

Rarität mit typischer Ausprägung

Neuroborreliose mit meningo-vaskulitischer Verlaufsform

Matúš Velický Bücheler^a, dipl. Arzt; Dr. med. Antonia Thieme^b; Dr. med. Matthias Arnold^aKantonsspital St. Gallen, St. Gallen: ^a Klinik für Neurologie; ^b Netzwerk Radiologie

Hintergrund

Die Borreliose ist die häufigste durch Zecken übertragene Zoonose in Europa – sie wird durch die Spirochäte *Borrelia burgdorferi* sensu lato verursacht und durch den Holzbock (*Ixodes ricinus*) auf den Menschen übertragen [1, 2]. Gemäss der Meldeplattform des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) für Borreliose – dem Sentinella-Meldesystem – ist es in der Schweiz in der ersten Jahreshälfte 2022 geschätzt zu 4400 Fällen von Lyme-Borreliose gekommen [3]. Im Gegenteil zur Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME), einer ebenfalls durch den Holzbock übertragenen Zoonose, gibt es für die Lyme-Borreliose bisher keine Impfung. Denn der zwar effektive, aber aufgrund der methodisch fragwürdig durchgeführten Zulassungsstudie umstrittene und wenig nachgefragte Impfstoff von SmithKline Beecham (SKB) – von Seiten der Studienfreiwilligen war es gegen den Impfstoffhersteller zu Klagen hinsichtlich eines erlittenen Schadens gekommen – wurde im Jahr 2002 in den USA vom Markt genommen [4, 5]. Eine Neuroborreliose kann sowohl im Rahmen eines frühen disseminierten Krankheitsstadiums als auch im späten generalisierten Stadium auftreten und sich am peripheren und/oder zentralen Nervensystem (ZNS) manifestieren [2, 6]. Die häufigste Verlaufsform der frühen akuten Neuroborreliose in Europa besteht in einer (meist) schmerzhaften Meningopolyradikulitis unter (beidseitiger) Einbeziehung des Nervus facialis (Garin-Bujadoux-Bannwarth-Syndrom, kurz Bannwarth-Syndrom).

In den USA wird noch häufiger eine isolierte Fazialisparese als Erstsymptom gesehen [2]. Beide Symptome können jedoch im Rahmen der Erkrankung auch fehlen. Die meningo-vaskulitische Verlaufsform ist ein sehr seltenes (ca. 0,3% der Neuroborreliosefälle), jedoch schwerwiegendes Krankheitsbild mit assoziierter Vaskulitis unabhängig vom Gefässkaliber und mit möglichen hieraus resultierenden vaskulären Komplikationen [2, 7–13].

Fallbericht

Anamnese

Die 22-jährige Patientin stellte sich im Dezember aufgrund einer akuten, seit etwa 45 Minuten persistierenden Gefühlsstörung der linken

Körperhälfte sowie eines Schwächegefühls des linken Arms auf unserem Notfall vor. Klinisch-neurologisch zeigte sich ein linksseitiges, armbetontes, sensomotorisches Hemisyndrom – 4 Punkten auf der «National Institutes of Health Stroke Scale» (NIHSS) entsprechend. In der notfallmässigen Bildgebung (kraniale Magnetresonanztomographie [MRT]) imponierte eine akute Ischämie im rechten Thalamus als Ursache der Symptomatik (Abb. 1).

Es wurde eine systemische Thrombolyse mit 45 mg «recombinant tissue plasminogen activator» (rt-PA; Gewebsplasminogenaktivator) durchgeführt.

In der erweiterten Anamnese berichtete die Patientin von seit etwa sechs Monaten anhaltenden, täglichen, okzipital betonten

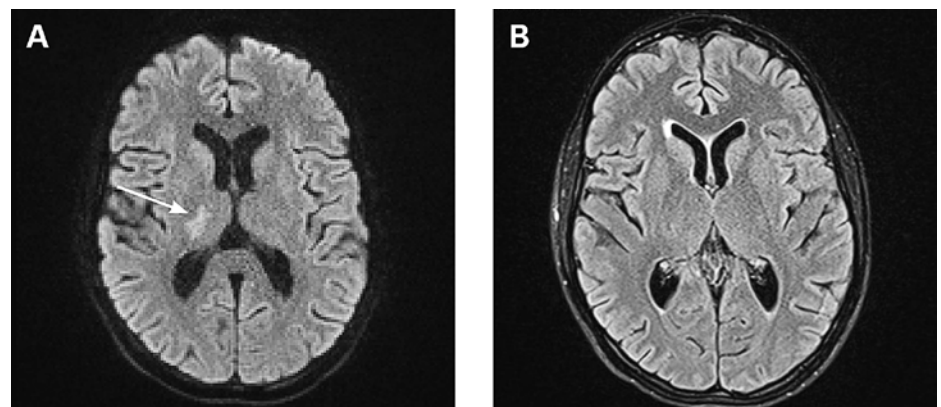


Abbildung 1: Magnetresonanztomogramm des Neurokraniums nativ, Diffusionssequenz (DWI; **A**) und Flair-Sequenz (**B**), Transversalschnitt. DWI-Flair-Mismatch: Während in der DWI eine Hyperintensität zu sehen ist (Pfeil), fehlt diese in der Flair-Sequenz, was einer akuten Ischämie (<4,5 Stunden seit Beginn) entspricht.



Abbildung 2: Magnetresonanztomogramm des Neurokraniums mit Kontrastmittel, Transversalschnitt. Leptomeningeale Kontrastmittelanreicherung in der hinteren Schädelgrube (Pfeile).

Kopfschmerzen, subfebrilen bis febrilen Temperaturen sowie rezidivierendem Augenflimmern und fluktuierenden Wortfindungsstörungen.

Befunde

Die am Folgetag durchgeführte Bildgebung (MRT des Neurokraniums mit Kontrastmittel/Magnetresonanztomographie extra-/intrakraniell) zeigte ein vermehrtes leptomeningeales Kontrastmittel-Enhancement infratentoriell beidseits, vereinbar mit einer Leptomeningitis (Abb. 2) sowie eine segmentale Stenosierung der Arteria posterior inferior cerebelli links und eine moderate Stenose der Arteria vertebralis im V4-Segment rechts – als Hinweis auf eine Vaskulitis.

Der bildgebende Befund, die persistierenden Kopfschmerzen sowie die Entzündungskonstellation im Eintrittslabor mit grenzwertiger Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP: 8 mg/l; Normwert: <8 mg/l) bei deutlicher Leukozytose (16,7 G/l; Normwert: 4–10 G/l) gaben Anlass für eine Lumbalpunktion. Liquordiagnostisch offenbarte sich die Befundkonstellation eines entzündlichen, wahrscheinlich erregerspezifischen Liquorsyndroms mit überwiegend granulozytärer Pleozytose (92 Zellen/ μ l), ausgeprägter Schrankenstörung, leicht erhöhtem Laktat sowie verminderter Liquor-Glukose (Tab. 1).

Die Borrelien-Serologie (Serum) war positiv für Immunglobulin G (IgG) und IgM, die Liquor-Serum-Indizes für *Borrelia burgdorferi* (IgG und IgM) fielen in der ersten Lumbalpunktion negativ aus. Der Borrelien-Immunoblot zeigte sich deutlich positiv für die Antikörper gegen Antigene VlsE und P18 und somit für die Bildung Borrelien-spezifischer Antikörper. Die Borrelien-Polymerase-Kettenreaktion (PCR) aus dem Liquor fiel negativ aus.

Therapie und weiterführende Diagnostik

Aufgrund der entzündlichen Liquorkonstellation wurde eine empirische antibiotische Therapie mit Ceftriaxon 2 g alle 12 Stunden sowie Aciclovir 10 mg/kg/Körpergewicht intravenös begonnen und die weitere erregerspezifische Diagnostik in Auftrag gegeben.

Die Bestimmung des Chemokins CXCL-13 im Liquor (chemischer Lockstoff für B- und T-Helfer-Zellen, unter anderem durch dendritische Zellen produziert [14]) – einem sensitiven Marker für eine frühe Neuroborreliose [15] – fiel deutlich positiv aus (1022 pg/ml; Normwert: <250 pg/ml).

Bei klinisch und laborchemisch weiterhin hochgradigem Verdacht auf eine Neuroborreliose erfolgte sechs Tage später eine erneute Lumbalpunktion, die den Befund einer lymphozytären Pleozytose mit vereinzelten Plasmazellen (112 Zellen/ μ l) erbrachte. Es zeigte sich eine intrathekale Synthese von Immunglobulinen der Klasse IgM und IgG. Der Liquor-Serum-Index für Borrelien-IgG war nun deutlich positiv (>3,27; Normwert: <1,5), bei einem im Verlauf angestiegenen, jedoch formal weiterhin unauffälligen Liquor-Serum-Index für IgM (Anstieg von initial 0,81 auf 1,22; Normwert: <1,5) (Tab. 1).

Die weitere Diagnostik hinsichtlich anderweitiger neurotroper oder durch Zecken übertragener Erreger aus Serum und Liquor fiel unauffällig aus:

- PCR aus Liquor für Varizella-zoster-Virus [VZV] und Herpes-simplex-Virus [HSV] 1 und 2,
- Liquor-Serum-Index für HSV und VZV,
- Serologie inklusive Liquor-Serum-Index für Lues und FSME,
- Serologie für Humanes Immundefizienz-Virus [HIV] und HIV-Antigen,
- Serologie für Zytomegalievirus [CMV] und *Coxiella burnetii*; Antigentest und Serologie für Schweres-Akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus-2 [SARS-CoV-2],
- Quantiferontest.

Auch das serologische Rheuma-/Vaskulitis-Screening für systemische Vaskulitiden (mit ZNS-Beteiligung) und die klinische Beurteilung ergaben keinen auffälligen Befund – bei positiver Serologie (IgG) für das Epstein-Barr-Virus (EBV) im Sinne einer Seronarbe. Die vollumfängliche Abklärung hinsichtlich einer anderweitigen Schlaganfallgenese erbrachte keinen Hinweis auf eine konkurrierende Ätiologie:

- Duplexsonographie der hirnzuführenden Gefäße ohne Nachweis einer relevanten Makroangiopathie.

- Transthorakale und transösophageale Echokardiographie ohne Nachweis eines persistierenden Foramen ovale oder einer anderweitigen kardialen Emboliequelle.
- Gynäkologisches Konsil und Positronen-emissionstomographie-Computertomographie (PET-CT) ohne Nachweis eines Malignoms.

Therapie und Verlauf

Die therapierefraktären Kopfschmerzen besserten sich rasch nach Beginn der Antibiose (Ceftriaxon 2 g, im Verlauf auf 1×/d reduziert), die leitliniengemäss über drei Wochen intravenös fortgeführt wurde [16].

Zusätzlich zur empirischen antiinfektiösen Therapie wurde sekundärprophylaktisch mit Acetylsalicylsäure 100 mg/d und Atorvastatin 40 mg/d behandelt. In den Verlaufskontrollen sechs Wochen und drei Monate nach Austritt in die stationäre Neurorehabilitation zeigte sich eine deutliche Besserung der klinischen und paraklinischen Befunde. Klinisch bestanden weiterhin eine diskrete linksseitige Hemihypästhesie und Dysmetrie im Finger-Nase-Versuch (einem NIHSS von 2 Punkten entsprechend). Die Lumbalpunktion zeigte einen deutlichen Rückgang der Pleozytose (17 Zellen/ μ l), der Schrankenstörung sowie der CXCL-13-Konzentration, die nun unter dem Cut-Off-Wert lag (Tab. 1).

Im MRT des Neurokranium war kein leptomeningeales Enhancement mehr nachweisbar, bei nun unauffälligem Gefässstatus. Die Statintherapie wurde drei Monate nach Auftreten des Initialereignisses beendet, Acetylsalicylsäure konnte nach zwölf Monaten unter der Annahme eines sehr geringen Wiederholungsrisikos ebenfalls abgesetzt werden.

Diskussion

Wir demonstrieren den Fall eines meningo-vaskulitischen Verlaufs einer frühen Neuroborreliose mit hierfür typischen klinischen und bildgebenden Befunden. Die Diagnosestellung der Neuroborreliose basierte in unserem Fall klinisch auf dem seriellen Auftreten therapierefraktärer okzipitaler Kopfschmerzen als Ausdruck der meningitischen Pathologie sowie im Verlauf auf der zerebralen Ischämie als Ausdruck der assoziierten Vaskulitis. Paraklinisch basierte sie auf dem Nachweis eines leptomeningealen Enhancements (MRT) und dem entzündlichen Liquorbefund mit früher Positivität des Chemokins CXCL-13 im Liquor sowie der im Verlauf positiven intrathekalen Synthese spezifischer Borrelien-Antikörper (positiver Liquor-Serum-Index) [8, 14–16]. Die Sensiti-

Tabelle 1: Laborchemische Diagnostik im zeitlichen Längsschnitt

Parameter (Norm)	1. Lumbalpunktion (Tag 1)	2. Lumbalpunktion (Tag 7)	3. Lumbalpunktion (Tag 44)
Zellzahl (<3/µl)	92	112	17
– davon mononukleär	50	112	16
– davon polynukleär	40	0	1
Zytologischer Befund	Granulozytäre Pleozytose	Lymphozytäre Pleozytose	N/A
Proteine gesamt (0,15–0,45 g/l)	1,77	0,91	0,45
Albumin (0,11–0,35 g/l)	1,22	0,59	0,3
Laktat (<2,4 mmol/l)	4,4	2,2	N/A
Glukose (2,2–3,9 mmol/l)	2,1	1,8	3,2
Oligoklonale IgG-Banden	Typ II (ausschliesslich im CSF)	Typ II (ausschliesslich im CSF)	N/A
	CSF-spezifische Banden 5–10	CSF-spezifische Banden >15	N/A
Blut-Liquor-Schrankenfunktion	Hochgradige Funktionsstörung	Mittelgradige Funktionsstörung	Geringgradige Funktionsstörung
Serologien			
<i>Borrelia burgdorferi</i> IgG [<10 AU/ml]	145	162	211
<i>Borrelia burgdorferi</i> IgM [<18 AU/ml]	39	39	39
CXCL-13 (<250 pg/ml)	>1022	745,4	<0,2
Liquor-Serum-Indizes			
<i>Borrelia burgdorferi</i> IgG (Li/Se-Index) [<1,5]	1,24	>3,27	19,75
<i>Borrelia burgdorferi</i> IgM (Li/Se-Index) [<1,5]	0,81	1,22	3,89

Die granulozytäre Pleozytose an Tag 1, die leichte Laktaterhöhung und die schwere Störung der Blut-Hirn-Schranke sind Ausdruck eines erregerbedingten entzündlichen Liquorsyndroms. Unter Therapie zeigt sich eine lymphozytäre Pleozytose mit einzelnen Plasmazellen. Während CXCL-13 bereits in der ersten Punktion hoch positiv ist, zeigen die Liquor-Serum-Indizes erst im Verlauf eine Borrelien-Infektion im Zentralnervensystem an.
CSF: Zerebrospinalflüssigkeit; Ig: Immunglobulin; Li: Liquor; N/A: Werte nicht vorhanden; Se: Serum.

vität der Liquor-Serum-Indizes nimmt im zeitlichen Verlauf der Erkrankung zu [16]. Bei unserer Patientin zeigten sie sich erst in der Verlaufspunktion eine Woche nach Indexereignis (zerebrale Ischämie) positiv, während CXCL-13 bereits bei der ersten Lumbalpunktion hoch positiv war. Dieser Befund stellt die Wertigkeit von CXCL-13 in dieser Situation heraus.

Dieser Biomarker ist sowohl diagnostisch bei hier zu Beginn negativen Liquor-Serum-Indizes als auch für die Beurteilung von Erkrankungsverlauf und Therapieerfolg bedeutsam, da er isoliert im Liquor mit hoher Sensitivität (89%) und Spezifität (96%) positiv ist [15]. Unter Antibiotikatherapie zeigt sich eine schnelle und signifikante Abnahme des CXCL-13, was bei den Liquor-Serum-Indizes und den Serologien nicht der Fall ist [14] (Tab. 1). Die Borrelien-PCR weist eine geringe Sensitivität (10–30%) auf und schliesst bei einem Negativbefund die Erkrankung nicht aus [16].

Zwischen der meningovaskulitischen Verlaufsform der Neurolues und der Neuroborreliose scheint es pathophysiologische Gemeinsamkeiten zu geben. Die neuropathologischen Befunde sind charakterisiert durch eine chronische lymphozytäre basale Meningitis, assoziiert mit Ependymitis und dem Übergang in eine Gefässmitbeteiligung mit daraus folgenden okklusiven arteriellen Thrombosen und sekundären ischämischen Hirninfarkten (bei der Neurolues als «Endarteriitis obliterans» bekannt). Dies hatte sich in Autopsiestudien eines Patienten mit meningovaskulitischer Neuroborreliose gezeigt [11]. Die Prädominanz von Infarkten im hinteren Stromgebiet in Kombination mit basaler Meningitis legt eine direkte Ausbreitung der Infektion von den Meningen auf die Blutgefässe nahe [8]. Passend zur klinischen Präsentation unserer Patientin ging der zerebralen Ischämie und damit der vaskulitischen Phase der Erkrankung eine längere meningitische Prodromalphase mit Kopfschmerzen voraus.

Die Lyme-Neuroborreliose sollte bei passender Symptomatik unabhängig von der Jahreszeit als Differentialdiagnose berücksichtigt werden, da die saisonale Häufung der Erkrankung keinen sicheren negativen Prädiktor darstellt [17]. Die Diagnose wurde in diesem Fall erst im Winter gestellt, einer nicht für eine hohe Zeckenaktivität typischen Jahreszeit. Der zur Hospitalisation führenden zerebralen Ischämie ging jedoch eine mehrmonatige Prodromalphase mit dem klinischen Korrelat therapierefraktärer Kopfschmerzen voraus, sodass – auch wenn die Inkubationszeit nicht genau bestimmt werden kann – klinisch davon ausgegangen werden muss, dass die Infektion in der Zecken-Hochsaison stattgefunden hatte [3].

Okzipital betonte Kopfschmerzen, fehlende meningeale Reizzeichen, ein langsam progredienter Verlauf und Ischämien im hinteren Stromgebiet stellen somit typische Befunde einer meningovaskulitischen Form der Lyme-Neuroborreliose dar [8].

Das Wichtigste für die Praxis

- Die meningovaskulitische Form der Lyme-Neuroborreliose ist ein sehr seltenes Krankheitsbild mit jedoch typischer klinischer Präsentation. Persistierende, therapierefraktäre Kopfschmerzen sind üblicherweise das erste Symptom und sollten Anlass zur Abklärung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) und Lumbalpunktion geben.
- Eine basale leptomeningeale Kontrastmittelaufnahme im MRT und im Verlauf ischämische Hirninfarkte vor allem im hinteren Stromgebiet stellen eine typische Befundkonstellation dar.
- Der frühe Beginn einer antibiotischen Therapie ist assoziiert mit einem guten klinischen Outcome.

Korrespondenz

Matúš Velický Bücheler
Klinik für Neurologie
Universitätsspital Zürich
Frauenklinikstrasse 26
CH-8091 Zürich
[matus.velickybuecheler\[at\]usz.ch](mailto:matus.velickybuecheler[at]usz.ch)

Ethics Statement

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Conflict of Interest Statement

Die Autoren und die Autorin haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- Schwartz I. Lyme borreliosis – biology, epidemiology and control. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(3):556.
- Marques AR. Lyme neuroborreliosis: Continuum (Minneapolis Minn). 2015;21(6 Neuroinfectious Disease): 1729–44.
- Bundesamt für Gesundheit BAG, Hg. Zeckenübertragene Krankheiten [Internet]. Bern: BAG; 2022 [Aufruf am 18.04.2024]. Verfügbar unter: https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/mt/infektionskrankheiten/zecken/zecken-lagebericht-schweiz.pdf.download.pdf/2101044_BAG_Bulletin_DE_16_2021_Zeckenbericht.pdf
- Kullberg BJ, Vrijmoeth HD, van de Schoor F, Hovius JW. Lyme borreliosis: diagnosis and management. *BMJ.* 2020;369:m1041.
- Aronowitz RA. The rise and fall of the Lyme disease vaccines: a cautionary tale for risk interventions in American medicine and public health. *Milbank Q.* 2012;90(2):250–77.
- Garcia-Monco JC, Benach JL. Lyme neuroborreliosis: clinical outcomes, controversy, pathogenesis, and polymicrobial infections. *Ann Neurol.* 2019;85(1):21–31.
- 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;8:146.
- May EF, Jabbari B. Stroke in neuroborreliosis. *Stroke.* 1990;21(8):1232–5.
- Uldry PA, Regli F, Bogousslavsky J. Cerebral angio-pathy and recurrent strokes following *Borrelia burgdorferi* infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1987;50(12):1703–4.
- Topakian R, Stieglbauer K, Aichner FT. Unexplained cerebral vasculitis and stroke: keep Lyme neuroborreliosis in mind. *Lancet Neurol.* 2007;6(9):756–7.

- Miklosy J, Kuntzer T, Bogousslavsky J, Regli F, Janzer RC. Meningovascular form of neuroborreliosis: similarities between neuropathological findings in a case of Lyme disease and those occurring in tertiary neurosyphilis. *Acta Neuropathol.* 1990;80(5):568–72.
- Topakian R, Stieglbauer K, Nussbaumer K, Aichner FT. Cerebral vasculitis and stroke in Lyme neuroborreliosis. *Cerebrovasc Dis.* 2008;26(5):455–61.
- Wilke M, Eiffert H, Christen HJ, Hanefeld F. Primarily chronic and cerebrovascular course of Lyme neuroborreliosis: case reports and literature review. *Arch Dis Child.* 2000;83(1):67–71.
- Senel M, Rupprecht TA, Tumani H, Pfister HW, Ludolph AC, Brettschneider J. The chemokine CXCL13 in acute neuroborreliosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(8):929–33.
- Rupprecht TA, Manz KM, Fingerle V, Lechner C, Klein M, Pfirrmann M, Koedel U. Diagnostic value of cerebrospinal fluid CXCL13 for acute Lyme neuroborreliosis. A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(12):1234–40.
- Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis: guidelines on neuroborreliosis. *Eur J Neurol.* 2010;17(1):8–16, e1–4.
- Petersen BB, Møller JK, Vilholm OJ. Season is an unreliable predictor of Lyme neuroborreliosis. *Dan Med J.* 2015;62(6):A5084.



Matúš Velický Bücheler, dipl. Arzt
Klinik für Neurologie,
Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen