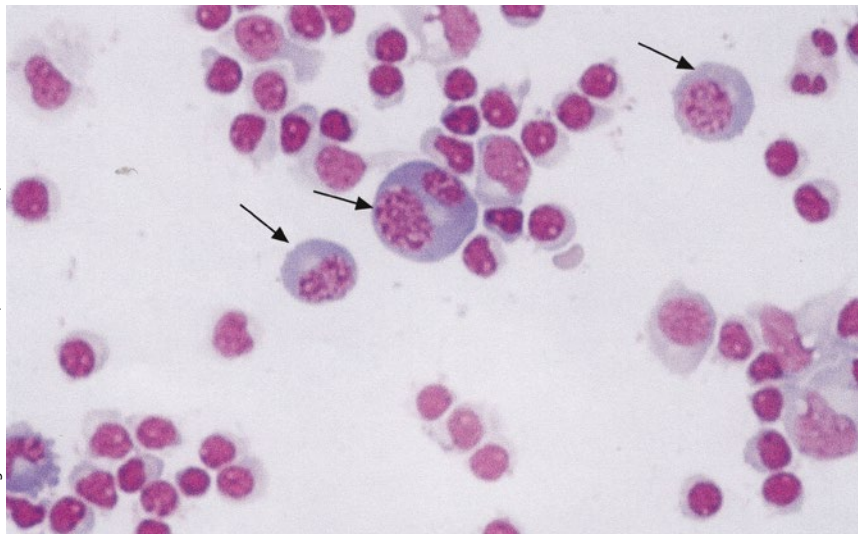


Neuroborreliose

Zerebrale Vaskulitis – ein Update

Steffi Grünig, Arnsdorf bei Dresden; Yaroslav Winter, Mainz; Tobias Back, Arnsdorf bei Dresden

Lyme-Borreliose-assoziierte Erkrankungen gehören zu den häufigsten durch Zecken (*Ixodes ricinus*) übertragenen Erkrankungen in Europa. Borrelieninfektionen können neben lokalen Entzündungsreaktionen auch das zentrale Nervensystem betreffen oder sogar zu Schlaganfällen und Hirninfarkten führen. Allerdings sind bei der Diagnose mehrere Faktoren zu berücksichtigen.



© Laborgemeinschaft Dr. Piontek, Dr. Zimmermann, Dresden

Abb. 1: Liquorzellausstrich bei LNB – lymphozytäre Pleozytose mit aktivierten Lymphozyten, vereinzelt Plasmazellen (Pfeile) und reaktiv veränderten Zellen mit Plasmaausstülpungen (mit freundlicher Genehmigung Laborgemeinschaftspraxis Dr. Piontek, Dr. Zimmermann und Kollegen, Dresden)

Das Risiko einer manifesten Borrelieninfektion nach einem Zeckenstich beträgt in Deutschland zirka 0,3 – 1,4 % (asymptomatische Serokonversion zirka 2,6 – 5,6 %) [1, 2]. Das klinische Erscheinungsbild dieser Multisystemerkrankung, verursacht durch die Spirochäte *Borrelia burgdorferi sensu lato* (Bb s.l.), ist vielfältig und hängt von der Latenzzeit nach dem Zeckenstich ab. Das Primärstadium entspricht gleichzeitig dem wichtigsten Leitsymptom einer Borrelieninfektion und findet

sich lokal am Zeckeneinstich in Form eines Erythema migrans (89 % aller Borrelieninfektionen) [3]. Als Ausdruck einer Spirochätämie können auch grippeähnliche Symptome auftreten. Eine Disseminierung (Stadium II und III) des gramnegativen Bakteriums kann über die Haut und Blutgefäße folgen [4]. Hier zeigt sich der Organotropismus von Bb s.l. für das Herz (typischerweise fluktuierende AV-Blockierungen wechselnden Grades), die Gelenke (Arthralgien oder Arthritis) und das Nervensystem. Etwa

bei 10 – 15 % aller infizierten Personen ist das zentrale oder periphere Nervensystem betroffen [5].

Akute Neuroborreliose

Das bei Weitem häufigste neurologische Krankheitsbild stellt die lymphozytäre Meningoradikuloneuritis Bannwarth (Garin-Bujadoux-Bannwarth-Syndrom) dar [6, 7]. Syndromal treten meist akut einsetzende und „wandernde“ segmentale Schmerzen mit pseudoradikulärer Ausstrahlung, gefolgt von Paresen, auf. Die neuropathischen Schmerzen zeigen typischerweise ein nächtliches Maximum und nur geringes Ansprechen auf übliche Analgetika. In mehr als der Hälfte dieser Fälle treten Hirnnervläsionen auf. Am häufigsten ist der Nervus facialis (N. facialis, oft beidseits) betroffen, gefolgt vom N. abducens. Prinzipiell können jedoch (abgesehen vom N. olfactorius) alle Hirnnerven beteiligt sein [9]. Eine weitere akute Manifestation – die isolierte lymphozytäre Meningitis (ohne radikuläre Symptomatik) – findet sich bei erwachsenen Europäern selten. Typischerweise kann sie bei Kindern beobachtet werden [10].

Chronische Neuroborreliose

Die Beteiligung des zentralen Nervensystems stellt eine seltene Komplikation der Lyme-Neuroborreliose (LNB) dar und verläuft meistens chronisch. Die häufigste Manifestation ist eine Myelitis mit spastisch-ataktischem Gang und Blasenstörung, zum Teil mit schweren Tetra- oder Paraparesen. Laut der aktuellen Leitlinie der DGN zur chronischen Neuroborreliose findet sich bei 60 % der Patienten mit Myelitis eine Assoziation mit einer Enzephalitis ohne spezielle borrelientypische Charakteristika und bei 40 % eine Hirnnervbeteiligung. Eine weitere seltene Manifestation stellt die borrelienassoziierte zerebrale Vaskulitis dar.

Diagnose der Lyme-Neuroborreliose

Die Sicherung der Diagnose ergibt sich entsprechend der europäischen Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der LNB bei Vorliegen folgender Trias [11]:

1. Typisches klinisches Erscheinungsbild (Radikuloneuritis, kraniale Neuritis, lymphozytische Meningitis)
2. Liquorpleozytose (**Abb. 1**)
3. Bb-spezifische intrathekale Antikörper

Die Diagnosestellung der LNB erfolgt neben dem typischen Symptomkomplex auch auf Basis des Liquorbefundes [12] (**Tab. 1**).

Eine normale Zellzahl und eine regelrechte Schrankenfunktion sprechen gegen eine akute Infektion des Nervensystems mit Bb s.l.. Die Detektion intrathekal produzierter, erregerspezifischer Antikörper ist kennzeichnend für eine Infektion des ZNS. Die intrathekale borrelienspezifische Antikörperproduktion wird mittels Liquor-Serum-Antikörper-Index (AI) bestimmt. Bei einem AI > 1,5 liegt eine Infektion vor [13]. Die spezifische Antikörpersynthese beginnt etwa zwei Wochen nach Erregerkontakt. Bei etwa 80 % der Patienten ist der Borrelien-AI nach zwei Wochen Krankheitsdauer positiv, bei nahezu allen Patienten ist spätestens nach sechs Wochen eine Infektion nachweisbar. Bei akuter LNB dominiert die Produktion von IgM-Subklassen, die zugleich einen äußerst sensitiven Marker darstellen. Auch IgG und IgA treten in sinkender Häufigkeit auf [14]. Weiteres Augenmerk sollte auf die Parameter Schrankenfunktion, Liquorlaktat und oligoklonale Banden gerichtet werden, da diese die diagnostische Sicherheit erhöhen können [12]. Eine intrathekale Bb-spezifische Antikörper-

produktion kann für Jahrzehnte persistieren [15] und stellt ohne gleichzeitigen Nachweis entzündlicher Liquorveränderungen (Pleozytose, gestörte Schrankenfunktion, **Abb. 1**) kein Zeichen einer aktiven LNB dar. Wiederholte Antikörperbestimmungen eignen sich deshalb weder zur Therapie- noch zur Verlaufskontrolle. Ein Erregernachweis mittels PCR zeigte in Studien bisher keine ausreichende Sensitivität [16, 17]. Bei atypischer Liquorbefundkonstellation kann der neue Diagnosemarker CXCL13 mit hoher Sensitivität und Spezifität für die aktive Neuroborreliose hilfreich sein [18].

Borrelienspezifische Vaskulitis

Erregerbedingte Meningoenzephalitiden können zu zerebrovaskulären Komplikationen führen [19, 20]. Auch eine unentdeckte LNB kann rezidivierende Ischämien und multiple Infarkte bedingen [21]. Die borrelienspezifische Vaskulitis mit ischämischen Infarkten stellt eine seltene Komplikation dar und tritt in Abhängigkeit der endemischen Region für LNB bei 0,3 % bis 1 % der Patienten auf [22]. Pathogenetisch zeigen sich Parallelen zur meningovaskulären Genese bei Neurosyphilis mit chronischer lymphozytärer Meningitis. Die Ausbreitung erfolgt per continuitatem mit Invasion in leptomenigeale Blutgefäße [23]. Histologisch handelt es sich um eine obliterative Vaskulitis, die durch Intimschwellung und Adventitiaverdickung mit Lymphozyteninfiltration charakterisiert ist. Immunologische Mechanismen durch direkte Erregerinfiltration der Gefäßwand sowie Ablagerung von Immunglobulinen mit sekundärer Kryoglobulinämie spielen dabei eine entscheidende Rolle [24, 25].

Neben ischämischen und hämorrhagischen Manifestationen existieren in der Literatur einzelne Berichte zu Hirnvenen- und Sinusthrombosen als Komplikationen einer LNB-induzierten Meningitis [26, 27].

Eine Beteiligung aller Gefäßterritorien erscheint nach aktueller Datenlage möglich [28, 29, 30, 31], betrifft jedoch überwiegend mittlere und große zerebrale Gefäße [8, 28, 29, 30, 32, 33]. In früheren Einzelfallberichten wurde eine Prädisposition des vertebrobasiliären Kreislaufes beobachtet [8, 34], die auch

in unserem Patientenregister bisher vorherrschend ist. Die borrelienspezifische zerebrale Vaskulitis zeigt ein breites Spektrum an zentralen neurologischen Symptomen in Form von akuten Schlaganfallereignissen, aber auch langsam beginnenden neuropsychologischen Auffälligkeiten [21].

Die zerebrale Magnetresonanztomografie (MRT) stellt das bildgebende Instrument der ersten Wahl mit hoher Sensitivität dar [35, 36]. Die Magnetresonanztomografie (MRA) in Form der Time-of-Flight-MRA (TOF-MRA) und der kontrastmittelverstärkten MRA (KM-MRA) ist gut geeignet für die Detektion von Vaskulopathien basaler Hirnarterien [37]. Eine hohe diagnostische Treffsicherheit mit einem üblichen 1.5-Tesla-MRT besteht jedoch nur bei größeren Hirngefäßen [38]. Typische kernspintomografische Veränderungen bei zerebraler Vaskulitis sind multilokuläre Infarktmuster mit Ischämien in mehreren Gefäßversorgungsgebieten, mehrzeitige Infarkte sowie eine vermehrte KM-Anreicherung in der Gefäßwand größerer Arterien [39, 40]. Verdickungen der Gefäßwand, Gefäßverschluss, Gefäßeinengung, asymmetrischer Gefäßdurchmesser und exzentrisches Lumen können weitere Hinweise für eine entzündliche Vaskulopathie sein [20]. In einer kleinen retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass die digitale Subtraktionsangiografie (DSA) keinen zusätzlichen diagnostischen Hinweis brachte, wenn in der MRA mehr als zwei Stenosen in verschiedenen Gefäßterritorien nachweisbar waren [41]. Möglicherweise ist eine DSA mit einem erhöhten Eingriffsrisiko verbunden und sollte nur bei der Option zur Katheterintervention (wie lokale Lyse) in Erwägung gezogen werden.

Neben einer pathologischen KM-Anreicherung der Gefäße kann ein leptomenigeales KM-Enhancement in Verbindung mit ischämischen oder hämorrhagischen Komplikationen [42] die Diagnose einer sekundären Vaskulitis untermauern [43]. Obwohl keine spezifischen MR-Veränderungen für LNB existieren, sollte bei KM-Enhancement der Meningen und Hirnnerven, vor allem N. VII (N. III, N. V) an die Differenzialdiagnose LNB gedacht werden [44].

Tab. 1: Typische Liquorbefunde bei LNB

- Lymphozytäre (selten granulozytäre) Pleozytose
- Mittelgradige Schrankenfunktionsstörung
- Intrathekale humorale Immunreaktion mit IgM-Prädominanz (IgM > IgG > IgA) und oligoklonale Banden
- Borrelienspezifische IgG- und IgM-Antikörper mit intrathekalen Synthesen

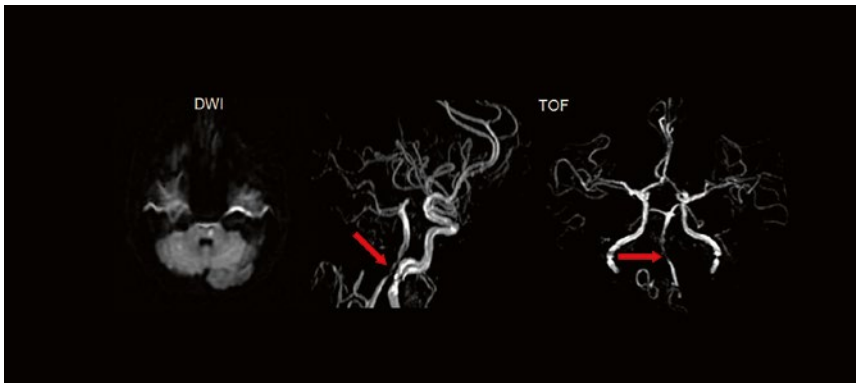


Abb. 2: Kraniale MRT mit Nachweis eines paramedianen Ponsinfarktes links in DWI-Sequenz sowie TOF-MRA mit Darstellung der Stenose der A. basilaris (Pfeile).

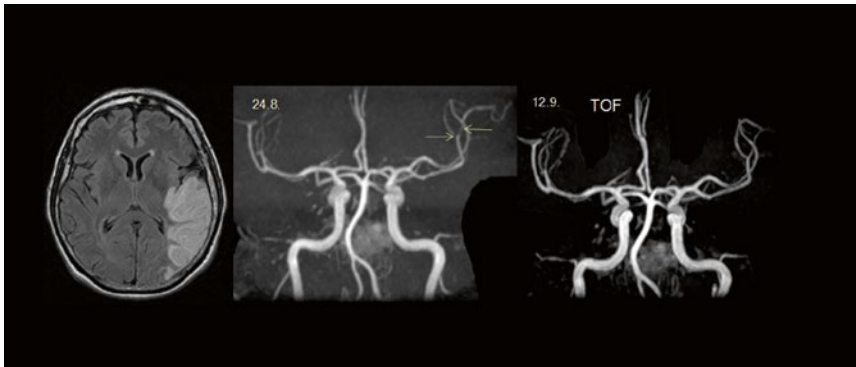


Abb. 3: Kraniale MRT mit Infarktnachweis hinteres MCA-Stromgebiet links in DWI-Sequenz sowie TOF-MRA mit Darstellung der Stenose der A. cerebri media links vor und nach Ceftriaxon-Therapie.

Klinische Beispiele

Im Gegensatz zu den wenigen Fallberichten in der Literatur sahen wir in den neurologischen Kliniken in der Region Ostsachsen innerhalb der letzten 18 Jahre (1997 bis 2015) 13 Schlaganfälle, die durch eine akute oder chronische Lyme-Borreliose mit Vaskulitis induziert wurden. In unsere retrospektive, anonymi-

sierte Datenerhebung schlossen wir Patienten ein, die eine liquoranalytisch gesicherte Neuroborreliose entsprechend EFNS-Kriterien (mit Liquorpleozytose und positivem AI für IgM- und/oder IgG-Antikörper gegen Bb s.l.) und in zeitnaher Relation schlaganfallassozierte Symptome mit Nachweis einer ischämischen diffusionsgewichteten Hirnläsion im MRT aufwiesen. Wir erfassten in unserer Datenerhebung krankhafte, vaskuläre Veränderungen mittels MRA oder konventioneller digitaler Substraktionsangiografie sowie mittels Gefäßultraschall/transkranieller Dopplersonografie [22]. Dabei war die Abgrenzung gegen arteriosklerotische Veränderungen nicht immer einfach.

Fall 1

Eine 49-jährige Patientin ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen wurde wegen plötzlichem Erbrechen, Kribbelparästhesien der Arme, transientser Dysar-

thrie sowie Extremitäten- und Gangataxie notfallmässig eingewiesen. Seit sechs Monaten bestand zudem ein okzipital betonter Kopfschmerz. Eine kraniale Magnetresonanztomografie (cMRT) zeigte eine vermehrte KM-Anreicherung der Meningen ohne Nachweis vaskulärer Läsionen. Die transkranielle Dopplersonografie war initial regelrecht. EKG und Echokardiografie waren normal. Das Routinelabor zeigte keine relevanten Auffälligkeiten. Aufgrund des meningealen KM-Enhancement erfolgte eine Lumbalpunktion. Liquoranalytisch waren ein entzündliches Liquorsyndrom mit einer Leukozytose (76 Mpt/l), einem Schrankenzusammenbruch mit massiver Eiweißelevation (4.440 mg/l) und deutlich erhöhter Laktatkonzentration (6,18 mmol/l) bei regelrechter Glukosekonzentration sowie oligoklonale Banden und Bb-spezifische Antikörper nachweisbar. Der Liquor/Serum-Bb-spezifische IgG-Index war deutlich positiv. Auffällig zeigte sich ein granulozytär geprägtes Zellbild. Trotz sofort begonnener parenteraler Ceftriaxon-Therapie entwickelte die Patientin nach wenigen Tagen eine Hemiparese rechts mit Nachweis eines paramedianen Ponsinfarktes links und Kleinhirnininfarkten rechts aufgrund einer Basilarisstenose, die in der TOF-MRA und transkranieller Dopplersonografie (Strömungsbeschleunigung der A. basilaris > 100 cm/sec) bestätigt werden konnte (Abb. 2). Aufgrund der Symptomprogredienz unter parenteraler Ceftriaxon-Therapie und bestehendem Verdacht auf eine progrediente borrelieninduzierte Vaskulitis wurde neben einem Thrombozytenaggregationshemmer eine Behandlung mit Prednisolon begonnen. Dennoch verschlechterte sich der Zustand der Patientin weiter und sie wurde aufgrund des Nachweises einer Basilaristhrombose in ein Zentrum der Maximalversorgung zur lokalen Lysetherapie verlegt. Trotz erfolgreicher Rekanalisation der BA war das klinische Outcome der Patientin nach sechs Monaten Rehabilitation schlecht (hochgradige Tetraparese mit Anarthrie und Dysphagie, mRS 5).

Fall 2

Ein 50-jähriger Polizist wurde wegen Wortfindungsstörungen und eines flüchtigen Gesichtsfeldausfalls vorstel-

Tab. 2: Diagnostische Kriterien für borrelioseassoziierte Vaskulitis mit Schlaganfall
— Schlaganfallsymptome mit akutem/mehrzeitigen, oft multilokulärem MR-Infarktmuster
— Erworbene Wandveränderungen der hirnvorsorgenden Gefäße
— Entzündliches Liquorsyndrom mit Pleozytose, positiver borrelienspezifischer Liquor-Serum-Antikörper-Index

Tab. 3: „Red Flags“ für borrelien-assoziierte Vaskulitis

- Patienten mit Hirninfarkt(en), vor allem rezidivierende Schlaganfallerepisoden
- Unspezifisches Prodromalstadium mit Kopfschmerzen, Fatigue, kognitiven Störungen, Gewichtsverlust, Schwindel, Erbrechen und
- Alter < 65 Jahre

lig. Seine Ehefrau berichtete zudem über eine Wesensänderung. Bis auf einen Nikotinabusus bestanden keine kardiovaskulären Risikofaktoren. In der cMRT war ein subakuter Infarkt im hinteren Mediastromgebiet rechts sowie eine höhergradige Stenose der A. cerebri media (MCA) links im M2-Segment nachweisbar (**Abb. 3**). In den KM-gestützten MR-Sequenzen fiel ein vermehrtes Enhancement leptomeningealer Gefäße auf. Die transkraniale Dopplersonografie zeigte lediglich einen beginnenden atherosklerotischen Gefäßprozess. EKG und Echokardiografie waren normal. Im Liquor fielen eine Liquorpleozytose (26 Mpt/l) sowie eine Schrankenstörung (Gesamteiweiß 925 mg/l) auf. Der AI für IgG-Antikörper gegen Bb s.l. war positiv. Unter umgehend begonnener parenteraler Ceftriaxon-Therapie entwickelte sich die MCA-Stenose vollständig zurück. Der Patient wurde mit einer geringen Aphasie und Konzentrationsstörungen in die Rehabilitationseinrichtung entlassen.

Fazit für die Praxis

Borrelienspezifische Antikörper können Jahrzehnte im Liquor persistieren und stellen ohne gleichzeitigen Nachweis entzündlicher Liquorveränderungen (Pleozytose, gestörte Schrankenfunktion) kein Zeichen einer aktiven Neuroborreliose dar.

Eine regelmäßige Antikörpertestung bei ischämischen Infarkten wird als nicht erforderlich eingestuft [45]. Doch bei entsprechenden Warnzeichen (**Tab. 3**) sollte die seltene borrelienassoziierte Vaskulitis differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Eine Liquoranalyse ist dafür unerlässlich und zeigt eine entzündliche Konstellation mit po-

sitivem Nachweis von IgG-Antikörpern (obligat) und meist auch IgM-Antikörpern gegen Borrelien.

Die KM-MRT erfasst das Vorliegen von (häufig wiederholten) ischämischen Läsionen und (falls hochaufgelöst) manchmal den Nachweis verdickter zerebraler Arterien mit KM-Aufnahme der Gefäßwand.

Die MRA hat eine hohe diagnostische Treffsicherheit bei vaskulitischen Veränderungen großer und mittelgroßer intrakranieller Hirngefäße.

Eine frühzeitige Diagnose und Therapie sind für den Verlauf und das Outcome entscheidend. Früh behandelt ist die Prognose gut, bei Befall der Arteria basilaris eher ungünstig. Die Therapie erfolgt mit intravenös Ceftriaxon, Cefotaxim oder Penicillin G. Auch Doxycyclin peroral ist wirksam. Der Wert einer flankierenden Prednisolonbehandlung ist nicht gesichert.

Literatur

www.springermedizin.de/dnp


Steffi Grünig

Fachärztin für Neurologie,
Sächsisches Krankenhaus
Arnsdorf, Hufelandstr. 15,
01477 Arnsdorf b.
Dresden
E-Mail: Steffi.Gruenig@skhar.sms.sachsen.de


**PD Dr. med.
Yaroslav Winter**

Oberarzt Schlaganfallambulanz, Intensivmedizin
Klinik und Poliklinik für
Neurologie, Universitäts-
klinikum Mainz,
Geb. 503, Langenbeckstr. 1,
55131 Mainz
E-Mail: yaroslav.winter@unimedizin-mainz.de


**Prof. Dr. med.
Tobias Back**

Chefarzt der Klinik
für Neurologie und
Neurologische Intensiv-
medizin, Sächsisches
Krankenhaus Arnsdorf,
Hufelandstr. 15, 01477
Arnsdorf b. Dresden
E-Mail: Tobias.Back@skhar.sms.sachsen.de

Literatur

1. Maiwald M, Oehme R, March O, Petney TN, Kimmig P, Naser K, et al. Transmission risk of *Borrelia burgdorferi* sensu lato from Ixodes ricinus ticks to humans in southwest Germany. *Epidemiology and Infection*. 1998 Aug;121(1):103-8. PubMed PMID: 9747761. Pubmed Central PMCID: PMC2809480. Epub 1998/09/25. eng.
2. Heininger U, Zimmermann T, Schoerner C, Brade V, Stehr K. [Tick bite and Lyme borreliosis. An epidemiologic study in the Erlangen area]. *Monatsschrift Kinderheilkunde : Organ der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde*. 1993 Nov;141(11):874-7. PubMed PMID: 8283994. Epub 1993/11/01. Zeckenstich und Lyme-Borreliose. Eine epidemiologische Untersuchung im Raum Erlangen. ger.
3. Huppertz HI, Bohme M, Standaert SM, Karch H, Plotkin SA. Incidence of Lyme borreliosis in the Wurzburg region of Germany. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 1999 Oct;18(10):697-703. PubMed PMID: 10584895. Epub 1999/12/10. eng.
4. Wormser GP, Liveris D, Nowakowski J, Nadelman RB, Cavaliere LF, McKenna D, et al. Association of specific subtypes of *Borrelia burgdorferi* with hematogenous dissemination in early Lyme disease. *The Journal of infectious diseases*. 1999 Sep;180(3):720-5. PubMed PMID: 10438360. Epub 1999/08/07. eng.
5. Koedel U, Fingerle V, Pfister HW. Lyme neuroborreliosis-epidemiology, diagnosis and management. *Nature reviews Neurology*. 2015 Aug;11(8):446-56. PubMed PMID: 26215621. Epub 2015/07/29. eng.
6. Pfister HW, Rupprecht TA. Clinical aspects of neuroborreliosis and post-Lyme disease syndrome in adult patients. *International journal of medical microbiology : IJMM*. 2006 May;296 Suppl 40:11-6. PubMed PMID: 16524775. Epub 2006/03/10. eng.
7. Hansen K, Crone C, Kristoferitsch W. Lyme neuroborreliosis. *Handbook of clinical neurology*. 2013;115:559-75. PubMed PMID: 23931802. Epub 2013/08/13. eng.
8. Veenendaal-Hilbers JA, Perquin WV, Hoogland PH, Doornbos L. Basal meningovascularitis and occlusion of the basilar artery in two cases of *Borrelia burgdorferi* infection. *Neurology*. 1988 Aug;38(8):1317-9. PubMed PMID: 3399082. Epub 1988/08/01. eng.
9. Brandt T, Diener HC, Gerloff C. *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*. Stuttgart: W. Kohlhammer GmbH. 2012; S. 545-555.
10. Christen HJ, Hanefeld F, Eiffert H, Thomssen R. Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. A prospective multicentre study with special regard to neuroborreliosis. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992) Supplement*. 1993 Feb;386:1-75. PubMed PMID: 8443440. Epub 1993/02/01. eng.
11. Mygland A, Ljostad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2010 Jan;17(1):8-16. e1-4. PubMed PMID: 19930447. Epub 2009/11/26. eng.
12. Djukic M, Schmidt-Samoa C, Lange P, Spreer A, Neubieser K, Eiffert H, et al. Cerebrospinal fluid findings in adults with acute Lyme neuroborreliosis. *Journal of neurology*. 2012 Apr;259(4):630-6. PubMed PMID: 21898139. Pubmed Central PMCID: PMC3319903. Epub 2011/09/08. eng.
13. Peterleit HF, Seifert H, Geiss HK, Wildemann B. [Detecting infectious agents in central nervous system inflammation by cerebrospinal fluid analysis]. *Der Nervenarzt*. 2006 Apr;77(4):481-92; quiz 93-4. PubMed PMID: 16496104. Epub 2006/02/24. Liquoranalytik in der Diagnostik erregurbedingter Erkrankungen des Zentralnervensystems. ger.
14. Reiber H, Ressel CB, Spreer A. Diagnosis of neuroborreliosis – Improved knowledge base for qualified antibody analysis and cerebrospinal fluid data pattern related interpretations. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*. 2013 12/;/19(4):159-69.
15. Kalish RA, McHugh G, Granquist J, Shea B, Ruthazer R, Steere AC. Persistence of immunoglobulin M or immunoglobulin G antibody responses to *Borrelia burgdorferi* 10-20 years after active Lyme disease. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2001 Sep 15;33(6):780-5. PubMed PMID: 11512082. Epub 2001/08/21. eng.
16. Gooskens J, Templeton KE, Claas EC, van Dam AP. Evaluation of an internally controlled real-time PCR targeting the ospA gene for detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato DNA in cerebrospinal fluid. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2006 Sep;12(9):894-900. PubMed PMID: 16882295. Epub 2006/08/03. eng.
17. Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of Lyme borreliosis. *Clinical microbiology reviews*. 2005 Jul;18(3):484-509. PubMed PMID: 16020686. Pubmed Central PMCID: PMC1195970. Epub 2005/07/16. eng.
18. Rupprecht TA, Lechner C, Tumani H, Fingerle V. [CXCL13: a biomarker for acute Lyme neuroborreliosis: investigation of the predictive value in the clinical routine]. *Der Nervenarzt*. 2014 Apr;85(4):459-64. PubMed PMID: 24682168. Epub 2014/04/01. CXCL13 als Biomarker der akuten Neuroborreliose : Überprüfung des prädiktiven Wertes in der klinischen Routine. ger.
19. Klein M, Koedel U, Pfeifferkorn T, Zeller G, Woehrl B, Pfister HW. Arterial cerebrovascular complications in 94 adults with acute bacterial meningitis. *Critical care (London, England)*. 2011;15(6):R281. PubMed PMID: 22112693. Pubmed Central PMCID: PMC3388646. Epub 2011/11/25. eng.
20. Pfister HW, Borasio GD, Dirnagl U, Bauer M, Einhaupl KM. Cerebrovascular complications of bacterial meningitis in adults. *Neurology*. 1992 Aug;42(8):1497-504. PubMed PMID: 1641143. Epub 1992/08/01. eng.
21. Topkian R, Stieglbauer K, Nussbaumer K, Aichner FT. Cerebral vasculitis and stroke in Lyme neuroborreliosis. Two case reports and review of current knowledge. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2008;26(5):455-61. PubMed PMID: 18810231. Epub 2008/09/24. eng.
22. Back T, Grunig S, Winter Y, Bodechtel U, Guthke K, Khati D, et al. Neuroborreliosis-associated cerebral vasculitis: long-term outcome and health-related quality of life. *Journal of neurology*. 2013 Jun;260(6):1569-75. PubMed PMID: 23329377. Epub 2013/01/19. eng.
23. Miklossy J. Chronic or late Lyme neuroborreliosis: analysis of evidence compared to chronic or late neurosyphilis. *The open neurology journal*. 2012;6:146-57. PubMed PMID: 23346260. Pubmed Central PMCID: PMC3551238. Epub 2013/01/25. eng.
24. Jacobi C, Lenhard T, Meyding-Lamadé U. [Vasculitis of the nervous system in infectious diseases]. *Der Nervenarzt*. 2010 Feb;81(2):172-80. PubMed PMID: 20101491. Epub 2010/01/27. Vasculitis des Nervensystems bei Infektionserkrankungen. ger.
25. Scolding NJ. Central nervous system vasculitis. *Seminars in immunopathology*. 2009 Nov;31(4):527-36. PubMed PMID: 19908043. Epub 2009/11/13. eng.
26. Adamaszek M, Heinrich A, Rang A, Langner S, Khaw AV. Cerebral sinuvenous thrombosis associated with Lyme neuroborreliosis. *Journal of neurology*. 2010 Mar;257(3):481-3. PubMed PMID: 19941147. Epub 2009/11/27. eng.
27. Blazina K, Miletic V, Relja M, Bazadona D. Cerebral sinuvenous thrombosis: a rare complication of Lyme neuroborreliosis. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2015 Jan;127(1-2):65-7. PubMed PMID: 25341456. Epub 2014/10/25. eng.
28. Klingebiel R, Benndorf G, Schmitt M, von Moers A, Lehmann R. Large cerebral vessel occlusive disease in Lyme neuroborreliosis. *Neuropediatrics*. 2002 Feb;33(1):37-40. PubMed PMID: 11930275. Epub 2002/04/04. eng.
29. Heinrich A, Khaw AV, Ahrens N, Kirsch M, Dressel A. Cerebral vasculitis as the only manifestation of *Borrelia burgdorferi* infection in a 17-year-old patient with basal ganglia infarction. *European neurology*. 2003;50(2):109-12. PubMed PMID: 12944718. Epub 2003/08/29. eng.
30. Schmiedel J, Gahn G, von Kummer R, Reichmann H. Cerebral vasculitis with multiple infarcts caused by Lyme disease. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2004;17(1):79-81. PubMed PMID: 14534380. Epub 2003/10/10. eng.
31. Wittwer B, Pelletier S, Ducrocq X, Maillard L, Mione G, Richard S. Cerebrovascular Events in Lyme Neuroborreliosis. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2015 Jul;24(7):1671-8. PubMed PMID: 26002071. Epub 2015/05/24. eng.
32. Kurian M, Pereira VM, Vargas MI, Fluss J. Stroke-like Phenomena Revealing Multifocal Cerebral Vasculitis in Pediatric Lyme Neuroborreliosis. *Journal of child neurology*.

- gy. 2015 Aug;30(9):1226-9. PubMed PMID: 25316727. Epub 2014/10/16. eng.
33. Schmitt AB, Kuker W, Nacimiento W. [Neuroborreliosis with extensive cerebral vasculitis and multiple cerebral infarcts]. *Der Nervenarzt*. 1999 Feb;70(2):167-71. PubMed PMID: 10098153. Epub 1999/03/31. Neuroborreliose mit ausgeprägter zerebraler Vasculitis und multiplen Hirninfarkten. ger.
 34. May EF, Jabbari B. Stroke in neuroborreliosis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1990 Aug;21(8):1232-5. PubMed PMID: 2202096. Epub 1990/08/01. eng.
 35. Stone JH, Pomper MG, Roubenoff R, Miller TJ, Hellmann DB. Sensitivities of noninvasive tests for central nervous system vasculitis: a comparison of lumbar puncture, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *The Journal of rheumatology*. 1994 Jul;21(7):1277-82. PubMed PMID: 7966069. Epub 1994/07/01. eng.
 36. Calabrese LH, Duna GF, Lie JT. Vasculitis in the central nervous system. *Arthritis and rheumatism*. 1997 Jul;40(7):1189-201. PubMed PMID: 9214418. Epub 1997/07/01. eng.
 37. Felber S, Auer A, Schmutzhard E. [Magnetic resonance angiography in inflammatory brain diseases]. *Der Radiologe*. 2000 Nov;40(11):1077-89. PubMed PMID: 11147323. Epub 2001/01/09. Magnetresonanz-Angiographie bei entzündlichen Hirnerkrankungen. ger.
 38. Kuker W. Cerebral vasculitis: imaging signs revisited. *Neuroradiology*. 2007 Jun;49(6):471-9. PubMed PMID: 17345075. Epub 2007/03/09. eng.
 39. Kuker W, Gaertner S, Nagele T, Dopfer C, Schoning M, Fiehler J, et al. Vessel wall contrast enhancement: a diagnostic sign of cerebral vasculitis. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2008;26(1):23-9. PubMed PMID: 18511868. Pubmed Central PMCID: PMC2813800. Epub 2008/05/31. eng.
 40. Lebas A, Toulgoat F, Saliou G, Husson B, Tardieu M. Stroke due to lyme neuroborreliosis: changes in vessel wall contrast enhancement. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*. 2012 Apr;22(2):210-2. PubMed PMID: 21122000. Epub 2010/12/03. eng.
 41. Demaerel P, De Ruyter N, Maes F, Velghe B, Wilms G. Magnetic resonance angiography in suspected cerebral vasculitis. *European radiology*. 2004 Jun;14(6):1005-12. PubMed PMID: 14872278. Epub 2004/02/12. eng.
 42. Scheid R, Hund-Georgiadis M, von Cramon DY. Intracerebral haemorrhage as a manifestation of Lyme neuroborreliosis? *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2003 Jan;10(1):99-101. PubMed PMID: 12535004. Epub 2003/01/22. eng.
 43. Raibagkar P, Neagu MR, Lyons JL, Klein JP. Imaging in neurologic infections I: bacterial and parasitic diseases. *Current infectious disease reports*. 2014 Dec;16(12):443. PubMed PMID: 25348741. Epub 2014/10/29. eng.
 44. Agarwal R, Sze G. Neuro-lyme disease: MR imaging findings. *Radiology*. 2009 Oct;253(1):167-73. PubMed PMID: 19587309. Epub 2009/07/10. eng.
 45. Hammers-Berggren S, Grondahl A, Karlsson M, von Arbin M, Carlsson A, Stiernstedt G. Screening for neuroborreliosis in patients with stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1993 Sep;24(9):1393-6. PubMed PMID: 8362437. Epub 1993/09/01. eng.