

Neuroborreliose: klinisches Spektrum, Diagnose und Therapie

■ W. Zimmerli

Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Liestal

Summary

Zimmerli W. [Neuroborreliosis: clinical spectrum, diagnosis and treatment.] *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2003;154:174–7.

Borreliosis is a tick-borne disease which is endemic in many states of Europe and the USA. It manifests itself with a broad clinical spectrum, mainly involving skin, nervous system, heart and joints. The neurological manifestations were first recognised in the early twenties of the last century in a patient with meningoradiculitis after erythema migrans following a tick bite. This was later called Garin-Bujadoux-Bannwarth's syndrome. The clinical spectrum of well-documented neuroborreliosis includes lymphocytic meningitis, cranial neuropathy, motoric or sensoric meningoradiculitis and mononeuritis multiplex as manifestations of early dissemination. In addition, peripheral neuropathy and chronic encephalomyelitis are observed in late disseminated disease.

Meningitis is characterised by subtle clinical symptoms. Stiff neck and cephalgia are the leading symptoms which can, however, even be lacking in PCR-proven *Borrelia* meningitis. Unfortunately, PCR has a low sensitivity (<50%) in patients with lymphocytic meningitis presenting with a classical case history and positive *Borrelia* antibodies. The most frequent cranial neuropathy is facial palsy. In endemic regions it is caused by *Borrelia burgdorferi* as frequently as by the *Varicella-Zoster* virus. The diagnosis of *Borrelia* meningitis or cranial neuropathy requires a typical history (tick bite and/or erythema migrans) together with a positive serology confirmed by Western blotting. Meningoradiculitis is a classical manifestation of early dissemination of *Borrelia burgdorferi* in the central nervous system. Key symptoms are dysaesthesia, distressing migrating pain and occasionally peripheral nerve paresis. Chronic encephalomyelitis is characterised by spastic paraparesis, bladder dysfunction, ataxia, cephalgia, fatigue, malaise, sleep disturbance and cognitive impairment. Due to the high *Borrelia burgdorferi* seroprevalence in Switzerland (14.7%), positive serum antibodies indicate only previous infection, but not disease. Only the evidence of intrathecal specific antibody response proves meningitis, radiculitis and chronic encephalomyelitis. PCR-testing does not resolve the diagnostic dilemma because the sensitivity is as low as 40% in early meningitis and 20% in chronic encephalomyelitis. Polyneuropathy is a late manifestation which usually occurs together with acrodermatitis atrophicans.

Treatment of borreliosis is well established. Cranial neuropathy is treated with doxycycline or amoxicillin during 14–21 days. A diagnostic lumbar puncture is not required because there are no data about the need of different treatments according to the absence or presence of pleocytosis. Patients with symptomatic meningitis, meningoradiculitis or polyneuropathy require an iv-treatment with ceftriaxone or cefotaxime (14–28 days). In patients with chronic meningoencephalitis, still symptomatic after previous treatment, there is no benefit of prolonged antibiotic treatment. In a placebo-controlled study with a sequential iv/oral treatment with ceftriaxone and doxycycline during 90 days, no benefit at all was observed in the antibiotic treated patients.

Keywords: neuroborreliosis; meningoradiculitis; facial palsy; meningoencephalitis; intrathecal antibodies

Keywords: neuroborreliosis; meningoradiculitis; facial palsy; meningoencephalitis; intrathecal antibodies

Einleitung

Die Neuroborreliose ist eine zeckenübertragene Infektion, welche in Europa bereits Anfang des 20. Jahrhunderts beschrieben worden ist, und zwar als «Paralyse par les tiques» durch Garin und Bujadoux (1922) und als «chronische lymphozytäre Meningitis» durch Bannwarth (1941). Nach diesen

Korrespondenz:
Werner Zimmerli, MD
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital
Rheinstrasse 26
CH-4410 Liestal

Tabelle 1 Manifestationen der Neuroborreliose*.

frühe Infektion	späte Infektion
lymphozytäre Meningitis	Polyneuropathie
Hirnnervenparese	chronische Meningoenzephalitis
motorische oder sensorische Radikulitis	
Mononeuritis multiplex	

* gemäss Steere [1]

Autoren hat die Neuroborreliose auch den Namen «zeckenübertragene Meningopolyneuritis Garin-Bujadoux Bannwarth» erhalten [1]. Beim Vorliegen eines der in Tabelle 1 beschriebenen neurologischen Krankheitsbilder stellt sich immer die Frage, ob der Patient eine Borreliose haben könnte. Unter dem Druck von Patienten und Laienpresse und der schwierigen oder gar unmöglichen beweisenden Diagnostik wird die Diagnose in der Regel zu häufig gestellt, was zu einem inadäquaten Einsatz von Antibiotika führen kann. Ziel dieser Übersicht ist es, den Erreger und seinen Vektor, die Krankheitsbilder, die rationale Diagnostik und die Therapie der Neuroborreliose vorzustellen.

Vektor und Erreger

Weltweit gibt es über 860 Zeckenarten, welche medizinisch wichtige Bakterien, Viren und Protozoen übertragen können [2]. In Europa ist der gemeine Holzbock (*Ixodes ricinus*), in Nordamerika *Ixodes dammini* der häufigste Vektor. Zecken leben 6 Monate bis einige Jahre und brauchen für jedes Stadium eine Blutmahlzeit, also je eine als Larve, als Nymphe und als adulte Zecke (Imago). Die Zecken werden im Frühjahr aktiv, wenn die Bodentemperatur auf 5–7°C ansteigt. Somit muss mit dem akuten Krankheitsbild von März bis November gerechnet werden. Tritt eine Fazialisparese oder eine lymphozytäre Meningitis im Winter auf, dann ist die Borreliose als Ursache sehr unwahrscheinlich. Bei der chronischen Neuroborreliose sind diese epidemiologischen Hinweise nicht anwendbar, da diese Krankheitsbilder erst Jahre nach der Infektion auftreten.

Borrelia burgdorferi ist ein gramnegatives Bakterium, welches durch den Schweizer Zoologen Willy Burgdorfer in den USA erstmals beschrieben worden ist [3]. Während in den USA bei Menschen nur *B. burgdorferi* sensu stricto gefunden wurde, gibt es in Europa vier verschiedene Spezies, nämlich zusätzlich *B. afzelii*, *B. garinii* und *B. valaisiana* [2]. Die unterschiedlichen Erreger verursachen

unterschiedliche Krankheitsbilder. Alle Spezies verursachen das Erythema migrans als erste Hautmanifestation. Die Akrodermatitis wird jedoch praktisch nur bei der Infektion mit *B. afzelii* beobachtet. Während die *B. burgdorferi* sensu stricto vor allem eine Mono- oder Oligoarthritis verursacht, sind bei der Infektion mit *B. garinii* die schweren neurologischen Manifestationen häufiger [1].

Klinisches Spektrum der Neuroborreliose

Die Neuroborreliose umfasst Krankheitsbilder des Stadium 2 (Dissemination während Frühphase) und des Stadium 3 (persistierende Spätphase). Tabelle 1 fasst die gut dokumentierten neurologischen Manifestationen der Lyme-Borreliose zusammen.

Lymphozytäre Meningitis

Während der frühen Dissemination kann eine Meningitis auftreten, welche immer prädominant lymphozytär (in der Regel >90% mononukleäre Zellen) ist. Klinisch lässt sich diese Ätiologie der Meningitis nicht von anderen unterscheiden. Da bei dieser frühen Manifestation, welche Tage bis Wochen nach der Infektion auftritt, die Serologie noch negativ sein kann, lässt sich die Diagnose gelegentlich bei typischer Anamnese (Zeckenstich, Erythema migrans) lediglich vermuten. Die Borrelienmeningitis kann akut oder chronisch-rezidivierend sein. Die Klinik ist in der Regel wenig eindrücklich, mit häufig fehlendem Fieber, diskretem oder fehlendem Meningismus und Kopfschmerzen. Kopfschmerzen und Meningismus können sogar bei dokumentierter Pleozytose fehlen [4]. Die Liquorzellzahl liegt in der Regel <250/µl und kann selbst bei PCR-positiven Fällen im Normbereich liegen [5].

Hirnnervenparesen

Hirnnervenparesen können zusammen mit der Meningitis oder isoliert auftreten. Am häufigsten ist die Fazialisparese, welche in Endemiegebieten etwa gleich häufig durch *Borrelia burgdorferi* und das *Varicella-Zoster-Virus* verursacht wird [6]. Für beide Ätiologien steht jedoch kein guter Goldstandard für die Diagnose zur Verfügung. Die positive Serologie allein beweist die Borreliose nicht, umgekehrt schliesst die negative Serologie die Diagnose nicht aus. Am zuverlässigsten kann die

Diagnose gestellt werden bei einem Patienten mit einer Zeckenstich- und Erythema-migrans-Anamnese, gefolgt von der Hirnnervenparese und der Konversion der Borrelienserologie. Auch das Vorliegen von IgM im Westernblot könnte die Diagnose bestätigen.

Radikulitis

Die lymphozytäre Meningoradikulitis (Garin-Bujadoux-Bannwarth-Syndrom) ist in Europa, nicht jedoch in den USA eine klassische Manifestation der frühen Dissemination der Borrelien ins zentrale Nervensystem. Die Krankheit beginnt mit Dysästhesien, wandernden Beinschmerzen und peripheren Lähmungen. Klinisch wird eine Radikulitis von einer oder mehreren Nervenwurzeln oder eine Plexusneuritis gesehen. Gelegentlich ist die Abgrenzung gegen eine Diskushernie nicht einfach, falls der Patient nicht eine begleitende Hirnnervenparese hat, welche bei der Hälfte der Patienten vorliegt. Die Symptome können während mehreren Monaten persistieren oder rezidivieren, falls keine antibiotische Therapie durchgeführt wird. Eine seltenere Manifestation ist die Mononeuritis multiplex, welche ähnlich wie bei der Panarteritis nodosa durch eine Infiltration der Vasa nervorum (Vaskulitis) zustande kommt.

Polyneuropathie

Bei den Spätmanifestationen kommt die periphere Neuropathie in der Regel gemeinsam mit der Akrodermatitis chronica atrophicans vor. Es handelt sich um eine vorwiegend sensorische Polyneuropathie, welche durch eine axonale Neuropathie verursacht wird [7, 8]. Typische Symptome sind kribbelnde, brennende oder einschiessende Schmerzen in Extremitäten oder am Rumpf. Auch Parästhesien und nadelstichartige Schmerzen werden beobachtet. Die Symptome sind bei zwei Dritteln der Patienten symmetrisch. Motorische Ausfälle und abgeschwächte Sehnenreflexe sind ungewöhnlich und lassen die Borrelienneuropathie unwahrscheinlich werden.

Chronische Meningoenzephalitis

Die chronische Enzephalomyelitis ist charakterisiert durch eine spastische Paraparese, Ataxie, Blasendysfunktion, Hirnnervenparesen, Dysästhesien, Müdigkeit, Malaise, Kopfschmerzen, Schlafstörungen und kognitive Störungen. Diese Form

entsteht im Gegensatz zur Radikulitis langsam über Monate oder Jahre und ist nicht spontan limitiert.

Diagnose der Neuroborreliose

Für die Diagnose der Borreliose gibt es keinen guten Goldstandard, da die Kultur als beweisender mikrobiologischer Test nur selten positiv und nicht allgemein verfügbar ist. Aus diesem Grund werden bei der Evaluation neuer Tests die CDC-Kriterien als Goldstandard genommen [1, 9]. Die PCR im Liquor hilft leider auch nicht aus dem Dilemma. Besonders störend ist die tiefe Sensitivität und die schlechte Korrelation von Befunden aus verschiedenen Labors. Nocton et al. [10] fanden bei einem Vergleich der Resultate zweier Referenzlabors eine Positivität von lediglich 38 bzw. 50% bei Patienten mit akuter und von 25 bzw. 13% bei Patienten mit chronischer Neuroborreliose. Die Sensitivität war besonders schlecht bei antibiotischer Vorbehandlung. Alle 42 Patienten mit anderen neurologischen Krankheiten hatten eine negative PCR. Wegen dieser schlechten Sensitivität und der problematischen Inter-Labor-Variabilität hat sich die PCR trotz guter Spezifität mit Recht in der Diagnostik nicht durchsetzen können.

Die Serologie ist nicht in allen Krankheitsstadien positiv, ist vor allem bei den europäischen Spezies weniger sensitiv und kann andererseits auch falsch positiv sein [1]. Der positive ELISA-Test muss in jedem Fall mit einem positiven Western-Blot-Test bestätigt werden [1, 9, 11]. Leider kann jedoch auch mit der positiven Serologie die Borreliose nicht bewiesen werden, da die IgG und gelegentlich sogar die IgM lebenslang positiv bleiben können. In der Schweiz hat eine seroepidemiologische Studie gezeigt, dass 14,7% der Blutspender eine positive *Borrelia-burgdorferi*-Serologie haben [12]. Somit kann mit der positiven Serologie nur die früher durchgemachte Infektion, jedoch nicht die Ätiologie der aktuellen Krankheit bewiesen werden. Mit einer positiven Serologie kann die Diagnose lediglich bei Fällen mit einer hohen Vortest-Wahrscheinlichkeit bestätigt werden [9, 13, 14]. Eine hohe Vortest-Wahrscheinlichkeit für eine Borreliose haben Patienten aus einem Endemiegebiet mit einem durchgemachten Erythema migrans und einem typischen neurologischen Krankheitsbild. Die frühe lymphozytäre Meningitis oder die Hirnnervenparese braucht als diagnostischen Beweis die Zeckenstichanamnese oder das vorgängige Erythema migrans und die positive Serologie oder die spätere Serokonversion [1, 9]. Fehlt die Anamnese oder die vorgängige

kutane Manifestation, müssen für die Diagnose des ZNS-Befalls entweder intrathekale oligoklonale Banden oder eine Antikörper-Ratio (CSF/Serum) von >1 in Proben gefunden werden, welche in bezug auf die IgG-Konzentration korrigiert worden sind [15, 16]. Für die zuverlässige Diagnose der akuten oder chronischen Neuroborreliose sollten *B.-burgdorferi*-spezifische oligoklonale IgG im Liquor als diagnostischer Beweis gefordert werden.

Therapie der Neuroborreliose

Für die Therapie der Borreliose gibt es heute anerkannte publizierte Richtlinien [17]. Die Hirnnervenparese wird 14–21 Tage oral mit Doxycyclin (2 × 100 mg/d) oder Amoxicillin (3 × 500 mg/d) behandelt. Eine Liquoruntersuchung muss beim Vorliegen einer Fazialisparese nicht gemacht werden, da es keine Daten zur unterschiedlichen Therapie bei Patienten mit oder ohne Pleozytose gibt. Gemäss verschiedenen Untersuchungen wird häufig auch bei isolierter Fazialisparese im Rahmen der Borreliose eine Pleozytose gefunden werden [5, 18]. In einer schwedischen Studie wurden Patienten mit Fazialisparese, die alle eine Liquorpleozytose hatten, erfolgreich während 10 Tagen mit Doxycyclin in einer hohen Dosis von 2 × 200 mg/d p.os behandelt [18]. Ob diese Patienten mit gleichem Langzeiterfolg auch mit einer Standarddosis von 2 × 100 mg/d hätten behandelt werden können, bleibt vorläufig noch unklar. Für die symptomatische Meningitis oder Radikulitis sollte eine parenterale Behandlung (z.B. mit Ceftriaxon 2 g/d i.v.) für 14–28 Tage gewählt werden. Dasselbe gilt für die Polyneuropathie im Rahmen der späten Infektion. Bei Patienten mit chronischer Meningoenzephalitis (Myalgien, neurokognitiven Störungen, Dysästhesien, Müdigkeit, Kopfschmerzen und Schlafstörungen) kann ein Therapieversuch mit Ceftriaxon gemacht werden. Wenn die Patienten allerdings anamnestisch bereits eine Antibiotikatherapie erhalten haben, ist es dokumentiert, dass die 90tägige z.T. intravenöse und z.T. perorale Therapie nutzlos ist und deshalb nicht gemacht werden sollte [19].

Literatur

- 1 Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:115–25.
- 2 Parola P, Raoult D. Ticks and tick-borne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. *Clin Infect Dis* 2001;32:897–928.
- 3 Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JL. Lyme disease – tick-borne spirochetosis? *Science* 1982;216:1317–9.
- 4 Garcia-Monco JC, Benach JL. Lyme neuroborreliosis. *Ann Neurol* 1995;37:691–702.
- 5 Luft BJ, Steinman CR, Neimark HC, Muralidhar B, Rush T, Finkel M, et al. Invasion of the central nervous system by *Borrelia burgdorferi* in acute disseminated infection. *JAMA* 1992;267:1364–7.
- 6 Puhakka HJ, Laurikainen E, Viljanene M, Meurman O, Valkama H. Peripheral facial palsy caused by *Borrelia burgdorferi* and viruses in South Western Finland. *Acta Otolaryngol (Suppl)* 1992;492:103–6.
- 7 Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirskanen R, Asbrink E. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans – a late *Borrelia* manifestation. *Acta Neurol Scand* 1997;95:338–45.
- 8 Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of lyme disease. *N Engl J Med* 1990;323:1438–44.
- 9 Centers for Disease Control. Case definitions for public health surveillance. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1990;39(RR-13):1–43.
- 10 Nocton JJ, Bloom BJ, Rutledge BJ, Persing DH, Logigian EL, Schmid CH, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid in lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis* 1996;174:623–7.
- 11 Dressler F, Whalen JA, Reinhardt BN, Steere AC. Western blotting in the serodiagnosis of lyme disease. *J Infect Dis* 1993;167:392–400.
- 12 Bundesamt für Gesundheitswesen. Zeckenzephalitis und Lyme-Borreliose in der Schweiz. *Bulletin* 1995;37:6–16.
- 13 American College of Physicians. Guidelines for laboratory evaluation in the diagnosis of lyme disease. *Ann Intern Med* 1997;127:1106–8.
- 14 Tugwell P, Dennis DT, Weinstein A, Wells G, Beverley S, Nichol G, et al. Laboratory evaluation in the diagnosis of lyme disease. *Ann Intern Med* 1997;127:1109–23.
- 15 Steere AC, Berardi VP, Weeks KE, Logigian EL, Ackermann R. Evaluation of the intrathecal antibody response to *Borrelia burgdorferi* as a diagnostic test for lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis* 1990;161:1203–9.
- 16 Hansen K, Cruz M, Link H. Oligoclonal *Borrelia burgdorferi*-specific IgG antibodies in cerebrospinal fluid in lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis* 1990;161:1194–202.
- 17 Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ, Dennis DT, Shapiro ED, Steere AC, et al. Practice guidelines for the treatment of lyme disease. *Clin Infect Dis* 2000;31(Suppl):1–14.
- 18 Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. *Clin Infect Dis* 1999;28:569–74.
- 19 Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:85–92.