

Borrelia burgdorferi

Neuroborreliose mit assoziierter zerebraler Vaskulitis

Rebecca Gygli^{a,c,*}, Pascal Zumstein^{a,c,*}, Sandra Clavadetscher^{a,d}, Carlos Buitrago Tellez^{b,e}, Robert Bühler^{a,f}

^aDr. med.; ^bProf. Dr.; ^cInnere Medizin, Bürgerspital Solothurn; ^dNeurologie, Bürgerspital Solothurn; ^eRadiologie, Institut für Medizinische Radiologie (IMR), Bürgerspital Solothurn; ^fNeurologie, Bürgerspital Solothurn

*Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zum Artikel beigetragen.

Hintergrund

Durch Zeckenbisse verursachte Infektionen mit Spirochäten der Gattung *Borrelia* zeigen ein vielfältiges Spektrum klinischer Manifestationen und Schweregrade. Die sogenannte Lyme-Borreliose gehört zu den am häufigsten durch Zecken übertragenen Infektionen der nördlichen Hemisphäre [3]. Hierzulande tragen 5 bis 30% der Zecken *Borrelia burgdorferi* (in manchen Gegenden auch bis zu 50%). Schätzungsweise kommt es in der Schweiz jährlich zu 8 000 bis 15 000 Neuinfektionen mit Borrelien [4].

Kommt es zu einer Infektion unterscheidet man drei Stadien:

- Ein frühes lokalisiertes Stadium, in ca. 80 bis 89% der Fälle einhergehend mit einem Erythema chronicum migrans und weiteren unspezifischen grippeähnlichen Symptomen, typischerweise ein bis zwei Wochen nach dem Biss [1].
- Ein frühes disseminiertes Stadium, dazu zählen die akute Neuroborreliose und die Lyme-Karditis – welches nach mehreren Wochen oder Monaten auftreten kann [2].
- Das Spätstadium der Lyme-Borreliose, bei dem es zu einer Arthritis (sog. Lyme-Arthritis), zu Hautveränderungen im Sinne einer Acrodermatitis chronica atrophicans oder selten zu einer chronischen Neuroborreliose kommen kann.

Klinisch unauffällige Verläufe und systemische Manifestationen ohne vorangehendes Erythema chronicum migrans sind möglich [3]. In seltenen Fällen kommt es im Rahmen einer Neuroborreliose zu einer infektiösen Vaskulitis. Diese kann sich als zerebrale Ischämie, Transiente Ischämische Attacke (TIA) und sehr selten intrakranielle Blutung, Sinusvenenthrombose oder Aneurysma manifestieren [4].

Fallbericht

Anamnese

Der 76-jährige Patient stellte sich ursprünglich zur Abklärung progredienter horizontaler Doppelbilder

auf unserer Notfallstation vor. Dort wurde die Diagnose einer Abduzensparese gestellt und ein ambulantes Schädel-MRI (MRI: «Magnetic Resonance Imaging») in die Wege geleitet, welches unauffällig ausfiel. 20 Tage nach dem Auftreten der Abduzensparese fielen der Ehefrau des Patienten intermittierende mehrminütige Sprachstörungen mit begleitender verminderter Reaktionsfähigkeit auf, der Patient beklagte zu diesem Zeitpunkt Kopfschmerzen. Am Folgetag kam es zu einer zunehmenden psychomotorischen Verlangsamung, Orientierungsstörung sowie Stand- und Gangataxie. Im Anschluss an die nun erfolgte neurologische Konsultation erfolgte die Hospitalisation des Patienten.

In der erweiterten Anamnese berichtete der Patient über einen Zeckenbiss zwei Monate vor Beginn oben genannter Beschwerden ohne Auftreten eines Erythema chronicum migrans. An kardiovaskulären Risikofaktoren waren eine positive Familienanamnese, eine arterielle Hypertonie (bei Eintritt ohne Medikation),



Rebecca Gygli



Pascal Zumstein

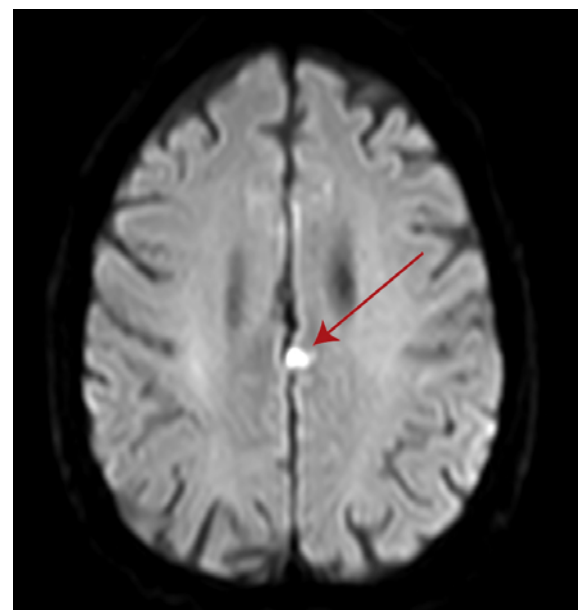


Abbildung 1: MRI des Schädels bei Spitaleintritt (nach Auftreten der Hemiataxie links und der intermittierenden Wortfindungsstörungen), transversale DWI-Sequenz: punktförmige Ischämie (Pfeile) hochfrontal paramedian links. DWI: Diffusion Weighted Imaging.

eine Dyslipidämie (während Spitalaufenthalt festgestellt) und ein Nikotinkonsum bis 1985 bekannt. Der Patient litt ansonsten an keinen Vorerkrankungen.

Befunde

Klinisch präsentierte sich der Patient bei Eintritt wach und orientiert, mit leicht erhöhter Temperatur (37,5 °C) und leicht psychomotorisch verlangsamt. Im neurologischen Status fielen eine Abduzensparese rechts sowie eine Hemiataxie links auf, im Gespräch konnte zudem eine umständliche Sprache mit intermittierend auftretenden, mehrere Minuten anhaltenden Wortfindungsstörungen festgehalten werden. Im Routinelabor fanden sich keine Auffälligkeiten. Aufgrund der neu aufgetretenen neurologischen Defizite wurde das Schädel-MRI wiederholt. Dabei zeigte sich neu eine kleine frische Ischämie hochfrontal paramedian links, welche allerdings die festgestellte Klinik nicht erklärte (Abb. 1). Im Liquor liess sich eine überwiegend mononukleäre Pleozytose (86% mononukleär, Leukozytenzahl $36 \times 10^6/l$; Normwert $<5 \times 10^6/l$) mit erhöhtem Gesamt-Protein (1,36 g/l), erhöhtem Laktat (3,4 mmol/l) und normaler Glukose nachweisen. Zudem fanden sich im Verlauf oligoklonale Banden und eine intrathekale Synthese von Immunglobulinen der Klasse IgG, IgA und IgM (IgG 0,265 g/l, Normwert 0,01–0,04 g/l; IgA 0,041 g/l, Normwert 0,009–0,034 g/l; IgM 0,049 g/l, Normwert 0,0009–0,034 g/l).

Die initiale Beurteilung und Diagnostik erschwerend kam es zwei Tage nach der stationären Aufnahme zum akuten Auftreten eines schweren brachiofazialen sensomotorischen Hemisyndroms links, einer schweren Dysarthrie und leichten Dysphagie (nach der NIHSS [National Institutes of Health Stroke Scale] 9 Punkte). Kernspintomografisch konnte neu eine grossflächige frische Ischämie pontin rechts und eine punktförmige Ischämie in der Insula links nachgewiesen werden (Abb. 2–4), ansonsten ergaben sich ein stationärer Befund und eine unauffällige intrakranielle Magnetresonanztomografie. In der erneuten Liquoranalyse war eine deutliche Zunahme der Liquorpleozytose auf 100 Leukozyten (80% mononukleär) mit weiterhin deutlich erhöhtem Gesamt-Protein von 1,25 g/l auffällig. Im Verlauf gelang im Serum der Nachweis spezifischer Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* (IgG 85 AU/ml, Normwert <10 AU/ml; IgM >190 AU/ml, Normwert <18 AU/ml) mit anschliessender Bestätigung durch einen Immunoblot. Zudem gelang der Nachweis einer intrathekalen Antikörpersynthese gegen Borrelien mit einem positiven borrelienspezifischen Liquor-/Serum-Antikörper-Index (Antikörper-Index IgG $>6,05$, Normwert $\leq 1,5$; Antikörper-Index IgM 1,58, Normwert $\leq 1,5$).

Diagnose

Aufgrund der Klinik und der initialen Resultate der Liquoranalyse bestand der Verdacht auf eine Neuroborreliose. Diese Verdachtsdiagnose liess sich durch

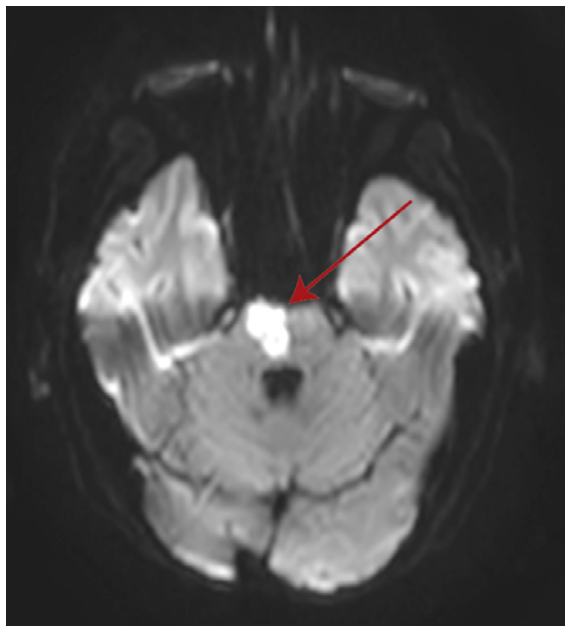


Abbildung 2: Verlaufs-MRI des Schädels (nach Auftreten des schweren brachiofazialen sensomotorischen Hemisyndroms links), transversal FLAIR: demarkierte akute Ischämie Pons rechts (siehe Pfeile). FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery.

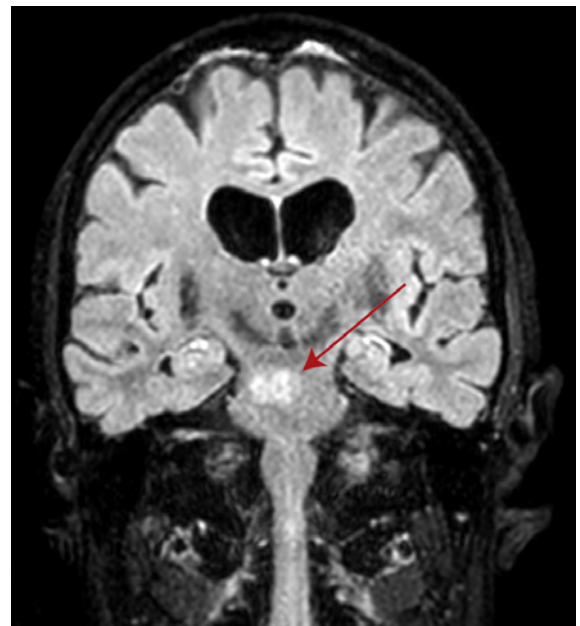


Abbildung 3: Verlaufs-MRI des Schädels (nach Auftreten des schweren brachiofazialen sensomotorischen Hemisyndroms links), koronare FLAIR: demarkierte akute Ischämie Pons rechts (siehe Pfeile).

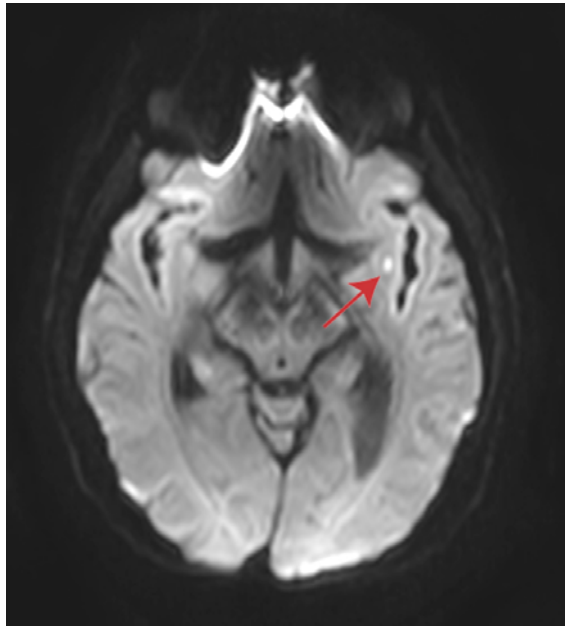


Abbildung 4: Verlaufs-MRI des Schädels (nach Auftreten des schweren brachiofazialen sensomotorischen Hemisyndroms links), transversale DWI: punktförmige Ischämie (Pfeil) in der Insula links.

oben genannten Nachweis einer intrathekalen borrelienspezifischen Antikörpersynthese bestätigen. Bei Fehlen einer relevanten vorbestehenden Makro- und Mikroangiopathie sowie negativer Befunde hinsichtlich kardialer Emboliequellen interpretierten wir die mehrzeitigen zerebralen Ischämien im Rahmen einer mit der akuten Neuroborreliose assoziierten zerebralen Vaskulitis.

Therapie und Verlauf

Der Patient wurde während 21 Tagen mit Ceftriaxon intravenös behandelt. Aufgrund der assoziierten zerebralen Vaskulitis führten wir zudem einen hochdosierten Steroidstoss mit Methylprednisolon (500 mg/Tag über 5 Tage mit anschließendem schrittweisen Ausschleichen über 12 Tage) durch. Unter intensiver Ergo- und Physiotherapie sowie Logopädie machte der Patient im Laufe der Hospitalisation rasche Fortschritte. Bei Austritt persistierte eine Gangataxie, ein sensomotorisch-ataktisches Hemisyndrom links, eine diskrete Abduzensparese rechts, eine leichte Dysarthrie und eine mittelschwere Dysphasie (NIHSS 7 Punkte). Zur Mobilisation war der Patient auf einen Rollstuhl angewiesen. Im Anschluss an die Hospitalisation erfolgte die Verlegung in eine Neurorehabilitationsklinik. Nach Abschluss der Rehabilitation zeigte sich eine leicht- bis mittelschwere, distal armbetonte Hemiparese links mit leichter Hemiataxie links. Der Patient war im Innen- und Aussenbereich ohne Hilfsmittel mobil, für längere Gehstrecken kam ein Rollator zum Einsatz.

Diskussion

Der vorliegende Fall beschreibt einen schweren Verlauf einer Neuroborreliose mit assoziierter zerebraler Vaskulitis. Als Folge der Vaskulitis kam es zu mehrzeitigen zerebralen Ischämien. Bei der zerebralen Vaskulitis handelt es sich um eine seltene neurologische Manifestation einer Borreliose. Die Diagnosestellung ist wie im beschriebenen Fall oft verzögert. In den berücksichtigten

Tabelle 1: Präsentationsformen der Neuroborreliose (nicht abschliessend).

Neurologische Manifestation	Klinik	Diagnostik	Differenzialdiagnosen
Hirnnervenausfälle	Komplette Fazialisparese, ggf. beidseits	Klinik	Idiopathische oder traumatische Fazialisparese
	Abduzensparese	Lumbalpunktion	Zoster oticus
	Sehr selten Ausfälle II, III, IV, V, VIII, XII betroffen		Miller-Fisher-Syndrom
			Mastoiditis/Otitis media
Mono/Polyradikulitis	(Poly-)Radikuläre Schmerzen	Klinik	Wurzelkompression (Diskusprotrusion, Raumforderung, Spinalkanalstenose)
		Lumbalpunktion	
Meningitis	Meningismus	Klinik	
	Photo-/Phonophobie	Zerebrale Bildgebung	
		Lumbalpunktion	
Myelitis	Rückenschmerzen	Spinale Bildgebung	MS
	Sensible und motorische Ausfälle	Lumbalpunktion	Erregerbedingte Myelitis (Tbc, Treponema pallidum, viral)
	Reflexminderung	Elektrophysiologische Untersuchungen	Chronische Myelopathie
Zerebrale Vaskulitis	Neurologische Ausfälle wie bei Schlaganfall	Zerebrale Bildgebung (MRI mit Angiografie)	Ischämischer oder hämorrhagischer Hirnschlag
		Lumbalpunktion	Stroke Mimics

Studien zeigen sich variierende Zahlen bezüglich eines vorangehenden Erythema chronicum migrans von 26% bis hin zu 59% bei Patienten mit Neuroborreliose [2,4].

Eine Neuroborreliose sollte aktiv gesucht werden beim Auftreten klassischer Symptome wie einer (Poly-)Radikulitis spinaler Nerven mit klinisch segmentaler, nächtlich betonter Schmerzen, typischer Hirnnervenausfälle sowie beim Auftreten einer Meningitis, Enzephalitis oder Myelitis unklarer Ursache [6] (siehe Tab. 1). Wie in unserem Fallbeispiel beschrieben kann sich eine borrelienassoziierte Vaskulitis in Form zerebraler vaskulärer Ereignisse präsentieren. Multiple ischämische Ereignisse in unterschiedlichen Stromgebieten sollten an eine vaskulitische Genese denken lassen, insbesondere bei jungen Patient/innen und fehlenden Hinweisen für eine kardioembolische oder anderweitige Genese.

In der Liquordiagnostik zeigen sich bei der Neuroborreliose eine lymphozytäre Pleozytose, Plasmazellen sowie aktivierte Lymphozyten bei meist Erhöhung des Gesamteiweiss und nur geringfügig erhöhtem Laktat. Zusätzlich lässt sich bei frühen Manifestationen eine intrathekale IgM-Synthese sowie bei ca. 60% eine IgG-

Synthese nachweisen. Bei der späteren Neuroborreliose zeigen sich insbesondere eine intrathekale IgA- und IgG-Synthese. Der borrelienspezifische Antikörper-Index dient als Verfahren zur Bestätigung einer intrathekalen spezifischen Antikörperproduktion. Bei gleichzeitig entzündlich verändertem Liquor lässt sich somit die Diagnose einer Neuroborreliose stellen. Eine Korrelation mit dem Behandlungsansprechen oder der Prognose besteht jedoch nicht. Der Erregernachweis mittels Kultur oder PCR verfügt über eine geringe Sensitivität und sollte nur bei differenzialdiagnostisch uneindeutigen Fällen angewandt werden. Das Chemokin CXCL13 zeigt sich im Liquor bei nahezu allen Patient/innen mit akuter Neuroborreliose erhöht, kann jedoch auch bei anderen Erkrankungen erhöht sein (z.B. bei Neurolues, ZNS-Lymphom oder tuberkulöser Meningitis). Da der CXCL13-Spiegel bei akuter Neuroborreliose rasch ansteigt, kann eine Spiegelbestimmung gerade bei (noch) unauffälliger Liquorzellzahl und unauffälligem borrelienspezifischen Antikörper-Index diagnostisch hilfreich sein [1, 6].

Bezüglich der Therapie der Neuroborreliose wird in den Empfehlungen zwischen der frühen und der späten Neuroborreliose unterschieden. Die Therapiedauer der frühen Form beträgt 14 Tage, die der späten Form 14 bis 21 Tage. Als Antibiotika der Wahl gelten Doxycyclin, Ceftriaxon, Cefotaxim oder Penicillin G. Aufgrund der eingeschränkten Studienlage lässt sich gemäss aktueller Leitlinien keine klare Therapieempfehlung für oder gegen eines der genannten Antibiotika abgeben. Über ein schlechtes oder unzureichendes Therapieansprechen wurde unabhängig des gewählten Antibiotikums nur selten berichtet [1]. Prinzipiell lässt sich allerdings sagen, dass bei Patient/innen mit Beteiligung des ZNS eine intravenöse Antibiotikagabe meistens mit Ceftriaxon oder Penicillin G zu bevorzugen ist, bei anderen Manifestationen scheint eine orale Therapie ausreichend zu sein [3]. Bezüglich der Behandlung der zerebralen Vaskulitis existieren nur Fallberichte. Bisherige Ergebnisse aus einzelnen Fallserien und Reviews lassen auf ein gutes Ansprechen auf eine frühe Behandlung mit Ceftriaxon und/oder Doxycyclin schliessen. Weitere therapeutische Ansätze wie die Gabe von Steroiden, anderer Immunsuppressiva und thrombozytenaggregationshemmender Medikamente sind bezüglich ihres Nutzens unklar [1].

Disclosure statement

Die Autorinnen und Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Dr. med. Pascal Zumstein
Assistenzarzt Innere
Medizin
Bürgerspital Solothurn
Schöngrünstrasse 42
CH-4500 Solothurn
pascalzumstein[at]
hotmail.com

Das Wichtigste für die Praxis

- Wichtigste präventive Massnahme der Neuroborreliose bleibt die möglichst frühe Entfernung der Zecke, da das Risiko der Infektion mit der Saugzeit korreliert. Die Angaben bezüglich der Übertragungszeit von Borrelien variiert in der Literatur, eine frühestmögliche Übertragung wird nach 12 bis 24 Stunden beschrieben. Der FSME-Erreger kann hingegen bereits nach kurzer Zeit übertragen werden, da sich der Erreger im Speichel der Zecke befindet.
- Ein Erythema chronicum migrans als klinisches Zeichen einer Borrelieninfektion ist häufig, jedoch oft nicht erinnerlich bzw. nicht obligat.
- Die Bestätigung einer Neuroborreliose gelingt mittels Nachweis einer intrathekalen Produktion spezifischer Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi*.
- Eine Neuroborreliose kann zu einer zerebralen Vaskulitis mit Ischämien in unterschiedlichen Stromgebieten führen. Die Magnetresonanztomografie mit MR-Angiografie stellt einen wesentlichen Bestandteil in der Diagnostik einer zerebralen Vaskulitis dar. Der alleinige Nachweis einer Vaskulitis ist jedoch nicht spezifisch für das Vorliegen einer Neuroborreliose und andere Ursachen einer Vaskulitis müssen im klinischen Kontext berücksichtigt werden.
- Mittel der Wahl zur Behandlung einer Borrelien-assoziierten Vaskulitis sind Ceftriaxon oder Doxycyclin.

Literatur

- 1 Deutsche Gesellschaft für Neurologie [Internet]. Berlin: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Neuroborreliose. S3-Leitlinie. 2018. [cited 2020 Jul 28]. Available from: www.dgn.org/leitlinien
- 2 Ogrinc K, Lusa L, Lotrič-Furlan S, Bogovič P, Stupica D, Cerar T, et al. Course and Outcome of Early European Lyme Neuroborreliosis (Bannwarth Syndrome): Clinical and Laboratory Findings. *Clin Infect Dis*. 2016 Aug;63(3):346–53.
- 3 Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet*. 2003 Nov;362(9396):1639–47.
- 4 Garkowski A, Zajkowska J, Zajkowska A, Kułakowska A, Zajkowska O, Kubas B, et al. Cerebrovascular Manifestations of Lyme Neuroborreliosis-A Systematic Review of Published Cases. *Front Neurol*. 2017 Apr;8:146.
- 5 Bundesamt für Gesundheit Schweiz. Zeckenübertragene Krankheiten. [Internet]. 2020 Jun [cited 2020 Jul 28]; Available from: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/zeckenuebertragene-krankheiten.html>
- 6 Steere AC, Sikand VK. The presenting manifestations of Lyme disease and the outcomes of treatment. *N Engl J Med*. 2003 Jun;348(24):2472–4.