

A.B. Schmitt¹ · W. Küker² · W. Nacimiento¹

¹Neurologische Klinik, Medizinische Einrichtungen der RWTH, Aachen

²Abteilung für Neuroradiologie, Medizinische Einrichtungen der RWTH, Aachen

Neuroborreliose mit ausgeprägter zerebraler Vaskulitis und multiplen Hirninfarkten

Zusammenfassung

Wir berichten über eine Patientin mit einer durch Borrelieninfektion ausgelösten schweren zerebralen Vaskulitis, die zu multiplen Hirninfarkten führte und mit Bewußtseins-trübung, Hemiparese und Hemianopsie einherging. Trotz mehrwöchiger antibiotischer und immunsuppressiver Behandlung mit Ceftriaxon und Prednisolon war der Verlauf zunächst progredient. Die zerebrale Angiographie zeigte neben mehreren Stenosen größerer Gefäße im hinteren Stromgebiet ubiquitäre Wandunregelmäßigkeiten der kleinen Gefäße sowie eine verminderte Perfusionsgeschwindigkeit in sämtlichen Stromgebieten als Ausdruck einer peripheren Widerstandserhöhung. Unter einer zusätzlichen immunsuppressiven Behandlung mit Cyclophosphamid kam es nach ca. 4 Wochen zu einer deutlichen Besserung der neurologischen Defizite und der angiographischen Befunde.

Schlüsselwörter

Borreliose · Zerebrale Vaskulitis · Cyclophosphamid

Die Borreliose wird durch die Spirochäte *Borrelia burgdorferi* über Zecken auf den Menschen übertragen. Je nach Stadium können unterschiedliche Organe betroffen sein, wobei es zu einer Beteiligung des ZNS sowohl im 2. als auch im 3. Stadium kommen kann. Häufig werden eine lymphozytäre Meningitis oder eine Radikuloneuritis beobachtet [2, 5, 8]. Als typische Hirnnervenbeteiligung können ein- oder beidseitige Fazialisparesen auftreten. Eine durch Borrelien induzierte zerebrale Vaskulitis ist eine selten beschriebene Komplikation, die zu multilokulären Hirninfarkten führen kann [1, 3, 8, 10]. Im folgenden berichten wir über eine 50jährige Patientin, die an einer Neuroborreliose mit ausgeprägter zerebraler Vaskulitis erkrankt war.

Fallbericht

Bei einer 50jährigen Patientin traten Mitte September 1997 akut eine komplexe nukleäre und supranukleäre Okulomotorikstörung, eine Hemiataxie links sowie eine Dysarthrie auf. Zusätzlich klagte die Patientin über seit ca. 5 Tagen bestehende stechende, okzipital betonte Kopfschmerzen. Unter der Annahme eines zerebralen Insultes im vertebrobasilären Stromgebiet wurde am Aufnahmetag ein Schädel-CT angefertigt, welches keinen pathologischen Befund ergab. Eine wenige Tage später erfolgte MRT-Un-

tersuchung zeigte eine umschriebene Mittelhirnläsion rechts (Abb. 1a). Bei einem differentialdiagnostisch möglichem entzündlichen ZNS-Prozeß erfolgte eine Lumbalpunktion. Dabei fand sich eine leichte lymphomonozytäre Pleozytose mit mehreren Plasmazellen (9 Zellen/ μ l) und sehr wenigen Erythrozyten. Die Liquorglukose war erniedrigt und die Werte für Laktat und Eiweiß waren deutlich erhöht (Tabelle 1). Die Diagnose einer akuten Neuroborreliose erfolgte insbesondere durch den Nachweis hochspezifischer IgG- und IgM-Antikörper gegen Borrelienantigene anhand von Westernblots (Viramed Marblot Test Kit) im Liquor und Serum (s. Tabelle 1). Für die Interpretation der Westernblots war wichtig, daß zu jeder Zeit die Intensität spezifischer Banden im Liquor höher als im Serum war, eine größere Anzahl spezifischer Banden im Liquor zu sehen war und bei den letzten Kontrollen spezifische Antikörper nur noch im Liquor und nicht im Serum nachweisbar waren (s. Tabelle 1). (Der Liquor-Serum-Index war aufgrund einer ausgeprägten Schrankenstörung nicht aussagekräftig). Immunologisch war eine intrathekale IgG-Synthese mit Nachweis mehrerer oligoklonaler Banden er-

Dr. A.B. Schmitt
Neurologische Klinik der RWTH Aachen,
Pauwelsstraße 30, D-52057 Aachen

A.B. Schmitt · W. Küker · W. Nacimient

Neuroborreliosis with pronounced cerebral vasculitis and multiple brain infarcts

Summary

We report on a patient who suffered from borreliosis-induced severe cerebral vasculitis accompanied by multiple cerebral infarctions leading to hemiparesis, hemianopsia and reduced consciousness. Despite antibiotic and immunosuppressive therapy with ceftriaxon and prednisolone the patients condition deteriorated. Cerebral angiography showed multiple stenoses of large arteries of the posterior circulation and ubiquitous irregularities of small vessel walls. General reduced perfusion reflected an increased peripheral resistance. After 4 weeks of additional immunosuppressive treatment with cyclophosphamide the neurological status and angiographic findings improved dramatically.

Key words

Borreliosis · Cerebral vasculitis · Cyclophosphamid

Ergebnisse & Kasuistik

kennbar. Zusätzlich erfolgte ein Immunfluoreszenztest im Liquor und Serum (Borrelia burgdorferi IF; BAG, Lich), wobei spezifische Antikörpertiter >1:20 als positiv anzusehen sind. Die Antikörpertiter zeigten bei diesen Tests eine eindeutige Dynamik mit hohen Titern zu Beginn der Erkrankung und Reduktion im weiteren Verlauf (Tabelle 1). Die Elisa-Tests (ImmunoWELL Borrelia Enzyme-Immuno-Assay) waren jederzeit positiv.

Als Hinweis auf eine positive Zeckenbißanamnese berichtete die Mutter, daß bei ihrer Tochter im Juni 1997

ein Insektenstich am rechten Oberschenkel mit Hautrötung zu beobachten war. Ob es sich dabei um ein Erythema migrans handelte, muß offen bleiben. In einer kürzlich veröffentlichten Studie war allerdings eine positive Zeckenbißanamnese nur bei 37% von 330 an Neuroborreliose erkrankten Patienten zu eruieren [8]. Die Routinelaborparameter (BB, BKS, CRP etc.) im Blut einschließlich der Vasculitisparameter (ANA, ANCA etc.) und der Lues-Serologie ergaben keinen pathologischen Befund. In der transkraniellen Dopplerso-

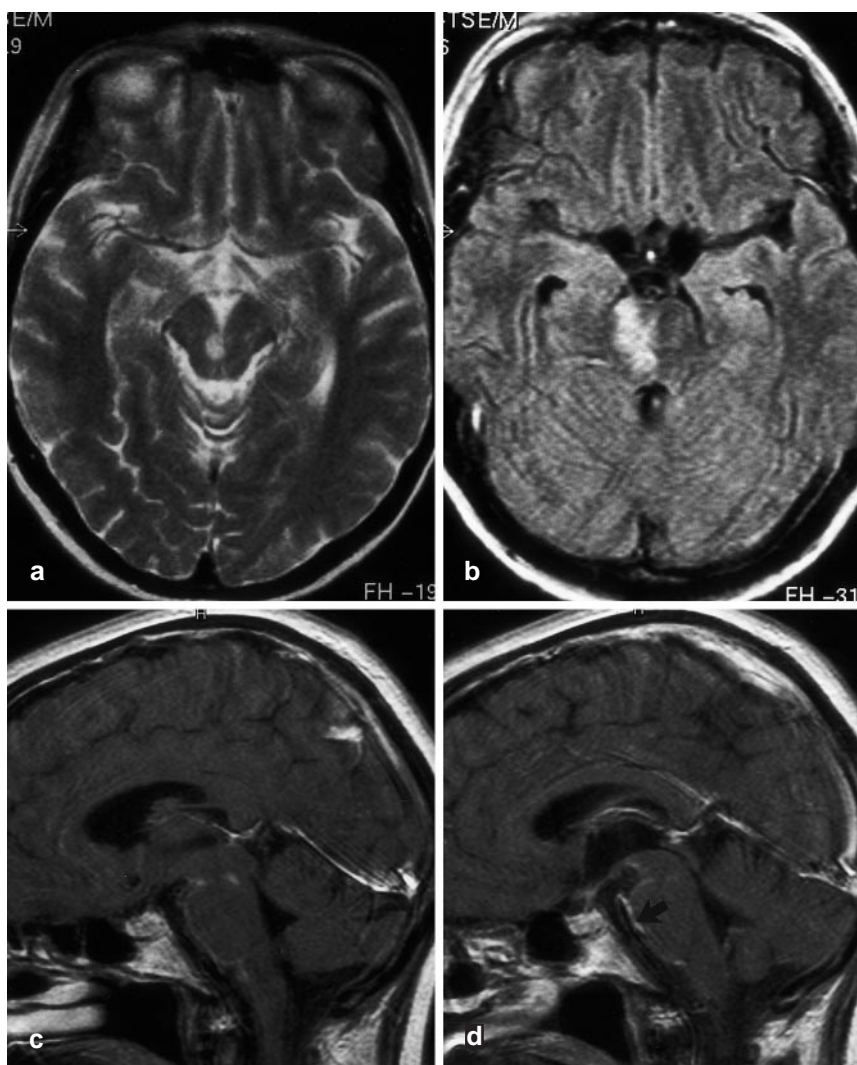


Abb. 1 ▲ a 17.09.97: T2 gewichtete Turbo-Spinecho-Sequenz. Man sieht eine Mittelhirnläsion paramedian rechts rostral des Aquäduktes. b–d 24.09.97: T2 gewichtete FLAIR-Sequenz (b) und T1 gewichtete Spinecho-Sequenz nach Kontrastmittelgabe (c, d). Nachweis eines zwischenzeitlich aufgetretenen, frischen Ponsinfarkts rechts (b). Jetzt ist eine Kontrastmittel aufnehmende Läsion im Mittelhirn nachweisbar. Es besteht eine leptomeningeale Kontrastmittelaufnahme, besonders gut sichtbar an der Oberfläche von Mesencephalon, Pons und Medulla oblongata (c, d). Eine kräftige Kontrastmittelaufnahme besteht auch unmittelbar angrenzend an die A. basilaris (d, Pfeil)

Tabelle 1
Labordiagnostik

Datum	18.09.97	30.09.97	20.10.97	12.11.97	20.01.98
Zellzahl μ l (L)	9	68	25	3	1
Eiweiß g/l (L)	2,8	1,4	1,54	1,1	1,3
Glukose mmol/l (L/S)	1,7/5,6	3,2/4,5	3,0/5,8	3,9/6,1	3,1/6,5
Laktat g/l (L)	3,6	2,5	1,9	1,9	1,8
Delpech-Q (L)	2,2	3,9	1,5	1,0	1,2
Oligoklonale Banden (L)	6	6	6	4	4
IFT (L)	1:512	1:64	1:128	1:32	1:64
ELISA (S)	+	+	+	+	+
Western-Blot-Antikörper (KD) ^a :					
IgG					
(L)	21,39,60	21,37,39,41,60,66	18,21,29,34,39,41,45,60	18,41,45,60,66	18,39,41,45,60
(S)	21,39,45,60	21,39,41,60,66	18,21,41,45,60,66	18,41,45,60	18,41,66
IgM					
(L)	21,83,60	21,83	18,21,83	18	25
(S)	21,41	21,41	18,25	–	–

L Liquor; S Serum

^aSpezifische Banden sind fettgedruckt

nographie der hirnersorgenden GefäÙe war zu diesem Zeitpunkt eine mäßige Stenosierung des Endabschnittes der A. basilaris nachweisbar, so daß wir die Patientin bei Verdacht auf eine Borrelien-induzierte Vaskulitis mit Ceftriaxon (2 g/d) und Prednisolon (100 mg/d) behandelten. Trotz dieser Kombinations-therapie trat noch in der ersten Behandlungswoche ein frischer Ponsinfarkt rechts (Abb. 1b–d) auf, der zu einer hochgradigen Hemiparese links führte. Zusätzlich fanden sich kernspintomographisch Hinweise auf eine basale Meningitis (Abb. 1c, d). Nach 4wöchiger Therapie waren die pathologischen Liquorveränderungen zwar rückläufig, die Bewußtseinslage der Patientin verschlechterte sich jedoch zunehmend, wobei es zu generalisierten zerebralen Krampfanfällen kam, die durch Behandlung mit Valproinsäure sistierten. In einer erneuten MRT-Kontrolle (7 Wochen nach Beginn der Erkrankung) demarkierten sich schrankengestörte Läsionen im Occipitallappen rechts sowie in der Capsula interna rechts (Nicht abgebildet). Zu diesem Zeitpunkt wurde eine zerebrale Angiographie durchgeführt

(Abb. 2a, b), in der v.a. im hinteren Stromgebiet eine ausgeprägte zerebrale Vaskulitis mit einer hochgradigen Basilarisspitzenstenose (ca. 90%), einer langstreckigen Stenose der A. cerebri posterior rechts, einem Verschuß der A. cerebelli superior rechts sowie ubiquitären Einengungen und Kalibersprüngen der kleineren GefäÙe nachzuweisen war. Insbesondere fiel in allen Stromgebieten eine deutlich verzögerte zerebrale Perfusionsgeschwindigkeit auf, die auf eine periphere Widerstandserhöhung hinwies. Aufgrund dieses Befundes begannen wir eine Therapie mit Cyclophosphamid (150 mg täglich), vorerst in Kombination mit Prednisolon (100 mg täglich), und beendeten die Behandlung mit Ceftriaxon. Während der nächsten 4 Wochen bestand bei der Patientin ein Stupor, der über ca. 10 Tage in ein apallisches Syndrom überging. Die Herz- und Kreislauffunktionen blieben stabil.

Nach 4wöchiger Behandlung mit Cyclophosphamid kam es innerhalb weniger Tage zu einer deutlichen Besserung, so daß die Patientin wieder Kontakt aufnahm, einfache Aufforderungen befolgte und wenige Sätze sprach, wobei

die Hemiparese links und die Hemianopsie unverändert persistierten. Eine zerebrale Kontrollangiographie Mitte Januar (Abb. 2c, d), eine Kontroll-MRT-Untersuchung (Abb. 3) und eine Kontroll-Lumbalpunktion (Tabelle 1) zeigten deutlich gebesserte Befunde. Eine neuropsychologische Testung Ende Januar ergab lediglich ein reduziertes allgemeines Aktivierungsniveau sowie vermehrte Aufmerksamkeitsschwankungen. Anfang Februar 1998 wurde die Patientin in eine Rehabilitationsklinik verlegt.

Diskussion

Der vorliegende Fall dokumentiert den Verlauf einer Neuroborreliose mit schwerer zerebraler Vaskulitis, die zu hochgradigen Stenosen im hinteren Stromgebiet sowie zu erheblichen Wandunregelmäßigkeiten der kleineren GefäÙe in allen zerebralen Stromgebieten führte. Trotz suffizienter antibiotischer Behandlung und zusätzlicher Gabe von Kortikosteroiden kam es über einen Zeitraum von mehreren Wochen zu einer zunehmenden Bewußtseinstrübung und sukzessiven multifokalen neu-

rologischen Defiziten, als deren Ursache kernspintomographisch mehrere Infarkte im hinteren zerebralen Stromgebiet nachweisbar waren.

In nur wenigen Fallbeschreibungen wird über eine zerebrale Vaskulitis als Manifestation einer Borrelieninfektion berichtet [6–10]. Interessanterweise wurde im Zusammenhang mit dieser seltenen Komplikation der Begriff „neuroborreliosis“ von Veenendaal-Hilbers und Mitarbeitern im Jahre 1988 eingeführt [10]. Heute werden unter der Bezeichnung „Neuroborreliose“ die vielfältigen Erscheinungsformen dieser Infektion im zentralen und peripheren Nervensystem subsumiert [2–4, 7, 8]. In Übereinstimmung mit den Befunden

unserer Patientin findet sich die zerebrale Vaskulitis bei Borreliose vorwiegend im hinteren zerebralen Stromgebiet, wobei der distale Abschnitt der A. basilaris besonders stark betroffen ist [9, 10]. Im Gegensatz zum Krankheitsverlauf unserer Patientin konnte in den meisten der bisher dokumentierten Fällen unter einer Behandlung mit Antibiotika und Kortikosteroiden eine deutliche Besserung der neurologischen Symptome beobachtet werden [2, 5, 6, 8]. Bei der hier beschriebenen Patientin ließ die klinische Progredienz trotz suffizienter Therapie und rückläufiger pathologischer Liquorbefunde, einschließlich der intrathekalen Synthese spezifischer Antikörper gegen Borrelien, darauf schlie-

ßen, daß sich ein postinfektiöser immunpathologischer zerebrovaskulärer Prozeß verselbständigt hatte. Diese Vermutung wird durch die klinische und angiographische Befundbesserung (Abb. 3c, d), die sich mehrere Wochen nach Beginn der Cyclophosphamid-Behandlung einstellte, gestützt. Allerdings konnte ein mit Latenz einsetzender spontaner Heilungsprozeß nicht ausgeschlossen werden. Für eine von der Borrelieninfektion unabhängig entandene Vaskulitis fanden sich bei unauffälligen, mehrfach kontrollierten Parametern der Vaskulitidiagnostik (Akute-Phase-Proteine, Autoantikörper und BKS) keine Hinweise. In früheren Fallberichten wird ein unmittelbarer pathogeneti-



Abb. 2a–d ▶ **Zerebrale Angiographie nach Sondierung der A. vertebralis links. AP (a, c) und seitlicher Strahlengang (b, d).** a, b 31.10.97: Man erkennt eine hochgradige Einengung der A. basilaris in ihrem distalen Abschnitt und im Basilariskopf. Die A. cerebri posterior rechts ist lansträckig enggestellt, die A. cerebelli superior rechts nicht dargestellt. Wandunregelmäßigkeiten im Sinne einer ausgeprägten Vaskulitis sind im peripheren Verlauf der A. cerebri posterior nachweisbar. c, d 23.01.98: Die Verlaufskontrolle zeigt eine deutliche Besserung, jedoch ist die Basilarisspitze weiter enggestellt, die Abgänge der A. cerebri posterior ist eingengt. Weiterhin kein Nachweis der A. cerebelli superior rechts

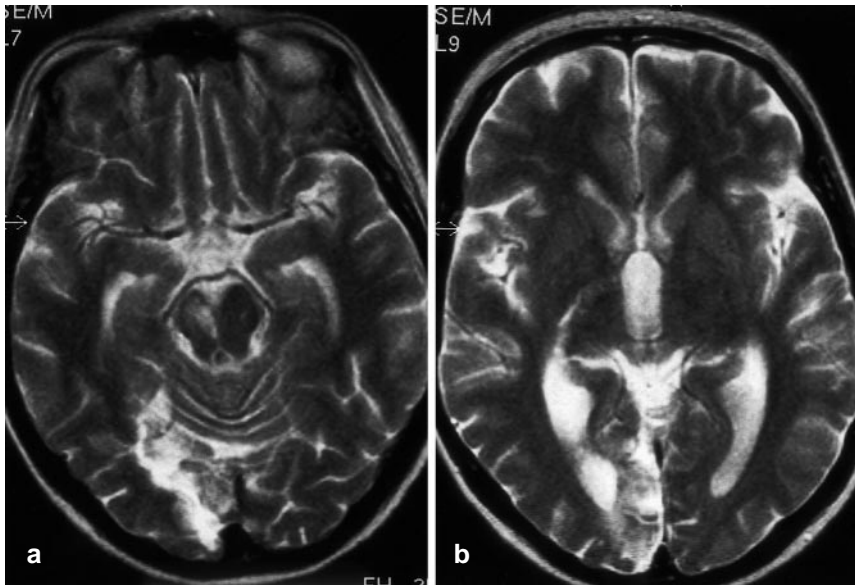


Abb. 3a, b ▲ 09.01.98: T2 gewichtete Turbo-Spinecho-Sequenz. Abschlußkontrolle. Weiterhin Nachweis des rechtsseitigen Mittelhirninfarktes (a). Zusätzlich erkennt man einen zwischenzeitlich aufgetretenen Infarkt der A. cerebri posterior rechts (a, b) mit Läsion im rechten hinteren Kapselschenkel. Diese Läsionen waren im Oktober aufgetreten

scher Zusammenhang zwischen meningealer Entzündung und zerebraler Vasculitis bei Neuroborreliose vermutet und als „Meningovaskulitis“ bezeichnet [10]. Bei unserer Patientin waren trotz einer nur gering ausgeprägten lymphozytären Pleozytose im Liquor (Tabelle 1) kernspintomographisch Zeichen einer basalen Meningitis erkennbar (Abb. 1c–d), so daß mit hoher Wahrscheinlichkeit zumindest initial eine Meningovaskulitis vorlag. Eine durch die Liquorpunktion bedingte Kontrastmittelaufnahme der Meningen ist hierbei nicht völlig auszuschließen, ist aber aufgrund des selektiven Enhancements der basalen Meningen nicht anzunehmen. Eine primäre entzündliche Hirnparenchyminfiltration, die im späten Infektionsstadium häufiger vorkommt und zu partiell reversiblen Entmarkungsprozessen führen kann [2, 5, 8], ist im vorliegenden Fall nicht anzunehmen, da sich die Läsionen in Stromgebieten der stenosierten Gefäße zeigten und nach Behandlung auch nicht reversibel waren.

Über die histologischen Veränderungen der Borrelien-induzierten zerebralen Vasculitis existieren in der Litera-

tur nur wenige Informationen [4, 7, 8]. Hierbei wurden interessanterweise Analogien zur zerebralen Vasculitis bei Lues-Infektionen, die durch eine andere Spirochätengattung (*Treponema pallidum*) verursacht werden, beschrieben [4].

Schlußfolgerungen

Bei akuter Manifestation ischämischer Insulte im vertebrobasilären Stromgebiet sollte differentialdiagnostisch an die Möglichkeit einer Borrelien-induzierten zerebralen Vasculitis gedacht werden, insbesondere wenn Gefäßrisikofaktoren fehlen und Emboliequellen im Bereich der extrakraniellen hirnersorgenden Gefäße, der Herzhöhlen und der Aorta nicht eruierbar sind. Durch entsprechende Liquoruntersuchungen kann diese Diagnose, unter Umständen erst im Verlauf, gesichert werden. Der hier dokumentierte Fall zeigt, daß neben einer frühzeitigen Behandlung mit Antibiotika und Kortikosteroiden bereits zu Beginn der Erkrankung eine zusätzliche immunsuppressive Medikation mit Cyclophosphamid erwogen werden sollte, um der Progredienz einer immunpathologisch vermittelten Vasculitis vorzubeugen.

Literatur

1. Defer G, Levy R, Brugières P, Postic D, Degos JD (1993) **Lyme disease presenting as a stroke in the vertebrobasilar territory: MRI.** *Neuroradiology* 35:529–531
2. Halperin JJ, Luft BJ, Anand AK, Roque CT, Alvarez O, Volkmann DJ, Dattwyler RJ (1989) **Lyme neuroborreliosis: central nervous system manifestations.** *Neurology* 39:753–759
3. Hammers BS, Gröndahl A, Karlsson M, von Arbin M, Carlsson A, Stiernstedt G (1993) **Screening for neuroborreliosis in patients with stroke.** *Stroke* 24:1393–1396
4. Kuntzer T, Bogousslavsky J, Miklossy J, Steck AJ, Janzer R, Regli F (1991) **Borrelia rhombencephalomyelopathy.** *Arch Neurol* 48:832–836
5. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC (1990) **Chronic manifestations of Lyme disease.** *N Engl J Med* 323:1438–1440
6. Midgard H, Hofstad H (1987) **Unusual manifestations of nervous system Borrelia burgdorferi infection.** *Arch Neurol* 44:781–783
7. Oksi J, Kalimo H, Marttila RJ, Marjamäki M, Sonninen P, Nikoskelainen J, Viljanen MK (1996) **Inflammatory brain changes in Lyme borreliosis. A report on three patients and review of literature.** *Brain* 119:2143–2154
8. Oschmann P, Dorndorf W, Hornig C, Schäfer C, Wellensiek HJ, Pflughaupt KW (1998) **Stages and syndromes of neuroborreliosis.** *J Neurol* 245:262–272
9. Stübgen P, Lotz B (1991) **Isolated angiitis of the central nervous system: involvement of penetrating vessels at the base of the brain.** *J Neurol* 238:235–238
10. Veenendahl HJA, Perquin WVM, Hoogland PH, Doornbos L (1988) **Basal meningovascularitis and occlusion of the basilar artery in two cases of Borrelia burgdorferi infection.** *Neurology* 38:1317–1319