

Klaus-Peter Hunfeld
Jeremy Gray *Hrsg.*

Lyme-Borreliose

Lyme-Borreliose

Klaus-Peter Hunfeld · Jeremy Gray
(Hrsg.)

Lyme-Borreliose

 Springer

Hrsg.

Klaus-Peter Hunfeld
Institute for Laboratory Medicine,
Microbiology, and Infection Control,
Northwest Medical Centre, Medical
Faculty, Goethe University
Frankfurt/Main, Hessen, Deutschland

Jeremy Gray
UCD School of Biology & Environmental
Science, University College Dublin
Belfield, Dublin, Ireland

ISBN 978-3-031-49763-6 ISBN 978-3-031-49764-3 (eBook)
<https://doi.org/10.1007/978-3-031-49764-3>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Übersetzung der englischen Ausgabe: „Lyme Borreliosis“ von Klaus-Peter Hunfeld und Jeremy Gray, © Springer Nature Switzerland AG 2022. Veröffentlicht durch Springer International Publishing. Alle Rechte vorbehalten.

Dieses Buch ist eine Übersetzung des Originals in Englisch „Lyme Borreliosis“ von Hunfeld, Klaus-Peter, publiziert durch Springer Nature Switzerland AG im Jahr 2022. Die Übersetzung erfolgte mit Hilfe von künstlicher Intelligenz (maschinelle Übersetzung). Eine anschließende Überarbeitung im Satzbetrieb erfolgte vor allem in inhaltlicher Hinsicht, so dass sich das Buch stilistisch anders lesen wird als eine herkömmliche Übersetzung. Springer Nature arbeitet kontinuierlich an der Weiterentwicklung von Werkzeugen für die Produktion von Büchern und an den damit verbundenen Technologien zur Unterstützung der Autoren.

© Der/die Herausgeber bzw. der/die Autor(en), exklusiv lizenziert an Springer Nature Switzerland AG 2024

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jedermann benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des jeweiligen Zeicheninhabers sind zu beachten.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Planung/Lektorat: Daniela Heller

Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer Nature Switzerland AG und ist ein Teil von Springer Nature.

Die Anschrift der Gesellschaft ist: Gewerbestrasse 11, 6330 Cham, Switzerland

Das Papier dieses Produkts ist recyclebar.

Einführung

26.03.2022

Historisch gesehen können zeckenassoziierte Pathogene bis zum Buch Exodus in der Hebräischen Bibel zurückverfolgt werden. Die Plage („Murrain“), die dem Vieh des Pharaos Ramses II auferlegt wurde, ist wahrscheinlich die erste historische Referenz für eine durch Zecken übertragene Krankheit [1]. Es dauerte jedoch bis zum späten 18. Jahrhundert, um wissenschaftliche Beweise für die Existenz von durch Zecken übertragenen Mikroorganismen zu sammeln und ein besseres Verständnis für die Umstände der Übertragung und die Lebenszyklen solcher Pathogene zu erlangen. Im Jahr 1893 entdeckten Smith und Kilbourne, dass der Erreger des Texas-Rinderfiebers, heute bekannt als das Protozoon *Babesia bigemina*, durch Zecken übertragen wird. Sie waren die ersten, die diese Arthropoden als wichtige Vektoren von Pathogenen bestimmten [2]. McCalla und Breton untermauerten die Bedeutung von Zecken bei der Übertragung von Krankheiten im Jahr 1908 in den USA weiter. Eine Zecke von einem Patienten mit Rocky Mountain Fleckfieber wurde zu dieser Zeit verwendet, um die Infektion auf zwei gesunde Freiwillige zu übertragen [3]. Im Jahr 1909 entdeckte Ricketts die gleichnamige Gattung von Bakterien, die für das Rocky-Mountain-Fleckfieber verantwortlich ist – *Rickettsia* [4]. Bis heute wurden mehr als 50 durch Zecken übertragene Pathogene – Parasiten, Bakterien und Viren – gefunden, die für Menschen, die Zeckenbissen in Europa ausgesetzt sind, von erheblicher Bedeutung sind [5].

Heute ist die Lyme-Borreliose (LB) – eine durch Zecken übertragene Spirochäteninfektion des *Borrelia-burgdorferi*-sensu-lato (s.l.) Komplexes – die am häufigsten gemeldete vektorübertragene Infektion auf der Nordhalbkugel [6, 7]. Die geografische Präsenz der Krankheit folgt einer gürtelartigen Verteilung und spiegelt dabei die Präsenz der Ixodid-Zecken in diesem Teil der Welt wider [6]. In Mitteleuropa ist *Ixodes ricinus* hauptsächlich als Hauptvektor von *B. burgdorferi* s.l. und dem Zecken-Enzephalitis (TBE) Virus bekannt, die zusammen schätzungsweise weit mehr als 100.000 Menschen pro Jahr infizieren. Darüber hinaus haben Studien, die auf der Polymerasekettenreaktion (PCR) und DNA-Sequenzanalysen basieren, gezeigt, dass auch andere zeckenübertragene Pathogene als *B. burgdorferi* s.l., wie *Borrelia miyamotoi*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Neoehrlichia mikurensis*, *Ri-*

ckettsia spp. und *Babesia* spp., in der dreiwirtigen Zecke *I. ricinus* weit verbreitet sind, deren Larven, Nymphen und Adulte sich von verschiedenen Wirten ernähren, einschließlich nahezu jedem warmblütigen Tier und dem Menschen [5, 8].

Laut den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) lag die Inzidenz in den USA im Jahr 2014 bei 7,9/100.000, wobei die Mehrheit der Fälle in den nordöstlichen und oberen mittleren Weststaaten gemeldet wurde [9]. In den USA werden jedes Jahr 30.000–40.000 Fälle durch Überwachung gemeldet, wobei schätzungsweise 476.000 Patienten in den Jahren 2010–2018 behandelt wurden [7]. In Europa wurden Inzidenzbereiche von 0,001/100.000 in Italien (2001–2005) bis zu 188,7/100.000 in Slowenien (2014) veröffentlicht [8]. Die „Lyme-Krankheit“, wie sie genannt wird, wurde erstmals von Steere et al. [10] beschrieben, als er eine Arthritis-Epidemie unter jungen Kindern in der Gemeinde Old Lyme, Connecticut, USA, in den späten 1970er Jahren untersuchte [10], aber die Erkrankung an sich war der Medizin in Europa schon viel früher bekannt.

Typische Hautmanifestationen sind die häufigsten Anzeichen der Krankheit und wurden Ende des 19. Jahrhunderts und Anfang des 20. Jahrhunderts von Ärzten wie Buchwald, Pick, Herxheimer, Hartman, Afzelius und Lipschütz beschrieben [11]. Zusätzlich berichteten zwei französische Ärzte, Garin und Bujadoux, in einer bahnbrechenden Veröffentlichung von 1922 über einen Patienten, der nach einem Zeckenbiss ein Erythema chronicum migrans entwickelte, gefolgt von einer schmerzhaften Meningoradikulitis [12]. Dieser Patient hatte einen positiven Bordet-Wasserman-Test, der zu dieser Zeit zur Diagnose der Syphilis verwendet wurde. Obwohl der Test positiv war, hatte der Patient offensichtlich keine Syphilis, und die Autoren kamen zu dem Schluss, dass er eine durch eine Spirochäte verursachte Zeckenkrankheit haben müsse, die Haut- und neurologische Manifestationen hervorrief und sich von dem Erreger der Syphilis, *Treponema pallidum*, unterschied [12]. Der Erreger der LB blieb jedoch ein Rätsel, bis 1982 Spirochäten im Mitteldarm von auf Long Island, New York gesammelten Zecken, von dem in der Schweiz geborenen Entomologen Willy Burgdorfer entdeckt wurden [13]. Die anschließende epidemiologische und labormedizinische Etablierung der LB als neue multisystemische Infektionskrankheit ist eine der wichtigsten biomedizinischen Entdeckungen des 20. Jahrhunderts [14]. In den Jahren nach der Isolierung des verursachenden Bakteriums wurde schnell gezeigt, dass es erhebliche Unterschiede in der Krankheitsausprägung zwischen Nordamerika und Europa gibt. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass es in Nordamerika eine vorherrschende pathogene Borrelienart (*B. burgdorferi* sensu stricto) und eine kürzlich entdeckte seltenere (*B. mayonii*) gibt, während in Europa mindestens vier verschiedene pathogene Arten vorkommen [6]. Die Infektion kann ohne Anzeichen und Symptome verlaufen, aber in klinisch offensichtlichen Fällen sind typische Symptome, die mit der Infektion in Verbindung stehen, das Erythema migrans (EM), neurologische Manifestationen (z. B. Polymeningoradikuloneuritis, auch bekannt als Bannwarth-Syndrom), die Lyme-Arthritis (LA) und die Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA). Solche Manifestationen, zusammen mit einigen anderen selteneren, waren in Europa Jahre vor der endgültigen Entdeckung des ursächlichen Pathogens *B. burgdorferi* s.l. gut bekannt [11]. In den

letzten Jahrzehnten wurden enorme Fortschritte bei den Behandlungsoptionen erzielt [6]. Dennoch kann die LB, wie auch die Syphilis, für unerfahrene Kliniker als ein Chamäleon der klinischen Medizin auftreten, was zu zahlreichen diagnostischen Problemen führen kann, insbesondere wenn es um die direkte und indirekte Labordiagnose des Pathogens und die Berücksichtigung der vielen potenziellen Differenzialdiagnosen geht [15].

Insofern sehen wir einen dringenden Bedarf an einem praxisorientierten medizinischen Lehrbuch für Ärzte und Studierende, das sich den verschiedenen Aspekten der Diagnose und klinischen Behandlung der Lyme-Borreliose widmet. Darüber hinaus behandeln spezielle Kapitel Unterschiede in den Krankheitsmanifestationen zwischen Europa und Nordamerika, die Pathogenität der Erreger, den Lebenszyklus und die Biologie der Vektoren sowie weitere wichtige, durch Zecken übertragene Pathogene, neben *B. burgdorferi s.l.*, die für die Differenzialdiagnose von zeckenübertragenen Krankheiten in Europa von Bedeutung sind. Die Mitwirkenden an diesem Buch sind alle international bekannte Spezialisten auf dem Gebiet der Infektionskrankheiten und speziell von durch Zecken übertragenen Erregern. Unser Ziel ist es, eine gut strukturierte und praxisorientierte Darstellung des klinischen Managements und der Labordiagnose der LB und weiterer wichtiger zeckenübertragener Krankheiten in Europa zu bieten. Wir diskutieren dabei auch die aktuellen Fallstricke und Einschränkungen sowie zukünftige Perspektiven in diesem herausfordernden und sich schnell entwickelnden Bereich der Medizin.

Frankfurt/Main, Hessen, Deutschland
Belfield, Dublin, Irland

Klaus-Peter Hunfeld
Jeremy Gray

Literatur

1. Gelfand JA. Babesia. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R. Herausgeber. Mandell, Douglas und Bennett's Prinzipien und Praxis der Infektionskrankheiten, 5. Auflage. Churchill Livingstone, New York; 2000, S. 2899–2902.
2. Smith T, Kilbourne EL. Untersuchung zur Natur, Ursache und Prävention des südlichen Rinderfiebers. US Dept Agr Bur Anim Indust Bull 1893; 1.
3. Weiss E. Geschichte der Rickettsiologie. In Walker DH, Herausgeber. Biologie der Rickettsienkrankheiten. CRC Press, Boca Raton; 1988, S. 15–32.
4. Ricketts HT. Einige Aspekte des Rocky Mountain Fleckfiebers, wie sie durch jüngste Untersuchungen gezeigt wurden. 1909. Rev Infect Dis 1991;13(6):1227-40. <https://doi.org/10.1093/clinids/13.6.1227>. PMID: 1775857.
5. Kernif T, Leulmi H, Raoult D, Parola P. Aufkommende durch Zecken übertragene bakterielle Pathogene. Microbiol Spectr 2016;4(3). 10.1128/microbiolspec. EI10-0012-2016. PMID: 27337487.
6. Lohr B, Fingerle V, Norris DE, Hunfeld KP. Laboruntersuchung der Lyme-Borreliose: aktueller Stand und zukünftige Perspektiven. Crit Rev Clin Lab Sci 2018;55(4):219-245. <https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1450353>. Epub 2018 Apr 2. PMID: 29606016.
7. Kugeler KJ, Schwartz AM, Delorey MJ, Mead PS, Hinckley AF. Schätzung der Häufigkeit von Lyme-Borreliose-Diagnosen, Vereinigte Staaten, 2010–2018. Emerg Infect Dis 2021;27(2):616-9. <https://doi.org/10.3201/eid2702.202731>.

8. Azagi T, Hoornstra D, Kremer K, Hovius JWR, Sprong H. Bewertung der Krankheitskausalität von seltenen *Ixodes ricinus*-Infektionen in Europa. *Pathogens* 2020; 24;9(2):150. <https://doi.org/10.3390/pathogens9020150>.
9. Nelson CA, Saha S, Kugeler KJ, et al. Inzidenz von klinisch diagnostizierter Lyme-Borreliose, Vereinigte Staaten, 2005–2010. *Emerg Infect Dis.* 2015;21:1625–1631.
10. Steere AC, Hardin JA, Malawista SE. Lyme-Arthritis: eine neue klinische Entität. *Hosp Pract.* 1978;13(4):143-58. <https://doi.org/10.1080/21548331.1978.11707320>. PMID: 658948.
11. Lipsker D und Jaulhac B. Vorwort. *Curr Probl Dermatol* 2009;37:167–177. <https://doi.org/10.1159/000213074>. Epub 2009 Apr 8. PMID: 19367101.
12. Garin C, Bujadoux A. Lähmung durch Zecken. 1922. *Clin Infect Dis.* 1993;16(1):168–9. <https://doi.org/10.1093/clinids/16.1.168>. PMID: 8448296.
13. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Péter O, Aeschlimann A. Erythema chronicum migrans--eine durch Zecken übertragene Spirochätose. *Acta Trop.* 1983;40(1):79-83. PMID: 6134457.
14. Gern L, Aeschlimann A, Schwan T, et al. Eine Hommage an Dr. Willy Burgdorfer, außergewöhnlicher medizinischer Entomologe. *Ticks Tick Borne Dis.* 2016;7:66–7.
15. Santino I, Comite P, Gandolfo GM. *Borrelia burgdorferi*, ein großartiges Chamäleon: Kenne es, um es zu erkennen! *Neurol Sci.* 2010;31:193–6.

Inhaltsverzeichnis

1	Eigenschaften von <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i>	1
	Gabriele Margos, Sabrina Hepner und Volker Fingerle	
2	Ökologie von Zecken und Öko-Epidemiologie von <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i>	33
	Jeremy Gray und Olaf Kahl	
3	Pathogenese und Immunabwehr	49
	Catherine Brissette und Peter Kraiczky	
4	Geschichte, Epidemiologie, klinische Manifestationen und Behandlung der Lyme-Borreliose	81
	Gerold Stanek und Franc Strle	
5	Besondere Aspekte der Lyme-Borreliose in den USA	113
	Adriana R. Marques und Gary P. Wormser	
6	Labordiagnose der Lyme-Borreliose	139
	Benedikt Lohr, Volker Fingerle und Klaus-Peter Hunfeld	
7	Prophylaktische Maßnahmen gegen Lyme-Borreliose und zukünftige Perspektiven	173
	Nathalie Boulanger	
8	Public Health-Aspekte der Lyme-Borreliose: Perspektiven aus Deutschland	191
	Hendrik Wilking und Klaus Stark	
9	Andere von <i>Ixodes</i> übertragene Krankheiten.	205
	Pierre H. Boyer, Antoine Grillon, Benoît Jaulhac, Aurélie Velay, Frédéric Schramm und Emilie Talagrand-Reboul	



Bakterien des *Borrelia burgdorferi* sensu lato Spezieskomplexes

1

Gabriele Margos, Sabrina Hepner und Volker Fingerle

1.1 Einleitung

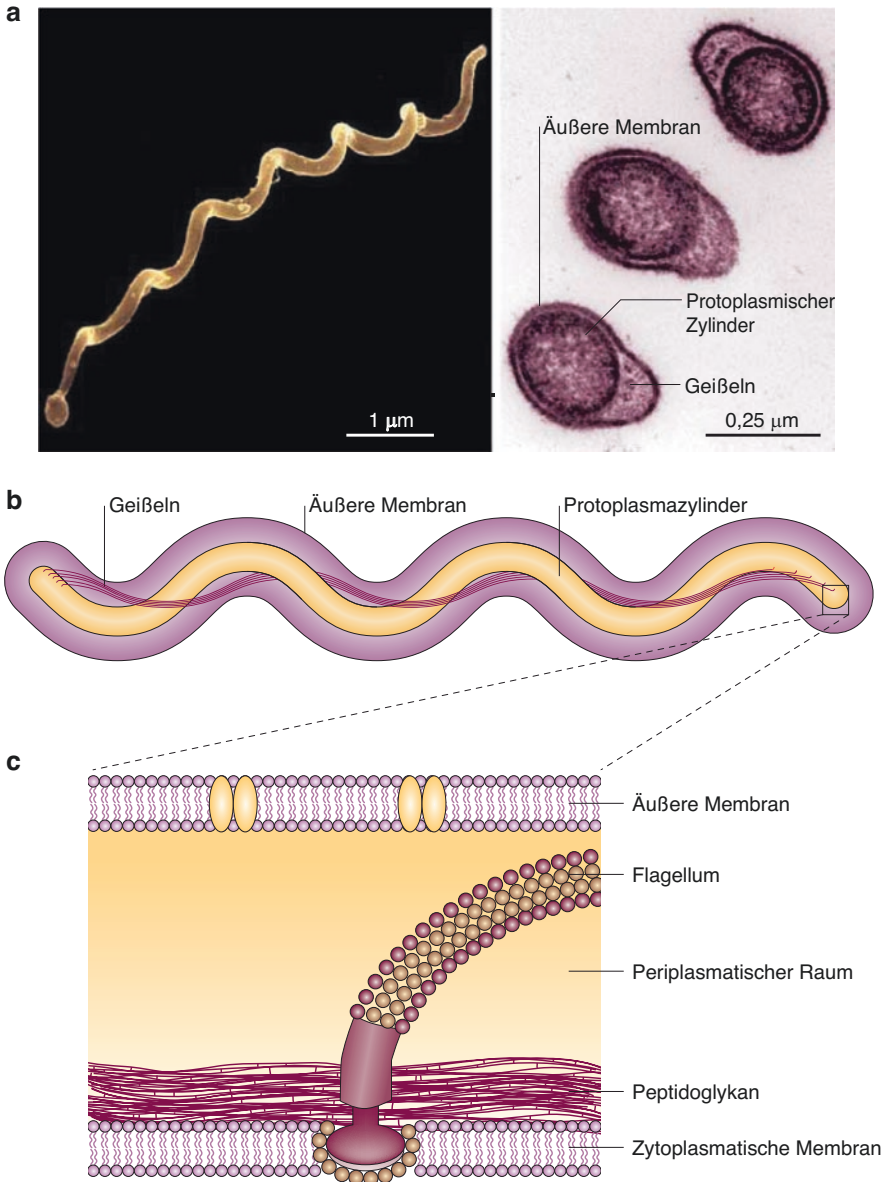
Die Mikroorganismen, die beim Menschen Lyme-Borreliose verursachen können, sind Spirochäten (Abb. 1.1), die den Artkomplex der *Borrelia burgdorferi* sensu lato (s.l.; Latein: im weiteren Sinne) bilden. Die Bakterien leben parasitär und werden in natürlichen Übertragungszyklen zwischen Zeckenvektoren des *Ixodes ricinus-persulcatus*-Artkomplexes und kleinen bis mittelgroßen Wirbeltier-Reservoirwirten aufrechterhalten [1–3].

Seit Anfang des letzten Jahrhunderts wurde vermutet, dass durch Zecken übertragene Pathogene Symptome verursachen können, die heute als Lyme-Borreliose bekannt sind. Es war jedoch erst Anfang der 1980er Jahre möglich, den verursachenden Erreger als Spirochäte zu identifizieren, der Zecken als Vektoren nutzt [5]. Das Bakterium wurde *Borrelia burgdorferi* genannt [6]. Nachfolgende Studien entschlüsselten die genetische und ökologische Heterogenität der Borrelien in Europa, Asien und Nordamerika, und mehrere neue Genospezies wurden benannt, z. B. *Borrelia garinii* und *Borrelia afzelii* (Tab. 1.1) [7–25]. Seitdem wurde der Name *B. burgdorferi* s.l. verwendet, um auf den Artkomplex zu verweisen, während *B. burgdorferi* sensu stricto (s.s.; Latein: im engeren Sinne) sich auf die Art bezieht, die zuerst von W. Burgdorfer et al. entdeckt wurde [5, 6]. Heute ent-

G. Margos (✉) · S. Hepner · V. Fingerle
Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit,
Nationales Referenzzentrum für Borrelien, Oberschleissheim, Deutschland
E-Mail: Gabriele.margos@lgl.bayern.de

S. Hepner
E-Mail: Sabrina.hepner@lgl.bayern.de

V. Fingerle
E-Mail: volker.fingerle@lgl.bayern.de



Nature Reviews | Mikrobiologie

Abb. 1.1 Morphologie von *Borrelia* (adaptiert von [54] mit Genehmigung von Nature Reviews Microbiology). **a** Raster- (links) und Transmissionselektronenmikroskopische (rechts) Aufnahmen von *Borrelia burgdorferi*; **b** schematische Darstellung einer Spirochäte, die den Protoplasma-Raum mit eingefügten Flagellen zeigt; **c** Vergrößerung von **b** der Einfügestelle eines Flagellums in die zytoplasmatische Membran

Tab. 1.1 Artkomplex der *Borrelia burgdorferi* sensu lato

<i>Borrelia</i> Spezies	Typstamm	Reservoir-wirte	Vektorarten	Verbreitung	Pathogenität beim Menschen
<i>B. afzelii</i>	VS461	Nagetiere, Insektenfresser	<i>Ixodes ricinus</i> , <i>Ixodes persulcatus</i> , <i>Ixodes hexagonus</i>	Asien, Europa	Ja
<i>B. americana</i>	SCW-41	Vögel, Nagetiere	<i>Ixodes minor</i> , <i>Ixodes pacificus</i>	Nordamerika	Unbekannt
<i>B. andersonii</i> (p)	21038	Vögel, Kaninchen	<i>Ixodes dentatus</i>	Nordamerika	Unbekannt
<i>B. bavariensis</i>	PBi	Nagetiere	<i>Ixodes ricinus</i> , <i>Ixodes persulcatus</i>	Asien, Europa	Ja
<i>B. bissettiae</i> ^a	DN-127	Nagetiere	<i>Ixodes spinipalpis</i> , <i>Ixodes pacificus</i> , <i>Ixodes ricinus</i>	Europa, Nordamerika	Möglicherweise
<i>B. burgdorferi</i> sensu stricto	B31	Vögel, Nagetiere, Insektenfresser	<i>Ixodes ricinus</i> , <i>Ixodes scapularis</i> , <i>Ixodes affinis</i> , <i>Ixodes pacificus</i> , <i>Ixodes minor</i> , <i>Ixodes hexagonus</i>	Europa, Nordamerika	Ja
<i>B. californiensis</i>	CA446	Nagetiere	<i>Ixodes pacificus</i> , <i>Ixodes spinipalpis</i> , <i>Ixodes jellisoni</i>	Nordamerika	Unbekannt
<i>B. carolinensis</i>	SCW-22	Nagetiere	<i>Ixodes minor</i>	Nordamerika	Unbekannt
<i>B. chilensis</i> (p)	VA1 (p)	Nagetiere	<i>Ixodes stilesi</i>	Südamerika	Unbekannt
<i>B. garinii</i>	20047	Vögel	<i>Ixodes ricinus</i> , <i>Ixodes persulcatus</i> , <i>Ixodes uriae</i> ^b	Asien, Europa	Ja
<i>B. japonica</i>	HO14	Nagetiere	<i>Ixodes ovatus</i>	Asien	Unbekannt
<i>B. kurtenbachii</i>	25015	Nagetiere	?	Nordamerika	Möglicherweise
<i>B. lanei</i>	CA28–91	Hasenartige?	<i>Ixodes spinipalpis</i> , <i>Ixodes pacificus</i>	Nordamerika	Unbekannt

(Fortsetzung)

Tab. 1.1 (Fortsetzung)

<i>Borrelia</i> Spezies	Typstamm	Reservoirwirt	Vektorarten	Verbreitung	Pathogenität beim Menschen
<i>B. lusitaniae</i>	PoTiB2	Echsen	<i>Ixodes ricinus</i>	Europa	Möglicherweise
<i>B. maritima</i>	CA690	?	?	Nordamerika	Unbekannt
<i>B. mayonii</i>	M14–1420	Nagetiere?	<i>Ixodes scapularis</i>	Nordamerika	Ja
<i>B. sinica</i>	CMN3	Nagetiere	<i>Ixodes ovatus</i>	Asien	Unbekannt
<i>B. spielmanii</i>	PC-Eq17	Nagetiere	<i>Ixodes ricinus</i> , <i>Ixodes hexagonus</i>	Europa	Ja
<i>B. tanukii</i>	Hk501	Nagetiere	<i>Ixodes tanuki</i>	Asien	Unbekannt
<i>B. turdi</i>	Ya501	Vögel	<i>Ixodes turdus</i> , <i>Ixodes frontalis</i> , <i>Ixodes ricinus</i>	Asien, Europa	Unbekannt
<i>B. valaisiana</i>	VS116	Vögel	<i>Ixodes ricinus</i>	Europa	Nein
<i>B. yangtzensis</i>	Okinawa CW62	Nagetiere	<i>Ixodes granulatus</i>	Asien	Möglicherweise
<i>Candidatus B. aligera</i>	NA	Vögel?	?	Europa	Unbekannt

(p) vorgeschlagen, a ehemals *B. bissettii*, b auch in Seevogelkolonien in Kanada, NA nicht zutreffend

hält der Artkomplex 23 benannte und vorgeschlagene Genospezies (Tab. 1.1). Die Arten sind hauptsächlich zwischen dem 40. und 60. Breitengrad nördlicher Breite ungleichmäßig verteilt (Abb. 1.3). Diese Verteilung spiegelt die Präsenz kompetenter Zeckenvektor- und Reservoirwirtarten wider [26].

1.2 *Borrelia* – Genomik und Zellbiologie

Genomik. Das erste vollständig sequenzierte Genom eines Vertreters des *B. burgdorferi* s.l. Komplexes war das Isolat B31 von *B. burgdorferi* s.s. [27]. Das Genom erwies sich als ungewöhnlich für Bakterien: Es bestand aus einem großen linearen Chromosom von etwa 910 kbp und 12 linearen und 9 zirkulären Plasmiden, die weitere 600 kbp der DNA-Sequenz ausmachen, ein erheblicher Anteil am Gesamtgenom von *B. burgdorferi* s.s. [27–29]. Die genomische Struktur, d. h. bestehend aus einem linearen Chromosom und zirkulären sowie linearen Plasmiden, wurde in allen bisher untersuchten Arten gefunden [19, 24, 30–33]. In B31 enthält das Hauptchromosom 820 offene Leserahmen ("open reading frames" mit 803 Pro-

tein-kodierende Sequenzen, 17 Pseudogene; 5 rRNA, 32 tRNA, 3 ncRNA), 10 % davon kodieren hypothetische Proteine und 29 % haben keine Übereinstimmung mit Proteinen in Vergleichsdatenbanken. Der G+C-Gehalt des Chromosoms liegt bei etwa 28 % [27, 34]. Die Plasmiden in B31 haben eine Größe von 5 bis 60 kbp, enthalten zusätzliche 700 kodierende Sequenzen, von denen >90 % keine überzeugenden Datenbankübereinstimmungen außerhalb der Gattung *Borrelia* haben [27, 28]. Hauptchromosom und lineare Plasmiden werden durch kovalent geschlossene Haarnadelstrukturen begrenzt [35–37], die unter Beteiligung einer Telomer-Resolvase, ResT, einem auf Plasmid cp26 kodierten Enzym, erzeugt werden [38, 39]. Plasmiden können unter *in-vitro*-Kulturbedingungen verlorengehen [40–43], sie sind aber für die Vollendung des komplexen Lebenszyklus von *B. burgdorferi* s.l. in der Natur unerlässlich [44, 45].

Ursprünglich wurden Plasmiden nach ihrer Linearität oder Zirkularität und nach ihrer Größe benannt, z. B. lp54 für ein 54 kbp lineares Plasmid, cp26 für ein 26 kbp zirkuläres Plasmid [28]. Da jedoch mehrere Plasmide ähnlicher Größe in einem einzigen Isolat gefunden wurden und Größenunterschiede des gleichen Plasmids in verschiedenen Isolaten bemerkt wurden, werden Plasmiden neuerdings nach ihrem PFam32-Locus typisiert, der vermutlich homolog zum Plasmid-Partitionierungsprotein (ParA) Locus in anderen Bakterien zu sehen ist [29]. Abgesehen von PFam32 könnten verwandte Loci (PFam49, PFam52, PFam57/60) an der autonomen Plasmidreplikation und -erhaltung beteiligt sein, aber ihre Funktion in *Borrelia* spp. muss noch weiter bestätigt werden [39, 46].

Das *B. burgdorferi* s.l. Genom enthält sehr wenige Gene für die Biosynthese von Zellbestandteilen, was durch den parasitären Lebensstil bedingt sein könnte [27]. Die Mehrheit der chromosomalen Gene kodiert Proteine für Haushalts- und Stoffwechselfunktionen, während viele der Gene, die äußere Oberflächenproteine kodieren, die für die Interaktion mit dem Wirt oder Vektor erforderlich sind, auf Plasmiden lokalisiert sind. Analysen von Plasmidsequenzen zeigten, dass es umfangreiche Umstrukturierungen gegeben hat, und Plasmidanzahl und -strukturen variieren nicht nur zwischen Genospezies, sondern auch zwischen Stämmen einer einzigen Spezies [29, 30, 46, 47]. Es wurde gezeigt, dass Plasmide der cp32-Familie Prophagen enthalten, was möglicherweise Umstrukturierungen und/oder den Austausch von genetischem Material erleichtert [46, 48, 49]. Informationen über das Genom und die Struktur von *B. burgdorferi* s.l. wurden hauptsächlich mittels Stämmen der Genospezies *B. burgdorferi* s.s. gewonnen [29, 47, 50]. Obwohl auch Genome anderer *Borrelia*-Genospezies sequenziert wurden, wurde der gesamte Plasmidgehalt nicht für alle von ihnen vollständig dargestellt [30, 32, 33, 46, 51], (<http://BorreliaBase.org>).

Zellbiologie. Borrelien sind spiralförmige Bakterien. Ihre Größe beträgt 0,2–0,3 μm in der Breite und 10–30 μm in der Länge. Sie sind nicht gramnegativ, ihnen fehlt das Lipopolysaccharid (LPS) und der für die Zelloberflächenmembran von gramnegativen Bakterien typische Proteingehalt [52, 53]. Stattdessen haben sie eine diderme Zellhülle, bestehend aus einer äußeren Oberflächenmembran, die durch einen periplasmatischen Raum von der zytoplasmatischen Membran getrennt ist. Diese ist von einer Peptidoglykanschicht bedeckt. Normalerweise sind

7–11 Flagellen nahe dem Ende des Protoplasma-Zylinders der Zelle verankert, die in den periplasmatischen Raum hineinragen (Abb. 1.1) [54]. Diese Endoflagellen verleihen den Bakterien eine einzigartige Form der Beweglichkeit, die es ihnen ermöglicht, sich in viskosen Medien zu bewegen. Sie können sich biegen und beugen, sich vorwärts und rückwärts fortbewegen und drehen (nichttranslationale Bewegungsform) [55, 56], und diese Beweglichkeit ist entscheidend für die Infektion von Wirt/Vektor [57].

In die äußere Oberflächenmembran sind äußere Oberflächenmembranproteine (Osps) über eine Lipidmoiety eingefügt; insgesamt wurden bisher >150 potenzielle Osps identifiziert [27]. Sie wurden alphabetisch in der Reihenfolge ihrer Identifizierung benannt, z. B. OspA, OspB, OspC usw. Viele dieser Proteine haben Funktionen in der Interaktion der Bakterien mit ihrer Umgebung (Wirt oder Vektor). Tab. 1.2 bietet eine nicht vollständige Liste von äußeren Oberflächenproteinen.

Neben diesen Osps gibt es äußere Membranproteine (OMPs), die integrale Membranproteine sind und als Transporter für Nährstoffe oder andere essenzielle Moleküle dienen können, die Borrelien aus der Wirtsumgebung aufnehmen. Die Gefrierbruch-Elektronenmikroskopie hat gezeigt, dass die äußere Membran relativ wenige Transmembranproteine enthält [53]. Diese Studien lieferten auch Hinweise darauf, dass Membranbläschen, die der äußeren Membran und/oder der zytoplasmatischen Membran ähneln, von *Borrelia*-Zellen abgestoßen werden, was darauf hindeutet, dass diese Bläschen abgeschnürte Anteile der Zellen sind.

Viele andere äußere Membran- und interne Proteine sind wichtig für den Lebenszyklus von *B. burgdorferi* s.l., und es werden intensive Forschungsbemühungen unternommen, um ihre Funktion und Rolle im Lebenszyklus dieser Bakterien zu verstehen (z. B. [44, 58–60]).

1.3 Der Artkomplex von *Borrelia burgdorferi sensu lato*

Das Phylum Spirochaetes Cavalier-Smith 2002 umfasst eine Gruppe von helikal geformten Bakterien, wie *Leptospira*, *Treponema*, *Brachyspira* und *Borrelia*. Die Gattung *Borrelia* enthält die Gruppe der Rückfallfieber-Spirochäten (*Borrelia recurrentis* wird durch Läuse übertragen und verursacht z.B. menschliches Rückfallfieber; andere Arten verursachen durch Zecken übertragenes Rückfallfieber), die Gruppe der Lyme-Borreliose Spirochäten (*B.-burgdorferi*-s.l.-Komplex) und eine Gruppe von Reptilien- und Ameisenigel-assoziierten Spirochäten [61–64]. Im Jahr 2014 wurde die Gattung aufgrund von Untersuchungen zu konservierten Signaturproteinen (CSP), konservierten Signaturinsertionen/-deletionen (Indels) (CSI) und der durchschnittlicher Nukleotididentität (ANI) in zwei Gattungen unterteilt: *Borrelia* enthält die Rückfallfieberarten und *Borrelia* die Lyme-Borreliose-Arten [65]. Die dritte Klade, Reptilien- und Ameisenigel-assoziierte Arten wurden nicht berücksichtigt. Unter Verwendung einer anderen Methodik der Gattungsabgrenzung, nämlich dem Prozentsatz der konservierten Proteine (POCP) [66], wurden kürzlich alle Gruppen in der Gattung *Borrelia* wieder vereint [62]. Diese Arbeit zeigte auch, dass Reptilien- und Ameisenigel-assoziierte Arten genetisch nicht den

Tab. 1.2 Unvollständige Liste von äußeren Oberflächenproteinen und Transmembranproteinen von *B. burgdorferi* s.l.

Proteinname	Genbezeichnung B31	Biologische Rolle	Größe	
<i>Äußere Oberflächenproteine (Osp)</i>				
OspA/OspB	Äußeres Oberflächenprotein A/B	BB_A15/ BB_A16	Interaktion mit dem Zeckenrezeptor TROSPA	31 kDa/34 kDa
OspC	Äußeres Oberflächenprotein C	BB_B19	Frühe Infektion des Wirbeltierwirts	22 kDa
OspD	Äußeres Oberflächenprotein D		Unbekannt, möglicherweise Adhärenz an den Zeckenmitedarm	28 kDa
BptA	Borreliensistenz in Zecken A	BBE16		
P35		BBA64	Unbekannt, Zecke-zu-Wirt-Übertragung oder Wirbeltierinfektion	35 kDa
DbpA/DbpB	Decorin-bindendes Protein A/B	BBA24/BBA25	Interaktion mit Kollagenfasern; Decorin-Bindung	18 kDa/17 kDa
BBK32		BBK32	Bindung an Fibronectin	47 kDa
OspF	Äußeres Oberflächenprotein F-Protein-Familie	BBM38/ BBO39/ BBR42	Unbekannt, potenzielles Adhäsins	29 kDa/26 kDa /25 kDa
VLsE	Variable Hauptprotein-ähnliche Sequenz exprimiert	BB_F0041	Immunevasion	35 kDa
OspE	Äußeres Oberflächenprotein E-Protein-Familie	BBL39/BBN38, (BBP38 identisch mit BBL39)	Vermeidung von Komplementlyse (CRASP)	
ErpG, ErpL, ErpX, ErpY	OspE-verwandte Proteine		Komplementevasion?	
CspA	CRASP-1	BBA68	Vermeidung von Komplementlyse	27 kDa
CspZ	CRASP-2	BBH06	Vermeidung von Komplementlyse	27 kDa
BBA36		BBA36	Unbekannt	
BBA65		BBA65	Unbekannt	
BBA66		BBA66	Unbekannt	

(Fortsetzung)

Tab. 1.2 (Fortsetzung)

Proteinname		Genbezeichnung B31	Biologische Rolle	Größe
BBA69		BBA69	Unbekannt	
BBA71		BBA71	Unbekannt	
BBA73		BBA73	Unbekannt	
BBI42		BBI42	Unbekannt	
<i>Integrale äußere Membranproteine (OMP)</i>				
P66		BB0603	Mutmaßliches Porin	66 kDa
P13		BB0034	Mutmaßliches Porin	13 kDa
Lmp1	Oberflächenlokalisiertes Membranprotein 1	BB0210	Schutz vor adaptiver Immunität des Wirts	128 kDa
BesA/BesB/BesC	<i>Borrelia</i> -Efflux-System-Proteine A, B, C	Bb0141/Bb0140/Bb0142	Mutmaßliches bakterielles Resistenz-Nodulation-Division(RND)-Typ-Multidrug-Efflux-System	
BamA	β -Fass-Montagemaschinenprotein	bb0795	β -Fass-Montagemaschine	94 kDa
BB0405		BB0405	Unbekannt	22 kDa
Bgp	<i>Borrelia</i> -Glykosaminoglykan(GAG)-bindendes Protein	bb0588	GAG-bindendes Protein; Zelladhäsion	

Rückfallfieber-Arten ähneln, sondern eine eher mittlere Position zwischen Rückfallfieber- und Lyme-Borreliose-Spirochäten einnehmen [64].

Der Artenkomplex von *B. burgdorferi* s.l. besteht derzeit aus 23 benannten Arten (Tab. 1.1), von denen 6 gesicherte menschliche Pathogene sind. Fünf der für den Menschen pathogenen Arten kommen in Europa vor, einschließlich *B. afzelii*, *Borrelia bavariensis* (Margos et al. 2013), *B. burgdorferi* s.s., *B. garinii*, und *Borrelia spielmanii* (Richter et al. 2006) [67, 68]. *Borrelia afzelii*, *B. bavariensis* und *B. garinii* kommen auch in Osteuropa und Asien vor [69–71].

In Nordamerika sind zwei Arten die Ursache für die menschliche Lyme-Krankheit: *B. burgdorferi* s.s. und *Borrelia mayonii* (Pritt et al. 2016) [72–75]. Die letztere Art wurde erst 2016 bei Patienten in der Mayo-Klinik in Wisconsin beschrieben [73]. Seitdem wurden mehrere symptomatische Patienten entdeckt, die mit *B. mayonii* infiziert waren [72].

Zwei zusätzliche Arten wurden als mutmaßliche menschliche Krankheitserreger diskutiert: *Borrelia lusitaniae* Le Fleche et al. 1997 und *Borrelia bissettiae* Margos et al. 2016. *Borrelia lusitaniae* kann häufig in wirtssuchenden Zecken in

Mittelmeeranreinerstaaten Ländern gefunden werden [76–81]. Bisher wurden zwei Fälle in der Literatur beschrieben, die auf *B. lusitaniae* als mutmaßlichen menschlichen Krankheitserreger vermuten lassen [82, 83]. Andererseits wurde *B. bissettiae* selten in wirtssuchenden Zecken in Europa gefunden [84–86]. Bisher wurde lediglich ein menschlicher Fall (bei dem ein Kultursolat gewonnen wurde) von *B. bissettiae* beschrieben, der Symptome ähnlich einer milden Neuroborreliose aufwies [11, 67]. In Nordamerika, wo *B. bissettiae* häufig auf regionaler Ebene und in bestimmten Umweltreservoirs gefunden werden kann [87–91], wurden keine Patientenisolat von Menschen gewonnen, obwohl *B. bissettiae*-DNA aus Serum nachgewiesen werden konnte [92]. *Borrelia valaisiana* Wang et al. 1997 wurde für den Menschen als nichtpathogen eingestuft [93]. Diese *Borrelia*-Art wird von *Ixodes ricinus* Linnaeus 1758 übertragen, dem Hauptvektor der menschenpathogenen *Borrelia*-Arten in Europa [94, 95 (siehe Kapitel „Pathogenese und Immunabwehr“)]. Sie nutzt Vögel als Reservoirwirte und wird in bestimmten Regionen ebenso häufig gefunden wie *B. garinii* [96]. Obwohl sie häufig in Zecken gefunden wird, wurde bisher kein einziges menschliches Isolat von *B. valaisiana* gewonnen [93]. Für die übrigen in Tab. 1.1 aufgeführten Arten ist das pathogene Potenzial für den Menschen unbekannt. Viele dieser Arten werden von Zecken übertragen, die Menschen nicht infestieren, was erklären könnte, warum diese Spirochäten nicht als Krankheitserreger aufgetreten sind; die fehlende menschliche Pathogenität könnte aber auch auf ihre genetische Beschaffenheit zurückzuführen sein.

1.4 Ökologie und Übertragungszyklen

Da die geografische Verteilung der verschiedenen *Borrelia*-Arten von Vektor- und Wirtsbeziehungen abhängt (möglicherweise auch ihr pathogenes Potenzial), ist es lohnenswert, kurz die Biologie von Zecken und Wirten zu betrachten, die beide im Kapitel „Zeckenökologie und die Öko-Epidemiologie von *Borrelia burgdorferi* sensu lato“ in diesem Buch ausführlicher diskutiert werden.

Nur Schildzecken der Gattung *Ixodes* dienen als Vektoren für *B. burgdorferi* s.l. (überprüft von [71, 94, 95, 97, 98]). *Ixodes*-Zecken haben drei Lebensstadien, die eine Blutmahlzeit von jeweils einem Wirt benötigen: Larven, Nymphen und adulte Weibchen. Zwischen den Blutmahlzeiten fallen die Zecken vom Wirt ab, verdauen die Blutmahlzeit und häuten sich in das nächste Entwicklungsstadium im Untergrund oder Laubstreu ihrer Lebensräume. Zecken mit einem generalisiertem Wirtsspektrum dienen als Brückenvektoren für Erreger der menschlichen Lyme-Borreliose. Die wichtigsten Vektoren für *B. burgdorferi* s.l. sind *I. pacificus* (westlich der Rocky Mountains) und *I. scapularis* (östlich der Rocky Mountains, Nordost, Mittlerer Westen und Südost USA und Kanada) in Nordamerika, *I. ricinus* in Europa und *I. persulcatus* in Osteuropa und Asien [99]. Wirtsspezifische oder nidicole Zecken wie *I. uriae* [100], *I. hexagonus* [101], *I. frontalis* [102, 103] oder *I. spinipalpis* [104] haben mehr oder weniger starke Wirtspräferenzen und sind daher weniger geneigt, Menschen zu beißen (und übertragen daher nur selten *Borrelia*

auf Menschen). Diese spezialisierten Zecken nutzen jedoch in vielen Fällen identische Wirte ebenso wie andere nicht spezialisierte Vektoren (wie *I. ricinus*, *I. scapularis*, *I. pacificus* und *I. persulcatus*). Auf diese Weise entsteht eine potenzielle Verbindung zwischen den *Borrelia*-Übertragungszyklen von Zecken, die den Menschen infestieren, und solchen, die das nicht tun [105].

Zecken sind mit einem Cocktail aus Komponenten ausgestattet, die negative Reaktionen des Wirts auf die saugende Zecke abwehren [106–110]. Mikroorganismen, die Zecken als Vektoren nutzen, können Zeckenspeichelmoleküle zu ihrem eigenen Vorteil während der Übertragung nutzen, z. B. indem sie vom Immunsystem des Wirts nicht erkannt werden [110–113]. Dieses Phänomen wurde als *Saliva-Activated Transmission (SAT)* bezeichnet [114]. Dennoch sind einige natürliche Wirte in der Lage, Immunreaktionen gegen Zecken zu entwickeln, die zu einer vorzeitigen Ablösung der saugenden Zecke führen [115], und das kann Auswirkungen auf die Übertragung von Krankheitserregern haben (siehe Abschnitt *Reservoirwirte*).

Zeckenimmunität gegenüber Krankheitserregern. In den letzten Jahren wurden Fortschritte bei der Erkennung der Komplexität des Immunsystems der Zecke gemacht [113, 116–118]. *Ixodes* besitzen eine Reihe von Immun-Effektoren und Modulatoren wie Erkennungsmoleküle, die als Lektine dienen, die fremde Zellen für den Immunangriff markieren, phagozytische Hämozyten, antimikrobielle Peptide, Lysozyme, Defensine und ein Dityrosin-Netzwerk (DTN) [119]. Signalwege wie Toll, ein atypischer IMD (Immundefizienz Signalweg), und JAK-STAT (Janus-Kinase/Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription) regulieren das Immunsystem, und interessanterweise besitzen Zecken auch einen indirekten, artübergreifenden Signalweg, der das Zytokin Interferon gamma im Blut des Wirts erkennt [113, 116, 120–122]. Das Immunsystem der Zecke kann sogar von *Borrelia* ausgenutzt werden; RNA-Interferenzstudien von Genen, die an der Immunantwort der Zecke beteiligt sind, haben gezeigt, dass die Unterdrückung der Expression zur Verhinderung der *Borrelia*-Besiedlung in Zecken führen kann [123]. Darüber hinaus begrenzt die Induktion eines Proteins von *I. scapularis* mit einer Reeler-Domäne (PIXR) durch *Borrelia* die Bildung von bakteriellen Biofilmen im Darm der Zecke, wodurch Veränderungen im Mikrobiom verhindert und die Besiedlung durch *Borrelia* gefördert werden [123]. Daher ist es wahrscheinlich, dass Immuneffektoren eine wichtige Rolle bei der Bestimmung der Kompetenz von *Ixodes*-Arten für *Borrelia*-Arten und/oder *vice versa* spielen.

Das Mikrobiom von Zecken. Im letzten Jahrzehnt wurden Anstrengungen unternommen, das Mikrobiom der Zecke im Detail zu studieren. Mit Hilfe von Hochdurchsatz-Sequenzierungsmethoden entdeckten erste Studien zu verschiedenen *Ixodes*-Arten (z. B. *I. scapularis*, *I. ricinus*, *I. pacificus*, und *I. persulcatus*) eine ganze Reihe von mit Zecken assoziierten bakteriellen Taxa. Es zeigte sich, dass das Mikrobiom von Zecken aus Mikroorganismen besteht, die mit der äußeren Oberfläche von Zecken, oder dem Darm assoziiert sind und endosymbiotischen Bakterien umfasst [124]. Die gefundenen bakteriellen Gattungen umfassten bekannte Zeckensymbionten wie *Arsenophonus*, *Cardinium*, *Coxiella*, *Francisella*, *Lariskella*, *Midichloria*, *Rickettsia*, *Rickettsiella*, *Spiroplasma*, und *Wolbachia* [125–131]. Eine

neuere Studie verwendete isoliertes Zeckengewebe von suchenden *I. scapularis* Zecken, um das „innere“ Mikrobiom und das „Oberflächen“-Mikrobiom zu bestimmen. Die Autoren fanden heraus, dass bei der Mehrheit der adulten Zecken das Darmmikrobiom von *I. scapularis* in seiner Vielfalt begrenzt war [132]. Die dominierenden Bakterien waren *Rickettsia* und *B. burgdorferi*. Nur eine Minderheit der Proben zeigte eine hohe Mikrobiomvielfalt mit Bakterien der Gattungen *Bacillus* und *Pseudomonas* und der Familie Enterobacteriales in ihren Mitteldärmen [132]. Es bleibt zu untersuchen, welchen Einfluss die verschiedenen „Schichten“ des Mikrobioms auf die Zecke selbst und die Mikroorganismen, die sie überträgt, haben.

Reservoirwirte (siehe auch Kapitel „Pathogenese und Immunabwehr“). Mehr als 100 Wirbeltierarten können als Wirt für *Ixodes*-Zecken wie *I. ricinus* dienen. Die meisten dieser Arten gehören zu den Ordnungen Rodentia, Eulipotyphla (früher Teil der Insektenfresser), Carnivoren, Lagomorphen sowie den Klassen Aves (hier hauptsächlich Passeriformes und Seevögel) und Reptilien. Ein Teil dieser Zeckenwirte kann als Wirt für *Borrelia* dienen, darunter verschiedene Mäusearten (Gattungen *Apodemus*, *Peromyscus*, *Neotoma*), Wühlmäuse (Gattung *Myodes*, *Microtus*), Spitzmäuse (Gattungen *Sorex*, *Blarina*), Eichhörnchen (*Tamias*, *Sciurus*), Eidechsen und bodenfressende Singvögel (Gattungen *Turdus*, *Parus*) (z. B., [25, 71, 78, 88, 133–147]).

Experimentelle Studien haben jedoch gezeigt, dass nicht alle Wirte, die mit *Borrelia*-Arten infiziert werden, auch als Reservoir dienen (z. B. [147–149]). Die Sensitivität oder Resistenz gegenüber Komplement entspricht gut der Reservoirwirt-Assoziation von *Borrelia*-Arten, wobei vogelassoziierte *B. garinii* Isolate die Exposition gegenüber Vogelkomplement überleben, aber durch Nagetierkomplement lysiert werden können, während nagetierassoziierte Arten wie *B. afzelii* die Exposition gegenüber Nagetierkomplement überleben, aber durch Vogelkomplement lysiert werden. Komplement-aktives Hirschserum lysierte alle getesteten *Borrelia*-Arten, was darauf hindeutet, dass Hirsche als Wirte für *Borrelia* nicht permissiv sind [150–152]. Der Ausdruck „Wirtsassoziation“ wurde verwendet, um auf „echte“ Reservoirwirte von *Borrelia* zu verweisen, wie sie von Kahl et al. sowie Martin et al. definiert wurden [153, 154], das heißt, nur solche Wirte gelten als reservoirkompetent, die in der Lage sind, die Bakterien von einer kompetenten Vektorzecke zu erwerben und (kritischerweise) auch an neue Vektorzecken weiterzugeben [1, 155]. Der Begriff „Wirtsassoziation“ wurde anstelle von „Wirtsspezialisierung“ verwendet, weil *Borrelia*-Spirochäten nicht „spezialisiert“ sind, *nur* ihre Reservoirwirte zu infizieren, wie es bei anderen direkt übertragenen oder vektorübertragenen Infektionserregern der Fall sein kann, siehe z. B. auch [148].

Die Entwicklung von Resistenz gegen Zeckenbisse durch einen Wirt kann die Fähigkeit zur Übertragung von Pathogenen auf Vektorzecken reduzieren [109, 156, 157]. Ein solches Beispiel ist die Rötelmaus, *Myodes glareolus*. Im Vergleich zur Waldmaus, *Apodemus sylvaticus*, reduzierte wiederholte Exposition von *M. glareolus* gegenüber Zeckenbissen die Saugzeit und das Gewicht der Zecken, was dazu führte, dass sie vorzeitig vom Wirt abfielen (d. h. bevor sie vollständig vollgesogen waren) [115]. Die Reduzierung der Saugzeit begrenzt die Übertragung von durch Zecken übertragenen Pathogenen [158–161].

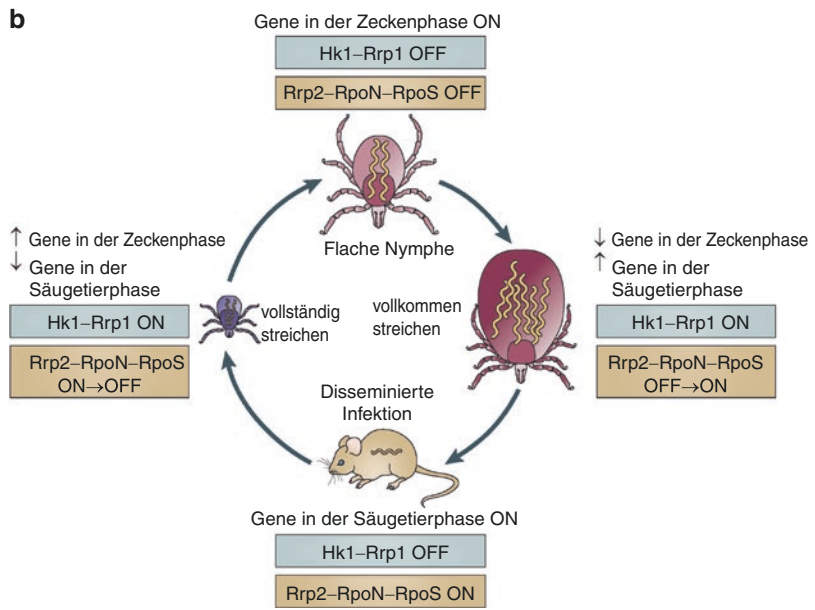
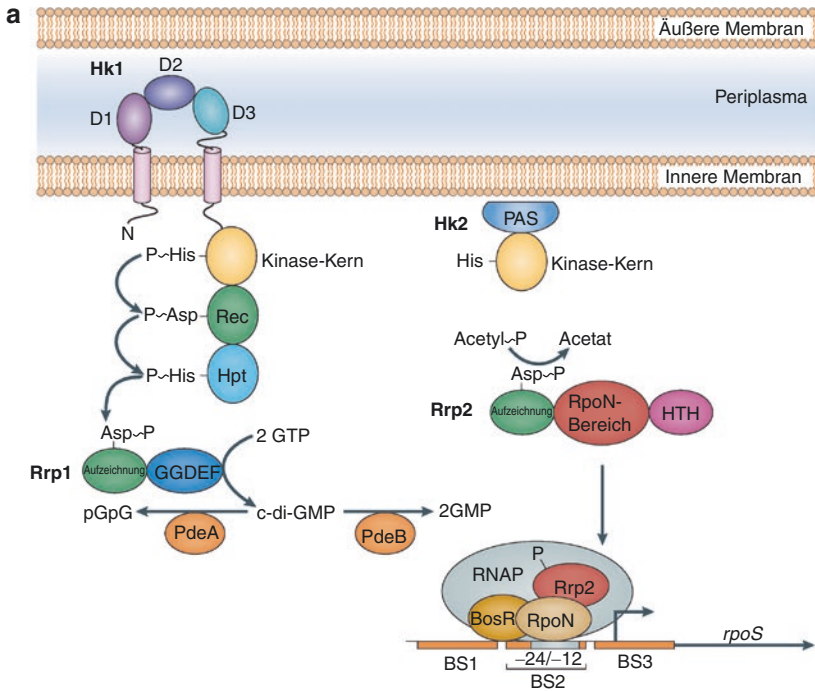
Einige Studien legten nahe, dass Wirte, sobald sie mit *Borrelia* infiziert sind, die Infektion lebenslang tragen [162]. Experimentelle Übertragungsstudien mit verschiedenen Isolaten von *B. burgdorferi* s.s. haben jedoch gezeigt, dass die Dauer der Wirtsinfektion bei Stämmen von *Borrelia* variieren kann [163, 164].

1.4.1 Infektion von Zecken durch *Borrelia burgdorferi* s.l.

Infektion von Zecken durch Borrelia burgdorferi s.l. werden während der Blutmahlzeit von der Zecke aufgenommen, obwohl die Übertragungseffizienz je nach Zeckenart, *Borrelia*-Art oder Koinfektionen variieren kann [161, 165–172]. Die Zecke kann 16–48 Stunden saugen, bevor das Bakterium in den Zeckendarm gelangt [160, 173]. Im Zeckendarm haften die Bakterien über Oberflächenproteine an den Mitteldarmzellen. Es wurde vorgeschlagen, dass OspA mit einem Zeckendarmprotein interagiert, das als Zeckenrezeptor für OspA (TROSPA) bezeichnet wurde [118, 174]. Nach dem Eintritt in den Zeckendarm bleiben die Bakterien während der Verdauung der Blutmahlzeit, der Häutungs- und Suchperioden an den Mitteldarm gebunden. Wenn die Zecke die nächste Blutmahlzeit nimmt, veranlassen Änderungen der Umweltbedingungen und die bereitgestellten Nährstoffe die Bakterien dazu, sich zu teilen und durch den Mitteldarm in das Hämocoel und die Speicheldrüsen zu wandern [175]. Dies geht einher mit Veränderungen in der Proteinexpression [45] aufgrund von regulatorischen Faktoren, die auf Umweltreize reagieren, z. B. Temperatur und andere physiologische Veränderungen [3, 176] (Abb. 1.2).

Obwohl einige Studien darauf hingewiesen haben, dass *B. burgdorferi* s.l. möglicherweise *in vitro* und *in vivo* einen Biofilm bilden kann [189, 190], scheint die Bildung eines Biofilms im Mitteldarm der Zecken für die Kolonisierung durch Spirochäten nicht erforderlich zu sein [123]. Die Spirochäten induzieren die Expression eines Zeckenproteins von *I. scapularis* mit einer Reeler-Domäne (PIXR), welche die Bildung eines Biofilms verhindert und anscheinend Veränderungen im Darmmikrobiom hemmt, was *Borrelia* vermutlich einen Vorteil während der Zeckenphase ihrer Entwicklung verschafft [123].

Als die Charakterisierung des ersten Genoms des *Borrelia*-Isolats B31 abgeschlossen war, war es recht erstaunlich festzustellen, dass viele der Gene hypothetische Proteine mit unbekannt Funktionen ohne Übereinstimmung in Datenbanken kodieren [27, 28]. Trotz intensiver Forschungsbemühungen ist die genetische Grundlage für die Wirts- oder Vektorassoziation immer noch nicht klar [3, 26, 98, 130, 187]. Im Gegensatz zu anderen humanpathogenen Bakterien fehlen *B. burgdorferi* s.l. Pathogenitätsinseln oder Virulenzfaktoren, und obwohl mehrere Proteine als Virulenzdeterminanten identifiziert wurden, ist derzeit immer noch unbekannt, welcher Faktor genau die menschliche Pathogenese auslöst.



- **Abb. 1.2** Regulation der Genexpression in *Borrelia burgdorferi* sensu lato (modifiziert von [3] mit Genehmigung von Nature Reviews Microbiology und mit besonderem Dank an Melissa Caimano). (a) Histidinkinase-1(Hk1)-Response Regulatory-Protein 1 (Rrp1) und alternative RNA-Polymerase σ -Faktor RpoS globale regulatorische Systeme. Die Bindung von Liganden an die periplasmatischen Sensordomänen (D1, D2 und D3) der Hybrid-Histidinkinase Hk1 initiiert die Aktivierung der Diguanylylzyklase-Aktivität von Rrp1, was zur Produktion von zyklischem Di-GMP (c-di-GMP) führt [177–179]. Phosphodiesterase A (PdeA) und PdeB wandeln c-di-GMP in 5'-Phosphoguanlyl-(3'-5')-Guanosin (pGpG) bzw. GMP um [180, 181]. Die Aktivierung von Rrp2 *in vitro* und *in vivo* erfolgt über den hochenergetischen Phosphoryl-Donor Acetylphosphat und nicht über seine vermutete kongenitale Histidinkinase, Hk2 [182]. Die Funktion von Hk2 ist derzeit unbekannt. Phosphoryliertes Rrp2, *Borrelia* oxidative stress response regulator (BosR), und RpoN initiieren die Transkription von *rpoS* ([183, 184] und Referenzen darin). Dies wird als trimerer Komplex dargestellt, aber die genauen Interaktionen zwischen diesen Proteinen müssen noch bestimmt werden. Mögliche BosR-Bindungsstellen (BSs) mit der direkten Wiederholungssequenz TAAATTAAAT sind dargestellt; –24/–12 ist die RpoN-Bindungsstelle im *rpoS*-Promotor [185]. RpoS induziert wiederum die Expression von Genen, die während der Phase des Säugetierwirts im Lebenszyklus der Spirochäte benötigt werden, und unterdrückt die Expression von Zeckenphasen-Genen. (b) Expression der Hk1–Rrp1 und RpoS globalen regulatorischen Systeme während des *B. burgdorferi*-Lebenszyklus [177–179, 183, 184, 186]. In der flachen Nymphe sind sowohl das Hk1–Rrp1- als auch das Rrp2–RpoN–RpoS-System inaktiv, und es werden nur Zeckenphasen-Gene exprimiert. Die Nymphen-Blutmahlzeit aktiviert sowohl den Hk1–Rrp1- als auch den Rrp2–RpoN–RpoS-Weg. Die Expression von Säugetierphasen-Genen beginnt gleichzeitig mit der Herunterregulation von Zeckenphasen-Genen. Nach der Inokulation in einen Säugetierwirt vollenden die Spirochäten den Anpassungsprozess; der Hk1–Rrp1-Weg ist inaktiv, der Rrp2–RpoN–RpoS-Weg ist aktiv, Säugetierphasen-Gene werden exprimiert und Zeckenphasen-Gene werden unterdrückt. Während der Aufnahme von Spirochäten durch Larven wird Hk1–Rrp1 aktiviert, während das Rrp2–RpoN–RpoS-System inaktiviert wird. Säugetierphasen-Gene werden unterdrückt, die Expression von Zeckenphasen-Genen beginnt und die aufgenommenen Spirochäten binden an das larvale Mitteldarmepithel über OspA und möglicherweise andere Rezeptoren [186–188]. GGDEF, ein konserviertes Motiv, das in Diguanylylzyklasen vorkommt; Hpt, Histidin-haltige Phosphotransfer-Domäne; HTH, Helix–Turn–Helix-Domäne; N, Amino; PAS, vermutete Sensor-Domäne für Hk2; Rec, Empfänger-Domäne

1.5 Geografische Verbreitungsgebiete der Lyme-Borreliose-Spirochäten

Das Zusammenspiel zwischen kompetenten Vektorzecken und Reservoirwirten, deren Ökologie und Migrationsmuster bestimmt die geografische Verbreitung der LB-Arten (Abb. 1.3). Die geografischen Verteilung der verschiedenen Arten von *B. burgdorferi* s. l. [193] sind in jedem Fall auf die Orte beschränkt, an denen sowohl Reservoirwirte als auch Vektorzecken natürliche Übertragungszyklen aufrechterhalten können [1, 2, 155, 194] (Abb. 1.3). Daher sollte man in der Lage sein, die fundamentale Nische jeder *Borrelia*-Art einfach dadurch zu definieren, indem man berücksichtigt, wo ihre Vektoren und Wirte vorkommen. Allerdings können viele *B.-burgdorferi*-s.l.-Arten mehrere Wirbeltierwirtarten nutzen, und einige können auch mehr als einen Vektor nutzen. Darüber hinaus sind die ökologischen Beziehungen zwischen Borrelien, Zecken und Reservoirwirten nicht alle gleich effizient, so dass die tatsächlich besetzte Nische jeder *B. burgdorferi*-s.l.-Art wahrscheinlich

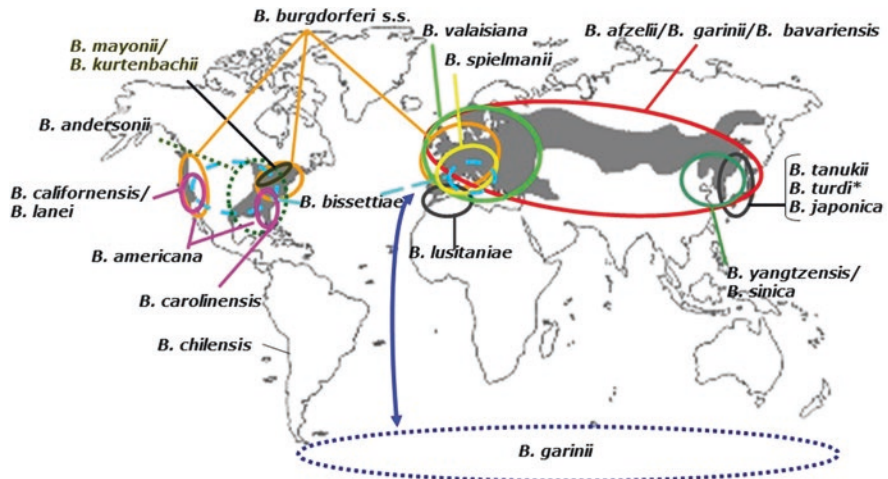


Abb. 1.3 Weltweite Verteilung von *B. burgdorferi* sensu lato (aus [26]). *In den letzten Jahren wurde *B. turdi* auch in Europa in enzootischen Zyklen gefunden, die von *I. frontalis* und Singvogelarten erhalten werden [145]. Der Übersichtlichkeit halber ist dies in der Abbildung nicht gezeigt.

kleiner ist als ihre fundamentale Nische [26, 155]. Die tatsächliche räumliche Begrenzung für jede Spirochätenart (d. h. ihre realisierte Nische) wird in etwa der Summe aller Gebiete entsprechen, in denen sowohl mindestens eine Vektorart als auch eine Wirtart in ausreichend hoher Dichte vorkommen, um ihren Übertragungszyklus aufrechtzuerhalten. Die Basisreproduktionszahl R_0 stellt eine Quantifizierung des biologischen Rahmens und der Effizienz des Übertragungszyklus dar und ihr Wert kann als Maß für die Populationsfitness dienen [195]. Für jede lokale Population des Bakteriums muss der Wert von R_0 , summiert über alle seine Wirte und Vektoren, >1 sein, damit Übertragungszyklen aufrechterhalten werden können [155, 196, 197]. Da die Anwesenheit weniger effizienter Vektoren und Wirte sich negativ auf den Wert von R_0 auswirkt, der von den „besten“ Vektoren und Wirten erreicht wird, kann man nicht einfach die Werte von R_0 addieren, die für jeden Vektor und jeden Wirt unter Laborbedingungen bestimmt wurden [195, 198]. Es ist sehr wichtig, die Auswirkungen, die durch nichtpermissive Vektoren und/oder Wirte verursacht werden, zu berücksichtigen, da sie den Erfolg des Bakteriums auf völlig entgegengesetzte Weisen beeinflussen können [194]. Zum Beispiel können einige potenzielle Säugetierwirte (z. B. große Tiere wie Hirsche) von *B.-burgdorferi*-s.l.-Spirochäten besiedelt werden, wenn sie von einem infizierten Zeckenvektor infiziert werden. Sie sind jedoch nicht permissiv, wenn es um die Übertragung der Bakterien auf eine neue Zecke geht, und das Saugen an einem Hirsch kann tatsächlich eine *B.-burgdorferi*-s.l.-Infektion bei einer Zecke beseitigen [150, 199]. Darauf folgend kann die Anwesenheit einer großen Anzahl von Hirschen tatsächlich die Spirochäteninfektionsrate der tatsächlichen Reservoirwirte an diesem Ort senken, wenn

Zecken eher an Hirschen als an kleinen Säugetieren saugen. Andererseits kann die Anwesenheit von Hirschen in einer bestimmten geografischen Region die Populationsdichte der Vektorzecken ansteigen lassen, was die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Übertragung von Spirochäten von infizierten Reservoirwirten auf Zecken und damit R_0 erhöht [200–203].

Das uneinheitliche Verteilungsmuster der *Borrelia*-Genospezies, das in Feldstudien beobachtet wurde, deutet darauf hin, dass neben den Wirtsassoziationen auch die Vektorassoziationen tatsächlich eine wichtige Rolle bei der Begrenzung ihrer geografischen Verbreitungsgebiete spielen [193]. Einige *Borrelia*-Arten können eine breite Palette von Vektoren nutzen [71, 204], zum Beispiel kann *B. burgdorferi* s.s. *I. scapularis*, *I. pacificus*, *I. spinipalpis* und *I. affinis* als Vektor in Nordamerika sowie *I. ricinus* in Europa nutzen, aber sie wurden nicht in *I. persulcatus* gefunden [69, 138]. *Borrelia garinii* kann durch *I. persulcatus*, *I. pavlovskyi*, *I. ricinus* und *I. uriae* übertragen werden. Folglich reicht das geografische Verbreitungsgebiet von *B. garinii* von Frankreich bis Japan, und es kann in Seevogelkolonien auf der Nord- und Südhalbkugel gefunden werden. *Borrelia garinii* wurde in Seevogelkolonien in Neufundland gefunden [205], aber es wurde noch nicht in Nordamerika in *I. scapularis*-dominierten Regionen oder in *I. pacificus* entdeckt [90, 206–209]. *Borrelia valaisiana*, ebenfalls eine vogelangepasste *Borrelia*-Art, wird häufig in Europa in Verbindung mit *I. ricinus* gefunden, aber es wurde nur ein einziges Vorkommen in Russland dokumentiert [210], was darauf hindeutet, dass *I. persulcatus* kein kompetenter Vektor ist. Entsprechend ist in der Überlappungszone von *I. ricinus* und *I. persulcatus* in Osteuropa die Prävalenz von *B. valaisiana* höher in *I. ricinus* als in *I. persulcatus* [211].

Ein besonders interessanter Fall, der zeigt, dass die differenzielle Vektoranpassung eine wesentliche Rolle bei der geografischen Verteilung von *Borrelia*-Arten spielt, ist der von *B. bavariensis* [13]. Die *B. bavariensis*-Population in Westeuropa unterscheidet sich genetisch von der in Osteuropa und Asien; sie bilden Schwesterkladen in Phylogenien, wenn diese auf MLST-Hausgenen und auf >100 Einzelkopiegenen basieren [212]. Darüber hinaus scheint die östliche Population von *B. bavariensis* nur in Regionen vorhanden zu sein, in denen *I. persulcatus* als Vektor dient; diese Population zeigt eine viel höhere genetische Vielfalt als die Populationen in Westeuropa. Die an *I. ricinus* (Westeuropa) angepasste Population zeigt sehr wenig genetische Heterogenität und erscheint fast klonal, was darauf hindeutet, dass diese Population kürzlich durch einen Vektorwechsel entstanden ist [13, 26, 32].

1.6 Molekulare Typisierung von *B. burgdorferi* s.l.

Die Arten der Gattung *Borrelia* sind schwer anhand morphologischer Kriterien zu unterscheiden, daher sind Ansätze, die Arten und Stämme innerhalb von Arten genau identifizieren können, entscheidend für epidemiologische, klinische und evolutionäre Studien. Frühe Methoden zur Unterscheidung verschiedener *Borrelia*-Arten umfassten DNA-DNA-Hybridisierung, Ribotypisierung,