

Auf der Lauer sitzt ne kleine Zecke ...

Borrelien

Volker Fingerle



**Workshop „Zecken und Co – wir sind gekommen um zu bleiben“
Nationale Forschungsplattform für Zoonosen**

Berlin, 16.5.2017

Conflicts of interest

Forschungsunterstützung:

RKI, ECDC, StMGP/StMUG, INSTAND

Vortragstätigkeit (Honorare, Reisekosten):

Diasorin, Mikrogen, Seramun, Siemens

Beratertätigkeit:

QCMD, INSTAND

Long, long time ago...



LBRF: Historische „Borreliose“

Otto Obermeier: *Die Entdeckung von fadenförmigen Gebilden im Blut von Rückfallfieberkranken. (1873)*

Erkrankung der „lausigen Zeiten“: Krieg, Katastrophen, Armut,...

LBRF epidemics occurred frequently in Europe during the early 20th Century. Between **1919 and 1923, 13 million cases resulting in 5 million deaths** occurred in the social upheaval that overtook Russia and eastern Europe. During **World War II, a million cases occurred in North Africa.**



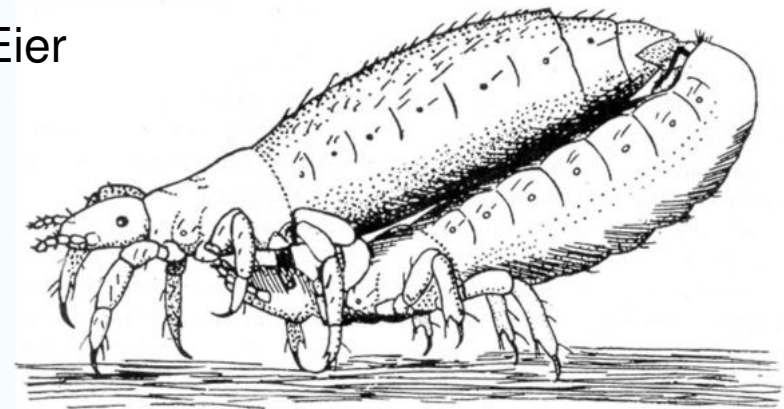
LBRF – *Pediculus humanus* var. *Corporis*

- ✓ Ektoparasit
- ✓ Wirt ausschließlich Mensch
- ✓ Eier: ca 0,8 mm
- ✓ Nymphen: ca 0,8-1,5 mm
- ✓ Adulte je nach Ernährungszustand 1-3,8 mm

- ✓ Lebt in der Kleidung (Nähte), nicht Haut!
Dort wird nur gestochen.

- ✓ Übertragung Mensch → Mensch

- ✓ Weibchen lebt bis 40 Tage, pro Tag etwa 10 Eier
- ✓ Verhungern nach 48h Nahrungsentzug



LBRF – klinisches Bild

- Inkubationszeit: 5-10 Tage, max. 2–15 Tage
 - Abrupter Beginn → unspezifische flu-like Symptome:
- hohes Fieber, meist starke Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen
ausgeprägtes Krankheitsgefühl.
- Begleitend evtl. Ikterus, Hepatosplenomegalie (Zeichen der Leberzellschädigung), petechiales Exanthem, neurologische Symptome.
- Erster Fieberschub 3– 6 Tage. Fieberfreies Intervall ca 1 Woche
- Meist neuer Fieberanfall kürzer, Intervalle werden länger
- Allmählich schwächer werdende Fieberrückfälle.

LBRF – klinisches Bild

Mögliche Komplikationen:

Myokardschaden, Bronchopneumonie, Nephritis, Arthritis u. a..

Die Letalität der unbehandelten Erkrankung liegt bei bis 80% .

Jarisch Herxheimer Reaktion:

wenige Stunden nach Therapiebeginn

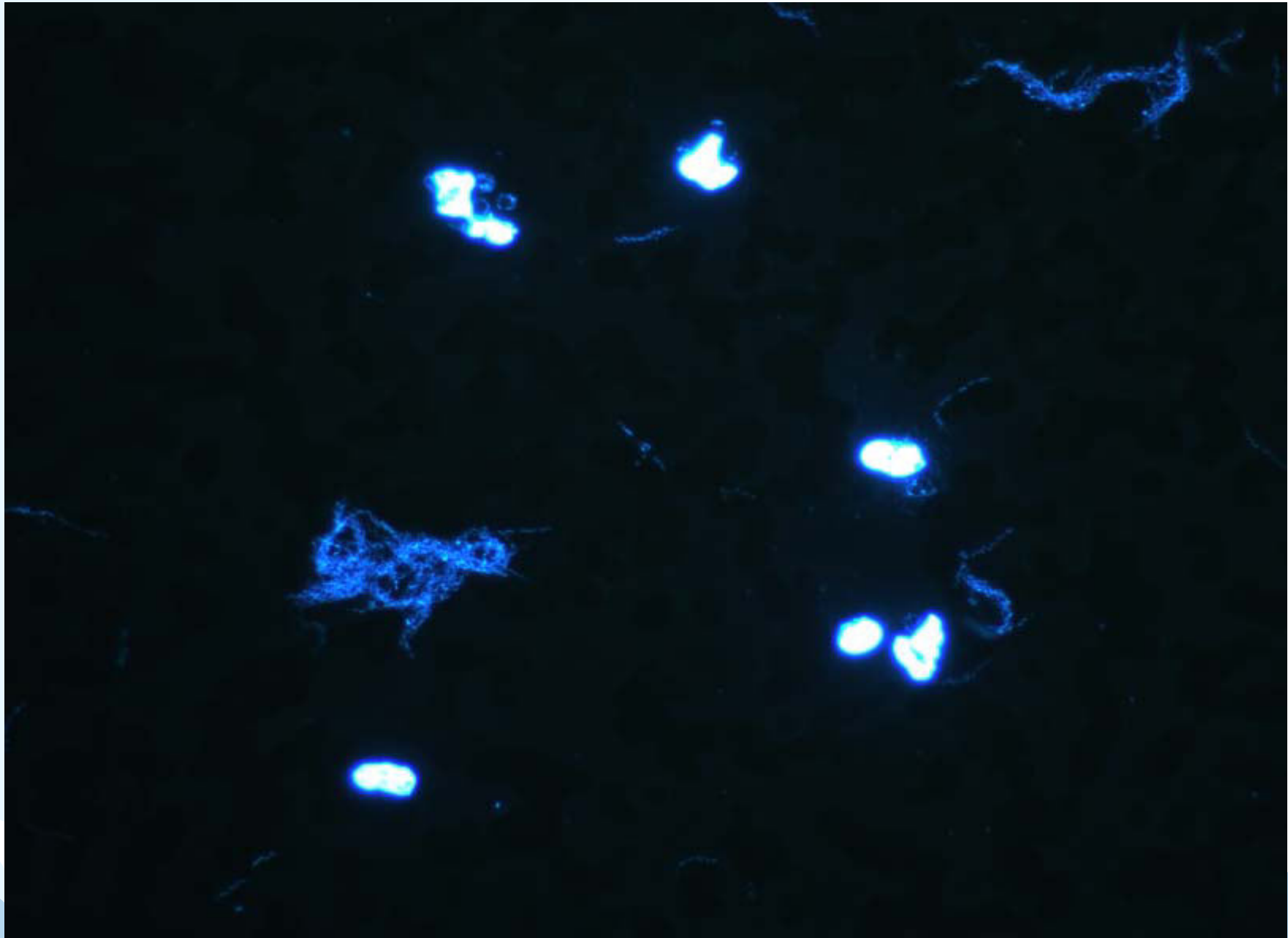
Letalität bis 5%

2015/2016: >40 LBRF Fälle BRD

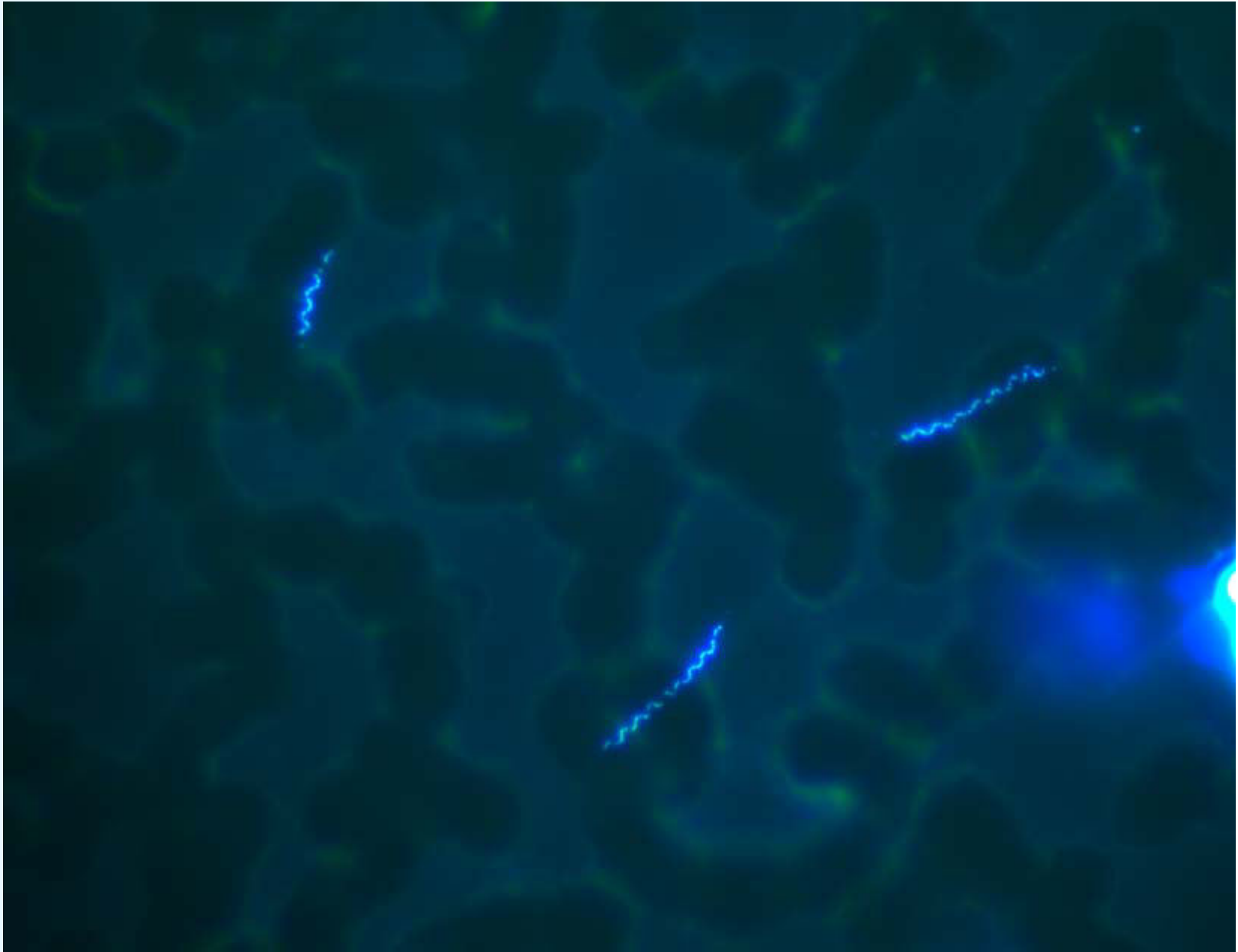
1 Todesfall (JHR Intensivstation)



Blutausstrich – DAPI Färbung



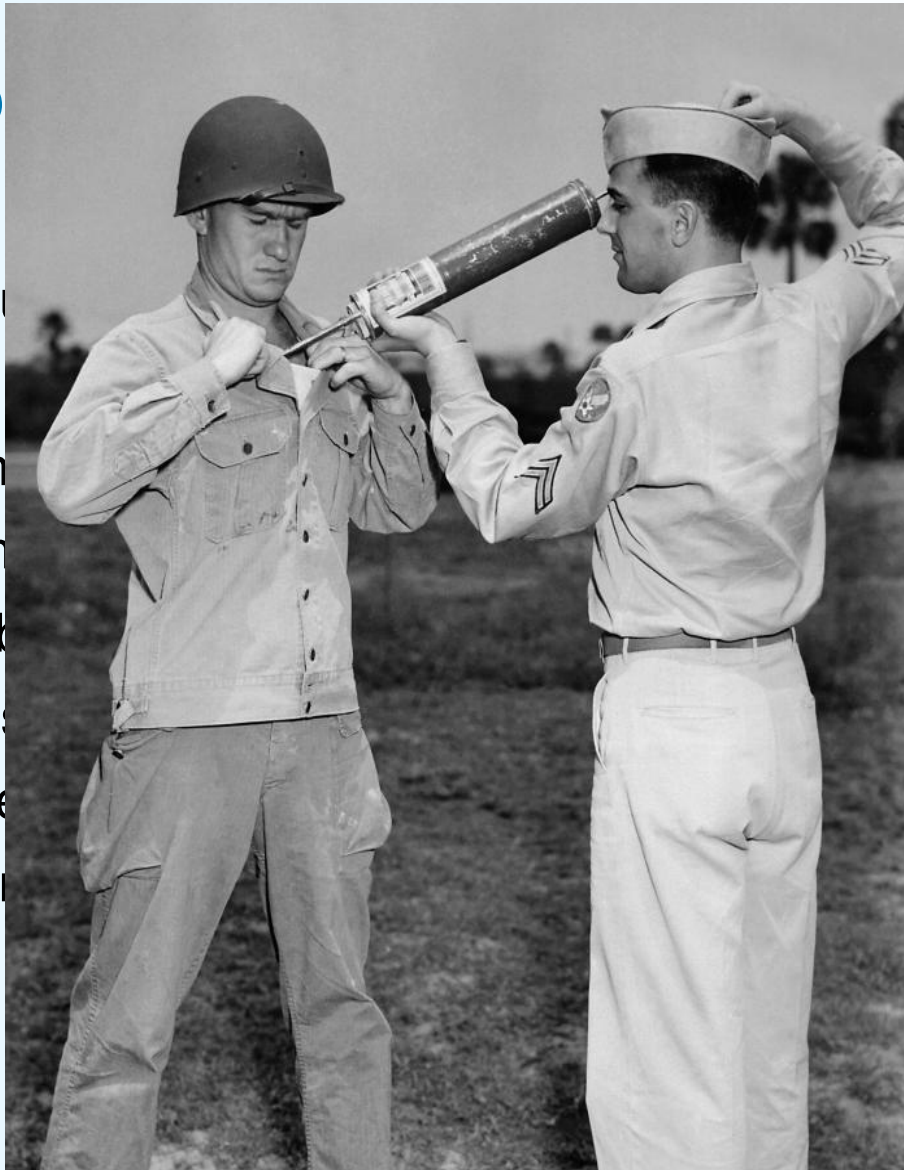
Blutausstrich – DAPI Färbung



Prävention

Bei Kleiderläusen

- ✓ ausreichende Wäsche mitbringen / Trocknen
- ✓ Asylbewerberkleidung vermeiden
- ✓ Bettwäsche mitbringen
- ✓ Zu enge Unterwäsche vermeiden



Maßnahmen

Überträger und Flüchtlinge

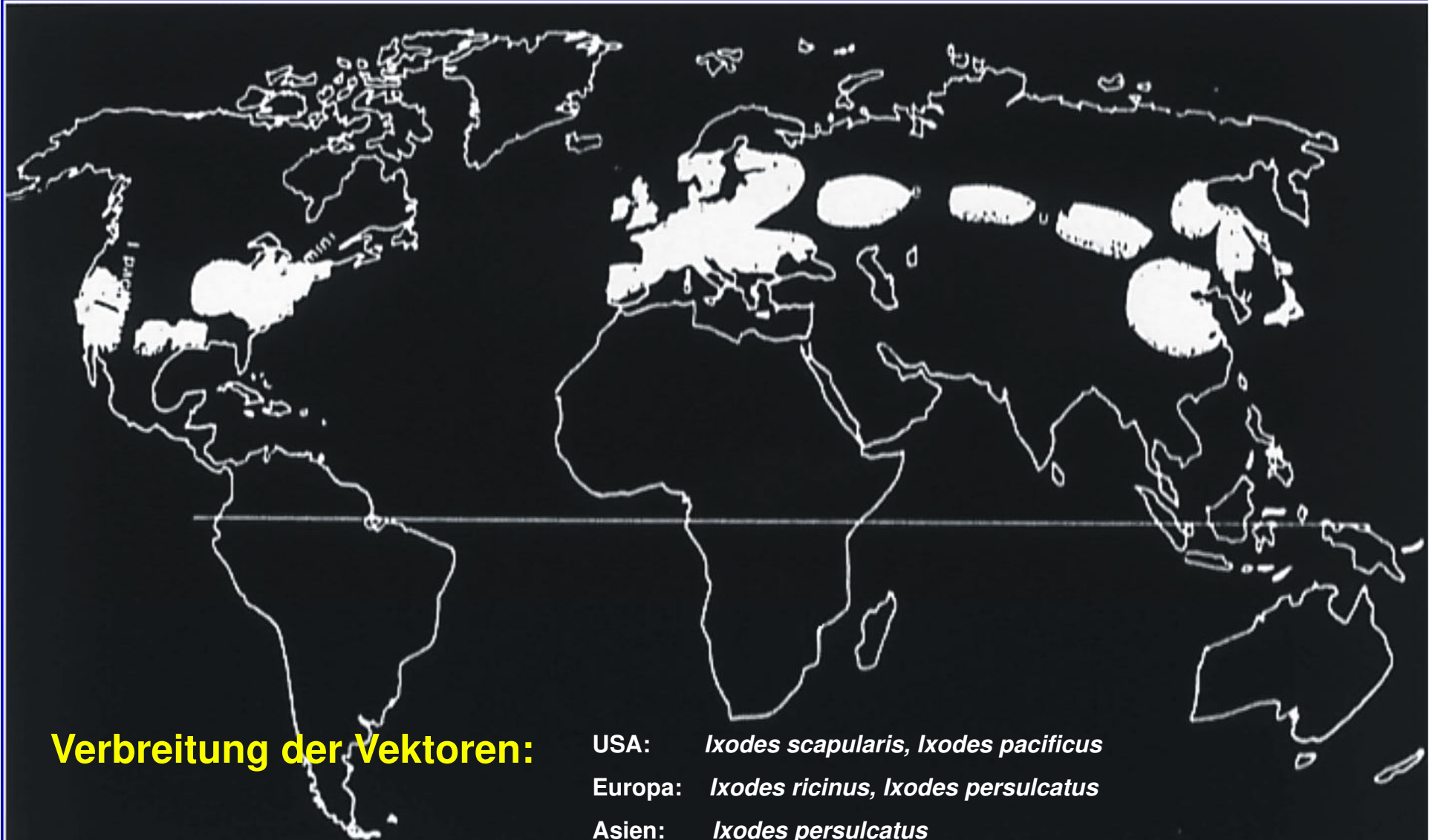
- ✓ Wäsche waschen / Trocknen
- ✓ (Wohnungs-)bereich (Wohngebiet) direkt mit DDT spritzen
- ✓ Unterwäsche vermeiden (1).

DDT – wie früher gerne empfohlen – heute eher nicht.....

Die Epidemiologie der LB

Grundvoraussetzung für die Anforderung und Bewertung
diagnostischer Maßnahmen!!

Wo gibt`s die Lyme - Borreliose?



Verbreitung der Vektoren:

USA: *Ixodes scapularis*, *Ixodes pacificus*

Europa: *Ixodes ricinus*, *Ixodes persulcatus*

Asien: *Ixodes persulcatus*

Was ist bekannt zur Inzidenz der Lyme-Borreliose in Deutschland?

➤ Studie 12 Monate, prospektiv, populationsbasiert, Raum Würzburg (Huppertz et al. 1999)

- 313 Fälle: Inzidenz 111/100 000 (88 800 / 80 Mio)

- 89% „nur“ Em (92% „mit“ Em)

- 2% Borrelien-Lymphozytom

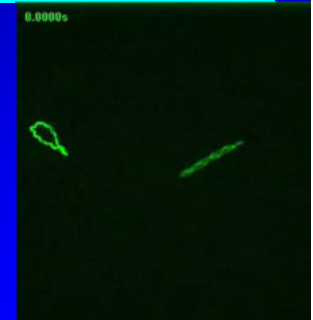
- 3% frühe Neuroborreliose

- <1% Karditis

- 5% Arthritis

- 1% ACA

- KEINE späte (chronische) Neuroborreliose



Früh

Spät

Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* s.l. deutschlandweite repräsentative Studien KiGGS und DEGS

- Die Lyme-Borreliose ist in ganz Deutschland endemisch
- Kinder und Personen >55 als Risikogruppen
- Risiko für Männer mehr als doppelt so hoch
- Freizeitverhalten hauptsächliche Risikofaktoren
- Risikofaktor nur für Kinder: Besitz einer Katze

Seroprevalence (%)

→ PPV serologischer Untersuchungen sinkt mit dem Alter

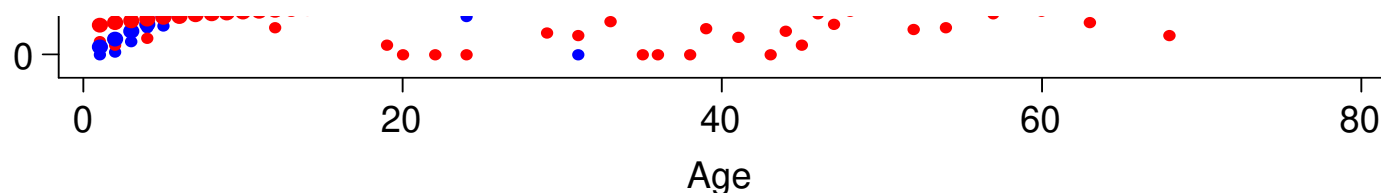


Figure: Age- and gender distribution of *Borrelia burgdorferi* seroprevalence (ELISA and Immunoblot) in the German population



© EnviroZine

THE LANCET

Volume 358, Number 9294

Climate change—the new bioterrorism

The seventh session of the Conference of the Parties to the Framework Convention on Climate Change (COP7) ended last week in Marrakech with nothing

In 1997 in this journal, the Working Group on Public Health and Fossil-Fuel Combustion predicted 700 000 avoidable deaths annually by

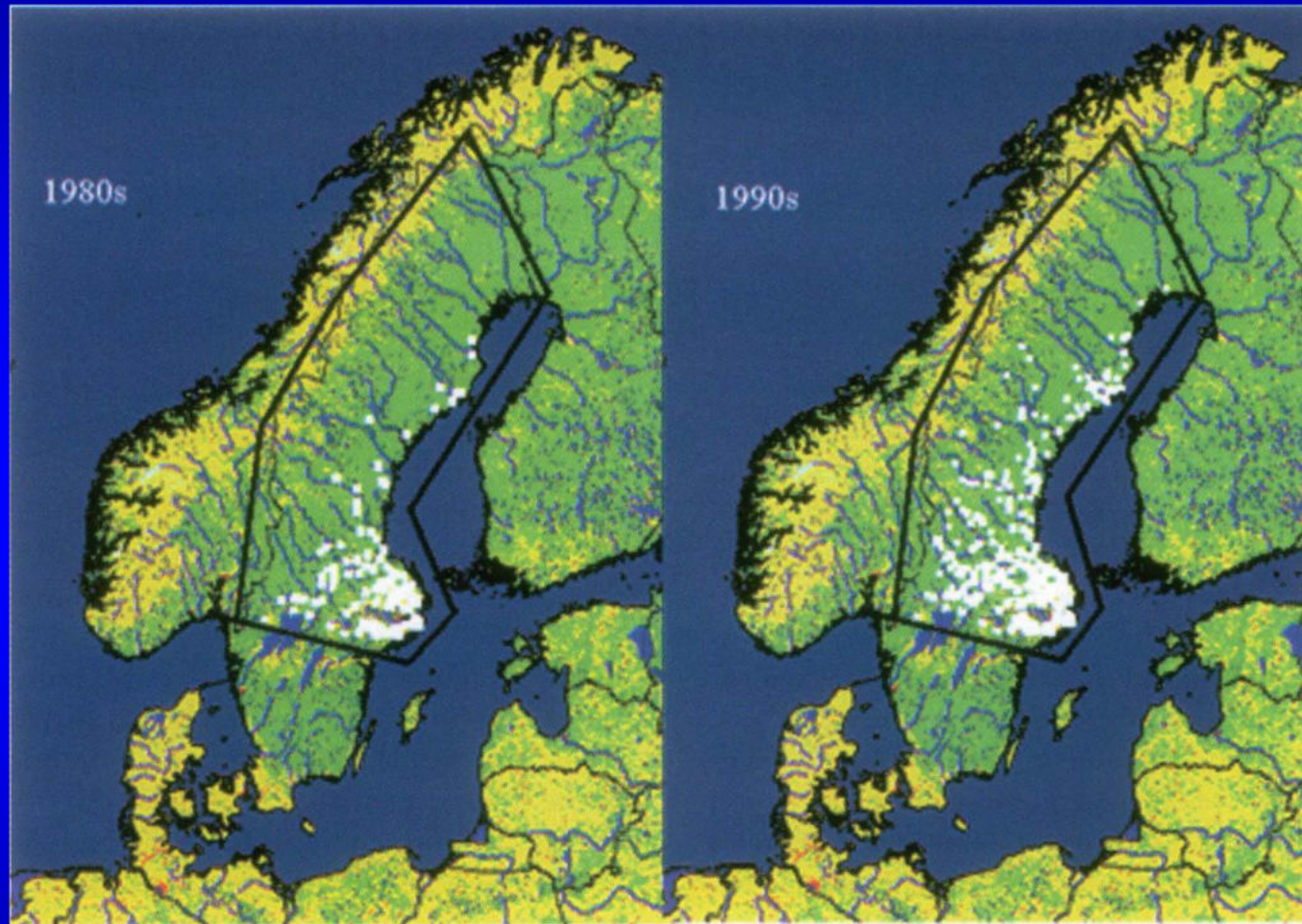
EDITORIAL

eigentlich
häufiger?

Nimm

Wandert *I. ricinus* nach Norden?

•Lindgren et al. 2000



Fragebogenaktion: Jäger, Hunde- und Katzenbesitzer, Hausbesitzer

Wandert *Ixodes ricinus* höher?

- **Tschechien Sumava**

1965: *Ixodes ricinus* bis 700 m

2002: bis 1100 m, Zeckendichte in höheren Lagen zunehmend (Daniel et al. 2003)

- **Sudetic Mountains**

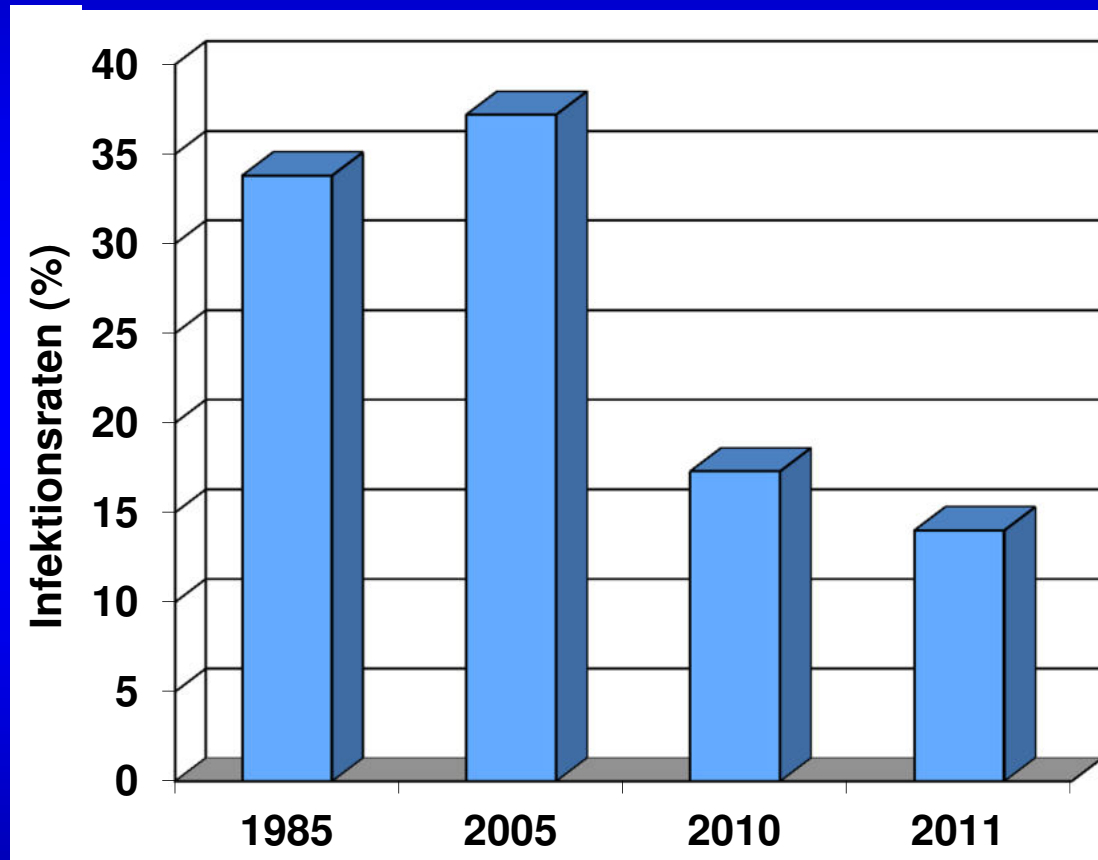
Seit 1961 Anstieg der Durchschnittstemperatur in 1000 m von 1.4° C

Parallel Nachweis von *I. ricinus* von 700 – 800m auf 1100m angestiegen (Materna et al. 2008)



Nimmt die Infektionsrate der Zecken zu?

Studienggebiet: Englischer Garten in München



Bias:

- ❖ Zeckenstadien
- ❖ Jahreszeit
- ❖ unterschiedliche Methodik
- ❖

Prävalenz von *B. burgdorferi* s.l. in *Ixodes ricinus* aus dem Englischen Garten

Klimawandel: Einfluss auf *B. burgdorferi* und *I. ricinus*

Bislang wegen der Komplexität zu beachtender Einflussfaktoren

→ Heterogenität von *B. burgdorferi* s.l., Mikro-/Makroklima,
Wirte, Klimaänderung, Landnutzung, u.a.

Epidemiologie von Zecken und Borrelien nur rudimentär verstanden.

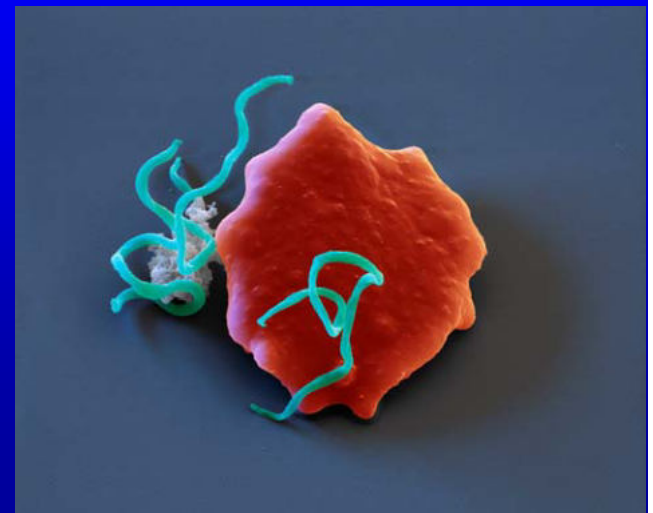
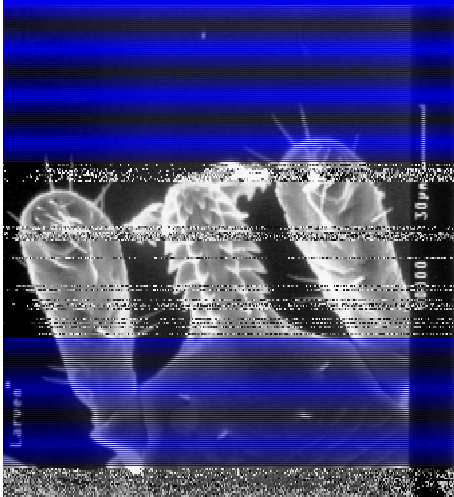
- ★ Risikoabschätzung – gutes/schlechtes Zeckenjahr, lokales Infektionsrisiko,... - derzeit nur in groben Rastern möglich.



Klimawandel? Für sie die lokal entscheidenden Einflußfaktoren

- Zecken grundsätzlich vorhanden ????
- Infektionsrate der Zecken mit übertragbaren Pathogenen
- **Kontaktmöglichkeiten mit Zecken!!!!**
Wetter, persönliches Verhalten,

Die Mitspieler: Vektor und Pathogen



Eine Holzbock Familie (Ixodes ricinus)



Warum „ricinus“?



©2002 Jarmo Holopainen
E990, 19mm focals
Normal program 1/18 sec f/3.6-4.30 using Matrix metering, ISO 100
15 June 2002

Borrelien

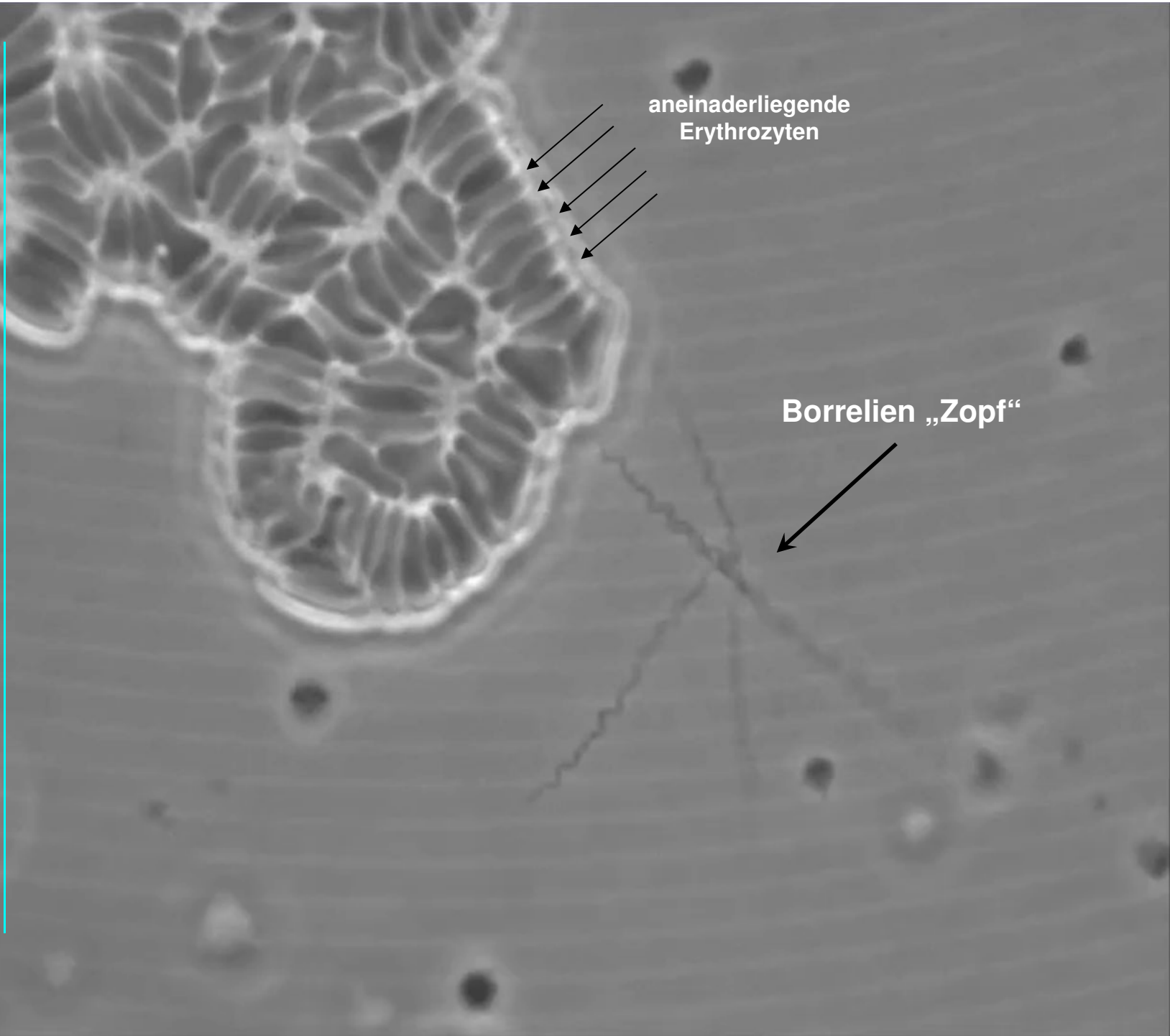


Borreliae

0.0000s

aneinanderliegende
Erythrozyten

Borrelien „Zopf“



Klinik

der Lyme-Borreliose

**Habe ich überhaupt Symptome die für
eine Lyme-Borreliose sprechen?!?**

Erkrankungsformen der Lyme-Borreliose

➤ Frühstadium

- | | |
|---------------------|---|
| Lokalisiert | - Erythema migrans - localised |
| Disseminiert | - Erythemata migrantia - multiple Läsionen |
| | - Lymphadenosis benigna cutis (Lymphozytom) |
| | - Meningitis, Meningoradiculitis (M. Bannwarth) |
| | Karditis |

Tage bis Monate

Monate bis Jahre

➤ Späte Formen

- | | |
|------------------------------|--|
| Späte Manifestationen | - Späte Neuroborreliose (Encephalomyelitis,..) |
| | - Lyme Arthritis |
| | - Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) |

Zeckenstich

Ein Erythema migrans entsteht



Die entfernte Zecke



Tag 6 nach Stich



Tag 10 nach Stich



Tag 14 nach Stich
→ Arztbesuch → Therapie

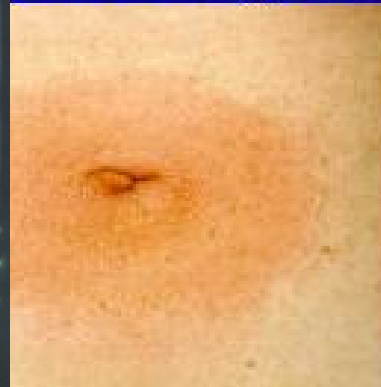


Erythema migrans

Multiple Erythema



Erythema migrans



Neuroborreliosis II





Multiple Erythemata migrantia



Borrelien-Lymphozytom



- Wochen bis Monate nach Zeckenstich
- Solitärer Hauttumor, derb, rot/livide, intra- oder subcutan
- Prädilektion: Ohr, Mamille, Skrotum
- Häufig Persistenz über Monate



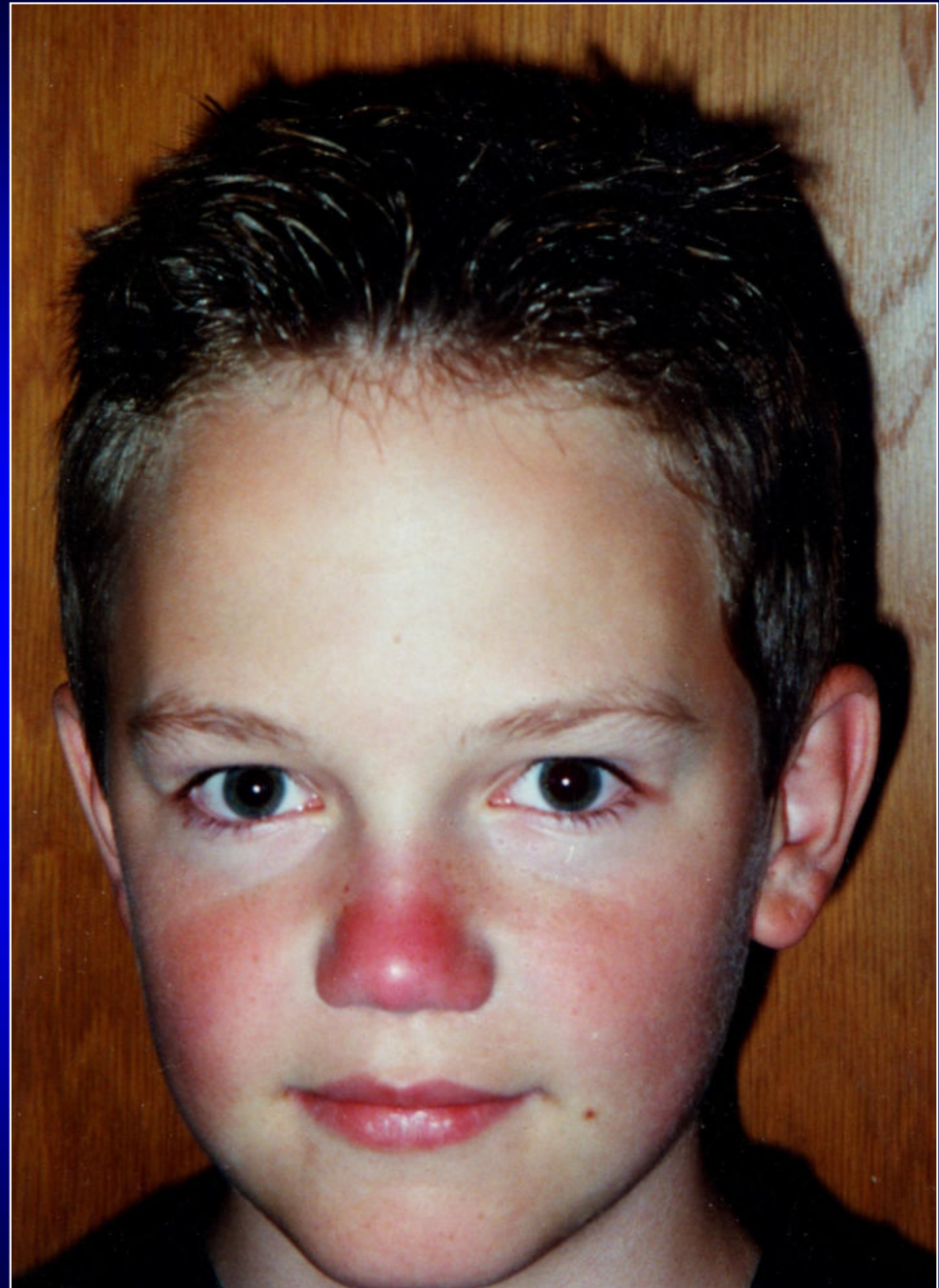
Anamnese:

**Seit 1 Jahr rezidivierende
Rötung der Nase**

**unabhängig von Licht-
exposition, seit einigen
Wochen persistierend,
zunehmende Infiltration**

**Seit 6 Monaten
Rücken-, Kopf- und
Gelenkschmerzen (Knie)**

Verdacht auf SLE



Frühe Neuroborreliose

- Wochen bis Monate nach Zeckenstich
- Periphere Facialisparese / seröse Meningitis
80% der Fälle
Bannwarth-Syndrom
- unspezifische Begleitsymptome, selten Fieber
- Typischer Liquorbefund: lymphozytäre Pleozytose, Schrankenstörung, Proteinerhöhung.
- Nachweis intrathekale Antikörperproduktion



Spätmanifestationen der Lyme-Borreliose

Arthritis



Acrodermatitis chronica atrophicans



Acrodermatitis chronica atrophicans



Acrodermatitis chronica atrophicans



Lyme Arthritis



Fibroide Knoten bei ACA

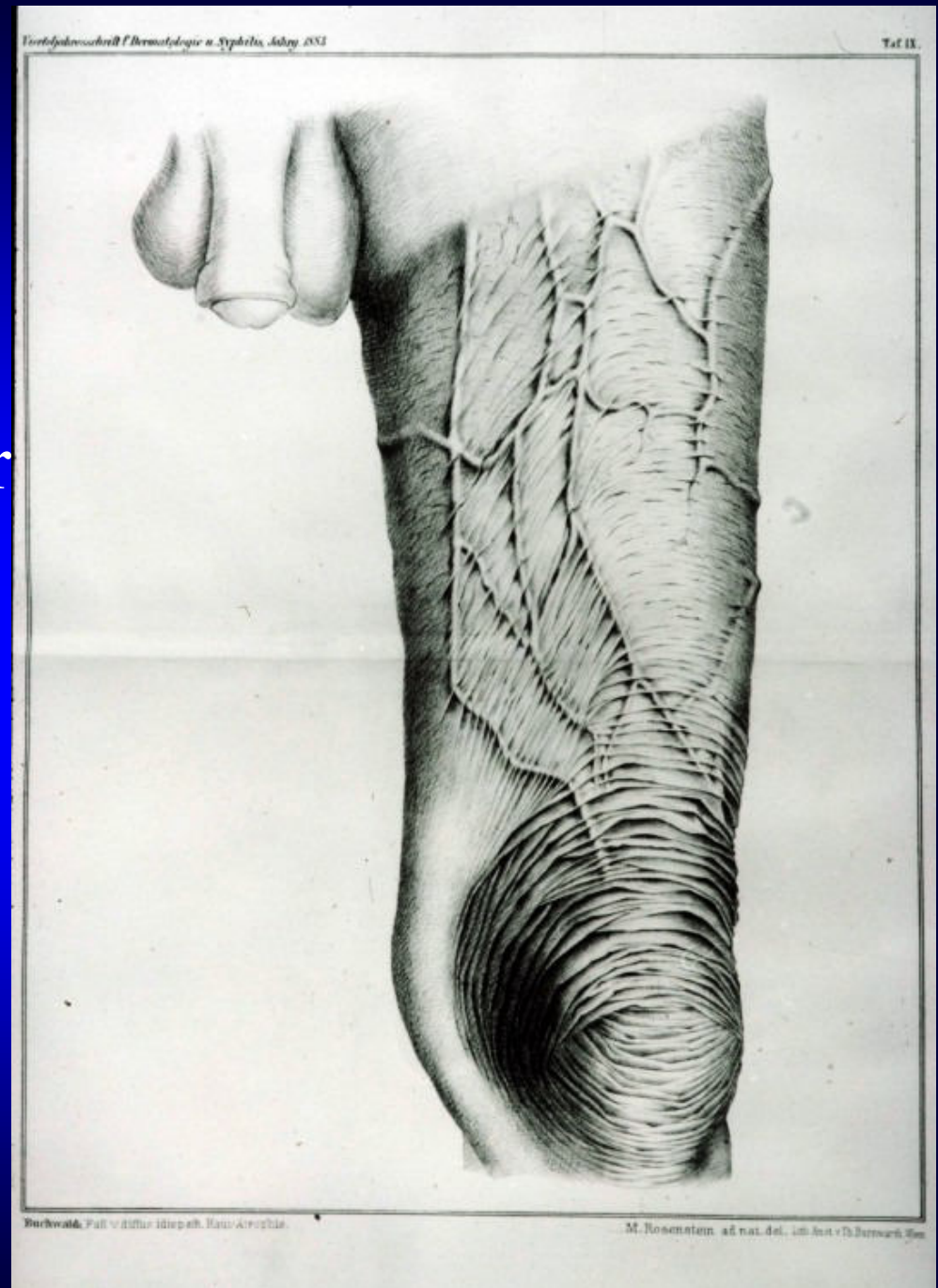


ACA



Buchwald A.,

- Ein Fall von diffuser idiopathischer Hautatrophie
- *Arch Dermatol Syphilol*
1883:15,553-556



„Chronische“ Lyme-Borreliose

Erkrankungen durch lebende Borrelien verursacht:

- ACA
- Lyme-Arthritis
- Chronische Neuroborreliose

Nachweisbar:

- ✓ Borrelien und/oder
- ✓ typische Veränderungen
- ✓ IgG-AK

Antibiotische Therapie:

- ✓ 3-4 Wochen
- ✓ zumindest kein weiteres Fortschreiten, meist Besserung bis Heilung

Erkrankung durch tote Borrelien verursacht?
Symptome?

Hier liegt die Kontroverse!!!

Nur Klinik entscheidend?

Typischerweise unspezifische Symptomatik?

Mikrobiologische Diagnostik schlecht?

Andere Diagnosemethoden?

Langzeittherapie?

uvm....

te?
li-

sie

Diagnostik der Lyme-Borreliose

Endlich: Urlaub auf den It **lands**

(nach Peter Herzer)

Achtung: Epidemie einer **starken** Hautkrankheit verursacht durch die neue Spezies *Correlia pruritus*

ca. 1000. Touristen betroffen !

gute Früherkennung deutlich besser &
wenn **früher Symptome** nachweisbar!!

Nachdem **ab** Bestimmung der ZKK-Antikörper

Notfall: stereotaktischer Eingriff zur hochdosierten lokalen antibiotischen Therapie des Lobus pruritalis ???

Oder erst die Frage:

Was bedeutet dieses Ergebnis???

99 von 100 Infizierten sind (richtig) positiv

1 von 100 Infizierten ist (falsch) negativ



99% Sensitivität

98 von 100 Nichtinfizierten sind (richtig) negativ

2 von 100 Nichtinfizierten sind (falsch) positiv



98% Spezifität

Mit welcher Wahrscheinlichkeit werden Sie an einer Zeckenkratzkrankheit erkranken ??????

95% - 80% - 50% - 20% - 5% - 1%

??

Jeder 1000. Tourist ist betroffen
99 von 100 Infizierten sind (richtig) positiv
1 von 100 Infizierten ist (falsch) negativ
→ 99% Sensitivität
98 von 100 Nichtinfizierten sind (richtig) negativ
2 von 100 Nichtinfizierten sind (falsch) positiv
→ 98% Spezifität

Erkrankungswahrscheinlichkeit

	Personen	Test positiv	Test negativ
Krank	100		
Gesund	100.000		
Summe	100.100		

**Jeder 1000. Tourist ist
betroffen**

Erkrankungswahrscheinlichkeit

	Personen	Test positiv	Test negativ
Krank	100	99	1*
Gesund	100.000		
Summe	100.100		

99% Sensitivität

* falsch negativ

Erkrankungswahrscheinlichkeit

	Personen	Test positiv	Test negativ
Krank	100	99	1*
Gesund	100.000	2000#	98.000
Summe	100.100		

98% Spezifität

* falsch negativ # falsch positiv

Erkrankungswahrscheinlichkeit richtig Positive / alle Positive

	Personen	Test positiv	Test negativ
Krank	100	99	1*
Gesund	100.000	2000#	98.000
Summe	100.100	2099	98.001

* falsch negativ # falsch positiv

Erkrankungswahrscheinlichkeit

$$99 / 2099 = 0,0472 = \underline{4,7\%}$$

	Personen	Test positiv	Test negativ
Krank	100	99	1*
Gesund	100.000	2000#	98.000
Summe	100.100	2099	98.001

* falsch negativ # falsch positiv

Bei geringer Vor-Test-Wahrscheinlichkeit
positiver Laborbefund
(selbst bei hoher

**Ohne Kenntnis der relevanten Symptome und
der klinischen Differentialdiagnostik
macht (Labor) Diagnostik keinen Sinn**

Einfluss
trifft.
sind vorgegeben,
eine Selektion wird die
restes wesentlich beeinflusst!!!

Hans-Peter Beck-Bornholdt

Hans-Hermann Dubben

Der Hund, der Eier legt

**Erkennen von
Fehlinformation
durch Querdenken**

science
sachbuch



ror
000

Mikrobiologische Diagnostik

- ~~• **Direkter Erregernachweis**
 - ~~– Dunkelfeldmikroskopie~~
 - ~~– Farbertechniken~~~~
- **Polymerase Kettenreaktion (PCR)**
- **Erregeranzüchtung**
- **Serologischer Nachweis**

Heterogenität von *B. burgdorferi* s.l.

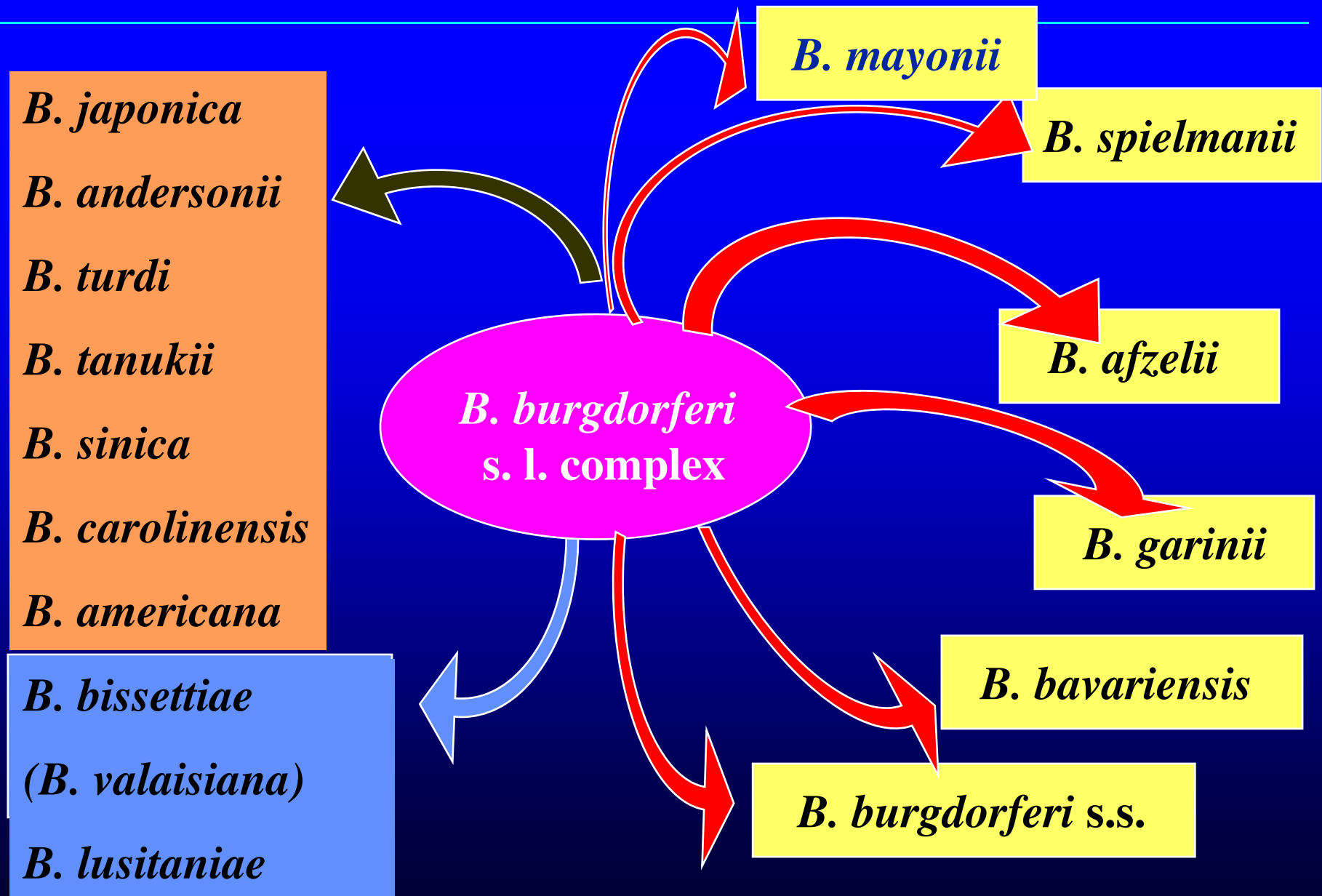
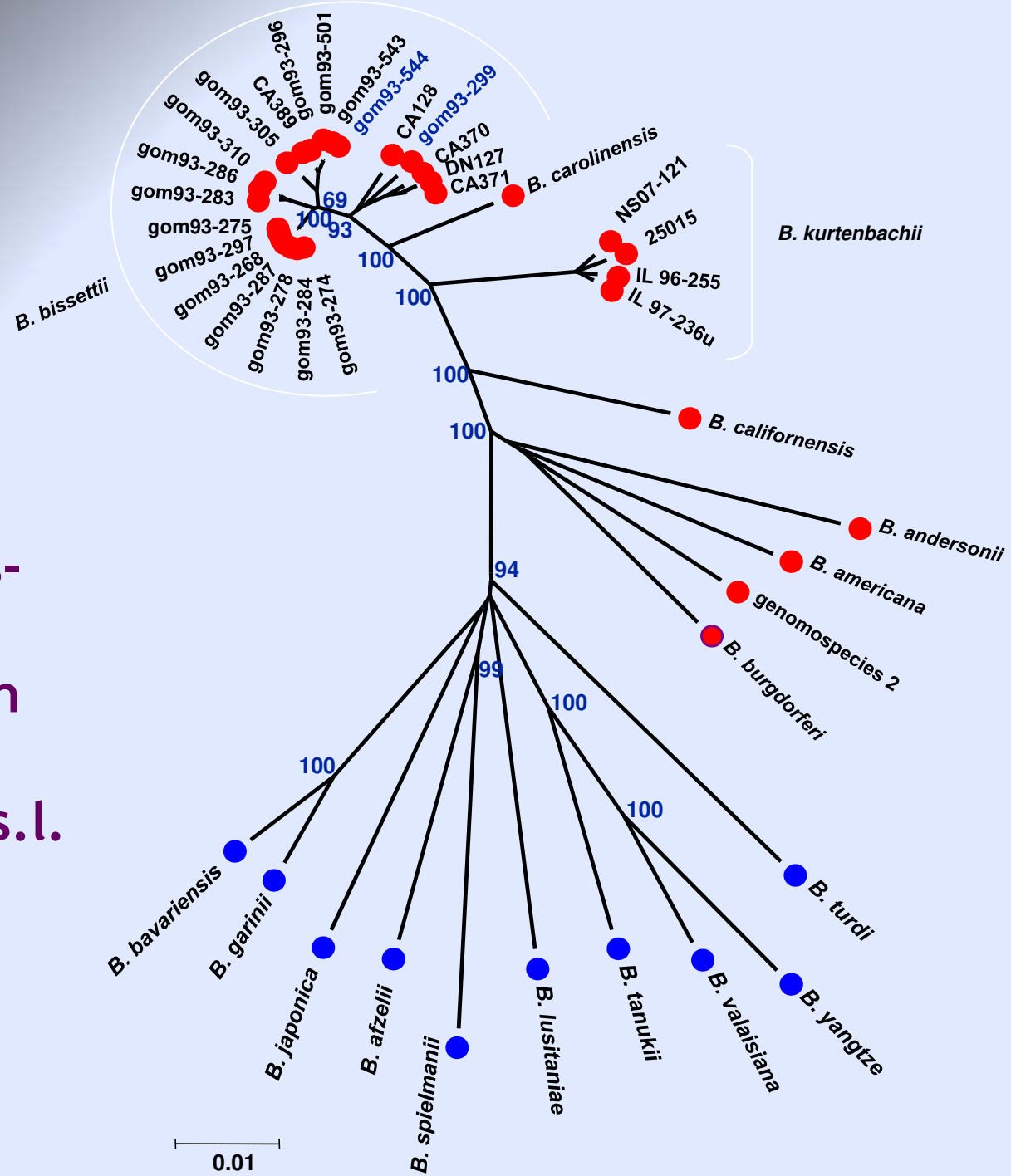
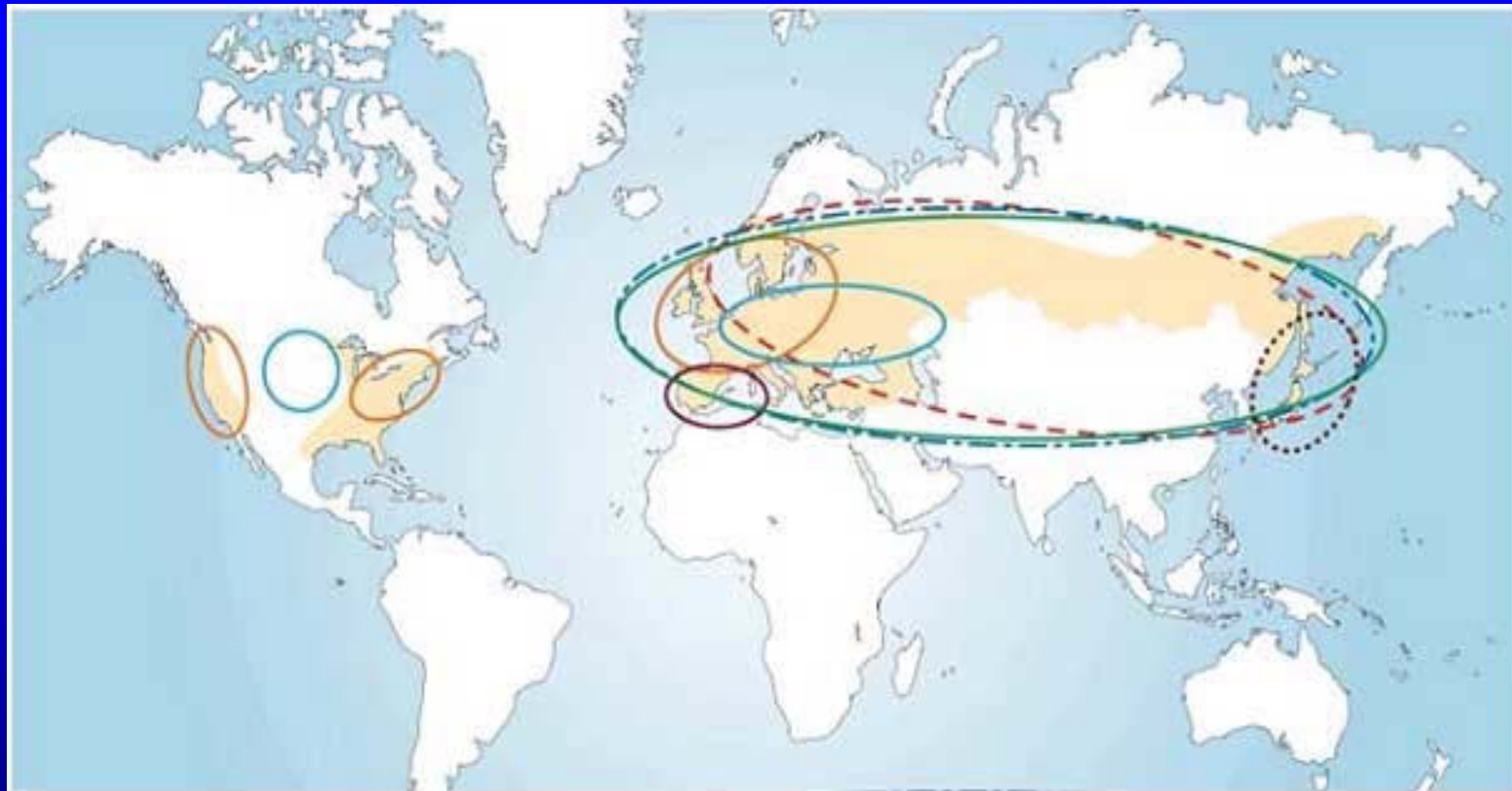


Figure 1:

Genetische
Verwandschafts-
verhältnisse von
B. burgdorferi s.l.



Verbreitung von *B. burgdorferi* s.l.



- | | |
|------------------------------|-------------------------|
| — <i>B. burgdorferi</i> s.s. | — <i>B. valaisiana</i> |
| — <i>B. bissettii</i> | - - - <i>B. afzelii</i> |
| - - - <i>B. garinii</i> | — <i>B. lusitaniae</i> |

1 kleine PCR Studie

- Verdünnungsreihen von 16 verschiedenen Bb-Stämmen (10,000-0,1 NRZ Genomäquivalente/PCR Ansatz)
- Aliquotiert bei -80° C
- 5 verschiedene PCR Protokolle getestet

Vorteile:

- identische DNA-Konzentrationen, nur die Leistungsfähigkeit der Amplifikation wird getestet.
- Andere PCR-assoziierte „Probleme“ fallen weg
(Probengewinnung, Matrix, Transport, Lagerung, Aufschluss, Extraktion)

1 kleine PCR Studie - erste Ergebnisse

Verdünnungsreihen aller relevanten *B. burgdorferi* Spezies 10^5 –
0,1 Genomäquivalente / Ansatz

Target	PKa2 (<i>B. burgd. s.s.</i>)	Pko (<i>B. afzelii</i>)	PBr (<i>B. garinii</i> OspA3)	TN (<i>B. garinii</i> OspA6)	Pbi (<i>B. bavariensis</i>)	Psig (<i>B. spielm</i>)	Poti B2 (<i>B. lusitaniae</i>)
p41	1	10	1	1	10	10	10,000
p41/2	1	1	10	1	1	1	>>
OspA1	10	100	1	1	1	10	10
OspA2	10	1000	100	1	10	10	10
hbb	100	100	100	100	100	100	100

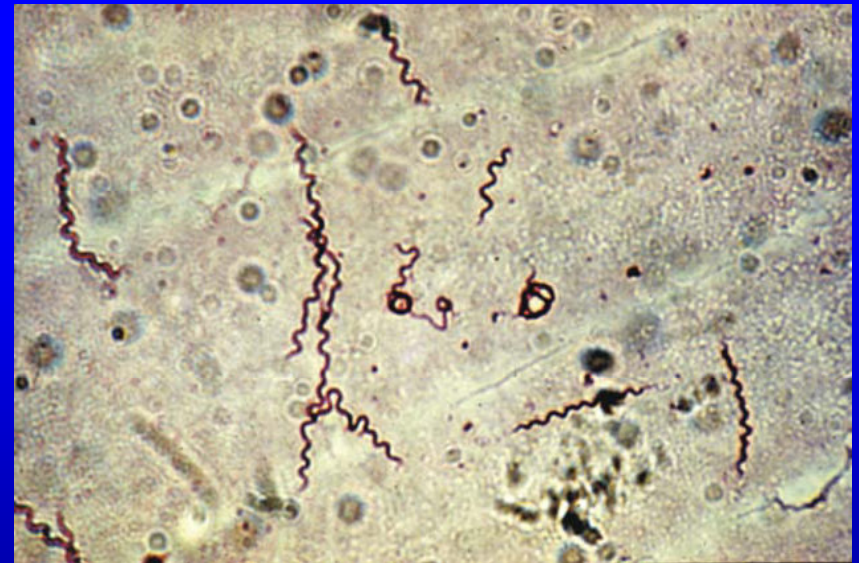
NRZ-Genomäquivalente / PCR-Ansatz

Kultureller Erregernachweis

Zeitaufwändig, wenig sensitiv

- **Beimpfen von Spezial-Medium (MKP) mit der Probe (Haut, Liquor, ect.)**
- **wöchentliche Wachstumskontrollen:
Farbumschlag (rosa/gelb)
Dunkelfeldmikroskopie**
- **wöchentliche Subkulturen
bis 6 Wochen**

Kulturpräparat



Fuchsinfärbung

Nachweis von Bbs1 aus Patientenproben

(1. Sapi et al. *IntJMedSci* 2013; 2. Johnson et al. *JCM* 2014)

Sapi et al: Verbesserte Anzucht → Bbs1 aus SERUM!!

- ✓ 72 Patienten mit ???? Symptomen aus USA; Seropositiv
 - ✓ bei 94% erfolgreiche Anzucht: Bbss, B. afzelii, B. garinii
 - ✓ Kein Patient war in Europa oder Asien
- in USA alles vorhanden & alles möglich?!?

Johnson et al: Kontrolle der Patientenisolate CDC (pyrG-Gen; 603bp): 80% zeigen 100% Übereinstimmung,
12% zeigen >99,8% mit einem Kontrollstamm

→ Autoren „vermuten“ Kontamination

Sensitivität Kultur / PCR

Kultur in MKP-Medium (modifiziertes Kelly-Medium)

PCR: Zielsequenzen z.B. ospA, fla (Flagellin-Gen), p66-Gen, 16S rDNA,

Haut (E. migrans, ACA)	40 - 70 % mit Kultur oder PCR
Liquor (Neuroborreliose II)	10 - 20 % mit Kultur oder PCR
Gelenkpunktat (Lymearthritis)*	50 - 70 % mit PCR (Kultur extrem selten positiv)

* höhere Sensitivität des Erregernachweises aus Synovia-Biopsie

Kultur/PCR insbesondere indiziert bei atypischen Manifestationen, frühe AK negative, Patienten mit Immunschwäche

Fazit Direktnachweis

- Anzucht und PCR sind **keine** Screeningmethoden.
- Wertvolle Zusatzinformationen bei
 - ✓ unklaren Hauterkrankungen und
 - ✓ Lyme Arthritis
 - mittels PCR die Differentialdiagnostik zeitlich deutlich verkürzt
 - Kosten für die Diagnostik reduziert
 - Therapie früher
- Exakte Identifikation und Abgrenzung zu Kontrollen/
„Hausstämmen“ extrem wichtig selbst bei Anzucht

Serologische Diagnostik

- **Ausgaben für die serologische Diagnostik der LB in 2004 (Deutschland KBV Angaben):**
 - ☛ **38.000.000 Euro pro Jahr allein in der BRD!!!!**
- **Müller et al 2012: 51 Mio Euro pro Jahr**
- **Notwendig (Schätzung KBV 2004):**
10 - 14.000.000 Euro

Stufendiagnostik

Erste Stufe:

SCREENING

- ELISA oder IFT, Ig-Klassen spezifisch oder polyvalent
- Hohe Sensitivität bei akzeptabler Spezifität (!Leistungsdaten bekannt!!)
Liquor/Serum Paar bei Neuroborreliose

reaktiv

negativ

Befund:

„negatives serologisches Ergebnis“

- Keine weiteren Teste
- ggf. follow up bei V.a.
Frühmanifestation

Stufendiagnostik

reaktiv

2te Stufe:

BESTÄTIGUNGSTEST (!!Leistungsdaten bekannt!!)

- Immunoblot Ig-Klassen spezifisch
- Hohe Spezifität $\geq 95\%$ obligat

positiv

Befund: „Positives serologisches Ergebnis“ und

- relevante Banden
- follow up sinnvoll?
- Vereinbar mit der Diagnose?

negativ

Befund: „negatives serologisches Ergebnis“

- ggf. follow up

Serologische Befunde bei Lyme-Borreliose

Stadium seropositiv IgM versus IgG

Früh

lokalisiert

20 - >50 %

Prävalenz von IgM bei kurzer Krankheitsdauer
und

disseminiert

70 - >90 %

Prävalenz von IgG bei längerer Krankheitsdauer

Spät

>95 - 100 %

in der Regel nur IgG

isolierter IgM-Befund spricht gegen!! LB III

RESEARCH ARTICLE

Open Access



The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis

M. M. G. Leeflang^{12*}, C. W. Ang¹, J. Berkhout², H. A. Bijlmer³, W. Van Bortel⁴, A. H. Brandenburg⁵, N. D. Van Burgel⁶, A. P. Van Dam⁷, R. B. Dessau⁸, V. Fingerle⁹, J. W. R. Hovius¹⁰, B. Jaulhac¹¹, B. Meijer¹³, W. Van Pelt³, J. F. P. Schellekens¹³, R. Spijker¹⁴, F. F. Stelma¹⁵, G. Stanek¹⁶, F. Verduyn-Lunel¹⁷, H. Zeller⁴ and H. Sprong³

Leeflang et al.:

- **Insgesamt 78 verwertbare Studien, viel Bias**
- **Heterogenes Bild für Sensitivität:**

Erythema migrans	50% (95% CI 40-61%)
Neuroborreliose	77% (CI 67-85%)
ACA	97% (CI 94-99%)
AT	96% (93-100%)
- **Spezifität ca. 95% mit gesunden Kontrollen,
ca. 80% cross-sectional**

Entwicklungen in der Diagnostik der Lyme-Borreliose

- Verbesserung der serologischen Diagnostik durch weitere rekombinante Antigene & neue Methodik

Bsp.: Entwicklung des Immunoblots (Göttner et al. 2005)

Group ^a	No. of sera	No. (%) of positive sera in assay:		
		Whole-cell lysate Western blot	Recombinant Western blot	Recombinant line blot
NB	36	23 (63.8)	31 (86.1)	33 (91.7)
Controls	67	2 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Hauser et al.
1997

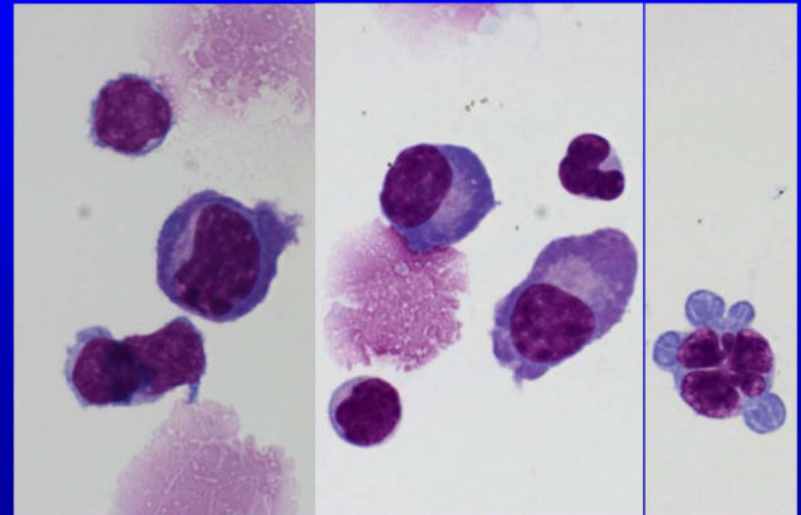
Schulte-Spechtel
et al.2004

Göttner et al.
2005

Entwicklungen in der Diagnostik der Neuroborreliose: → CXCL13

Was wir in der Diagnostik der Neuroborreliose noch brauchen:

- Aktivitätsparameter mit guten Leistungsdaten (Sens/Spez)
- Parameter für Therapiekontrolle



Background - CXCL13

Chemokin: Chemotaktisch für B-Zellen

- Rezeptor: CXCR5
- Kontrolliert Organisation der B-Zellen in Lymphfollikeln
- Expression Leber, Milz, Lymphknoten, Darm
- ZNS: Bei primären Lymphomen, Autoimmunerkrankungen, Infektionen erhöht

Modellvorstellung:

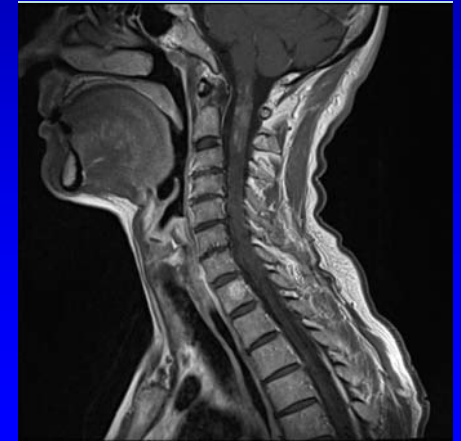
→ Spirochäten ins ZNS

→ Stimulieren CXCL13-Produktion Mikroglia,
Makrophagen, dendritische Zellen

→ periphere B-Zellen werden angelockt

→ Intrathekale AK-Produktion

→ Im Liquor zuerst CXCL13 ↑↑↑, dann
Entzündungszeichen und AK-Produktion ↑↑↑



Background

Vor Kurzem durchgeführte retrospektive Studien zu CXCL13:

→ Aktivitätsparameter mit guten Leistungsdaten (Sens/Spez)

→ Geeignet als Parameter für Therapiekontrolle

✓Ljostad U, Mygland A. CSF B-lymphocyte chemoattractant (CXCL13) in the early diagnosis of acute Lyme neuroborreliosis. *J Neurol* 2008;255:732–737.

✓Rupprecht TA, Kirschning CJ, Popp B, et al. *Borrelia garinii* induces CXCL13 production in human monocytes through Toll-like receptor 2. *Infect Immun* 2007;75: 4351– 4356.

✓Rupprecht TA, Koedel U, Angele B, Fingerle V, Pfister HW. Cytokine CXCL13: a possible early CSF marker for neuroborreliosis. *Nervenarzt* 2006;77:470 – 473.

✓Rupprecht TA, Pfister HW, Angele B, Kastenbauer S, Wilske B, Koedel U. The chemokine CXCL13 (BLC): a putative diagnostic marker for neuroborreliosis. *Neurology* 2005;65:448 – 450.

✓Senel M, Rupprecht TA, Tumani H, Pfister HW, Ludolph AC, Brettschneider J. The chemokine CXCL13 in acute neuroborreliosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:929 –933.

CXCL13 in der Routine

(Rupprecht et al. Neurologe 2014)

- 179 konsekutive Patienten mit Untersuchung auf Neuroborreliose auch CXCL13 aus CSF
- 15 gesicherte, 3 wahrscheinliche Neuroborreliosen:
alle CXCL13 erhöht
- 161 andere Diagnosen: 2 CXCL13 (Lymphom, CLL)
 - Sensitivität 100% (87% Pleozytose + AI)
 - Spezifität 99% (wie etablierte Methode)

NPV: 100%!!!

Nebenbei: 2 NB CXCL13+ ohne Pleozytose → Kontrollfunktion Pleozytose

CXCL13 - Fazit

- ✓ Hohe Sensitivität und Spezifität bei früher, unbehandelter NB
- ✓ Klärung atypischer Manifestationen
- ✓ Therapiekontrolle möglich (Datenlage noch überschaubar)

- ❖ Bisläng keine Daten zu später Neuroborreliose
- ❖ Einfluss der *Borrelia burgdorferi* s.l. Genospezies offen
- ❖ Gesamtdaten - Spezifität & Sensitivität - erweiterbar

Diagnostisches Vorgehen

1. Frühe Manifestationen

Verdachtsdiagnose	Antikörpernachweis (Serologie)	Sensitivität	Punktat oder Biopsie für PCR / Kultur	Sensitivität
Em	Wenn typisch nicht obligat ; ggf. sofort (Null-Wert) und Kontrolle	20- >50%	Nur wenn atypisch: Biopsie aus dem verdächtigen Hautareal	50-70%
Borrelien-Lymphozytom	Obligat. Ggf. Kontrolluntersuchung	70- >90%	Ggf. Biopsie aus dem verdächtigen Hautareal; auch für Histologie	???
Frühe Neuroborreliose	Obligat. Liquor Serum Paar vom selben Tag. Nachweis im Liquor gebildeter Antikörper (in Kombination mit Entzündungszeichen des Liquors). Ggf. Kontrolle	70- >90%	Liquor CXCL13?	10-30%

2. Späte/chronische Formen

Verdachts-diagnose	AK Nachweis (Serologie)	Sensitivität	Punktat oder Biopsie für PCR / Kultur	Sensitivität
Lyme-Arthritis	Obligatorisch Nachweis von IgG-AK und breitem Bandenspektrum im IgG-Immunoblot	>95-100%	PCR aus Synovia oder Synovialis, Kultur extrem selten positiv; Punktatdiagnostik mit Zellzahl und -art	50-70% (nur für PCR)
ACA	Obligatorisch Nachweis von IgG-AK und breitem Bandenspektrum im IgG-Immunoblot	>95-100%	Ggf. Biopsie aus dem verdächtigen Hautareal; auch für Histologie	50-70%
späte Neuroborreliose	Obligatorisch Liquor-Serum-Paar vom selben Tag; Nachweis der intrathekalen IgG-AK-bildung (in Kombination mit Entzündungszeichen des Liquors und oligoklonalen Banden)	>95-100%	PCR und Kultur aus Liquor typischerweise negativ	

Therapie der Lyme-Borreliose

(Evison et al. Rev Med Suisse 2006; Wormser et al. CID 2006; Cerar et al. AmJMed 2010; Stupica et al. CID 2010; Bremell et al. EurJNeurol 2014; Mygland et al. CID 2010; Rauer et al. DGN 2012)

Therapie der Lyme Borreliose

Klinische Manifestation	Antibiotikum	Dosierung/Tag	Applikation	Dauer in Tagen (Range)
Erythema migrans* und Borrelien-Lymphozytom*	Doxycyclin	2 x 100 mg	p. o.	10-21
	Amoxicillin	3 x 500 mg	p. o.	14-21
	Cefuroxim	2 x 500 mg	p. o.	10-21
	alternativ: Azithromycin**	1 x 500 mg	p. o.	5-10
Frühe Neuroborreliose	Ceftriaxon	1 x 2 g	i. v.	14 (14-21)
	Cefotaxim	3 x 2 g	i. v.	
	Penicillin G	6 x 2-3 Mio. Units	i. v.	
	Doxycyclin	2 x 100-200 mg	p. o.	
Karditis	Ceftriaxon	1 x 2 g	i. v.	14 (14-21)
	Cefotaxim	3 x 2 g	i. v.	
	Doxycyclin	2 x 100 mg	p. o.	
	Amoxicillin	3 x 500 mg	p. o.	
Akrodermatitis chronica atrophicans* und Arthritis*	Doxycyclin	2 x 100 mg	p. o.	14-21 30
	Amoxicillin	3 x 500 mg	p. o.	
	Ceftriaxon	1 x 2 g	i. v.	
	Cefotaxim	3 x 2 g	i. v.	
	Penicillin G	6 x 2-3 Mio. Units	i. v.	
Chronische Neuroborreliose	Ceftriaxon	1 x 2 g	i. v.	14-21
	Cefotaxim	3 x 2 g	i. v.	
	Penicillin G	6 x 2-3 Mio. Units	i. v.	

* Orale Therapie zu bevorzugen; ** Azithromycin ist eine Alternative bei Unverträglichkeit der anderen oralen Medikamente.

Erythema migrans unter Therapie

(Cefuroxim 2X500mg/d, 14 d; Schwangere)

Therapiebeginn



Tag 5



Erythema migrans unter Therapie (Cefuroxim 2X500mg/d, 14 d; Schwangere)

Tag 9



Tag 14



Prognose: 12 Monate nach Em Therapie

(Cerar et al. AmJMed 2010)

Studienlage zur Prognose nach Therapie dünn/veraltet

→ Studie kontrolliert, prospektiv, Patienten mit Em:

- **Kontrollperson aus fam. Umfeld (Alter +/- 5 Jahre)**
 - **Untersuchung vor Therapie – 6 Monate – 12 Monate**
 - **Therapie Cefuroxim (1000mg) oder Doxycyclin (200mg)**
- 1 gesicherter-, 1 möglicher Therapieversager (Erfolg 99%); beide nach 2tem Zyklus erfolgreich**



Prognose: 12 Monate nach Em Therapie

(Cerar et al. AmJMed 2010)

Symptom(neu oder stärker)	?????	?????	p-Wert
Arthralgien	4 (1,7)	8 (3,6)	0,36
Kopfschmerz	3 (1,3)	7 (3,1)	0,22
Myalgien	2 (0,9)	8 (3,6)	0,06
Fatigue	2 (0,9)	16 (7,1)	0,001
Schwindel	0	6 (2,7)	0,01
Irgendein Symptom	5 (2,2)	21 (9,4)	0,002

Weitere „therapeutische und diagnostische“ Methoden und ihre Wertigkeit



[:http://www.onpact.de/de/newsletter/102003/fotos/igel_01.jpg](http://www.onpact.de/de/newsletter/102003/fotos/igel_01.jpg)



http://www.gnvu.ch/Homepage_Neu/Ratgeber/Igel/igel.jpg



Nicht zu empfehlende Testmethoden

- **Untersuchung von Zecken f. Therapieindikation**
 - **Lymphozyten Transformations Test (LTT)**
 - **Nachweis CD3- / CD57+ Lymphozytensubpopulationen**
 - **HLA-Typisierung**
 - **Visual Contrast Sensitivity Test (VCS)**
 - **Dunkelfeldmikroskopie aus Blut**
 - **Weitere: Antigennachweis Körperflüssigkeiten, mikroskopischer Direktnachweis Blut / Gewebe, u.a.**
- Diagnostik ohne klinische Indikation**

Nicht zu empfehlende Therapien (Auswahl)

- Höhere Dosierung von Antibiotika und deutlich längere Therapiedauer als in Tabelle 1 angegeben
- Kombination versch. Antibiotika
- Gepulste antibiotische Therapie
- Cephalosporine der ersten Generation, Fluoroquinolone, Carbapeneme, Vancomycin, Metronidazol, Tinidazol, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Amantadin, Ketolide, Isoniazid, Fluconazol
- Hyperbare Sauerstofftherapie
- Ozontherapie
- Fiebertherapie
- Intravenöse Immunglobulingaben
- Cholestyramin

- Quensyl
- Gold
- Zappen, Riffe-machine
- Bismut i.v.
- H₂O₂ i.v.
- Stammzelltransplantation
- Hyper-/Hypothermie
- Nahrungsergänzungsmittel?
-

Opfersuche und Stich

des gemeinen Holzbocks

Risikoabschätzung

Sie planen ein Picknick im Frühsommer:

Ziel ist ein lauschiges Plätzchen am Mischwaldrand, kuschelige Einbuchtung, Wiese, Sträucher. Früher Abend.

Ihre Begleitung leidet an einer „Zeckenallergie“ (psychisch, immunologisch).

Wo besteht die geringste Gefahr?:

- Im geschützten, seit 40 Jahren anthropogen kaum beeinflussten Bereich des Nationalparks Bayerischer Wald?
- In der land-/holzwirtschaftlich genutzten direkten Umgebung des Nationalparks?
- Im Englischen Garten oder Nymphenburger Park in München?

Risikoabschätzung

Zeckendichten auf 100m² (auf Wirtssuche)

Im geschützten Bereich des Nationalparks Bayerischer Wald:

bis 2 Zecken / 100m²

**In der land-/holzwirtschaftlich genutzten direkten Umgebung des
Nationalparks**

bis >300 Zecken / 100m²

Im Englischen Garten oder Nymphenburger Park in München

bis 70 Zecken / 100m²

Springen Zecken immer noch von Bäumen auf ihre Opfer?



Wo lauert *Ixodes ricinus*?

- Keine direkte Sonne
- Kein Wind
- → Unter Bäumen, Sträuchern, überhängende Äste,...
- Wald, Waldwege, Garten, Parkanlagen...
- 0-30 cm (max 1,5m)
- Wirtstiere!!!

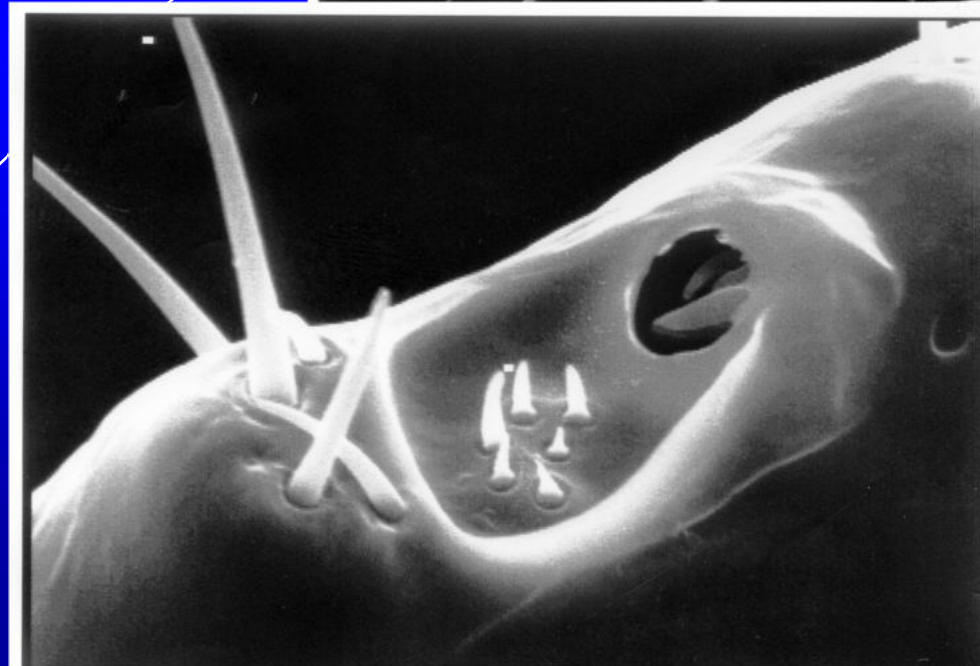
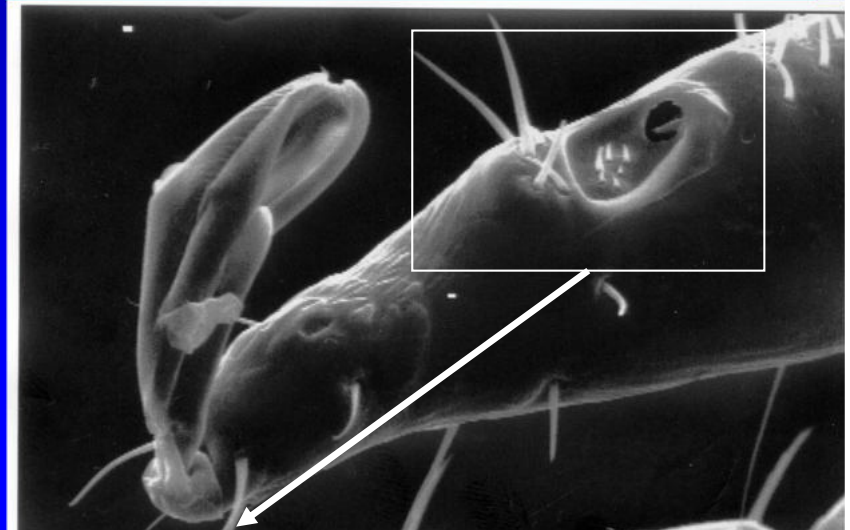


Professionelle Ausrüstung zur Wirtsfindung: Das Hallersche Organ

- Wirt Lokalisierung
- Wirt Transpiration
- Pheromone

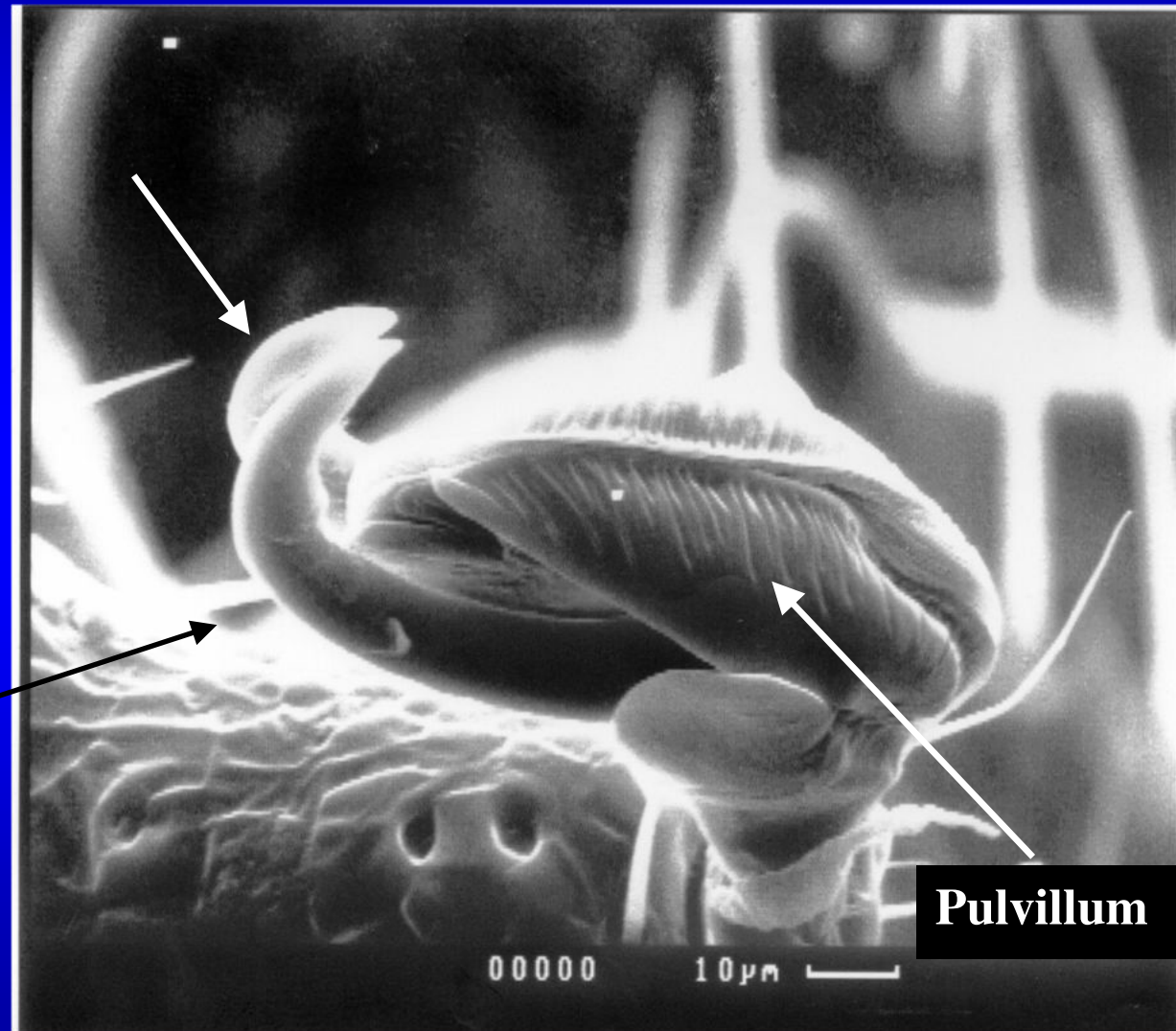
Wahrnehmung:

- olfaktorisch
- gustatorisch
- thermisch
- mechanisch (Töne)



Der Halteapparat von *I. ricinus*

Die gute Ausrüstung mit Klauen und Haftlappen (Pulvillum) ermöglicht der Zecke das Festhalten selbst an glatten Flächen wie z.B. Glas.



Suchhaltung von *Ixodes ricinus*



Wie findet der gemeine Holzbock seinen Wirt?

- Auf dem Wirt angekommen wird kurzfristig entschieden, ob der Wirt in Frage kommt.
- Wenn nicht, läßt sich die Zecke abfallen
- Wenn ja, begibt sie sich auf die bis zu vielen Stunden dauernde Suche nach einem geeigneten Ort zur Nahrungsaufnahme. Das wichtigste Organ dafür:

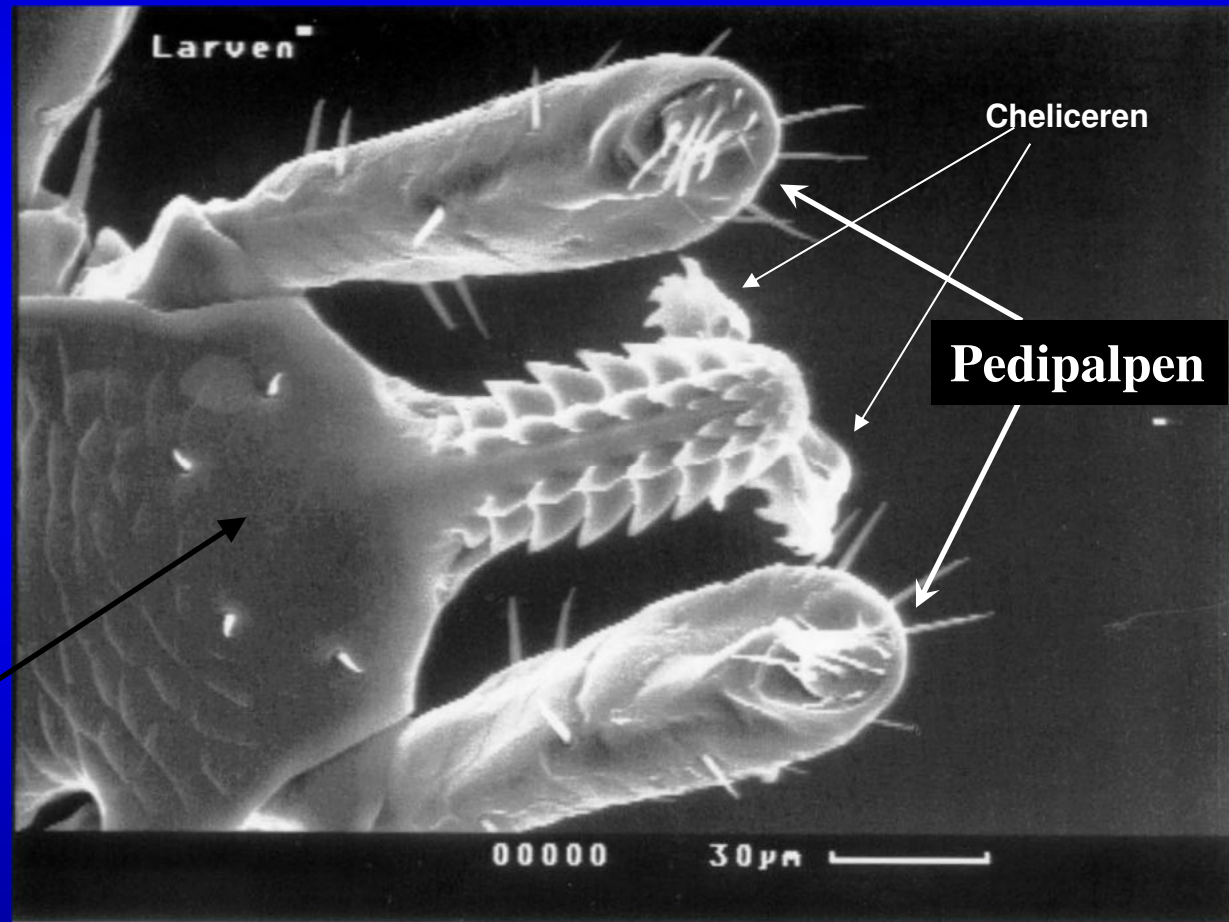
Die Pedipalpen

Die Pedipalpen

- Wirtserkennung
- Bester Ort zur Nahrungsaufnahme
- Geschlechtspartner
- Sensillen:
 - Geschmack/Geruch
 - Temperatur
 - mechanisch/
 - chemische Reize



Ansicht von ventral



Der Stich der Zecke

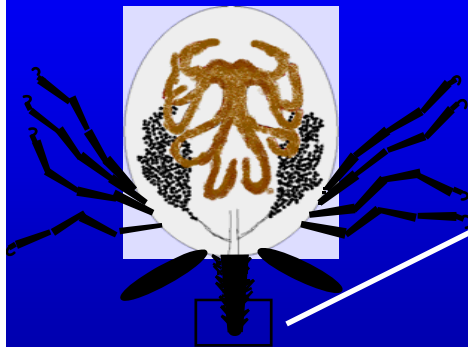
- Ist die richtige Stelle für die mehrtägige Nahrungsaufnahme gefunden, ritzt die Zecke mit den

Cheliceren

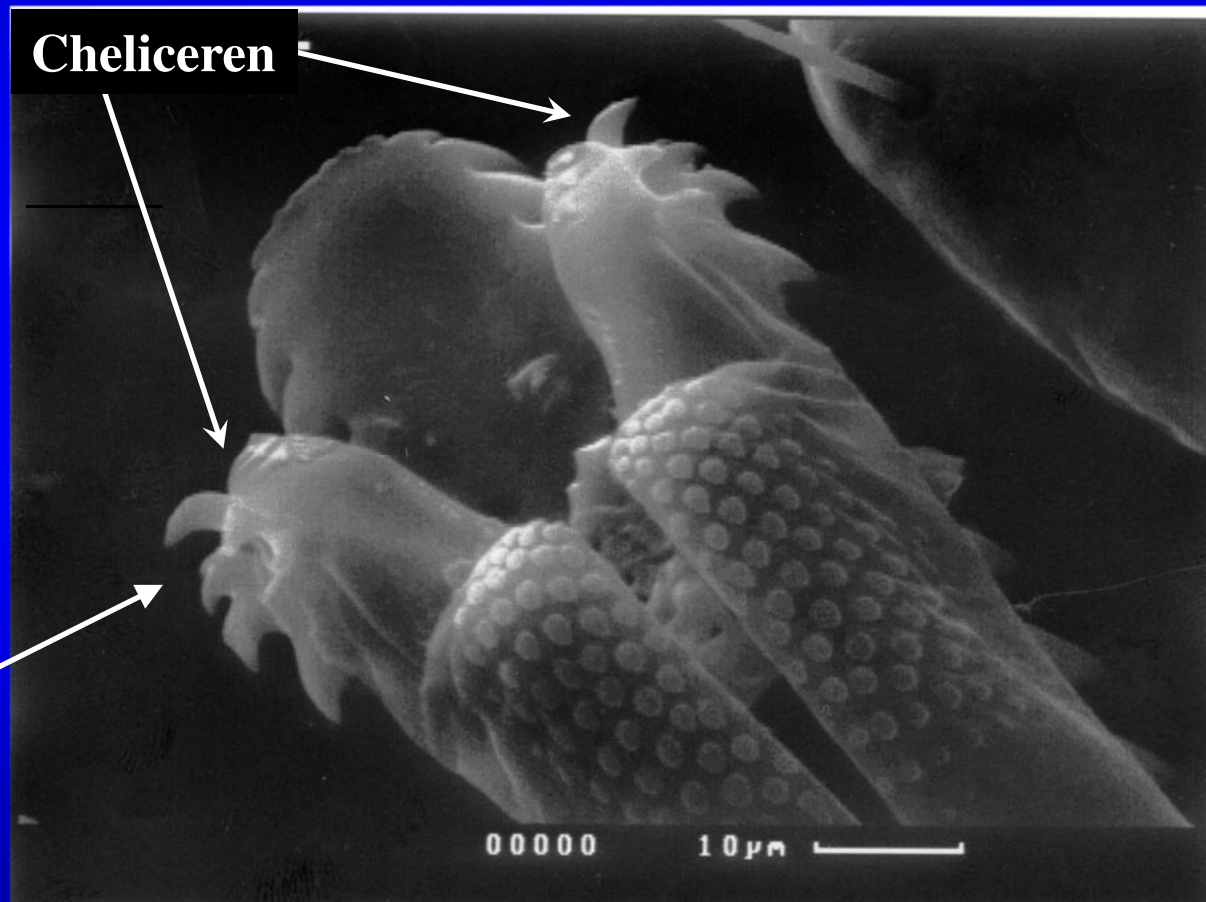
die Haut auf und schiebt schneidend-stechend das Hypostom in die Wunde vor

Die Cheliceren

- Schneidewerkzeug mit scharfen Zähnen
- Werden auch bei der Kopulation eingesetzt



Ansicht von dorsal

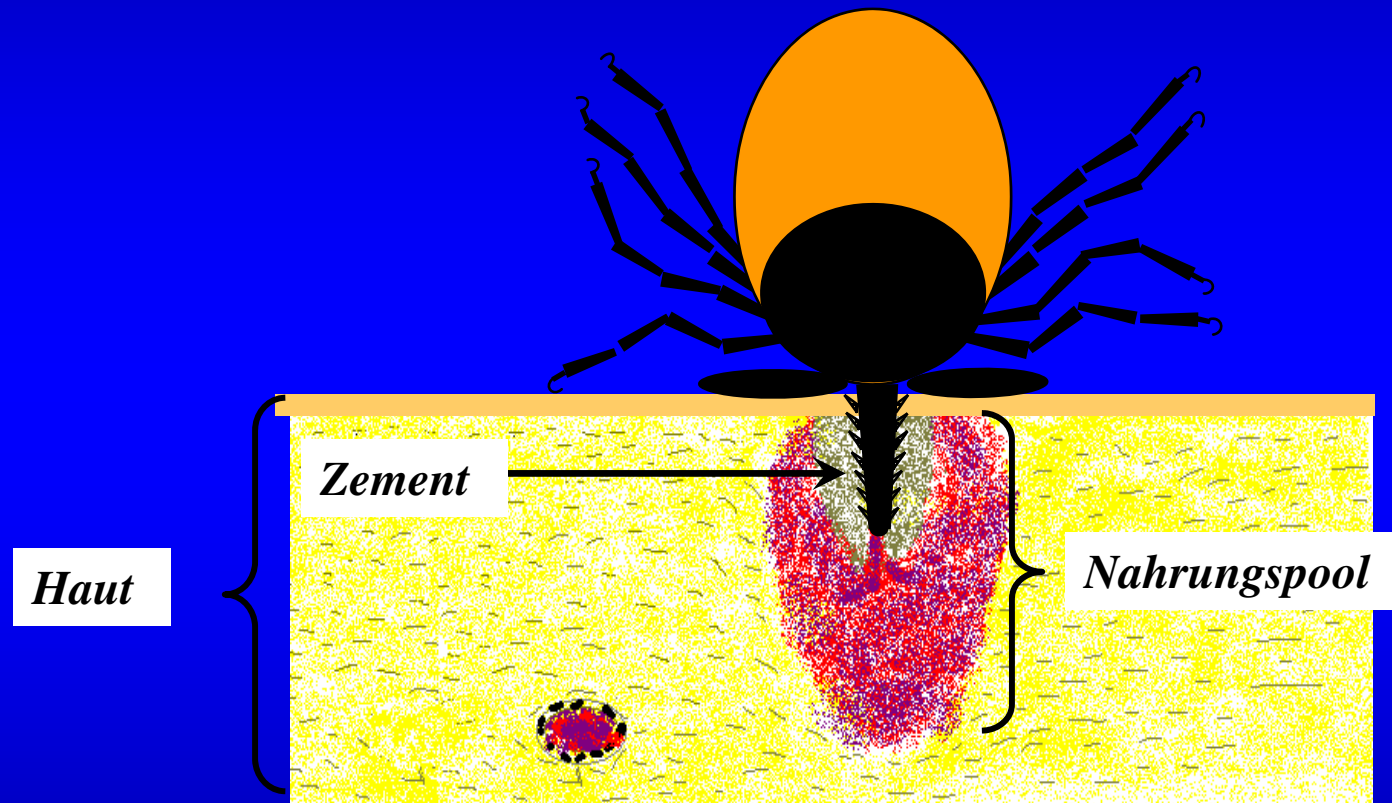


Cheliceren

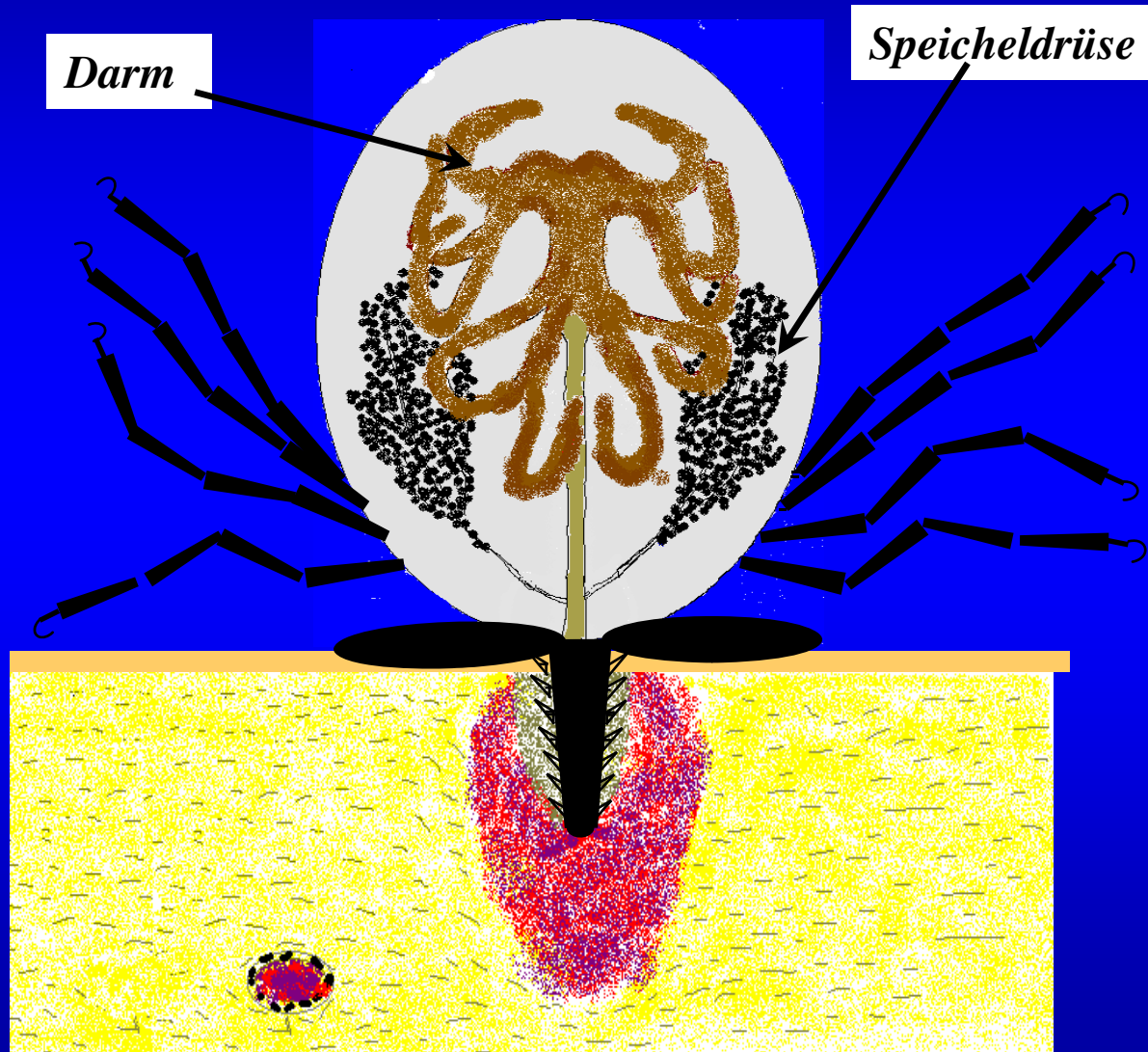
00000

10µm

Eine saugende Zecke



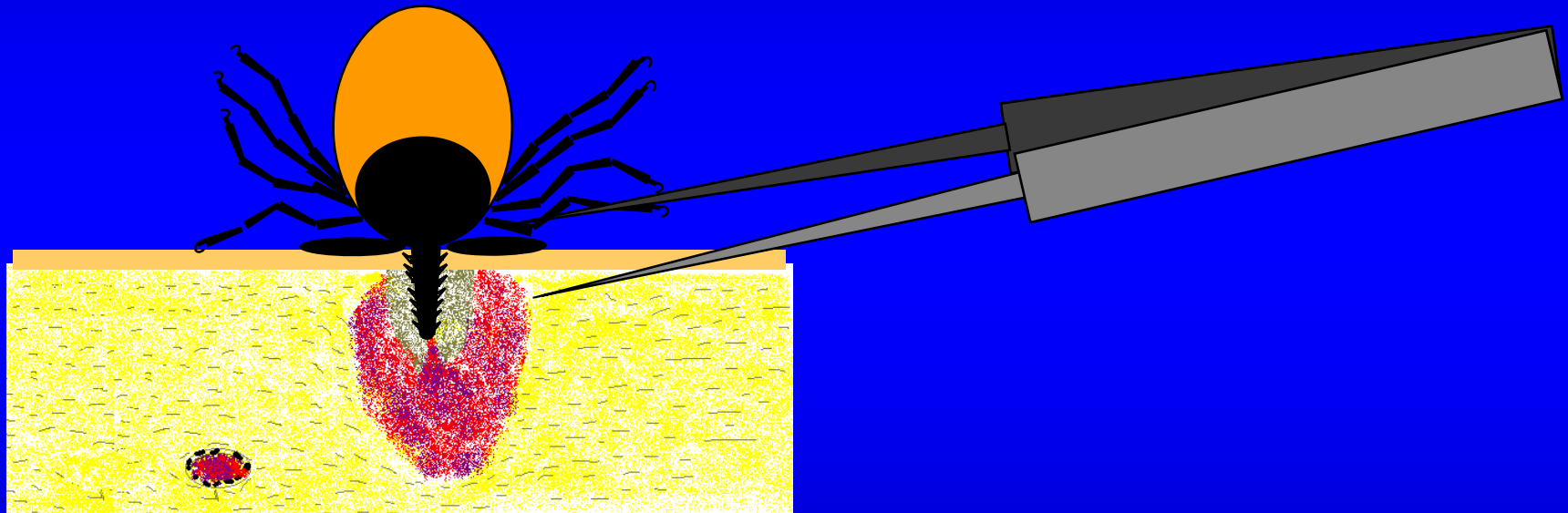
Eine saugende Zecke





Ixodes ricinus Larve ca. 3 Tage nach Beginn des Saugaktes an der Bauchhaut. Die zunächst für das menschliche Auge kaum sichtbare Larve hat deutlich an Größe zugenommen. Umgebend Lokale Rötung im Sinne einer unspezifischen Entzündungsreaktion.

Korrektes Entfernen einer Zecke



Optimales Werkzeug: Spitze Pinzette, Zeckenkarte, Zeckenschlinge u.a.,
ggf. Entfernung mit Fingernägeln, wichtig: je früher desto besser

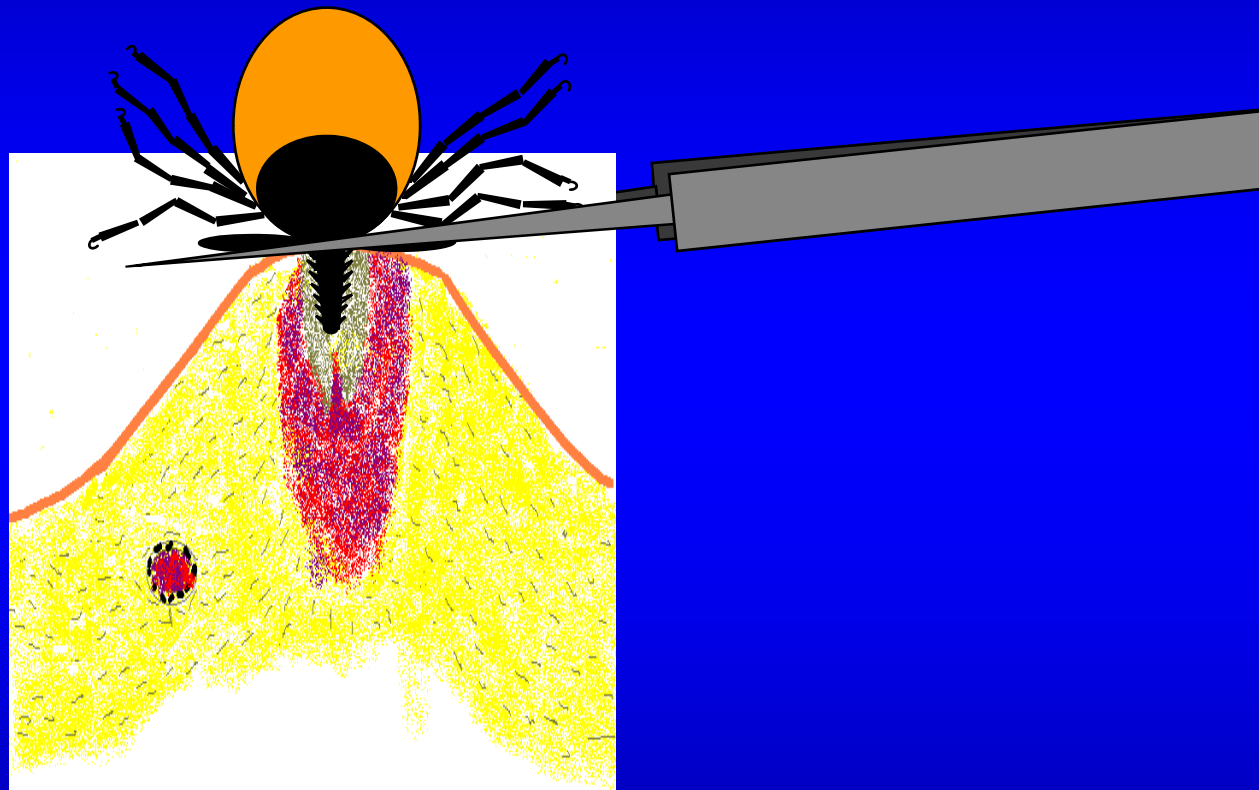


Mit einer feinen Pinzette läßt sich die Larve sicher dicht über der Haut fassen.



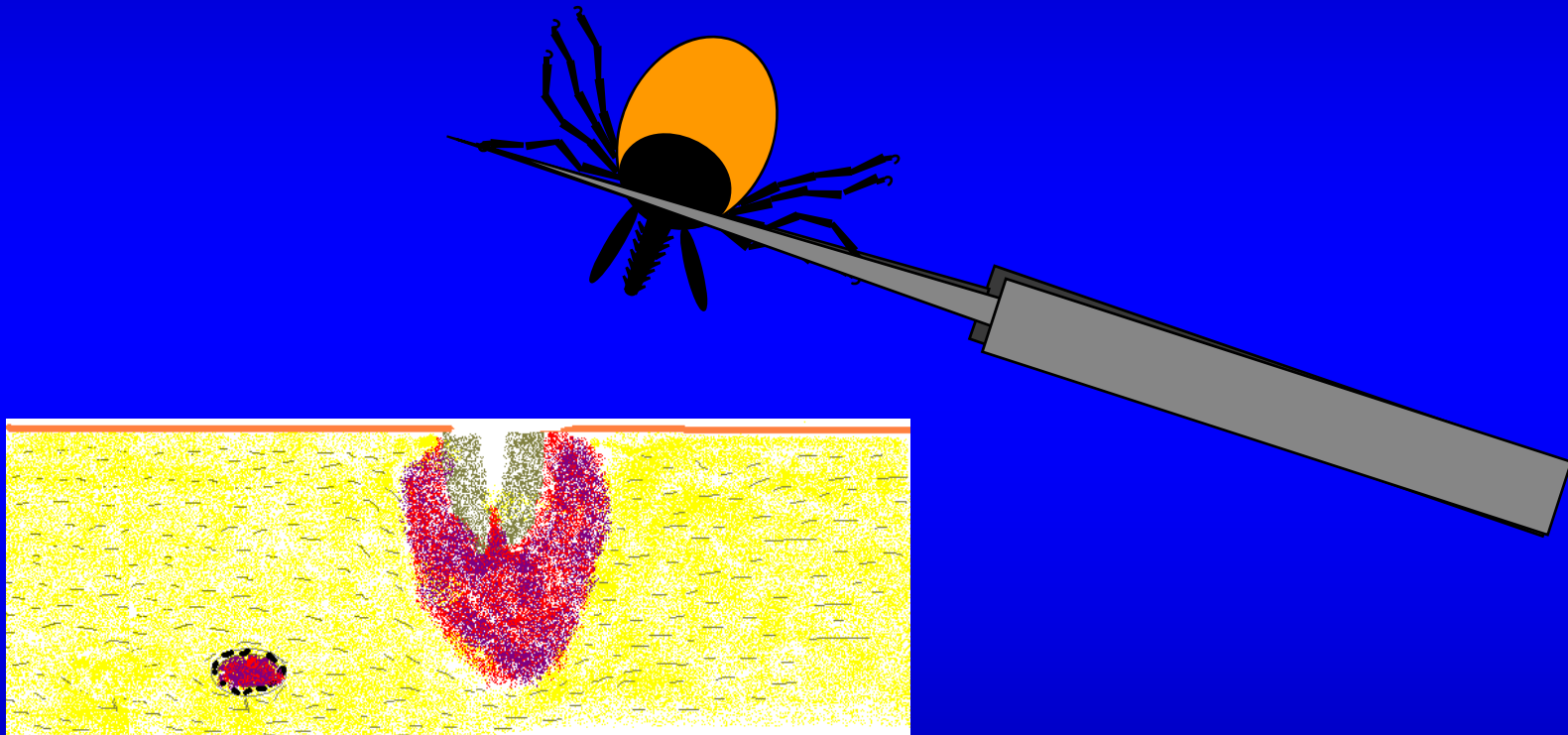
Die Entfernung mit einer Zeckenzange ist zwar prinzipiell möglich, allerdings ist das Quetschen des Zeckenleibes nicht zu vermeiden. Deshalb ist in diesem Fall eine feine Pinzette vorzuziehen. Sollte aber kein besseres Werkzeug zur Verfügung stehen, sollte die Larve trotzdem unverzüglich mit der Zeckenzange entfernt werden, da das Übertragungsrisiko mit der Dauer des Saugaktes ansteigt.

Korrektes Entfernen einer Zecke



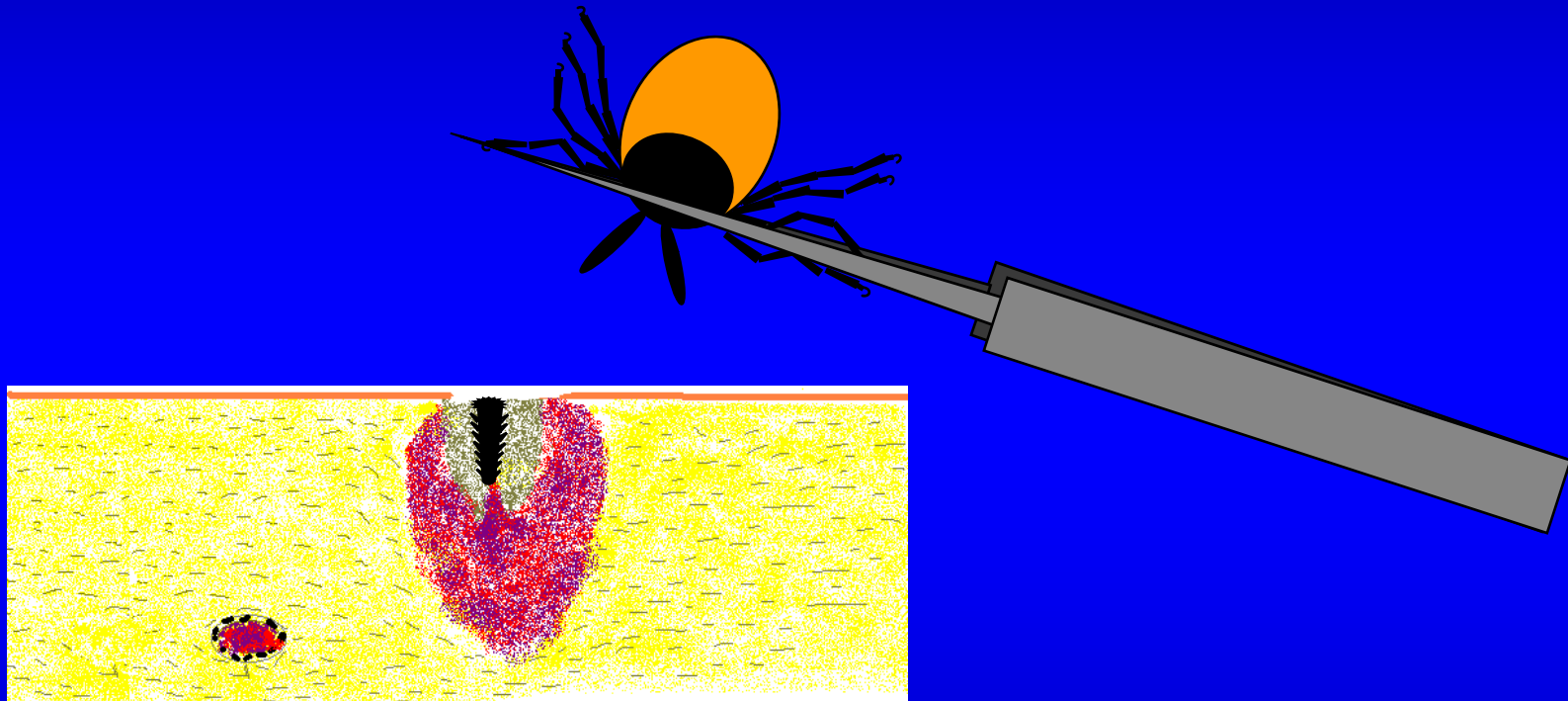
Zecke dann einfach herausziehen. Etwas hin- und herdrehen, vorsichtig rütteln kann das Herausziehen ggf. erleichtern.

Korrektes Entfernen einer Zecke

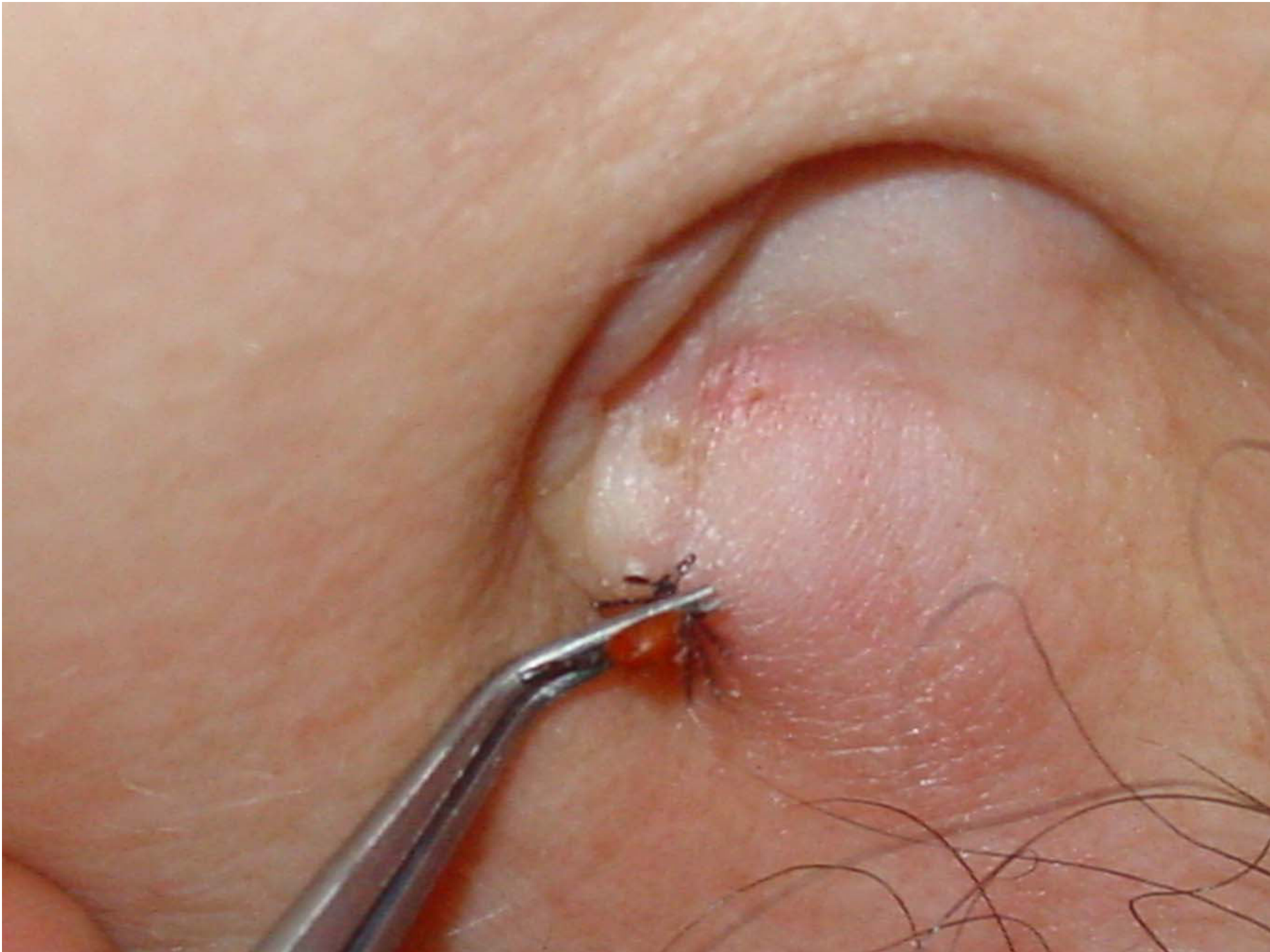


Nach dem Entfernen Einstichstelle desinfizieren und auf Überreste der Zecke untersuchen

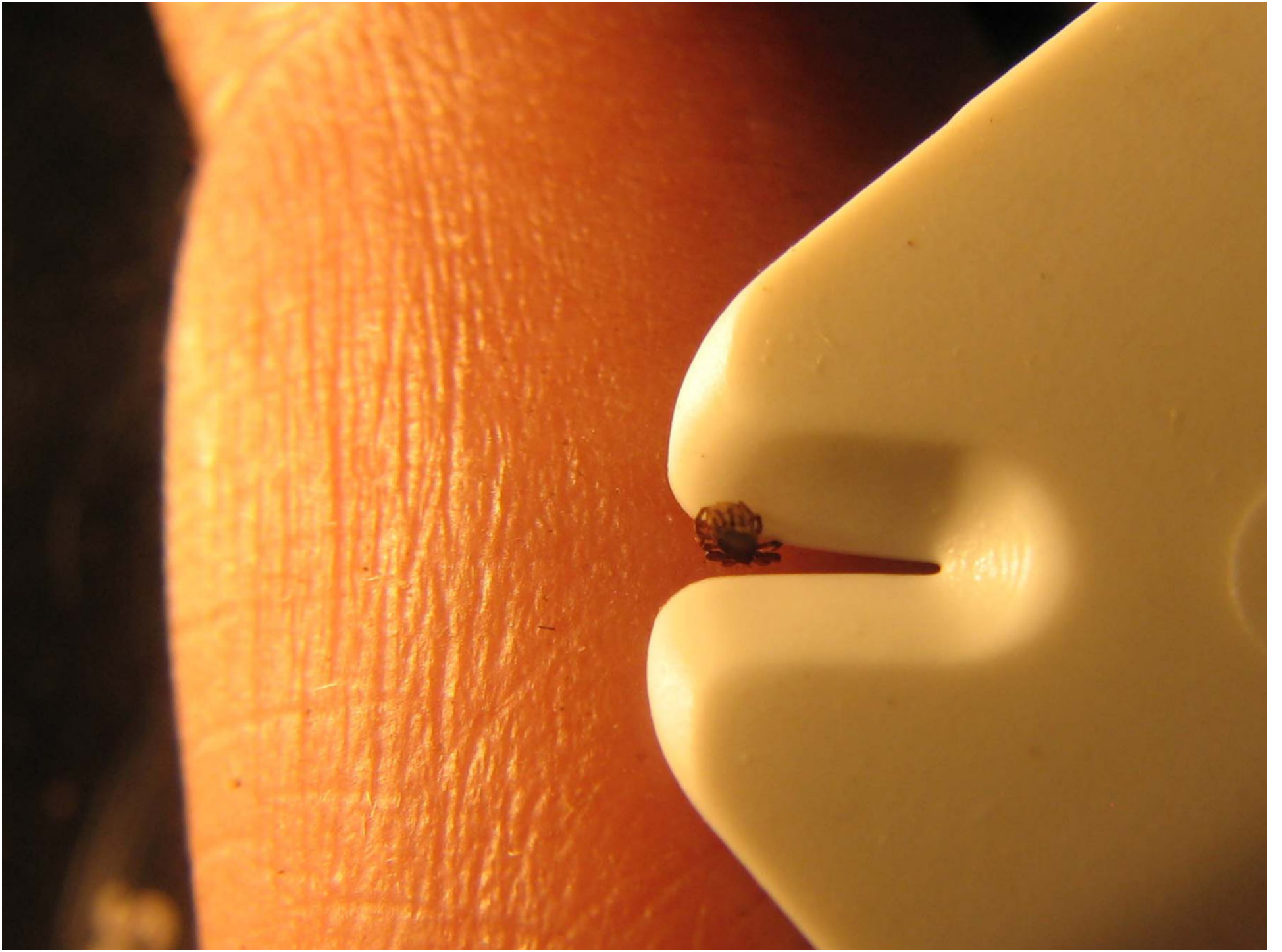
Korrektes Entfernen einer Zecke

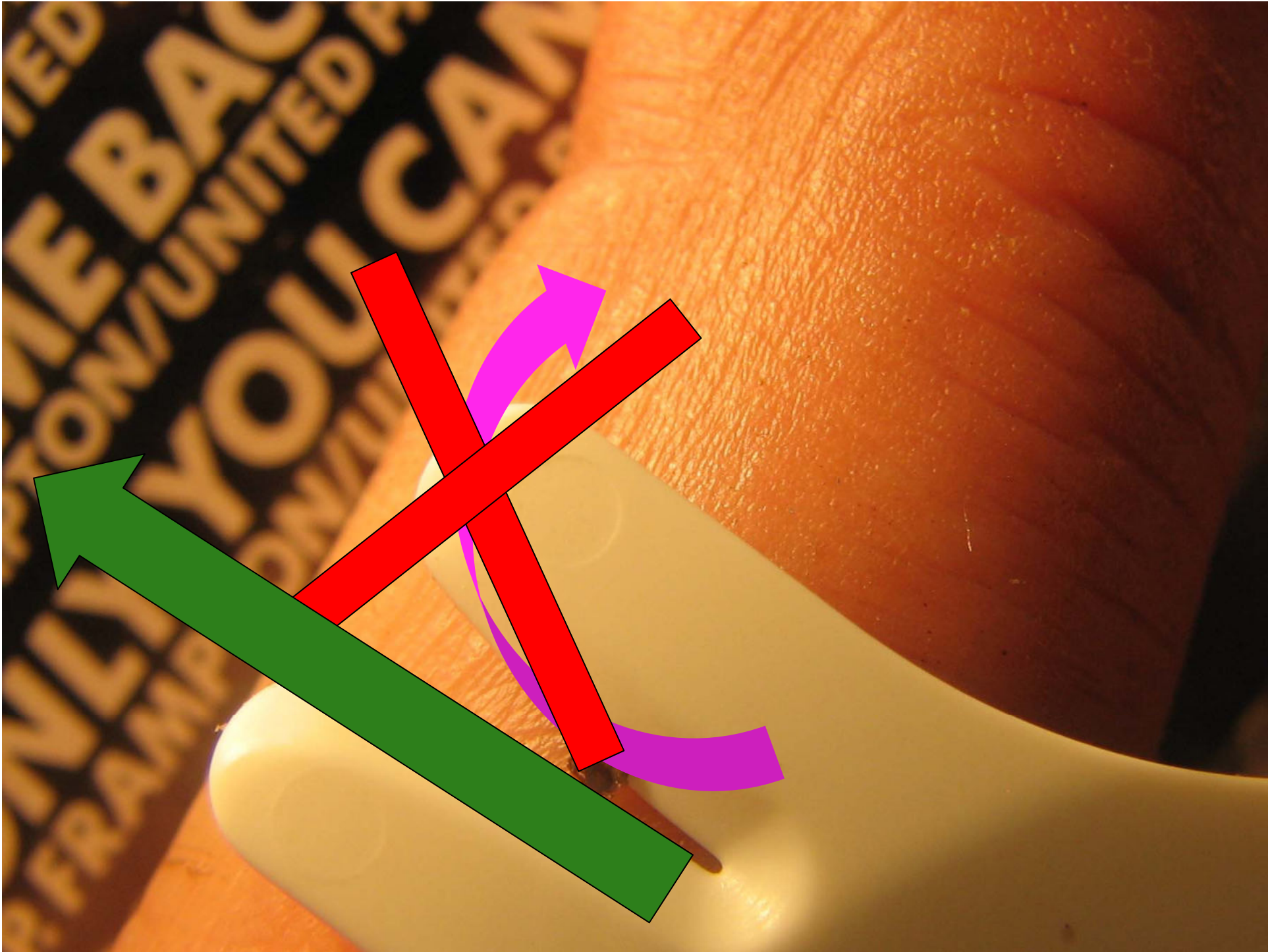


Sollten “Zeckenreste” in der Wunde zurückgeblieben sein, handelt es sich um das sog. Hypostom der Zecke, das chirurgisch (z.B. Luxation mittels Kanüle) entfernt werden kann. Abschließend desinfizieren.

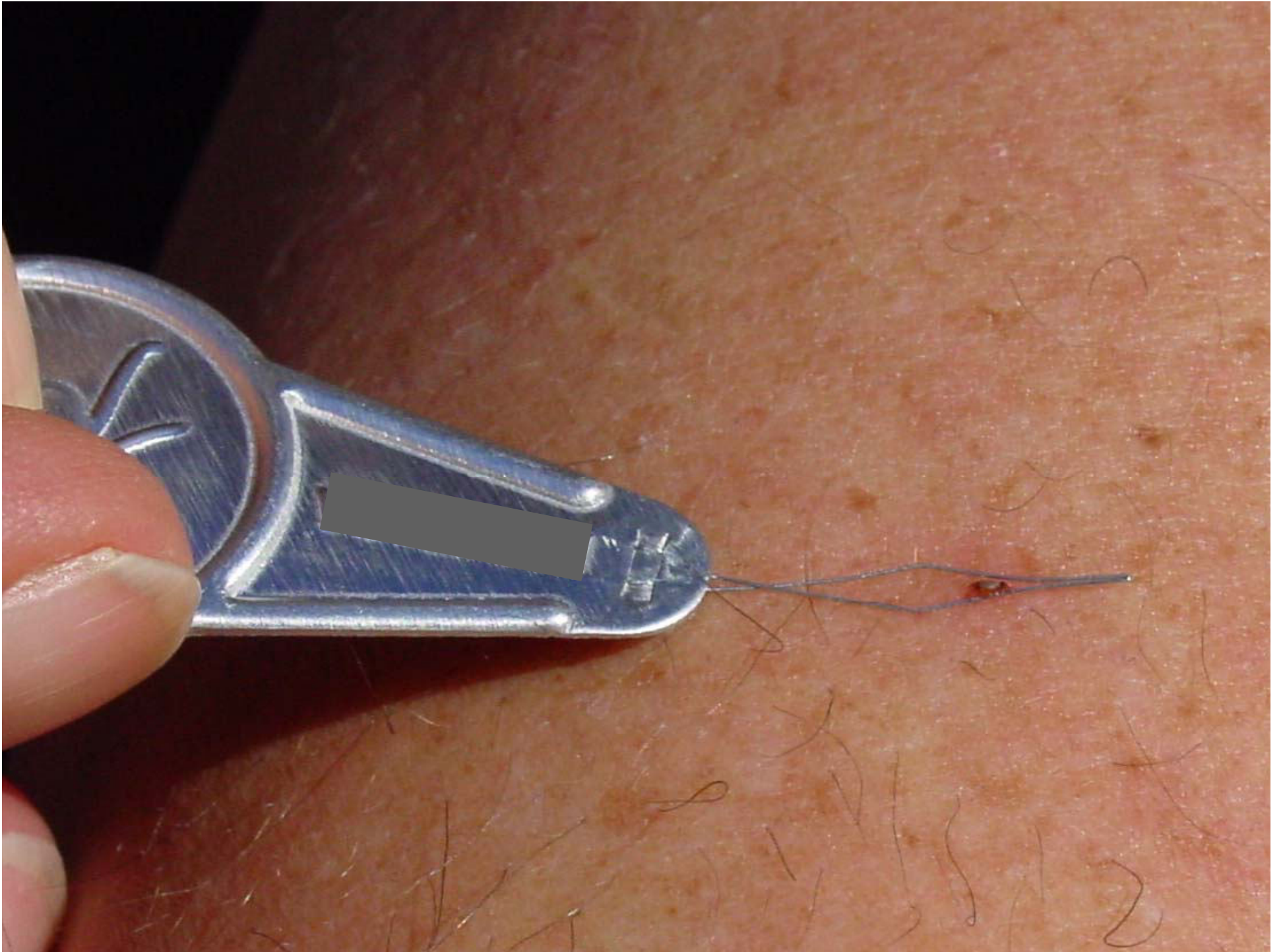


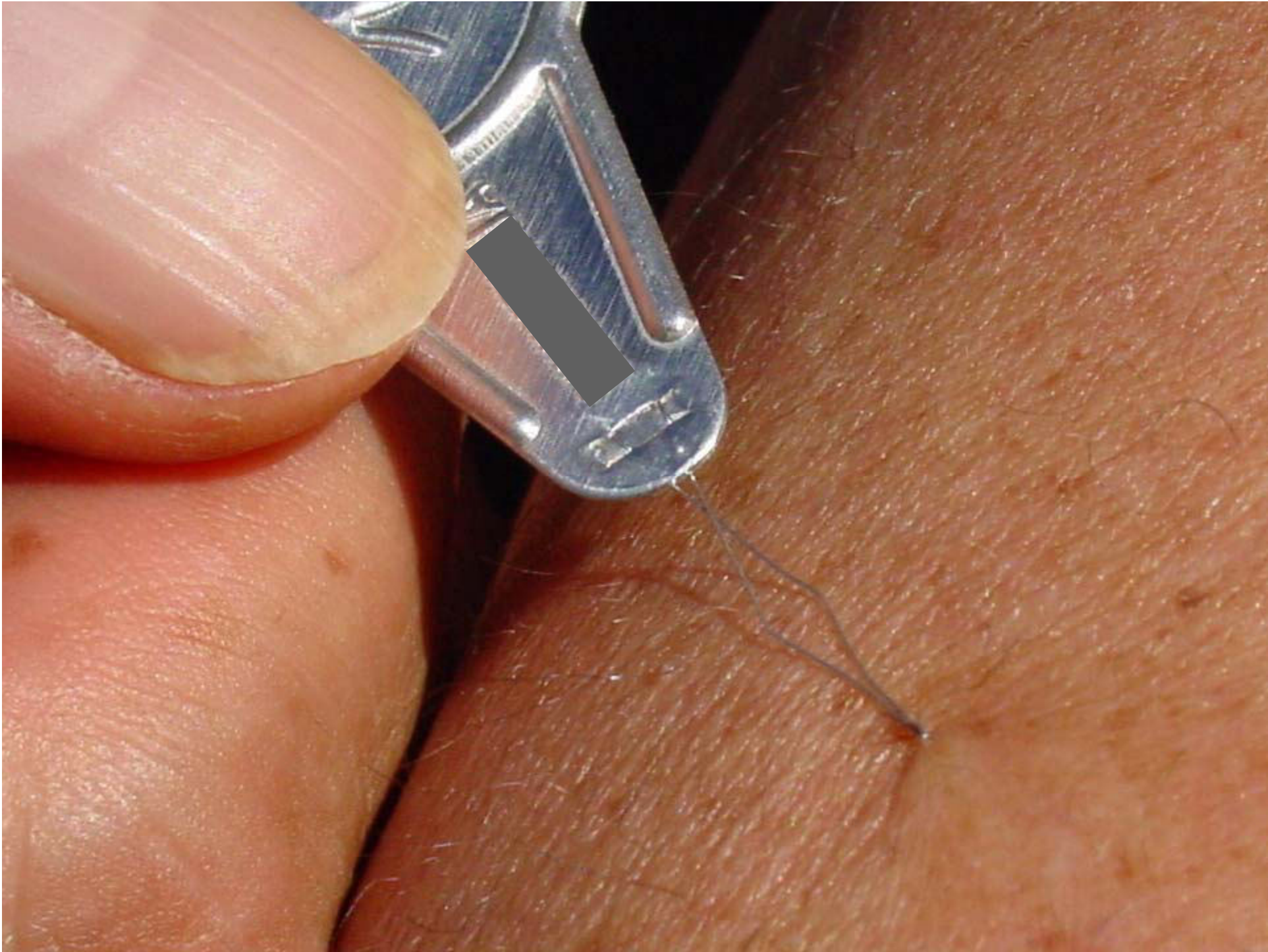




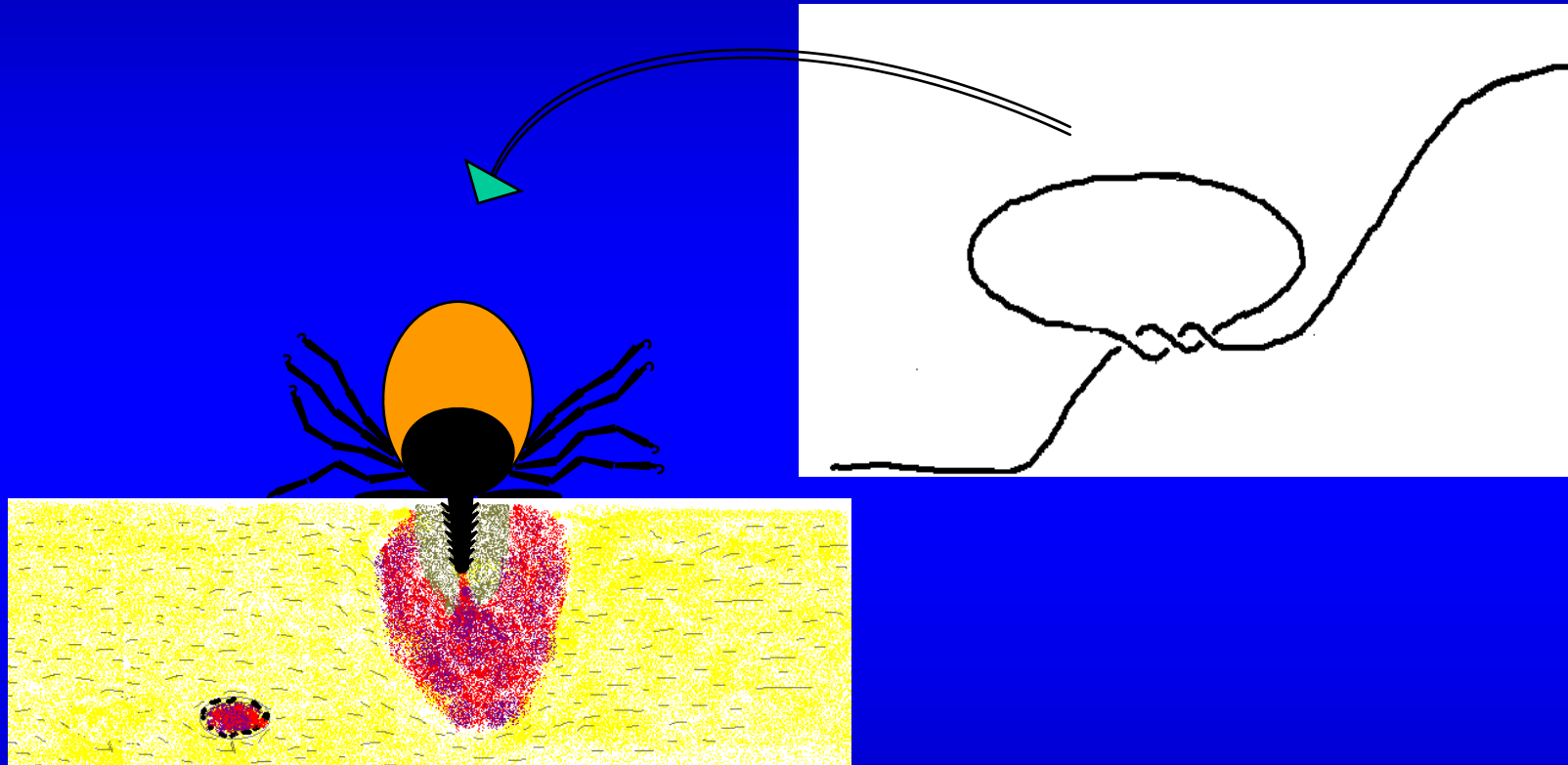






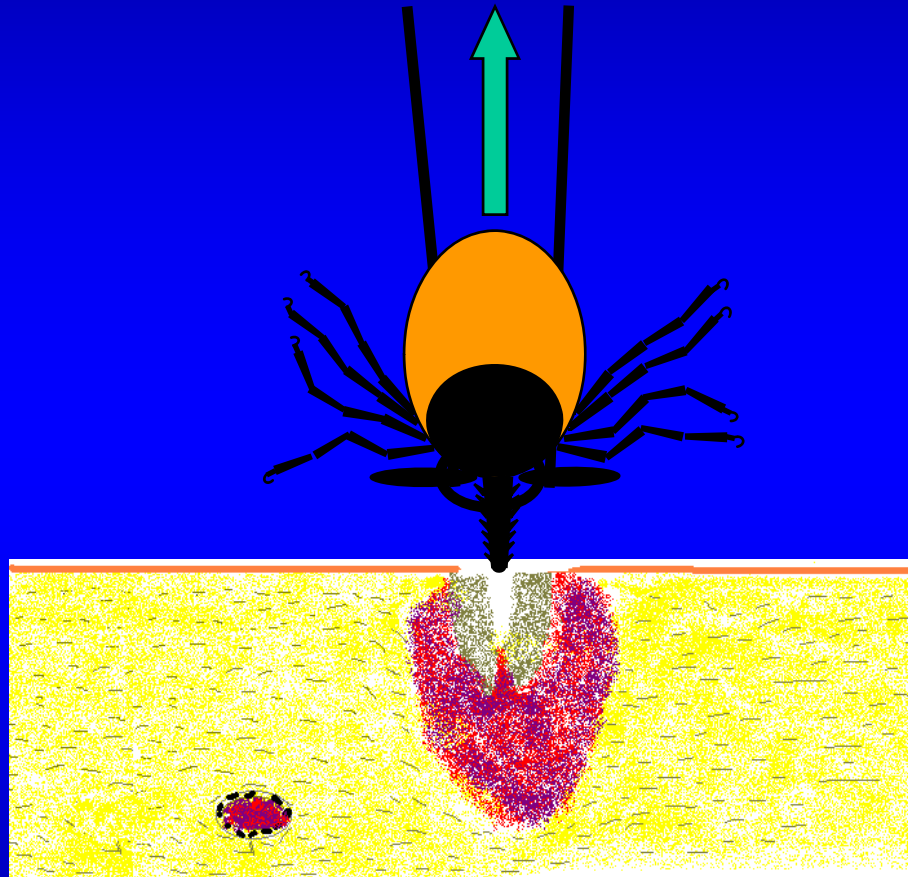


Correct removal of a tick



Removal by a string: form a snare, pull over the tick and tighten

Correct removal of a tick



Simply remove it.

Herzlichen Dank für

Ihre Aufmerksamkeit!

