

Borreliose und andere durch Zecken übertragene Infektionen – Ein Update

Von Andreas Plettenberg, G. Mohrmann, Albrecht Stoehr, T. Meyer

In der Vergangenheit mehren sich Berichte, dass durch Zecken übertragene Infektionen häufiger werden – etwa aufgrund klimatischer Veränderungen. Dies hat zur Folge, dass die Borreliose wie auch andere Zecken-vermittelte Erkrankungen verstärkt im Fokus des Interesses stehen. Auch mehren sich die Anfragen von Patienten wie von ärztlichen Kollegen und ebenso die Einsendungen von Blut oder auch Zecken zur Borrelien-Diagnostik. Dies zum Anlass nehmend haben die Autoren dieses Update verfasst.

1. Zecken

Zecken gehören zur Ordnung der Milben (Acari), die wiederum zur Klasse der Spinnentiere (Arachnida) gehören.

An fossilen Funden ist zu erkennen, dass es Zecken schon vor mehr als 300 Millionen Jahren gegeben hat. Menschen beschäftigen sich schon lange mit Zecken, wie ägyptische Zeichnungen aus der Zeit 1500 vor Christus deutlich machen. Die ältesten schriftlichen Überlieferungen stammen von Homer, der über die Verwendung zerstoßener Zeckenkörper als Heil- und Potenzmittel berichtete. Nachdem es lange wenig Wissen über Zecken gab, gewann die Akarologie zum besseren Verständnis von Erkrankungen wie Krätze und Räude nach dem 2. Weltkrieg an Bedeutung.

Einteilung

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen Lederzecken (Argasidae) und Schildzecken (Ixodidae). Schildzecken, die durch ein hartes Schild auf dem Rücken, dem Scutum, gekennzeichnet sind, werden in 19 Gattungen mit ca. 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 bei uns vorkommende Zecke ist *Ixodes ricinus*, auch Holzbock genannt.

Reservoir

Ixodes ricinus 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 Wälder, Bachränder oder Wiesen. Für ihre Aktivitäten benötigen sie Wärme und hohe Luftfeuchtigkeit. Die Zecken klettern an Gräsern, Kräutern oder Sträuchern bis zu deren Spitzen hoch und warten dort auf einen möglichen Kontakt mit einem Wirt. Oft haben diese Gräser eine Höhe von 20 bis 80 cm, selten auch höher. Höher als 1,5 m klettern Zecken nicht an Pflanzen hinauf. So ist die Vorstellung falsch, dass Zecken in hohen Bäumen lauern und sich auf vorbeikommende Wirte fallen lassen.

Entwicklungsstadien

Die Schildzecken durchlaufen drei Entwicklungsstadien. Da 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

Prof. Dr. Plettenberg und Dr. Stoehr sind Leiter des ifi-Instituts für interdisziplinäre Infektiologie an der Asklepios Klinik St. Georg; PD Dr. Meyer und Dr. Mohrmann arbeiten im Labor Lademannbogen in der diagnostischen Infektiologie

ist, ist mit bloßem Auge kaum zu identifizieren. Es folgt das Stadium der Nymphe, die acht Beine hat, ungeschlechtlich ist und eine Länge von etwa 1,5 bis 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 bis 6 mm (Abb. 1a). Beim männlichen Tier ist der Rücken weitgehend durch das Scutum verdeckt, beim Weibchen nur partiell.

Das Durchlaufen der drei Stadien dauert meist zwei bis drei Jahre. Die weibliche Zecke legt irgendwann einmalig bis zu 3000 Eier und verendet nachfolgend. Die männliche Zecke stirbt bereits nach erfolgter Begattung.

Wirtssuche

Für das Durchlaufen eines jeden der drei Stadien benötigt der Holzbock eine Blutmahlzeit. Hierfür klettert er an Gräsern oder Farnen etc. hoch und wartet auf einen Wirt. Diese Wartephase können mehrere Monate dauern. Die Zecken nehmen ihre Umwelt mit ihren Sinneshärcchen wahr, die Thermo-, Chemo- und Mechanorezeptoren enthalten. Anstatt Augen haben sie zwei Paare Ocelli, mit denen sie Hell-Dunkel-Veränderungen wahrnehmen können. So wie sie die Annäherung eines Wirtes registrieren, wechseln sie von Ruhe- in Lauerstellung und richten das Hallersche Organ, das sich an den beiden vorderen Beinen befindet, in Richtung des nahenden Wirtes aus. Mit dem Hallerschen Organ kann etwa Milchsäure im menschlichen Schweiß registriert werden. Sowie es zu einem Kontakt zwischen Zecke und Wirt kommt, krallt sich die Zecke mit ihren Beinen am Wirt fest. Auf dem Körper des Wirtes folgt nun eine Phase der Orientierung, bei der die Zecke eine möglichst geeignete Stelle für den Saugvor-

gang sucht und dafür auf dem Wirt herumkrabbelt. Bevorzugt werden warme Stellen bzw. Regionen mit dünner Haut.

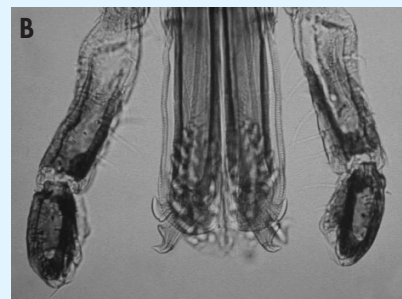
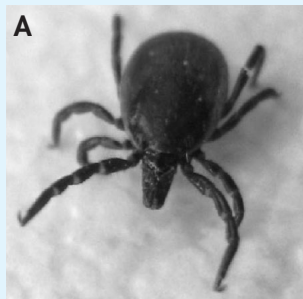


Abb. 1: Zecken; A: *Ixodes ricinus*, adultes Weibchen; B: Stechapparat

Saugakt

Wenn ein geeigneter Platz gefunden ist, wird die Haut mit den paarig angelegten Cheliceren aufgeschlitzt und der Stechapparat, das sog. Hypostom, in die Wunde geschoben (Abb. 1b). Die Zecke sondert ein gerinnungshemmendes und anästhesierendes Sekret ab. Dies hat zur Folge, dass der Stech- und Saugvorgang kaum blutet und vom Wirt oft nicht wahrgenommen wird. Weiter wird eine Art biologischer Zement abgesondert, der langsam aushärtet und das Hypostom in der Wunde verankert. Je länger die Zecke saugt, umso fester sitzt das Hypostom. Während des Saugvorganges wird im Wechsel Blut und Lymphe gesaugt bzw. Zeckensekret abgegeben. Hierbei werden Erreger wie etwa Borrelien aufgenommen oder auch abgegeben. Das von der Zecke aufgenommene Blut wird um etwa den Faktor 20 eingedickt. Das Volumen der Zecke kann während des Saugaktes um den Faktor 200 zunehmen. Wenn der Saugakt abgeschlossen ist – er kann bis zu zehn Tage dauern –, löst sich die Zecke vom Wirt, lässt sich fallen und es folgt irgendwann die Metamorphose in das nächste Stadium.

Durch Zecken übertragene Erreger

Zecken können grundsätzlich eine Vielzahl von Infektionserregern übertragen. Für die Metropolregion Hamburg kommt den Borrelien mit Abstand die größte Bedeutung zu. Tabelle 1 zeigt die wichtigsten durch Zecken übertragenen Erkrankungen.

Analyse eingesandter Zecken aus dem Großraum Hamburg

Zur Charakterisierung der Verbreitung von Borrelien wurden im Zeitraum von 1999 bis 2006 mittels PCR-Analyse 477 Zecken aus Hamburg und Umgebung untersucht. Ein Teil dieser Zecken wurde zusätzlich auch hinsichtlich FSME-Viren, *Anaplasma phagocytophilum* (früher ehrlichien) und *B. divergens* analysiert. Die Isolierung von DNA und RNA erfolgte durch Zerkleinern der Zecken mittels Mörser in flüssigem Stickstoff und anschließender Aufnahme in Extraktionspuffer für Qiagen-Extraktionsäulen (Total nucleic acids). Die PCR-Analyse erfolgte mit publizierten Verfahren, die auf der Amplifikation von *ospA* (Borrelien), *epank-1* (*A. phagocytophilum*), 5'NCR

Tab. 1: Infektionserkrankungen, die in Europa durch Zecken übertragen werden

Erkrankung	Vektor	Erreger	Vorkommen
Lyme-Borreliose	<i>Ixodes species</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i>	ganz Europa
FSME	<i>Ixodes species</i>	FSME-Virus	lokalisiert
HGA (HGE)**	<i>Ixodes species</i>	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	unklar
Meningo-Enzephalitis	<i>Ixodes species</i>	div. Flavi-, Reo- und Bunyaviren*	Osteuropa
Hämorrhag. Fieber	<i>Ixodes species</i>	Krim-Kongo-Virus, Omsk-HV	Osteuropa
Babesiose	<i>Ixodes species</i>	Babesien	ganz Europa
Fleckfieber	<i>Rhipicephalus sp.</i>	<i>Rickettsia conorii</i>	Südeuropa
TIBOLA	<i>Ixodes species</i>	<i>Rickettsia slovaca</i>	Zentraleuropa
Rickettsiosen	<i>Dermacentor sp.</i>	<i>Rickettsia sibirica</i>	lokalisiert
Q-Fieber	<i>Dermacentor sp.</i>	<i>Coxiella burnetii</i>	ganz Europa
Tularämie	<i>Dermacentor sp.</i>	<i>Francisella tularensis</i>	ganz Europa
Zecken-Rückfallfieber	<i>Ornithodoros sp.</i>	<i>Borrelia hispanica</i>	Spanien

*RSSE-Virus, CEE-Virus, Lipovnik-Virus, Eyach-Virus, Erve-Virus, Tribec-Virus, Uukuniemi Virus

**HGA: Humane granulozytäre Anaplasiose (früher Ehrlichiose)

(FSME-Virus) und small subunit rDNA (*B. divergens*) beruhen. Als Kontrolle diente die parallele Amplifikation eines Zecken-spezifischen Gens (*I. ricinus*-Aktin) (siehe Abb. 1). Die Ergebnisse sind in Tab. 2 zusammengestellt. Die durchschnittliche Häufigkeit von *B. burgdorferi* betrug 17 Prozent und ist etwas niedriger als in Süddeutschland, wo Prävalenzen von 20 bis 30 Prozent angegeben werden. Anhand der seit 1999 durchgeführten Analysen konnte zudem kein signifikanter Anstieg der Prävalenz von Borrelien in Zecken aus Hamburg und Umgebung in den letzten acht Jahren festgestellt werden (siehe Tab. 3). Neben Borrelien war in 3/69 (vier Prozent) der Zecken *A. phagocytophilum* nachweisbar (durch Sequenzanalyse der PCR-Produkte bestätigt). Die im Vergleich zu Borrelien niedrigere Prävalenz ist vergleichbar mit der für Süddeutschland beschriebenen Häufigkeit von 2,2 Prozent. Dagegen konnten in keiner der analysierten 108 bzw. 46 Zecken FSME-Viren oder *Babesia divergens* nachgewiesen werden.

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 burgdorferi* von Willi Burgdorfer aber erst 1982 identifiziert. In nachfolgenden immunologischen Untersuchungen erwiesen sich vor allem die europäischen Isolate als sehr heterogen, sodass innerhalb der Lyme-Borrelien verschiedene Genospezies unterschieden werden, die unter dem Oberbegriff *B. burgdorferi sensu*

Tab. 2: Analysen von Zecken des Großraums Hamburg mittels PCR auf humanpathogene Erreger während des Zeitraumes 1999–2006

Erreger	Zahl analysierter Zecken	Häufigkeit positiver PCR-Befunde
<i>Borrelia burgdorferi</i>	477	82 (17%)
<i>Anaplasma phagocytophilum</i> (Ehrlichien)	69	3 (4%)
FSME-Virus	108	0
<i>Babesia divergens</i>	46	0

Tab. 3: Häufigkeit positiver Borrelien-PCR im Zeitverlauf

Analysezeitraum	Zahl analysierter Zecken	Häufigkeit positiver PCR-Befunde
1999–2002	119	22 (18%)
2003	34	4 (12%)
2004	73	10 (14%)
2005	116	25 (21%)
2006	135	21 (16%)

Mit der Borrelien-PCR-Analyse werden *B. burgdorferi* (s.s.), *B. garinii* und *B. afzelii* erfasst.

II. Borreliose

Historie, Genospezies und Organtropismus der Borrelien

In Zusammenhang mit einem Zeckenstich wurde das Erythema migrans (EM) 1909 von Afzelius erstmals beschrieben. In den 1970er-Jahren

lato zusammengefasst werden. Zurzeit werden elf *B.-burgdorferi*-Spezies unterschieden. In Europa werden dabei die drei Subspezies *B. burgdorferi sensu stricto* (s.s.), *B. afzelii* und *B. garinii* als humanpathogen betrachtet. Für *B. valaisiana* ist die pathogene Bedeutung für Menschen umstritten. Anhand der Variabilität des Oberflächenproteins OspA ist eine Einteilung in Serotypen möglich, 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, was auf die vergleichsweise größere Variabilität innerhalb der *B.-garii*-Stämme hinweist. Ein EM kann durch alle drei *B.-burgdorferi*-Spezies verursacht werden. Im weiteren Verlauf korrelieren die Subspezies aber mit unterschiedlichen Erkrankungen: So findet sich bei neurologischen Erkrankungen in erster Linie *B. garinii*, während Hautmanifestationen vorwiegend durch *B. afzelii* verursacht werden und die Lyme-Arthritis mit *B.-burgdorferi* (s.s.)-Infektionen korreliert.

Infolge der weltweit regional unterschiedlichen Zeckenpopulationen kommen die verschiedenen Subspezies nicht gleichmäßig vor. Die in Nordamerika heimischen Zecken *Ixodes scapularis* und *I. pacificus* beherbergen nur *B. burgdorferi* (s.s.), nicht aber *B. garinii* und *B. afzelii*. Die Lyme-Borreliose äußert sich in den USA dementsprechend überwiegend als Arthritis und nur sehr selten als Neuroborreliose. Der in Europa beheimatete Holzbock (*I. ricinus*) 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. *I. ricinus* wird in Zentralasien durch *I. persulcatus* ersetzt, die nur für *B. afzelii* und *B. garinii* als Vektor fungiert. *B. burgdorferi* (s.s.) kommt in diesen Zecken, ebenso wie in der weiter östlich dominierenden Zecke *I. ovatus*, nicht vor.

Epidemiologie

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 60 000 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 kontinu-

ierlichen Klimaerwärmung der vergangenen Jahre, die sowohl zu einer Zunahme an Zecken als auch an Borrelien geführt haben soll. Die Klimaerwärmung bewirkt weiter, dass sich mehr wenig bekleidete Menschen im Freien aufhalten, wodurch die Übertragung von Borrelien begünstigt wird. Unklar ist, ob bzw. welche Bedeutung zudem dem veränderten Meldesystem zukommt.

Für Hamburg gibt es hierzu wenig zuverlässige Daten. Die oben gezeigten Analysen eingesandter Zecken des Großraumes Hamburg, die eine Zunahme an Borrelien nicht zeigen konnten, sind nicht repräsentativ. Für die Metropolregion Hamburg wäre es wünschenswert, dass die diagnostisch und klinisch tätigen Einrichtungen, die sich mit Borrelien auseinandersetzen, ihre Daten und Erfahrungen zusammenführen.

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

Nach einem Stich bzw. Saugakt durch eine mit Borrelien infizierte Zecke, kommt es nachfolgend in 20–30 Prozent zu einer Serokonversion. Das Risiko steigt mit zunehmender Saugdauer. Unabhängig vom Borrelienstatus einer Zecke kommt es nach etwa jedem 20. Zeckenstich (1,5–6 Prozent) zur Serokonversion bzw. nach jedem 100. Stich zur manifesten Borrelien-Erkrankung (0,3–1,4 Prozent). Frauen erkranken etwas häufiger als Männer (29 versus 24 Fälle pro 100 000 Einwohner pro Jahr). Die Altersverteilung ist zweigipflig; besonders betroffen sind die fünf- bis neun- und 60 bis 64-jährigen Personen. Das Frühstadium der Borreliose wird vor allem im Sommer (Juni bis August) beobachtet, Spätmanifestation 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 u. a. die immunologische Erkennung in der Haut beeinträchtigen (etwa durch Hemmung der Phagozytose und der Aktivierung Antigenpräsentierender Zellen). Infolgedessen sind bei einem EM oftmals 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), oftmals ohne Auftreten manifester Krankheitssymptome. **Eine Infektion mit Borrelien bewirkt keine bleibende Immunität.** Im Mausmodell wurde gezeigt, dass Reinfektionen auch mit dem gleichen Borrelienstamm 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

Die Lyme-Borreliose ist mit einer Vielzahl unspezifischer Symptome assoziiert. Von pathognomonischer Bedeutung ist das EM, welches aber nicht bei allen Infektionen auftritt und zudem nicht immer eindeutig diagnostiziert werden kann. Der Labor-Diagnostik kommt daher eine große Bedeutung zu. Der Nachweis einer Borrelien-Infektion durch Laboranalysen erfolgt in erster Linie durch Bestimmung von IgG- und IgM-Antikörpern in Serum oder Synovialflüssigkeit und ggf. auch im Liquor cerebrospinalis.

Die serologische Diagnose der Lyme-Borreliose wird als zweistufiges Testverfahren durchgeführt. Ein positiver Suchtest (ELISA, EIA oder IFT) wird durch einen anschließenden Test (Immunoblot) bestätigt. Zur Diagnostik einer Neuroborreliose ist der Nachweis intrathekal gebildeter Antikörper gegen Borrelien in einem Liquor/Serum-Paar vom gleichen Tag erforderlich (Bestimmung des Antikörper-Index-AI). Ein negativer serologischer Befund schließt eine akute Infektion nicht sicher aus und erfordert eine Kontrolluntersuchung im Abstand von einigen Wochen.

Chronische Infektionen sind dagegen durch eine positive IgG-Antwort charakterisiert. Andererseits können IgG-Antikörper auch aus zurückliegenden Infektionen resultieren. Die Differenzierung der IgG-Antwort nach abgelaufener Borrelien-Infektion (Seronarbe) oder einer persistierenden Infektion ist langfristig durch den IgG-Titerverlauf sowie durch den Verlauf der Antikörper-Antwort im Immunoblot möglich.

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, 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.

Die Bestimmung zellulärer Immunreaktionen kann ebenfalls zur Abklärung des Infektionsverlaufs eingesetzt werden. Der in der Vergangenheit vereinzelt verwendete Lymphozyten-Transformationstest (LTT) wird aufgrund methodischer Unzulänglichkeiten generell nicht empfohlen. Es handelt sich dabei um ein nicht standardisiertes, wenig spezifisches Verfahren, welches auf der Bestimmung der Proliferation von Lymphozyten in Anwesenheit von Borrelienproteinen beruht. Ein neuerer Ansatz zur Analyse der zellulären Immunreaktion stellt der EliSpot (Enzyme Linked Immunospot)-Assay dar. Dieses Verfahren beruht nicht auf der Proliferation von T-Zellen, sondern auf der Freisetzung von Zytokinen (Interferon gamma) nach Kontakt mit spezifischen Antigenen. Mit dem EliSpot-Test können T-Zell-Reaktionen gegen Borrelien mit höherer Spezifität nachgewiesen werden. Der EliSpot kann zur Differenzierung bestehender von abgelaufenen Infektionen bei Patienten mit positivem serologischem Befund eingesetzt werden.

Klinik

Die Borreliose ist eine Systemerkrankung, bei der verschiedene Organsysteme betroffen sein können. Eine prospektive populationsbezogene Studie des Raumes Würzburg hat gezeigt, dass das EM, welches bei 89 Prozent der Studienteilnehmer auftrat, das mit Abstand häufigste klinische Symptom war. Es folgte die Lyme-Arthritis mit fünf Prozent, die frühe Neuroborreliose mit drei Prozent, das Lymphozytom und kardiale Beteiligungen mit jeweils zwei Prozent und die Acrodermatitis chronica atrophicans mit einem Prozent.

Die Verteilungsmuster der Organmanifestationen differieren in unterschiedlichen Regionen, vermutlich infolge unterschiedlicher Organtropismen und regionaler 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 1, 2 und 3 sowie Einteilungen in Früh- und Spätmanifestationen.

Tab. 4: Stadieneinteilung der Borreliose

Stadium	Zeitraum	Klinik
Frühinfektion (~ Stadium 1)	nach Tagen bis wenigen Wochen (bis ~ 1 Monat)	Erythema migrans grippeartige Allgemeinsymptome Lymphozytom
Frühdissemination (~ Stadium 2)	Wochen bis Monate (bis ~ 1 Jahr)	multiple Erythema migrantia frühe Neuroborreliose Myalgie, Arthralgie Arthritis Kardiitis
Spätinfektion (~ Stadium 3)	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)

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. 2a). Dieses Erythem ist in vielen Fällen derart typisch, dass es auch bei noch negativer Serologie eine antibiotische Therapie rechtfertigt. Allerdings kann das frühe Borrelienexanthem sehr wohl auch eine andere Morphologie aufweisen und ist dann deutlich weniger pathognomonisch. Das EM kann von unpezifischen Allgemeinsymptomen 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

Das Borrelien-Lymphozytom ist eine seltene Hautmanifestation, die nach Wochen bis Monaten auftritt und über Jahre persistieren kann. Es handelt sich um einen rötlich-lividen Tumor, der vor allem an den Ohrläppchen, Mamillen und genital lokalisiert ist (Abb. 2b). Histologisch handelt es sich um gemischtzellige Pseudolymphome. Die Stadienzuordnung in der Literatur ist uneinheitlich; z. T. wird das Lymphozytom dem Stadium 1, z. T. dem Stadium 2 zugeordnet.



Abb. 2: Kutane klinische Manifestationen der Borreliose

A: Erythema migrans ; B: Lymphozytem; C: Acrodermatitis chronica atrophicans

Acrodermatitis chronica atrophicans
Herxheimer

Die Acrodermatitis chronica atrophicans ist zunächst gekennzeichnet durch ödematös-infiltrierende Erytheme. Die Haut wird zunehmend livide und atrophisch, es kommt zum Verlust der Behaarung, die Epidermis wird papierdünn, Binde- und Fettgewebe werden abgebaut (Abb. 2c). Zum Teil treten juxtaartikulär gelegene fibroide Knoten sowie Ulnarstreifen auf. Anders als das EM bildet sich die Acrodermatitis chronica atrophicans ohne antibiotische Behandlung meist nicht zurück.

Arthritis

Im Stadium 2 kann es zu rezidivierenden Arthritiden kommen, die oft mit Gelenkschwellungen einhergehen. Die klassische Lyme-Arthritis des Stadiums 3, die bei uns eher selten auftritt, wird häufiger in Nordamerika beobachtet. 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 Meningopolyneuritis Garin-Bujadoux-Bannwarth ist gekennzeichnet durch brennende radikuläre Schmerzen, denen oft schlaffe Lähmung und/oder sensible Ausfälle folgen. Betroffen sind vor allem Hirnnerven, insbesondere ein- oder auch beidseitige Facialisparesen. Bei Kindern kommt es nicht selten zu meningitischen Verläufen oder isolierten Facialisparesen. Die chronische Enzephalomyelitis, die mit Para- oder Tetraparesen einhergehen kann, stellt eine sehr seltene Spätmanifestation dar.

Beteiligung des Herzens und der Augen

Eine seltene Komplikation stellt die Lyme-Karditis dar, die vor allem mit einer AV-Blockierung einhergeht oder aber eine Iritis bzw. Chorioretinitis.

Post-Lyme-Syndrom

In der Literatur wird die Existenz des Post-Lyme-Syndrom kontrovers diskutiert. Fest steht, dass einige Patienten auch nach antibiotisch behandelter Borreliose über persistierende Beschwerden berichten, die sie vor der Borreliose nicht kannten und auf diese zurückführen. Dem entgegenzuhalten ist, dass vergleichbare Symptome auch ohne Borreliose auftreten können. So weist das Expertenkomitee der *Infectious Disease Society of America* darauf hin, dass die Prävalenz gelegentlicher Arthralgien in der Bevölkerung etwa zehn Prozent beträgt. Kontrollierte prospektive Studien haben gezeigt, dass Patienten mit und ohne Borreliose im Verlauf gleichhäufig entsprechende Symptome angeben. Andere Studien haben gezeigt, dass die wiederholte Gabe von Antibiotika keine zusätzliche Wirksamkeit im Vergleich mit einer einmaligen Antibiotikabehandlung hat. 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 sechs 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 sechs Monate persistieren. Die Symptome dürfen vor der Borreliose nicht bestanden haben, und es darf keine andere Erkrankung vorliegen, mit der die Symptome erklärt werden können.

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. Während der ersten acht Stunden ab Zeckenstich kann mit großer Sicherheit davon ausgegangen werden, dass kein Risiko der Borrelienübertragung besteht. Mit zuneh-

mender Saugdauer nimmt das Übertragungsrisiko zu.

Dementsprechend ist es bedeutsam, unmittelbar nach Aufenthalt im Freien den Körper gründlich zu inspizieren und Zecken gegebenenfalls sofort zu entfernen. Dabei 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 ggf. verbliebenes Hypostom etwa mit einer Kanülenspitze zu entfernen. 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. Einen Schutz für einen Zeitraum von drei bis vier Stunden können auch Repellentien (wie Autan) bieten. Weiter sind bedeckende Kleidung sowie undurchlässiges Schuhzeug zu empfehlen.

Von einer Postexpositionsprophylaxe mit Doxycyclin einmalig 200 mg per os wird in Deutschland aufgrund der Nutzen-Risiko-Abwägung abgeraten. Zwar wird das Risiko der Übertragung von Borrelien durch diese Maßnahme um 87 Prozent gesenkt, aufgrund des geringen Infektionsrisikos von einem bis drei Prozent müssten jedoch selbst in Endemiegebieten 40–125 Prophylaxen durchgeführt werden, um eine Borrelienübertragung zu verhindern.

Impfstoff

Ein Impfstoff ist gegenwärtig nicht erhältlich. In den Vereinigten Staaten war von 1998 bis 2002 ein Impfstoff bestehend aus rekombinanten OspA im Handel, der dann jedoch aufgrund theoretischer Überlegungen (Provokation von Immun-Arthritiden) 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.

Unter den verschiedenen Medikamenten kommt dem Doxycyclin besondere Bedeutung zu, welches auch gegen möglicherweise mit übertragene Anaplasmen (Ehrlichien) wirksam ist. Ebenso wie bei den gleichermaßen zu den Spirochäten gehörenden Erregern 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. **Besondere Bedeutung kommt dem Umstand zu, dass Doxycyclin nicht zusammen mit Milchprodukten eingenommen werden soll**, da diese 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. So ist es nicht bei Kindern unter neun Jahren zu geben und nicht bei Schwangeren. In der Schwangerschaft kann alternativ Amoxicillin p.o. oder Penicillin G i.v. eingesetzt werden, bei Penicillinallergie kommt trotz eingeschränkter Wirksamkeit Erythromycin oder aber Cefuroxim (zehn Prozent Kreuzallergien) in Betracht.

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 auch, dass es bei der Borreliose zu einer Herxheimer Reaktion kommen kann.

Bei rechtzeitiger Therapie im Frühstadium sind die Heilungsraten hoch (85–100 Prozent). In Spätstadien können irreversible Defektzustände insbesondere im Bereich der Gelenke zu persistierenden Beschwerden führen, die symptomatische Maßnahmen erforderlich machen. Studien haben gezeigt, dass wiederholte „Antibiotika-Kuren“ oder aber auch Langzeittherapien keinen besseren Therapieerfolg bewirken.

Eine Übersicht über gängige Therapieempfehlungen gibt Tab. 5. Detaillierte Empfehlungen sind u. a. der Webseite der EUCALB (*European union concerted action on Lyme borreliosis*) zu entnehmen: www.oeghmp.at/eucalb.

Tab. 5: Therapie der Borreliose

	Antibiotikum	Dosierung	Einnahme	Dauer*
Frühinfektion u. a. Erythema migrans, Lymphozytom**	Doxycyclin	2x100mg	per os	10–21 Tage
	Amoxicillin	4x500mg	per os	10–21 Tage
	Azithromycin*	Tag 1: 2x500mg ab Tag 2: 1x500mg	per os	5–10 Tage
Spätinfektion	Cefuroxim	2x500mg	per os	10–21 Tage
	Doxycyclin***	2x100mg	per os	14–30 Tage
	Ceftriaxon	1x2g	iv	14–21 Tage
	Cefotaxim	3x2g	iv	14–21 Tage
	Penicillin G	4x5 Mio IE	iv	14–21 Tage

* Die Autoren empfehlen jeweils die längere Therapiedauer innerhalb der angegebenen Zeitspannen
 ** für das Lymphozytom rät EUCALB von Azithromycin ab, ev. längere Therapiedauer (21–30 Tage)
 *** Doxycyclin nicht sicher ausreichend bei Neuroborreliose, bei dieser besser iv-Therapie. Bei chronischer Neuroborreliose 30 Tage iv-Therapie.

III. Sonstige durch Zecken übertragene Infektionen

FSME (Frühsommermeningoenzephalitis)

In Europa ist neben der Lyme-Borreliose besonders auch die FSME von Bedeutung. Die FSME-Häufigkeit ist über den Kontinent sehr unterschiedlich. Es besteht eine auffällige Zunahme der Inzidenz von West nach Ost. Sie ist mit bis zu 50 Fällen pro 100 000 Einwohner in Russland und im Baltikum am höchsten, während Island, Großbritannien, die Benelux-Staaten und die iberische Halbinsel als FSME-frei gelten. In Deutschland wurden 546 Fälle im Jahr 2006 gemeldet. Eine Infektionsgefahr besteht vor allem in Süddeutschland. FSME-Risikogebiete liegen in Bayern und Baden-Württemberg. Darüber hinaus gehören auch einzelne Kreise in Thüringen, Hessen und Rheinland Pfalz dazu. In Süddeutschland sind ein bis fünf Prozent der Zecken mit FSME-Viren infiziert. Bei einer durchschnittlichen Übertragungsrate von zehn Prozent und 30 Prozent symptomatischen Infektionen sind etwa ein bis zwei Erkrankungen pro 1 000 Zeckenstiche zu erwarten. Die symptomatische akute FSME-Virusinfektion äußert sich mit Fieber, grippeartigen Symptomen, Kopf-, Hals- und Bauchschmerzen und heilt in der Mehrzahl der Fälle spontan aus. Zehn bis dreißig Prozent der symptomatischen Infektionen gehen aber nach einem beschwerdefreien Intervall von ca. einer Woche in ein chronisches Stadium über, das durch eine Meningoenzephalitis und Meningoenzephalomyelitis charakterisiert ist. Dabei können in zehn bis zwanzig Prozent Spätschäden (Paresen, Anfallsleiden) auftreten. Ein bis fünf Prozent der chronischen FSME-Virusinfektionen verlaufen letal. Diese schwerwiegenden Ver-

läufe repräsentieren zwar nur etwa ein Prozent aller Infektionen, da aber keine spezifische antivirale Therapie existiert, wird vom RKI die FSME-Impfung für Personen empfohlen, die sich in Risikogebieten dauerhaft oder vorübergehend (Ferien) aufhalten.

Anaplasiose (früher Ehrlichiose)

Die Häufigkeit der humanen granulozytären Anaplasiose (HGA, vormals Ehrlichiose) ist in Deutschland und Europa unklar. Seroprävalenzdaten (zwei bis fünf Prozent in Blutspendern) weisen darauf hin, dass die Infektion in Deutschland vermutlich nicht selten ist, aufgrund der unspezifischen Symptomatik aber oftmals nicht erkannt wird. Verursacht wird die Infektion durch kleine obligat intrazelluläre Bakterien, die zur Familie der Rickettsien gehören und die sich in Monozyten oder Granulozyten vermehren. Dementsprechend unterschieden werden die humane monozytäre Anaplasiose, die vorwiegend in Nordamerika vorkommt, und die HGA, die auch in Europa nachgewiesen wurde. Zahlreiche mit der HGA assoziierte Symptome können auch bei anderen Erkrankungen nach Zeckenstich auftreten, insbesondere auch bei der Borreliose. Als wesentliche klinische Unterscheidungsmerkmale gelten aber das EM, das bei der HGA nicht auftritt, sowie eine Thrombozytopenie und Transaminasenerhöhung, die bei der HGA in >90 Prozent der Fälle beschrieben wurden, aber nur selten (<20 Prozent) bei einer Borreliose auftreten. Die Differenzialdiagnose der HGA erfordert in der Regel eine Abklärung durch Laboranalysen. Neben der Serologie kommt vor allem der Direktnachweis (Kultur, PCR) in Betracht, da die Erreger bei der HGA regelmäßig in Granulozyten nachweisbar sind.