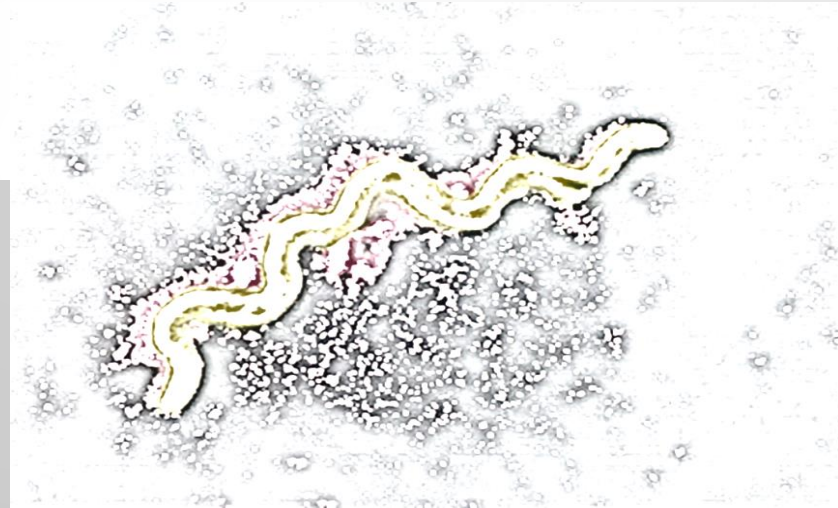




**Universitätsmedizin Essen**  
Universitätsklinikum

# Borreliosen



Dr. med. Evelyn Heintschel von Heinegg  
Institut für Medizinische Mikrobiologie



# Systematik

Domäne: Bacteria.....

Ordnung: Spirochaetales

Familie **Spirochaetaceae**

Gattung **Borrelia**

Gattung Treponema

Familie Leptospiraceae

Gattung Leptospira

# *Borrelia burgdorferi* Systematik

1982 erstmalige Beschreibung des Erregers durch Willi Burgdorfer

20 Borrelien - Geno-Spezies, davon 5 gesichert humanpathogen

**Oberbegriff: *Borrelia burgdorferi* sensu lato Komplex mit acht OspA Antigen Typen**

*B. burgdorferi* sensu strictu    Verbreitung Nordamerika u. Europa

*B. afzelii*

*B. spielmanii*

*B. garinii*

*B. bavariensis*

**Verbreitung in Europa**

Hinweise auf Pathogenität von *B. valaisiana*, *B. lusitaniae*, *B. bissettiniae*

„New Kids on the Block“: *Borrelia miyamotoi*, *B. mayoni* (Rückfallfieber Russia, USA, 2016)

# Borrelien - Struktur und Morphologie

- **Schraubenspiral** bis 20  $\mu\text{m}$  Länge mit 3- 10 unregelmäßigen Windungen
- **Endoflagellen** führen zur rotierenden Bewegung
- sehr **anspruchsvolle** Bakterien, **kultivierbar** in künstlichen Medien (Kelly-Medium)



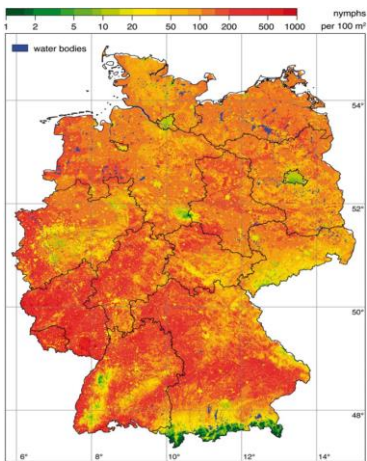
Outer surface protein= OsP

Nature Reviews | Microbiology Reviews volume 18 | October 2020

# Infektions- und Entwicklungszyklus von *Ixodes ricinus* = Schildzecke (Spinnentier)

In Deutschland und Österreich nur dreiwirtige Zecken- Arten, meist *Ixodes* (90%)  
Wirtsspezifität der Zecken ist gering  
Vorzugswirte Kleinnager und Vögel  
Wärme- und feuchtigkeitsliebend (> 8°C, >80% Luftfeuchtigkeit)

**Borrelieninfektion**  
**Larven 1%**  
**Nymphen 10%**  
**adulten Zecken 20 %**



Nature Reviews | Microbiology Reviews volume 18 | October 2020

# Interaktion zwischen Borrelien und Zecken

# Pathogenese der Lyme-Borreliose

**In der Haut** Dauer der Vermehrung von Borrelien 3 bis 32 Tage.  
Maskierung durch wirtseigenes Plasminogen.

**Endothel und Thrombozyten** Anlagerung der Borrelien über Integrine (Transmembranproteine).

**Im Gelenk** Bindung der Borrelien an Decorin (Proteoglycan) und Anlagerung über Fibronectin an Kollagen-Typ I -Fibrillen.

# Lyme-Borreliose- Epidemiologie

- Geschätzt 60.000 Neuerkrankungen im Jahr in Deutschland
- Inzidenz in Bayern 46,6 Fälle/ 100.000 Einwohner/Jahr
- Infektion (Serokonversion) bei 2,6 bis 5,6% aller Gestochenen
- Inzidenz Borrelien- Antikörper 5,8 bis 13%.



# Klinik der Borreliose

- **Multisystemerkrankung, da Entzündung von Gefäßendothel!!**
- **Keine Immunität nach Infektion!!**
- **Verlauf sehr variabel!!**

## Hauptsymptome der Borreliose in Deutschland

Schwerpunktmäßig ist meist nur ein Organsystem betroffen:

- **Früh lokal:** Haut Erythema migrans **89%**, Borrelien-Lymphozytom 2%
- **Früh systemisch:** Neuroborreliose 3%, kardiale Beteiligung < 1%, Arthralgie, selten Uveitis oder Keratitis
- **Spätmanifestation:** Lyme-Arthritis 5%, Acrodermatitis atrophicans 1% auch mit peripherer Neuropathie, selten Enzephalomyelitis

# Lyme-Borreliose (Stadium I) Frühmanifestation lokal

Wenige Tage bis Wochen nach Infektion

**Allgemeinsymptome:** Krankheitsgefühl, Arthralgie, Myalgie, subfebrile Temperatur

**Erythema chronicum  
migrans (ECM):**

Rötlich livides, selten  
juckendes,  
schmerzloses  
Erythem mit zentraler  
Abblassung

**Borrelien-Lymphozytom** (Lymphadenosis cutis  
benigna Bäfverstedt),  
Rötlich livider Tumor oft an Ohr, Mamillen oder  
Skrotum.

# Lyme-Borreliose (Stadium II) Frühmanifestation systemisch

**Neuroborreliose:** In ca. 3-5 % aller Infektionsfälle

- **Meningopolyneuritis Garin-Bujadoux-Bannwarth**, Leitsymptom: brennende radikuläre Schmerzen, häufig in lokaler Beziehung zur Einstichstelle.
- 90% asymmetrische schlaffe Lähmungen
- 60% sensible Ausfälle ( davon zu 60% Hirnnerven), häufig Fazialisparese

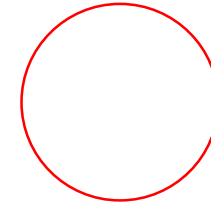
**Akute Lyme-Karditis:** Myo-Peri-Pankarditis bis zum kompletten **AV-Block (III)**, Veränderung ST-T Segment, Vorhofflimmern, ventrikuläre Extrasystolen, Tachykardien, Herzinsuffizienz, Synkopen, Häufigkeit < 1%

Unilaterale, periphere  
Bell´sche Paralyse mit  
Facialisparese

Bilaterale, periphere  
Bell´sche Paralyse  
Quelle: Atlas Tropical Medicine  
and Parasitology

## **Lyme-Arthritis- Gelenkbeteiligung (ca. 5%)**

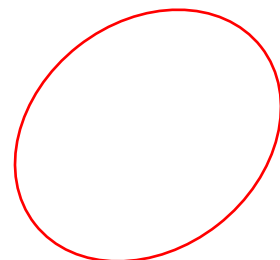
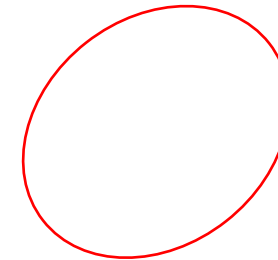
schubweise oder chronisch verlaufende Mono- oder oligoartikuläre Arthritis, objektive Gelenkschwellung in einem oder wenigen großen Gelenken



## **Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer (ca. 1%)**

Atrophierte Haut mit livider Verfärbung bei unbehandelter Borreliose

Akren und Streckseiten der Extremitäten.



**Selten** chronische Enzephalomyelitis mit Para- und Tetraparesen

# Lyme-Borreliose Therapie

Keine prophylaktische Behandlung nach einzelner Stich!

Erwägung bei Mehrfach-Befall.

## Erythema migrans

- Doxycyclin 2 x 100 mg oder 1x 200 mg/d
- Amoxicillin 3-4x 500-1000 mg/d
- oder 2. Wahl Azithromycin 500mg /d

p.o. jeweils 14-21 Tage

## Multiple Erythemata, Oculare Borreliose

- Ceftriaxon 2g/d, i.v., oder Doxycyclin 200mg /d 14-21 Tage

## Neuroborreliose, Karditis, Arthritis

- Ceftriaxon 2g/d, i.v., 14-21 Tage
- Doxycyclin 2 x100 mg, p.o., 21-28 Tage

## Acrodermatitis atrophicans

- Ceftriaxon 2g/d i.v für 14-21 Tage oder Doxycyclin 200 mg/d
- Penicillin G /Amoxicillin oral 30 Tage

## Quellen:

<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-044.html>

<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-071.html>

# Lyme-Borreliose Diagnostik

Klinische Manifestation	Direkter Erregernachweis NAT/Kultur	Borrelien-Antikörper-Nachweis
<b>Stadium I (früh, lokalisiert)</b> Erythema chronicum migrans Lymphozytom	Haut Biopsie	Serum
<b>Stadium II (früh, disseminiert)</b> Multiple Erytheme Lymphozytom Karditis Neuroborreliose Ophthalmoborreliose	Haut-Biopsie Haut-Biopsie Endomyokard-Biopsie Liquor	Serum Serum Serum Serum/Liquor Serum
<b>Stadium III (spät/persistierend)</b> Arthritis Acrodermatitis atrophicans Chronische Neuroborreliose	Synovial-Punktat/Biopsie Haut-Biopsie Liquor	Serum Serum Serum/Liquor

# Borrelien Direktnachweis

Erregernachweis mit Kultur oder PCR aus Zecken nur für epidemiologische und experimentelle Zwecke sinnvoll!

**Kultureller Nachweis** aus Liquor, Biopsie der Haut und Synovia  
Kultivierung in Kelly-Medium

**Erregernachweis mittels PCR** aus Liquor, Biopsie der Haut und Synovia.

**Cave: Borrelien-DNA nach Antibiotika-Therapie lange Zeit mit NAT nachweisbar.**

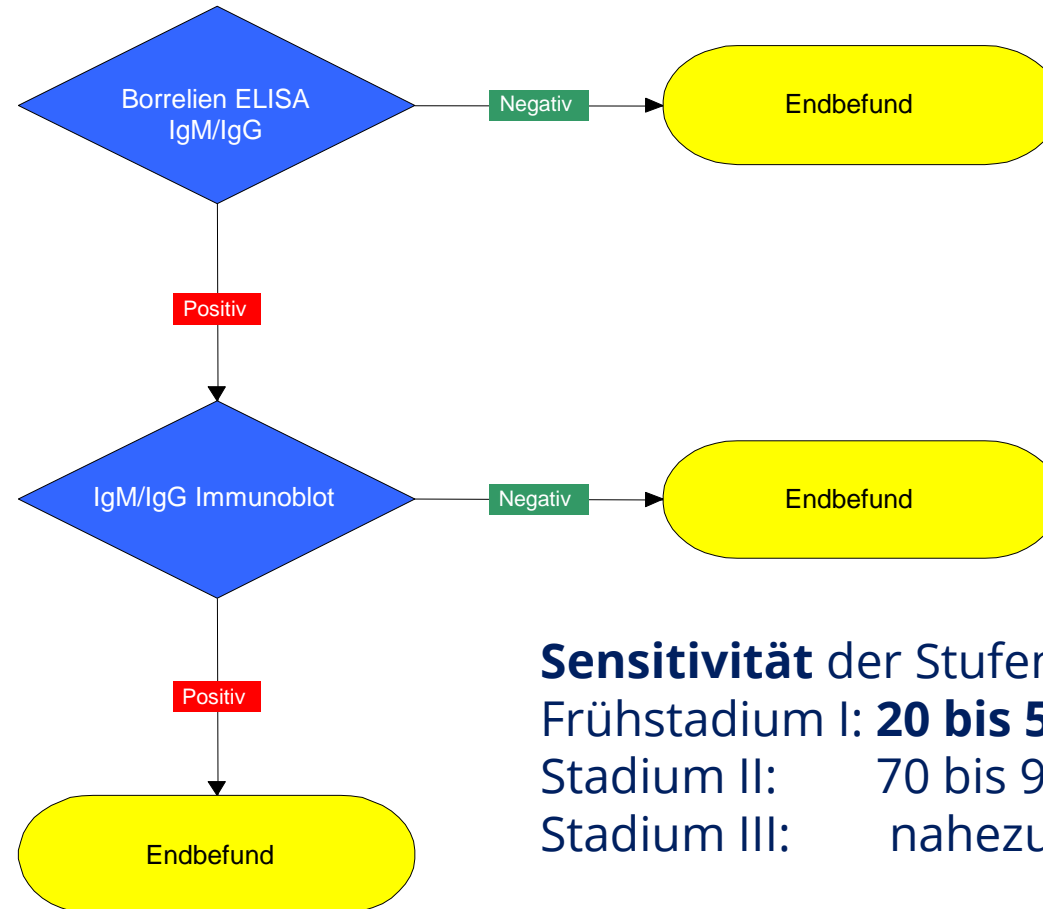
## **Sensitivität beider Verfahren**

Untersuchungsmaterial

Biopsie Haut	<b>50 bis 70 %</b>
Synovia (nur PCR)	<b>50 bis 70 %</b>
Liquor	<b>10 bis 30%</b>

# Borrelien-Antikörper Stufendiagnostik

Untersuchungsmaterial:  
Serum  
Liquor



**Sensitivität** der Stufendiagnostik im  
Frühstadium I: **20 bis 50% !!**  
Stadium II: 70 bis 90% und  
Stadium III: nahezu 100%



# Borrelien Antikörper – Line-Blot

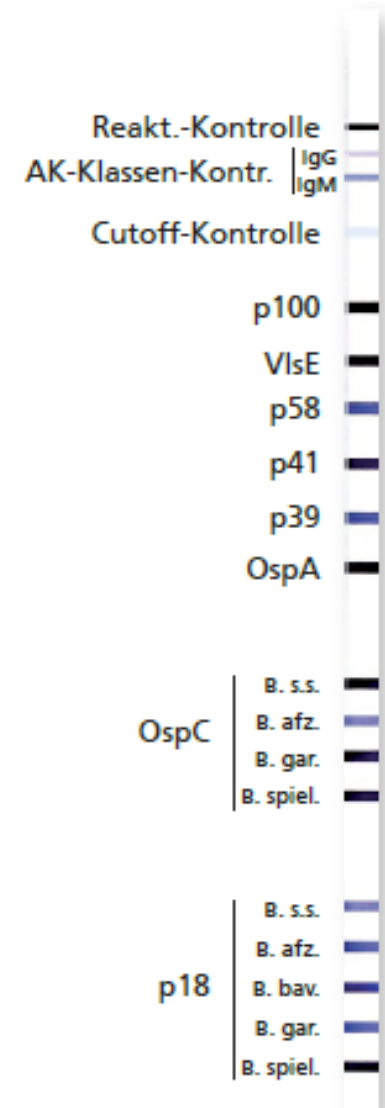
Standardisierung der **Antigene** im Borrelien-Immunoblot nach DIN 58969-44

- p100 Flagellum assoziiert
- VlsE (variable major -) Oberflächenprotein: nur in vivo exprimiert
- p58 chromosomal kodiertes Protein
- p41: Flagellin-Protein: Kreuzreaktion
- **Osp A (p31) membranassoziertes Protein, acht verschiedene Typen**
- Osp C (p 23) stammvariables Membranprotein, 13 unterschiedliche Typen.
- Osp 18 stammvariables äußeres Membranprotein, bindet Decorin

## Interpretation:

2 oder mehr Banden nachweisbar: positiv  
**Automatisierbare Ablesung über Scanner!!**

Osp: Outer surface Protein



# Nachweis Neuroborreliose

- **Liquor:** Lymphozytäre Pleozytose
- **IgG- SLQ/LSI  $\geq 2$  positiv** Hinweis für intrathekale AK-Produktion
- **IgG SLQ/LSI  $>1,5 <1,9$**  grenzwertig
- **IgM im Liquor** Hinweis für intrathekale Ak-Bildung

## Serum-Liquor-Index (SLQ/LSI)

Messung borrelienspezifischer IgG-Antikörper in ELISA aus Liquor und Serum

Berechnung des über folgende Beziehung:

- IgG Konz. i. Serum X Spez IgG- Konz i. Liquor (ELISA (IU/ml))
- IgG Konz. i. Liquor X Spez. IgG-Konz i. Serum (ELISA(IU/ml))

# Patient, m, 47 Jahre alt, Parese des N. facialis

## Ergebnisse Borrelienserologie

✓ mSMAT		vb	Material	Serum				
✓ mBOR_G	°	vb	Borr.IgG	26	IE/ml	positiv	20	24
✓ mBOR_M	°	vb	Borr.IgM	16	IE/ml	negativ	20	24
✓ mBORBLG_Ser		vb	Gesamterg.IgG	positiv				
✓ mp100-G_Ser	°	vb	p100	negativ				
✓ mVIsE-G_Ser	°	vb	VIsE	positiv				
✓ mp58-G_Ser	°	vb	p58	negativ				
✓ mp41-G_Ser	°	vb	p41	positiv				
✓ mp39-G_Ser	°	vb	p39	positiv				
✓ mOspA-G_Ser	°	vb	OspA	negativ				
✓ mOspC-G_Ser		vb	OspC	fraglich				
✓ mp18-G_Ser		vb	p18	positiv				
✓ m20		v	-----	#-----	...			
✓ mBORBLM_ ...		vb	Gesamterg. IgM	negativ				
✓ mp100-M_Ser	°	vb	p100	negativ				
✓ mVIsE-M_Ser	°	vb	VIsE	negativ				
✓ mp58-M_Ser	°	vb	p58	negativ				
✓ mp41-M_Ser	°	vb	p41	positiv				
✓ mp39-M_Ser	°	vb	p39	negativ				
✓ mOspA-M_Ser	°	vb	OspA	negativ				
✓ mOspC-M_Ser		vb	OspC	negativ				
✓ mp18-M_Ser		vb	p18	negativ				

✓ mSMAT		vb	Material	Liquor				
✓ mBOR_GLi	°	vb	Borr.IgG - Li.	6.5	IE/ml	positiv	0.8	1
✓ mBOR_MLi	°	vb	Borr.IgM - Li.	1.92	IE/ml	positiv	0.2	0.24
✓ mBORBLG_Li		vb	Gesamterg.IgG	positiv				
✓ mp100-G_Li	°	vb	p100	negativ				
✓ mVIsE-G_Li	°	vb	VIsE	positiv				
✓ mp58-G_Li	°	vb	p58	negativ				
✓ mp41-G_Li	°	vb	p41	positiv				
✓ mp39-G_Li	°	vb	p39	positiv				
✓ mOspA-G_Li	°	vb	OspA	negativ				
✓ mOspC-G_Li		vb	OspC	fraglich				
✓ mp18-G_Li		vb	p18	positiv				
✓ mBORBLM_Li		vb	Gesamterg. IgM	positiv				
✓ mp100-M_Li	°	vb	p100	negativ				
✓ mVIsE-M_Li	°	vb	VIsE	positiv				
✓ mp58-M_Li	°	vb	p58	negativ				
✓ mp41-M_Li	°	vb	p41	positiv				
✓ mp39-M_Li	°	vb	p39	positiv				
✓ mOspA-M_Li	°	vb	OspA	negativ				
✓ mOspC-M_Li		vb	OspC	positiv				
✓ mp18-M_Li		vb	p18	negativ				

# Merksätze und Interpretationshürden für die Infektionsserologie

- **Serum-Paare** im Abstand von 14-21 Tagen vergleichen in einem Ansatz.
- **Serum-Liquor-Paar** zum gleichen Zeitpunkt abnehmen.
- **Kreuzreaktionen** bei EBV-, CMV- Infektion, Lues- und Mycoplasma-Infektion, Rheumafaktor nachweisbar, Autoimmunerkrankungen.
- **Persistenz von Antikörpern** Borrelien-spezifische IgG- und/oder IgM-Antikörper im Serum **können ohne klinische Relevanz** nach zurückliegender, ausreichend behandelter oder spontan ausgeheilte Infektion über Monate oder Jahre **persistieren**.

# Zecken entfernen



Image from Wikimedia Commons | Evanherk at Dutch Wikipedia.

- Hände waschen!
- Spezialpinzette so nah an die Haut wie möglich ohne den Körper der Zecke zu quetschen.
- Pinzette senkrecht zur Haut wegziehen.
- Nach Entfernung reinigen.
- Kopf der Zecke muss nicht entfernt werden.
- Stelle beobachten.

## **Niemals:**

- Öl oder Petroleum, Nagellackentferner oder heißen Wachs auf die Zecke geben!
- Zecke nicht quetschen!
- keinen ruckartigen Zug ausüben!
- keine drehenden Bewegungen ausführen!

# Rückfallfieber-Borrelien

Weltweit verbreitete Bakterien  
geographisch nach Biotop der Vektor-Spezies  
verschiedene Spezies

## ***Borrelia recurrentis***

- **Epidemisches oder Läuse-Rückfallfieber**
- **Reservoir Mensch**
- Vektor Kleiderlaus *Pediculus humanus humanus*
- Bei Zerquetschen werden Erreger freigesetzt, die beim Kratzen in Saugwunden eingerieben werden.
- Schlechte Hygiene, Massenquartiere, Flüchtlingslager in Krisenzeiten epidemisch

# Rückfallfieber- Borrelien

---

## ***Borrelia duttoni***

- **Endemisches oder Zecken-Rückfallfieber**
- Reservoir Mensch u. Nagetiere
- Vektor Lederzecken, z.B. *Ornithodoros moubata* (Afrika)
- In weiten Teilen der Welt endemisch, Naturherde in Afrika
- In Südeuropa und Nordafrika für *B. hispanica*

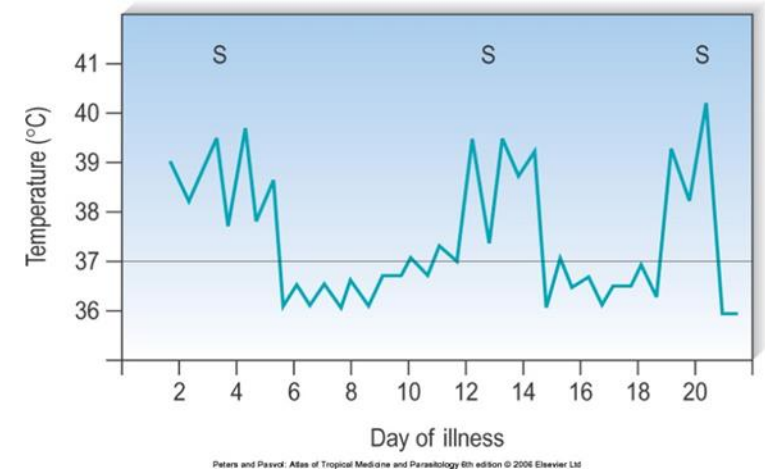
# Rückfallfieber-Krankheitsbild-Therapie

## Krankheitsbild

- Inkubationszeit 4-18 Tage, hohes Fieber, Schüttelfrost, Myalgien, Splenomegalie, Hepatomegalie und Ikterus, Herzinsuffizienz, zerebrale Blutungen. Letalität 2-10%
- Zeitlich begrenzte und typspezifische Immunität

## Therapie:

Doxycyclin (Cave: Herxheimer Reaktion !!)



## Typische Fieberattacken:

1. Fieberschub nach 3- bis 6 Tagen, 3 bis 7 Fieberattacken wechseln sich mit afebrilen Perioden ab.



# Rückfallfieber- Diagnose

## Mikrobiologische Diagnostik:

- Blutausstrich gefärbt und Dunkelfeld
- Dicker Tropfen
- kultureller Erregernachweis schwierig
- Antikörpernachweis hat keine praktische Bedeutung

**Meldepflicht:** gem. § 7 IfSG und gem. § 6 IfSG

## Differentialdiagnosen bei Anforderung der Diagnostik beachten:

Malaria, Rickettsiose, Brucellosen, Leptospirose, Typhus abdominalis, Dengue-Fieber

Stichwort „Fieber bei Reiserückkehrer“

[https://i442.photobucket.com/albums/qq150/Alfor\\_Photo/Borrelia-recurrentis-komp\\_zpsxpxzpeyx.jpg.html](https://i442.photobucket.com/albums/qq150/Alfor_Photo/Borrelia-recurrentis-komp_zpsxpxzpeyx.jpg.html)

# Fundstellen für weitergehende Informationen

- Lyme Borreliose  
[https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_LymeBorreliose.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_LymeBorreliose.html)
- AWMF-Leitlinie Neuroborreliose  
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-071.html>
- Läuserückfallfieber  
[https://www.lgl.bayern.de/downloads/gesundheit/hygiene/doc/merkblatt\\_rueckfallfieber.pdf](https://www.lgl.bayern.de/downloads/gesundheit/hygiene/doc/merkblatt_rueckfallfieber.pdf)
- Reiseassoziierte Krankheiten 2019 EPID Bull. 50/2020 10.12.2020  
[https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/50\\_20.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/50_20.pdf?__blob=publicationFile)

**Wissensziele,  
die anhand des  
Vortrags und  
durch  
Eigenstudium für  
die Prüfung  
selbst erarbeitet  
werden können.**

- Welches Organsystem ist am häufigsten von der Lyme-Borreliose betroffen?
  - Wie hoch ist die Serokonversionsrate in Deutschland bzgl. Lyme-Borreliose nach Zeckenstich?
  - Welches Antibiotikum wird derzeit in Europa als Therapie von Erythema migrans und Borrelien-Lymphozytom empfohlen?
  - Welche Methoden werden nicht für die Routinediagnostik der Lyme-Borreliose empfohlen?
  - Welche Methoden werden für die Diagnostik der Lyme-Borreliose empfohlen?
  - Welche Erreger verursachen das Rückfallfieber?
  - Durch welche Vektoren werden Borrelien übertragen?
- Fragen an die Dozentin:  
[evelyn.heintschelv@uk-essen.de](mailto:evelyn.heintschelv@uk-essen.de)