Schwere Depression > 30 (%)*
Neuroborreliose n=29	25 (86,2%)	2 (6,9%)	2 (6,9%)	0 (0%)
Kontrollen n=29	26 (89,7%)	2 (6,9%)	1 (3,4%)	0 (0%)
p-Wert	1	1	1	1

*Prozentualer Anteil an der jeweiligen Gruppe

Tab. 3.27 Vergleich der Häufigkeiten der verschiedenen Depressions-Schweregrade; Vergleich mit dem exakten Test nach Fisher

Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ):

Angegeben wurden Mittelwerte (M) und Standardabweichung (SD) der jeweiligen Gruppen sowie die Anzahl (n) die einen Gesamtpunktwert > 50 zeigt. Von einer schweren Form der Fibromyalgie kann bei einem Gesamtpunktwert > 70 ausgegangen werden. Ein Punktwert von 50 ist der Wert, den Personen mit einem Fibromyalgie-Symptom durchschnittlich erreichen (Bennett 2005). In der NB-Gruppe betraf dies zwei Individuen und in der Kontrollgruppe niemanden. Die Gruppen unterscheiden sich aber hinsichtlich der Anzahl der Personen mit einem Punktwert > 50 nicht signifikant voneinander.

	M ± SD	N mit > 50	p-Wert
Neuroborreliose n=29	16,88 ± 17,11	2	0,24
Kontrollgruppe n=29	12,34 ± 8,41	0	

Tab. 3.28 Vergleich der Häufigkeit eines erhöhten Wertes im FIQ; Vergleich mit dem exakten Test nach Fisher

4. Diskussion

Die Neuroborreliose ist eine seltene Manifestationsform der Borreliose (Huppertz et al. 1999). Sie weist unterschiedliche Verlaufsformen auf. Die häufigsten Verlaufsformen in Mitteleuropa sind jedoch Hirnnervenläsionen, Meningitis und das Bannwarth-Syndrom, eine entzündliche Polyradikulitis. Wie sich die neurologische Manifestation der Borreliose klinisch bemerkbar macht, hängt u. a. vom Alter der Betroffenen ab. So ist das Bannwarth-Syndrom die häufigste Verlaufsform des Erwachsenenalters. Betrachtet man hingegen Patienten im Kindes- oder Jugendalter, findet man deutlich häufiger Gesichtslähmungen und Meningitiden (Christen et al. 1993).

Neben diesen akuten Beeinträchtigungen durch die Erkrankung sind chronische Verläufe und residuelle Beeinträchtigungen beschrieben (Berglund et al. 2002). Neben offensichtlichen neurologischen Beschwerden, wie bleibende faziale Paresen, werden in der Literatur langfristige Beeinträchtigungen neuropsychologischer Domänen und psychiatrische Folgen berichtet, die durch etablierte neuropsychologische und psychologische Testverfahren objektiviert werden können (Benke et al. 1995, Bloom et al. 1998, McAuliffe et al. 2008, Schmidt H et al. 2009, Tager et al. 2001).

Ob Folgeschäden nach einer Erkrankung im Kindesalter auftreten, ist bislang unklar. Untersuchungen an pädiatrischen und erwachsenen Patienten fanden unterschiedlichste Ergebnisse (Adams et al. 1994, Adams et al. 1999, Bloom et al. 1998, Salazar et al. 1993, Skogman et al. 2008, Tager et al. 2001, Vazquez et al. 2003). Diese Heterogenität begründet sich sowohl durch Mängel bei der Patientenrekrutierung als auch durch uneinheitliche methodische Herangehensweisen. Zudem wird diskutiert, ob das unterschiedliche Erreger-Spektrum Europas und Nordamerikas möglicherweise Einfluss auf die uneinheitliche Datenlage haben könnte (Haass 1998). Auf diese Punkte wird in der folgenden Diskussion ausführlich eingegangen.

4.1 Diskussion der Methoden

4.1.1 Patientenkollektiv

Mittels der Einschlusskriterien, die sich an den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) für wahrscheinliche oder sichere Neuroborreliose orientierten, wurden nur diese Patienten rekrutiert. Dass bei Patienten die Diagnose „sichere Neuroborreliose“ nach den Kriterien der DGN häufig nicht möglich ist, hat mehrere Gründe; zum einen gelingt die Erregeranzucht in der Kultur selten. So ist zu erklären, dass bei keinem der 29 Probanden die mikrobiologische Kultur positiv war. Auch die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis mittels PCR auf Borrelien-DNS führt diagnostisch nur selten zum Erfolg. Da dies auch den behandelnden Ärzten der Patienten der vorliegenden Untersuchung bekannt war, wurde die PCR-Untersuchung bei keinem der Patienten angeordnet. Anders verhält es sich beim Nachweis einer spezifischen intrathekalen Antikörperproduktion im Liquor cerebrospinalis: Bei zwölf der Probanden wurden spezifische Antikörper-Indizes berechnet und waren positiv. Bei den restlichen 17 wurde dieses Nachweisverfahren nicht durchgeführt.

Dementsprechend blieben die Behandler bei der Diagnosestellung bei allen Patienten aus der NB-Gruppe auf Antikörper-Suchtests wie den ELISA, der mit einer hohen Kreuzreaktivität mit anderen Antikörpern einhergeht, und Bestätigungstests wie den Western-Blot angewiesen (Dressler et al. 1993).

Durch die Zusammenschau der neurochemischen und zytologischen Einzelparameter lässt sich die Diagnose einer akuten Neuroborreliose in Verbindung mit der klinischen Symptomatik sicher stellen. Von größter Wichtigkeit ist hierbei, dass diagnostisch zur Verfügung stehende Verfahren ausgeschöpft werden. Dies war bei allen eingeschlossenen Patienten der Fall.

So waren alle 29 Patienten zum Zeitpunkt ihrer Erkrankung in der Kinderklinik klinisch-neurologisch und allgemein-klinisch untersucht worden und wiesen alle eine typische klinische Symptomatik für eine Neuroborreliose auf.

Im Hinblick auf die Rekrutierung ist dieses untersuchte Kollektiv deutlich strenger zusammengestellt worden als dies in vorangegangenen Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen der Fall war. Oft wurden Untersuchungen zu Langzeitfolgen der Lyme-Borreliose im Kindes- und Jugendalter ohne die strengen Kriterien einer wahrscheinlichen bzw. sicheren Neuroborreliose durchgeführt.

So untersuchten McAuliffe et al. ein Kollektiv von Kindern und Jugendlichen und fanden deutliche Defizite in Bereichen des non-verbalen und verbalen Lernens und Gedächtnisses, verwendeten aber zum Vergleich Literaturangaben über Langzeitfolgen erwachsener Erkrankter. Einschlusskriterium in der Arbeit von McAuliffe et al. war lediglich das Vorhandensein einer positiven Borrelienserologie bzw. eines Erythema migrans, ohne die Diagnose einer Neuroborreliose mit einer neurochemischen Liquordiagnostik abzusichern. Ob die schlechteren neuropsychologischen Ergebnisse der Heranwachsenden gegenüber Erwachsenen sich somit tatsächlich durch eine Neuroborreliose erklären lassen, kann nicht sicher behauptet werden (McAuliffe et al. 2008).

Alle an dieser Studie teilnehmenden Patienten sind in der Phase ihrer Erkrankung antibiotisch behandelt worden. Die antibiotischen Therapieschemata waren leitliniengerecht, so dass bei keinem der Nachuntersuchten ein chronischer Verlauf der Infektion beobachtet werden konnte (Dotevall und Hagberg 1999, Karkkonen et al. 2001).

4.1.2 Untersuchungsablauf

Für die Untersuchung auf mögliche Langzeitfolgen der Neuroborreliose im Kindes- und Jugendalter wurden in dieser Untersuchung neben einer ausführlichen neurologischen Untersuchung eine Vielzahl an neuropsychologischen Untersuchungsverfahren und Fragebögen angewendet. Der große Umfang der Untersuchung ermöglichte es, pathologische Langzeitfolgen mit großer Sicherheit auszuschließen. Vorteilhaft ist in diesem Fall auch, dass einzelne neuropsychologische Domänen durch eine Vielzahl von Einzeltests überprüft wurden und durch neurologische Untersuchung und Anamnese sinnvoll ergänzt wurden. Vorgegangene Untersuchungen zu Langzeitfolgen kindlicher Neuroborreliose wiesen diesbezüglich zahlreiche Defizite auf.

So untersuchten Skogman et al. 2008 ihr Patientenkollektiv aus sicheren und wahrscheinlichen kindlichen Neuroborreliosepatienten, neben einer umfangreichen neurologischen Untersuchung, lediglich durch eine Befragung auf das Vorhandensein von Erschöpfungszuständen und Kopfschmerzen. Skogman et al. fanden mit dieser Methode keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen. Es fanden sich sogar mehr unspezifische körperliche Symptome in der Kontrollgruppe als bei den Patienten (Skogman et al. 2008).

Salazar et al. führten 1993 eine telefonische Befragung bei Kindern im zeitlichen Abstand von ein bis sechs Jahren nach der Dokumentation eines Erythema migrans durch. Neurologische Langzeitfolgen der Borreliose gab keiner der 63 Patienten an (Salazar et al. 1993). Auch bei Salazar et al. ist die Untersuchung auf Langzeitfolgen mittels einer Befragung kritisch zu sehen. Eine Befragung ist stark anfällig für Störeinflüsse und deutlich schwieriger zu objektivieren als eine standardisierte neuropsychologische Testung. Auch können subtile neurologische Residuen auf diese Weise nicht erfasst werden. Den meisten in dieser Studie Nachuntersuchten fielen ihre neurologischen Defizite überhaupt nicht auf, so dass die Häufigkeit vom Patienten eher unterschätzt wird. Es konnten aber mit den hier gesammelten Daten die Ergebnisse der Befragung durch Salazar et al. bestätigt werden.

Andere Untersuchungen zu Langzeitfolgen der Neuroborreliose im Kindes- und Jugendalter verwendeten neuropsychologische Testbatterien. Die hieraus resultierenden Ergebnisse variierten von keinen Unterschieden zwischen Patienten und der Kontrollgruppe (Adams et al. 1994, Adams et al. 1999, Vazquez et al. 2003), Defiziten in der visuellen und auditiven sequenziellen Verarbeitung der Patientengruppe (Bloom et al. 1998), Gedächtnisstörungen (McAuliffe et al. 2008, Tager et al. 2001) und Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsdefiziten nach durchgemachter Neuroborreliose (McAuliffe et al. 2008).

Tager et al. verwendeten eine umfangreiche neuropsychologische Testbatterie, in der sich Gedächtnisstörungen bei Borrelien-infizierten Kindern zeigten. Allerdings muss kritisch angemerkt werden, dass die Einschlusskriterien für die Patientengruppe keinen Nachweis einer Infektion des Nervensystems voraussetzte. Ähnlich wie bereits bei der Untersuchung durch McAuliffe et al. muss auch hier kritisiert werden, dass es sich bei den nachuntersuchten Patienten möglicherweise nicht um Patienten nach Neuroborreliose sondern nach anderen neurologischen Erkrankungen gehandelt haben kann.

Eine Untersuchung von Patienten mit fazialer Parese, die auch neurochemisch eine Borreliose gesichert bekommen hatten, fand mit einer neuropsychologischen Testbatterie keine Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollgruppe (Vazquez et al. 2003).

Durchschnittlich lagen $15 \pm 3,3$ Jahre zwischen Erkrankung der Patienten im Kindesalter und der vorliegenden Untersuchung. Mindestens waren jedoch seit der Behandlung 8 Jahre vergangen. Für die klinische Manifestation von Langzeitfolgen und andererseits zur Rehabilitation sollte diese zeitliche Differenz ausreichen. Vergleichbare Studien wurden bislang nur mit wesentlich geringerer Zeitdifferenz zur Erkrankung durchgeführt. So untersuchten Vazquez et al. ihre Patienten mit einem Mindestabstand von sechs Monaten mit dem Ergebnis keiner relevanten Langzeitfolgen. Benke et al. fanden nach 4,3 Jahre bei einem $n=20$ großen Kollektiv Erwachsener erhebliche neuropsychologische Defizite. Mit mindestens acht Jahren Abstand zur Erkrankung ist die Wahrscheinlichkeit, alle möglichen relevanten Spät- und Langzeitfolgen einer durchgemachten Neuroborreliose zu erfassen, groß (Benke et al. 1995, Vazquez et al. 2003).

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Neurologische Untersuchung

Die SNRS-Scores als Ausdruck der standardisierten neurologischen Untersuchung waren in der NB-Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Das Nichterreichen der maximalen Punktzahl war bei allen betroffenen Probanden (n=9) mit der stattgehabten Neuroborreliose zu vereinbaren. So fand sich bei fünf Personen eine residuelle faziale Parese. Die restlichen vier Probanden, die die maximale Punktzahl nicht erreichten, litten unter Einschränkungen der Oberflächensensibilität, des Vibrationsempfindens, verminderten Reflexen und Doppelbildern.

Diese neurologischen Defizite sind zwar häufig Folgen einer stattgefundenen Neuroborreliose, allerdings ließen sich aus dem Studium der Krankenakten keine eindeutigen Anhaltspunkte dafür finden, dass die Einschränkungen dieser vier Patienten bereits damals vorlagen. An dieser Stelle kam das retrospektive Design der Untersuchung negativ zu tragen, da durch das lange Zeitintervall nicht mehr unterschieden werden konnte, ob möglicherweise andere Einflüsse die neurologischen Defizite herbeigeführt haben.

Die einzige Kontrollperson, die nicht die volle Punktzahl erreichte, litt unter einer leicht verminderten Sensibilität der unteren Extremitäten. Hierdurch kam ein Punktwert von 94 zustande. Diese wahrscheinlich beginnende Polyneuropathie konnte weder in der Anamnese und im weiteren Untersuchungsbefund noch im mikrobiologischen Befund auf eine stattgehabte Borrelien-Infektion zurückgeführt werden. Da minimale neurologische Veränderungen bei sorgfältiger Untersuchung auch in einem gesunden Kontrollkollektiv zu erwarten sind, blieb die Person im Kontrollkollektiv.

Das Ergebnis der SNRS korrelierte nicht mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Domänen. Das Ausmaß der neurologischen Residual-Symptomatik scheint somit keinen Einfluss auf die erzielte neuropsychologische Leistung zu haben. Allerdings waren die gefundenen neurologischen Defizite allesamt leicht und beeinträchtigten die Patienten kaum merklich. Die Aussage, dass eine neurologische Residual-Symptomatik keinen Einfluss auf die neuropsychologische Leistung habe, kann daher nicht auf Patienten mit schweren neurologischen Residuen übertragen werden. Allerdings handelte es sich bei dem Patientenkollektiv um ein repräsentatives Kollektiv aus der südniedersächsischen Region, so dass es unwahrscheinlich ist, dass eine Selektion zu besonders mild beeinträchtigten Kindern und Jugendlichen stattgefunden hat. Somit scheinen schwere neurologische Defizite nach stattgehabter Neuroborreliose zumindest nicht regelhaft vorzukommen.

Die in dieser Untersuchung gefundene Auftretenshäufigkeit neurologischer Residualsymptome ähnelt der, die andere Arbeitsgruppen berichteten. Berglund et al. fanden bei 25% eines 114 Patienten großen Kollektives neurologische Residuen fünf Jahre nach durchgemachter Neuroborreliose. Allerdings waren die gefundenen Residuen teilweise gravierender als in dieser Untersuchung. Es konnte bei 12% der Patienten sogar eine Einschränkung der Lebensqualität durch die neurologische Residualsymptomatik ausgemacht werden. Das von Berglund et al. untersuchte Kollektiv war gemischt und bestand aus Kindern und erwachsenen Patienten. In der ausschließlichen Betrachtung der 40 untersuchten kindlichen Patienten fand sich nur bei 15% eine residuelle Symptomatik (Berglund et al. 2002).

Ähnlich milde Residuen nach durchgemachter Neuroborreliose fanden auch Hansen und Lebech. So hatten in der Untersuchung durch Hansen und Lebech neun von 187 untersuchten Patienten messbare Einschränkungen, die sich an die Erkrankung anschlossen (Hansen und Lebech 1992).

Eine durchgemachte Neuroborreliose im Kindes- und Jugendalter führte in der vorliegenden Arbeit oft zu langfristigen neurologischen Defiziten. Am häufigsten fand sich ein Residuum der fazialen Parese. Die gefundenen neurologischen Folgeschäden waren aber durchweg mild und die Patienten dadurch nicht oder nur unwesentlich in ihrer Lebensqualität und Funktionsfähigkeit eingeschränkt.

4.2.2 Anamnese

In der Anamnese gab keiner der Betroffenen an, dass sich an die damalige Erkrankung längerfristige Komplikationen oder ärztliche Folgebehandlungen angeschlossen hätten. Lediglich eine Patientin schrieb ihre faziale Parese der stattgehabten Neuroborreliose zu.

Zwar fühlten sich 22 der Patienten in der Zeit der akuten Erkrankung beeinträchtigt; sie fühlten sich aber alle zum Zeitpunkt dieser Untersuchung vollständig geheilt. Sieben Patienten konnten keine Aussage zu den Beeinträchtigungen während der akuten Erkrankungen machen, da sie sich an diese Zeit nicht ausreichend erinnern konnten. An dieser Stelle zeigte sich eine Problematik bei der Untersuchung der Patienten. Durch das häufig sehr niedrige Lebensalter der Patienten bei Erkrankung wurde die Erhebung einer ausführlichen retrospektiven Anamnese erschwert. Hier hätte möglicherweise eine Fremdanamnese durch die Eltern der Patienten geholfen, die aber im Studienentwurf nicht vorgesehen war.

Nach der Phase der akuten Erkrankung erholen sich Kinder und Jugendliche mit Neuroborreliose psychisch schnell. Eine Traumatisierung durch die Erkrankung scheint nicht zu erfolgen.

Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu einer früheren Untersuchung, in der regelhaft subjektiv langfristige Beeinträchtigungen durch die stattgefundene Infektion gefunden wurden (Vrethem et al. 2002). Diese unterschiedliche Wahrnehmung des eigenen Krankheitsverlaufs könnte darin begründet sein, dass die Erkrankungsphase des untersuchten Kollektivs in der Kindheit bzw. der Jugend lag. In frühen Lebensjahren ist es Patienten eventuell nicht möglich, sich weiterführend über die Krankheit zu informieren und sich mit möglichen Beeinträchtigungen auseinander zu setzen. Im höheren Lebensalter wird dies aufgrund der zeitlichen Differenz eventuell nicht nachgeholt und das Krankheitserleben der Patienten geht über die damalige Akutphase nicht hinaus. Für diese Annahme würde auch die Tatsache sprechen, dass sieben Patienten angaben, die durchgemachte Erkrankung bis zum Zeitpunkt der Kontaktaufnahme vergessen zu haben. Das oben aufgeführte, von Vrethem et al. untersuchte Kollektiv, bestand aus erwachsenen Patienten und die Untersuchung fand im Mittel 2,7 Jahre nach der Erkrankung statt. Es liegt nahe, dass sich die in dieser Studie untersuchten Erwachsenen klarer an ihre Erkrankung erinnern konnten und aktuelle Beschwerden eher auf diese zurückführten. Dies würde auch einen Erklärungsansatz liefern, warum in der Untersuchung durch Vrethem et al. deutlich häufiger subjektiv langfristige Beeinträchtigungen geschildert wurden als in der vorliegenden Untersuchung (Vrethem et al. 2002).

4.2.3 Neuropsychologie

Die Patienten und die Kontrollgruppe unterschieden sich in keinem der Einzeltests signifikant voneinander. Zudem waren alle neuropsychologischen Werte deutlich über dem als pathologisch definierten Grenzwert von $z = -1,5$. Entsprechend zeigte auch die Gruppierung der neuropsychologischen Einzeltests in Domänen im Vergleich keine Unterschiede.

Auch die Anzahl der pathologischen Einzeltests in jeder einzelnen Domäne ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Neuroborreliose- und Kontrollgruppe.

Bei der Betrachtung der pathologischen Domänen fiel auf, dass sich einzig im Patientenkollektiv Individuen mit einzelnen, pathologisch ausgefallenen Domänen-Mittelwerten befanden. Insgesamt wurde in der NB-Gruppe viermal in der Domäne „Frontale Exekutive“ ein pathologisches Domänenergebnis festgestellt. In keiner anderen Domäne der NB-Gruppe zeigten sich ansonsten pathologische Domänen-Mittelwerte. Die Kontrollgruppe war insgesamt frei von pathologischen Domänen. Allerdings war dieser Unterschied im Vergleich mit dem exakten Test nach Fisher nicht signifikant.

Im Vergleich der kognitiven Summenwerte der Domänen von Neuroborreliose- und Kontrollgruppe ließ sich kein signifikanter Gruppenunterschied feststellen. Auch wies keine der beiden Gruppen im Mittelwert bzw. Median einen pathologischen z -Wert von $< -1,5$ auf. Die z -Werte der neuropsychologischen Domänen korrelierten ebenso wenig mit der Höhe der Leukozyten im Liquor bei Aufnahme wie das Erkrankungsalter. Insgesamt spricht der Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe für ein gutes neuropsychologisches Ergebnis nach durchgemachter Neuroborreliose im Kindes- und Jugendalter.

Diese guten neuropsychologischen Ergebnisse nach durchgemachter Neuroborreliose ähneln den Ergebnissen anderer Untersuchungen (Adams et al. 1994, Adams et al. 1999, Vazquez et al. 2003).

Bei den Untersuchungen durch Adams et al. müssen allerdings an dieser Stelle Unterschiede zur vorliegenden Studie bezüglich der Einschlusskriterien erwähnt werden. So untersuchten Adams et al. sowohl 1994 als auch 1999 ein Kollektiv von Kindern, die an einer Borreliose und nicht im Speziellen an einer Neuroborreliose erkrankt waren. Es war zu erwarten, dass in dem in dieser Arbeit untersuchtem Kollektiv, in dem das Vorhandensein einer zerebralen Mitbeteiligung aller Patienten durch die Borreliose gesichert war, die neuropsychologischen Ergebnisse schlechter ausfallen könnten als in den Kollektiven von Adams et al. (Adams et al. 1994, Adams et al. 1999).

Dass sich beim Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit trotzdem kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppen finden ließ, bestätigte die Annahme über gute neuropsychologische Ergebnisse nach durchgemachter Neuroborreliose in Mitteleuropa.

Allerdings finden sich in der Literatur auch Hinweise auf deutliche neuropsychologische Einschränkungen nach durchgemachter Neuroborreliose in Kollektiven von Erwachsenen (Benke et al. 1995, Vrethem et al. 2002). Hauptsächlich waren die pathologischen Befunde in den neuropsychologischen Domänen „Aufmerksamkeit“ und „Verbales Lernen und Gedächtnis“ sowie „Non-verbales Lernen und Gedächtnis“ festgestellt worden. Diese Domänen waren, genau wie die Domänen „Arbeitsgedächtnis“, „Frontale Exekutivfunktionen“ und „Visuo-konstruktive Funktionen“, in der vorliegenden Untersuchung nicht signifikant unterschiedlich zur Kontrollgruppe.

Schlechte neuropsychologische Ergebnisse nach durchgemachter Neuroborreliose fanden sich ausschließlich in Kollektiven von Erwachsenen, was die Vermutung nahe legt, dass Erwachsene, die an Neuroborreliose erkranken, ein schlechteres neuropsychologisches Langzeitergebnis haben könnten. Werden die Ergebnisse des vorliegenden, kindlichen Kollektivs mit den Literaturangaben zu Langzeitfolgen bei erwachsenen Neuroborreliose-Patienten verglichen, so fallen deutliche Unterschiede auf. So fanden Schmidt et al. in der Vorläufer-Untersuchung zu dieser Arbeit deutlich schlechtere z-Werte in der Domäne „Frontale Exekutivfunktion“ nach durchgemachter Neuroborreliose bei einem Erwachsenen-Kollektiv. Das Profil der z-Werte ähnelte in dieser Untersuchung den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung sehr. Auch in der vorliegenden Untersuchung an Patienten, die im Kindesalter erkrankt waren, war die Domäne „Frontale Exekutive“ am stärksten betroffen. Nur in dieser Domäne ließen sich überhaupt Patienten mit pathologischem Domänenergebnis finden. Allerdings war, wie bereits weiter oben im Text erwähnt, dieser Unterschied zur Kontrollgruppe nicht statistisch signifikant. Allerdings lagen auch in der Untersuchung von Schmidt et al. die z-Werte fern vom pathologischen Grenzwert und, obwohl die Ergebnisse dieses Kollektivs aus Erkrankten im Erwachsenenalter schlechter waren als die des vorliegenden, kindlichen Kollektivs, war auch bei den von Schmidt et al. untersuchten Erwachsenen die Langzeitprognose gut (Schmidt H et al. 2009).

Auch andere Untersuchungen an Erwachsenen zeigten schlechtere Ergebnisse als die der im Kindes- und Jugendalter erkrankten Patienten der vorliegenden Arbeit (Benke et al. 1995, McAuliffe et al. 2008). Insgesamt lässt sich daher sagen, dass sich ein frühes Erkrankungsalter in Bezug auf die Langzeitprognose der Neuroborreliose vorteilhaft auszuwirken scheint.

Im Vergleich der Neuroborreliose-Symptomgruppen fiel auf, dass die Domänen-Mittelwerte der Patienten mit meningitischen Krankheitsverläufen aller kognitiven Domänen, mit Ausnahme der Aufmerksamkeitsfunktionen, niedriger als die der Patienten mit Hirnnervenpareesen waren. Bis auf die Domäne „Arbeitsgedächtnis“ erreichten aber diese Unterschiede keine Signifikanz. Ein meningitischer Krankheitsverlauf scheint sich also auch bei der Neuroborreliose ungünstig auf das neuropsychologisch-klinische Ergebnis der Patienten auszuwirken.

Dieses Ergebnis ähnelt den Ergebnissen einer Untersuchung von Hansen und Lebech, in deren Untersuchung sich 1992 bei einem Kollektiv mit insgesamt guten Langzeitergebnissen nach durchgemachter Neuroborreliose eine Häufung dauerhafter Einschränkungen bei den Patienten mit meningitischen Krankheitsverläufen fand (Hansen und Lebech 1992).

Bei bakteriellen Meningitiden, die durch andere Erreger wie Meningo- oder Pneumokokken verursacht werden, finden sich deutlich stärkere kognitive Einschränkungen als nach Borrelien-Meningitis. So fanden Hoogman et al. in einer Untersuchung mit 155 Erwachsenen nach durchgemachter Meningo- oder Pneumokokken-Meningitis bei 32% der Patienten pathologische kognitive Beeinträchtigungen (Hoogman et al. 2007). Auch eine Untersuchung der Arbeitsgruppe Schmidt et al. zeigte regelhafte neurologische und neuropsychologische Beeinträchtigungen bei Patienten nach bakterieller Meningitis. In dieser Untersuchung zeigten sich insbesondere im Arbeits- und Kurzzeitgedächtnis und in den Domänen „Frontale Exekutivfunktionen“ und „Verbales Lernen und Gedächtnis“ Beeinträchtigungen nach durchgemachter bakterieller Meningitis (Schmidt H et al. 2006).

Die hier gebildeten Symptomgruppen unterschieden sich in Alter, Anzahl der Schuljahre, dem Erkrankungsalter und der Zeit seit Erkrankung nicht signifikant voneinander. Allerdings fand sich in der Gruppe mit Hirnnervenpareesen ein signifikanter Frauenüberschuss. Ein Einfluss des Geschlechts auf die Ergebnisse kann nicht sicher ausgeschlossen werden.

Werden die ähnlichen Ergebnisse guter neuropsychologischer Ergebnisse nach durchgemachter Neuroborreliose im Kindesalter bei gesicherter Neuroborreliose der Arbeit von Vazquez et al. mit den hier vorliegenden Ergebnissen im Hinblick auf die Methodik verglichen, stellt sich die Frage, ob diese US-amerikanische mit einer europäischen Untersuchung vergleichbar ist (Vazquez et al. 2003). Faktisch ist es so, dass im Falle von Studien, die in den Vereinigten Staaten erhoben wurden, nur mit einer humanpathogenen Borrelienspezies, nämlich *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, zu rechnen ist.

Neuroborreliose-Erkrankungen, die durch dieses Serovar hervorgerufen werden, verursachen beim Erwachsenen seltener kognitive Beeinträchtigungen, aber häufiger eine depressive Symptomatik als die, durch die auf dem europäischen Festland vorherrschenden Borrelien-Spezies verursachten Neuroborreliosen (Barr et al. 1999, Krupp et al. 1991, Benke et al. 1995, Schmidt H et al. 2009).

Untersuchungen, die durch europäische Arbeitsgruppen durchgeführt wurden und daher vom Erregerspektrum mit dem der vorliegenden Untersuchung übereinstimmen, zeigen entweder leichte Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsdefizite (Schmidt H et al. 2009), schwere und regelhafte Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsdefizite (Benke et al. 1995, Vrethem et al. 2002) oder keine Defizite im Vergleich zur Kontrollgruppe (Skogman et al. 2008).

Zu betonen ist an dieser Stelle nochmals, dass alle Untersuchungen, die neuropsychologische Defizite nach Neuroborreliose zeigten, sich mit Patienten-Kollektiven beschäftigten, bei denen die Erkrankten im Erwachsenenalter erkrankten.

4.2.4 Fragebögen zu psychiatrischen Beschwerden

Neuroborreliose- und Kontrollgruppe unterschieden sich in keiner der erhobenen Eigenschaften Depressivität, Ängstlichkeit, Erschöpfung und Fibromyalgie-Symptomatik signifikant voneinander. Auch die dazugehörigen Einzeltests zeigten keine signifikanten Gruppenunterschiede im statistischen Vergleich auf.

Im Fragebogen zu den Aktivitäten des täglichen Lebens (NADL) erzielte die Neuroborreliose-Gruppe im Gruppenvergleich signifikant niedrigere Summen-Werte als die Kontrollgruppe.

Da in der Anamnese kein einziger Patient angab, in seiner Lebensqualität durch die Erkrankung eingeschränkt zu sein und sich in den Fragebögen zur Lebensqualität kein Hinweis auf Einschränkungen finden ließ, ist davon auszugehen, dass die geringere Aktivität im täglichen Leben keinen Einfluss auf die Lebensqualität hatte. Relativiert wird dieses Ergebnis zudem dadurch, dass sich im Vierfeldertest die Häufigkeiten von Patienten und Kontrollen, die nicht die volle Punktzahl im NADL erreichten, nicht unterschieden. Da alle Probanden mit Einschränkungen angaben, nur in hauswirtschaftlichen Tätigkeiten oder in der Mobilität eingeschränkt zu sein, und dabei in der neurologischen Untersuchung kein pathologisches Ergebnis aufwiesen, kann vermutet werden, dass die angegebenen Einschränkungen durch die Lebenssituation der Probanden bedingt waren. So lebten alle betroffenen Patienten in familiären oder partnerschaftlichen Wohngemeinschaften.

Möglicherweise wurden Einschränkungen in der Verrichtung hauswirtschaftlicher Tätigkeiten angegeben, weil die betroffenen Patienten diese in ihren Wohnverhältnissen nicht alleine verrichten mussten. Einschränkungen der Mobilität und des Autofahrens wurden ausschließlich von 17-jährigen Patienten angegeben. Möglicherweise hatten diese Patienten zum Zeitpunkt der Testung noch keinen Führerschein erworben und gaben daher Einschränkungen im Autofahren und der Mobilität an.

Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens durch eine stattgehabte Neuroborreliose im Kindes- und Jugendalter scheinen daher in der vorliegenden Untersuchung, falls vorhanden, eher mild zu sein. In der Literatur finden sich widersprüchliche Angaben zu Aktivitäten des täglichen Lebens und Lebensqualität nach durchgemachter Neuroborreliose im Kindes- und Jugendalter (Bloom et al. 1998, Skogman et al. 2008, Tager et al. 2001).

Bloom et al. fanden hierbei bei fünf Kindern im Anschluss an die Erkrankung deutliche Verhaltensauffälligkeiten und Erschöpfungszustände. Allerdings wurden in dieser Arbeit die Patienten telefonisch zu Einschränkungen der Lebensqualität und Einschränkungen befragt. Ob die so gewonnenen Ergebnisse mit den Ergebnissen der Fragebögen der vorliegenden Untersuchung zu vergleichen sind, muss angesichts der unterschiedlichen Methodik bezweifelt werden. Zudem untersuchten Bloom et al. nur ein Kollektiv von fünf Patienten und diese wurden außerdem auch in einem Zentrum für Kinder mit neuropsychologischen Einschränkungen behandelt. Es ist daher anzunehmen, dass dadurch eine Selektion zu besonders schwer betroffenen Kindern stattgefunden hat und die Ergebnisse dementsprechend nicht mit den hier gewonnenen Ergebnissen vergleichbar sind (Bloom et al. 1998).

Tager et al. fanden bei 20 Patienten eine signifikante Häufung psychiatrischer Beschwerden im Vergleich zur Kontrollgruppe; besonders gehäuft waren in dieser Untersuchung depressive Symptomatik und chronische Erschöpfung. Allerdings waren die von Tager et al. untersuchten Patienten keiner frühzeitigen antibiotischen Therapie zugeführt worden. Die untersuchten Patienten litten bereits zwischen sechs bis 18 Monate lang unter chronischen Symptomen der durchgemachten Erkrankung, wie etwa dauerhaften kognitiven Einschränkungen (Tager et al. 2001). Dass ein solches Kollektiv schlechtere psychiatrische Ergebnisse als das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit hat, wundert kaum und die geringe psychiatrische Symptomatik der Patienten dieser Arbeit ist angesichts der von der Grundgesamtheit ausgehenden Rekrutierung durchaus stimmig.

Ähnlich wie bei den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, fanden Skogman et al. sechs Monate nach Erkrankung keine Häufung psychiatrischer Symptomatik bei 177 untersuchten Kindern. Allerdings waren in dem von Skogman et al. untersuchten Kollektiv nur 69% der Patienten antibiotisch behandelt worden. Dies stellt einen großen Unterschied zum Kollektiv der vorliegenden Arbeit dar, in dem jeder Patient ausreichend antibiotisch behandelt wurde. Die Tatsache, dass psychiatrische Beschwerden trotz teilweise ausgebliebener antibiotischer Behandlung nicht häufiger sind als in der Kontrollgruppe, kann als Anhalt dafür gewertet werden, dass psychiatrische Beschwerden und Einschränkungen nach durchgemachter Neuroborreliose im Kindes- und Jugendalter nicht regelhaft auftreten (Skogman et al. 2008).

Obwohl die Symptomgruppe mit Hirnnervenpareesen häufig eine inkomplette Rückbildung der fazialen Parese aufwies, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für die Qualitäten Depressivität, Ängstlichkeit, Erschöpfung oder Fibromyalgie-Symptomatik im Vergleich zur Gruppe der Patienten mit meningitischem Krankheitsverlauf. Dies kann als Hinweis darauf gedeutet werden, dass sich die milden neurologischen Residuen nicht auf die Lebensqualität der Patienten auswirken.

5. Zusammenfassung

Im Falle einer nach Leitlinien antibiotisch behandelten Neuroborreliose im Kindes- und Jugendalter treten neuropsychologische und neuropsychiatrische Folgeschäden nicht regelhaft auf. In keiner untersuchten neuropsychologischen und psychiatrischen Domäne ließen sich Einschränkungen nach durchgemachter Neuroborreliose in der Kindheit detektieren. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, ganz im Gegenteil, gute kognitive Ergebnisse nach durchgemachter Neuroborreliose im Kindes- und Jugendalter und nur milde neurologische Residuen, wie etwa eine leichte bleibende faziale Parese.

Dabei scheinen Patienten mit meningitischem Krankheitsverlauf im Vergleich tendenziell geringere Leistungen aufzuweisen als Patienten mit isolierten Hirnnervenparesen. Dieser Befund sollte allerdings angesichts der geringen Subgruppengröße in weiterführenden Untersuchungen mit einem größeren Patienten-Kollektiv mit in der Kindheit an einer Neuroborreliose mit meningitischem Verlauf erkrankten Erwachsenen vertieft werden. Im Gegensatz zur durchgemachten Neuroborreliose im Erwachsenenalter, scheint die Erkrankung im Kindes- und Jugendalter nicht mit relevanten neuropsychologischen Langzeitfolgen einherzugehen.

6. Literaturverzeichnis

- Adams WV, Rose CD, Eppes SC, Klein JD (1994): Cognitive effects of Lyme disease in children. *Pediatrics* 94, 185–189
- Adams WV, Rose CD, Eppes SC, Klein JD (1999): Long-term cognitive effects of Lyme disease in children. *Appl Neuropsychol* 6(1), 39–45
- Afzelius A (1910): Verhandlungen der Dermatologischen Gesellschaft zu Stockholm, 28 Oct. 1909. *Arch Dermatol Syph* 101, 404
- Aschenbrenner S, Tucha O, Lange K: Regensburger Wortflüssigkeitstest. Swets und Zeitlinger Verlag, Lisse 2000
- Backhaus J, Junghans K, Broocks A, Riemann D, Hohagen F (2002): Test-retest reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index in primary insomnia. *J Psychosom Res* 53(3), 737-740
- Bärfverstedt B (1943): Über Lymphadenosis benigna cutis: Eine klinische und pathologisch-anatomische Studie. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 23(11), 1-202
- Bannwarth A (1941): Chronische lymphocytäre Meningitis, entzündliche Polyneuritis und „Rheumatismus“. *Arch Psychiatr Nervenkr* 113, 284-376
- Barbour AG (1984): Isolation and cultivation of Lyme disease species. *Yale J Biol Med* 57, 521-525
- Barr WB, Rastogi R, Ravdin L, Hilton E (1999): Relations among indexes of memory disturbance and depression in patients with Lyme borreliosis. *Appl Neuropsychol* 6(1), 12-18
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961): An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry* 4, 53-63
- Beck AT, Steer RA, Garbin MG (1988): Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five Years of Evaluation. *Clinical Psychology Review* 8, 77-100
- Benke T, Gasse T, Hittmair-Delazer M, Schmutzhard E (1995): Lyme encephalopathy: long-term neuropsychological deficits years after acute neuroborreliosis. *Acta Neurol Scand* 91(5), 353–357
- Bennett R (2005): The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clin Exp Rheumatol* 23(39), 154-162

Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringer, A, Elmrud, H, Carlsson M, Runehagen A, Svanborg C, Norrby R (1995): An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med* 333(20), 1319–1327

Berglund J, Stjernber L, Ornstein K, Tykesson-Joelsson K, Walter H (2002): 5-y Follow-up study of patients with neuroborreliosis. *Scand J Infect Dis* 34, 421-425

Berlit P: Basiswissen Neurologie. 5. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2007

Blanc F, Jaulhac B, Fleury M, de Seze J, de Martino SJ, Remy V, Blaison G, Hansmann Y, Christmann D, Tranchant C (2007): Relevance of the antibody index to diagnose Lyme neuroborreliosis among seropositive patients. *Neurology* 69(10), 953-958

Bloom BJ, Wyckoff PM, Meissner HC, Steere AC (1998): Neurocognitive abnormalities in children after classic manifestations of Lyme disease. *Pediatr Infect Dis J* 17(3), 189–196

Buchwaldt A (1883): Ein Fall von diffuser idiopathischer Haut-Atrophie. *Arch Dermatol Syph* 15, 553-556

Bullinger M, Kirchberger I: SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand: Manual. Hogrefe Verlag, Göttingen 1998

Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP (1982): Lyme disease-a tick-borne spirochetosis? *Science* 216(4552), 1317–1319

Buyse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ (1989): The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 28(2), 193-213

Christen HJ (1996): Lyme neuroborreliosis in children. *Ann Med* 28(3), 235–240

Christen HJ, Hanefeld F, Eiffert H, Thomssen R (1993): Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. A prospective multicentre study with special regard to neuroborreliosis. *Acta Paediatr Suppl* 386, 1–75

Delis DC, Freeland J, Kramer JH, Kaplan E (1988): Integrating clinical assessment with cognitive neuroscience: construct validation of the California Verbal Learning Test. *J Consult Clin Psychol* 56(1), 123-130

Diener HC, Putzki N, Berlit P, Deutschl G, Elger C, Gold R, Hacke W, Hufschmidt A, Mattle H, Meier U, Oertel WH, Reichmann H, Schmutzhard E, Wallesch CW, Weller M: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 4. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart 2008

Dotevall L, Hagberg L (1999): Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. *Clin Infect Dis* 28(3), 569-574

- Dressler F, Whalen JA, Reinhardt BN, Steere AC (1993): Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. *J Infect Dis* 167(2), 392-400
- Eiffert H, Karsten A, Thomssen, R, Christen HJ (1998): Characterization of *Borrelia burgdorferi* strains in Lyme arthritis. *Scand J Infect Dis* 30(3), 265–268
- Franke G: Die Symptom-Checkliste von Derogatis- Deutsche Version. Beltz-Test GmbH, Göttingen 1995
- Garin CH, Bujadoux CH (1922): Paralysie par les tiques. *J Med Lyon* 71, 765-767
- Gross U: Kurzlehrbuch Medizinische Mikrobiologie, 2. Auflage, Thieme Georg Verlag, Stuttgart 2009
- Haass A (1998): Lyme neuroborreliosis. *Curr Opin Neurol* 11(3), 253-258
- Halperin JJ (2010): Nervous system Lyme disease. *J R Coll Physicians Edinb* 40(3), 248–255
- Hammers-Berggren S, Hansen K, Lebech AM, Karlsson M (1993): *Borrelia burgdorferi*-specific intrathecal antibody production in neuroborreliosis: a follow-up study. *Neurology* 43(1), 169–175
- Hansen K, Lebech AM (1992): The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production. *Brain* 115(2), 399–423
- Hartje W, Poeck K: Klinische Neuropsychologie, 6. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2006
- Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F: BDI Beck-Depressions-Inventar Testhandbuch, 2. Auflage, Hans Huber Verlag, Bern 1995
- Hautzinger M, Keller F, Kühner CH: BDI-II. Beck-Depressions-Inventar. Revision, 2. Auflage, Pearson Assessment Verlag, Frankfurt 2009
- Herxheimer K, Hartmann K (1902): Über Acrodermatitis chronica atrophicans. *Arch Dermatol Syph* 61, 57-76, 255-300
- Hessel A, Geyer M, Brähler E (2001): Psychiatric problems in the elderly- standardization of the Symptom Check List SCL-90-R in patients over 60 years of age. *Z Gerontol Geriatr* 34(6), 498-508
- Hofmann H (1992): Hauterkrankungen bei *Borrelia burgdorferi*-Infektion, *Therapiewoche Schweiz* 8, 515-522

- Hoogman M, van de Beek D, Weisfelt M, de Gans J, Schmand B (2007): Cognitive outcome in adults after bacterial meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78(10), 1092-1096
- Huppertz HI, Sticht-Groth VI (1989): Meningitis due to *Borrelia burgdorferi* in the initial stage of Lyme disease. *Eur J Pediatr* 148(5), 428- 430
- Huppertz HI, Krause A (2003): Lyme borreliosis. *Internist (Berl)* 44(2), 175-6, 179-82
- Huppertz HI, Bohme M, Standaert SM, Karch H, Plotkin SA (1999): Incidence of Lyme borreliosis in the Würzburg region of Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 18(10), 697–703
- Kaiser R (1998): Neuroborreliosis. *J Neurol* 245(5), 247–255
- Kampen H, Rotzel DC, Kurtenbach K, Maier WA, Seitz HM (2004): Substantial rise in the prevalence of Lyme borreliosis spirochetes in a region of western Germany over a 10-year period. *Appl Environ Microbiol* 70(3), 1576-1782
- Karkkonen K, Stiernstedt SH, Karlsson M (2001): Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis. *Scand J Infect Dis* 3(4), 259-262
- Koletzko B, Kröner C: *Basiswissen Pädiatrie*. Springer-Verlag GmbH, Berlin 2009
- Kruger H, Reuss K, Pulz M, Rohrbach E, Pflughaupt KW, Martin R, Mertens HG (1989): Meningoradiculitis and encephalomyelitis due to *Borrelia burgdorferi*: a follow-up study of 72 patients over 27 years. *J Neurol* 236(6), 322–328
- Krupp LB, Masur D, Schwartz J, Coyle PK, Langenbach LJ, Fernquist SK, Jandorf L, Halperin JJ (1991): Cognitive functioning in late Lyme borreliosis. *Arch Neurol* 48(11), 1125-1129
- Lastavica CC, Wilson ML, Berardi VP, Spielman A, Deblinger RD (1989): Rapid emergence of a focal epidemic of Lyme disease in coastal Massachusetts. *N Engl J Med* 320(3), 133–137
- Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD: *State-Trait-Angstinventar*. (STAI). Verlagsgruppe Beltz Weinheim 1981
- Lentze MJ, Schaub J, Franze FJ, Spranger J: *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis*. 2. Auflage Springer-Verlag GmbH, Berlin 2002
- Lünemann JD, Zarmas S, Priem S, Franz J, Zschenderlein R, Aberer E, Klein R, Schouls L, Burmester GR, Krause A (2001): Rapid typing of *Borrelia burgdorferi sensu lato* species in specimens from patients with different manifestations of Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol* 39(3), 1130–1133

- Magnarelli LA, Anderson JF, Barbour AG (1986): The etiologic agent of Lyme disease in deer flies, horse flies and mosquitoes. *J Infect Dis* 154(2), 355–358
- McAuliffe P, Brassard MR, Fallon B (2008): Memory and executive functions in adolescents with posttreatment Lyme disease. *Appl Neuropsychol* 15(3), 208-219
- Muthny FA: Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung – Manual. Beltz Test GmbH, Göttingen 1989
- Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D, Welch P, Marcus R, Agüero-Rosenfeld ME, Dennis DT, Wormser GP (2001): Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N Engl J Med* 345(2), 79-84
- Nelson HE (1976): A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 1976 12(4), 313-324
- Nouri F, Lincoln N (1987): An extended activities of daily living scale for stroke patients. *Clin Rehabil* 1, 301–305
- Oldfield RC (1971): The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9(1), 97–113
- Osterrieth P (1944): Le test d'une copie d'une figure complexe. *Arch Psychol* 30, 206-356
- Pfister HW, Wilske B, Weber K (1994): Lyme borreliosis: basic science and clinical aspects. *Lancet* 343, 1013-1016
- Reimer B, Erbas B, Lobbichler K, Truckenbrodt R, Gartner-Kothe U, Kapeller N, Hansen M, Fingerle V, Wilske B, von Sonnenburg F (2002): Seroprevalence of *Borrelia* infection in occupational tick-exposed people in Bavaria (Germany). *Int J Med Microbiol* 291(33), 215
- Roux F, Boyer E, Jaulhac B, Dernis E, Closs-Prophette F, Puéchal X (2007): Lyme meningoradiculitis: prospective evaluation of biological diagnosis methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 26(10), 685–693
- Ruff RM: Ruff Figural Fluency Test Administration Manual. Neuropsychological Resources, San Diego 1988
- Rupprecht TA, Pfister HW, Angele B, Kastenbauer S, Wilske B, Koedel U (2005): The chemokine CXCL13 (BLC): a putative diagnostic marker for neuroborreliosis. *Neurology* 65(3), 448–450

- Rupprecht TA, Koedel U, Angele B, Fingerle V, Pfister HW (2006): Zyktoxin CXCL13. Ein früher Liquormarker für die Neuroborreliose? *Nervenarzt* 77(4), 470–473
- Rupprecht TA, Kirschning CJ, Popp B, Kastenbauer S, Fingerle V, Pfister HW, Koedel U (2007): *Borrelia garinii* induces CXCL13 production in human monocytes through Toll-like receptor 2. *Infect Immun* 75(9), 4351-4356
- Rüsseler J, Hasselhorn M, Heuer H, Rösler F: *Neuropsychologische Therapie: Grundlagen und Praxis der Behandlung kognitiver Störungen bei neurologischen Erkrankungen*. Kohlhammer W Verlag, Stuttgart 2009
- Salazar JC, Gerber MA, Goff CW (1993): Long-term outcome of Lyme disease in children given early treatment. *J Pediatr* 122(4), 591-593
- Satz N: *Klinik der Lyme-Borreliose*. 2. Auflage, Hans-Huber Verlag, Bern 2002
- Schmidt C, Plate A, Angele B, Pfister HW, Wick M, Koedel U, Rupprecht TA (2011): A prospective study on the role of CXCL13 in Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 76(12), 1051–1058
- Schmidt H, Heimann B, Djukic M, Mazurek C, Fels C, Wallesch CW, Nau R (2006): Neuropsychological sequelae of bacterial and viral meningitis. *Brain* 129(2), 333-345
- Schmidt H, Schmidt-Samoa C, Djukic M, Holzgraefe M, Neubieser K, Dechent P, Knauth M, Nau R, von Steinbuechel N, Eiffert H (2009): Patients after proven neuroborreliosis – how severe is the persisting neuropsychological damage? European Conference on Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Helsinki, Poster 714, *Clinical Microbiology and Infection* 15(4), 173
- Shepard RN, Metzler J (1971): Mental rotation of three-dimensional objects. *Science* 171, 701-703
- Shin MS, Park SY, Park SR, Seol SH, Kwon JS (2006): Clinical and empirical applications of the Rey-Osterrieth Complex Figure Test. *Nat Protoc* 1(2), 892–899
- Simon HA (1975): The Functional Equivalence of Problem Solving Skills. *Cognitive Psychology* 7, 268-288
- Sipe JC, Knobler RL, Braheny SL, Rice GP, Panitch HS, Oldstone MB (1984): A neurologic rating scale (NRS) for use in multiple sclerosis. *Neurology* 34, 1368-1372
- Skogman BH, Croner S, Nordwall M, Eknefelt M, Ernerudh J, Forsberg P (2008): Lyme neuroborreliosis in children: a prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. *Pediatr Infect Dis J* 27(12), 1089–1094

Sood SK, Salzman MB, Johnson BJ, Happ CM, Feig K, Carmody L, Rubin LG, Hilton E, Piesman J (1997): Duration of tick attachment as a predictor of the risk of Lyme disease in an area in which Lyme disease is endemic. *J Infect Dis* 175(4), 996–999

Spielberger CD: Manual for the State-Trait anxiety inventory (Form Y) "Self-Evaluation Questionnaire". Consulting Psychologists Press, Palo Alto 1983

Spreen O, Strauss E: A Compendium of Neuropsychological Tests. Administration, Norms and Commentary. Oxford University Press, Oxford 1991

Steere AC (2001): Lyme disease. *N Engl J Med* 345(2), 115-125

Steere AC, Malawista SE (1979): Cases of Lyme disease in the United States: locations correlated with distribution of *Ixodes dammini*. *Ann Intern Med* 91(5), 730-733

Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, Steele FM (1977) Lyme-Arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum* 20(1), 7-17

Sturm W, Willmes K: Verbaler Lerntest (VLT). Hogrefe-Verlag für Psychologie, Göttingen 1996

Sturm W, Willmes K: Nonverbaler Lerntest (NVLT). Göttingen: Hogrefe-Verlag für Psychologie, Göttingen 1999

Tager FA, Fallon BA, Keilp J, Rissenberg M, Jones CR, Liebowitz MR (2001): A controlled study of cognitive deficits in children with chronic Lyme disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 13(4), 500–507

Tewes U: HAWIE-R. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991. Handbuch und Testanweisung. Hans Huber Verlag, Bern 1994

Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED (2003): Long-term neuropsychologic and health outcomes of children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease. *Pediatrics* 112(2), 93-97

Von Steinbüchel N, Wilson L, Gibbons H, Hawthorne G, Höfer S, Schmidt S, Bullinger M, Maas A, Neugebauer E, Powell J, von Wild K, Zitnay G, Bakx W, Christensen AL, Koskinen S, Sarajuuri J, Formisano R, Sasse N, Truelle JL (2010): Quality of Life after Brain Injury (QOLIBRI): scale development and metric properties. *J Neurotrauma* 27(7), 1167-1185

Vrethem M, Hellblom L, Widlund M, Ahl M, Danielsson O, Ernerudh J, Forsberg P (2002): Chronic symptoms are common in patients with neuroborreliosis- a questionnaire follow-up study. *Acta Neurol Scand* 106(4), 205–208

Wang G, van Dam AP, Schwartz I, Dankert J (1999): Molecular typing of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: taxonomic, epidemiological, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 12(4), 633–653

Webster K, Cella D, Yost K (2003): The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes* 1, 79

Wechsler D: Hamburger Wechsler Intelligenztest für Erwachsene Revision. Hans Huber Verlag, Bern 1991

Wilde N, Strauss E (2002): Functional equivalence of WAIS-III/WMS-III digit and spatial span under forward and backward recall conditions. *Clin Neuropsychol* 16(3), 322-330

Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U (2007): Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 49(1), 13–21

Wormser GP, Bittker S, Cooper D, Nowakowski J, Nadelman RB, Pavia C (2000): Comparison of the yields of blood cultures using serum or plasma from patients with early Lyme disease. *J Clin Microbiol* 38(4), 1648-1650

Zimmermann P, Fimm B: TAP 1.02b: Korrekturen zur Aufmerksamkeitsprüfung(TAP). Volume 1.02c. Psytest Psychologische Testsysteme, Herzogenrath 1994

Publikationen, die sich auf diese Arbeit beziehen

Schmidt H, Drenck K, Wiefek J, Blocher J, Rostasy K, von Steinbüchel N, Eiffert H, Brockmann K (2011): Childhood neuroborreliosis does not lead to long-term cognitive disturbances, 21st European Conference on Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Mailand

Danksagung

Ein großer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. med. Holger Schmidt. Von der Vergabe des Dissertationsthemas bis zur Auswertung der Ergebnisse hat er durch seine Anleitung und Unterstützung mir das Gelingen dieser Arbeit ermöglicht. Bei allen kleineren und größeren Schwierigkeiten war er immer ansprechbar für mich und hat mir mit zielführender Hilfe und Ratschlägen stets weitergeholfen. Ich habe in der Arbeitsgruppe um Herrn PD Dr. med. Schmidt die Möglichkeit bekommen, wissenschaftliche Arbeitstechniken zu erlernen und in einer motivierenden und kollegialen Atmosphäre selbst anzuwenden.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich auch bei den übrigen Mitgliedern unserer Arbeitsgruppe, insbesondere bei Herrn Dr. med. Joachim Blocher und Jasmin Wiefek, die mir durch ihre fachliche und kollegiale Hilfe sehr geholfen haben. Ihre engagierte und ausdauernde Unterstützung hat mir meine Arbeit erleichtert und vieles erst ermöglicht.

Zudem möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Knut Brockmann aus der Abteilung Pädiatrie der Universitätsmedizin Göttingen bedanken. Er hat mir durch logistische Unterstützung bei der Rekrutierung des Patientenkollektivs sehr geholfen. Auch Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Helmut Eiffert aus der Medizinischen Mikrobiologie der Universitätsmedizin Göttingen möchte ich an dieser Stelle für die Hilfe bei der Erstellung einer Borrelien-Serologie-negativen Kontrollgruppe danken.