

## Zoonose des Monats – Dezember 2022 Erregersteckbrief *Borrelia burgdorferi sensu lato*

Autoren: Peter Kraiczy<sup>1</sup>, und Volker Fingerle<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt

<sup>2</sup>Bayrisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Oberschleißheim

Weitere Erregersteckbriefe verfügbar unter:

<https://www.zoonosen.net/zoonosenforschung/zoonose-des-monats>

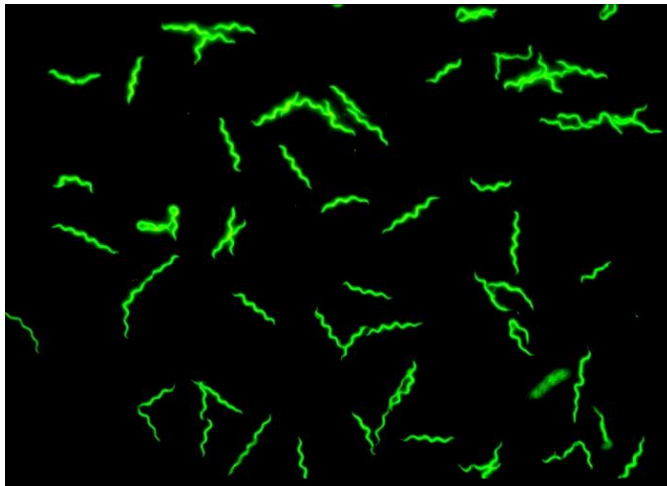


Abbildung:  
Immunfluoreszenzmikroskopie von *Borrelia afzelii* kultiviert in BSK-H Medium. Länge der Spirochäten: ca. 20  $\mu\text{m}$ . Copyright: Peter Kraiczy, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Frankfurt.

### Beschreibung

Die Lyme-Borreliose ist eine multisystemische Infektionskrankheit des Menschen und wird durch Spirochäten, die dem *Borrelia burgdorferi sensu lato* (s.l.; bedeutet „im weiteren Sinn“) Komplex zugehören, verursacht. Sie gehören neben den Treponemen zur Familie der Spirochaetaceae.

Diese Gram-negativen Bakterien sind durch ihre unregelmäßig korkenzieherartig geformte Morphologie charakterisiert und besitzen einen Durchmesser von 0,25-0,5  $\mu\text{m}$  und sind 10-30  $\mu\text{m}$  lang. Die im Periplasma lokalisierten Endoflagellen (bis zu 18) verleihen den Borrelien ein hohes Maß an Beweglichkeit. Anhand molekularbiologischer Methoden lassen sich derzeit 21 Genospezies differenzieren, wovon sechs für den Menschen gesichert pathogen sind. Dazu zählen *B. burgdorferi sensu stricto* (s.s.; bedeutet „im engeren Sinn“), *B. garinii*, *B. bavariensis* (früher als *B. garinii* OspA Serotyp 4 bezeichnet), *B. afzelii*, *B. spielmanii* und *B. mayonii*. Bislang fehlen eindeutige Hinweise für eine Humanpathogenität für die Genospezies *B. bissettiae*, *B. valaisiana* und *B. lusitaniae*.

Borrelien besitzen ein im Bakterienreich einmaliges genetisches Repertoire, das aus einem linearen Chromosom von ca. 1 Mbp und etwa 20 zusätzlichen linearen und zirkulären Plasmiden besteht. Die Plasmide unterscheiden sich deutlich in Anzahl, Größe und Genloci voneinander und tragen mit ca. 600 kb zum Gesamtgenom bei.

### Erstmals entdeckt

In den Jahren 1974/1975 häuften sich in den Orten Lyme und Old Lyme, Connecticut, USA, Fälle von Arthritis bei Kindern – zunächst als juvenile rheumatoide Arthritis fehldiagnostiziert. Der Rheumatologe Allen Steere konnte epidemiologisch den Zusammenhang mit vorausgehenden Zeckenstichen, charakteristischen Hautveränderungen, neurologischen und kardialen Beschwerden sowie jahreszeitlicher Häufung der Hautveränderungen und erhöhten Erkrankungszahlen in waldreichen Gebieten aufzeigen. 1982 gelang Willy Burgdorfer gemeinsam mit Alan Barbour erstmals der Nachweis einer bis dato unbekanntes Spirochäte in amerikanischen Schildzecken, die zu einem späteren Zeitpunkt als Ursache verschiedener Entitäten erkannt und schlussendlich als Multisystem-Infektionskrankheit „Lyme Borreliose“ zusammengefasst wurden.

### Wo kommt der Erreger vor?

Das geographische Verbreitungsgebiet der Borrelien korreliert mit dem Vorkommen ihres Vektors, vor allem Schildzecken der Gattung *Ixodes* und erstreckt sich von der gemäßigten Klimazone der nördlichen Hemisphäre Nordamerikas über Europa bis nach Asien (40-60° Grad nördlicher Breite). Bis auf *B. mayonii* werden alle humanpathogenen Spezies in Deutschland und Europa nachgewiesen während in den USA nur *B. burgdorferi* s.s. und *B. mayonii* und in Asien außer *B. burgdorferi* s.s. und *B. mayonii* alle anderen o.g. Borrelienspezies vorkommen.

Borrelien sind obligat wirtsabhängige Bakterien, die in der Natur in einem enzootischen Zyklus mit verschiedenen Wirbeltierarten als Wirte und *Ixodes*-Zecken als Vektoren zirkulieren. Zu den Zeckenarten, die als kompetente Vektoren für eine oder mehrere Borrelienspezies fungieren, gehören *I. ricinus*, *I. pacificus*, *I. persulcatus* und *I. scapularis*, aber auch *I. affinis*, *I. angustus*, *I. hexagonus*, *I. minor*, *I. muris*, *I. ovatus*, und *I. spinipalpis*.

In Deutschland kommen infizierte Zecken in allen Regionen vor, die Inzidenz der Lyme-Borreliose ist jedoch in den südlichen und östlichen Bundesländern am höchsten.

### Betroffene Tierspezies, Reservoir

Als Reservoir für Borrelien dienen vor allem Nagetiere, wie z.B. Mäuse, Hamster, Füchse, Kaninchen aber auch Igel oder Vögel, die gleichzeitig mit verschiedenen Borrelienspezies infiziert sein können, jedoch klinisch inapparent sind.

### Wie kann sich der Mensch infizieren?

Der Mensch infiziert sich ausschließlich über den Stich einer infizierten Zecke. Eine Übertragung durch andere Vektoren wie z.B. Stechfliegen (z.B. *Aedes* spp., *Ochlerotatus* spp.) oder Pferdebremsen erscheint aufgrund des komplexen Übertragungsmechanismus als sehr unwahrscheinlich. In Europa ist die Schildzecke *I. ricinus* („Gemeiner Holzbock“) der Hauptvektor für die Transmission der Borrelien auf den Menschen. In Abhängigkeit des Verbreitungsgebietes werden Borrelien in Osteuropa und Asien überwiegend von *I. persulcatus*, in Nordamerika von *I. scapularis* (Nord- und Südosten der USA) und *I. pacificus* (Westküste Mittel- und Nordamerikas) übertragen. Für jedes der drei Entwicklungsstadien (Larve, Nymphe, adulte Zecke) benötigen die Zecken jeweils eine Blutmahlzeit, bei der die Spirochäten auf den entsprechenden Wirt übertragen oder im Falle eines bereits infizierten Wirtes von der saugenden Zecke aufgenommen werden. Das Übertragungsrisiko steigt mit zunehmender Dauer des Saugaktes der Zecke, da die Borrelien

zunächst aus dem Mitteldarm in die Hämolymphe und final in die Speicheldrüsen einwandern müssen, von wo sie auf den Wirt übertragen werden. Dieser komplexe Vorgang benötigt zumindest einige Stunden. Ergebnisse aus den USA - basierend auf Tierversuchen – weisen auf eine Übertragung frühestens nach 24 h Saugzeit hin, überwiegend jedoch erst nach 48 bis 72 h. Allerdings sind diese Ergebnisse bei anderen Vektoren und anderen Borrelienspezies nicht 1:1 auf die Situation in Europa bzw. Asien übertragbar. Gut konzipierte, systematische Studien aus Europa und Asien zur minimalen Übertragungszeit von verschiedenen Borrelienspezies auf kompetente Wirte, liegen bisher nicht vor. Allerdings lassen einzelne Tierversuche auf eine deutlich frühere Übertragungszeit schließen. Deshalb ist innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn des Zeckenstich mit einem geringen, jedoch nicht vollständig auszuschließenden Infektionsrisiko zu rechnen. Die Inkubationszeit kann je nach klinischer Symptomatik stark variieren. Für das Erythema migrans liegt sie zwischen 3 und 30 Tagen (Median 7 bis 10 Tage), für andere Manifestationen bei Wochen bis mehrere Monate. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch findet nicht statt.

### Was für Krankheitssymptome zeigen Menschen?

In Deutschland stellt die Borreliose mit einer jährlichen Inzidenz von 25 bis 100 Fälle pro 100.000 Einwohner (geschätzt 60.000 - 100.000 Neuinfektionen pro Jahr) die häufigste Zecken-übertragene Zooanthroponose dar. Studien zufolge, die sich auf die Auswertung von Krankenkassendaten stützen, könnten sogar über 210.000 Fälle pro Jahr als realistisch angesehen werden. Das potentielle Infektionsrisiko schwankt in Abhängigkeit von der regionalen Durchseuchung der mit Borrelien infizierten Zecken zwischen 10 bis 30%. Das aus verschiedenen Studien ableitbare Risiko einer Infektion nach einem Zeckenstich beträgt etwa 2-6% (Antikörpernachweis), einer klinisch manifesten Erkrankung etwa 1-2%.

Nach einem Zeckenstich verläuft bei mehr als 50% der betroffenen Personen die Infektion klinisch inapparent; eine spontane Ausheilung ohne weitere Organmanifestationen lässt sich bei mehr als der Hälfte der Patienten mit einem Erythema migrans beobachten. Durch eine frühe Antibiotikatherapie erkranken heutzutage jedoch weit weniger Patienten an Folgeerkrankungen in Form z.B. einer Lyme-Arthritis oder Neuroborreliose. Chronische Manifestationen (z.B. Acrodermatitis chronica atrophicans) sowie internistische (Karditis) oder ophthalmologische Manifestationen (Chorioretinitis, Konjunktivitis) sind im Vergleich zum Erythema migrans (75%-90% aller Fälle) äußerst selten. Verschiedener Studien zufolge beträgt der „Durchseuchungstiter“ bei gesunden Erwachsenen infolge einer asymptomatisch verlaufenden Infektion etwa 5 bis 25%.

Die übliche Einteilung der Lyme-Borreliose in drei unterschiedliche Stadien gilt derzeit als überholt, insbesondere da die Lyme-Borreliose mit jeder Manifestation beginnen kann. Aus diesem Grund ist es praxisrelevanter, die klinischen Symptome einer frühen und einer späten Phase zuzuordnen. Zur Frühphase – Tage bis Wochen nach dem Zeckenstich - zählt das klassische Erythema migrans, multiple Erythemata migrantia, das Borrelien-Lymphozytom, die Meningopolyneuritis (Bannwarth-Syndrom), Meningitis (v.a. bei Kindern), die Perimyokarditis oder die Konjunktivitis (beides sehr selten vorkommend). Begleitend kann ein allgemeines Krankheitsgefühl mit u.a. subfebrilen Temperaturen, Kopfschmerzen oder Gliederschmerzen auftreten; jedoch keine respiratorischen oder gastrointestinalen Symptome. Wochen bis viele Monate nach erfolgtem Zeckenstich können sich späte (früher als „chronisch“ bezeichnete) Manifestationen zeigen: Eine Acrodermatitis chronica atrophicans, späte Neuroborreliose (Meningitis, Enzephalitis, Enzephalomyelitis), Lyme-Arthritis oder extrem selten eine Vaskulitis. Durch die saisonale Aktivität der Zecken zeigt sich eine jahreszeitliche Häufung der frühen Symptome bevorzugt zwischen April und Oktober; bei milden Temperaturen in den Wintermonaten kann es jedoch ebenfalls zum Auftreten von Frühmanifestationen kommen.

**Gibt es Medikamente oder einen Impfstoff?**

Die Therapie einer gesicherten Lyme-Borreliose erfolgt möglichst frühzeitig jedoch nicht prophylaktisch mit einem geeigneten Antibiotikum. Als Mittel der 1. Wahl eignen sich Doxycyclin (200 mg/ Tag) und Amoxicillin (3x 500-1000 mg/ Tag). Orale Alternativen sind Cefuroximaxetil, Penicillin V und Azithromycin, intravenös kann Ceftriaxon, Cefotaxim oder Penicillin G verabreicht werden. Die Therapiedauer orientiert sich nach Art, Dauer und Schwere der klinischen Symptomatik (Früh- oder Spätphase) und dem eingesetzten Antibiotikum. Das Erythema migrans wird 10-14 Tage behandelt, früh disseminierte Formen 14-21 Tage und späte Erkrankungsformen 30 Tage. Für die Neuroborreliose eignen sich Doxycyclin, Ceftriaxon, Cefotaxim oder Penicillin G zur Therapie, die 14 Tage bei einer frühen und 14-21 Tage bei einer späten Neuroborreliose verabreicht werden.

Die Prognose für infizierte Personen ist in aller Regel gut; häufig heilt die Lyme-Borreliose spontan oder nach erfolgter antibiotischer Therapie aus. Schwere oder chronische Verläufe verbunden mit zum Teil irreversiblen Organdefekten stellen eher die Ausnahme dar. In seltenen Fällen kommt es zur einer Antibiotika-refraktären, immunologisch-medierten chronischen Lyme-Arthritis, die symptomatisch therapiert wird.

In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) wurden für die kutane Lyme-Borreliose (Federführend: Deutsche dermatologische Gesellschaft) eine S2k- sowie für die Neuroborreliose (Federführend: Deutsche Gesellschaft für Neurologie) eine S3-Leitlinie erarbeitet.

In den USA wurde 1998 ein, auf dem Oberflächenprotein OspA von *B. burgdorferi* s.s. basierender Impfstoff (Lymerix) zugelassen, der 2002 vom amerikanischen Markt genommen wurde. Die hohe Heterogenität von OspA und OspC, das ebenfalls als weiteres Antigen ins Visier genommen wurde, machten die Weiterentwicklung, einer für den europäischen und asiatischen Markt interessanten Vakzine zu einer besonderen Herausforderung. Derzeit hat ein rekombinanter, polyvalenter Impfstoff auf der Basis von sechs verschiedenen OspA-Serotypen die Phase II erfolgreich absolviert. Mit einer Markteinführung wird ab 2025 zu rechnen sein.

Die prophylaktischen Maßnahmen beschränken sich maßgeblich auf die Minimierung des Zeckenstichrisikos und die frühzeitige Entfernung saugender Zecken. Eine körperbedeckende Kleidung sowie Vermeidung von zeckendurchseuchten Gebieten und Auftragen von Repellentien auf unbedeckte Haut und Kleidung kann das Zeckenstich-Risiko deutlich reduzieren.

**Wie gut ist das Überwachungssystem für diesen Erreger?**

Die epidemiologische Datenlage für Deutschland ist lückenhaft und unzureichend, u.a. da keine bundesweite krankheits- oder erregerspezifische Meldepflicht gemäß IfSG besteht. Die zur Verfügung stehenden Daten basieren auf einer länderspezifischen Meldepflicht aus derzeit neun Bundesländern (Bayern, Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Rheinland-Pfalz, Saarland, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen).

**Was sind aktuelle Forschungsfragen/ -schwerpunkte?**

Die Schwerpunkte/ Fragen in der aktuellen Forschung zu Borrelien und Lyme-Borreliose sind:

1. Entwicklung neuer Impfstoffe zur Vermeidung der Übertragung verschiedener, humanpathogener Erreger inklusive von Borrelien
2. Entwicklung von *in vitro* Diagnostika zum Nachweis einer aktiven Lyme-Borreliose und Nachweis einer erfolgreichen Therapie

3. Durchführung longitudinaler epidemiologischer Studien zur Erhebung zuverlässiger Daten zur Inzidenz der Lyme-Borreliose in Deutschland
4. Zeckenforschung zum Einfluss von u.a. Klimawandel oder Landnutzung auf Zeckenpopulationen (incl. Invasion neuer Spezies) und Borrelien
5. Besseres Verständnis zur Wirt-Pathogen-Interaktion verbunden mit neuen Erkenntnissen zur Wirtsspezifität der unterschiedlichen Borrelienspezies und der in diesem Prozess bedeutsamen Rolle der angeborenen Immunabwehr des Wirtes
6. Identifizierung molekularer Mechanismen des Immunescape, der Persistenz und der zugrundeliegenden Determinanten

### **Welche Bekämpfungsstrategien gibt es?**

Relevante, breit einsetzbare Strategien zur Bekämpfung stehen keine zur Verfügung, nicht zuletzt wegen des breiten Vorkommens der Zecken und ihres sehr breiten Spektrums von möglichen Wirtstieren.

### **Wo liegen zukünftige Herausforderungen?**

Eine sachlich-geführte Aufklärung über das Krankheitsbild, Therapie und einer zielführenden Diagnostik durch verschiedene Medien kann einen wichtigen Beitrag liefern, um nicht zu empfehlende diagnostische und therapeutische Interventionen zu vermeiden. Zudem sollten Zecken-übertragene Zoonosen im Ausbildungscurriculum klinisch tätiger Ärzte mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Derzeit ist die Auswirkung des Klimawandels und der Renaturierung von Ökosystemen zur Steigerung der Biodiversität auf die Zunahme und für die Verbreitung von Zeckenpopulationen und ihrer natürlichen Wirte sowie des damit einhergehenden Risikos zunehmender Infektionen nur schwer einzuschätzen. Daher ist ein breit angelegtes, longitudinales Monitoring der Epidemiologie von Zeckenpopulationen als sinnvoll zu erachten.

### **Weitere Informationen**

RKI: [www.rki.de/borreliose](http://www.rki.de/borreliose)

Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit:

[https://www.lgl.bayern.de/gesundheit/infektionsschutz/infektionskrankheiten\\_a\\_z/borreliose/index.htm](https://www.lgl.bayern.de/gesundheit/infektionsschutz/infektionskrankheiten_a_z/borreliose/index.htm)

BZgA: [www.infektionsschutz.de/erregersteckbriefe/borreliose/](http://www.infektionsschutz.de/erregersteckbriefe/borreliose/)