

Lyme-/Schildzecken-Borreliose und andere Zeckenvermittelte Infektionskrankheiten in Österreich

G. Stanek

Klin. Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie, Abt. Infektionsimmunologie, Medizinische Universität Wien
(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. M. Rotter)

Schlüsselwörter:

Ixodes ricinus, Lyme-/Schildzecken-Borreliose, FSME-Virus, Anaplasmose, TIBOLA, Tularämie, Babesiose

Zusammenfassung

Unter den Schildzecken Europas ist *Ixodes ricinus* am weitesten verbreitet und bei weitem die häufigste Zeckenart auf unserem Kontinent. Die dreiwirtige Zecke benötigt in jedem Entwicklungsstadium nur eine Blutmahlzeit. *Ixodes ricinus* hat ein sehr weites Wirtsspektrum; mehr als 300 verschiedene Wirbeltierarten dienen als Blutwirte. Gewöhnlich befallen die Zeckenlarven kleine Säugetiere, wie Mäuse, und nehmen dabei verschiedenste Mikroorganismen und Viren auf, unter denen sich gefährliche Krankheitserreger des Menschen befinden. Diese bleiben während der Verwandlung ins nächste Stadium in der Zecke, werden also transstadial in das nächste Entwicklungsstadium, das Nymphenstadium, übertragen. Nymphen befallen den Menschen sehr häufig. Sie können die Krankheitserreger von Lyme-/Schildzecken-Borreliose, FSME, Rickettsiose, granulöser Anaplasmose, gelegentlich auch von Hasenpest (Tularämie), Q-Fieber und Babesiose auf den Menschen übertragen. Selten, scheint es, rufen die von *Ixodes ricinus* übertragenen Babesien eine manifeste Babesiose des Menschen hervor. Die Schildzecke *Dermacentor marginatus* überträgt *Rickettsia slovaca*, den Erre-

ger einer TIBOLA genannten Lymphadenopathie. Die Laboratoriums-Diagnose dieser Erkrankungen erfolgt entweder durch den Nachweis spezifischer Antikörper in gepaarten Serumproben oder durch den direkten Nachweis der Krankheitserreger oder mit Hilfe beider Methoden. Verschiedene antimikrobielle Chemotherapeutika dienen zur Behandlung der bakteriellen und durch Babesien verursachten Infektionen. Der FSME kann nur durch Schutzimpfung vorgebeugt werden.

Key-words:

Ixodes ricinus, Lyme/hard tick borreliosis, tick-borne encephalitis virus, *Anaplasma phagocytophilum*, TIBOLA, *Francisella tularensis*, *Babesia microti*

Summary

Among the various species of hard ticks, *Ixodes ricinus* is the most frequently found tick throughout Europe. As with other ixodid ticks, its developmental cycle runs through three stages. In each stage a blood meal is required in order to develop to the next stage. *Ixodes ricinus* has been found to feed on more than 300 different vertebrate species. Usually, larval ticks feed on small mammals such as mice and become infected with various microorganisms and viruses, of which some are substantial pathogens to humans. The pathogens remain in the tick during molting

and are thus transstadially transmitted to the next developmental stage. Pathogens transmitted to humans are the agents of Lyme (hard tick) borreliosis, the tick-borne encephalitis virus, *Rickettsia*, *Anaplasma phagocytophilum*, and, occasionally, *Francisella tularensis*, and the protozoa *Babesia divergens* and *Babesia microti* which may cause manifest infections in humans in central Europe. The hard tick *Dermacentor marginatus* transmits *Rickettsia slovaca*, the agent of tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA). Laboratory confirmation of the diseases which are caused by these agents is either made by detection of specific antibodies in blood samples of the acute and of the convalescent phase of the disease or by direct detection of the agent or by both. Certain antimicrobial chemotherapeutics are effective in the treatment of the bacterial and protozoal infections. TBE can only be prevented by active immunisation.

Einleitung

Borrelien sind die häufigsten der von Schildzecken (*Ixodidae*) übertragbaren Krankheitserreger in den gemäßigten Klimazonen der nördlichen Hemisphäre. Die Erforschung der Schildzecken-Lyme-Borreliose und ihrer Erreger lenkte die Aufmerksamkeit verstärkt auch auf andere Erkrankungen, deren Erreger von Zecken übertragen werden können. In Österreich sind uns derzeit folgende in Tabelle 1 zusammengestellte Erkrankungen bekannt.

Der Ausdruck „Schildzecken-Borreliose“ sollte anstelle des Begriffs Lyme-Borreliose (oder Lyme-Krankheit) verwendet werden. Zwar gaben insbesondere Kinder mit Gelenkserkrankungen aus den Ortschaften Lyme, Old-Lyme und East Haddam in Connecticut Mitte der 1970er Jahre Anlass zur Beschreibung einer neuen Arthritis-Form, die Lyme-Arthritis (Steere et al. 1977) genannt wurde. Die nachfolgenden Forschungsarbeiten zeigten aber, dass das initiale und führende Krankheitssymptom, das Erythema (chronicum) migrans, in Europa schon seit Beginn des 20.

Jahrhunderts bekannt war (Afzelius 1909, Lipschütz 1913). Andere Manifestationen der später als Borrelieninfektion erkannten Erkrankungen, wie zum Beispiel das Bannwarth-Syndrom, waren ebenfalls längst in sehr detaillierten Beschreibungen und Studien aus Europa erfasst (Bannwarth 1941, Schaltenbrand 1967). Selbst die bakterielle/Spirochäten-Ätiologie wurde wiederholt geäußert (Hellerstrom 1951; Hollstrom 1951; Weber 1974). Dazu gab es schon früh die Gewissheit, dass Zecken als Überträger fungieren müssen (Lipschütz 1923). Der spektakuläre Durchbruch kam mit der Entdeckung und Anzüchtung von Spirochäten in Schildzecken aus Long Island, New York, im Jahr 1981/82 durch W. Burgdorfer (Burgdorfer et al. 1982) und Alan Barbour (1984). Für den ätiologischen Zusammenhang wesentlich waren die Berichte von der Anzüchtung von Schildzecken-Borrelien aus Haut, Blut und Liquor von Patienten (Burgdorfer et al. 1983; Steere et al. 1983; Benach et al. 1983). Die Anzüchtung von Borrelien aus Gelenksflüssigkeit bei Patienten mit so genannter Lyme-

Arthritis wurde bislang aus den USA nicht berichtet. Von Patienten aus Europa wurden Borrelienstämme aus Gelenkserguss oder Gewebe isoliert (Schmidli et al. 1988, Marlovits et al. 2004). Schildzecken-Borreliose grenzt auch gegenüber Lederzecken-Borreliose ab, die durch Rückfallfieber-Borrelien verursacht wird, welche von Lederzecken der Gattung *Ornithodoros* übertragen werden. Dieses endemische Rückfallfieber ist dann nur noch vom epidemischen Rückfallfieber zu unterscheiden, welches unter besonders schlechten hygienischen Bedingungen in Not- und Kriegszeiten von Kleiderläusen vermittelt wird und zu Massenerkrankungen führen kann. Schließlich klingt „Lyme“ besonders im Vereinigten Königreich nicht gut. „Limeys“ war/ist ein Slang-/Spitzname oder gar ein Schimpfwort für englische Seeleute. Auch in Deutsch ist Lyme wenig erfreulich, erinnert an Kleister. Deshalb spricht man in unseren Breiten fast schon ausschließlich von „Borreliose“. Es wird dennoch schwer sein, den Namen Lyme aus dem Krankheitsbegriff zu lösen.

Tabelle 1: Von Schildzecken übertragene Krankheitserreger in Mitteleuropa

Zeckenart	Krankheitserreger	Erkrankung
<i>Ixodes ricinus</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato	Schildzecken- (Lyme-) Borreliose
	FSME-Virus	Frühsommer-Meningoenzephalitis
	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	Humane granulozytäre Anaplasmose (früher HG-Ehrlichiose)
	<i>Francisella tularensis</i>	Hasenpest
	<i>Babesia divergens</i>	Babesiose (Piroplasmose)
<i>Dermacentor marginatus</i>	<i>Rickettsia</i> spp.,	TIBOLA (tick-borne
	<i>R. slovaca</i>	lymphadenopathia) und Zeckenbissfieber

Schildzecken

Zecken unterteilt man in Lederzecken (*Argasidae*) und in Schildzecken (*Ixodidae*). Sie unterscheiden sich in ihrer Morphologie, ihren Lebensbereichen und in Einzelheiten ihres Lebenszyklus. Zecken ernähren sich vom Blut von Wirbeltieren. Lederzecken leben gewöhnlich in der nächsten Umgebung ihrer Wirte, in Tierhöhlen oder Nestern und suchen ihren Wirt oder ihre Wirte wiederholt auf, um Blut zu saugen. Dabei nehmen sie in kurzer Zeit (Minuten bis Stunden) nur relativ kleine Blutmengen auf. Bestimmte Arten der Lederzecken übertragen Erreger gefährlicher Erkrankungen (z.B. endemisches Rückfallfieber), aber im humanmedizinischen

schen wie im veterinärmedizinischen Bereich sind Schildzecken weitaus bedeutender.

Schildzecken saugen nur einmal in jedem Entwicklungsstadium (Larve, Nymphe, adulte männliche und weibliche Zecke) und nehmen dabei im Lauf von Tagen eine relativ große Blutmenge von derselben Körperstelle des Wirts auf. Neben Stechmücken gelten Schildzecken weltweit als die wichtigsten Ektoparasiten, sowohl für den Viehbestand als auch als Überträger von für den Menschen gefährlichen Krankheitserregern. In Europa gibt es zahlreiche Schildzeckenarten, allerdings überwiegt in Europa und so auch in Österreich (Tabelle 2) die Schildzeckenart *Ixodes ricinus*.

Der Entwicklungszyklus verschiedener Schildzeckenarten ist sehr ähnlich. Die europäische Zecke *Ixodes ricinus*, der so genannte Holzbock, sucht in seinen verschiedenen Entwicklungsstufen (Larve, Nymphe und adulte Tiere) in der bodennahen Vegetation vorbeikommende Blut-Wirte. Auf dem Wirt sucht die Zecke eine geeignete Hautstelle für die Blutmahlzeit, schlitzt die Haut mit den skalpellartigen Mundwerkzeugen (Chelizeren) auf, führt den gezahnten Rüssel (Hypostom) in die Wunde, welcher zusammen mit dem so genannten Zement, der von den Speicheldrüsen sezerniert wird, die Zecke fest an ihrem Platz verankert. Dort haftet die Zecke für einige Tage fest: Larven

Tabelle 2: Arten, Wirte und Verbreitung von Schildzecken (*Ixodidae*) in Österreich (Radda et al. 1986)

Art	Wirte	Verbreitung
<i>Ixodes ricinus</i>	Säuger, Vögel, Reptilien	+++
<i>Ixodes hexagonus</i>	Igel und Karnivoren	+
<i>Ixodes canisuga</i>	Fuchs (selten)	(+)
<i>Ixodes apronophorus</i>	Wühlmäuse (selten)	(+)
<i>Ixodes redikorzevi</i>	Erdhörnchen, Hamster (selten)	(+)
<i>Ixodes laguri</i>	Erdhörnchen (selten)	(+)
<i>Ixodes frontalis</i>	einige Vogelarten (selten)	(+)
<i>Ixodes arboricola</i>	in Baumhöhlen brütende Vogelarten	+
<i>Ixodes lividus</i>	Uferschwalbe (selten)	(+)
<i>Ixodes vespertilionis</i>	verschiedene Fledermausarten	+
<i>Ixodes trianguliceps</i>	kleine Säuger	+
<i>Haemaphysalis concinna</i>	Säuger und Vögel	+
<i>Haemaphysalis punctata</i>	Säuger und Vögel (selten)	(+)
<i>Haemaphysalis inermis</i>	Säuger und Vögel (selten)	(+)
<i>Dermacentor reticulatus</i>	Säuger und Vögel (selten, nur in umschriebenen Epitopen)	(+)
<i>Dermacentor marginatus</i>	Säuger und Vögel (selten)	(+)

2-3 Tage, Nymphen 4-5 Tage und adulte weibliche Zecken 7-9 Tage. In dieser Zeit wächst sowohl der Darm als auch die Haut aktiv, um die enormen Blutmengen zu bewältigen, welche in den letzten 24 Stunden der Blutmahlzeit aufgenommen werden (Gray 2002). Die adulte männliche Zecke, deren Rücken zur Gänze von einem Chitinschild bedeckt ist, nimmt selbst nur sehr selten eine, und dann eine sehr kleine Blutmahlzeit, befruchtet das Weibchen gewöhnlich bei ihrer Blutmahlzeit an einem großen Wirtstier und stirbt dann ab (Abbildung 1).

Zecken stechen Blutgefäße nicht direkt an, sondern bilden durch Sekretion vasoaktiver Mediatoren und Immunmodulatoren einen „Ernährungs-Teich“, den so genannten „feeding pool“, in dem das Blut flüssig bleibt und Gegenreaktionen des Wirts unterdrückt werden. Die Blutmahlzeit wird durch Wasser-Extraktion konzentriert, das Wasser durch die Speicheldrüsen

Abbildung 1: Eine voll gesogene weibliche Zecke in Konjunktion mit einer männlichen *Ixodes ricinus*-Zecke. Das Körpergewicht der weiblichen Zecke nimmt nach der Blutmahlzeit, bei der gewöhnlich die Befruchtung erfolgt, um das etwa 250fache zu.



der Zecke in den Wirt zurück sezerniert. Mit dem Wasser werden auch die Krankheitserreger in den Blutwirt transportiert.

Wenn die Zecke vollgesogen ist, zieht sie das Hypostom zurück, fällt vom Wirtstier ab und beginnt die Blutmahlzeit zu verdauen und sich ins nächste Stadium zu entwickeln. Die Verdauung erfolgt durch Pinozytose (Mikrophagozytose) und Endozytose der Blutbestandteile durch die Darmwandzellen. Danach folgt eine intrazelluläre Verdauung anstelle einer intraluminalen Verdauung, wie sie bei den meisten anderen hämatophagen Arthropoden üblich ist. Die Verdauung und die anschließende Verwandlung in ein neues Entwicklungsstadium gehen langsam vor sich. Die Entwicklung kann in den gemäßigten Klimazonen einige Monate dauern. Nach der Metamorphose folgt eine Ruhephase, bis die ungesogene Zecke schließlich auf die Vegetation klettert und einem neuen Blutwirt auflauert. Bei *Ixodes ricinus* kann zwischen den Blutmahlzeiten ein ganzes Jahr vergehen. Krankheitserreger werden bei der Blutmahlzeit von verschiedenen Wirtstieren aufgenommen. Das Überleben von aufgenommenen Mikroorganismen wird durch den von Verdauungs-Enzymen freien Darm von Schildzecken begünstigt. Das erklärt auch, warum Zecken eine größere Vielfalt von Mikroorganismen beherbergen und übertragen können als andere Arthropoden. Die meisten von Zecken übertragenen Krankheitserreger durchdringen die Darmwand kurz nach ihrer Aufnahme mit der Blutmahlzeit und befinden sich als Infektionserreger in den Speicheldrüsen des nächsten Entwicklungsstadiums der Zecke. Ausnahmen bilden die Borrelien. Diese Krankheitserreger

bleiben im Darm und wandern erst bei der Blutmahlzeit des nächsten Entwicklungsstadiums der Zecke in die Speicheldrüsen. Sie benötigen eine bestimmte Zeit zur Aktivierung, welche gewöhnlich durch Temperaturerhöhung bei der Blutmahlzeit erreicht wird. Da jedes Zecken-Entwicklungsstadium nur einmal eine Blutmahlzeit benötigt, werden die Infektionserreger durch ein Entwicklungsstadium aufgenommen (Larve oder Nymphe) und durch das nächste übertragen (Nymphe oder adulte weibliche Zecke); man nennt dies die transstadiale Übertragung.

Manche Krankheitserreger werden transovariell, nach Infektion der Ovarien, von einer Zecken-Generation auf die nächste übertragen, womit die aus den Eiern schlüpfenden Zecken-Larven bereits infektiös sind, wie zum Beispiel bei *Babesia divergens*, ein Protozoon, das mehrere Generationen in Zecken bleiben kann.

Im Gegensatz dazu kann die Rinderpathogene *Babesia bovis* nicht über das Larvenstadium hinaus existieren. Für die meisten Zoonose-Erreger (z.B. *Babesia microti*, *Borrelia burgdorferi* sensu lato, *Ehrlichia* spp. und FSME-Virus) erfolgt die Übertragung transstadial. Gelegentlich wird auch transovarielle Übertragung beobachtet, die eine Bedeutung in der Ökologie der Erreger haben mag. Das Risiko einer Übertragung von Krankheitserregern durch infizierte Zecken-Larven ist allerdings sehr gering.

Die Aufnahme von Krankheitserregern während der Blutmahlzeit der Zecke setzt gewöhnlich eine permanente Blutinfektion des Wirtstieres voraus. Einige Krankheitserreger können durch so genanntes „co-feeding“ auf andere Vektoren übertragen wer-

den (Randolph et al. 1996). Unter „co-feeding“ versteht man die Aufnahme von Krankheitserregern durch nicht infizierte Zecken, die auf einer Hautstelle eines Blutwirts gleichzeitig oder kurz nach der Blutmahlzeit einer infizierten Zecke Blut saugen. Durch die kurzzeitige lokale Hautinfektion gelangen Krankheitserreger in den „feeding pool“ einer nicht-infizierten Zecke. Dieser Mechanismus ist insbesondere für die Übertragung von FSME-Viren von Bedeutung, da eine Virämie in Wirtstieren nur kurze Zeit dauert, auch infolge der inhärenten immunologischen Resistenz, die aber durch „co-feeding“ dennoch als Infektionsquelle dienen können. Die Übertragung von *Borrelia burgdorferi* s.l. durch „co-feeding“ wurde ebenfalls nachgewiesen. Allerdings ist sie hier von untergeordneter Bedeutung, da sehr viele Tiere in typischen Lyme-Borreliose-Habitaten dauernd und systemisch mit Borrelien infiziert sind.

Lebensbereiche, Wirtsspezifität und saisonale Aktivität der Schildzecken sind sehr gut studiert. Die frei lebenden Stadien von Schildzecken sind gegenüber Austrocknung sehr empfindlich. Sie können in einem Milieu mit weniger als 80% relativer Luftfeuchte nicht überleben. Diese Lebensbedürfnisse zwingen die Zecken in Bereiche (Habitate), in denen die relative Luftfeuchte in der bodennahen Vegetation selbst im Hochsommer nicht unter 85% abfällt.

Ungesogene Zecken und solche, die kürzlich eine Blutmahlzeit beendet haben, nehmen Wasser aus der feuchten Umgebungsluft durch hygroscopische Substanzen auf, die von den Speicheldrüsen sezerniert werden. So ausgestattet können ungesogene

Zecken ihre Wirtssuche auch in die obere Vegetation ausdehnen und ihren Blutwirten über einige Tage auflauern, bevor sie zur Rehydrierung wieder auf den Erdboden zurück müssen. Zecken können in offenen Gebieten mit häufigen Regenfällen und dichter Vegetation existieren. Dort sind die Haupt-Blutwirte für alle Entwicklungsstadien der Zecken Schafe, Rinder und Wild. Allerdings ist ein Habitat aus Laub- und Mischwäldern typischer, weil es die Lebensbedingungen für alle Entwicklungsstufen bietet und dazu noch eine Fülle von Wirtstieren für *Ixodes ricinus* und für andere Schildzeckenarten bereitstellt.

Die drei Entwicklungsstadien der Schildzecken befallen in verschiedener Verteilung verschiedene Wirte. Fast überall befallen Larven gewöhnlich Nager, Nymphen Vögel und mittelgroße Säugetiere, während adulte weibliche Zecken große Wirtstiere wie Rehe und Rotwild zur Blutmahlzeit aufsuchen. Larven bewegen sich bis zu 20 cm, Nymphen bis zu 40 cm und adulte Zecken bis zu 80 cm über dem Erdboden, und das nur so lange, bis sie die Austrocknungsgefahr in Bereiche mit idealer Luftfeuchte hinunter drängt. Doch selbst adulte Zecken klettern gewöhnlich nie höher als einen halben Meter über dem Boden. Die unterschiedliche Verteilung auf der Vegetation erklärt wahrscheinlich auch die relative Wirtsspezifität der Zecken. Alle Stadien von *Ixodes ricinus* befallen auch den Menschen, aber es ist mehrfach belegt, dass Nymphen den Menschen viel öfter befallen als Larven oder Adulte.

Wirtssuchende Schildzecken vermeiden trockene und kalte Perioden des Jahres. In den meisten Habitaten ist die Wirtssuche im Frühling und Früh-

sommer am intensivsten und im Sommer am geringsten. Bei uns beobachtet man einen zweiten, etwas niedrigeren Aktivitätsgipfel der Zecken im Herbst. Dieses Grundmuster variiert selbstverständlich wegen der unterschiedlichen Wirte und dem Einfluss von Makro- und Mikroklima.

Die Perioden der Wirtssuche regulieren Zecken durch eine Ruhepause nach einer Stadienwandlung, die so genannte Diapause. Sie gilt für Eier, voll gesogene Larven und Nymphen. Die Diapause schützt Zecken davor, ihre Entwicklung im Frühwinter zu beginnen, und verzögert die Aktivität der ungesogenen, hungrigen Zecken bis nach dem Hochsommer.

Eine Zunahme der Zeckenpopulationen wurde in den letzten Jahren beobachtet. In jedem Habitat hängt die Dichte der Zeckenpopulationen von der Art der Vegetation, von Klima und Wetter, sowie von der Anwesenheit von Blutwirten in den parasitischen Lebensphasen ab. Optimale Habitate sind Laubwälder in gemäßigten Klimazonen, welche gewöhnlich auch Lebensraum für zahlreiche Blutwirte der Zecken sind. Die unreifen Entwicklungsstadien haben daher praktisch ein unbegrenztes Angebot in ihren Nahrungsquellen. Die adulten Zecken hingegen brauchen große Säugetiere, um zu einer vollen Blutmahlzeit zu kommen. Nur dann kann die nächste Zecken-Generation entstehen. Große Tiere haben als Blutwirte daher den größten Einfluss auf die Dichte der Zeckenpopulation. Falls das Habitat speziell für die frei lebenden Entwicklungsphasen der Zecken geeignet ist, genügt sogar eine relativ kleine Zahl von Wild, um eine sehr große Zeckenpopulation zu erhalten. Das Verständnis der Faktoren, die eine

dichte Zeckenpopulation bedingen, hat auch einen Voraussagewert für z.B. Klimaänderungen. Dies belegt eine Studie aus Schweden, in der die Ausbreitung von *Ixodes ricinus* in den Norden des Landes und die damit verbundene Zunahme von FSME-Fällen in Schweden auf die seit mehr als einem Jahrzehnt wärmeren Wintertemperaturen zurückgeführt wird (Lindgren et al. 2000). Temperaturzunahme kann die Zeckendichte und Zeckenverteilung auf verschiedene Weise fördern. Es steht mehr Zeit für den Ablauf des Entwicklungszyklus innerhalb einer Saison zur Verfügung, die Zeckenhabitate können sich durch intensiver wachsende Vegetation weiter ausdehnen, und geeignete Blutwirte stehen wegen der besseren Winterbedingungen für Wildtiere auch im Herbst und Winter zur Verfügung.

Lyme-/Schildzecken-Borreliose

Krankheitserreger

Die Krankheitserreger sind Borrelien, Bakterien aus der Familie der Spirochätazeen (Abbildung 2). Wenigstens 3 Genospezies aus dem *Borrelia burgdorferi* sensu lato (s.l.)-Komplex gelten heute als Krankheitserreger des Menschen: *Borrelia afzelii*, *Borrelia burgdorferi* sensu stricto und *Borrelia garinii*. Hinweise auf humanpathogene Bedeutung gibt es auch für *Borrelia bissettii* und *Borrelia lusitaniae* (Picken et al. 1996, Collares-Pereira et al. 2004, da Franca et al. 2005). Die humanpathogenen Arten zeigen eine spezielle geografische Verteilung. Alle 3 Genospezies, *Borrelia afzelii*, *Borrelia burgdorferi* sensu stricto (s.s.) und *Borrelia garinii* sind Krankheitserreger in Europa. *Borrelia afzelii* und *Borrelia garinii* wurden in

Asien gefunden. In Nordamerika wurde bisher nur *Borrelia burgdorferi* s.s. vom Menschen isoliert. Die Anzahl von Genospezies nimmt stetig zu (Tabelle 3).

Reservoir von *Borrelia burgdorferi* s.l.: Die Erhaltung und Verbreitung von *Borrelia burgdorferi* s.l. in der Natur erfolgen durch das Zusammenwirken von Überträger (Vektor) und Wirt. In Europa wurden bisher die Borrelienarten *Borrelia burgdorferi* s.s., *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii*, *Borrelia valaisiana* und *Borrelia lusitania* von Schildzecken isoliert. Der wichtigste Vektor ist die Zecke *Ixodes ricinus*, die mehr als 300 Wirbeltierarten als Blutwirte benützt. Nur ein kleiner Teil dieser Blutwirte wurde bisher auf seine Reservoir-Kompetenz, also auf seine Eignung zur Weitergabe von Borrelien überprüft. Am ausführlichsten wurden bisher Nager studiert, die als die wichtigsten Reservoir-Wirte von *Borrelia burgdorferi* s.l. gelten. Weiters stellen Vögel ein

bedeutendes Erregerreservoir dar, insbesondere für *Borrelia garinii* (Gern & Humair 1998).

Der Kreislauf der Borrelienverbreitung in der Natur wird dadurch kompliziert, dass verschiedene Borrelienarten nicht gleichermaßen zwischen wirbellosen Tieren und Wirbeltieren übertragen werden können. So besteht eine enge Beziehung zwischen *Borrelia afzelii* und kleinen Säugetieren, *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *Borrelia afzelii* und Eichkätzchen und zwischen *Borrelia garinii*, *Borrelia valaisiana* und Vögeln (Gern & Humair 1998). Allerdings wurden auch andere Beziehungen je nach den lokalen Ökosystemen in Europa beschrieben. Ein besseres Verständnis der Wechselwirkungen zwischen Krankheitserregern, Vektoren und Wirten bleibt daher noch zu erarbeiten.

In Europa wurden zahlreiche Studien zur Ermittlung der Borrelien-Infektionsquote in den verschiedenen Entwicklungsstadien von *Ixodes ricinus*

Abbildung 2: Borrelien-Kultur, Dunkelfeldmikroskopie x 1200

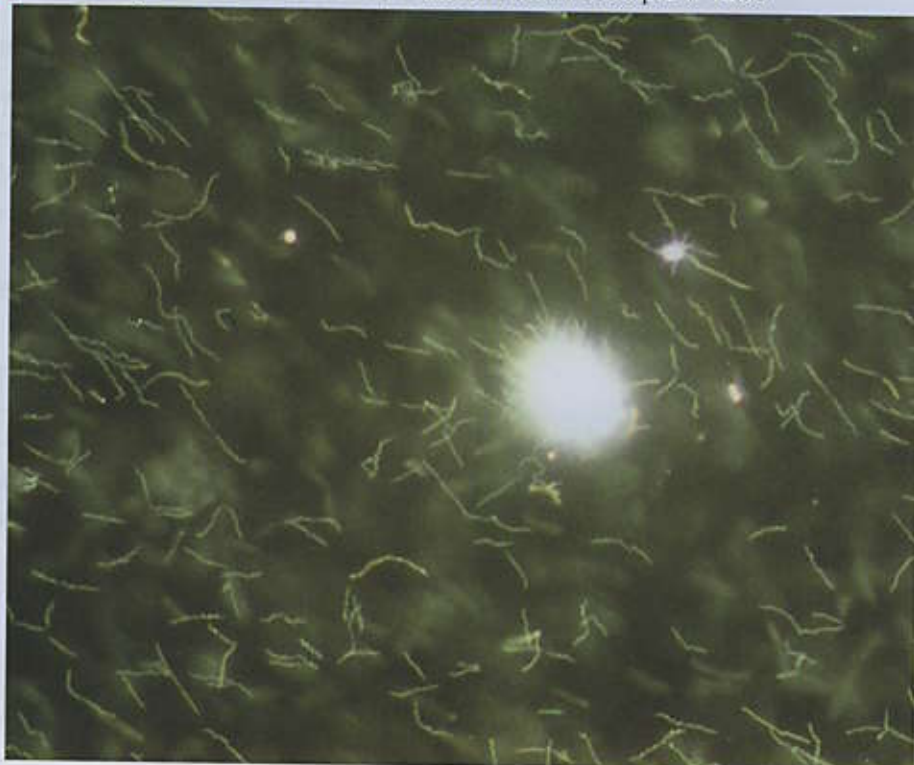


Tabelle 3: Geografische Verbreitung von *Borrelia burgdorferi* sensu lato-Genospezies und Schildzecken-Vektoren (*I.* = *Ixodes*, *H.* = *Hyalomma*). Die schattierten Felder markieren Krankheitserreger und ihre Überträger (modifiziert nach Masuzawa 2004)

Spezies	Europa West- Russland	Ost- Russland	Nord- Amerika	China	Nepal	Japan
<i>B. afzelii</i>	<i>I. ricinus</i>	<i>I. persulcatus</i>				<i>I. persulcatus</i>
<i>B. burgdorferi</i> sensu stricto	<i>I. ricinus</i>		<i>I. scapularis</i> <i>I. pacificus</i>			
<i>B. garinii</i> (eurasischer Typ)	<i>I. ricinus</i>	<i>I. persulcatus</i>				<i>I. persulcatus</i>
<i>B. garinii</i> (asiatischer Typ)		<i>I. persulcatus</i>				<i>I. persulcatus</i>
^{a)} <i>Isolat A14S</i>	<i>I. ricinus</i>					
<i>B. andersonii</i>			<i>I. dentatus</i>			
^{b)} <i>B. bissettii</i>	<i>I. ricinus?</i>		<i>I. spinipalpus</i> <i>I. pacificus</i>			
<i>B. japonica</i>						<i>I. ovatus</i>
^{c)} <i>B. lusitaniae</i>	<i>I. ricinus</i>					<i>I. columnae</i>
<i>B. sinica</i>				<i>I. ovatus</i>		
<i>B. tanukii</i>					<i>I. tanuki</i>	<i>I. tanuki</i>
<i>B. turcica</i>	<i>H. aegyptium</i>					
<i>B. turdi</i>						<i>I. turdus</i>
<i>B. valaisiana</i>	<i>I. ricinus</i>					
<i>B. valaisiana</i> -related				<i>I. granulatus</i>		<i>I. granulatus</i>

^{a)} neue Spezies, der Name *B. spielmani* vorgeschlagen (Richter et al. 2004)

^{b)} vermutlich auch in Europa verbreitet (Picken et al. 1996)

^{c)} vermutlich Krankheitserreger in Portugal und Nordafrika (Collares-Pereira et al. 2004, Da Franca et al. 2005)

durchgeführt. Der durchschnittliche Wert, der auch für Österreich ermittelt wurde, liegt bei 22% (Radda et al. 1986). Die Möglichkeit der transovariellen Übertragung von Borrelien durch *Ixodes ricinus* wurde im Experiment gezeigt (Stanek et al. 1986). In der Natur variiert die Quote der transovariellen Übertragung, welche in Gebieten mit hoher Borrelien-Durchseuchung der Zeckenweibchen sogar Quoten von über 20% erreicht (Rijpkema et al. 1994).

Krankheitsbilder und Diagnose

Schildzecken- (Lyme-) Borreliose ist die häufigste von Zecken übertragene bakterielle Infektionskrankheit in der nördlichen Hemisphäre. Erkrankungsfälle sind aus ganz Europa bekannt. Es handelt sich um eine Multisystem-Erkrankung, die Haut, Herz, Nerven-

system, Muskel- und Skelettsystem und seltener andere Organe wie Augen, Nieren und Leber befällt. Die Krankheitserreger werden, nach dem Stand des Wissens, ausschließlich durch *Ixodes*-Zecken übertragen. Nach einem Zeckenstich, der nur etwa von der Hälfte der Betroffenen wahrgenommen wird, erkranken rund 3% mit klinischen Erscheinungen. Die Komplexität der Krankheitsbilder wird durch die Unterscheidung von frühen lokalisierten, frühen disseminierten und chronisch persistierenden oder progredienten Infektionen leichter fasslich (Tabelle 4). Eine Stadieneinteilung der Lyme-Borreliose, wie sie in den 1980er Jahren in Analogie zur Syphilis vorgeschlagen wurde, ist nicht zielführend. Dissemination und Organmanifestation sind an Eigenschaften der jeweiligen Borrelien-

stämme sowie an die Gast-Wirts-Beziehung gebunden, die heute nur in Ansätzen verstanden werden.

Im Folgenden werden klinische Manifestationen der Lyme-Borreliose sowie die wesentlichen Elemente der Diagnostik entsprechend den klinischen Falldefinitionen der European Union Concerted Action on Lyme-Borreliosis (EUCALB) kurz dargestellt (Stanek et al. 1996).

Abbildung 3: Erythema (chronicum) migrans in der Kniekehle



Abbildung 4: Erythema (chronicum) migrans auf der Brust; Ausdehnung vier Wochen nach Zeckenstich



Tabelle 4: Klinische Erscheinungen der Lyme-Borreliose in Mitteleuropa

Infektionskrankheit	Häufigkeit
Frühe lokalisierte Borreliose	
Erythema migrans	> 85%
Solitäres Borrelien-Lymphozytom	< 1%
Frühe disseminierte Borreliose	
Multiples Erythema migrans (selten)	
Neuroborreliose	ca. 10%
(Vollbild: Meningoradikuloneuritis Garin-Bujadoux-Bannwarth)	
Karditis	?
Chronische Borreliose	
Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)	1%
Arthritis	> 1% ?
Periphere Neuropathien (späte Komplikation der ACA)	?
Enzephalomyelitis (sehr selten)	?

Abbildung 5: Erythema (chronicum) migrans auf dem Unterschenkel; zentrale Abblassung einige Tage nach Behandlungsbeginn



Erythema (chronicum) migrans

Das Erythema migrans ist die häufigste Manifestation der Lyme-Borreliose und ist bei über 85% der Patienten die einzige klinische Erscheinung, die in Europa ganz überwiegend von *Borrelia afzelii* hervorgerufen wird. Die Hautinfektion entwickelt sich

nach einer variablen Inkubationszeit von wenigen Tagen bis über einen Monat nach dem Zeckenstich. Sie ist durch einen sich zentrifugal um die Stichstelle ausbreitenden roten Fleck charakterisiert (Abbildung 3, 4). Eine zentrale Abblassung wird bei zunehmender Ausdehnung des Erythems

Abbildung 6: Kokardenförmiges Erythema (chronicum) migrans auf dem Rücken



häufig beobachtet (Abbildung 5), die Konkardnenform ist ebenfalls nicht ungewöhnlich (Abbildung 6). Multiple Erythema migrans-(MEM)Läsionen entstehen infolge einer hämatogenen Verbreitung der Borrelien vom ursprünglichen Erythem ausgehend. Sie sind daher neben dem ersten Erythem unabhängig von der Zeckenstichstelle auf verschiedenen Hautstellen lokalisiert. MEMs werden in Europa viel seltener als in den USA beobachtet. Bestätigt wird die Diagnose durch die Anzüchtung von *Borrelia burgdorferi* s.l. und/oder den Nachweis von Borrelien-Nukleinsäure-Abschnitten in Hautproben. Serologische Untersuchungen zum Nachweis der aktuellen Infektion sind in der Diagnose des Erythema migrans nicht zielführend (Stanek et al. 1999).

Borrelien-Lymphozytom

Das Borrelien-Lymphozytom ist eine seltene Manifestation schmerzloser, blauroter Knoten oder Plaques, die sich bei Kindern gewöhnlich am Ohr läppchen, am Ohrrand oder am Skro-

Abbildung 7a: Borrelien-Lymphozytom am Ohr läppchen



Abbildung 7b: Borrelien-Lymphozytom am Ohrläppchen. Die blaurote Schwellung kann unbehandelt über Wochen bestehen bleiben.



tum, bei Erwachsenen an der Brustwarze befinden (Abbildung 7a, 7b, 7c). Ein vorausgegangenes oder vorhandenes Erythema migrans und der histologische Nachweis eines B-Zell-Pseudolymphoms unterstützen die Diagnose. Selten gelingt der Beweis der Borrelien-Infektion durch Anzucht von *Borrelia burgdorferi* s.l. (Strle et al. 1992) oder Borrelien-Nukleinsäure-Nachweis aus Hautbiopsien.

Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)

Dabei handelt es sich um eine chronisch- progressive, fibrosierende Hauterkrankung, die in Europa die häufigste Form einer chronischen Lyme-Borreliose darstellt. Der Erreger ist ganz überwiegend *Borrelia afzelii*. ACA tritt gewöhnlich auf den Streckseiten der Extremitäten auf (Abbildung 8), zuerst als teigige Hautschwellung oder blaurote Verfärbung,

später gefolgt von Atrophie, welche die Haut sehr zart und durchscheinend macht, gefältelt wie Zigarettenpapier (Abbildung 9). Die Venen treten deutlich hervor, eine fleckige Pigmentierung tritt auf. Über Knochenvorsprüngen sind Verdickungen und Knotenbildungen möglich. Bei lange bestehender ACA tritt bei einem Großteil der Fälle eine periphere Neuropathie auf (Kristoferitsch et al. 1988), alles Folgen einer kontinuierlich bestehenden Infektion. Borrelien wurden aus mehr als 20 Jahre bestehenden ACA-Hautläsionen isoliert. Gewöhnlich findet man bei ACA-Patienten hohe Serumkonzentrationen von IgG-Antikörpern gegen *Borrelia burgdorferi* s.l. Das histologische Bild einer intensiven lymphozytären Infiltration und die Anzucht sowie der Nachweis von *Borrelia burgdorferi* s.l.

Abbildung 8: Acrodermatitis chronica atrophicans am Unterschenkel. Die Haut ist fleckig pigmentiert und verdünnt, Venen treten infolge der Atrophie aller Hautschichten hervor, durch die lange bestehende Borrelien-Infektion ist die Haut leicht zu verletzen.

Abbildung 7c: Borrelien-Lymphozytom an der Brustwarze



Abbildung 9: Acrodermatitis chronica atrophicans. Atrophe, zigarettenpapierartig gefaltete Haut



feri s.l.-Nukleinsäure in Hautproben bestätigen die klinische Diagnose.

Neuroborreliose

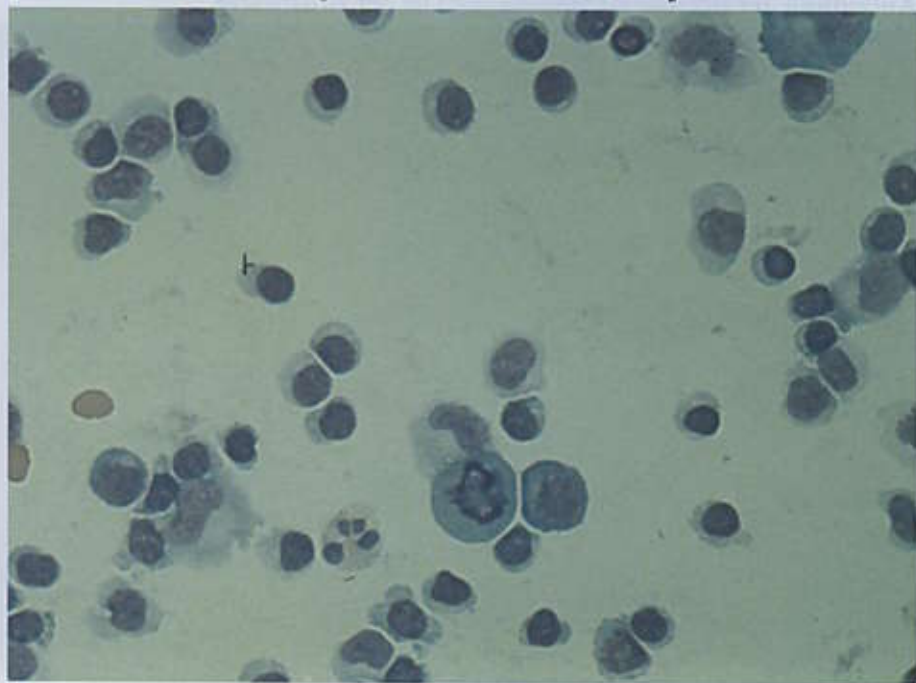
Die frühe Neuroborreliose ist nach dem Erythema migrans die häufigste Manifestation einer akuten Schildzecken-Borreliose in Europa. Mit einer Inkubationszeit von durchschnittlich 4 (Kinder) bis 7 (Erwachsene) Wochen manifestiert sie sich als milde aseptische Meningitis, isolierte einseitige oder manchmal beidseitige Fazialisparese oder als Neuritis anderer Hirnnerven beziehungsweise bei Erwachsenen gewöhnlich als schmerzhaftes Meningo-Radikuloneuritis (Garin-Bujadoux-Bannwarth-Syndrom) mit oder ohne Fazialis-Lähmung oder Lähmung anderer Hirnnerven. Das diagnostische Spektrum umfasst Radikuloneuritis, Meningoradikulitis, kraniale Hirnnerven-neuritis, Meningitis, Meningoenzephalitis, Radikulomyelitis, Enzephalitis und Enzephalomyelitis.

Die Radikulitis-Symptome entwickeln sich durchschnittlich 6 Wochen nach dem Zeckenstich oder nach einem Erythema migrans. Dabei treten zuerst

Schmerzen auf, die nachts stärker werden mit wechselnder Lokalisation. Die Schmerzen werden als brennend, bohrend, beißend oder reißend erlebt und sprechen nur wenig auf Analgetika an. Bei drei von vier dieser Patienten entwickeln sich nach einer bis vier Wochen neurologische Ausfälle, Lähmungen häufiger als Sensibilitätsstörungen. Die Lähmungen sind oft

asymmetrisch verteilt, wobei die Extremität, von der die Zecke entfernt oder an der das Erythema migrans lokalisiert war, häufig deutlicher betroffen ist als die Gegenseite. Da die Radikulitis im Gegensatz zu der seltenen Polyneuritis prompt auf eine Behandlung mit Antibiotika anspricht, wird eine primär durch die Erreger hervorgerufene Entzündungsreaktion angenommen.

Abbildung 10: Lympho-plasmazelluläre Pleozytose im Liquor cerebrospinalis. Dieses Liquorzellbild ist charakteristisch für eine meist durch *Borrelia garinii* verursachte Meningo-Radikuloneuritis Garin-Bujadoux-Bannwarth.



Bei einem Großteil der Patienten mit Bannwarth-Syndrom kommt es zu Hirnnervenausfällen. Es können alle Hirnnerven beteiligt sein, mit Ausnahme des Riechnervs. Bei Hirnnerventeilnahme ist ganz überwiegend der Nervus facialis betroffen, wobei ein beidseitiger Befall nicht selten ist. Unabhängig von der Schwere der Fazialisparese ist die Prognose sehr gut. In den meisten Fällen kommt es innerhalb von 1-2 Monaten zu einer vollständigen Rückbildung. Defektheilungen werden bei etwa 5% der Patienten beobachtet.

Eine Beteiligung des zentralen Nervensystems wird im Rahmen einer Neuroborreliose sehr selten festgestellt; sie verläuft meistens chronisch. Die häufigste Manifestation ist eine Myelitis mit spastisch-ataktischem Gang und Blasenstörung. Die Symptomatik kann sich über Tage oder mehrere Monate entwickeln. Bei 2/3 der Patienten kommt es zu einer schweren Tetra- oder Paraparese. Bei mehr als der Hälfte der Patienten mit Myelitis finden sich zusätzliche Zeichen einer Enzephalitis und bei etwa der Hälfte eine Hirnnerventeilnahme.

Eine periphere Neuropathie wird bei europäischen Patienten meist in Verbindung mit einer Acrodermatitis chronica atrophicans gesehen. Die Beschwerden äußern sich in distal verteilten Parästhesien. Die wenigen histologischen Untersuchungen zeigten Perivaskulitis und thrombosierte epineurale Blutgefäße.

Im Liquor cerebrospinalis findet sich eine lymphozytäre Pleozytose (Abbildung 10). Intrathekal gebildete spezifische Antikörper lassen sich bei Erwachsenen meist regelmäßig nachweisen. Bei Kindern mit isolierter

Fazialisparese sowie sehr früh nach Krankheitsbeginn kann die Liquorpleozytose fehlen (Millner et al. 1989, Stanek 1991). Früh nach Krankheitsbeginn und bei geringer Liquor-Zellzahl gelingt auch die Anzüchtung der Borrelien aus dem Liquor, der Erreger ist überwiegend *Borrelia garinii*.

Lyme-Arthritis

Die Lyme-Arthritis wird in Europa viel seltener diagnostiziert als in Nordamerika. Sie manifestiert sich typischerweise als intermittierende oder chronische Mono- oder Oligoarthritis der großen Gelenke (Abbildung 11), die selten mit Erosionen von Knorpel und Knochen verbunden sein kann. Das Knie ist am häufigsten betroffen. Der Nachweis von Borrelien-DNA in Synovialflüssigkeit und Synoviabiopsien sowie der seltene kulturelle Borrelien-Nachweis aus diesen Proben weisen auf eine direkte Infektion des Gelenks hin. Die Gelenkentzündung(en) schwinden nach

einigen Jahren spontan. Bei manchen Patienten mit einer so genannten Behandlungs-resistenten Arthritis scheint eine genetische Prädisposition zur Lyme-Arthritis zu bestehen, denn sie findet sich viel häufiger bei Personen mit einem HLA-DR2 oder DR4 Phänotyp, was auf einen Immunogenitäts-Faktor in der Pathogenese hinweist.

Bei amerikanischen Patienten ist in etwa der Hälfte der Blutsenkungswert leicht erhöht, bei Leukozytose und/oder einem erhöhten Serum-IgM. Das CRP ist gewöhnlich im Normalbereich. Kryoglobuline und zirkulierende Immunkomplexe können vorliegen. Die meisten Patienten haben keine Rheumafaktoren, keine antinukleären Antikörper. Polymorphkernige Leukozyten überwiegen in der Synovialflüssigkeit, die Zellzahl bewegt sich zwischen $0,5$ und 110×10^9 pro L.

Die Diagnose Lyme-Arthritis basiert auf der Anamnese, dem klinischen

Abbildung 11: Bild einer Lyme-Arthritis des linken Kniegelenkes. Man erkennt auch eine Wadenschwellung infolge einer Baker-Zyste. (Die Abbildung wurde von Prof. Dr. Peter Herzer, München, in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt.)



Erscheinungsbild, dem Ausschluss anderer Arthritis-Ursachen und dem Nachweis von Serum-IgG-Antikörpern gegen Borrelien. Die Anzüchtung von Borrelien aus der Synovialflüssigkeit gelingt nur sehr selten (Marlovits et al. 2004). Hingegen ist der Nachweis von Borrelien-DNA in der Synovialflüssigkeit oder in der Synovia mittels PCR sehr sensitiv. Differentialdiagnostisch gleicht die Lyme-Arthritis bei Kindern am ehesten einer oligoartikulären juvenilen Arthritis und bei Erwachsenen einer reaktiven Arthritis.

Lyme-Karditis

Infolge einer Infektion des Reizleitungssystems des Herzens äußert sich die Lyme-Karditis in transienten Rhythmusstörungen und Atrioventrikulärem Block zweiten und dritten Grades. Eine chronische Lyme-Karditis ist bisher nur Spekulation, nachdem aus Herzmuskelproben eines Patienten mit lange bestehender dilatativer Kardiomyopathie Borrelien isoliert worden sind (Stanek et al. 1990). Für die Begründung eines ätiologischen Zusammenhangs stehen bisher Ergebnisse kontrollierter Studien noch aus. Insgesamt ist die spezifische Diagnose der Lyme-Karditis durch den Mangel an Möglichkeiten für den direkten Erregernachweis erschwert.

Unspezifische Symptome

Einige Patienten mit einer frühen oder späten Form der Lyme-Borreliose berichten über unspezifische Beschwerden wie Krankheitsgefühl, Müdigkeit, Unruhe, psychische Veränderungen, Depression, Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen. *Borrelia burgdorferi* sensu lato kann gelegentlich muskulo-skeletale, neurokognitive

oder Müdigkeits-Symptome auslösen, aber diese Vorkommnisse sind ungewöhnlich und die Symptome unterscheiden sich nicht von denen, die durch andere Infektionen oder belastende physische oder emotionale Ereignisse ausgelöst werden.

Laboratoriumsdiagnostik der Schildzecken-Borreliose

In Tabelle 5 sind die Indikationen für den direkten und indirekten Nachweis der Krankheitserreger zusammengestellt.

Bemerkungen zur Laboratoriumsdiagnostik der Lyme-Borreliose

Serologie

Die Suche nach Serumantikörpern bei dem klinischen Verdacht einer disseminierten oder chronischen Lyme-Borreliose dient der weiteren Bestätigung der klinischen Diagnose. Bei klinischem Verdacht einer frühen Lyme-Borreliose ist der Wert eines serologischen Befundes sehr gering. Wenn der Antikörpernachweis in diesem Fall angestrebt wird, dann werden zumindest 2 Serumproben benötigt, die im Abstand von 6 bis 8 Wochen gewonnen werden sollen. Zahlreiche kommerziell erhältliche Testsysteme stehen zur Verfügung. Damit erzielte Ergebnisse müssen nicht notwendigerweise übereinstimmen, weder quantitativ noch qualitativ. Das heißt, mit verschiedenen Testsystemen erzielte Ergebnisse aus verschiedenen Laboratorien dürfen nicht miteinander verglichen werden. Es gilt die Regel: Korrekt kann eine Änderung der Antikörperkonzentration in Körperflüssigkeiten (Blut-, Liquorproben) nur erfasst werden, wenn die zu verschiedenen Zeitpunkten gewonnenen Proben mit demselben Testsystem gleichzeitig untersucht werden (selbe Me-

thode und Fehlerbreite unter denselben Bedingungen).

In den 1990er Jahren hat sich ein „Zwei-Test-Prinzip“ durchgesetzt, um mögliche falsch positive Ergebnisse mit Immunfluoreszenz-Tests, Hämagglutinations-Tests und mit Sonikat-ELISA (enzyme immuno-sorbent assays) zu erkennen. Als zweiter, so genannter Bestätigungstest dient ein Borrelien-Immunoblot. Dieser Test zeigt, mit welchen Antigenen von elektrophoretisch aufgetrennten Borrelien-Proteinen die im Serum (Plasma) enthaltenen Antikörper reagieren. Aufgrund des Reaktionsmusters lässt sich entscheiden, ob der erste Test eine spezifische Immunantwort angezeigt hat. Heute werden in der „Borrelien-Serologie“ als Testantigene immer häufiger rekombinante Antigene dem Sonikat zugemischt oder Kombinationen spezifischer rekombinanter Borrelien-Antigene oder überhaupt nur noch ein rekombinantes Antigen im ELISA eingesetzt. Sollten sich rekombinante ELISA-Testverfahren durchsetzen, wird die Nützlichkeit des „Zwei-Test-Prinzips“ künftig in Frage gestellt.

Für die Interpretation serologischer Ergebnisse der Borrelien-Serologie gilt der Grundsatz: Nie ohne Kenntnis des Patienten und seiner Erkrankung. Im Unterschied zur Virologie können serologische Ergebnisse der Bakteriologie nicht unmittelbar als Indikatoren gesicherter Infektion bezeichnet werden. Das heißt, positive serologische Ergebnisse allein sind keine Indikation für eine antibiotische Behandlung!

Serumantikörper gegen Borrelien (IgM und IgG positiv) ohne Klinik sind keine Indikation für eine Behandlung; ein Kontrolltest soll in 1-2 Monaten erfolgen.

Tabelle 5: Indikationen für die Einsendung von Untersuchungsmaterial zur Laboratoriumsdiagnose der Schildzecken-Borreliose.

Verdachtsdiagnose	Serologie	Gewebe oder Körperflüssigkeiten für Kultur, PCR oder beides und Gewebe für Histologie
Erythema migrans	Nicht obligat Null-Wert (Ergebnis ohne diagnostische Bedeutung), 2. Blutprobe 6-8 Wochen später (Seroconversion oder Titerbewegung bedeutet bloß Bestätigung der klinischen Diagnose, keine weitere Konsequenz)	bei untypischem Erythema migrans und Ausschluss anderer Ursachen: Hautbiopsie, betroffene Hautstelle
Borrelien-Lymphozytom	Obligat 2 Proben wie oben	Hautbiopsie, betroffene Hautstelle und Histologie
Acrodermatitis chronica atrophicans	Obligat spezifische IgG-Antikörper (meist in hoher Konzentration)	Hautbiopsie, betroffene Hautstelle und Histologie
Frühe Neuroborreliose (Meningopolyradikuloneuritis, Hirnnervenparesen u.a.)	Obligat Liquor und Serum zur Ermittlung intrathekal gebildeter IgG-Antikörper	Liquor cerebrospinalis
Chronische Neuroborreliose (sehr selten)	Obligat Liquor und Serum zur Ermittlung intrathekal gebildeter IgG-Antikörper	Liquor cerebrospinalis
Lyme-Arthritis	Obligat IgG-Antikörper (gewöhnlich in hoher Konzentration)	Gelenkserguss oder Synovia
Lyme-Karditis	Obligat IgG-Antikörper	

Keine Serumantikörper (IgM und IgG negativ) ist ein häufiges Ergebnis bei Patienten mit Erythema migrans. Die Behandlung ist notwendig, auch wenn keine humorale Immunreaktion auf die klinisch eindeutige Infektion angezeigt wird. Spätere Serumuntersuchungen können ebenfalls negativ ausfallen oder positiv werden. Letzteres Ergebnis zeigt jedoch keinen Therapieversager an (Klinik!).

IgM-Antikörper allein (IgM positiv, IgG negativ) sind ohne Klinik ebenfalls keine Indikation für eine Behandlung. Eine Kontrolle sollte in 1-2 Monaten erfolgen. Bei gleichbleibendem Ergebnis kann es sich entweder um ein Problem der IgM-Sensitivität des verwendeten Testsystems handeln (Kontrolle im Referenzlaboratorium) oder um eine andere zugrunde liegende Erkrankung (Facharzt beiziehen).

IgG-Antikörper allein (IgM negativ, IgG positiv) ohne Klinik zeigen eine **früher durchgemachte Infektion** an; es besteht eventuell Teil-Immunität. Eine Kontrolluntersuchung in 3-4 Monaten wird empfohlen.

Kultur = Anzucht von Borrelien
Die Anzucht von Borrelien gelingt am besten aus Hautbiopsien früher Manifestationen. Mit weitaus geringerem Erfolg lassen sich Borrelien aus Liquor cerebrospinalis, Blut, Gelenkspunktat und Synovia-Biopsien sowie Muskel- und Herzmuskelbiopsie anzüchten. Das Untersuchungsmaterial muss vor Beginn der Antibiotikabehandlung gewonnen werden. Obwohl Kulturmedien (BSK II) kommerziell erhältlich sind, ist es empfehlenswert, die Anzucht und Identifizierung von Borrelien erfahrenen Referenz-Laboratorien zu überlassen.

Nukleinsäure-Amplifikationstechniken
Borrelien-Nukleinsäure kann auch kurz nach Beginn der Behandlung mit Antibiotika aus Untersuchungsmaterial nachgewiesen werden. Meist wird hierzu die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) eingesetzt. Empfohlen wird die Untersuchung von Biopsien der Haut und Synovia sowie von Gelenkspunktat. PCR mit Liquor und Blut ist nur bei bestimmten Fragestellungen angezeigt; das Gleiche gilt für Muskel- und Herzbiopsien. Die Durchführung und Interpretation von PCR-Ergebnissen soll erfahrenen Referenz-Laboratorien vorbehalten bleiben.

Ein wichtiger Grundsatz für die Interpretation eines negativen Ergebnisses nach dem Versuch, Borrelien anzüchten oder mittels PCR nachzuweisen, ist, dass es die Infektion mit dem vermuteten Erreger nicht ausschließt.

Therapie der Schildzecken-Borreliose

Alle klinischen Manifestationen der Lyme-Borreliose sollen mit Antibiotika behandelt werden. Nur solche Antibiotika dürfen verwendet werden, die sich *in vitro* und in klinischen Studien als wirksam erwiesen haben. Die Ergebnisse einer Behandlung hängen nicht nur von Lokalisation, Ausdehnung und Dauer der klinischen Manifestationen ab, sondern auch vom ausgewählten Antibiotikum, von Dosis, Behandlungsdauer, möglichen Nebenwirkungen und Komplikationen. Patienten mit Neuroborreliose erhalten Antibiotika primär intravenös, bei den meisten anderen Manifestationen werden Antibiotika oral verabreicht.

In den letzten Jahren aufgekommene Trends zu längeren Behandlungszeiten lassen sich durch Ergebnisse kont-

rollierter klinischer Studien überhaupt nicht begründen. Im Gegenteil; es wurde schon früher (Neumann et al. 1987) und erst kürzlich wieder gezeigt, dass bei der frühen Lyme-Borreliose eine 10-tägige Behandlung des solitären Erythema migrans ebenso wirksam ist wie eine über 20 Tage.

Durch zahlreiche klinische Studien wurde der therapeutische Nutzen der antibiotischen Behandlung jeder klinischen Manifestation der Lyme-Borreliose bestätigt (Strle 1999). Geeignete Antibiotika für die Behandlung lokalisierter Manifestationen sind Phenoxymethylpenicillin, Azithromycin, Amoxicillin, Cefuroxim und Doxycyclin, die oral verabreicht werden. Neuroborreliose wird mit Ceftriaxon oder Penicillin G behandelt, welche intravenös gegeben werden (Stanek & Strle 2003). Zur Behandlung chronischer Manifestationen werden dieselben Substanzen verwendet, die Behandlungszeit wird in der Regel aber verdoppelt (Tabelle 6).

Patienten mit solitärem Erythema migrans und Borrelien-Lymphozytom werden mit oralen Antibiotika behandelt. Bei der Therapie mit oralen Penicillinen wird allgemein empfohlen, die Tagesdosis auf zwei bis drei Einzeldosen aufzuteilen. Eine Tagesdosis von 25.000 I.E. Phenoxymethylpenicillin pro kg Körpergewicht sollte bei Kindern und Erwachsenen nicht unterschritten werden. Dosierungen bis 6,0 Mega I.E. Phenoxymethylpenicillin pro Tag werden von Erwachsenen komplikationslos vertragen.

Bei multiplem Erythema migrans und bei Schwangeren sowie immundefizienten Patienten mit Erythema migrans erscheint eine parenterale Behandlung günstiger. Es liegen aber zu wenige

Tabelle 6: Antibiotika für die Behandlung der Schildzecken-Borreliose

Behandlung				
Antibiotikum	Gabe	Dosierung Erwachsene	Dosierung Kinder	Dauer
ERYTHEMA MIGRANS & BORRELIEN-LYMPHOZYTOM				
Penicillin V Phenoxymethyl- Penicillin	oral	2-3 x 1-1,5 Mio	0,1-0,15 Mio/kg	14 Tage (10-21 Tage)
Doxycyclin *	oral	2 x 100 mg		14 Tage (10-21 Tage)
Amoxicillin	oral	3 x 500-1000 mg	20-50 mg/kg	14 Tage (10-21 Tage)
Azithromycin ** a, b, c	oral	2 x 500 mg 1 x 500 mg	20 mg/kg 10 mg/kg	1. Tag nächste 4 Tage
Cefuroxim axetil ***	oral	2 x 500-1000 mg	30-40 mg	14 Tage (10-21 Tage)
NEUROBORRELIOSE				
Ceftriaxon	i.v.	2 g	50-100 mg/kg	14 Tage (10-30 Tage)
Penicillin G	i.v.	20 Mio	0,25-0,5 Mio/kg	14 Tage (10-30 Tage)
Doxycyclin * ¹	oral	2-3 x 100 mg		21 Tage (14-30 Tage)
Amoxicillin ²	oral	3 x 500-1000 mg	20-50 mg/kg	21 Tage (14-30 Tage)
Ausnahmefälle: ¹ Penicillinallergie ¹ und ² isolierte Fazialisparese und negativer Liquorbefund (keine Pleozytose, keine intrathekalen Antikörper)				
ACRODERMATITIS CHRONICA ATROPHICANS LYME-ARTHRITIS (intermittierend, chronisch), LYME-KARDITIS				
Doxycyclin *	oral	2 x 100 mg		21 Tage (14-30 Tage)
Amoxicillin	oral	3 x 500-1000 mg	20-50 mg/kg	21 Tage (14-30 Tage)
Ceftriaxon	i.v.	2 g	50-100 mg/kg	21 Tage (14-30 Tage)
* NICHT für Kinder, Schwangere, Stillende ** a NICHT in der Schwangerschaft b Nach Studienergebnissen aus Slowenien und Kroatien zur Behandlung des Erythema migrans wurde Azithromycin etwa gleichwertig wie Penicillin V und Doxycyclin befunden (Arnez et al. 2002, Strle et al. 1996, Barsic et al. 2000), eine Studie aus den USA berichtet jedoch, dass die Substanz deutlich weniger wirksam war als Amoxicillin (Luft et al. 1996). c Für die Indikation Lyme-Borreliose in Österreich keine Zulassung *** In den USA schon lange zur Behandlung der Lyme-Borreliose in Verwendung, liegen aus Europa noch keine Ergebnisse klinischer Studien über die Wirksamkeit bei Erwachsenen vor. Bei Kindern wurde die Wirksamkeit gleich der von Penicillin V befunden, allerdings waren Nebenwirkungen mit Cefuroxim axetil viel häufiger zu beobachten (Arnez et al. 1999).				

Untersuchungsergebnisse vor, um dieses Vorgehen zu bestätigen.

Patienten mit Neuroborreliose und schwerer Lyme-Karditis werden mit Ceftriaxon oder mit Penicillin G intravenös für 2-3 Wochen und nur ausnahmsweise oral mit Doxycyclin behandelt. Für die Behandlung von Acrodermatitis chronica atrophicans und Arthritis werden Doxycyclin, Amoxicillin oder Ceftriaxon empfohlen.

Bei Personen mit Antikörpern gegen Borrelien, aber ohne klinische Zeichen einer Erkrankung wird empfohlen zu warten und zu beobachten, denn es gibt keine verlässlichen Daten über den Nutzen einer Antibiotika-Behandlung bei seropositiven Personen.

Einige Patienten, die nach den Empfehlungen behandelt worden sind, genesen nur unvollständig und können an lang anhaltenden Symptomen wie hartnäckiger Müdigkeit, Myalgien, Arthralgien, Paraesthesien oder Dysaesthesien oder Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung und Stimmungsschwankungen leiden. Dieses Syndrom wird „post-treatment chronic Lyme borreliosis“ genannt. Viele solcher Patienten wurden wiederholt mit Antibiotika über Wochen oder gar Monate und Jahre behandelt. Ergebnisse von Studien aus den USA zeigten, dass die Symptome solcher Patienten durch lang dauernde Antibiotika-Behandlung (i.v. Ceftriaxon für 30 Tage, gefolgt von oralem Doxycyclin für 60 Tage) nicht stärker beeinflusst wurden als durch Placebo.

Mischinfektionen und daraus folgende Doppel-Erkrankungen durch Borrelien und *Anaplasma phagocytophilum*, Erreger der humanen granulozytären Anaplasmose, kommen bei uns nur selten vor. Somit gibt es keinen Grund, β -Laktam-Antibiotika für die

Behandlung der frühen Hautmanifestationen der Lyme-Borreliose aufzugeben.

Therapieversager

Wenn Symptome nach einer den Empfehlungen entsprechenden Behandlung anhalten, darf man diese nicht ohne Weiteres mit einer Persistenz der Organismen gleichsetzen. Nur extrem selten gelingt der mikrobiologische Beweis eines Behandlungsfehlers nach einer entsprechenden Therapie. Allerdings scheinen Borrelien postinfektiöse Syndrome bahnen zu können, wie Fibromyalgie, wobei die Symptome in Abwesenheit lebender Borrelien bestehen bleiben und daher auch nicht auf Antibiotika reagieren. Manchmal ist ein Therapieversagen auf eine irreversible Gewebsschädigung durch die Borrelien-Infektion zurückzuführen. Aber wahrscheinlich viel häufiger ist eine falsche Diagnose Ursache für Therapieversagen. Daher ist die Behandlung von seropositiven Patienten mit – zum Beispiel – Arthralgien und Myalgien viel eher eine Behandlung von serologischen Ergebnissen und nicht von Lyme-Borreliose.

Prophylaxe

Antibiotikaprophylaxe

Kann die Einnahme von Antibiotika nach einem Zeckenstich den Ausbruch der Lyme-Borreliose verhindern? Ergebnisse einer prospektiven Studie aus den USA sprechen dafür, dass eine Einzeldosis von 200 mg Doxycyclin die Entwicklung von Lyme-Borreliose verhindern kann, falls sie innerhalb von 72 Stunden nach dem Stich durch eine *Ixodes scapularis*-Zecke (dominante *Ixodes*-Zecke an der Ostküste der USA) verabreicht wird (Nadelman et al. 2001).

Ob dies auch für Europa gilt, kann erst nach der Durchführung und Auswertung der Ergebnisse prospektiver Studien in Europa beantwortet werden. Derzeit wird daher eine derartige Prophylaxe für Erkrankungsfälle in Europa nicht empfohlen.

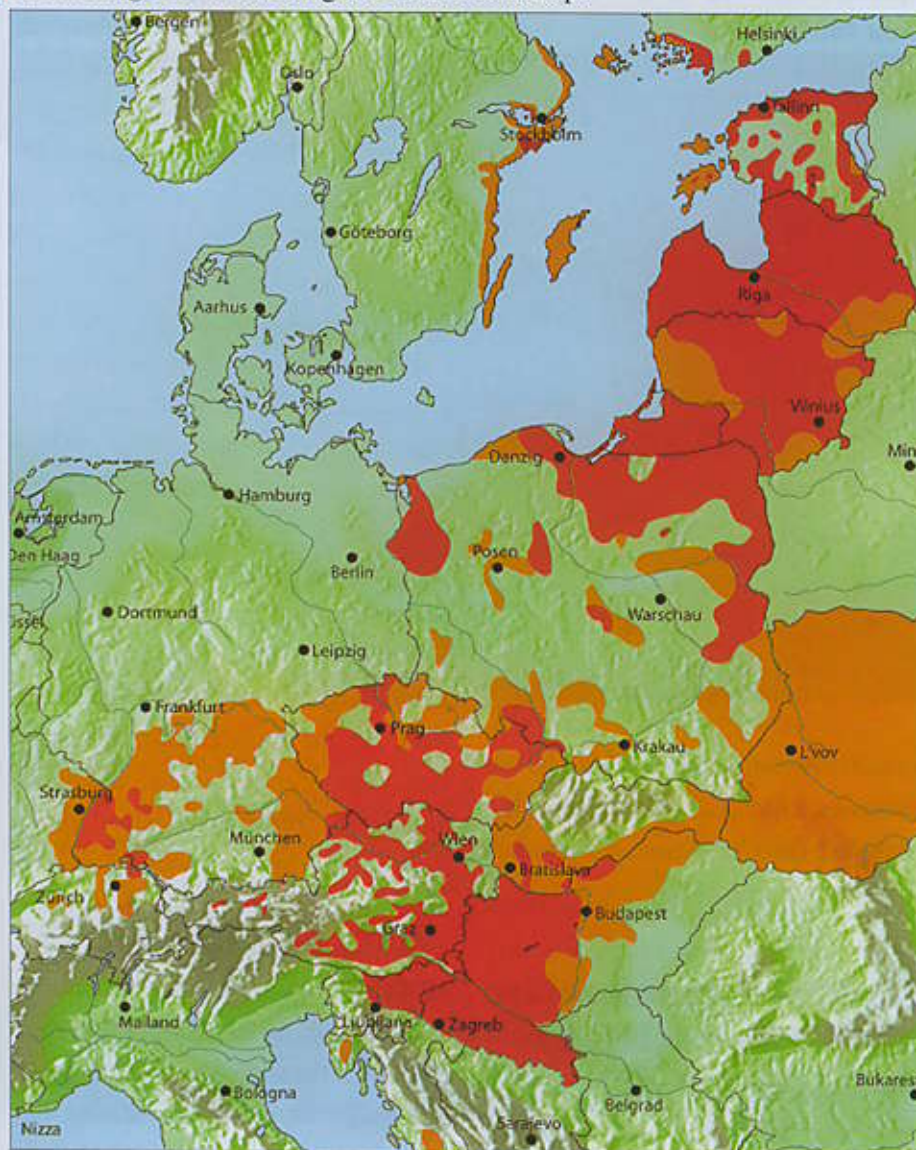
Immunprophylaxe

Eine aktive Immunisierung mit einem rekombinanten OspA-Serotyp-1-Impfstoff (OspA Serotyp 1 ist ein dominantes immunogenes Oberflächenprotein von *Borrelia burgdorferi* s.s.) war in den USA über 3 Jahre im Handel, wurde aber am Beginn des Jahres 2002 vom Markt genommen. Die Impfung erzielte eine Schutzrate von etwa 80%, die Frequenz der Auffrischungsimpfungen war noch nicht definiert. Wegen der unterschiedlichen Genospezies und der großen Zahl von Serotypen in Europa sind hier bei der Entwicklung eines Lyme-Borreliose-Impfstoffes zahlreiche Probleme zu bewältigen.

Früh-Sommer-Meningo-Enzephalitis (FSME)

Das FSME-Virus ist das bedeutendste durch Zecken übertragene Flavivirus. Das FSME-Virus-Genom ist sehr stabil, seine Oberflächenantigene bleiben praktisch unverändert. Man kennt 3 Subtypen des FSME-Virus, den europäischen, zentral-sibirischen und den fernöstlichen. Das Virus zirkuliert in Naturherden zwischen kleinen Säugetieren, Weidetieren und Schildzecken. Menschen werden gewöhnlich durch Zeckenstich in einem Naturherd infiziert. Es besteht aber auch die seltene Möglichkeit, die FSME-Viren durch Genuss nicht pasteurisierter Milch von infizierten

Abbildung 12: Verbreitung der FSME in Europa



Milchtieren aufzunehmen. Die Erkrankung wurde früher deshalb auch biphasisches Milchfieber genannt.

Die FSME ist in umschriebenen geografischen Gebieten Europas endemisch (Abbildung 12). Immer wieder werden neue Verbreitungsgebiete entdeckt, wie zum Beispiel in Baden-Württemberg (Schwarzwald), wo zahlreiche schwere FSME-Fälle aufgetreten sind (Kaiser 1999). Typischerweise verläuft die FSME in zwei Phasen. Die erste Erkrankungsphase tritt 4 bis 14 Tage nach dem Zeckenstich auf und dauert nur wenige Tage. Sie ist durch Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, eventuell katarrhali-

sche Symptome des Respirationstraktes und gelegentlich durch Beschwerden seitens des Magen-Darm-Traktes gekennzeichnet. Diese unspezifischen Symptome werden nicht unzutreffend als Sommergrippe bezeichnet. Nach einem Intervall von wenigen Tagen beginnt die zweite Erkrankungsphase, sofern das Virus die Blut-Hirnschranke durchsetzt und das Gehirn und die Hirnhäute infiziert hat. Das Fieber ist jetzt höher, begleitet von heftigen Kopfschmerzen und Erbrechen. Die zweite Phase kann als Meningitis, Meningoenzephalitis oder als Meningoenzephalomyelitis verlaufen. Auch periphere Nerven kön-

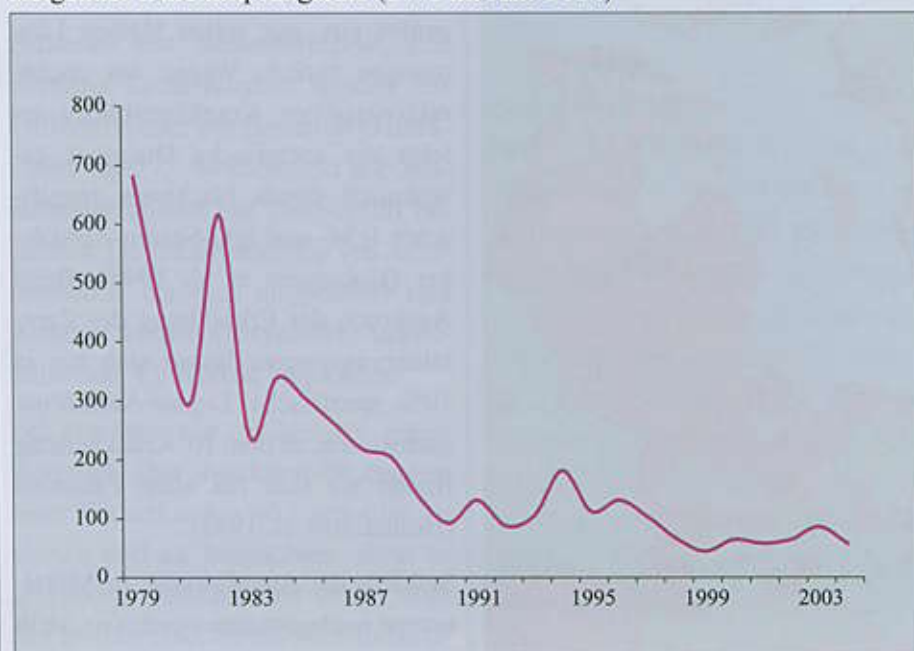
nen betroffen sein. Selbst schwerste Formen der FSME heilen meist folgenlos aus; nur selten bleiben Lähmungen zurück. Wegen des uncharakteristischen Krankheitsbildes erfolgt die spezifische Diagnose gewöhnlich durch Nachweis spezifischer IgM- und IgG-Serum-Antikörper (Holzmann et al. 1996). Beim Ausbruch der Erkrankung des Zentralnervensystems lassen sich nur in 50% spezifische Liquor-Antikörper nachweisen, ab dem 10. Krankheitstag finden sie sich bei allen Patienten (Hofmann et al. 1983).

Seitdem die Anaplasmose in Mitteleuropa nachgewiesen worden ist, stellt sie eine weitere Differentialdiagnose bei fieberhaften Erkrankungen nach Zeckenstich dar. Unterschiede gegenüber FSME bestehen in erster Linie in den klinischen Erscheinungen Schüttelfrost, Myalgien und Arthralgien sowie dem Nachweis von erhöhter Laktatdehydrogenase und C-reaktivem Protein im peripheren Blut (Lotric-Furlan et al. 2002).

Eine spezifische Behandlung gibt es nicht, bei ausgebrochener Erkrankung kann nur symptomatisch behandelt werden.

Für die spezifische Prophylaxe stehen Impfstoffe zur intramuskulären Verabreichung zur Verfügung. An Carrier-Vakzinen zur Verabreichung als Nasensprays wird gearbeitet (Goncharova et al. 2002). Die österreichische Bevölkerung hat die Empfehlungen zur Schutzimpfung gegen FSME eindrucksvoll bejaht. Mehr als 80% der Gesamtbevölkerung sind geimpft (Kunz et al. 1991). Erst diese umfassende Immunisierung, nicht aber die gezielte Immunisierung von exponierten Personen allein, hat zu einer signifikanten Reduktion der FSME in

Abbildung 13: Deutliche Abnahme der jährlichen FSME-Erkrankungen bei steigender Durchimpfungsrate (87% im Jahr 2004)



Österreich geführt (Abbildung 13). Die aktive Immunisierung erfolgt mit einer inaktivierten FSME-Ganzvirus-Vakzine (Baxter, Chiron Behring), 0,5 ml in den Musculus deltoideus (Oberarm-Schultermuskel), bei Säuglingen in den Musculus vastus lateralis (seitlicher Oberschenkelmuskel). Für die Vollimmunisierung sind drei Impfungen erforderlich nach dem Zeitschema 0-1-12 Monate. Auffrischungs-Impfungen erfolgen nach den Empfehlungen im jeweiligen Impfplan. Diese werden jährlich vom Impfausschuss des Obersten Sanitätsrates erstellt. Vor einer Auffrischungsimpfung kann die Konzentration spezifischer Serum-Antikörper festgestellt werden, um den Grad der bestehenden Immunität zu ermitteln. Die Serokonversionsrate bei FSME-Impfung liegt zwischen 98 und 99%, die Schutzrate über 98%.

Eine passive Immunisierung wird wegen der geringen oder fraglichen Schutzwirkung und der möglichen Komplikationen bei verspäteter Gabe heute abgelehnt. Wenn sie trotzdem

gewünscht wird, dann wird sie nur Personen über 14 Jahren und nur innerhalb von 48 Stunden nach dem Zeckenstich gegeben.

Humane Granulozytäre Anaplasmosen (HGA)

Die tierpathogenen Arten *Ehrlichia equi* und *Ehrlichia phagocytophila* sowie das HGE-Agens wurden aufgrund genetischer Analysen eine einzige Spezies, *Anaplasma phagocytophilum*, neu klassifiziert (Dumler et al. 2001). Weltweit kennt man derzeit drei humanpathogene „Ehrlichien“-Arten: den Erreger der HGE, *Anaplasma phagocytophilum*, den Erreger der humanen monozytären Ehrlichiose (HME) *Ehrlichia chaffeensis*, und *Ehrlichia ewingii*. Erkrankungen des Menschen durch die beiden letztgenannten Arten traten bisher nur in Nordamerika auf (Bakken & Dumler 2000, Dumler & Walker 2001).

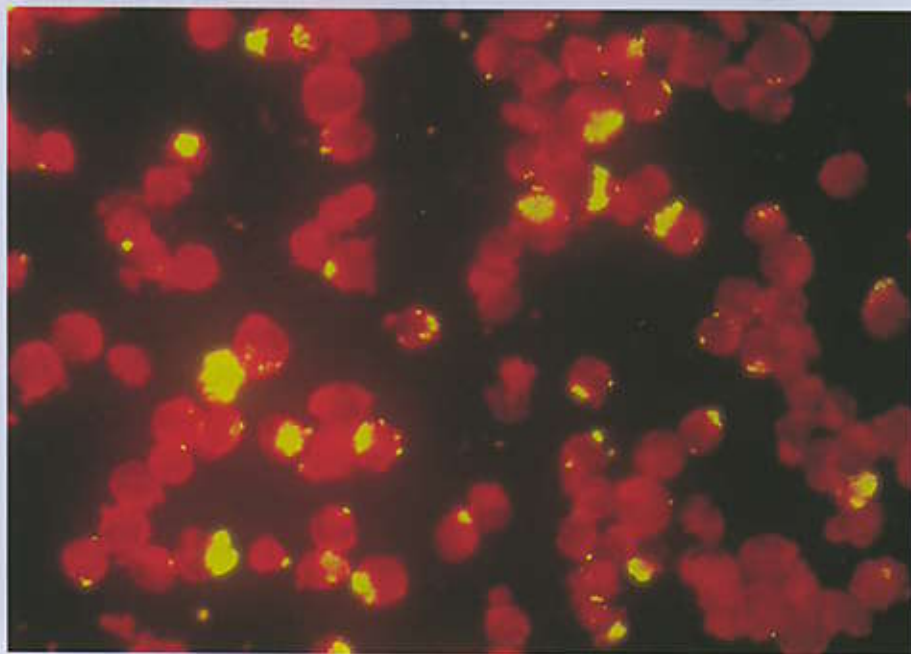
Anaplasma phagocytophilum ist ein kleines (0,5-2 µm), pleomorphes, obligat intrazelluläres, gramnegatives

Bakterium (Abbildung 14). Es bildet in den neutrophilen Granulozyten, den Zielzellen des Bakteriums, intrazytoplasmatische Mikrokolonien aus, so genannte Morulae, aus denen sie durch Zytolyse freigesetzt werden und weitere neutrophile Granulozyten befallen können. *Anaplasma phagocytophilum* befallt die primären Effektorzellen der antibakteriellen Abwehr und verfügt über Mechanismen gegen die intrazelluläre Abtötung. Einerseits unterbleibt die Verschmelzung von Morulae mit Lysosomen, andererseits wird der so genannte „respiratory burst“ gehemmt, die NADPH-abhängige Sauerstoffradikalbildung, welche eine Voraussetzung für die intrazelluläre Abtötung von Mikroorganismen ist. Die Hemmung des „respiratory burst“ durch *Anaplasma phagocytophila* erfolgt durch „down regulation“ eines Schlüsselproteins im NADPH-Oxidase-Komplex, wodurch die Sauerstoffradikal-Bildung in neutrophilen Granulozyten deutlich herabgesetzt wird. Die Folge ist eine Schwächung der unspezifischen zellulären Abwehr (Kager et al. 2002).

Anaplasma phagocytophilum wurde erstmals in Europa aus dem Blut eines Patienten in Slowenien kultiviert (Petrovec et al. 1997). *Ixodes ricinus* fungiert als Vektor von *Anaplasma phagocytophilum* in Europa. Woher die humanpathogenen Anaplasmen allerdings stammen, bleibt noch zu erforschen, denn der Genomvergleich von mit Anaplasmen hochverseuchtem Reh- und Rotwild (über 80%) zeigte keine Übereinstimmung mit den vom Menschen isolierten Anaplasmen (Petrovec et al. 2002).

Die Prävalenz von *Anaplasma phagocytophilum* in *Ixodes ricinus*-

Abbildung 14: Mikrokolonien von *Anaplasma phagocytophilum* in HL-60-Zellen



Zecken aus Mitteldeutschland wurde mithilfe molekularbiologischer Methoden mit 1,2% und 6,5% für Nymphen und Adulte ermittelt (Hildebrandt et al. 2002).

Anaplasma phagocytophilum verursacht eine akute, fieberhafte Erkrankung des Menschen. Sie ist klinisch den durch Zecken übertragenen Rickettsiosen ähnlich, allerdings fehlt bei den meisten Patienten der Ausschlag. Während in verschiedenen Teilen der USA von inzwischen mehreren hundert Krankheitsfällen berichtet worden ist, gab es in Europa bis vor kurzem nur den Hinweis auf das Vorkommen von HGE durch die Ermittlung der Seroprävalenz, also des Anteils seropositiver Personen in der gesunden Bevölkerung. In Gebieten mit dichter Zeckenbesiedelung (Südwest-Deutschland, Schweiz, Österreich, Slowenien etc.) wurden bei klinisch Gesunden Seroprävalenzraten um 15% nachgewiesen, die belegen, dass *Anaplasma*-Infektionen vorkommen, aber selten zur Erkrankung führen (Cizman et al. 2000). Der erste

durch eine positive Blutkultur gesicherte Fall einer HGE stammt aus Slowenien (Petrovec et al. 1997).

Die Erkrankung beginnt etwa 1 Woche nach Zeckenstich akut mit unspezifischen „Grippe-ähnlichen“ Symptomen (Leitsymptomen) wie hohes Fieber ($>39^{\circ}\text{C}$), Schüttelfrost, Krankheitsgefühl, Kopf-, und Muskelschmerzen und zusätzlichen Beschwerden wie Schwindel, Erbrechen, Arthralgien und trockener Reizhusten. Die Symptome halten gewöhnlich nur einige Tage an, allerdings sind auch Verläufe von mehr als 2 Monaten bekannt. Nach Beginn einer adäquaten antibiotischen Therapie entfiebern die Patienten typischerweise prompt.

Differentialdiagnostisch ist die HGA vor allem gegenüber Viruserkrankungen, in erster Linie gegenüber der FSME abzugrenzen. FSME-Patienten haben ähnliche Laborbefunde, nämlich häufig Thrombozytopenie, Leukopenie und gelegentlich Transaminasen-Erhöhung. Aber im Unterschied zur

HGE findet sich fast immer Meningismus (Lotric-Furlan & Strle 1995).

Die Diagnose erfolgt durch hämatologische und mikrobiologische Untersuchungen. Veränderungen im Blutbild sind Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Erhöhung von Transaminasen und C-reaktivem Protein. Für die mikrobiologische Diagnose werden EDTA-Blut (Nukleinsäure-Amplifikationstests und Nachweis von Morulae in neutrophilen Granulozyten) und Serum für den Nachweis spezifischer Antikörper benötigt.

Die Behandlung erfolgt bei Kindern und Erwachsenen mit Doxycyclin für 7 Tage.

Rickettsiose TIBOLA (tick-borne lymphadenopathy)

Rickettsien sind gramnegative kokkobazilläre Bakterien, die sich obligat intrazellulär vermehren. Sie befallen Gefäßendothelien. In Mitteleuropa wird *Rickettsia slovaca* von der Schildzecke *Dermacentor marginatus* übertragen. Isoliert wurde *Rickettsia slovaca* allerdings auch aus *Ixodes ricinus* und *Dermacentor reticulatus* (Rehacek & Tarasevich 1988, Rehacek et al. 1997). Rickettsien gelangen in alle Organe der Zecke und vermehren sich im Zytoplasma ihrer Zellen. Die Übertragung erfolgt über den Zeckenspeichel (Abbildung 15).

Seroprävalenz-Studien belegen eine weite Streuung der Infektionsmöglichkeiten mit *Rickettsia slovaca* in Mitteleuropa. Die Prävalenz von Antikörpern in der exponierten Bevölkerung (Forstarbeiter, Jäger, Landwirte) erreicht etwa 7%. Ein charakteristisches Krankheitsbild wurde erstmals 1996 in Ungarn beobachtet und führ-

Abbildung 15: Nach dem Stich von Zecken der Art *Dermacentor marginatus* hat sich auf der Kopfhaut ein Geschwür (Eschar) gebildet. Deutlich ist der Haarausfall rund um das Geschwür zu erkennen. (Die Abbildungen wurden freundlicherweise von Dr. Andras Lakos, Budapest, zur Verfügung gestellt.)



te zur Beschreibung des Syndroms „tick-borne lymphadenopathy, TIBOLA“ (Lakos 2002). Krankheitsercheinungen bestehen in vergrößerten, zum Teil schmerzhaften regionalen Lymphknoten und/oder vesikulären ulzerativen Hautreaktionen (Eschar) an der Zeckenstichstelle. Kinder sind davon ganz überwiegend betroffen. Der Zeckenstich durch *Dermacentor marginatus* befindet sich bei 96% der Patienten auf der behaarten Kopfhaut. Die Inkubationszeit

erstreckt sich von wenigen Tagen bis zu 2 Monaten. Geringgradiges Fieber, Müdigkeit, Benommenheit, Kopfschmerzen, Myalgien, Gelenkschmerzen und Appetitverlust bilden die Begleitsymptome. Die Diagnose erfolgt idealerweise durch den molekularbiologischen Nachweis von *Rickettsia slovaca* aus Lymphknoten-Biopsien. Doxycyclin ist das Antibiotikum der Wahl (Raoult et al. 2002, Lakos 2002).

Tularämie (Hasenpest)

Francisella tularensis ist ein gramnegatives Bakterium, das in bestimmten geografischen Gebieten Europas wie zum Beispiel in den österreichisch-slowakischen Grenzlandschaften entlang der March endemisch ist. Verschiedene Kleinsäuger wie Nager und Hasen fungieren als Reservoir. In Mäusen aus diesen Gebieten lassen sich Mischinfektionen mit verschiedenen Borrelienarten und mit *Francisella tularensis* von August bis Dezember nachweisen, während Borrelien durchgehend von Mai bis Jänner gefunden werden (Vyrosteková et al. 2002). *Francisella tularensis* findet sich nicht nur in *Dermacentor*-Zecken, sondern auch in *Ixodes ricinus*. Der Übertragungsweg durch Zeckenstich ist ungewöhnlich, da der direkte Kontakt mit verendeten Tieren oder mit dem Blut beim „Abziehen“ von Hasen oder nach Genuss von unzureichend erhitztem Fleisch sowie auch von nicht pasteurisierter Milch von infizierten Tieren ausreicht, um die Krankheitserreger zu übertragen.

Bei der Übertragung durch Zeckenstich entsteht um die Stichstelle ein ausgestanztes Geschwür. Danach kommt es zur Schwellung der regionalen Lymphknoten und gelegentlich zu Fieber (ulzeroglanduläre Form). Von den in der West-Slowakei in den Jahren 1985 bis 1998 beobachteten 418 Tularämie-Fällen wurden 45 (11%) durch Zeckenstich übertragen (Gurycova et al. 2001). Bei der aerogenen Übertragung kann eine hochfieberhafte Lungenentzündung entstehen. Massenerkrankungen durch *Francisella tularensis* bei Arbeitern einer Zuckerfabrik im Marchfeld wurden auf das Einatmen von Wassertropfchen bei der Reinigung von

Zuckerrüben zurückgeführt. Die Tröpfchen enthielten Partikel von Mäusekadavern, in denen sich vitale Francisellen befanden (Hayek & Flamm 1967).

Die Laboratoriums-Diagnose ist insbesondere wegen der Abgrenzung gegenüber Rickettsiosen und der Durchführung einer geeigneten Therapie notwendig. Es besteht sowohl die Möglichkeit, *Francisella tularensis* auf künstlichen Kulturmedien anzuzüchten als auch die Infektion indirekt durch den Nachweis spezifischer Antikörper in gepaarten Serumproben mittels Agglutinationstest nachzuweisen. Die Behandlung erfolgt mit Antibiotika; Substanzen der Wahl sind Doxycyclin und Gyrasehemmer.

Babesiose

Babesien sind kleine Sporozoen, die in den Erythrozyten verschiedenster Säugetieren, und selten auch des Menschen parasitieren. Babesien werden von verschiedenen Schildzecken-Arten übertragen, in denen sie ihren sexuellen Vermehrungszyklus vollziehen. Zecken fungieren durch transovarielle Übertragung auch als Babesien-Reservoir. Nach Übertragung durch Zeckenstich befallen die infektiösen Babesien Erythrozyten, in denen sie den asexuellen Teil ihres Infektionszyklus vollziehen. In den Erythrozyten sind sie als pleomorphe, ringförmige Strukturen nachzuweisen. Sie ähneln dabei den frühen (trophozoiten) Ring-Formen des Malariaerregers *Plasmodium falciparum*. Die Erythrozyten werden durch den Babesien-Befall allerdings nicht verändert; sie zeigen weder Tüpfelung noch Pigment. Reife Babesien bilden in den

Erythrozyten gelegentlich Tetraden-Formen.

Über 100 Babesienarten werden beschrieben; auch in Mitteleuropa existieren zahlreiche Arten wie *Babesia bovis*, *Babesia divergens*, *Babesia canis*, *Babesia ovis* und *Babesia major*. Die Erreger der Rinderbabesiose, dem so genannten Weiderot (Hämoglobinurie), werden durch *Ixodes ricinus* übertragen, Erreger der Hunde- und Schafe-Babesiose durch *Rhipicephalus*- und *Dermacentor*-Zecken. Die Aufklärung der Übertragung und Ursache des Rinder-Texas-Fiebers durch Theobald Smith und Frederick Kilbourne in den Jahren 1889 bis 1893 brachte erstmals die Erkenntnis, dass Zecken nicht nur Ektoparasiten, sondern bedeutende Vektoren verschiedenster Krankheitserreger sind (Assadian & Stanek 2002). Nur wenige Babesienarten können Infektionen des Menschen verursachen; zu diesen gehören *Babesia microti* und *Babesia divergens*.

Von Infektionen mit *Babesia microti* aus dem Nordosten der USA ist bekannt, dass die Erkrankung bei nicht-splenektomierten Personen 10 bis 24 Tage nach dem Zeckenstich ausbricht und unbehandelt über einige Wochen bestehen bleibt. Sie verläuft uncharakteristisch und beginnt mit Krankheitsgefühl, Fieber, Schüttelfrost, Schweißausbruch, Gelenks- und Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schwäche. Nicht selten findet sich eine Lebervergrößerung und erhöhte Bilirubin- und Transaminase-Werte infolge der hämolytischen Anämie. Seit der ersten Fall-Beobachtung aus dem Nordosten der USA (Western et al. 1970) gibt es nun Berichte über jährlich mehrere

hundert Fälle aus dieser Region (Kjemtrup & Conrad 2000).

Manifeste Babesien-Infektionen des Menschen in Mitteleuropa sind anscheinend auf Einzelfälle beschränkt (Skrabalo & Deanovic 1957) und erfolgen offensichtlich nur durch *Babesia divergens*. Hier betrifft die Infektion in erster Linie splenektomierte oder immunsupprimierte Personen. Die hämolytische Erkrankung beginnt bei dieser Personengruppe schlagartig hochfieberhaft.

Infektionsexperimente mit Nagern, *Ixodes ricinus* und *Babesia microti*-Stämmen aus Nordamerika und Europa haben allerdings gezeigt, dass *Ixodes ricinus*- mit *Babesia microti*-Stämmen aus beiden Erdteilen infiziert werden und eine durch *Ixodes ricinus* übertragene *Babesia microti*-Infektion durchaus auch in Europa erfolgen kann (Gray et al. 2002).

Dazu zeigen Ergebnisse seroepidemiologischer Studien, dass eine relativ hohe Seroprävalenz gegen Babesien bei Personen aus Endemiegebieten der Lyme-Borreliose in Europa vorliegt. Das lässt den Schluss zu, dass inapparente Babesien-Infektionen des Menschen offensichtlich regelmäßig vorkommen (Hunfeld et al. 1998).

Die Diagnose kann durch den Nachweis von Babesien in Giemsa gefärbten Blutaussstrichen und Dickem Tropfen erfolgen. Allerdings kann die morphologische Diagnose der Babesiose durch die gewöhnlich niedrige Parasitämie falsch negativ ausfallen. Daher werden auch serologische Methoden zur Diagnostik verwendet. Aber der Wert der serologischen Diagnostik (Immun-Fluoreszenz) ist wiederum gemindert durch mögliche Kreuzreaktionen mit Malaria-Erregern. Auf-

Abbildung 16: Im Augenwinkel fixierte adulte weibliche *Ixodes ricinus*-Zecke (Foto: Univ.-Prof. Dr. M. Zehetmayer, Univ.-Augenklinik Wien)



grund dieser Probleme gehört heute in jedem Fall der hoch sensitive Nachweis von spezifischen Nukleinsäuresequenzen mittels geeigneter Nukleinsäure-Amplifikations-Techniken zum diagnostischen Vorgehen.

Zur antimikrobiellen Chemotherapie wird die kombinierte Gabe von Clindamycin, Quinin und Azithromycin empfohlen. Malariamittel sind gegenüber Babesien unwirksam.

Entfernung von Zecken

Eine anhaftende Zecke sollte so bald wie möglich aus der Haut entfernt werden, und zwar mithilfe einer geeigneten Pinzette, mit der die Zecke so nah an der Haut wie möglich gefasst und sorgfältig herausgezogen wird. Die Stichstelle sollte dann desinfiziert werden. Ärztliche Hilfe zur Entfernung der Zecke wird nur dann nötig, wenn die Zecke an einer Hautstelle haftet, die nur schwer zugänglich oder sehr empfindlich ist (Abbildung 16). Das Aufbringen von Öl, Cremen und so fort auf die anhaftende Zecke, oder Drehen und

Drücken der Zecke, erhöhen das Infektionsrisiko nicht, sofern sie nachher gleich aus der Haut entfernt wird.

Literatur:

Afzelius A (1910) Verhandlungen der Dermatologischen Gesellschaft zu Stockholm, 28 Oct 1909. Archives of Dermatology and Syphilis 101:404.

Arnez M, Radsel-Medvescek A, Pleterski-Rigler D, Ruzic-Sabljić E, Strle E (1999) Comparison of cefuroxime axetil and phenoxymethyl penicillin for the treatment of children with solitary erythema migrans. Wien Klin Wochenschr 111:916-922.

Arnez M, Pleterski-Rigler D, Luznik-Bufon T, Ruzic-Sabljić E, Strle E (2002) Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with azithromycin and phenoxymethylpenicillin. Wien Klin Wochenschr 114:498-504.

Assadian O, G. Stanek (2002) Theobald Smith – The discoverer of ticks as vectors of disease. Wien Klin Wochenschr 114:479-481.

Bakken JS, JS Dumler (2000) Human granulocytic ehrlichiosis. Clin Inf Dis 31:554-560.

Bannwarth A (1941) Chronische lymphozytäre Meningitis, entzündliche Polyneuritis und „Rheumatismus“. Arch Psychiatr Nervenkrankh 113:284-376.

Barbour AG (1984) Isolation and cultivation of Lyme disease spirochetes. Yale J Biol Med 57:521-525.

Barsic B, Maretic T, Majerus L, Strugar J (2000) Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. Infection. 2000 28:153-156.

Benach JL, Bosler EM, Hanrahan JP, Coleman JL, Habicht GS, Bast TF, Cameron DJ, Ziegler JL, Barbour AG, Burgdorfer W, Edelman R, Kaslow RA (1983) Spirochetes isolated from the blood of two patients with Lyme disease. N Engl J Med 308:740-742.

Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP (1982) Lyme disease – a tick-borne spirochetosis? Science 216(4552):1317-9.

Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Peter O, Aeschlimann A (1983) Erythema chronicum migrans – a tickborne spirochetosis. Acta Trop 40:79-83.

Cizman M, Avsic-Zupanc T, Petrovec M, Ruzic-Sabljić E, Pokorn M (2000) Seroprevalence of ehrlichiosis, Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis infections in children and young adults in Slovenia. Wien Klin Wochenschr 112:842-845.

Collares-Pereira M, Couceiro S, Franca I, Kurtenbach K, Schafer SM, Vitorino L, Goncalves L, Baptista S, Vieira ML, Cunha C (2004) First isolation of *Borrelia lusitaniae* from a human patient. J Clin Microbiol 42:1316-1318.

Da Franca I, Santos L, Mesquita T, Collares-Pereira M, Baptista S, Vieira L, Viana I, Vale E, Prates C (2005) Lyme borreliosis in Portugal caused by *Borrelia lusitaniae*? Clinical report on the first patient with a positive skin isolate. Wien Klin Wochenschr 117:429-432.

Dumler JS, AF Barbet, CP Bekker, GA Dasch, GGH Palmer, SC Ray, Y Rikihisa, FR Rurangirwa (2001) Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma*, *Cowdria* with *Ehrlichia* and *Ehrlichia* with *Neorickettsia*, descriptions of six new species combinations and designation of *Ehrlichia equi* and “HGE agent” as subjective synonyms of *Ehrlichia phagocytophila*. Int J Syst Evol Microbiol 51:2145-2165.

Dumler JS, DH Walker (2001) Tick-borne ehrlichiosis. Lancet Infectious Diseases 2001 April:21-28.

Gern L, PF Humair (1998) Natural history of *Borrelia burgdorferi* sensu lato. Wien Klin Wochenschr 110:856-858.

Goncharova EP, AB Ryzhikov, LE Bulychev, AA Sizov, LR Levedev, VD Poryvaev, LI Karpenko, AA Il'ichev (2002) Study of systems for delivering antigens and plasmid DNA for intranasal immunization against tick-borne

- encephalitis virus. *Wien Klin Wochenschr* 114: 629-634.
- Gray J (2002) Biology of *Ixodes* species ticks in relation to tick-borne zoonoses. *Wien Klin Wochenschr* 114: 473-478.
- Gray J, LV Stedingk, M Gürtelschmid, M Granström (2002) Transmission studies of *Babesia microti* in *Ixodes ricinus* ticks and gerbils. *J Clin Microbiol* 40:1259-1263.
- Gurycova D, V Vyrostekova, G Khanakah, E Kocianova, G Stanek (2001) Importance of surveillance of tularemia natural foci in the known endemic area of Central Europe, 1991-1997. *Wien Klin Wochenschr* 113:433-438.
- Hayek H, H Flamm (1967) On the problem of tularemia vectors in the disease reservoir Marchfeld. *Wien Med Wochenschr* 117:765-767.
- Hellerstrom S (1951) Erythema chronicum migrans Afzelius with meningitis. *Acta Derm Venereol* 31:227-234.
- Hildebrandt A, K-H Schmidt, V Fingerle, B Wilske, E Straube (2002) Prevalence of granulocytic ehrlichiae in *Ixodes ricinus* ticks in middle Germany (Thuringia) detected by PCR and sequencing of a 16S ribosomal DNA fragment. *FEMS Microbiology Letters* 10491:1-6.
- Hofmann H, FX Heinz, C Kunz (1983) ELISA for IgM and IgG antibodies against tick-borne encephalitis virus: Quantification and standardization results. *Zentralblatt Bakt Hyg* 255:448-455.
- Hollstrom E (1951) Successful treatment of erythema migrans Afzelius. *Acta Derm Venereol* 31:235-243.
- Holzmann H, M Kundi, K Stiasny, J Clement, P McKenna, C Kunz, FX Heinz (1996) Correlation between ELISA, hemagglutination inhibition, and neutralisation tests after vaccination against tick-borne encephalitis. *J Med Virology* 48:102-107.
- Hunfeld KP, R Allwinn, S Peters, P Kraicz, V Brade (1998) Serologic evidence for tick-borne pathogens other than *Borrelia burgdorferi* (TOBB) in Lyme borreliosis patients from midwestern Germany. *Wien Klin Wochenschr* 110:901-908.
- Kaiser R (1999) The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994-98: a prospective study of 656 patients. *Brain* 122:2067-2078.
- Kager L, U Kastner, H Gadner, G Stanek (2002) Humane granulozytäre Ehrlichiose: Eine neue durch Zecken übertragene Infektionskrankheit. *pädiatrische praxis* 61:455-461.
- Kjemtrup AM, PA Conrad (2000) Human babesiosis: an emerging tick-borne disease. *Int J Parasitol* 30:1323-1337.
- Kristoferitsch W, E Sluga, M Graf, H Partsch, R Neumann, G Stanek, H Budka (1988) Neuropathy associated with acrodermatitis chronica atrophicans: clinical and morphological findings. *Ann New York Acad Sci* 539:35-45.
- Kunz C, H Hofmann, H Dippe (1991) Early summer meningoencephalitis vaccination, a preventive medicine measure with high acceptance in Austria. *Wien Med Wochenschr* 141:273-276.
- Lakos A (2002) Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA). *Wien Klin Wochenschr* 114:647-653.
- Lindgren E, L Tälleklint, T Polfeldt (2000) Impact of climatic change on the northern latitude limit and population density of the disease-transmitting European tick *Ixodes ricinus*. *Environ Health Persp* 108: 119-123.
- Lipschütz B (1913) Über eine seltene Erythemform (Erythema chronicum migrans). *Archives of Dermatology and Syphilis* 118:349-356.
- Lipschütz B (1923) Weiterer Beitrag zur Kenntnis der „Erythema chronicum migrans“. *Archives of Dermatology and Syphilis* 143:365-374.
- Lotric-Furlan S, M Petrovec, T Aviapanc, M Logar, F Strle (2002) Epidemiological, clinical and laboratory distinction between human granulocytic ehrlichiosis and the initial phase of tick-borne encephalitis. *Wien Klin Wochenschr* 114:635-639.
- Lotric-Furlan S, Strle F (1995) Thrombocytopenia – a common finding in the initial phase of tick-borne encephalitis. *Infection* 23:203-206.
- Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, Masters EJ, Grunwaldt E, Gadgil SD (1996) Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 124:785-791.
- Marlovits S, Khanakah G, Striessnig G, Vecsei V, Stanek G (2004) Emergence of Lyme arthritis after autologous chondrocyte transplantation. *Arthritis Rheum* 50:259-264.
- Masuzawa T (2004) Terrestrial distribution of the Lyme borreliosis agent *Borrelia burgdorferi* sensu lato in East Asia. *Jpn J Infect Dis* 57:229-235.
- Millner M, MG Schimek, D Spork, M Schnitzer, G Stanek (1989) Lyme borreliosis in children. A controlled clinical study based on ELISA values. *Eur J Pediatr* 148:527-530.
- Nadelman RB, J Nowakowski, D Fish, RC Falco, K Freeman, D McKenna, P Welch, R Marcus, ME Aguerro-Rosenfeld, DT Dennis, GP Wormser; Tick Bite Study Group (2001) Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N Engl J Med* 345:79-84.
- Neumann R, Aberer E, Stanek G. (1987) Treatment and course of erythema chronicum migrans. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg A* 263:372-376.
- Petrovec M, S Lotric-Furlan, TA Zupanc, F Strle, P Brouqui, V Roux, JS Dumler (1997) Human disease in Europe caused by a granulocytic *Ehrlichia* species. *J Clin Microbiol* 35:1556-1559.
- Petrovec M, A Bidovec, JW Sumner, WL Nicholson, JE Childs, T Aviapanc (2002) Infection with *Anaplasma phagocytophila* in cervids from Slovenia: Evidence of two genotypic lineages. *Wien Klin Wochenschr* 114:640-646.
- Picken RN, Cheng Y, Strle F, Picken MM (1996) Patient isolates of *Borrelia burgdorferi* sensu lato with genotypic and phenotypic similarities of strain 25015. *J Infect Dis* 174:1112-1115.
- Radda A, I Burger, G Stanek, G Wewalka (1986) Austrian hard ticks as vectors of *Borrelia burgdorferi*. *Zbl Bakt Hyg A* 263:79-82.
- Randolph SE, L Gern, PA Nuttall (1996) Co-feeding ticks: epidemiological significance for tick-borne pathogen transmission. *Parasitology Today* 12:472-479.
- Raoult D, A Lakos, F Fenollar, J Beytout, P Brouqui, P-E Fournier (2002) Spotless Rickettsiosis caused by *Rickettsia slovaca* and associated with *Dermacentor* ticks. *Clin Infect Dis* 34:1331-1336.
- Rehacek J, IV Tarasevich, eds. (1988) Acariborne *Rickettsiae* & rickettsioses in Eurasia – Veda Publishing House of the Slovak Academy of Sciences, Bratislava.
- Rehacek J, E Kocianova, M Lukacova, G Stanek, G Khanakah, V Vyrostekova, D Valkova (1997) Detection of spotted fever group (SFG) rickettsia in *Ixodes ricinus* ticks in Austria. *Acta Virol* 41:355-356.
- Richter D, Schlee DB, Allgower R, Matuschla FR (2004) Relationships of a novel Lyme disease spirochete, *Borrelia spielmani* sp. nov., with its hosts in Central Europe. *Appl Environ Microbiol* 70:6414-6419.
- Rijpkema S, J Nieuwenhuijs, FF Franssen, F Jongejan (1994) Infection rates of *Borrelia burgdorferi* in different instars of *Ixodes ricinus* ticks from the Dutch North Sea

- Island of Ameland. *Exp Appl Acarol* 18:531-542.
- Schaltenbrand G (1967) Durch Arthropoden übertragene Erkrankungen der Haut und des Nervensystems. *Verh Deutsch Ges Kreislauf-forschung* 72:975-1006.
- Schmidli J, Hunziker T, Moesli P, Schaad UB (1988) Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from joint fluid three months after treatment of facial palsy due to Lyme borreliosis. *J Infect Dis* 158:905-906.
- Skrabalo Z, Z Deanovic (1957) Piroplasmiasis in man: report of a case. *Doc Med Geogr Trop* 9:11-16.
- Stanek G., I. Burger, A. Hirschl, G. Wewalka, A. Radda (1986) *Borrelia* transfer by ticks during their life cycle. *Zbl Bakt Hyg A* 263:29-33.
- Stanek G, J Klein, R Bittner, D Glogar (1990) Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the myocardium of a patient with longstanding cardiomyopathy. *N Engl J Med* 322:249-252.
- Stanek G (1991) Laboratory diagnosis and seroepidemiology of Lyme borreliosis. *Infection* 19:263-267.
- Stanek G, S O'Connell, M Cimmino, E Aberer, W Kristoferitsch, M Granstrom, E GUY, J GRAY (1996) European Union concerted action on the risk assessment of Lyme borreliosis: Clinical case definitions. *Wien Klin Wochenschr* 108: 741-747.
- Stanek G, F Breier, G Menzinger, B Schaar, M Hafner, H Partsch (1999) Erythema migrans and serodiagnosis by enzyme immunoassay and immunoblot with three borrelia species. *Wien Klin Wochenschr* 111:951-956.
- Stanek G, Strle F (2003) Lyme Borreliosis. *Lancet* 362:1639-1647.
- Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, Steele FM (1977) Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum* 20:7-17.
- Steere AC, Grodzicki RL, Kornblatt AN, Craft JE, Barbour AG, Burgdorfer W, Schmid GP, Johnson E, Malawista SE (1983) The spirochetal etiology of Lyme disease. *N Engl J Med* 308:733-40.
- Strle F, D Pleterski-Rigler, G Stanek, A Pejovnik-Pustinek, E Ruzic, J Cimperman (1992) Solitary borrelial lymphocytoma: report of 36 cases. *Infection* 20:201-206.
- Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljić E, Cimperman J (1996) Azithromycin and doxycycline for treatment of *Borrelia* culture-positive erythema migrans. *Infection* 24:64-68.
- Strle F (1999) Principles of the diagnosis and antibiotic treatment of Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 111:911-915.
- Vyrosteková V, G Khanakah, E Kocianová, D Guryová, G Stanek (2002) Prevalence of coinfection with *Francisella tularensis* and *Borrelia burgdorferi* sensu lato in reservoir animals. *Wien Klin Wochenschr* 114:482-488.
- Walker DH and the Task Force on Consensus Approach for Ehrlichiosis (2000) Diagnosing human ehrlichioses: current status and recommendations. *ASM News* 66:287-290.
- Weber K (1974) Erythema chronicum migrans Meningitis – eine bakterielle Infektionskrankheit? *MMW Munch Med Wochenschr* 116:1993-1998.
- Western KA, GD Benson, NN Gleason, GR Healy, MG Schultz (1970) Babesiosis in a Massachusetts resident. *N Engl J Med* 283: 854-856.

Anschrift des Verfassers:

Univ.-Prof. Dr. med. Gerold Stanek
Klinisches Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie, Abteilung Infektionsimmunologie, Medizinische Universität Wien
A-1095 Wien, Kinderspitalgasse 15
E-Mail: gerold.stanek@meduniwien.ac.at