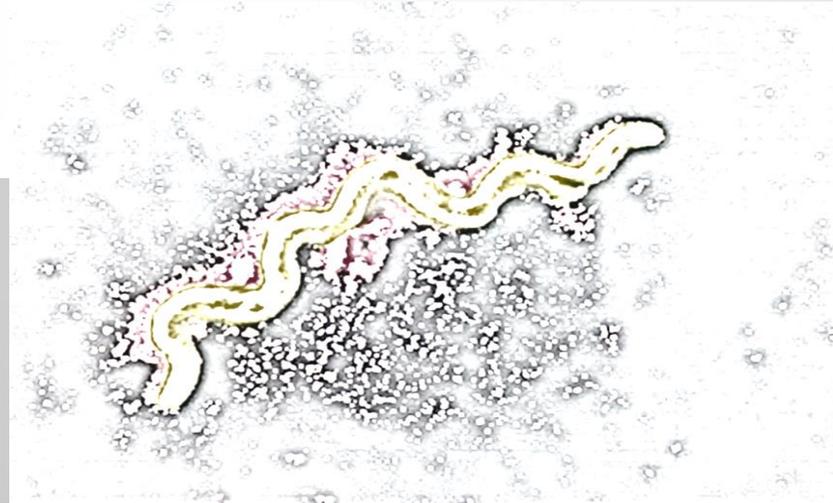




Universitätsmedizin Essen
Universitätsklinikum

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

- **Schraubensbakterien** bis 20 µm Länge mit 3- 10 unregelmäßigen Windungen
- **Endoflagellen** führen zur rotierenden Bewegung
- sehr **anspruchsvolle** Bakterien, **kultivierbar** in künstlichen Medien (Kelly-Medium)



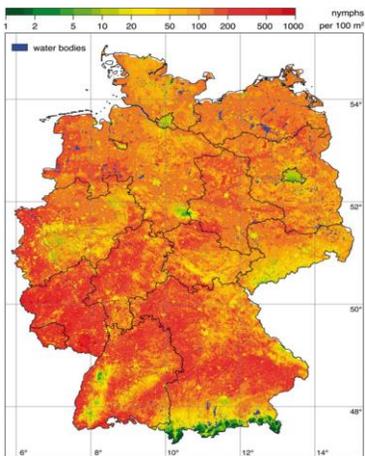
Outer surface protein= OsP

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

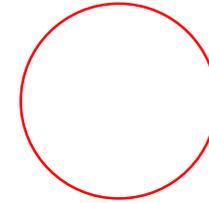
Akute Lyme-Karditis: Myo-Peri-Pankarditis bis zum kompletten **AV-Block (III)**, Veränderung ST-T Segment, Vorhofflimmern, ventrikuläre Extrasystolen, Tachykardien, Herzinsuffizienz, Synkopen, Häufigkeit < 1%

Unilaterale, periphere
Bell´ sche Paralyse mit
Facialisparese

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

Lyme-Arthritis- Gelenkbeteiligung (ca. 5%)

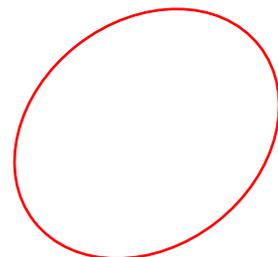
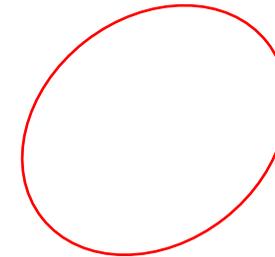
schubweise oder chronisch verlaufende Mono- oder oligoartikuläre Arthritis, objektive Gelenkschwellung in einem oder wenigen großen Gelenken



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
Stadium I (früh, lokalisiert) Erythema chronicum migrans Lymphozytom	Haut Biopsie	Serum
Stadium II (früh, disseminiert) Multiple Erytheme Lymphozytom Karditis Neuroborreliose Ophthalmoborreliose	Haut-Biopsie Haut-Biopsie Endomyokard-Biopsie Liquor	Serum Serum Serum Serum/Liquor Serum
Stadium III (spät/persistierend) 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.

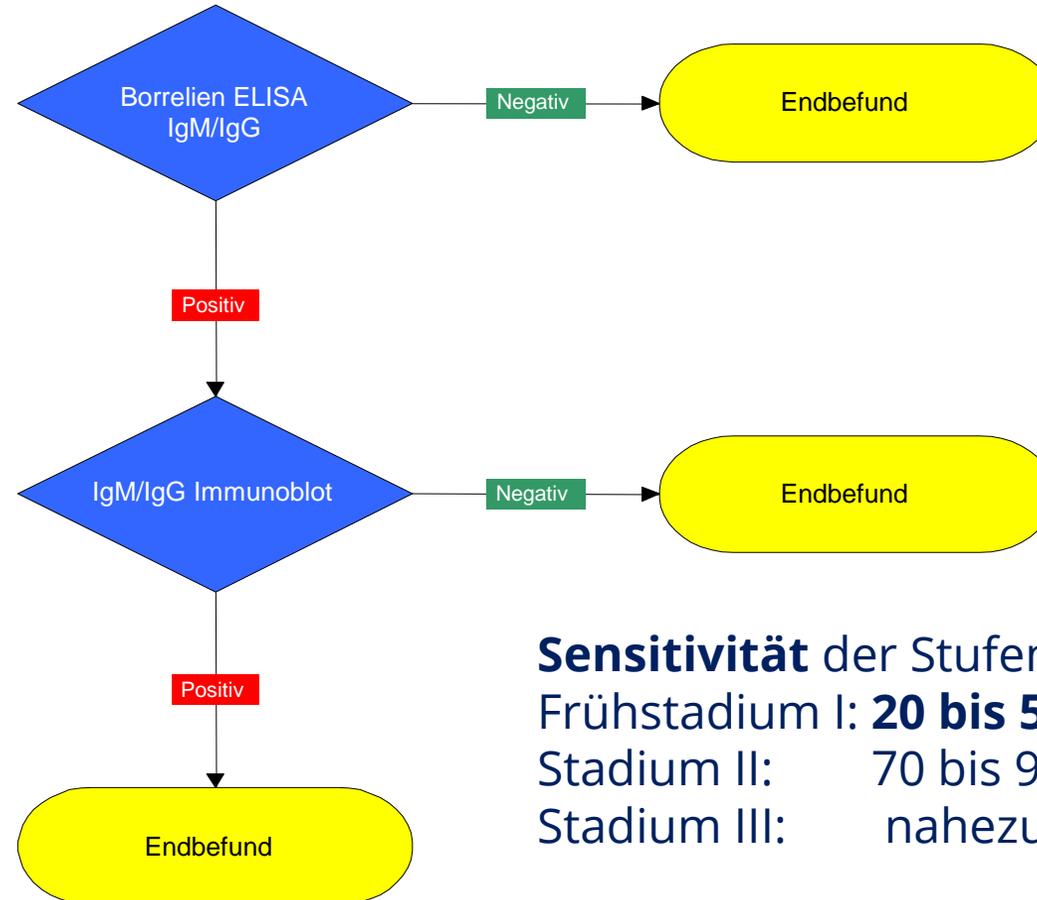
Sensitivität beider Verfahren

Untersuchungsmaterial

Biopsie Haut	50 bis 70 %
Synovia (nur PCR)	50 bis 70 %
Liquor	10 bis 30%

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

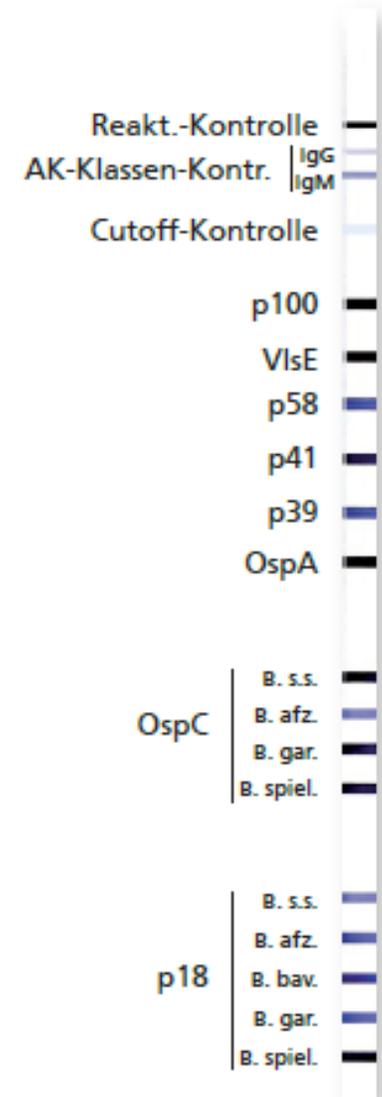
Standardisierung der **Antigene** im Borrelien-Immunoblot nach DIN 58969-44

- 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 ≥ 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*

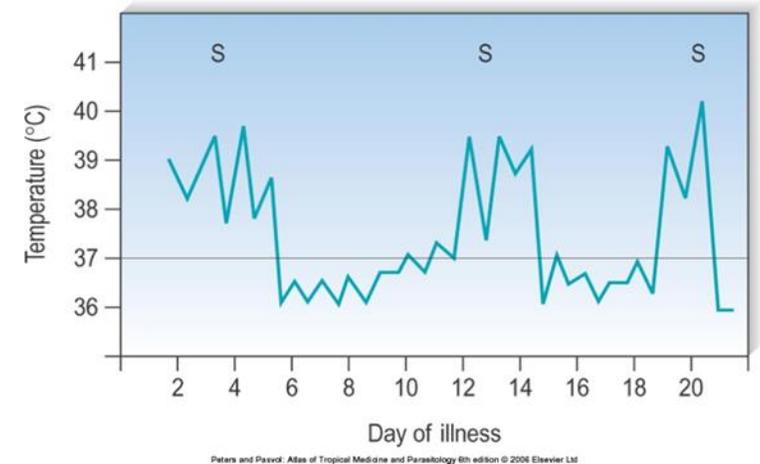
Rückfallfieber-Krankheitsbild-Therapie

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

Fundstellen für weitergehende Informationen

- Lyme Borreliose
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
- 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

**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