

Campylobacter-Infektion, die zu neurologischen Symptomen führte

Doppelbilder nach Diarrhoe

Beschrieben wird der vor fast vierzig Jahren entdeckte Zusammenhang zwischen einer Darmerkrankung und okulären Symptomen, der mittlerweile hinreichend bis auf molekulare Ebene geklärt werden konnte. Im Speziellen wird die serologische Konversion über mehrere Tage dokumentiert.

Anna Katharina Meschkat^a, Marc Gilgen^b, Anita Stauffer^a

^a Medizinische Klinik, Spital Interlaken, Interlaken; ^b Rheumatologische Klinik, Inselspital Bern, Bern

Erstpräsentation mit Durchfall und Fieber

Im Hochsommer stellte sich ein afebriler 59-jähriger Patient auf Zuweisung der Hausärztin notfallmässig vor, wegen periumbilicalen Bauchschmerzen seit fünf Tagen, respektive Durchfall und stärkeren Bauchschmerzen bei der Defäkation seit drei Tagen. Zwei Tage zuvor hatte er 38,7 °C gemessen. Der Blutdruck lag bei 149/99 mm Hg und der Puls von 76/min entsprach im unauffälligen EKG einem Sinusrhythmus. Das CRP betrug 76 mg/l bei normalen Leukozyten. Auffällig waren ausserdem folgende Werte: Pankreas-Lipase 132 U/l (Norm <60 U/l), Kreatinin 112 µmol/l (Norm 62–106 µmol/l), Thrombozyten 157 G/l (Norm >160 G/l), gGT 68 U/l (<61 U/l) und LDH 279 U/l (135–225 U/l). Sonografisch konnte eine Verdickung des Kolons descendens dargestellt werden. Die Computertomografie zeigte lediglich eine leichtgradige Anreicherung im Bereich des linken Nierenbeckens, die durch eine Voroperation erklärbar war.

Am Folgetag war sein Zustand unverändert. Die Laborparameter hatten sich nur unwesentlich verändert, allerdings hatte sich das CRP halbiert. Nach 48 Stunden war das Resultat der Stuhl bakteriologie verfügbar. Der Patient wurde aufgrund eines Nachweises von *Campylobacter jejuni* in Kultur und PCR trotz verbesserter Klinik und CRP von 22 mg/l mit Azithromycin 500 mg während drei Tagen behandelt.

Kommentar

Dass die Sonografie gelegentlich eine Darmwandverdickung besser darstellt als die Computertomografie, ist möglich. Eine Antibiose ist bei fehlender klinischer Besserung nach sieben Tagen vertretbar, aber eigentlich bei relativ gutem Allgemeinzustand nicht indiziert. Die Symptomatik wurde als milde Begleitpankreatitis bei *Campylobacter*-Enteritis interpretiert.

Zweitpräsentation mit Doppelbildern

Elf Tage nach Erstsymptomatik und ein Tag nach Antibiotikastopp verspürte der Patient beim Erwachen einen leichten Druck und ein Spannungsgefühl am Kopf, insbesondere im Augen- und Stirnbereich. Am zwölften Tag stellte er am Morgen beim Aufstehen fest, dass dieses Gefühl persistierte und er mit beiden Augen Doppelbilder hatte, mit einem Auge aber jeweils nur ein Bild erzeugte. Er stellte sich im nächstgrösseren Spital vor, hier zeigte sich in der neurologischen Untersuchung eine Abduzensparese rechts, der Finger-Nase-Versuch war unauffällig. Der Babinski-Reflex war beidseits negativ, ein ausführlicher Reflexstatus wurde nicht erhoben.

Im MRI fand sich eine für das Alter ausgeprägte vaskuläre Leukenzephalopathie, ansonsten aber altersentsprechende Befunde des Neurokraniums. Mit dem Verdacht einer vaskulären Genese erfolgte die Therapie mit Aspirin, die Vorstellung beim Kardiologen (TTE) und der Angiologin (Carotis-Duplex) sowie beim Neurologen zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose einer Abduzensparese rechts und zur Klärung der Ätiologie derselben. Die kardiovaskulären Risikofaktoren lagen im Zielbereich, abgesehen vom erhöhten Blutdruck auf der Notfallstation von 167 mm Hg systolisch, was bei vorbekannter Nierenpathologie eine Bedarfstherapie mit Amlodipin zur Folge hatte. Holter-EKG, TTE und Carotis-Doppler waren unauffällig. Die klinische und neurophysiologische Untersuchung durch den Neurologen zeigte eine leichte Ptose rechts und eine Parese des M. rectus lateralis oculi rechts. Eine Areflexie bestand nicht. Die Diagnose lautete Verdacht auf nukleäre/supranukleäre/entzündlich neurogene N. abducens Parese rechts bei DD vaskulärer Leukenzephalopathie/virale Genese nach GI-Infekt, DD myogene Parese bei okulärer Myositis, beginnender okulärer Myasthenia gravis oder Tolosa Hunt Syndrom rechts. Es wurden ein Prednison-Stoss von 100 mg/d mit absteigendem Schema und eine Zuweisung an die Orthoptik eingeleitet. Im Primärspital erfolgte die Bestimmung der Anti-GQ1b-Antikörper (Abb. 1).

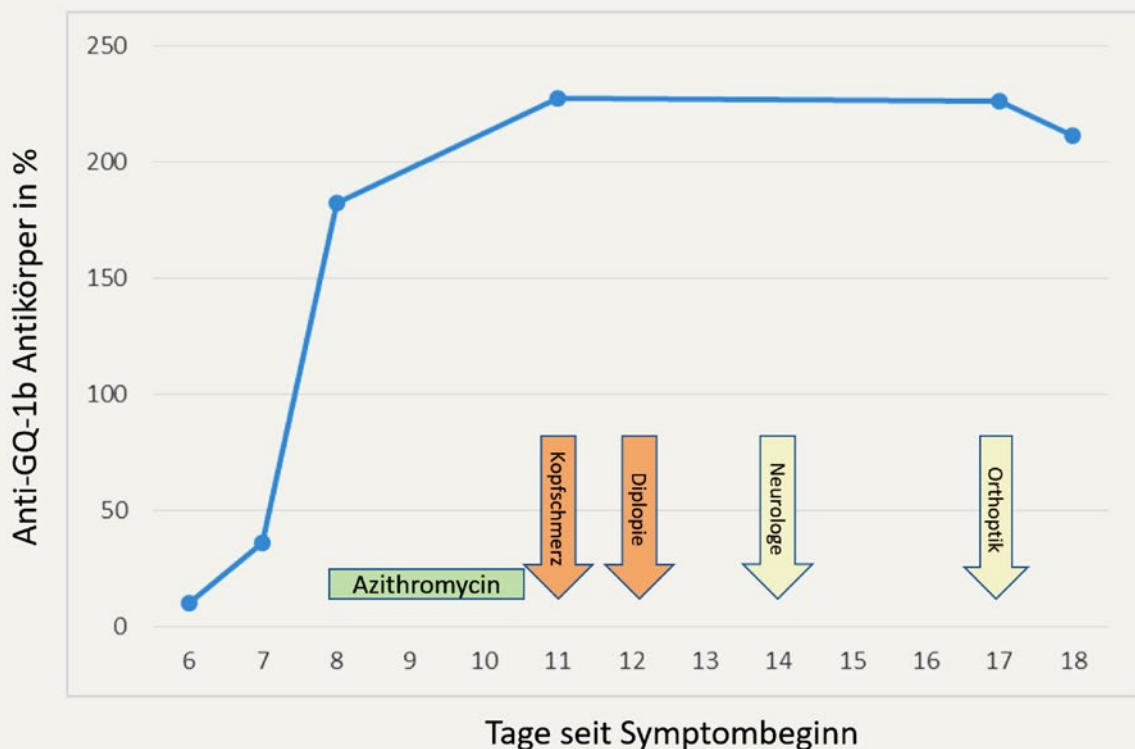


Abbildung 1: Aufgetragen sind die GQ1b-Antikörpertiter bezogen auf die Symptombdauer. Es ist ersichtlich, dass die Antikörper 3 Tage vor den ersten Symptomen der Hirnnervenbeteiligung bereits den Grenzwert von 50% überschritten haben und stabil hoch blieben für mindestens 10 Tage.

Kommentar

Die breite Differentialdiagnose des Neurologen zeigt, dass ihm das positive Resultat der Stuhluntersuchung auf *C. jejuni* nicht bekannt war. Die Kombination von Campylobacter-Infekt mit nachfolgender Abduzensparese lässt vor allem an eine «akute Ophthalmoparese ohne Ataxie», d.h. eine GQ1b-Antikörper-Spektrum-Erkrankung denken. Durch den Nachweis des Antikörpers im Kontext der Klinik ist die Diagnose gestellt. GQ1b-Ganglioside finden sich in den Hirnnerven N. oculomotorius, N. trochlearis und N. abducens. Aufgrund dieser Verteilung kann es zur Ausprägung einer Ophthalmoplegie kommen ohne weitere Auffälligkeiten. Die von uns dokumentierte Titerkurve zeigte bereits bei der ersten Vorstellung einen tieftitrigen Antikörper von 10% am Tag 6 nach Erkrankung. Drei Tage nach dem Überschreiten des oberen Normwertes von 50% traten die ersten Beschwerden auf. Der Einfluss von Azithromycin auf den Titerverlauf ist unklar.

Weitere Entwicklung der Beschwerden

In der Orthoptik wurden eine beidseitige, rechts ausgeprägtere Abduktionseinschränkung und eine leichtgradigere, ebenfalls rechtsbetonte Adduktionseinschränkung festgestellt. Rechts bestand zudem eine Lidheber- und Senkerparese. Die Konvergenz war vermindert und nur bis 20 cm auslösbar. Weitere Defizite konnten nicht sicher abgegrenzt werden. Zehn Tage später war bereits eine klinische Verbesserung feststellbar. Es wurde eine Planbrille mit einer Brillenokklusion gegen die Doppelbilder abgegeben. 16 Monate später konnte lediglich noch eine dekompenzierte Esophorie mit einem hyperkinetischen Konvergenzexzess nachgewiesen werden. Es wurde zudem eine Prismenfolie auf das linke Brillenglas montiert. Der Patient hat sich nach acht Jahren soweit erholt, dass er im Alltag kaum mehr durch die beschriebenen Defizite beeinträchtigt ist, ausser beim Bergwandern, wo er sich mit Wanderstöcken absichert und bei repetitiven schnellen Kopfbewegungen, wo er spürt, dass er einen kurzen Moment warten muss, bis sich die Augen wieder eingestellt haben.

Kommentar

Bei unserem Patienten zeigte die orthoptische Untersuchung die Beteiligung von beiden Augen. Eine Therapie ist meist nicht nötig, auch wenn das klinische Bild teilweise sehr eindrücklich sein kann. In der Literatur werden Immunglobuline oder eine Plasmapherese als Therapieoptionen diskutiert [1].

Konklusion

Beschrieben wird der klinische und serologische Verlauf einer GQ1b-Antikörper-Spektrum-Erkrankung ausgelöst durch einen Campylobacter jejuni Infekt. Campylobacter ist einer der häufigsten nachgewiesenen Erreger in Assoziation mit dem Guillain-Barré-Syndrom oder seiner auf die Hirnnerven konzentrierten Form, dem Miller-Fisher-Syndrom. Jede zwei- bis viertausendste Campylobacter-Infektion kann zu einer entsprechenden Symptomatik führen. Bei etwas mehr als 20% der Patientinnen und Patienten mit Miller-Fisher-Syndrom kann Campylobacter nachge-

wiesen werden [2] und die Infektion erhöht das Erkrankungsrisiko für diese Neuropathien bis zu einem Faktor 100 [3]. Die neurologischen Symptome im Anschluss an einen Infekt werden durch eine Autoimmunreaktion verursacht. GQ1b ist ein Gangliosid, eingebaut in Nervenzellmembranen, insbesondere im Bereich der Anhaftung der Myelinscheiden beim Ranvier'schen Knoten. Beim *Campylobacter* ist der Mechanismus der molekularen Mimikry, d.h. die Ähnlichkeit der Bakterienoberfläche mit dem Gangliosid, gut beschrieben. Polymorphismen der Sialyltransferase, welche die Lipooligosaccharide in der äusseren Membran des Bakteriums mit N-Acetylneuraminsäure raffinieren, führen zu unterschiedlichen Epitopen [4]. Dass die Augenmuskeln betroffen sind, ist kein Zufall, weil GQ1b in den Nervenzellen dort stark exprimiert wird. Insbesondere findet sich die Expression in der paranodalen Region des Ranvier'schen Knotens, dessen Intaktheit für die Nervenleitgeschwindigkeit entscheidend ist. GQ1b-Antikörper können zu sechs Krankheitsbildern führen: dem typischen Miller-Fisher-Syndrom, dem inkompletten Miller-Fisher-Syndrom ohne Ataxie, dem Guillain-Barré-Syndrom, der Bickerstaff Hirnstammencephalitis, der Pharynx-Nacken- und Armmuskelschwäche und verschiedenen Overlap-Syndromen. Weitere Beschreibungen für GQ1b-Anti-

körper gibt es für diverse andere Mikroorganismen, inkl. COVID-19, CMV, EBV und H. influenzae. Insgesamt werden in der Literatur pro Jahr etwa zehn Fälle mit Ophthalmoplegie nach *Campylobacter*-Infektion beschrieben. Eine Titerkurve war in unserem Fall möglich wegen der häufigen Konsultationen im Vorfeld der Ophthalmoplegie.

Take-Home Message

- *Campylobacter jejuni* ist einer der bekannten Auslöser für eine antikörpervermittelte Nervenzellschädigung wie das Guillain-Barré- und Miller-Fisher-Syndrom.
- Die Mimikry der Oberfläche von gewissen *Campylobacter*-Stämmen mit Gangliosiden im Bereich der Ranvier'schen Knoten führt zu infektgetriggerten Anti-Gangliosid-Antikörpern, die eine Beschädigung der Myelinscheiden zur Folge haben
- Sind diese Antikörper gegen das Gangliosid GQ1b gerichtet, kann dies zu einer autoimmunvermittelten Ophthalmoplegie führen, weil dieses Gangliosid speziell in den Nerven der Augenmuskeln vorkommt.
- Die Erkrankung ist meistens selbstlimitierend.

Korrespondenz

Dipl. Ärztin Anna Katharina Meschkat
Stedtl Praxis AG
Hauptstrasse 43
CH-3800 Unterseen
katharina.meschkat[at]hin.ch

Ethics Statement

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Conflict of Interest Statement

Die Autorinnen und Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Wu X, Wang Y, Xi ZQ. Clinical and antibodies analysis of anti-GQ1b antibody syndrome: a case series of 15 patients. *Acta Neurol Belg.* 2023 Jun;123(3):839–47.
- 2 Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barré syndrome [Erratum in: *N Engl J Med.* 2012 Oct 25;367] [17]. *N Engl J Med.* 2012 Jun;366(24):2294–304.
- 3 Latov N. *Campylobacter jejuni* Infection, Anti-Ganglioside Antibodies, and Neuropathy. *Microorganisms.* 2022 Oct;10(11):2139.
- 4 Yuki N. *Campylobacter sialyltransferase gene polymorphism directs clinical features of Guillain-Barré syndrome.* *J Neurochem.* 2007 Nov;103(s1 Suppl 1):150–8.

Miniaturen vom Landarzt

Unterschiedliche Meinungen, gemeinsames Zusammenleben

Dr. S. praktiziert seit vielen Jahren in einem Dorf. Er ist grün, aber seine Frau ist noch viel grüner und hängt Poster und Flaggen an die Hauswand. Gerade jetzt sitzt in der Sprechstunde der Landrat P., Vertreter jener Volks-

partei, mit der S. das Heu absolut nicht auf der gleichen Bühne hat. Über die Jahre hat sich Dr. S. als Arzt bei den Leuten einen guten Namen gemacht und dem Politiker P. ist ein «tüchtiger Grüner» lieber als ein Nichtsnutz aus der gleichen Partei (Zitat P.) Da sitzen sie also in der klösterlichen Abgeschiedenheit des Sprechzimmers, seiner Mönchszelle, wie S. lachend sagt, und die Welt um sie herum, die Streitereien und die Gehässigkeiten bleiben für 20 Minuten draussen. Bei P. hat man vor ein paar Jahren ein lokalisiertes Prostatakarzinom entdeckt, operiert und nachbestrahlt und P. ist überzeugt, dass ihm S. damals das Leben gerettet hat. Dieser winkt jeweils ab, aber insgeheim freut es ihn doch. Bei der nächsten Ab-

stimmung werden die zwei sicher nicht der gleichen Meinung sein. Was Dr. S. in der langen Zeit seiner Tätigkeit im Dorf aber gelernt hat: Wenn man ein zuverlässiger Arzt ist, die Sprache der Leute spricht, sie als Menschen annimmt, dann «kann man es durchaus miteinander». Das wäre doch, findet der Arzt, ein Modell für das Zusammenleben von Menschen mit unterschiedlichen Meinungen.

Edy Riesen



© Andranik Hakobyan | Dreamstime.com

Korrespondenz

edy.riesen[at]gmx.ch