

26 Spirochäten

26.1 Grundlagen

Andreas Plettenberg

Unter der Bezeichnung Spirochäten wird eine Gruppe schraubenförmiger Bakterien zusammengefasst, die sich durch einen sehr charakteristischen Bewegungsapparat auszeichnen. Im Unterschied zu Spirillen, die ebenfalls schraubenförmig sind, ist die Körperform der Spirochäten flexibel. Mit ihren Geißeln, auch Endoflagellen genannt, können sie Knickbewegungen durchführen und sich kornzieherartig durch das umgebende Medium schrauben.

Spirochäten haben eine sehr lange Generationszeit von etwa 30 Stunden. Dies ist der Grund dafür, dass für eine erfolgreiche antibiotische Therapie vergleichsweise lange Behandlungszeiträume erforderlich sind. Neben den humanpathogenen (Tab. 26.1) gibt es viele für den Menschen nicht pathogene Spirochätenarten.

Tabelle 26.1 Humanpathogene Spirochäten und Krankheitsbilder.

Gattung	Erreger	Krankheit
<i>Treponema</i>	<i>T. pallidum</i> ssp. <i>pallidum</i>	venerische Syphilis
	<i>T. pallidum</i> ssp. <i>endemicum</i>	endemische Syphilis (Synonym: Bejel)
	<i>T. pallidum</i> ssp. <i>pertenue</i>	Frambösie (Synonym: Yaws)
	<i>T. carateum</i>	Pinta
<i>Borrelia</i>	<i>B. burgdorferi</i>	Lyme-Borreliose
	<i>B. recurrentis</i>	Läuserückfallfieber
	<i>B. duttoni</i>	Zeckenrückfallfieber
<i>Leptospira</i>	<i>L. interrogans</i>	Leptospirose

26.2 Lyme-Borreliose

Andreas Plettenberg

Definition

Die Lyme-Borreliose ist eine durch Bakterien verursachte Multiorganerkrankung. Betroffen sind vor allem Haut, Nervensystem und Gelenke. Die zur Gruppe der Spirochäten gehörenden Erreger des *Borrelia-burgdorferi*-sensu lato-Komplexes werden durch Zecken übertragen.

Synonyme

Borreliose, *Borrelia-burgdorferi*-Infektion, Lyme-Disease.

26.2.1 Zecken

■ Einleitung

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen Lederzecken (*Argasidae*) und Schildzecken (*Ixodidae*). Schildzecken, die durch ein hartes Schild auf dem Rücken (Scutum) gekennzeichnet sind, werden in 19 Gattungen mit etwa 650 Arten unterteilt.

Es gibt erhebliche regionale Unterschiede hinsichtlich des Vorkommens der verschiedenen Gattungen, die für ihre Blutmahlzeiten unterschiedliche Wirte bevorzugen und dadurch auch unterschiedliche Erreger übertragen können. Die für die Übertragung von Borrelien in Deutschland vorkommende Zecke ist *Ixodes ricinus*, auch Holzbock genannt.

■ Reservoir

Der Holzbock ist überall dort zu finden, wo sich die natürlichen Wirte aufhalten. Als Wirte kommen über 100 Säugetierspezies in Betracht. Die häufigsten sind kleine Nagetiere wie Mäuse oder Igel, Vögel oder aber Rotwild. Typische Aufenthaltsorte der Zecken sind unter anderem Wälder, Bachränder und Wiesen.

Für ihre Aktivitäten benötigen die Zecken Wärme und hohe Luftfeuchtigkeit. Sie klettern an Gräsern, Kräutern oder Sträuchern bis zu deren Spitzen empor und warten dort auf einen möglichen Kontakt mit einem Wirt. Oft haben diese Gräser eine Höhe von 20–80 cm, selten auch mehr. Höher als 1,50 m klettern Zecken nicht an Pflanzen hinauf. Dementsprechend falsch ist die Vorstellung, dass Zecken in hohen Bäumen lauern und sich auf vorbeikommende Wirte fallen lassen.

■ Entwicklungsstadien

Die Schildzecken durchlaufen drei Entwicklungsstadien. Dies ist zunächst das Stadium der Larve mit nur sechs Beinen und einer Länge von etwa 0,5 mm. Die Larve, die zudem meist weitgehend transparent ist, ist mit bloßem Auge kaum zu erkennen. Es folgt das Stadium der Nymphe, die acht Beine hat, ungeschlechtlich ist und eine Länge von etwa 1,5 – 2 mm aufweist. Das dritte Stadium entspricht der adulten Zecke mit ebenfalls acht Beinen. Die männliche adulte Zecke hat eine Länge von etwa 4 mm, das weibliche Tier von 5–6 mm (Abb. 26.1). Beim männlichen Tier ist der Rücken weitgehend durch das Scutum verdeckt, beim Weibchen nur partiell.

Das Durchlaufen der drei Stadien dauert meist 2–3 Jahre. Die weibliche Zecke legt einmalig bis zu 3000 Eier und verendet danach. Die männliche Zecke stirbt bereits nach erfolgter Begattung.



Abb. 26.1 *Ixodes ricinus*; adultes Weibchen (Foto: PD Dr. T. Meyer, Hamburg).

■ Wirtssuche

Für das Durchlaufen eines jeden der drei Stadien benötigt der Holzbock eine Blutmahlzeit. Hierfür klettert er an Pflanzen hoch und wartet auf einen Wirt. Diese Wartephasen können mehrere Monate dauern.

Die Zecken nehmen ihre Umwelt mit ihren Sinneshärrchen wahr, die Thermo-, Chemo- und Mechanorezeptoren enthalten. Anstatt Augen haben sie zwei Paare Ocelli, mit denen sie Hell-dunkel-Veränderungen wahrnehmen können. Sowie sie die Annäherung eines Wirtes registrieren, wechseln sie von einer Ruhe- in eine Lauerstellung und richten das Haller'sche Organ, das sich an den beiden vorderen Beinen befindet, in Richtung des nahenden Wirtes aus. Mit diesem Organ kann unter anderem Milchsäure im menschlichen Schweiß registriert werden. Sobald es zu einem Kontakt zwischen Zecke und Wirt kommt, krallt sich die Zecke mit ihren Beinen am Wirt fest.

■ Saugakt

Zunächst sucht die Zecke auf dem Wirt einen geeigneten Ort für die Blutmahlzeit. Sowie sie diesen gefunden hat, schlitzt sie die Haut des Wirtes mit ihren paarig angelegten Cheliceren auf und schiebt den Stechapparat (Hypostom) in die Wunde (Abb. 26.2). Danach sondert die Zecke ein gerinnungshemmendes und anästhesierendes Sekret ab. Dies hat zur Folge, dass der Stech- und Saugvorgang kaum blutet und vom Wirt oft nicht wahrgenommen wird. Weiterhin wird eine Art biologischer Zement abgesondert, der langsam aushärtet und das Hypostom in der

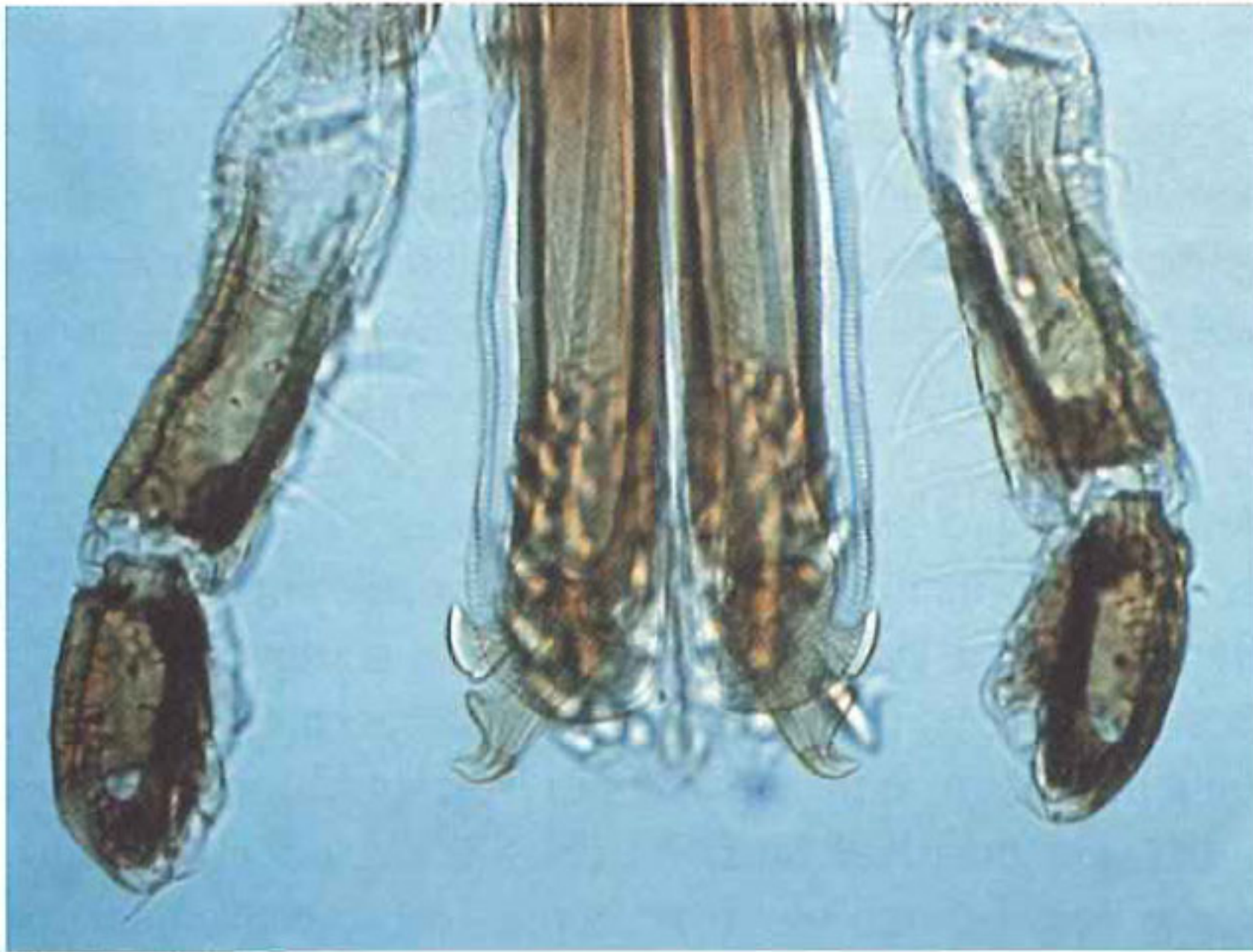


Abb. 26.2 Stechapparat der Zecke (Foto: PD Dr. T. Meyer, Hamburg).

Wunde verankert. Je länger die Zecke saugt, desto fester sitzt das Hypostom.

Während des Saugvorgangs wird im Wechsel Blut und Lymphe gesaugt bzw. Zeckensekret abgegeben. Hierbei werden Erreger (z.B. Borrelien) aufgenommen oder auch abgegeben. Das von der Zecke aufgenommene Blut wird etwa um den Faktor 20 eingedickt. Das Volumen der Zecke kann während des Saugaktes um den Faktor 200 zunehmen. Wenn der Saugakt abgeschlossen ist – was bis zu 10 Tage dauern kann –, löst sich die Zecke vom Wirt und lässt sich fallen. Danach folgt irgendwann die Metamorphose in das nächste Stadium.

■ Durch Zecken übertragene Erreger

Zecken können grundsätzlich in Abhängigkeit von den jeweiligen Regionen eine Vielzahl verschiedener Infektionserreger übertragen. Außer *Borrelia burgdorferi* sind dies FSME-Virus, *Anaplasma phagocytophilum*, Flavi-, Reo- und Bunyaviren, Krim-Kongo-Virus, Babesien, Rickettsien, *Coxiella burnetii* und *Francisella tularensis* [1, 2].

26.2.2 Borreliose

■ Geschichte

Das Erythema migrans (EM) wurde 1909 von Afzelius erstmals in Zusammenhang mit einem Zeckenstich beschrieben. In den 1970er-Jahren wurde in Old Lyme (Connecticut) eine auffällige Zunahme von Fällen mit juveniler Arthritis nach Zeckenstich beobachtet. Bereits 1948 gelang der mikroskopische Nachweis von Spirochäten in EM-Läsionen. Als ursächlicher Erreger der Lyme-Borreliose wurde *Borrelia* (*B.*) *burgdorferi* von Willi Burgdorfer aber erst 1982 identifiziert [1, 2].

■ Erregerspezies

Genospezies. Immunologische Untersuchungen haben gezeigt, dass die Erreger der Borreliose in verschiedene Genospezies unterschieden werden können, die unter dem Oberbegriff *B. burgdorferi* sensu lato zusammengefasst werden. Mittlerweile sind 11 *B.-burgdorferi*-Spezies bekannt. Die in Europa vorkommenden humanpathogenen Subspezies sind *B. burgdorferi* sensu stricto (s.s.), *B. afzelii* und *B. garinii*. Ob auch *B. valaisiana* humanpathogen ist, konnte bisher nicht endgültig geklärt werden.

Serotypen. Die Variabilität des Oberflächenproteins OspA erlaubt eine Einteilung in Serotypen, wobei *B. burgdorferi* (s.s.) dem OspA-Typ 1 und *B. afzelii* dem Typ 2 entspricht. *B. garinii* wird durch die Serotypen 3–7 repräsentiert. Alle drei Spezies verursachen das Erythema migrans. Hinsichtlich der anderen klinischen Manifestationen unterscheiden sich die Subspezies. Neurologische Erkrankungen werden vor allem durch *B. garinii*, Hautmanifestationen durch *B. afzelii* und die Lyme-Arthritis durch *B. burgdorferi* (s.s.) bedingt.

Verbreitungsgebiete. Sowohl Zecken als auch die verschiedenen Subspezies der Borrelien haben weltweit unterschiedliche Verbreitungsgebiete. Die in Nordamerika heimischen Zecken *Ixodes scapularis* und *Ixodes pacificus* beherbergen nur *B. burgdorferi* (s.s.). Die Lyme-Borreliose äußert sich in den USA dementsprechend überwiegend als Arthritis und nur sehr selten als Neuroborreliose. Der in Europa beheimatete Holzbock ist ein Vektor für *B. burgdorferi* (s.s.), *B. garinii*, *B. afzelii* und *B. valaisiana*. Das klinische Spektrum der Borreliose ist daher in Europa vielseitiger als in Nordamerika [1, 2].

■ Epidemiologie

Wichtig

Die Borreliose ist eine Erkrankung der nördlichen Hemisphäre (Nordamerika, Europa und Asien). Da für Borrelien-Infektionen keine Meldepflicht besteht, gibt es wenig zuverlässige epidemiologische Daten. Schätzungen gehen davon aus, dass gegenwärtig in Deutschland pro Jahr mehr als 60000 Neuerkrankungen auftreten.

Meldungen insbesondere einiger östlicher Bundesländer sprechen dafür, dass die Häufigkeit der Borreliose während der letzten Jahre zumindest in bestimmten Teilen Deutschlands zugenommen hat. Gleiches gilt auch für andere Gebiete Europas. Erklärt wird dies vor allem mit der kontinuierlichen Klimaerwärmung der vergangenen Jahre, die sowohl zu einer Zunahme von Zecken als auch Borrelien geführt haben soll. Die Klimaerwärmung bewirkt weiter, dass sich die Menschen häufiger nur leicht

bekleidet im Freien aufhalten, wodurch die Übertragung von Borrelien begünstigt wird.

Für Deutschland haben Untersuchungen gezeigt, dass etwa 20 % der adulten Zecken, 10 % der Nymphen und 2 % der Larven Träger von Borrelien sind. Dabei gibt es ein Nord-Süd-Gefälle, wobei in den nördlichen Regionen etwa 10–20 % und im Süden etwa 20–30 % der Zecken von Borrelien befallen sind.

Nach einem Stich bzw. Saugakt durch eine mit Borrelien infizierte Zecke kommt es in 20–30 % der Fälle zu einer Serokonversion. Das Risiko steigt mit zunehmender Saugdauer. Ist der Borrelien-Status der Zecken unbekannt, kommt es nach etwa jedem 20. Zeckenstich (1,5–6 %) zur Serokonversion bzw. nach jedem 100. Stich zur manifesten Borrelien-Erkrankung (0,3–1,4 %) [1, 3–5].

Frauen erkranken etwas häufiger als Männer (29 versus 24 Fälle pro 100 000 Einwohner pro Jahr). Die Altersverteilung ist zweigipfelig; besonders betroffen sind die 5- bis 9-jährigen und die 60- bis 64-jährigen Personen.

Das Frühstadium der Borreliose wird vor allem im Sommer (insbesondere Juni – August) beobachtet, Spätmanifestationen können während des gesamten Jahres auftreten.

■ Immunität

Die Infektion mit Borrelien verursacht eine humorale und zelluläre Immunantwort, die allerdings vielfach erst verzögert auftritt. Die relativ späte Immunantwort ist darauf zurückzuführen, dass Borrelien unter anderem die immunologische Erkennung in der Haut beeinträchtigen (z.B. durch Hemmung der Phagozytose und der Aktivierung antigenpräsentierender Zellen). Infolgedessen sind bei einem Erythema migrans oft noch keine Antikörper nachweisbar.

Die Mehrzahl der Infektionen heilt spontan aus. In den meisten Fällen werden die Erreger vom Immunsystem eliminiert (in erster Linie durch Komplementaktivierung und Phagozytose), häufig ohne Auftreten manifester Krankheitssymptome.

Wichtig

Eine Infektion mit Borrelien bewirkt keine *bleibende* Immunität. Im Mausmodell wurde gezeigt, dass Reinfektionen auch mit dem gleichen Borrelien-Stamm möglich sind.

Dennoch bewirken gehäufte Auseinandersetzungen mit Borrelien eine *protektive* Immunität. So ist insbesondere für Waldarbeiter und Jäger bekannt, dass diese oft auffallend hohe Antikörpertiter aufweisen und vermutlich als Folge davon trotz unzähliger Zeckenstiche nicht an einer Borreliose erkranken.

■ Diagnostik

Symptomnachweis. Die Lyme-Borreliose ist mit einer Vielzahl unspezifischer Symptome assoziiert. Von pathognomonischer Bedeutung ist das *Erythema migrans*, das aber nicht bei allen Infektionen auftritt und zudem nicht immer eindeutig diagnostiziert werden kann.

Antikörpernachweis. Für die Diagnosestellung einer Borreliose kommt meist der Labordiagnostik entscheidende Bedeutung zu. Der Nachweis erfolgt in erster Linie durch Bestimmung von IgG- und IgM-Antikörpern. Hierbei wird üblicher Weise ein zweistufiges Testverfahren durchgeführt. Ein positiver Suchtest (ELISA, EIA oder IFT) wird nachfolgend durch einen weiteren Test, meist einen Immunblot, bestätigt. Von einer Neuroborreliose wird ausgegangen, wenn intrathekal gebildete Antikörper gegen Borrelien in einem Liquor-Serum-Paar vom gleichen Tag (Bestimmung des Antikörper-Index, AI) nachgewiesen werden.

Wichtig

Ein negativer serologischer Befund schließt eine akute Infektion nicht sicher aus und erfordert eine Kontrolluntersuchung im Abstand von einigen Wochen. Insbesondere beim frühen Erythema migrans sind oft noch keine Antikörper zu finden.

Nach ausgeheilter Borreliose sind die IgG-Antikörper üblicherweise lebenslang nachweisbar. Dies ist jedoch nicht immer der Fall. Insbesondere bei sehr früh einsetzender antibiotischer Therapie kann es zu einer nur inkompletten Immunreaktion kommen, so dass die Antikörperantwort nur zeitlich limitiert nachweisbar ist.

Wiederholte serologische Kontrolluntersuchungen nach einer lege artis durchgeführten antibiotischen Therapie bei unkomplizierter Borreliose sind üblicherweise nicht erforderlich.

Gelegentlich ist es aber erforderlich, zwischen einer abgelaufenen Borrelien-Infektion (Seronarbe) und einer persistierenden Infektion zu differenzieren. Dies ist möglich mittels wiederholter Bestimmung der IgG-Titer oder aber der Antikörperantwort im Immunblot.

Problematisch kann gelegentlich der alleinige Nachweis von IgM-Antikörpern sein. Dieser kann durch kreuzreagierende Antikörper anderer immunologischer Erkrankungen oder durch die polyklonalen B-Zell-Stimulierung zum Beispiel einer EBV-Infektion bedingt sein. Für die Bewertung des isolierten IgM-Nachweises im ELISA oder EIA ist es hilfreich, Menge und Spezifität der IgM-Banden im Immunblot zu berücksichtigen.

Erregernachweis. In bestimmten Fällen kommt auch der Direktnachweis der Erreger durch PCR in Betracht. Geeignet für diese Untersuchungen sind in Abhängigkeit von der vorliegenden Symptomatik vor allem Hautbiopsien,

Tabelle 26.2 Stadieneinteilung der Borreliose.

Stadium	Zeitraum	Klinik
Frühinfektion (~Stadium I)	nach Tagen bis wenigen Wochen (bis ~ 1 Monat)	Erythema migrans grippeartige Allgemeinsymptome Lymphozytom
Frühdissemination (~Stadium II)	Wochen bis Monate (bis ~ 1 Jahr)	multiple Erythema migrantia frühe Neuroborreliose Myalgie, Arthralgie Arthritis Karditis
Spätinfektion (~Stadium III)	nach mehreren Jahren	Lyme-Arthritis Acrodermatitis chronica atrophicans Lyme-Enzephalopathie
Post-Lyme-Syndrom	frühestens 6 Monate nach Diagnosestellung einer Borreliose	persistierende Symptome länger als 6 Monate nach Beendigung einer antibiotischen Therapie (umstritten)

Synovialflüssigkeit oder Synovialbiopsien und Liquor cerebrospinalis. Die PCR-Analyse von Blut oder Urin auf Borrelien ist dagegen nicht aussagekräftig.

Mit Ausnahme des frühen Infektionsstadiums (Zeitraum vor der Serokonversion) bieten die direkten Nachweisverfahren im Vergleich zur Serologie eine geringere Sensitivität. Der Direktnachweis von Borrelien aus Biopsiematerial ist jedoch ätiologisch beweisend.

Lymphozytentransformationstest. Mit diesem Test wird die Proliferation von Lymphozyten in Anwesenheit von Borrelien-Proteinen untersucht; aufgrund unzureichender Aussagekraft ist davon aber eher abzuraten [1–5].

Klinik

Die Borreliose ist eine Systemerkrankung, bei der verschiedene Organsysteme betroffen sein können. Eine prospektive populationsbezogene Studie des Raumes Würzburg hat gezeigt, dass das Erythema migrans, das bei 89 % der Studienteilnehmer auftrat, das mit Abstand häufigste klinische Symptom war. Es folgte Lyme-Arthritis (5 %), frühe Neuroborreliose (3 %), Lymphozytom und kardiale Beteiligungen (jeweils 2 %) und Acrodermatitis chronica atrophicans (1 %).

Die Verteilungsmuster der Organmanifestationen differieren in unterschiedlichen Regionen, vermutlich infolge der unterschiedlichen Organotropismen und regionalen Vorkommen einzelner Borrelien Subspezies (s.o.).

Der natürliche Verlauf der Borreliose ist sehr variabel, und einzelne Stadien können übersprungen bzw. nicht wahrgenommen werden. Vermutlich ist dies der Grund

dafür, dass in der Literatur die Stadieneinteilungen differieren. So gibt es Unterteilungen in die *Stadien* I, II und III sowie Einteilungen in *Früh-* und *Spätmanifestationen* (Tab. 26.2).

Erythema migrans. Nach einer Inkubationszeit von mehreren Tagen bis Wochen kommt es an der Einstichstelle zu einer Papel, aus der ein scharf begrenztes, schmerzloses, sich zentrifugal ausbreitendes Erythem entsteht (Abb. 26.3). Dieses meist randbetonte Erythema migrans ist in vielen Fällen derart typisch, dass es auch bei noch negativer Serologie eine antibiotische Therapie rechtfertigt. Allerdings kann das frühe Borrelien-Exanthem sehr wohl auch eine andere Morphologie aufweisen und ist dann deutlich weniger pathognomonisch. Das Erythema migrans kann von unspezifischen Allgemeinsymptomen



Abb. 26.3 Erythema migrans.



Abb. 26.4 Lymphadenitis cutis benigna Bäfverstedt (Borrelien-Lymphozytom; Foto: Univ.-Prof. Dr. E. Stockfleth, Berlin).

wie Fieber, Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie Lymphknotenschwellungen begleitet werden.

Gelegentlich kommt es als Ausdruck der Frühdisseminierung zu multiplen, meist ovalen, asymptomatischen Erythemen, den Erythema migrantia. Bei Kindern kommt es zudem oft zu fleckigen Gesichtserythemen.

Die Borrelien, die insbesondere in Biopsaten des Randbereichs mittels PCR nachweisbar sind, können in der Haut über Monate bis Jahre mit und ohne Entzündungsreaktion persistieren und wandern.

Lymphadenitis cutis benigna Bäfverstedt (Borrelien-Lymphozytom). Diese seltene Hautmanifestation tritt nach Wochen bis Monaten auf und kann über Jahre persistieren (Abb. 26.4). Der rötlich-livide Tumor ist vor allem an den Ohrläppchen, Mamillen und genital lokalisiert. Histologisch handelt es sich um gemischtzellige Pseudolymphome. Die Stadienzuordnung in der Literatur ist uneinheitlich; das Lymphozytom wird sowohl dem Stadium I als auch dem Stadium II zugeordnet.

Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer. Die Erkrankung ist zunächst durch ödematös-infiltrierende Erytheme gekennzeichnet. Die Haut wird zunehmend livide und atrophisch, es kommt zum Verlust der Behaarung, die Epidermis wird papierdünn, Binde- und Fettgewebe werden abgebaut (Abb. 26.5). Zum Teil treten juxtaartikulär gelegene fibroide Knoten sowie solche der Ulnarstreifen auf. Anders als das Erythema migrans bildet sich die Acrodermatitis chronica atrophicans ohne antibiotische Behandlung meist nicht zurück.

Arthritis. Im Stadium II kann es zu rezidivierenden Arthritiden kommen, die oft mit Gelenkschwellungen einhergehen. Die klassische Lyme-Arthritis des Stadiums III, die in Deutschland eher selten auftritt, wird häufiger in Nordamerika beobachtet.



Abb. 26.5 Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer (Foto: Univ.-Prof. Dr. E. Stockfleth, Berlin).

Es handelt sich um eine Mono- oder Oligoarthritis insbesondere der großen Gelenke, die am häufigsten das Knie betrifft. Zunächst kommt es zu rezidivierenden Arthritiden, im Verlauf ist eine Progression in eine chronisch-persistierende Arthritis möglich. Es können Knorpel- und seltener auch Knochenerosionen auftreten. Oft verliert die Erkrankung nach einigen Jahren ihre Aktivität, wobei residuale Gelenkschädigungen persistierende Beschwerden verursachen können. Menschen mit HLA-DR2 oder DR4 scheinen eine genetische Prädisposition für die Lyme-Arthritis zu haben.

Neuroborreliose. Die Menigopolyneuritis Garin-Bujadoux-Bannwarth ist gekennzeichnet durch brennende radikuläre Schmerzen, der oft eine schlaffe Lähmung und/oder sensible Ausfälle folgen. Betroffen sind vor allem Hirnnerven, insbesondere ein- oder auch beidseitige Fazialisparesen. Bei Kindern kommt es oft zu meningitischen Verläufen oder isolierten Fazialisparesen.

Die chronische Enzephalomyelitis, die mit Para- oder Tetraparesen einhergehen kann, ist eine sehr seltene Spätmanifestation.

Beteiligung von Herz und Auge. Eine seltene Komplikation stellt die Lyme-Karditis dar, die vor allem mit einer AV-Blockierung einhergeht. Weiterhin können Iritis bzw. Chorioretinitis auftreten.

Post-Lyme-Syndrom. In der Literatur werden Bedeutung und Existenz des Post-Lyme-Syndroms kontrovers diskutiert. Fest steht, dass einige Patienten auch nach lege artis erfolgter antibiotischen Therapie einer Borreliose über Jahre erhebliche Beschwerden haben, die vor der Borreliose nicht bestanden. Typischerweise sind dies Arthralgien, Muskelschmerzen und reduzierter Allgemeinzustand.

Die entscheidende Frage ist, ob diese Beschwerden tatsächlich Folge der Borrelien-Infektion sind. Ein Expertenkomitee der Infectious Disease Society of America wies

darauf hin, dass die Prävalenz gelegentlicher Arthralgien in der Bevölkerung etwa 10% beträgt. Mit Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit und ohne Borreliose über einen längeren Zeitraum gleichhäufig entsprechende Symptome erleiden.

Immer wieder sind Patienten davon überzeugt, aufgrund eines Post-Lyme-Syndroms wiederholte „Antibiotikakuren“ zu benötigen und geben überzeugend an, durch die Antibiotikagaben eine Symptomlinderung zu erfahren. Studien haben gezeigt, dass die wiederholte Gabe von Antibiotika keine zusätzliche Wirksamkeit im Vergleich mit einer einmaligen Antibiotikabehandlung hat. Die oben genannte Symptomlinderung ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass die meisten Antibiotika auch eine antiphlogistische Wirksamkeit haben, die jedoch mit anderen Medikamenten besser zu erzielen ist.

Wichtig

Um das Wissen über ein mögliches Post-Lyme-Syndrom zu verbessern, hat die Infectious Disease Society of America eine Vereinheitlichung der *Definition* vorgeschlagen.

Danach ist von einem Post-Lyme-Syndrom zu sprechen, wenn eine Lyme-Borreliose mindestens 6 Monate zuvor entsprechend den offiziellen Richtlinien diagnostiziert und therapiert wurde und nachfolgend stark beeinträchtigende Schmerzen der Gelenke, Knochen oder Muskeln, Müdigkeit und Schwäche sowie kognitive Einschränkungen mindestens über 6 Monate persistieren. Die Symptome dürfen vor der Borreliose nicht bestanden haben, und es sollte keine andere Erkrankung vorliegen, mit der die Symptome erklärt werden können [1–4].

■ Prävention

Durch den Saugvorgang kommt es in der Zecke zu Änderungen der Temperatur und des pH-Wertes. Dies hat zur Folge, dass die im Darm der Zecke befindlichen Borrelien das Expressionsmuster ihrer Oberflächenproteine verändern und vom Darm in die Speicheldrüsen wandern. Üblicherweise dauert dieser Vorgang etwa 30 Stunden, und während dieser Zeit besteht kein bzw. nur ein sehr geringes Übertragungsrisiko.

Wichtig

Während der ersten 8 Stunden ab Zeckenstich kann mit großer Sicherheit davon ausgegangen werden, dass kein Risiko der Borrelien-Übertragung besteht. Mit zunehmender Saugdauer nimmt das Übertragungsrisiko zu.

Entfernung von Zecken. Dementsprechend ist es bedeutsam, unmittelbar nach dem Aufenthalt im Freien den Körper gründlich zu inspizieren und Zecken gegebenenfalls sofort zu entfernen.

Bei der Entfernung von Zecken sind diese möglichst wenig zu quetschen, da sonst ein gesteigerter Austritt der Borrelien in den Stichkanal verursacht wird. Am besten werden Zecken mit einer speziellen Zeckenzange oder mit einer spitzen Pinzette entfernt. Nach der Entfernung ist die Wunde zu desinfizieren und ein eventuell verbliebenes Hypostom zum Beispiel mit einer Kanülenspitze zu entfernen.

Wichtig

Die Zecken sind *nicht* vor der Entfernung mit Kleber, Öl oder Ähnlichem zu benetzen, da auch hiermit ein vermehrter Austritt von Borrelien in die Wunde verursacht werden kann.

Repellents, Schutzkleidung. Einen Schutz für einen Zeitraum von 3–4 Stunden können auch Repellents (z.B. Autan) bieten. Weiter sind bedeckende Kleidung sowie undurchlässiges Schuhzeug zu empfehlen.

Postexpositionsprophylaxe. Aufgrund der Nutzen-Risiko-Abwägung wird in Deutschland einer Postexpositionsprophylaxe mit Doxycyclin (einmalig 200 mg per os) abgeraten. Zwar wird das Risiko der Übertragung von Borrelien durch diese Maßnahme um 87% gesenkt, aufgrund des geringen Infektionsrisikos von 1–3% müssten jedoch selbst in Endemiegebieten 40–125 Prophylaxen durchgeführt werden, um eine Borrelien-Übertragung zu verhindern [1].

Impfung. Ein Impfstoff ist gegenwärtig nicht erhältlich. In den Vereinigten Staaten war von 1998–2002 ein aus rekombinantem OspA bestehender Impfstoff im Handel, der dann jedoch aufgrund theoretischer Überlegungen (Provokation von Immunarthritiden) im Hinblick auf mögliche Schadenersatzklagen vom Markt genommen wurde.

Für Europa war dieser Impfstoff aufgrund des anderen Erregerspektrums nicht geeignet. An einem für Europa geeigneten Impfstoff wird gegenwärtig gearbeitet.

■ Therapie

Es gibt derzeit keinen internationalen Konsens zur stadiengerechten Therapie der Borreliose. Grundsätzlich ist hinsichtlich der Therapie zwischen Früh- und Spätinfektion zu unterscheiden.

Eine Übersicht über gängige Therapieempfehlungen gibt Tab. 26.3. Detaillierte Empfehlungen sind unter anderem der Webseite der EUALB zu entnehmen [1–3].

Doxycyclin. Unter den verschiedenen Medikamenten kommt Doxycyclin besondere Bedeutung zu, das auch gegen möglicherweise mit übertragene Anaplasmen (Ehr-

Tabelle 26.3 Therapie der Borreliose.

Stadium	Antibiotikum	Dosierung	Einnahme	Dauer (Tage) ^{B)}
Frühinfektion (z.B. Erythema migrans, Lymphozytom) ^{A)}	Doxycyclin	2 × 100mg	per os	14–21
	Amoxicillin	4 × 500mg	per os	14–21
	Azithromycin ^{B)}	1. Tag: 2 × 500mg ab 2. Tag: 1 × 500mg	per os	5–10
	Cefuroxim	2 × 500mg	per os	14–21
Spätinfektion	Doxycyclin ^{C)}	2 × 100mg	per os	14–30
	Ceftriaxon	1 × 2g	i.v.	14–21
	Cefotaxim	3 × 2g	i.v.	14–21
	Penicillin G	4 × 5 Mio IE	i.v.	14–21

^{A)} Für das Lymphozytom rät EUALB von Azithromycin ab, eventuell längere Therapiedauer (21–30 Tage)

^{B)} Der Autor empfiehlt jeweils die längere Therapiedauer innerhalb der angegebenen Zeitspannen

^{C)} Doxycyclin ist nicht sicher ausreichend bei Neuroborreliose, hier besser intravenöse Therapie; bei chronischer Neuroborreliose 30 Tage intravenöse Therapie

lichien) wirksam ist. Ebenso wie bei dem gleichermaßen zu den Spirochäten gehörenden Erreger der Syphilis (*Treponema pallidum*) ist es auch bei den Borrelien besonders wichtig, dass kontinuierliche Antibiotikaspiegel über den gesamten Behandlungszeitraum vorliegen. Dies erfordert einerseits eine hohe Anforderung an die Compliance des Patienten hinsichtlich der regelmäßigen Einnahme, andererseits sind auch mögliche Wechselwirkungen zu beachten.

Wichtig

Besondere Bedeutung kommt dem Umstand zu, dass Doxycyclin *nicht zusammen mit Milchprodukten* eingenommen werden soll, da diese mit Doxycyclin Chelate bilden und damit die Resorption gehemmt wird. Es ist zu vermuten, dass ein relevanter Teil der Therapieversager auf eine Einnahme des Doxycyclins mit Milchprodukten zurückzuführen ist.

Wichtig ist beim Doxycyclin auch die Beachtung der **Kontraindikationen**. Es darf nicht bei Kindern unter 9 Jahren und nicht im Fall einer Schwangerschaft gegeben werden. Bei Schwangerschaft kann alternativ Amoxicillin p.o. oder Penicillin G i.v. eingesetzt werden, bei Penicillinallergie kommt trotz eingeschränkter Wirksamkeit Erythromycin oder Cefuroxim (10% Kreuzallergien) in Betracht.

Hinweise zur Antibiose. Wichtig ist, dass bei der Wahl der Antibiotika die jeweils gültigen Richtlinien beachtet werden. Untersuchungen haben gezeigt, dass nur ganz bestimmte Antibiotika eine ausreichende Wirkung haben. So hat sich von den neuen Makroliden nur Azithromycin als ausreichend wirksam erwiesen, nicht aber Roxithromycin oder Clarithromycin.

Zu beachten ist weiterhin, dass es bei der Behandlung der Borreliose zu einer Herxheimer-Reaktion kommen kann.

Therapieerfolg. Bei rechtzeitiger Therapie im Frühstadium sind die Heilungsraten hoch (85–100%). In Spätstadien können irreversible Defektzustände vor allem im Bereich der Gelenke zu persistierenden Beschwerden führen, die symptomatische Maßnahmen erforderlich machen.

Studien haben gezeigt, dass wiederholte „Antibiotikakuren“ und auch Langzeittherapien keinen verbesserten Therapieerfolg bewirken.

Leitlinie

Die AMWF-Leitlinie „Kutane Manifestation der Lyme-Borreliose“ der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft sowie der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Infektiologie, federführend erarbeitet von Frau Prof. H.H. Hofmann, München, ist ebenso wie die Leitlinie Neuroborreliose online verfügbar.

Literatur

1. Plettenberg A, Mohrmann C, Stoehr A et al. Borreliose und andere durch Zecken übertragene Erkrankungen – Ein Update. Hamburger Ärzteblatt 2007; 7–8: 356–361
2. EUALB 1997–2005. European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis. www.oeghmp.at/eucalb
3. Hofmann W. Lyme Borreliose. Hautarzt 2005; 56: 783–796
4. Nau R, Christen HJ, Eiffert H. Lyme-Borreliose – aktueller Kenntnisstand. Dtsch Ärzteblatt 2009; 5: 72–81
5. Ratgeber Infektionserkrankungen. Lyme-Borreliose. Epidemiologisches Bulletin 2007; 17: 147–150
6. Siegmund-Schultze N. Zweifelhafte Borreliose-Tests. Dtsch Ärzteblatt 2007; 26: C1606–1608
7. Feder HM, Johnson BJB, O'Connell SO et al. and the ad hoc International Lyme disease Group. A critical appraisal of „Chronic Lyme Disease“. New Engl J Med 2007; 357: 1422–1429

8. Auwaerter PG. Point: Antibiotic therapy is not the answer for patients with persisting symptoms attributable to Lyme Disease. CID 2007; 45:143–148

9. Stricker RB. Conterpoint: Long term antibiotic therapy improves persisting symptoms associated with Lyme Disease. CID 2007; 45: 149–157

26.3 Syphilis

Andreas Plettenberg

■ Definition

Syphilis ist eine weltweit vorkommende, durch das zu den Spirochäten gehörende Bakterium *Treponema pallidum* ausgelöste Systemerkrankung, die ganz überwiegend sexuell übertragen wird. Unbehandelt kann sie ausheilen oder aber über Jahrzehnte chronisch verlaufen und dabei multiple Organmanifestationen bewirken. Es werden vier verschiedene Stadien unterschieden. Dauer und Dosis der erforderlichen antibiotischen Therapie sind vom jeweiligen Stadium abhängig. Aufgrund des sehr mannigfaltigen klinischen Bildes mit vielen Differenzialdiagnosen wird die Syphilis auch als „Chamäleon“ oder „der große Imitator“ bezeichnet.

■ Synonyme

Venerische Syphilis, Lues, harter Schanker, Kieler Masern, Morbus Gallicus, Great Pox.

■ Grundlagen

Treponema (T.) pallidum, der Erreger der Syphilis, gehört zur Familie der *Spirochaetaceae* (wie *Borrelia burgdorferi* oder Leptospiren). *Treponema* steht für „drehen“ bzw. „gedrehter Faden“, *pallidum* für „blass“ (blasse Anfärbung in Giemsa-Färbung). Es sind mehrere nicht humanpathogene *Treponema*-Arten und die folgenden vier humanpathogenen Arten bekannt.

- *T. pallidum* ssp. *pallidum* (Erreger der venerischen Syphilis)
- *T. pallidum* ssp. *endemicum* (Erreger der endemischen bzw. nicht venerischen Syphilis, Bejel)
- *T. pallidum* ssp. *pertenue* (Erreger der Yaws)
- *T. carateum* (Erreger der Pinta)

T. pallidum ssp. *pallidum* ist ein fakultativ anaerobes Bakterium mit einer Länge von 6 – 20 µm und einem Durchmesser von 0,1 – 0,28 µm. In der Lichtmikroskopie fallen 6 – 14 korkenzieherartige Windungen auf. In der Dunkelfeldmikroskopie zeigen die Erreger eine charakteristische Knickbewegung sowie eine Rotation um die Längsachse. Im Unterschied zu anderen Spirochäten bzw. Spirillen bewegen sie sich dabei nicht fort. Die Erreger teilen sich alle 30 – 33 Stunden. Das Genom von *T. pallidum* ssp.

pallidum besteht aus 1138006 Basenpaaren und enthält 1041 Open Reading Frames (ORF) [1].

■ Epidemiologie

Die Entwicklung von Antibiotika, genauer von Penicillin, hat in den Industrienationen nach dem Zweiten Weltkrieg einen deutlichen Rückgang der Erkrankung bewirkt. Während 1945 in den Vereinigten Staaten noch 66,4 Erkrankte auf 100000 Personen kamen, waren es 10 Jahre später als Folge der antibiotischen Therapie sowie eines veränderten Sexualverhaltens nur noch 3,6 Fälle [2, 3].

Auch in Europa und insbesondere in Deutschland wurde die Syphilis deutlich seltener. So wurden dem RKI in der Zeit von 1990–1995 zwischen 1000 und 1400 Fälle pro Jahr gemeldet. Seit 1998 nehmen die Zahlen wieder zu, wobei dies vor allem die Gruppe der homosexuellen Männer betrifft. Mittlerweile hat sich die Zahl etwa verfünffacht, und 80 % der gemeldeten Fälle betreffen homosexuelle Männer. Die höchsten Inzidenzen wurden für das Jahr 2007 für die Stadtstaaten Berlin (13,2 Fälle auf 100000 Einwohner) und Hamburg (8,4 Fälle auf 100000 Einwohner) angegeben.

Wichtig

Bedeutsam ist dies auch für die zunehmende Zahl an HIV-Neuinfektionen in Deutschland. Das Vorliegen einer Syphilis erhöht das Risiko der HIV-Übertragung, und das Robert Koch-Institut vermutet dementsprechend, dass die Zunahmen an Syphilisfällen ein wichtiger Grund für die Zunahme der HIV-Neuinfektionen ist [5].

■ Übertragungswege

Häufigste Infektionswege (> 95 %) sind die verschiedenen Arten des Sexualverkehrs, deutlich seltener kommt es zu diaplazentaren Infektionen. Weiterhin gibt es kasuistische Berichte über Übertragungen durch Küssen, Bluttransfusionen und akzidentielle Inokulation. Die primäre Syphilis ist sehr infektiös; für den Sexualverkehr wird ein Infektionsrisiko von 40 – 60 % angenommen [1, 5].