

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation



Die im Dunkeln sieht man doch! - Zecken-übertragene Erreger außerhalb des Spotlights

Prof. Dr. Christina Strube, PhD

Institut für Parasitologie, Zentrum für Infektionsmedizin, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

**Denn die einen sind im Dunkeln
Und die andern sind im Licht
Und man siehet die im Lichte
Die im Dunkeln sieht man nicht.**

Bertolt Brecht, Dreigroschenoper



<https://img.nwzonline.de>

Die im Dunkeln....

Bakterien

- *Anaplasma phagocytophilum*
- *Rickettsia* spp.
- Candidatus *Neoehrlichia mikurensis*
- *Bartonella henselae*
- *Coxiella burnetii*
- *Francisella tularensis*

Protozoen

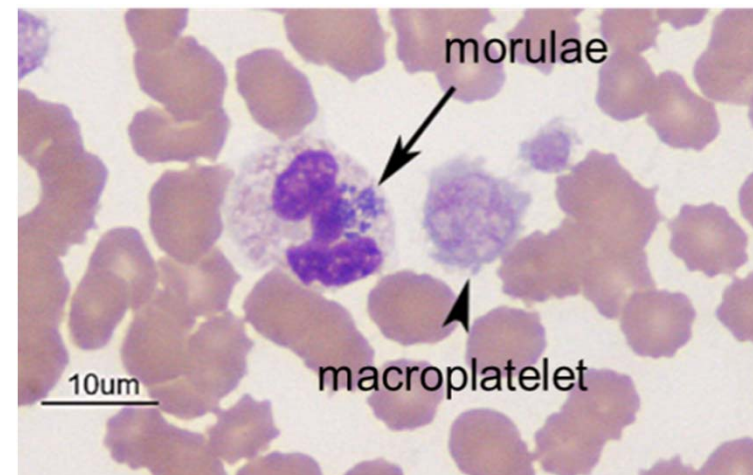
- *Babesia* spp.



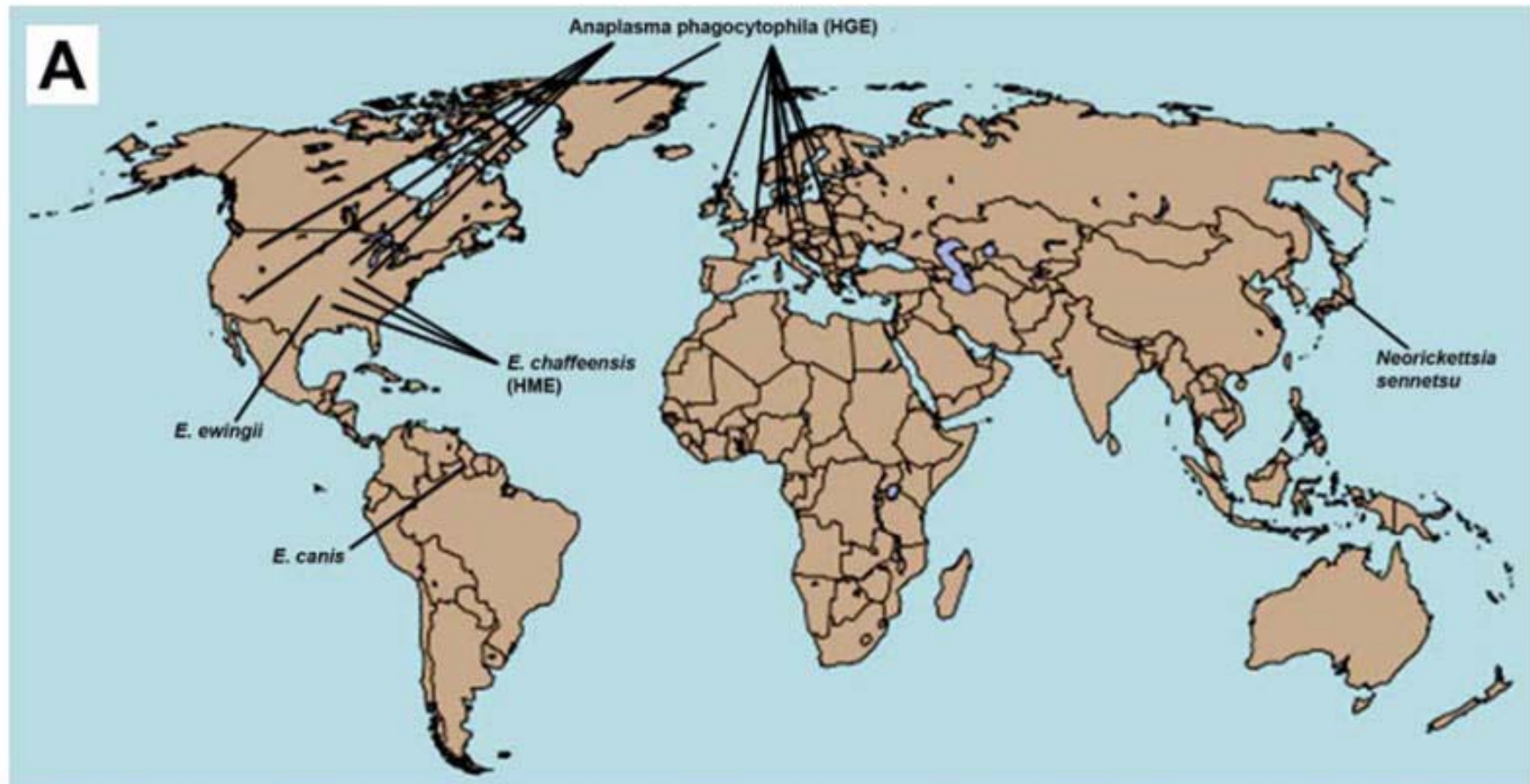
Anaplasma phagocytophilum

Gram-negative, obligat intrazelluläre α -Proteobakterien

- Erreger der humanen granulozytären Anaplasmosose (HGA)
- Zecken als Vektor
- Vertebraten als Reservoir



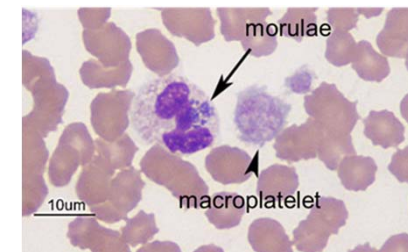
Globale Verteilung von *A. phagocytophila*



Isamil et al., 2010

Humane granulozytäre Anaplasmosose

- Myalgie, Fieber, Kopfschmerzen
- veränderte Blutwerte
 - Leukopenie, Thrombozytopenie
- lebensgefährliche Komplikationen bei ~3,0 % der Patienten
 - letal bei ~1,0 %
- in Europa sporadische Fallberichte
 - Antikörpernachweis jedoch recht häufig
 - nur recht geringe Erregerzahlen in Zecken



Humane granulozytäre Anaplasmose

Seroprävalenz



11,4 - 14,0 %

Seroprävalenz



17,1 %

Prävalenz in Zecken



0,0-9,5 %

Prävalenz in Zecken



0,4-2,1 %



Anaplasmosose bei Wiederkäuern

- „Weidefieber“ oder „Zeckenbissfieber“
- hohe wirtschaftliche Verluste bei klinischer Manifestation
 - Aborte
 - verringerte Milchleistung
 - Anorexie
 - Todesfälle

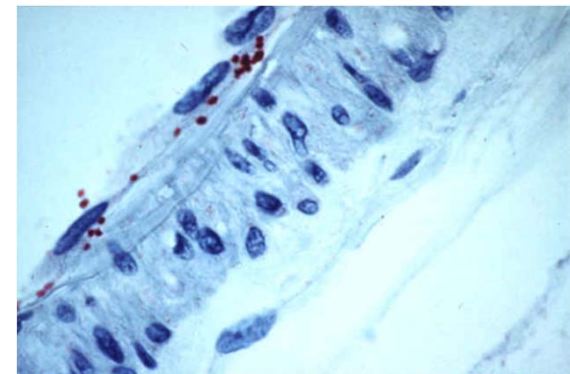


<http://www.obk.de>

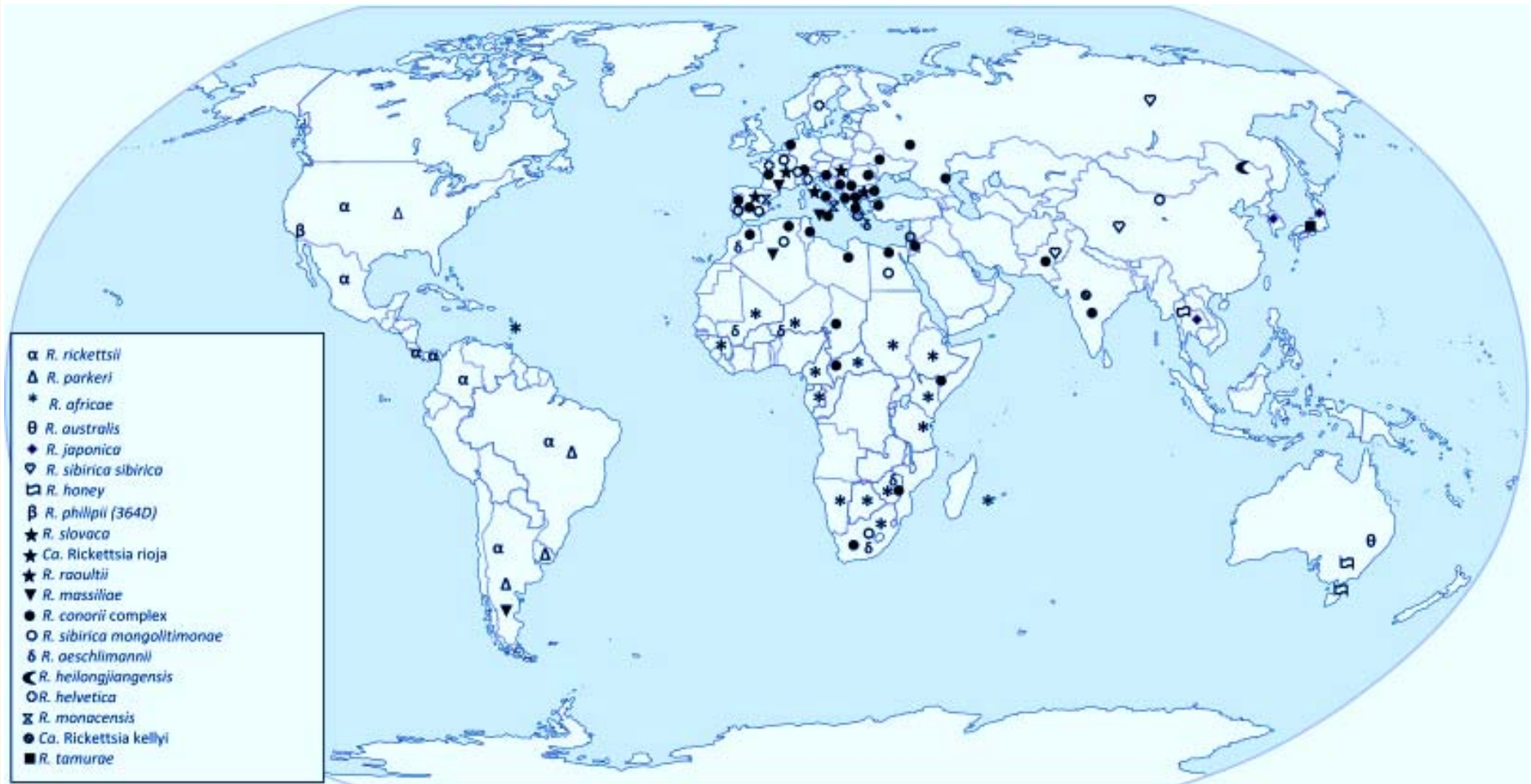
Rickettsia spp.

Gram-negative, obligat intrazelluläre α -Proteobakterien

- Erreger des Zeckenfleckfiebers
- Zecken als Vektor, Hauptwirt und Reservoir
- manche *Rickettsia* spp. nutzen aber auch Flöhe, Milben oder Läuse als Vektor (z.B. „Läusefieber“)



Globale Verteilung von *Rickettsia* spp.



Faccini-Martínez et al., 2014

Rickettsien in Deutschland

<i>Rickettsia</i> spp.	Vektor	Prävalenz im Vektor	Vorkommen
<i>R. helvetica</i>	<i>Ixodes ricinus</i>	3,5-6,2 %	<ul style="list-style-type: none"> • aktuelle Prävalenzen bis 52,4 % • hauptsächlich <i>R. helvetica</i> (Schicht et al., 2012; May & Strube, 2014; Blazejak et al., eingereicht)
<i>R. felis</i>	<i>Ixodes ricinus</i>	0,4 %	
<i>R. massiliae</i>	<i>Ixodes ricinus</i>	1,7 %	
<i>R. monacensis</i>	<i>Ixodes ricinus</i>	0,6 %	
<i>R. raoultii</i>	<i>Dermacentor reticulatus</i>	21 %	Sachsen, Sachsen-Anhalt, Brandenburg, Bayern
<i>R. slovaca</i>	<i>Dermacentor marginatus</i>	keine Daten verfügbar	Hessen

modifiziert nach Dobler & Wölfel 2009

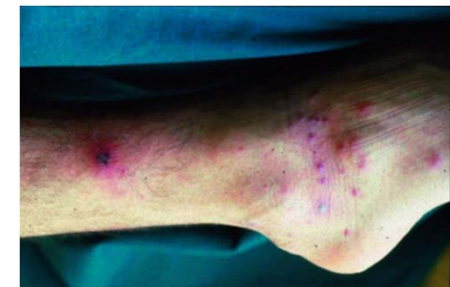
Rickettsiosen

- sehr unterschiedliche Symptome bei humanen *Rickettsia*-Infektionen

- Eschar
- makulopapulöser Ausschlag
- Lymphadenopathie
- “Sommergrippe” (unspezifische Fiebererkrankung)
- jedoch auch auch einzelne Berichte über Meningitis oder Perimyokarditis



- häufig nicht als Rickettsiose erkannt?



Rickettsiosen

Seroprävalenz



7,7 %

Prävalenz in Zecken



12,4 %



Situation in Hannover

Veränderung der Prävalenzen von Rickettsiales in Zecken im Laufe mehrerer Jahre?

- 10 Orte im Stadtgebiet Hannover
- April bis Oktober der Jahre 2005, 2010, 2015
(Strube et al. 2010, Schicht et al. 2012, Tappe & Strube 2013; Blazejak et al., eingereicht)
- jeweils 30 Zecken pro Monat und Ort



Quelle: Google maps

Gesammelte Zecken

Morphologische Identifizierung

- jeweils 2100 *Ixodes*-Zecken
- hauptsächlich Nymphen
- wenige (2005/2010) oder keine (2015) Larven inkludiert
 - keine transovarielle Übertragung von *A. phagocytophilum*
 - sehr effiziente transovarielle Übertragung von *Rickettsia* spp.



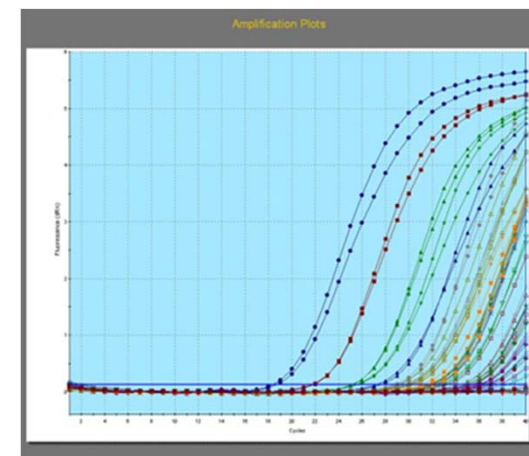
Untersuchungsverfahren

1) DNA-Isolierung

2) Erregernachweis

quantitative real-time PCR

- spezifischer Erregernachweis mittels Oligonukleotidsonden
- sehr sensitiv
- Quantifizierung möglich



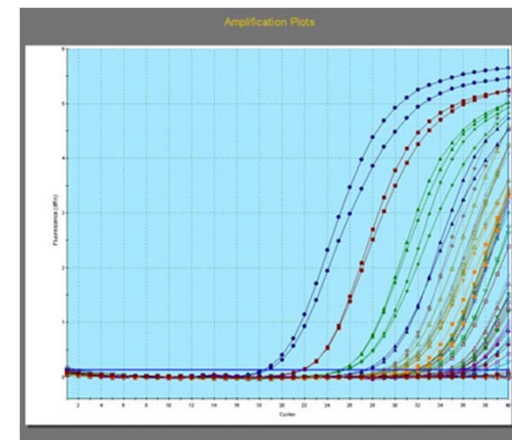
Erregernachweis

A. phagocytophilum

- Zielsequenz: Major surface protein 2 (*msh2*)-Gene
 - Studie im Jahr 2010 mit 16S rRNA als Zielsequenz
 - Quantifizierung der Erregerzahl bei *msh2* nicht möglich (Multigenfamilie), jedoch sensitiverer Nachweis

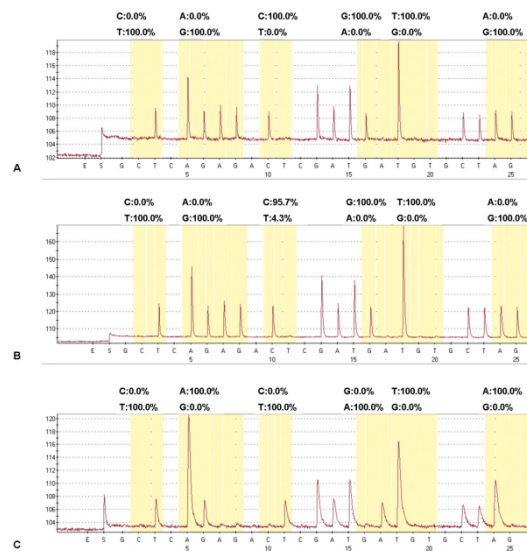
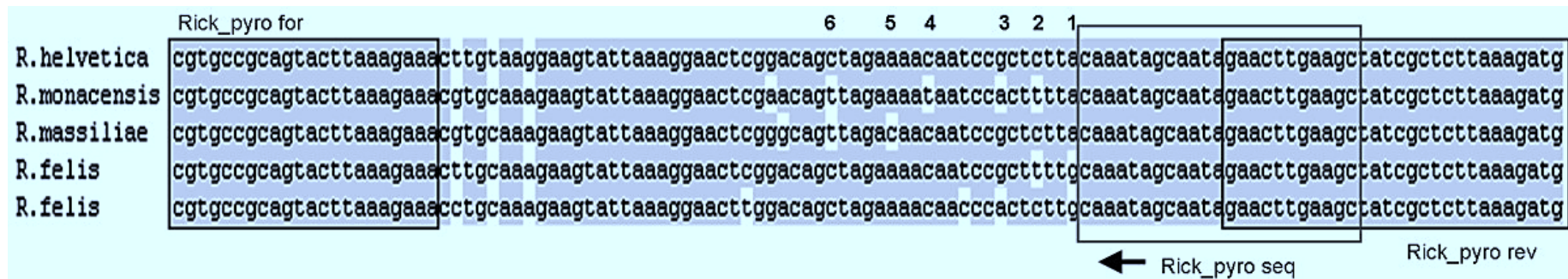
Rickettsia spp.

- Zielsequenz: Citratsynthase (*gltA*)-Gen



Differenzierung *Rickettsia*-positiver Proben

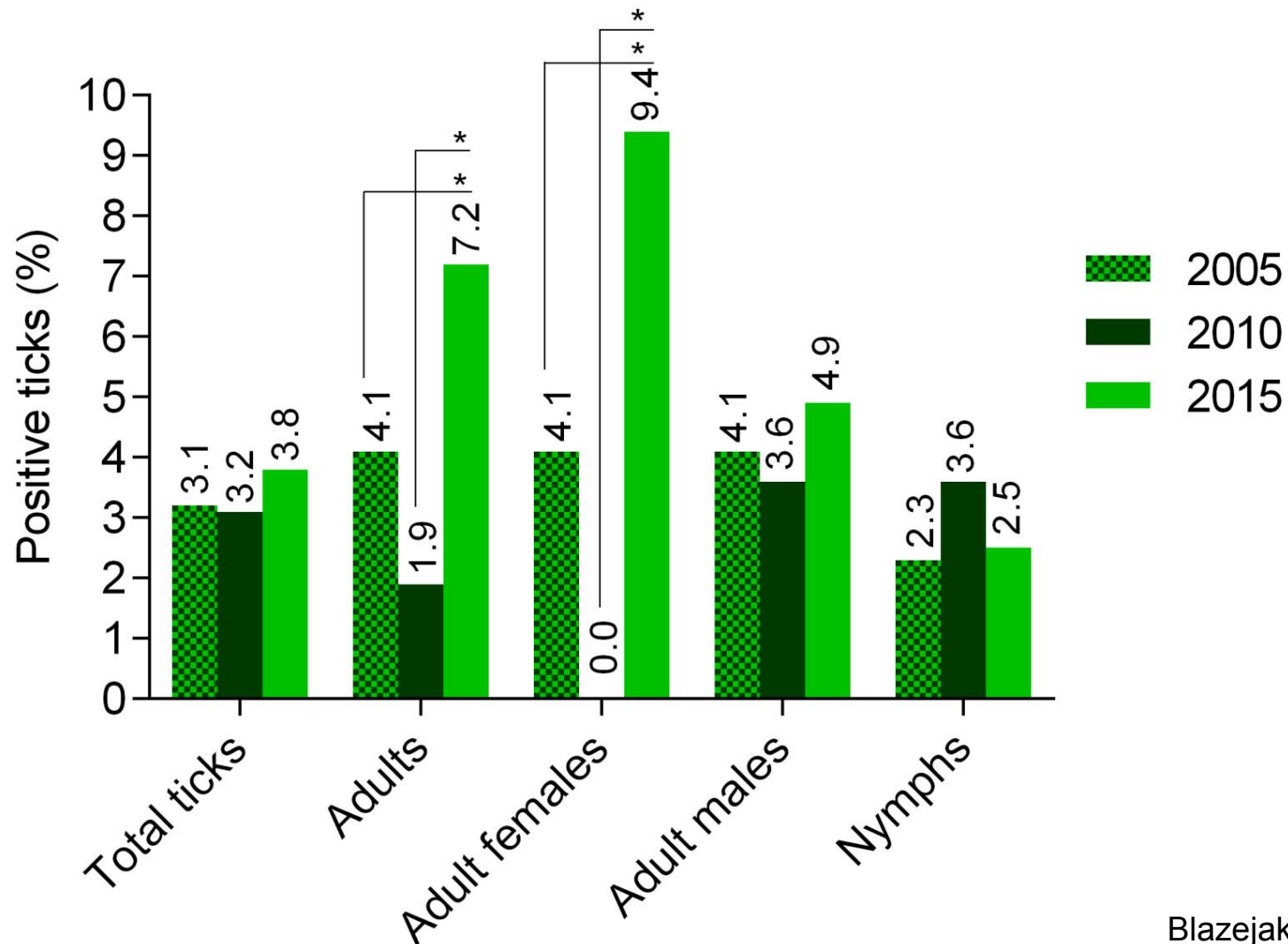
Pyrosequenzierung (Sanger- u.a. Sequenzierung)



- Sensitivität abhängig von *gltA*-Kopienzahl
 - 10^2 - 10^3 Kopien → 95,6 %
 - mehr als 10^3 Kopien → 100 %

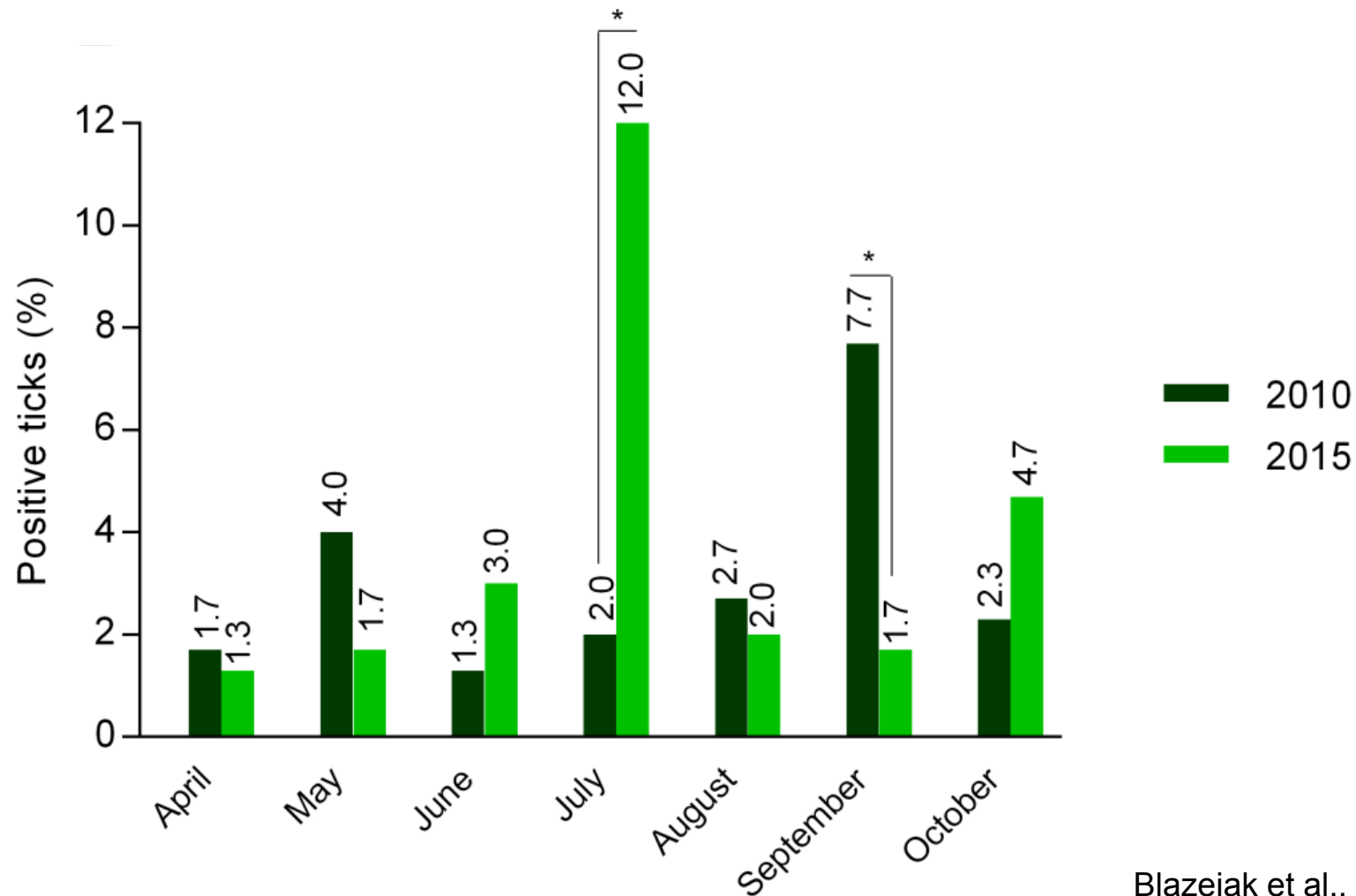
Janecek et al., 2012

Stadien-assoziierte *Anaplasma*-Infektionen



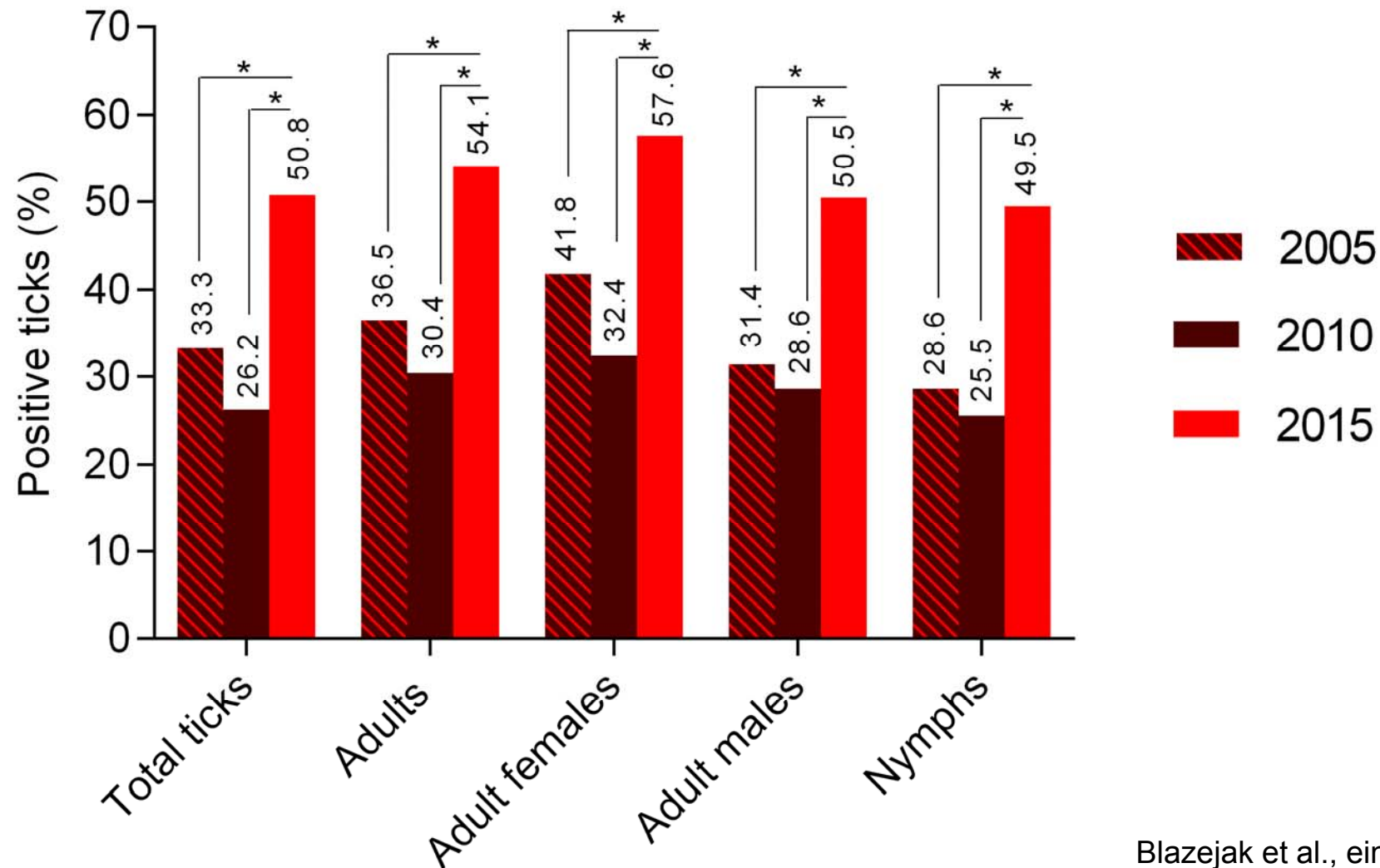
Blazejak et al., eingereicht

Saisonale *A. phagocytophilum*-Verteilung



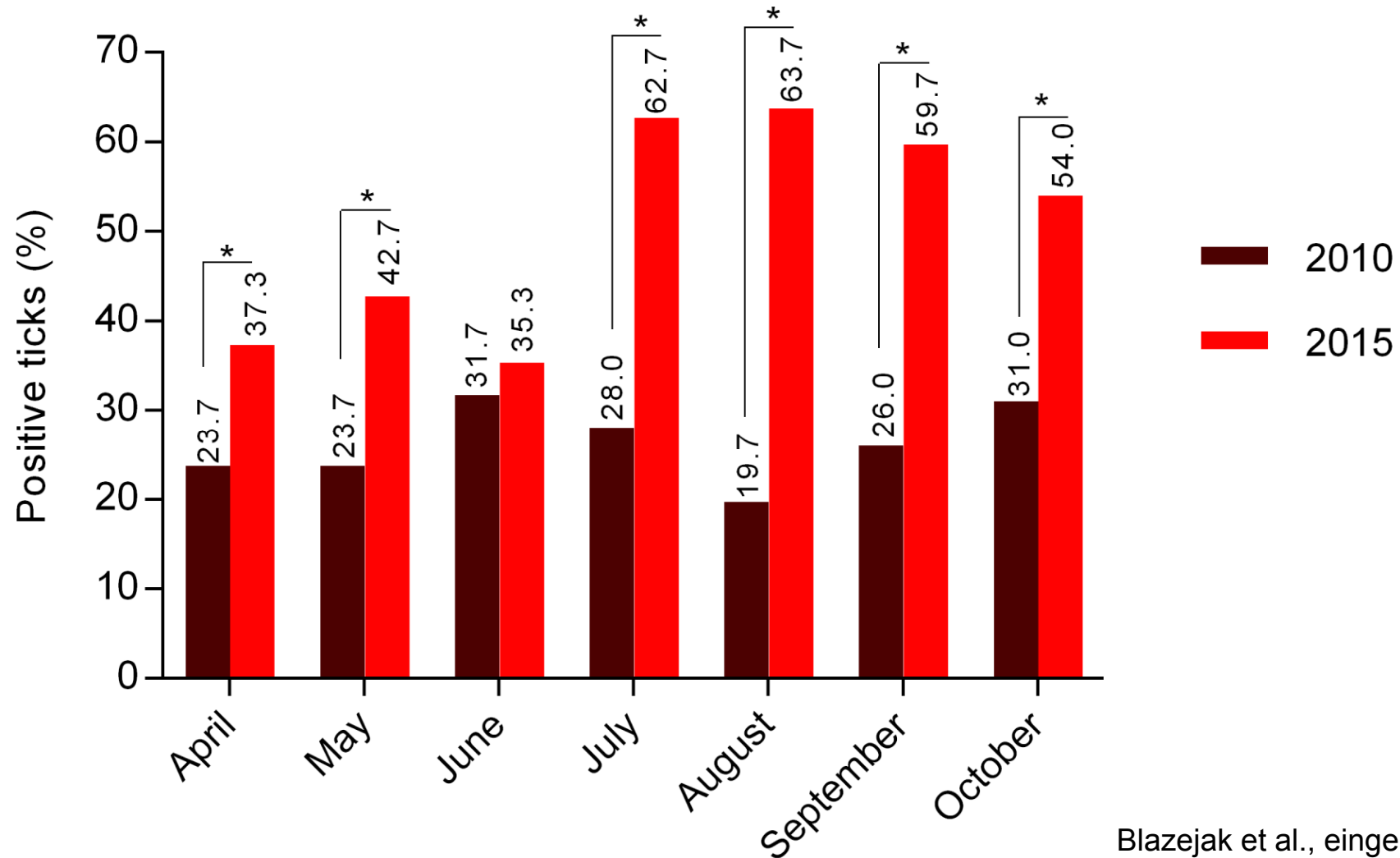
Blazejak et al., eingereicht

Stadien-assoziierte *Rickettsia*-Infektionen



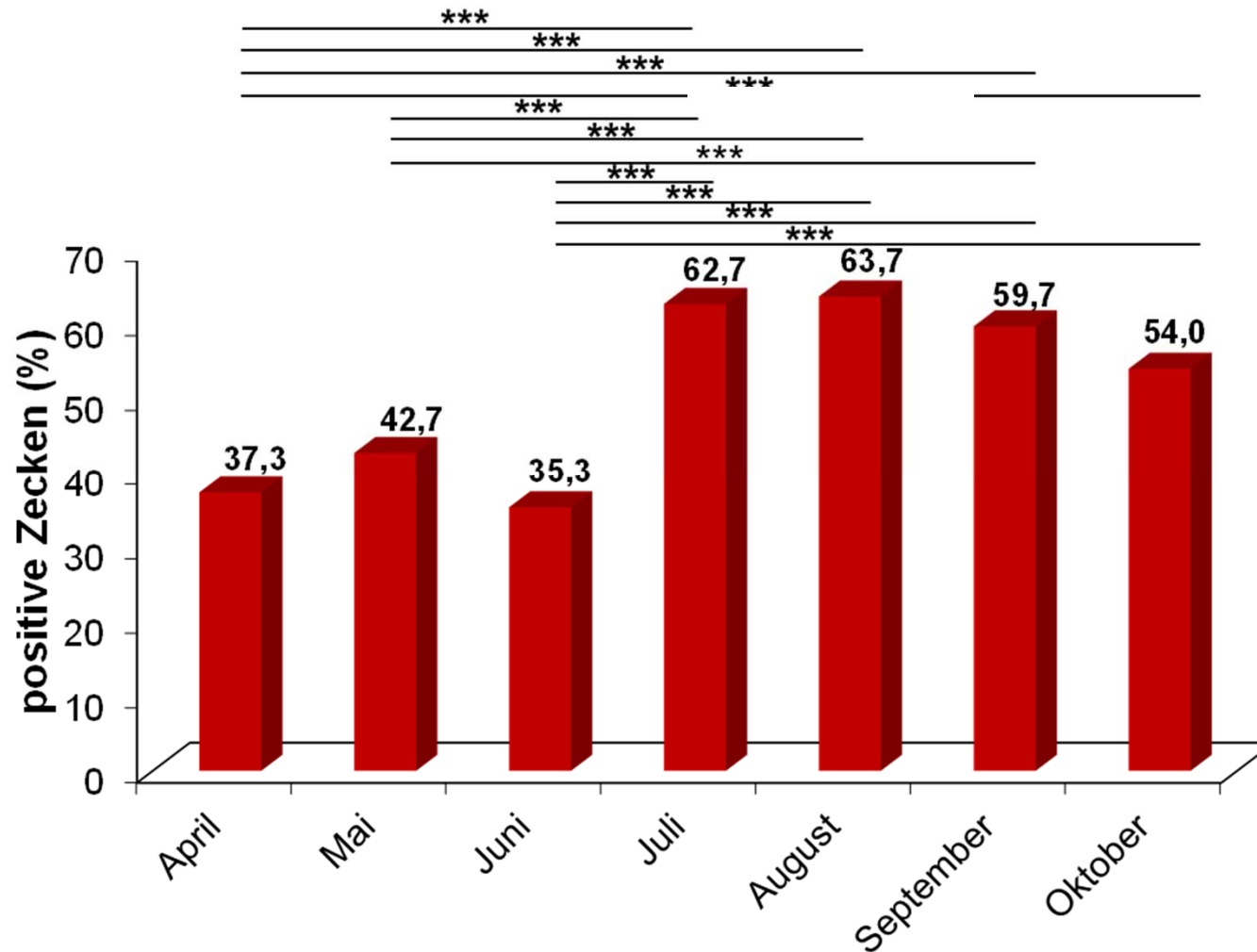
Blazejak et al., eingereicht

Saisonale *Rickettsia*-Verteilung



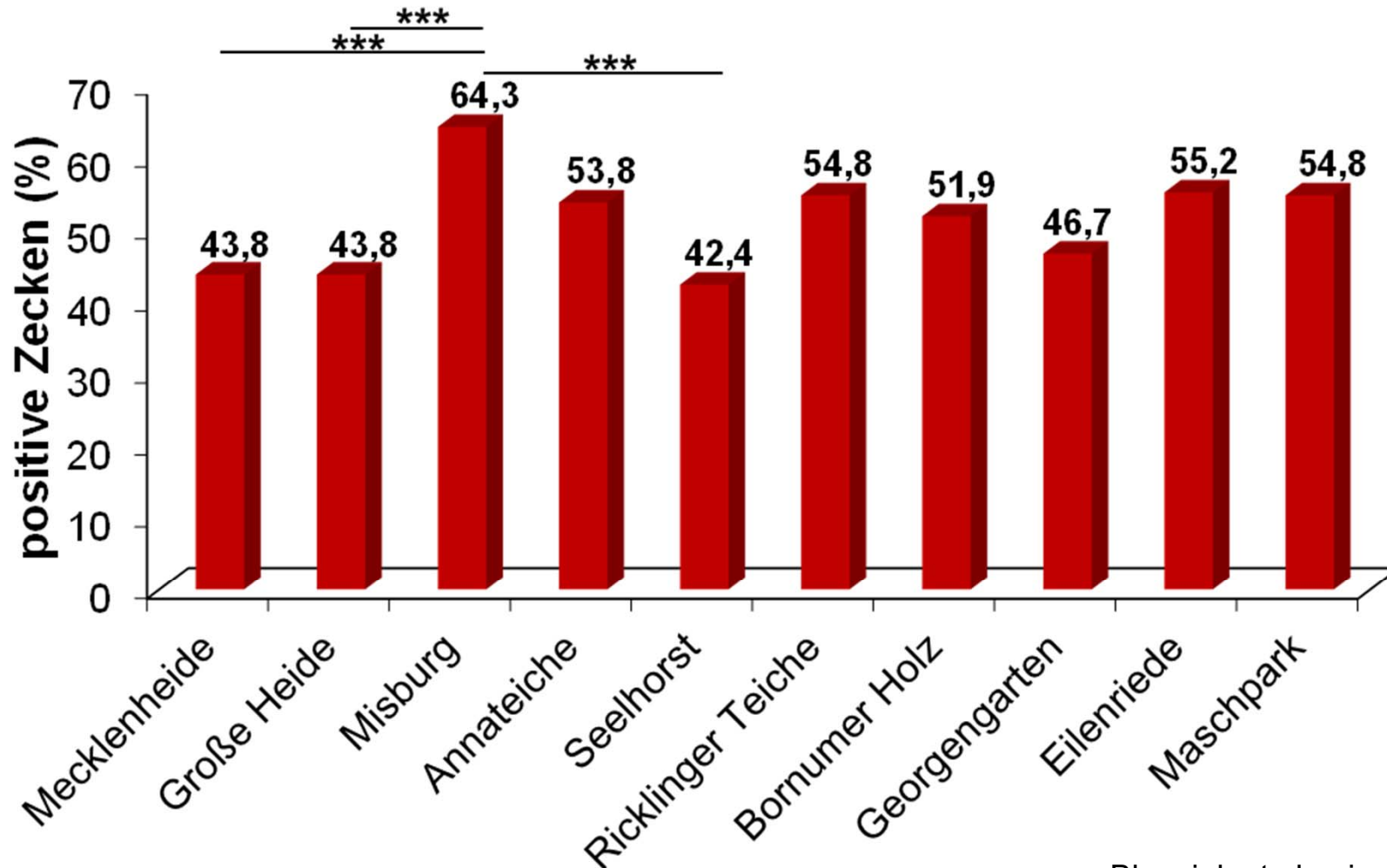
Blazejak et al., eingereicht

Saisonale Verteilung *Rickettsia*-positiver Zecken im Jahr 2015



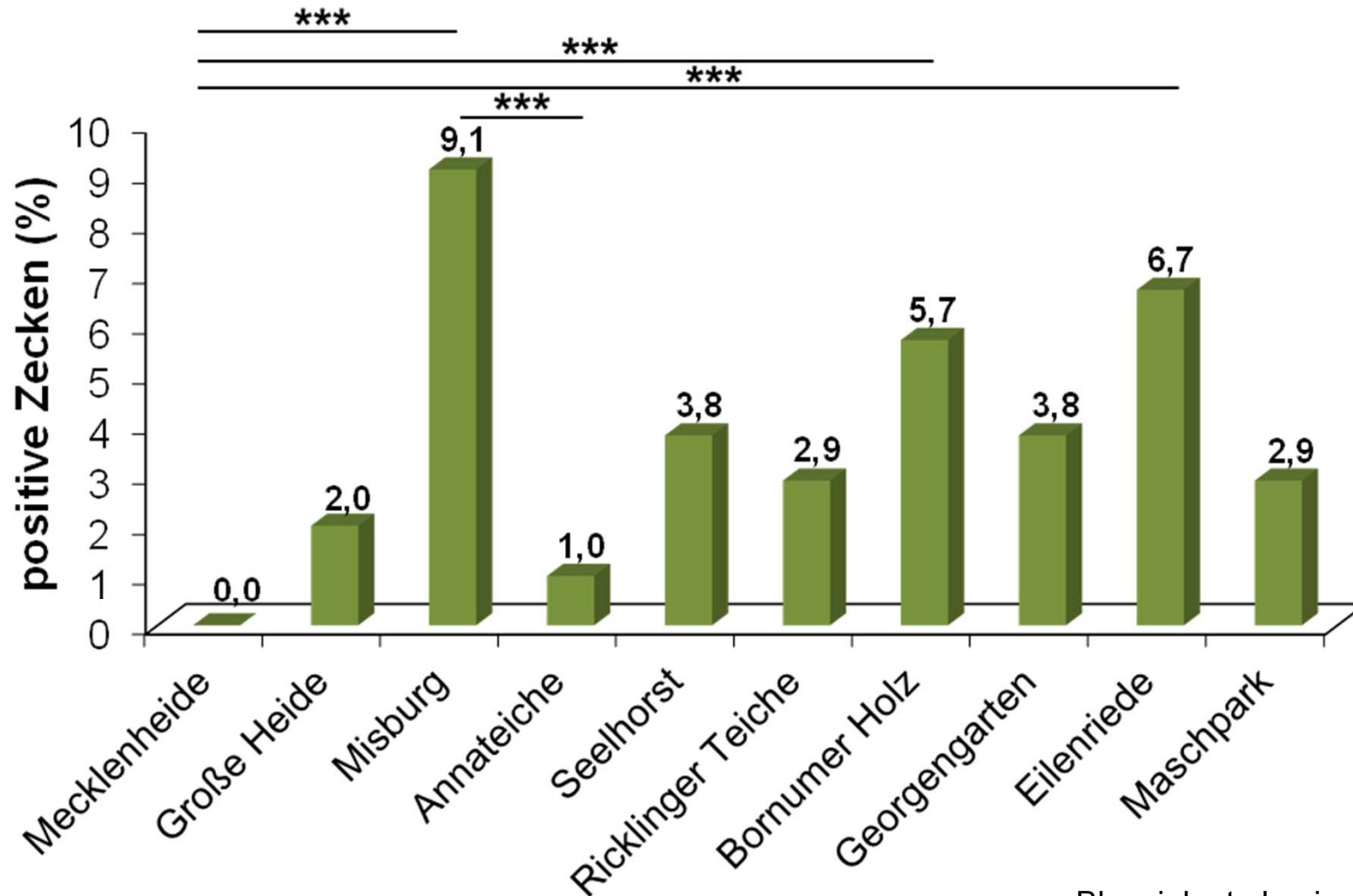
Blazejak et al., eingereicht

Lokale Verteilung *Rickettsia*-positiver Zecken im Jahr 2015



Blazejak et al., eingereicht

Lokale Verteilung *A. phagocytophilum*-positiver Zecken im Jahr 2015



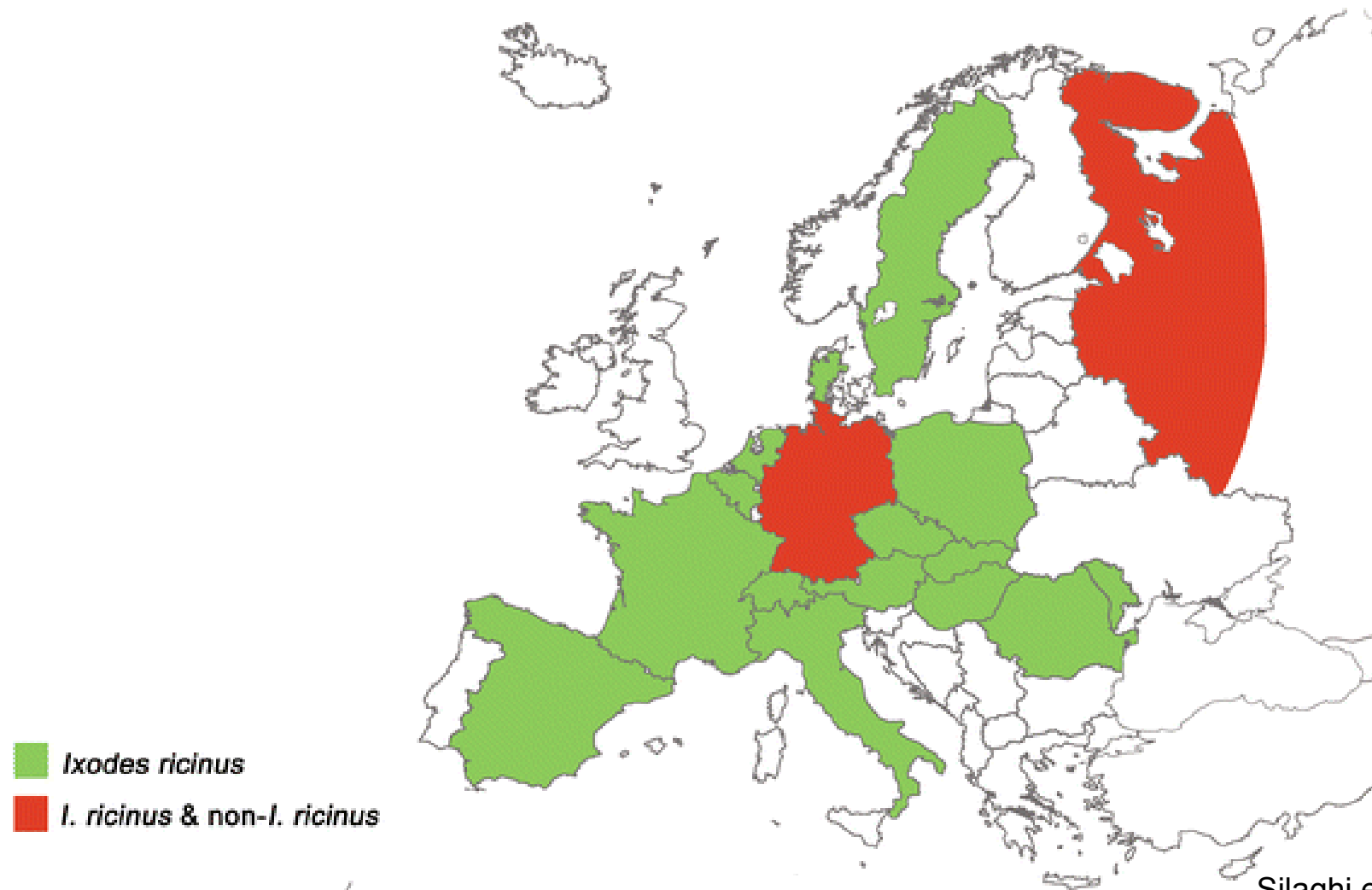
Blazejak et al., eingereicht

Candidatus *Neoehrlichia mikurensis*

Gram-negative, obligat intrazelluläre α -Proteobakterien

- Erreger der Neoehrlichiose
 - kürzlich erste Fallberichte von humanen Erkrankungen
 - meist unspezifische Symptome
 - letale Infektionen bei immunsupprimierten Personen möglich
- Zecken als Vektor
 - bei Zecken in Deutschland Infektionsraten von 2-24 % (Silaghi et al., 2016)

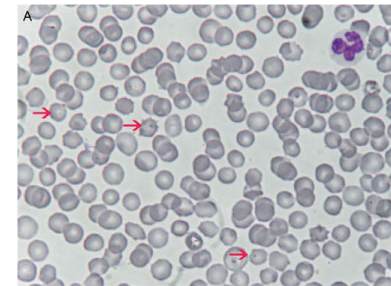
Verteilung von CNM in *Ixodes* spp. in Europa



Bartonella spp.

Gram-negative, fakultativ intrazelluläre α -Proteobakterien

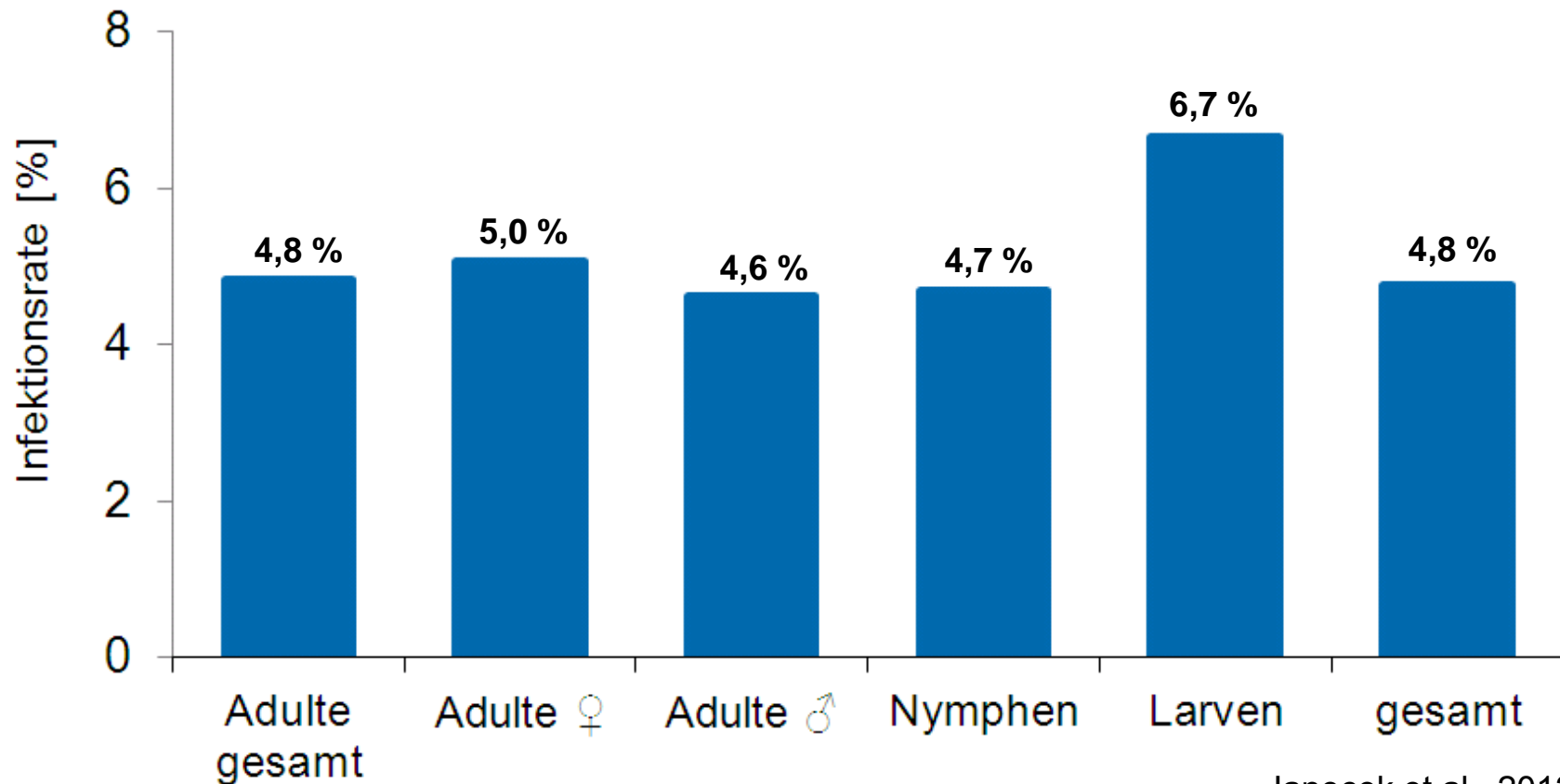
- Hämin-abhängig → Erythrozyten
- *B. henselae* in Deutschland am häufigsten
 - Erreger der Katzenkratzkrankheit
 - lokale Papel, dann Lymphadenopathie
- Zecken (*Ixodes ricinus*) und Flöhe als Vektor
 - bei Zecken in Deutschland Infektionsraten von 2,2-6,9 % (Dietrich et al. 2010, Janecek et al., 2012, Mietze et al. 2010)



www.accessemergencymedicine.com

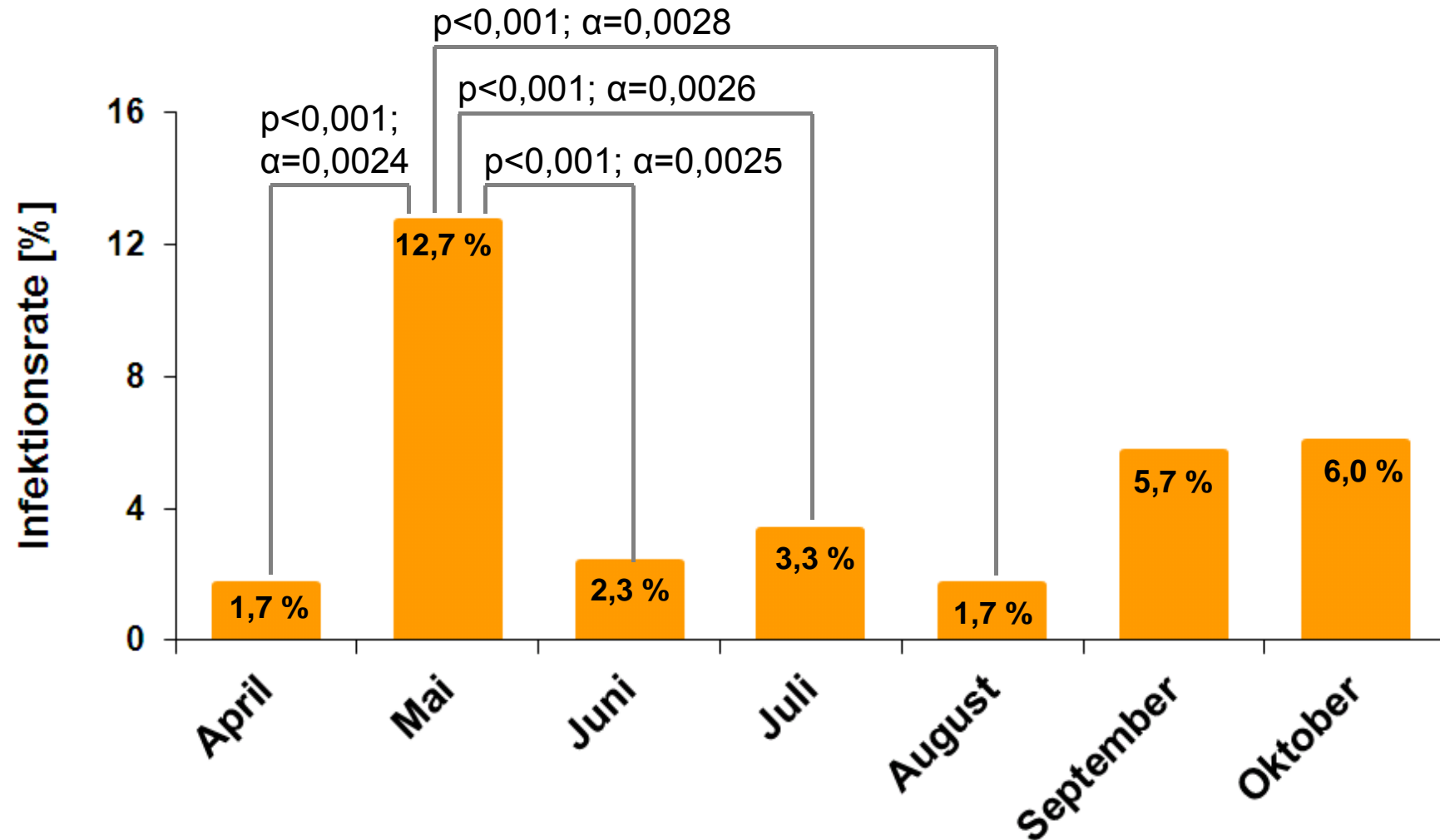
Stadien-assoziierte *Bartonella*-Infektionsrate

- insgesamt 4,8 % der hannoverschen Zecken im Jahr 2010 infiziert



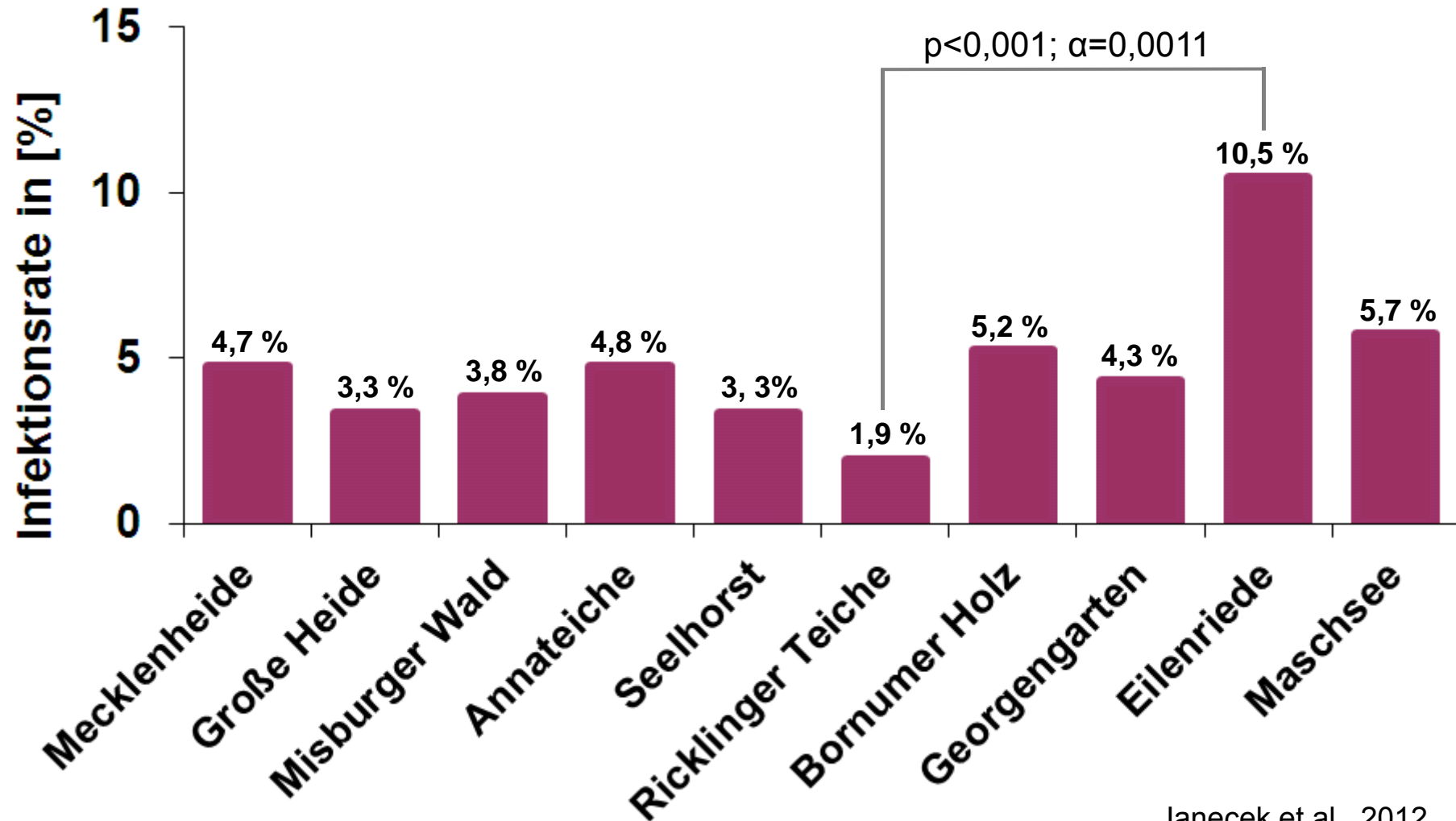
Janecek et al., 2012

Saisonale *Bartonella*-Verteilung



Janecek et al., 2012

Lokale *Bartonella*-Verteilung



Janecek et al., 2012

Coxiella burnetii

Gram-negative, obligat intrazelluläre γ -Proteobakterien

- Erreger des Q-Fiebers
- Wiederkäuer u.a. Tiere als Reservoir
- Übertragung hauptsächlich durch Aerosole, kontaminierten Staub u.a.; selten durch Zecken als Vektor
 - ebenfalls seltener Nachweis in Zecken (Hildebrandt et al., 2011; Pluta et al., 2010; Sprong et al., 2011)
 - jedoch können mehr als 40 Zeckenarten als Vektoren fungieren (z.B. *I. ricinus*, *D. marginatus*, *D. reticulatus*, *Haemaphysalis* spp.)



Q-Fieber

- minimale Infektionsdosis: 1-10 Erreger
- hohe Tenazität
- Tropismus für alveoläre Makrophagen, infiziert aber auch Endothel- und Epithelzellen
- akute oder chronische Erkrankung
 - akut: grippeähnliche Symptome, Pneumonie, Hepatitis
 - chronisch (>6 Monate): Hepatitis, Endokarditis, Meningoenzephalitis; häufig aber auch asymptomatisch

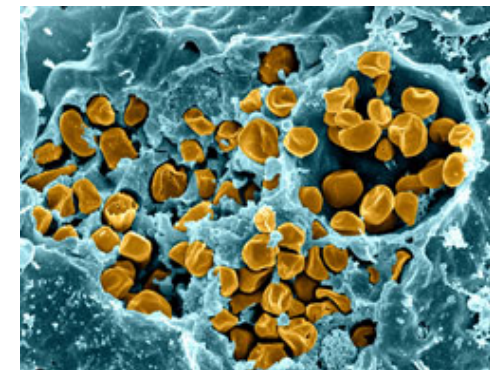


<http://bilder.t-online.de/>

Francisella tularensis

Gram-negative, fakultativ intrazelluläre γ -Proteobakterien

- Erreger der Tularämie
- Übertragung durch Kontakt zu infizierten Tieren (Hasenartige, Nager u.a.) oder durch Vektoren (Zecken, Mücken u.a.)
 - 8,4 % Prävalenz in deutschen Zecken (Gehring et al. 2013)
- minimale Infektionsdosis: 1-10 Erreger
 - infiziert vorwiegend Makrophagen
 - milde Infektion bis letale Lungenerkrankung



Babesia spp.

Protozoen

- parasitieren in Erythrozyten
- relevante humanpathogene Spezies:

Babesia microti

- *Ixodes scapularis* als Endwirt (USA), Mäuse als Zwischenwirt
- Nachweis auch in europäischen *I. ricinus*

Babesia divergens

- *Ixodes ricinus* als Endwirt (Europa), Rinder als Zwischenwirt



Babesia-Prävalenzen in Deutschland

Babesia-Prävalenz in Zecken

- 8,9 % an der Ostsee (Franke et al. 2011)
- 5,0 % in der Mitte Deutschlands (Hildebrandt et al. 2010)
- 1,0 % in Süddeutschland (Hartelt et al. 2004, Overzier et al. 2013)

Seroprävalenz beim Menschen

- 11,5 % - *B. microti* oder *B. divergens* (Hunfeld et al. 2002)
 - häufig asymptomatisch oder Grippe-ähnlich
 - hämolytische Anämie, Hämoglobinurie etc. möglich
 - schwerer, teils letaler Verlauf bei Immunsuppression

Zusammenfassung

- Zecken übertragen einer Vielzahl an Erregern, die nicht im Fokus der Berichterstattung stehen
- **Die im Dunkeln sieht man doch!** - Nachweis der Erreger im Vektor „Zecke“ üblicherweise mittels:
 - konventioneller PCR
 - nested PCR
 - quantitativer real-time PCR
- teils Sequenzierung oder andere Methoden zur Artdifferenzierung notwendig



<https://img.nwzonline.de>

Zusammenfassung „Hannover“

- konstante *Anaplasma phagocytophilum*-Infektionsraten in den Jahren 2005-2015
- signifikanter Anstieg *Rickettsia*-positiver Zecken im Jahr 2015
 - kontinuierliches Langzeitmonitoring erforderlich!



Vielen Dank!



www.gardensafari.net



Zecken-übertragene Fleckfieber-Rickettsien

Rickettsial species	Disease	Spread/distribution
<i>R. helvetica</i>	Unruptive tick bite fever	Eurasia
<i>R. heilongjiangensis</i>	Far East tick-borne spotted fever	Far East of Russia, Northern China
<i>R. sibirica</i> subsp. <i>mongolotimonae</i>	Tick-borne lymphangitis	Southern Europe, Asia, Africa
<i>R. conorii</i>	Mediterranean spotted fever	Mediterranean, Middle East, India
<i>R. sibirica</i>	Siberian tick typhus	Russia, China, Mongolia
<i>R. japonica</i>	Japanese spotted fever	Japan
<i>R. monacensis</i>	Tick bite fever	Europe
<i>R. massiliae</i>	Tick bite fever	Europe
<i>R. rickettsii</i>	Rocky Mountain spotted fever	North America and South America
<i>R. slovaca</i>	TIBOLA (tick-borne lymphadenitis)	Eurasia

modifiziert nach Dobler & Wölfel 2009