



Inhaltsverzeichnis

- Allgemeines
- Krankheitsbilder:
 - Lyme Borreliose
 - FSME
- Diagnostik
- Therapic
- Prophylaxe

Der Zeckenstich

Lebensraum der Zecken:

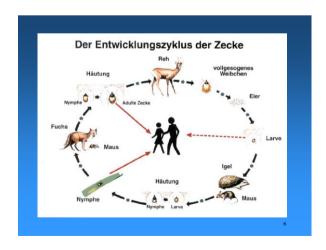
- Wärme
- Feuchtigkeit
- Blut
- über 1'000 (-1'500) gibt es keine Zecken
- Zecken sind nie auf Bäumen
- Nachts sind sie am Boden und tags steigen sie aufs Unterholz
- Larven nur 10-20 cm ab Boden
- Zecken im Unterholz bis 80 cm ab Boden

Zyklus der Zecke

1. BZ
2. BZ
3. BZ

• Ei/Larve \rightarrow Nymphe \rightarrow Nach Eiablage Tod (Schon durch Mutter infektiös)

Nach Kopulation Tod BZ = Blutmahlzeit





Allgemeines

- Mundwerkzeug ist Stechapparat
- Prädilektionsstellen: Schulter, Kniekehle, Schamlippen, Achsel - kurz an "stillen Orten"
- Im Speichel blutstillende Subst, und antihistaminerge Subst, - d.h. Haut wird in "Lokalanästhesie geschnitten"
- · Saugt erbricht unter die Haut saugt erbricht u.s.w
- Erreger in Darm und Speichel
- Erregerübertragung bei zeitgleichem "Kommensialismus" von adultem Tier zu Nymphe viz Suboutonggrunde.
- Ca. 20,000 Konsultation in der CH/Jahr



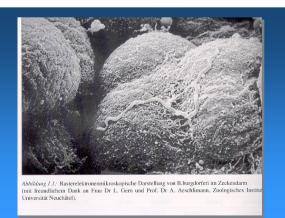
Borrelia burgdorferi - Subtypen und Organotopismus

Borrelia burgdorferi sensu lato

B. burgdorferi s.s. B. garinii B. afzelii

Haut Gelenke Liquor Haut

Häufigkeit in der CH



Epidemiologie

- 5 30 % (bis 50%) der Zecken mit Borrelia burgdorferi (s.l.) infiziert 846 2014
- BAG-Meldungen der Krankheit:

ca. 6'000 -12'000 Personen /Jahr

od.: 131/100'000 Einwohner CH BAG 2014

- 90% Erythema migrans
- 5.7% Arthritis
- 4.7% Acrodermatisis chronica
- 4.5% Lymphocytoma benignum

2.7 % Neuroborreliose

Lyme Borreliose (Spirochäten)

- Stadium 1 Erythema migrans (>70%)
- Stadium 2
 Bewegungsapparat, Herz, Nervensystem, Haut (nach Wochen bis Monaten)
- Stadium 3 wie 2 aber chronisches Krankheitsbild (nach Jahren)

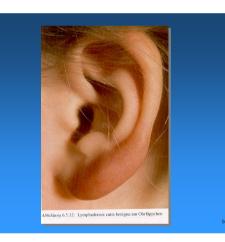
13

FACIT

• Multisystemerkrankung

14





Zweigipfliges Auftreten

Age-specific incidence of Lyme borreliosis, 6 East German states, 2002 and 2003 (cases with information about age provided in 2002 n = 3 009; in 2003 n = 3 966)

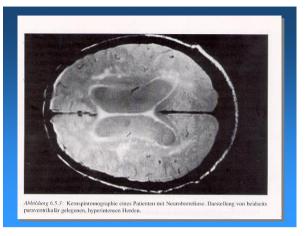
Symptome der Neuroborreliose

- Hirn- und periphere Nerven
 - **Neuritis cranialis** (Hirnnervenparesen einoder doppelseitig)
 - Radikulitis (ausstrahlende Schmerzen, Parästhesien, Hypästhesien, Muskelkrämpfe, Paresen)
 - **Periphere Polyneuropathie** (Schmerzen, Parästhesien, Hypästhesien, Muskelkrämpfe Muskelatrophie)

Symptome der Neuroborreliose ff

- Meningen und Gehirn
 - Meningoencephalitis
 - Encephalopathie
 - Multifokale Vaskulopathie (Vaskulitis)
- Rückenmark
 - Akute und chronische Myelitis
- Auge
 - Konjunktivitis, Optikusneuritis (?)

19





Häufigkeit einer Neuroborreliose

- Gemäss BAG (Zahlen 2008 2014)
- Ca. 100 250 Fälle pro Jahr
- 80% müssen im Spital behandelt werden
- 1.5% chronische Neuroborreliose
- 1,2 % akute Neuroborreliose

22

Symptome der Neuroborreliose im Alter

- Rasch verlaufendes demenzielles Syndrom
 - Kognitive Dysfunktionen:
 - Psychiatrische Störungen (Delir)
 - v.a. Wortfindungsstörungen
- Unspezifische Symptome:
 - Müdigkeit und Unwohlsein
 - Unspezifische Konfschmerzen
 - Subfebrile Temperaturer
 - Ataxie

ABER: Verlauf heterogen!!

Neuropsychologische Testung:

- Eingeschränkte Wortgedächtnisleistung (v.a. Wortfindungsstörungen)
- Vermehrte depressive Stimmungen
- Verlangsamter Redefluss

Quelle: Kaplan et al. Memory impairement and Depression in patients with Lyme encephalopathy. Comparison wi fibromyalgia and nonpsychotical depressed patients. Neurology 1992;42:1263

Symptome der akuten Lyme Arthritis

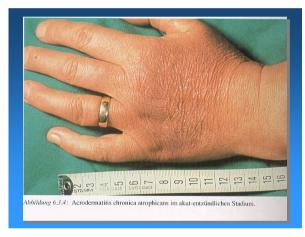
- Krankheitsbeginn nach 2 Monaten bis Jahren
- Meist Monarthitiden (grosse Gelenke) aber auch Polyarthitiden (v.a. kleine Gelenke)
- · Migratorische Arthralgier
- Mono- oder Oligoarthtritis (Synovitis ohne Rötung der Haut inkl. Beteiligung der Bursae)

25

Symptome der chronischen Lyme Arthritis

- 8 10 % der akuten Form gehen in ein chronisches Stadium über (U.S.A.)
- Genetische Ursachen werden vermutet v.a. aus dem rheumatischen Formenkreis
- Oft vergesellschaftet mit einer Acrodermatitis chronica atrophicans

26



Diagnostik

- Algorithmus der Labordiagnostik
- Labordiagnostik im Serum
- Labordiagnostik im Liquor

28

Labordiagnostik der Borreliose

- 2 Stufenabklärung (...)
 - Stadium I: häufig neg. Titer (IgM und IgG)
 - Immuno-Blot kann hilfreich sein
- · Professionelle Labor-Institution

Labordiagnostik ohne V.a. Neuroborreliose

- Antikörperbestimmung IgG und IgM im Serum
- 2-stufiges Vorgehen (Screening und anschliessend Bestätigung) oder direkt Multiplex-Assay

S. Bigler/LMZ Dr. Risch

Labordiagnostik ohne V.a Neuroborreliose ff

- Arthritis: Antikörperbestimmung und Erregernachweis aus Gelenkspunktat
- Acrodermatitis: Antikörperbestimmung und Erregernachweis aus Hautbiopsie

S. Bigler/LMZ Dr. Risch

Labordiagnostik mit V.a. Neuroborreliose

- Gleichzeitige Abnahme von Liquor und Serum
- Liquor: Zellzahl, Chemie, Nachweis Borrelien-spezifischer Immunantwort Ouotientenberechnung nach Reiber
- Serum: Antikörperbestimmung

S. Bigler/LMZ Dr. Risch

"Borrelien" Teste

- Antikörperbestimmung (Serologie)
- Antikörper Liquor/Serum Index
- Erregerdirektnachweis mittels PCR oder Kultur
- Chemokin CXCL 13
- Antigenteste
- Lymphozytentransformationsteste

S. Bigler/LMZ Dr. Risch

Labordiagnostik Serum

Methode	
Antikörper IgG, IgM ELISA Screening	Antigengemisch aus einem Lysat verschiedener Borrelienstämme, z. T. rekombinante Antigene für die IgG und IgM Antwort Sensitive Teste d.h. falsch positive Resultate und Kreuzreaktionen z.B. mit Lues sind möglich
Antikörper IgG, IgM Blot (Westernblot, Immunoblot) Bestätigung	Borrrelien-spezifische Antigene (nativ oder rekombinant) werden auf einem Membranstreifen aufgetragen, mit Serum inkubiert, gefärbt und anschliessend visuell ausgewertet. Spezifisch, aber wenig sensitiv

Labordiagnostik Serum ff

Multiplex-Assay (Bead- Assay)	Screening und Bestätigung in einem Schritt (sensitive und spezifische Methode) Verwendung von kleinen Kugeln, die mit verschiedenen Borrelien-spezifischen Antigenen (nativ oder rekombinant) beschichtet sind. Zugabe von Serum und Messung eines Lichtsignals Semiquantitative Angabe (Index) Cave: falsch positive Resultate sind möglich

S. Bigler/LMZ Dr. Risch

Interpretation

Serologie	Interpretation
IgG negativ, IgM negativ	Kein Hinweis auf eine Infektion Cave: im Stadium I häufig negative Serologie
IgG negativ, IgM positiv	Abhängig vom Reaktionsmuster der Antigene akute Infektion möglich, falsch positive IgM (Kreuzreaktion, polyklonale IgM Stimulierung)
IgG positiv, IgM positiv	Abhängig vom Reaktionsmuster Hinweis auf früher durchgemachte oder noch aktive Infektion (IgM Antikörper können über längere Zeit persistieren)
IgG positiv, IgM negativ	Abhängig vom Reaktionsmuster Hinweis auf früher durchgemachte oder noch aktive Infektion

S. Bigler/LMZ Dr. Risch

Verwendete Antigene I

Antigen	Beschreibung	Spezifität	Bemerkung
Lysat		unspezifisch	
OspC	Outer surface protein C, rekombinant		B. Burgdorferi sensu stricto, B. afzelii, B. garinii. Wichtigster Marker der frühen IgM Antwort
p100	rekombinant	hoch	Meist erst im späteren Stadium
p18	rekombinat	hoch	v.a. bei B. afzelii als immunogen beschrieben
p39	Borrelia membrane protein (BMPA), rekombinant		Antikörper treten meist schon früh auf

S. Bigler/LMZ Dr. Risch

Verwendete Antigene II				
Antigen	Beschreibung	Spezifität	Bemerkung	
p41/intern	Flagellin Protein	unspezifisch	Kreuzreaktionen mit anderen Spirochäten oder geisseltragenden Bakterien, IgM treten zuerst und sehr früh auf	
p58	Nur IgG, rekombinant	hoch		
VlsE-C6	Variable major protein like sequence expressed	hoch	IgG Antikörper sind schon im Frühstadium möglich, VlsE wird von den Borrelien nur im Wirt exprimiert, repräsentiert die immundominanten VlsE- Epitope verschiedener Genospezies	

Labordiagnostik Liquor

- Zellzahl und Differenzierung
- Chemie
- Nachweis einer Borrelien-spezifischen Immunantwort
- Quotientenberechnung nach Reiber

S. Bigler/LMZ Dr. Risch

Antikörper Index

- Parallele Bestimmung der Antikörper im Serum und Liquor.
- Ein Index > 1.5 weist auf eine intrathekale Antikörperproduktion hin.
- Ein positiver Index muss immer zusammen mit der Klinik und anderen Liquorwerten beurteilt werden.
- Positive Indices können über Jahre persistieren.

S. Bigler/LMZ Dr. Risch

Antikörper Index ff

- Bei akuter Neuroborreliose finden sich IgGund oder IgM-Antikörper im Serum bei kurzer Krankheitsdauer in 70-90%, bei >3 Monaten praktisch zu 100%
- Die intrathekale AK-Bildung entwickelt sich in der 2. Krankheitswoche, ist nach 3 Wochen bei ca. 75% und nach 8 Wochen bei 99% positiv.
- -> Bei einer Krankheitsdauer von >3 Monaten schliesst ein negativer Index eine NB aus.

S. Bigler/LMZ Dr. Risc

Diagnostik Neuroborreliose

	Serologie	Andere Teste
Frühe Neuroborreliose	Liquor-Serum-Index (cave: bei früher ZNS Infektion Serologie im Serum noch negativ, aber bereits Antikörper im Liquor, v.a. bei Kindern d.h. bei begründetem Verdacht Antikörperbestimmung im Liquor auch bei negativer Serologie durchführen)	Lymphozytäre Liquorpleozytose
Späte Neuroborreliose	Serologie indiziert im Serum und Liquor (Sensitivität 99%) Nachweis einer intrathekalen Antikörperbildung obligat	PCR im Liquor nicht indiziert, schlechte Sensitivität

Typisches Labor bei Neuroborreliose

- · Zellzahl: leicht erhöht
- · Protein erhöht
- Glucose normal bis erniedrigt (Quotient **♦**)
- Intrathekale IgM Produktion (akute NB IgM > IgG und IgA, chron. NB IgG und IgA > IgM)

Erregerdirektnachweis

Untersuchungsmaterial	Sensitivität der PCR
Hautbiopsie	50-70%
Gelenkspunktat	50-70%
Liquor	10-20(40%)
Urin /EDTA Blut	Widersprüchliche Angaben

Alternatives to serologic testing for diagnosisi of Lyme disease, Alby K., Capraro GA (2015), Clin Lab Med 35:815-825

Erregernachweis bei Neuroborreliose

- Erregerdirektnachweis nur in Ausnahmefällen z.B. immunsupprimierte Patienten
- · negative Serologie in früher
- Krankheitsdauer Guidelines Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie Leitlinie Neuroborreiliose, Deutsche Gesellschaft für Neurologi EFNS-Leitlinie S. Bigler/JMZ Dr. Risch

Chemokin CXCL 13

- · Von Monocyten, Makrophagen und dendritischen Zellen gebildet
- Erhöht bei akuter Neuroborreliose
- Fällt unter Therapie rasch ab
- Problem: Ebenfalls erhöht bei anderen entzündlichen und infektiösen ZNS

S. Bigler/LMZ Dr. Risch

Nicht geeignete Teste

- Antigennachweis im Liquor oder Urin
- PCR aus Serum oder Urin

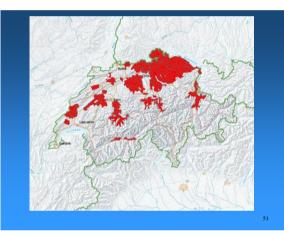
Therapie



Therapie

- Antibiotikatherapie gemäss Krankheitsstadium
 - Stadium I: Amoxicillin, Doxycyclin







Frühsommermeningoenzephalitis (= FSME) - Übersicht

- Je älter der Patient, desto ungünstiger die
- Virale Erkrankung
- - Grippaler Infekt
 Neurologische Erkrankung

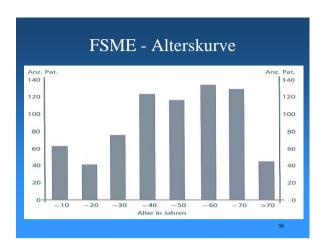
FSME: Epidemiologie (bis 1°500 m ü. M.)

• Seroprävalenz CH:

Normalbevölkerung 0,6% Waldarbeiter 1%

: 127/Jahr 80% ZNS-Symptome⁴

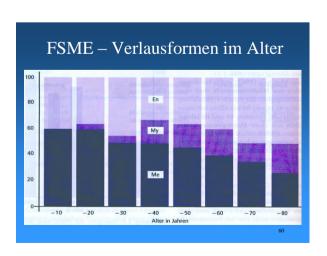
FSME: Epidemiologie ff Naturherde: Kantone AG, ZG, SH, ZH, BE, TG, SG, GR, LU, FR, NW, OW, SO, UR, VD, Fürstentum Lichtenstein In Endemiegebieten: 1% der Zecken tragen den Virus (sonst 0,5 -3%) 1800 Januar 2008 Risiko nach einem Zeckenstich in einem Risikogebiet an einer neurologischen Erkrankung zu erkranken: 1% o 1,6 /100°000 Einwohner der CH (NO-CH bis 2.9) Letalität bei 1%











Prognose FSME:

- 60% keine Residuen
- 30% neuro-psychiatrische Beschwerden
- 10% residuelle Paresen
- Letalität: 1% 2% (v. a. ältere Patienten)

Serologie (IgG und IgM

Wenn beide positiv sind ist eine akute Infektion wahrscheinlich, Serokonversion meist innerhalb einer Woche, Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren beachten!

Nach Impfung: nur IgG positiv

Ak-Index

Nur sinnvoll, wenn Serum positiv, intrathekal gebildete Antikörper lassen sich häufig erst in der Rekonvaleszenzphase nachweisen

Erregernachweis PCR

Der molekularbiologische Virusnachweis aus Liquor gelingt nur während der Serokonversion und wird zur Diagnosestellung nicht empfohlen. Aufgrund der niedrigen Sensitivität im Liquor schliesst ein negatives Resultat eine FSME nicht aus.

Neutralisationsteste

Speziallabors

S. Bigler/LMZ Dr. Risch

FSME: Therapie und Prävention

• Therapie: Symptomatisch

• Prävention: Vermeiden von Zeckenkontakt

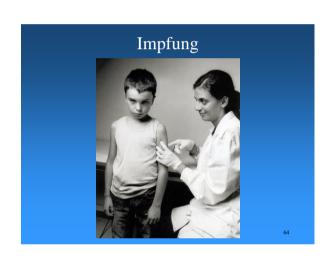
Aktive Immunisierung

(Schutzwirkung >95%)

Passive Immunisierung

nicht mehr erhältlich

63



FSME Impfung im Alter – was ist zu beachten

Impfung: Aktive Immunisierung (Schutzwirkung >95%)

Impfung grundsätzlich ab 6. LJ möglich

Impfschema: Zeitnunkt 0. nach 1-3 Monaten

nach 9-12 Monate

Booster alle 10 Jahre

NW: lokal 16%, systemische 9%.

neurologische 1:1 Mio

KI: Hühnereiweissallergie (SS relative KI)

Prävention Lyme Borreliose

- Keine Impfung gegen B. burgdorferi s.s. (U.S.A.)
- lange, helle, glatte Kleider
- prophylaktische Antibiotikatherapie nach Zeckenstich kontrovers diskutiert
- Kontrolle nach Exposition
- Repellentien?
- Gefahrenzonen meiden (Picknick)
- 2015 Präventions-App ZHAW (vgl. BAG homepage)





Anhang

Liquordiagnostik - Borrelien

- Pleozytose, Glucose-Spiegel tief
- Reiber-Kurve

Typische Liquor-Befunde bei ZNS-Infektionen

	Glucose		Protein	Protein	∑Lc (Zellen/ microL)		∑ Le
	< 0.6 mmol	0,6 -2.2 mmol	100 – 500 mg/dl	50 – 300 mg/dl	> 1000	100 - 1000	5 - 100
Wahr- scheinlich	Bakt. Meningitis	Bakt. Meningitis	Bakt. Meningitis	Virale M. Neuro- borreliose TB-M.	Bakt. M.	Bakt. M. oder virale M. TB-M.	Frühe bakt. M. Virale M. Neurosyphilis TB-M
Weniger wahr- scheinlich	TB-M. Pilz M.	Neurosyphilis Viral (z. B. Mumps/LCMV)			Einzelne Fälle Mumps und LCMV	Encephalitis	Encephalitis

Legende:
LCMV: Lymphozische choriomenigitis Virus
TB-M.: Tuberculose
Falls Proteine > 500 mg/dl: Anzeichen einer Blut-Hirn-Schrankenstörung (2016 UpTodoste)

Typische Liquor-Befunde bei ZNS-Infektionen ff

	Normal LCS	Bakt. M.	Virale M.	TB-M
Aspekt	wasserklar	Gelblich trüb	Klar - gelblich	Klar, selten gelb
Lactat mmol/l	1.5 – 1.9	11)	n - ↑	1
Chlorid mmol/l	120 - 130	n - ↑	n	11
Protein mg/dL	15 - 45	↑↑; 50 – 1'500	↑, (< 200)	45 - 500
Lc (x 10 6 od. /uL	0 – 5 Lympho- Monozyten	↑↑↑ Granulozyten 25 – 10'000	Zu Beginn Granulozyten, dann Lympho-Monozyten >> 100	Lympho- Monozyten 25- 1'000
Glucose mmol/l	2.5 – 4.4	< 2.5 (> 60% des BZ)	n	0.5 - 2.5
				72

Reiber Kurve

Schema

- Suchtest: ELISA Test
- Bestätigungstest: Ganzzell-Lysat-Immunoblot
- PCR: Hautbiopsie, Liquor, Synovialflüssigkeit, Urin, Serum

74

FSME: Diagnostik

- Klinik: Zeckenstich in Risikogebiet
 - biphasischer Verlauf mit neurologischen Symptomen
- Serologie: Ig M erhöht (ElISA)

G Serokonversion

(Ig M neg. nach spätestens 9 Monaten)

 Liquoruntersuchung: Pleozytose unterschiedlich, Proteinerhöhung moderat, Intrathekale spez. AK-Produktion (bei diagnost. Unsicherheit); PCR keine Routineuntersuchung, Virusisolation nur unter Studienbedingungen.

Zeckenkarte: FSME - Endemiegebiete Abbideng A3E: Endemieghteit eft schweir. Hechristopebiete underer oder auhreiche FSME-fälle in den vergangenen Jahren) wind dankeligmen eingezeichner. Gebiete mit miedrigem Risiko (einige oder keine FSME-fälle in den vergangenen Jahren) wind dankeligmen eingezeichner. Gebiete mit miedrigem Risiko (einige oder keine FSME-fälle in den vergangenen) hat zen) sind hellgrün eingezeichner (siehe Tabelle 8.10).

Tularämie (Hasenpest) «Steckbrief»

- Überträger: Zecken, Stechbremsen
- Übertragung v.a. durch Kontakt mit erkrankten Tieren
- Francisella tularensis: Aerobier; Gram-Neg. kokkoides Stäbchenbakterium
- 4 Subspiezies:
 - Ssp. Tularensis: USA (hoch virulent)
 - Ssp. Holarctica: Europa, Sowjetunion, Japan
 - Ssp. Mediasiatica: Europa, Sowjetunion, Japan
 - Ssp. Novicida

Tularämie (Hasenpest) «Steckbrief»

- Europa: Tschechien, Slowakei, Türkei, Österreich und Schweiz
- Inkubationszeit: 1- 10 Tage (Regel 3-5 Tage)
- Hohe Infektiosität und Pathogenität (Sicherheitslabor)
- Letalität 4 % ohne Therapie 15%
- Meldepflicht

Tularämie (Hasenpest) «Steckbrief»

- Klinik: abrupt akutes Fieber mit Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen
 - Endotoxine des Erregers
- Inkfektion durch Kontakt mit erkrankten Tieren (z.B. Hasen, Kaninchen) oder Zecken oder Bremsenstich
- Risikogruppe: Jäger, Bauern, Fleischer Tierärzte
- Übertragung Mensch zu Mensch seltens
- Eintrittspforten: Haut, Konjunktiven, oral pulmonal

Nach Eintrittspforte:

- Äussere Tularämie:
 - Ulzeröse Hautläsionen
 - Konjunktivitis
 - Pharvngo-Tonsillitis
- Innere Tularămie
 - Abdominale Beschwerden (typhöse Form)
 - Atypische Pneumonie
 - Fieberschübe intermittierend über Monate



Diagnostik

- Widal Reaktion (ab 2 Woche Agglutinine)
- Hämagglutinations-Test (ab dem 5. Tag)
- ELISA und Immunoblot

82

Diagnostik Tularämie

Methoden	
Kultur	Schwierig anzüchtbar, Speziallabor
Erregernachweis mittels PCR	Gewebeproben, Abstriche, ev. EDTA-Blut
Serologie ELISA	Antikörper-Nachweis von IgG und IgM (AK-Bildung ab dem 5. Tag)
Serologie Widal, Hämagglutination	Gesamtimmunglobuline, nur noch selten durchgeführt, durch ELISA Teste ersetzt

S. Bigler/LMZ Dr. Risch

Therapie

• Streptomycin, Doxycyclin, Gentamycin, Tetrazycline

Neue Zeckenart: «Auwaldzecke»

- Ursprung: Osteuropa
- In der Schweiz bis jetzt keine FSME Überträger (weniger effizient im Übertrager von Viren)
- Babesien (Hundemalaria)

85

Steckbrief: Babesiose

- Seltene hochfieberhafte Zooanthroponose
- Plasmodien ähnlicher Hämoparasit
- Erster Fall 1956 in Ex Jugoslawien Rinderzüchter (nur ca. 30 Fälle beschrieben in Europa)
- Inkubationszeit: 5 Tage bis 9 Wochen
- Schwerer Verlauf v.a. bei St, n Splenektomie, höheres Alter, Immunsuppression

Diagnostik Babesien Methoden Blutaustrich Nachweis des Erregers in den Erythrozyten Serologie Antikörper B. microti und B. divergens mittels IFT (wird in der CH nicht mehr durchgeführt) Erregerdirektnachweis mittels PCR (EDTA-Blut) B. microti Gruppe und B. divergens Gruppe S. Bigler LMZ Dr. Risch

Diagnostik

- Serokonversion nach 7 10 Tagen
- IFT
- · ElISA und Immunoblot
- PCR (molekular-biologische Testung)

88

Malteserkreuz in Ery's

