

Angriff und Gegenwehr – Zur Infektion mit *Borrelia burgdorferi* und deren klinischen Implikationen

Norbert Satz (Zürich)

Zusammenfassung

Borrelia burgdorferi, der Erreger der Lyme-Borreliose ist ein sehr anpassungsfähiges Bakterium, das zum Beispiel bei der Übertragung von der poikilothermen Zecke zum warmblütigen Vertebraten den Milieuwechsel innerhalb kürzester Zeit nachvollziehen kann. Im Körper des Vertebraten, speziell auch im Menschen, ist es der Abwehr des unverzüglich und heftig reagierenden Immunsystems ausgesetzt, sei es den Makrophagen, dem Komplement oder den Antikörpern. Durch raffinierte Mechanismen, die im einzelnen besprochen werden, kann es dem Immunsystem entgehen und im Körper über lange Zeit persistieren. Das Immunsystem reagiert nicht immer adäquat auf den Erreger. Die Immunantwort kann zu schwach ausfallen oder trotz Elimination des Erregers weitergehen. Folge davon sind chronische Verlaufsformen der Borreliose, die im Falle des Postlyme-Syndroms eine ganze andere Symptomatik aufweist als zu Beginn.

Aus einer ursprünglich infektiösen ist eine immunologische Erkrankung geworden, die einer antibiotischen Behandlung nicht mehr zugänglich ist.

Attack and counterattack – On the infection of *Borrelia burgdorferi* and their clinical implications

Borrelia burgdorferi, the infectious agent of Lyme-Borreliosis is a very adaptable bacterium. In case of transmission from the poikilotherm tick to the warmblooded vertebrate it is able to adapt to the changing environment in shortest time. In the vertebrates and especially in human beings it is exposed to a quickly and vehement reacting immunosystem, especially to the macrophages, to the complement and to the antibodies. With especially developed mechanisms, which are described in detail, the bacterium can escape to the immunosystem and may persist in the tissues over long time. Also the immunosystem does not react always adequate to *Borrelia burgdorferi*. His response may be to weak or is going on even if the bacteriums are eliminated. Chronic forms of Lyme-Borreliosis are the consequences. The Postlyme-Syndrome, a special chronic course of the disease, shows symptoms completely different from those which existed in the origin.

The infectious disease at the beginning has changed to an immune disease which is no more treatable by antibiotics.

Schlagwörter: Zecke – Oberflächenprotein – Quorum sensing System – Saliva aktivierte Transmission – CRASP-Antigen – VlsE – Borrelienzysten – chronische Lyme-Borreliose – Postlyme-Syndrom

Keywords: tick – outer surface protein – quorum sensing system – saliva activated transmission – CRASP-antigen – VlsE – cystic forms of *Borrelia* – chronic Lyme-Borreliosis – Postlyme-Syndrome

1 EINLEITUNG

Das Bakterium *Borrelia burgdorferi* (im Folgenden als *B. burgdorferi* oder Borrelien bezeichnet) ist der häufigste von Zecken übertragene Erreger. Er kann beim Menschen zur Lyme-Borreliose führen, einer weltweit verbreiteten (nördliche Hemisphäre) und komplexen Erkrankung, die mehrere Organsysteme befällt, vorwiegend die Haut, den Bewegungsapparat (Gelenke, Muskeln,

Shnen), das Nervensystem (Hirn, Hirnhäute, Rückenmark, Nerven) und das Herz.

In Europa ist sein Vektor *Ixodes ricinus* (gemeiner Holzbock), in Osteuropa und Sibirien *Ixodes persulcatus* und in Nordamerika *Ixodes scapularis*.

Unter dem Begriff *B. burgdorferi* sensu lato werden zahlreiche Subtypen gezählt, auch die fünf menschenpathogenen, nämlich *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi* sensu stricto (s. s.),

B. bissettii und *B. spielmanii*. Die ersten Drei sind die häufigsten und haben eine gewisse Organpräferenz. So befällt *B. afzelii* vorwiegend die Haut (Acrodermatitis chronica atrophicans, Borrelien-Lymphozytom), *B. garinii* das Nervensystem (Neuroborreliose) und *B. burgdorferi* s. s. die Gelenke (Lyme-Arthritis). Alle fünf Subtypen können an der Haut die Frühmanifestation bewirken, das Erythema migrans (Wanderröte) (Abb. 1).

Ixodes ricinus, *Ixodes scapularis* und *Ixodes persulcatus* haben einen dreiphasigen Lebenszyklus mit einem breiten Wirtsspektrum. Aus dem Ei schlüpft eine Larve, die nach der Blutmahlzeit zur Nymphe metamorphosiert. Diese saugt erneut Blut und verwandelt sich dann entweder in ein erwachsenes Weibchen oder Männchen. Das Weibchen saugt nochmals Blut, das Männchen gibt sich auch mit Gewebeflüssigkeit zufrieden. Schon während oder nach dem Saugakt des Weibchens kommt es zur Kopulation. In der Folge gibt das Weibchen zwei- bis dreitausend Eier ab und stirbt. Auch das Männchen endet nach der Spermienabgabe (AESCHLIMANN 1996) (Abb. 2).

2 DIE IMMUNREAKTION AUF BORRELIA BURGDORFERI

Die Borrelien werden von der Zecke in die Haut übertragen. Lediglich bei etwa vier Prozent der Betroffenen entsteht eine

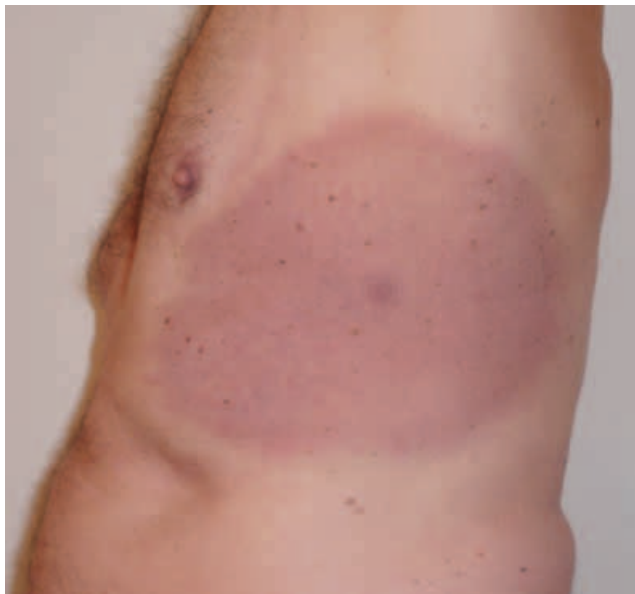


Abb. 1. Ausgedehntes Erythema migrans (Wanderröte) an der linken Thoraxseite. Der Zeckenstich befand sich an der dunklen, zentralen Stelle. Die Rötung expandierte von der Stichstelle aus zentrifugal.

Fig. 1. Extended Erythema migrans of the left chest side. The tickbite was at the dark, central point. The redness expanded from that central site of the tickbite.

Erkrankung in Form eines Erythema migrans. Bei etwa einem halben Prozent entsteht eine disseminierte Lyme-Borreliose in Form von Arthritiden (Gelenksentzündungen), Neuroborreliosen (Befall des Nervensystems), Akrodermatitiden (ausgedehnter Befall der Haut, vor allem an den Extremitäten) etc. Bei der weitaus grossen Mehrheit entsteht keine offensichtliche Erkrankung. Das Immunsystem wehrt die Erreger erfolgreich ab und die Betroffenen bleiben gesund. Bei ihnen sind allenfalls nachher Antikörper gegen *B. burgdorferi* nachweisbar, wie dies bei circa zehn bis 15 Prozent der mitteleuropäischen Bevölkerung der Fall ist.

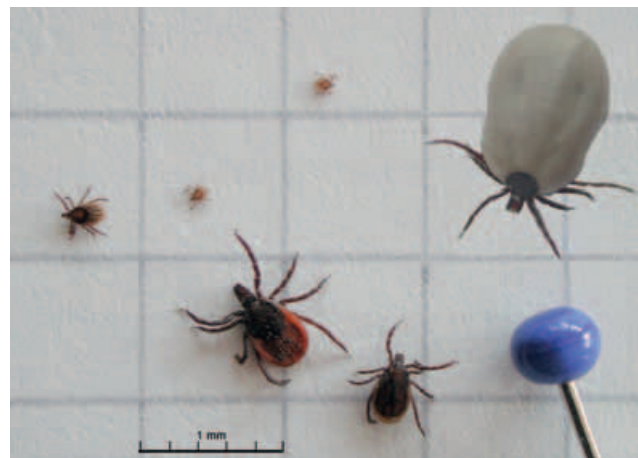


Abb. 2. Entwicklungsstadien der Zecke. Die beiden kleinen (0.5 mm gross) sind frisch geschlossene Larven. Sie sind nicht infiziert und daher ungefährlich. Die Zecke links im Bild ist eine Nymphe (vollgesogen 1 bis 1.5 mm gross). Sie kann stark mit Erregern beladen sein und ist gefährlicher Hauptüberträger der Borrelien und des FSME-Virus.

Unten im Bild die schwarze, gut sichtbare Zecke ist ein erwachsenes Männchen (bis 3 mm gross). Es ist kaum mit Erregern beladen und daher nur wenig gefährlich. Links daneben befindet sich ein nüchternes Weibchen (bis 5 mm gross), erkennbar an seinem roten Abdomen. Es ist allenfalls nur mit wenig Erregern beladen und ist daher nur wenig gefährlich. Rechts oben befindet sich ein vollgesogenes Weibchen (bis 8 mm gross).

Fig. 2. Development stages of the tick. Both little ticks are newly born larvae (size 0.5 mm). They are not infected and therefore not dangerous. The tick on the left side is a nymph (size after complete engorgement 1 to 1.5 mm). The nymphs may be loaded with a high concentration of *B. burgdorferi* or/and of the TBE-virus and are the dangerous main vector of this tick-borne diseases. At the bottom of the figure there is a black and well visible adult male tick (size up to 3 mm). His loading with the infectious agents is small and therefore it is not very dangerous. Left of the male tick there is a fasting adult female tick before the blood meal (size up to 5 mm) recognizable by the red abdomen. It is loaded only with few bacteriums or viruses and therefore it is not very dangerous. On the right top there is a completely engorged female tick after the blood meal (size up to 8 mm).

B. burgdorferi ist stark immunogen und bewirkt unverzüglich eine Immunantwort. Wie bei Infektionen typisch, reagiert zuerst das zelluläre Immunsystem, u. a. mit der Aktivierung der Makrophagen. Über einen weiteren, komplizierten immunologischen Weg wird die Abwehrreaktion aufgebaut, die unter dem Begriff der proinflammatorischen Immunreaktion, der so genannten T_H1 -Reaktion zusammengefasst wird (Abb. 3). Sie umfasst die Aktivierung von zahlreichen Interleukinen, des Gamma-Interferons, des Tumornekrosefaktors- α , sowie die Aktivierung von Makrophagen, von B-Lymphozyten zur Antikörperbildung, der natürlichen Killerzellen, der zytotoxischen Zellen etc. Sie dienen der möglichst raschen Vernichtung der eindringenden Erreger.

Sind die Erreger beseitigt, so kommt es, wieder unter Einbezug zahlreicher Interleukine, zur Gegenregulation, welche die T_H1 -Reaktion stoppt und dadurch die Immunreaktion zum Stillstand bringt. Sie wird als antiinflammatorische T_H2 -Reaktion bezeichnet.

Es ist einleuchtend, soll die Infektion komplikationslos ablaufen, dass die T_H1 - und die T_H2 -Reaktion genügend stark und im Gleichgewicht sein müssen. Die T_H2 -Reaktion muss nicht nur die T_H1 -Reaktion vollständig stoppen, sondern sie muss auch zeitgerecht, nicht zu früh und nicht zu spät, einsetzen. Ein problemloser Ablauf findet bei der grossen Mehrzahl der Betroffenen statt, nicht aber bei denjenigen, die an einer Lyme-Borreliose mit weiterem Organbefall (Bewegungsapparat, Nervensystem, Haut, Herz) oder an einer chronischen Verlaufsform mit definitiver Organschädigung erkranken.

Verläuft die Immunreaktion ausgeglichen, so heilt auch ein Erythema migrans spontan oder unter Mithilfe eines Antibiotikums ab. Die Erreger, auch wenn sie schon ins Blut disseminiert sind, werden vernichtet. Spätfolgen entstehen keine.

Fällt die T_H1 -Reaktion zu schwach aus, können Borrelien überleben. Es kommt zur Dissemination in den ganzen Körper, zur Persistenz der Erreger in den Organen oder zu den typischen Krankheitsmanifestationen, wie Arthritis, Meningoenzephalitis, Acrodermatitis chronica atrophicans, Erythema migrans multiloculare etc.

Ist die Abregulation der T_H1 -Reaktion zu schwach, so persistiert die Immunreaktion unnötigerweise. Im Rahmen dieser persistierenden Immunreaktion entstehen Allgemeinsymptome und es stellt sich eine Chronifizierung der Organbeschwerden ein, wie chronische Gelenkentzündungen, neurologische oder neuropsychologische Ausfälle etc. oder es entsteht ein Postlyme-Syndrom, das aus einer breiten Palette von Allgemeinbeschwerden (Müdigkeit, Gelenkschmerzen, Gefühlsstörungen, Konzentrationsstörungen etc) bestehen kann. Bei diesen Erscheinungsbildern spielen nach heutiger Kenntnis die Borrelien keine Rolle mehr, da sie ja durch die genügend starke T_H1 -Reaktion vernichtet worden sind.

Die chronischen Krankheitsformen der Lyme-Borreliose sind also immunologische Erkrankungen und sprechen, das zeigen auch die klinischen Erfahrungen, auf Antibiotika nicht mehr an.

Die gleichen immunologischen, chronischen Beschwerdebilder entstehen, wenn die T_H1 -Reaktion zu stark ausfällt, und die antiinflammatorische T_H2 -Reaktion nicht im gleichen Verhältnis dazu steht, also zu schwach ist (WIDHE et al. 2004, OKSI et al. 1996, SJOEWALL et al. 2005).

3 SPEZIELLE EIGENSCHAFTEN VON BORRELIA BURGDORFERI

Es sollen hier einige Eigenschaften von *B. burgdorferi* besprochen werden soweit sie für das Verständnis der Immunabwehr erforderlich sind.

B. burgdorferi ist ein spiralförmiges Bakterium mit einer nicht konstanten Windungszahl. Charakteristisch für diesen Keim ist, dass in seinem Innern, vom einen Bakterienende zum anderen, sieben bis 11 Flagellen gespannt sind, welche seiner auffallend schnellen Fortbeweglichkeit dienen. Da sie im Innern liegen, können sie ihre Funktion auch in zähem Milieu, wie in der interstitiellen Matrix erfüllen, in der sich *B. burgdorferi* aufhält. Die beiden «Flagellenmotoren», je für eine Richtung (vorwärts-rückwärts), befinden sich an den Zellenden und werden wahrscheinlich von einer Anzahl Genen getrennt gesteuert. Die Wichtigkeit der Motilität für den Erreger, miteingeschlossen auch die Chemotaxis spiegelt sich in der grossen Anzahl von 54 beteiligten Genen, welche sechs Prozent des chromosomalen Genoms ausmachen.

Das Bakterium kann sich gleich gut vor- und rückwärts bewegen. Im Gewebe wird ein Richtungswechsel sehr schnell und vielfach vollzogen, zum Beispiel bei Hindernissen oder auf der Flucht vor Makrophagen (GE et al. 1996).

B. burgdorferi kann sich sowohl in den poikilothermen Zecken als auch in warmblütigen Wirten aufhalten. Ein Milieu-

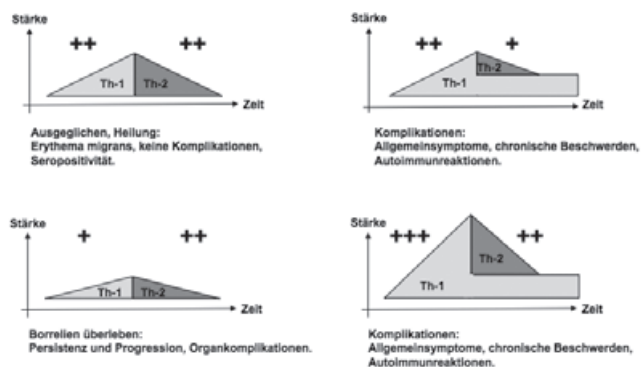


Abb. 3. Schematische Darstellung verschiedener Reaktionen unseres Immunsystems auf *Borrelia burgdorferi*.

Fig. 3. Scheme of the different reactions of our immune system to *Borrelia burgdorferi*.

wechsel findet rasch statt und die Anpassung muss jeweils in kürzester Zeit vorgenommen werden.

Strömt frisches Blut in den Zeckendarm, so erhöht sich die Umgebungstemperatur schlagartig von circa 23 auf 34 bis 37 Grad Celsius. Die gleiche Situation ergibt sich bei der Erregerübertragung von der Zecke auf einen Vertebraten. Es konnte gezeigt werden, dass bei solchen Temperatursprüngen die Borrelie 75 Gene auf- und 79 andere abreguliert.

Wahrscheinlich einen ähnlichen Einfluss haben die pH-Änderungen. In der nüchternen Zecke müssen die Borrelien einen neutralen oder basischen pH-Wert ausstehen, mit dem einströmenden Blut oder bei der Übertragung ändert sich dieser in den sauren Bereich.

Die Spirochäte reagiert auf diese Temperatur- und pH-Änderungen, wahrscheinlich aber auch noch auf andere damit verbundene Milieuveränderungen (Eiweisse, Elektrolyte etc.) mit der Auf- und Abregulation von Oberflächenproteinen, respektive mit der Expression von Antigenen (Osp, outer surface protein), welche verschiedene, zum Teil noch unbekannt Funktionen haben und die das Überleben des Erregers sichern. Über acht Prozent der kodierenden Gensequenzen stehen für die Synthese und Expression der Oberflächenantigene zur Verfügung (TOKARZ et al. 2004, PAL et al. 2003, SESHU et al. 2000).

Gegen die im Vertebraten exprimierten Oberflächenantigene bildet das Immunsystem Antikörper, die wir in der klinischen Diagnostik für den Nachweis einer Lyme-Borreliose verwenden.

Im Folgenden sollen die vielfältigen Möglichkeiten besprochen werden, welche *B. burgdorferi* zur Abwehr der Immunreaktion und damit für sein Überleben besitzt.

4 DIE BORRELIEN IM ZECKENDARM

Saugt die nüchterne Larve Blut, meistens an kleinen Nagern (Mäuse), so gelangen Borrelien erstmals in ihren Mitteldarm. Um sich zu vermehren und um sich vor der beginnenden Blutverdauung zu schützen, heften sich die Erreger an das Darmepithel. Dazu benötigen sie eine Halterung. Sie exprimieren das Oberflächenprotein OspA, das so genannte Ankerprotein, das auf dem Darmepithel den entsprechenden TROSPA-Liganden (tick receptor for OspA) findet. In den folgenden Tagen vermehren sich die Keime bis um das Zehnfache. Mit der einsetzenden Metamorphose reduziert sich die Erregerzahl erheblich und liegt bei der frischen Nymphe wieder bei den Ausgangswerten. Es wird vermutet, dass sowohl die neu entstehenden Zecken für ihr Chitinskelett als auch das Wachstum und die Replikation der Borrelien grosse Mengen von N-Acetylglucosamin benötigen, die aber prioritär der Zecke für die Chitinbildung zur Verfügung gestellt werden (PIESMAN et al. 1990, DE SILVA et al. 1995).

In den USA wurden zwei Impfstoffe erfolgreich entwickelt, die beim OspA im Zeckendarm ansetzten. Die Probanden wurden gegen OspA geimpft und besaßen in der Folge OspA-Antikörper im Blut. Die saugende Zecke nahm die OspA-Antikörper in ihren Darm auf, wo die Borrelien vor Ort abgetötet wurden. Die Zecke ist in der Folge nicht mehr infektiös. Die klinischen Resultate, die an über 20000 Probanden erarbeitet wurden, zeigten sehr gute Resultate, respektive bezüglich Erythema migrans eine Impfwirksamkeit bis 92 Prozent (WALLICH et al. 1996, SIGAL et al. 1998, STEERE et al. 1998). Allerdings beobachtete man im zeitlichen Umfeld der Impfungen Nebenwirkungen, vor allem gefürchtete Gelenksentzündungen, die von einer gierigen Presse breit ausgeschlachtet wurden. Obwohl ein Zusammenhang weder der autoimmunen Gelenksentzündungen noch anderer Komplikationen mit der Impfung je bewiesen werden konnte, wurde die Bevölkerung verunsichert und die Impfung unbeliebt. Ihre Produktion musste aus wirtschaftlichen Gründen bald eingestellt werden.

Während des Saugaktes der Nymphe strömt erneut warmes Blut in den Darm. Wahrscheinlich die Temperatur- und pH-Änderung geben den Borrelien ein Signal zur Steigerung und Beschleunigung ihrer Replikation. Eine starke Erregervermehrung ist die Folge.

Zur Feststellung ob eine genügende Bakteriendichte vorhanden ist, welche zur «Auswanderung» notwendig ist, bedient sich der Erreger seines Quorum sensing-Systems. Jede Borrelie sendet bestimmte Signal-Moleküle, die Autoinducer II aus. Die Konzentration der Autoinducer II in der Umgebung nimmt das Bakterium über ein ABC-Transportersystem wahr. Sind genügend Erreger vorhanden, so übersteigt die Autoinducer II-Konzentration eine kritische Schwelle und gibt den Borrelien das Signal für den «Aufbruch» und zur Vorbereitung für die kommende Übertragung auf einen Vertebraten. *B. burgdorferi* stoppt die Expression von OspA und löst sich vom Darmepithel. Gleichzeitig wird die Expression von OspC aufreguliert. Diesem Oberflächenprotein wird entscheidende Bedeutung beigemessen bei der Penetration des Zeckendarmes und bei der Orientierung in der Zecke. Der Erreger durchdringt also die Darmwand und disseminiert in den Zeckenkörper. Die Borrelien müssen letztlich die Speicheldrüsen erreichen und infiltrieren, von wo sie während des mehrtägigen Saugaktes mit dem Zeckenspeichel auf einen Warmblütler übertragen werden.

Die Zeit, welche zwischen dem Saugbeginn und der Übertragung des infizierten Speichels benötigt wird, hängt von der Zeckenart und von der Borrelienspezies ab. So überträgt *Ixodes scapularis* erst nach einer Saugzeit von 48 Stunden *B. burgdorferi* s. s. (NADELMAN et al. 2001). Der betroffene Mensch in Nordamerika läuft also bei rechtzeitiger Entfernung innerhalb

der ersten Tage nicht Gefahr, angesteckt zu werden. Bei *Ixodes ricinus* in Europa dürfte die Zeit erheblich kürzer sein. Nach den Untersuchungen von Kahl et al. (1998) waren nach einer Saugzeit von 16,7 Stunden 50% der Labormäuse infiziert. *B. afzelii* wird zudem früher übertragen als *B. burgdorferi* s. s. (CRIPPA et al. 2002). In klinischen Studien bei slowenischen und österreichischen Patienten mit Erythema migrans stellten STRLE et al. (1999) und STANEK et al. (1999) fest, dass bei 20 Prozent die Saugzeit sogar weniger als 6 Stunden betrug.

Auch die adulten Zecken, die nach einer weiteren Blutmahlzeit entstehen, übertragen *B. burgdorferi*. Ihre Speicheldrüsen sind aber weniger dicht mit Erreger beladen als diejenigen der Nymphen. Ihre Stiche sind daher weit weniger gefährlich.

5 DIE SPEICHEL AKTIVIERTE ERREGER-ÜBERTRAGUNG

Die Saugzeit der Zecken dauert je nach Stadium zwei bis sieben Tage und ermöglicht dem Wirt Abwehrreaktionen zu entwickeln. Die Immunabwehr richtet sich gegen Bestandteile des Zeckenspeichels, wodurch bei wiederholten Stichen der Wirt gegen Zecken immun wird, respektive diese vor der Vollendung des Saugaktes abstösst. Das Gewicht der Zecke bleibt dann reduziert, was letztlich ihre Mortalität erhöht.

Gegen die Entwicklung der «Zeckenimmunität» haben die Zecken Gegenmassnahmen entwickelt, welche die Abwehrreaktion schwächen und die Erregerübertragung fördern. Sie werden unter dem Begriff der Saliva aktivierten Transmission (SAT) zusammengefasst (RIBEIRO et al. 2003, ANGUITA et al. 2002, DAS et al. 2001, RAMAMOORTHY et al. 2005, VALENZUELA et al. 2000).

Im Speichel finden sich antihämostatische (blutstillende), antiinflammatorische und immunsuppressive sowie schmerzlindernde Substanzen. Sie fördern das Wachstum und die Vermehrung der Borrelien lokal in der Haut am Ablagerungsort, schützen sie vor dem Wirt durch Hemmung der Phagozytose (Verdauung durch die Makrophagen), der Komplementaktivierung und der Abregulation von Abwehr fördernden Zytokinen, wie z.B. des Tumornekrosefaktors- α (KVCKOVA et al. 2006, MACHACKOVA et al. 2006, HANNIER et al. 2004). Auch sind im Zeckenspeichel anästhesierende Substanzen vorhanden, welche die Zecke vor ihrem Stich auf der Haut anwendet. Dies hat zur Folge, dass der Zeckenstich im Unterschied zum Insektenstich, schmerzlos ist und unbemerkt bleibt.

Sind die Speicheldrüsen von *Ixodes scapularis* und von *Ixodes ricinus* mit Borrelien beladen, so bilden die Drüsen das so genannte Salp15-Protein (Salivary activated lipoprotein), das mit den Erregern übertragen wird. Ueber die CD⁴⁺-Aktivierung wirkt es wieder antiinflammatorisch und immunsuppressiv. Da die Borrelien bei der Uebertragung OspC aufreguliert haben, werden sie

vom Immunsystem des Wirts schnell erkannt. Die Erreger sind damit verwundbar. Das Immunsystem bildet nämlich schon nach wenigen Tagen OspC-Antikörper (Frühantikörper), welche auch in der Diagnostik des Erythema migrans verwendet werden. Die Borrelie beschichtet sich mit den Salp15-Proteinen, wodurch die OspC-Antigene an der Oberfläche abgedeckt werden und dadurch für die OspC-Antikörper nicht mehr erkennbar sind. Das Bakterium kann so dem Angriff von OspC-Antikörpern entgegen (HOVIUS et al. 2007, 2008, RAMAMOORTHY et al. 2005). Ist die Zecke vollgesogen und fällt ab, so hört auch der Nachschub von Salp15 auf und die Borrelie wird wieder verwundbar, ebenso, wenn das Bakterium ins Gewebe ausschwärmt und sich ausserhalb des Einflussbereiches von Salp15 bewegt.

Mit diesen Massnahmen leistet die Zecke den übertragenen Borrelien in der ersten Zeit im fremden Wirt geradezu entscheidende Überlebenshilfe.

6 DIE BORRELIE IM KÖRPER DES WIRTS

Haben sich die Borrelien an der Stichstelle in der Haut festgesetzt, so können sie sich in der Haut per continuitatem ausbreiten, was dann zur typischen Wanderröte, einem zentrifugal expandierendem Erythem führen kann. Schon nach den ersten Tagen breiten sie sich aber auch über die Lymphe aus oder finden Anschluss zur Blutbahn und disseminieren so in den ganzen Körper. *B. burgdorferi* hält sich aber nur ungern im Blut auf, klebt sich mittels Oberflächenadhäsinen an der Gefässwand fest und penetriert diese. Sie gelangt so in die verschiedensten Organe, wo sie Entzündungen bewirkt.

Im Wirtskörper ist *B. burgdorferi* der unspezifischen und spezifischen Immunabwehr ausgesetzt, gegen welche die Spirochäte zahlreiche Abwehrmechanismen entwickelt hat.

6.1 Abwehr des Komplements

Als unspezifische Reaktion auf *B. burgdorferi* entstehen über eine komplizierte chemische Kaskade (klassischer und alternativer Weg) in der Matrix C3-Moleküle, aus denen durch weitere Schritte der so genannte MAK (Membran Angriffskomplex) gebildet wird. Lagern sich diese C3-Moleküle auf der Bakterienoberfläche an, kommt es auf der Oberfläche zur Weiterentwicklung bis zu den MAK-Molekülen, welche die Perforation der Bakterienwand und damit die Zytolyse bewirken. *B. burgdorferi* muss also die Ablagerung dieser tödlichen Komplementmoleküle verhindern oder zumindest deren Umwandlung zu den MAK stoppen. Nimmt die Borrelie solche Moleküle in seiner Umgebung wahr, so reagiert es mit der Expression von CRASP-Antigenen (complement regulator-acquiring surface protein). Diese rekrutieren FHL-1/Reconnectin aus ihrer umliegenden Matrix und lagern sie an der Bakterienoberfläche an. Es entsteht eine eigentliche Schutzhülle. Diese bewirkt die Inaktivierung von C3

und damit eine Hemmung der Weiterentwicklung zu den MAK. Die Bakterie wird Komplement resistent. Durch die Aufregulierung eines weiteren, des so genannten CD⁵⁹-artigen Antigens wird ebenso die MAK-Bildung verhindert (KRAICZY et al. 2002, KOCHI et al. 1988, ALITALO et al. 2001).

Untersuchungen zeigten, dass die verschiedenen Borrelienspezies die Expression von CRASP, respektive die Anlagerung von FHL-1/Reconnectin unterschiedlich gut beherrschen. So sind Stämme von *B. afzelii* zu 75 Prozent resistent, die restlichen 25 Prozent sind es nur teilweise. Vollständig sensible Stämme wurden nicht gefunden. Bei *B. burgdorferi* s. s. sind nur 10 Prozent resistent und 90 Prozent teilweise resistent. Bei *B. garinii* bleiben 53 Prozent sensibel und 47 Prozent sind teilweise resistent. Auch *B. spielmanii* gilt als Komplement resistent (BREITNER-RUDDOCK et al. 1997, HERZBERGER et al. 2007). Solche Unterschiede sind wahrscheinlich auch der Grund, warum der Befall des zentralen Nervensystems (Hirn-, Hirnhaut- und Rückenmarksentzündungen) mehrheitlich durch *B. garinii* erfolgt. Im Gewebe des zentralen Nervensystems findet sich kein Komplement und *B. garinii* kann dort am besten überleben.

6.2 Fortbewegung im Gewebe und Überwindung von Barrieren

B. burgdorferi hält sich in der zähflüssigen interstitiellen Gewebematrix auf und muss sich darin bewegen. Bei seiner Fortbewegung stößt der Erreger auch auf Gewebsbarrieren wie Membranen, Endothelien etc., die es überwinden muss. Es ist ja permanent auf der Flucht vor dem Immunsystem, speziell auch vor den Makrophagen, welche die Borrelie verfolgen, einfangen, umschlingen, internalisieren und auflösen.

Soll das Bakterium Gewebsbarrieren überwinden und sich schneller fortbewegen können, so muss es Gewebsbarrieren durchbrechen, respektive die Viskosität der umgebenden Matrixflüssigkeit herabsetzen können.

Die Borrelie besitzt an der Oberfläche Rezeptoren, die Plasminogen aus der Umgebung binden können, eine Eigenschaft, die auch den OspC-Antigenen zugeschrieben wird (LAGAL et al. 2006). Das angelagerte Plasminogen rekrutiert aus dem Interstitium (Gewebe flüssigkeit zwischen den Zellen) den Plasminogenaktivator (Urokinase-Typ). Es entsteht das aktive Plasmin.

Plasmin ist eine Serinproteinase, welche verschiedene «Zellkleber» wie Fibronectin, Laminin und Vitronectin, nicht aber Kollagen zerlegt und auflöst. So kann der Erreger feste Gewebsbarrieren wie Membranen, Zellverbände etc. an den zwischenzellulären Klebestellen perforieren, durchdringen und sich weiterbewegen.

Aber auch das Kollagen kann aufgelöst werden. Andere Bakterien können direkt die dazu notwendigen Metalloproteinasen,

wie Kollagenase und Gelatinase sezernieren. *B. burgdorferi* besitzt dazu kein Genset und kann sie nicht produzieren. Trotzdem hat man im von *B. burgdorferi* befallenen Gewebe (Erythematosa migratoria, entzündliche Gelenksflüssigkeit, Liquores) regelmässig hohe Konzentrationen dieser Proteinasen gefunden. Man nimmt an, dass die Anwesenheit von *B. burgdorferi* über einen komplizierten Mechanismus mit Einbezug der CD¹⁴-Zellen, des Tumornekrosefaktors- α und des Interleukins 1 diese Metalloproteinasen in der Matrix aktiviert (PERIDES et al. 1998).

Kollagenasen und Gelatinasen setzen auch die Viskosität der Matrix herab und ermöglichen der Borrelie im verflüssigten Milieu schneller vorwärts zu kommen.

6.3 Fixation an Zellstrukturen

Um ein Gewebe besser kolonisieren zu können, ist es für die Bakterie von Vorteil, wenn sie sich an Gewebestrukturen fixiert. *B. burgdorferi* exprimiert dazu die Fibronectin bindenden Antigene BBK 32 und BBK 50. An ihnen lagert sich aus der umgebenden Matrix das Klebprotein Fibronectin ab. Diese Adhäsionshülle baut die Borrelie auch schon im Zeckendarm zur Verankerung auf. Eine gleiche Eigenschaft wird auch dem später noch zu erwähnenden Decorin zugeschrieben (FIKRIG et al. 2004, KIM et al. 2004, FISCHER et al. 2003).

6.4 Die Strategie gegen Antikörper

6.4.1 Variabilität des Oberflächenantigens VlsE

VlsE (variable major protein-like sequence expressed) ist ein Oberflächenprotein, das alle *B. burgdorferi*-Spezies exprimieren können. Es wird im Vertebraten praktisch sofort aufreguliert. VlsE ist gegliedert in eine variable Hülle und in einen invariablen Kern. Das Spezielle dieses Oberflächenproteins ist seine Eigenschaft, die Oberfläche ändern zu können.

Die DNA, welche die verschiedenen VlsE-Oberflächenvarianten kodiert, besteht aus 15 bis 20 DNA-Kassetten. Letztere enthalten je 12 Genregionen, sechs variable und sechs nicht variable. Aus diesen wird laufend eine andere vlse-DNA zusammengestellt, wobei die nicht variablen Abschnitte (Kern) immer unverändert mitgenommen und nur die variablen Genregionen ausgetauscht werden. Den Möglichkeiten der vlse-Genkombination und damit den Oberflächenvarianten des VlsE sind somit keine Grenzen gesetzt. Wie die Untersuchungen von ZHANG et al. (1998) zeigten, kann eine Oberflächenänderung alle vier Stunden stattfinden.

Reagiert nun unser Immunsystem auf die VlsE-Oberflächenproteine «A» und produziert dagegen Antikörper, so sind diese bei der Fertigstellung schon unnützlich geworden, da *B. burgdorferi* schon VlsE-Oberflächenproteine «B» exprimiert, gegen welche die «A»-Antikörper nichts ausrichten können. Sie laufen

ins Leere. Auf diese Art wird das Immunsystem dauernd in Trab gehalten und absorbiert, ohne dass die VlsE-Antikörper gegen den Erreger vorgehen können. Zu Recht wird das VlsE-Oberflächenantigen «Lockvogel»-Antigen bezeichnet.

Gehen im Körper Borrelien zu Grunde, dann löst sich die Antigenhülle auf und die Kernproteine von VlsE kommen zum Vorschein. Sie sind stark immunogen und stimulieren das Immunsystem. Es werden vor allem Antikörper gegen die invariable Region 6 gebildet, die wir auch für diagnostische Zwecke verwenden. Nur das Immunsystem kommt wieder zu spät und produziert sinnlos Antikörper. Die damit attackierten Borrelien sind ja schon tot und bedürfen keiner weiteren Abwehr mehr (GÖTTNER et al. 2004, LAWRENZ et al. 1999, EICKEN et al. 2002).

Die VlsE-Oberflächenproteine leisten wahrscheinlich einen entscheidenden Beitrag zum Überleben der Borrelien im Menschen und damit zur Chronifizierung einer Lyme-Borreliose.

6.4.2 Schutzhülle aus Decorin

Decorin ist ein Glykoprotein der extrazellulären Matrix und wird je nach Gewebe in unterschiedlicher Konzentration gebildet. Decorin ist im Gelenk und vor allem in der Haut, aber auch im Knorpel oder im Sehngewebe nachweisbar, weniger im Herz- oder Harnblasengewebe. Zahlreiche experimentelle Untersuchungen zeigten, dass *B. burgdorferi* in Decorin haltigem Gewebe besser überleben kann als im Decorin armen. Decorin schützt offensichtlich die Borrelie vor der Immunabwehr.

Nimmt *B. burgdorferi* im Gewebe Decorin wahr, so exprimiert es die Decorin bindenden Oberflächenantigene DbpA und DbpB (Decorin binding protein). Damit wird aus dem Gewebe Decorin angelagert und das Bakterium baut sich eine Hülle auf. Diese schützt vor den Angriffen durch Antikörper (LIANG et al. 2004, HAGMAN et al. 2000).

6.5 Aufenthalt an immunprivilegierten Orten

Um dem Zugriff des Immunsystems zu entgehen, kann sich *B. burgdorferi* verstecken. Die Spirochäte konnte teils experimentell in-vitro, teils in-vivo in humanen Zellen nachgewiesen werden. Bis heute ist die Bedeutung umstritten und unklar wie häufig dies in natura überhaupt vorkommt. Ihr Nachweis gelang in Endothelzellen, in Gliazellen, in Fibroblasten, in Synovialiszellen und in Leukozyten. Der intrazelluläre Aufenthalt schützt den Erreger nicht nur vor jeglichem Zugriff des Immunsystems, also vor dem Komplement, vor den Antikörpern und vor den Makrophagen, sondern er schützt auch vor der Einwirkung bedrohlicher Chemikalien wie den Antibiotika. In-vitro Experimente zeigten nämlich, dass *B. burgdorferi* in Fibroblasten auch nach 14-tägiger Exposition mit Ceftriaxon, einem wichtigen Antibiotikum in der Behandlung der Lyme-Borreliose, keinen Schaden nahm (ALROBAIY et al. 2005). Auch CHARY-VALCKENAERE et al. (1998)

und GIRSCHICK et al. (1996) zeigten, dass die Borrelien in Synovialiszellen nach neuntägiger, respektive in-vitro auch nach achtwöchiger Exposition noch intakt geblieben waren.

Weitere immunprivilegierte Nischen, zu welchen das Immunsystem generell schlechten Zugang hat und in denen das Bakterium Schutz findet, sind Bindegewebestrukturen, Sehnen, Knorpel etc. Auch in ihnen konnte das Bakterium nachgewiesen werden. Die Häufigkeit und insbesondere die klinische Bedeutung dieses Verhaltens sind unklar (HÄUPL et al. 1993, CABELLO et al. 2007, DORMAN et al. 1997). Auch die Frage ist ungelöst, wie oft die Spirochäten diese Verstecke verlassen. Sind sie dann verantwortlich für neue Entzündungsschübe oder für die Chronifizierung der Erkrankung?

6.6 Die «Hungerreaktion»

B. burgdorferi kann seine Motilität und Gestalt den Erfordernissen des umgebenden Milieus anpassen, seinen Stoffwechsel herabsetzen und hungern. Experimentell konnte gezeigt werden, dass der Erreger bei Entzug von Serum, von Fettsäuren, von Sauerstoff oder in einem sauren Milieu seine Fortbewegung drosselt, sich in eine elongierte, starre Form verwandelt oder Lister-Formen (Bakterium ohne Zellwand) bildet. Die gleichen Veränderungen stellte man unter dem Einfluss von Toxinen fest, wie unter den Antibiotika Penicillin, Ceftriaxon oder unter den Tetracyclinen. Die Motilität kann bei günstigeren Umweltbedingungen wieder heraufgesetzt werden. Von den elongierten Verwandlungsformen nimmt man an, dass sie irreversible Degenerationsprodukte sind.

Unter den gleichen ungünstigen Bedingungen kann das Bakterium Zystenformen bilden, die im Gewebe von Erythema migrans oder in Liquores gefunden wurden (BRORSON et al. 1997). Die Zystenbildung ist ein synthetisch aktiver Vorgang, der zum Beispiel durch Tetracyclin-Antibiotika blockiert werden kann. Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten, dass sich unter nicht optimalen Nährbedingungen die äussere Bakterienkapselschicht nicht mehr teilt und als Zystenmembran verwendet wird, während sich im Innern zwei geteilte Bakterienkörper befinden. Die Zystenformen haben einen minimalen Stoffwechsel und eignen sich für das Überleben. Werden die Bedingungen im Milieu günstiger, entstehen daraus wieder normale Borrelien (ALBAN et al. 2000, PREAC-MURSIC et al. 1996).

6.7 Verstärkung der Abwehr durch die «Familie»

Das Genom von *B. burgdorferi* ist vollkommen entschlüsselt. Seine Gene liegen verteilt auf einem linearen Chromosom sowie auf 12 linearen und neun zirkulären Plasmiden. Auffallend ist das Vorhandensein zahlreicher paraloger Gene. Diese zeichnen sich durch die hohe strukturelle Homologie und durch funktionelle Gemeinsamkeiten aus. Bei *B. burgdorferi* s. s. konnten 161 Gen-

familien identifiziert werden. 107 Genfamilien besitzen die Mindestzahl von zwei Mitgliedern auf verschiedenen Plasmiden, die grösste Familie, die Familie 57, zählt unter Einbezug der Pseudogene 41 Mitglieder. Gut bekannt ist die Erp-Familie (OspE/F related protein), deren Genprodukte als Oberflächenproteine exprimiert werden. Auf vier verschiedenen zirkulären Plasmiden konnten ihre Familienmitglieder identifiziert werden (AKINS et al. 1999, BRISSETTE et al. 2008). Die Erp-Proteine dienen wie OspE und OspF der Komplementabwehr. Es ist zu vermuten, dass eine Genfamilie Verstärkerfunktion hat, indem sie zusammen mehr Oberflächenproteine exprimieren können.

Wie experimentell in-vitro gezeigt werden konnte, gehen dem Erreger beim Durchlaufen von Kulturpassagen und damit mit der zunehmenden Anzahl von Teilungsschritten, respektive mit der Alterung Plasmide verloren, was mit einem Rückgang seiner Virulenz einhergeht (AL-ROBAIY et al. 2005, CAROLL et al. 1996, WILSKE et al.1988). Es ist naheliegend, dass dies auf den Verlust von Familienmitgliedern zurückzuführen ist.

7 KLINISCHE IMPLIKATIONEN

Wird eine Lyme-Borreliose im Stadium I (Erythema migrans und/oder grippale Symptome) oder im Stadium II (akute Formen der Arthritis, Myositis, Tendinitis, Meningoenzephalitis, Radikulitis, Acrodermatitis chronica atrophicans, Karditis etc.) rechtzeitig erkannt und lege artis antibiotisch behandelt, so darf davon ausgegangen werden, dass bei 90 Prozent der Fälle sich innerhalb von Wochen, respektive von ein bis zwei Jahren eine Heilung einstellt.

Können die Erreger dank ihrer taktischen Möglichkeiten das Immunsystem austricksen und überleben oder reagiert das Immunsystem nicht adäquat, so entstehen chronische Verlaufsformen. Bei etwa zehn Prozent der disseminierten Manifestationen muss trotz adäquater Antibiose mit einem chronischen Verlauf gerechnet werden. Wie häufig die chronischen Verlaufsformen bei Nichtbehandelten vorkommen, wissen wir nicht.

Ein chronischer Verlauf äussert sich in einer chronischen Gewebsentzündung mit definitiver morphologischer oder funktioneller Schädigung, wie zum Beispiel in einer chronischen Gelenkentzündung mit konsekutiver Zerstörung der Gelenkstrukturen und Arthrosebildung, in neurofunktionellen Defiziten oder in bleibenden Lähmungen nach einer akuten Meningoenzephalitis, in einer Polyneuropathie nach einer Radikulitis, in einer Hautatrophie nach einer Acrodermatitis chronica atrophicans etc. (Abb. 4). Typisch für diese chronischen Entzündungen ist die Organreue, das heisst, die Chronizität spielt sich in den Grenzen des ursprünglich akut entzündeten Organs ab. Jeder chronischen Verlaufsphase ging ursprünglich eine akute voraus.

Das so genannte Postlyme-Syndrom ist eine weitere und besondere chronische Verlaufsform der Lyme-Borreliose, die nach jeder akuten Manifestation auftreten kann, auch nach einem Erythema migrans. Sie hält sich nicht an die Grenzen der ursprünglich befallenen Organe, respektive typisch ist ein Organ- und Symptomwandel. Das Postlyme-Syndrom zeigt unabhängig vom ursprünglich befallenen Organ eine bunte und unspezifische Beschwerdepalette, die aus zahlreichen Allgemeinsymptomen, aus muskuloskelettalen Beschwerden, neurologischen Symptomen sowie neurofunktionellen Defiziten und psychischen Störungen bestehen kann (Abb. 4). Wegen seiner Unspezifität und wegen der von den ursprünglichen Symptomen so unterschiedlichen Beschwerden war diese Borrelioseform lange Zeit umstritten. Heute ist sie aber von allen führenden Fachspezialisten anerkannt.

Es wurden auch Diagnosekriterien entwickelt. So darf der zeitliche Abstand zwischen der akuten Phase und dem Auftreten des Postlyme-Syndroms sechs bis 12 Monate nicht überschreiten, es muss eine akute Phase der Lyme-Borreliose klinisch und

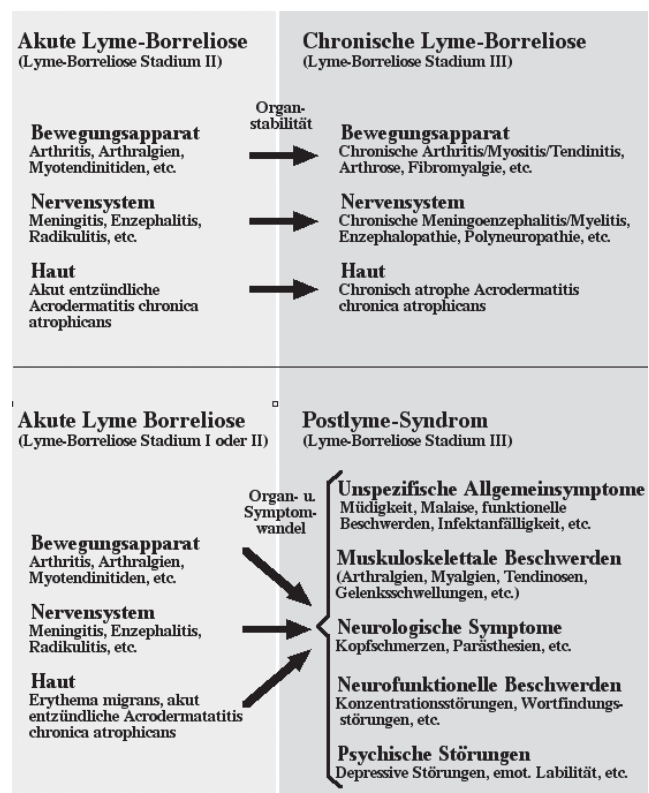


Abb. 4. Schematische Darstellung des klinischen Unterschiedes zwischen den organstabilen chronischen Lyme-Borreliosen und dem organwechselnden Postlyme-Syndrom (SATZ 2010).

Fig. 4. Scheme of the clinical differences between the organ stable chronic Lyme-Borreliosis and the organ changing Postlyme-Syndrom (SATZ 2010).

laborchemisch nachweisbar sein, die akute Krankheitsphase muss adäquat antibiotisch behandelt worden sein, zahlreiche andere Diagnosen (z.B. eine rheumatische, neurologische oder psychische Erkrankung) müssen akribisch ausgeschlossen sein etc. (KAPLAN et al. 2003, ELKINS et al. 1999, ASCH et al. 1993, SHADICK et al. 1994, KLEMPNER et al. 2001, SELTZER et al. 2000, SATZ 2010).

Chronische Verlaufsformen der Lyme-Borreliose, sei es die organitreuen oder das Postlyme-Syndrom, sprechen nicht mehr auf Antibiotika an, sondern müssen je nach Beschwerden symptomatisch behandelt werden. Bestimmte Ärztekreise propagieren allerdings antibiotische Langzeitbehandlungen über Monate, ja sogar über Jahre. Patienten können sich während dieser Therapie besser fühlen. Die Beschwerden kehren aber nach Absetzen der Medikamente wieder zurück. Dieses Verhalten beruht auf einem Trugschluss. Sie ist auf eine günstige Nebenwirkung der eingesetzten Antibiotika (Tetracycline, Cephalosporine, Hydroxychloroquine, Nitroimidazole) zurück zu führen, nämlich auf die sehr gute antientzündliche Wirkung, welche aber nichts zu tun hat mit der antibiotischen Wirksamkeit. Aus diesem Grunde werden einige der aufgeführten Substanzen auch bei rheumatischen Erkrankungen und bei chronischen, nicht infektiösen Darmerkrankungen eingesetzt.

Das fehlende Ansprechen der chronischen Borrelioseformen auf Antibiotika zeigt, dass sich aus einer ursprünglich infektiösen eine chemisch-immunologische Erkrankung entwickelt hat, deren genaue Pathogenese wir heute nicht einmal in den Grundzügen verstehen. Am Anfang stand ein Erreger, der äusserst raffiniert mit dem Immunsystem umzugehen weiss und der nicht nur im Körper über lange Zeit persistieren, sondern auch das Immunsystem zum Entgleisen bringen kann.

8 LITERATUR

- AESCHLIMANN, A. 1996. Zecken als Vektoren unter besonderer Berücksichtigung der Spirochäten. *Nova Acta Leopoldina* 292, 11–25.
- AKINS, DR., CAIMANO, MJ., YANG, X., CERNA, F., NORGARD, MV., RADOLF, JD. 1999. Molecular and evolutionary analysis of *Borrelia burgdorferi* 297 circular plasmid-encoded lipoproteins with OspE- and OspF-leader peptides. *Infect. Immun.* 67, 1526–1532.
- ALBAN, PS., JOHNSON, PW., NELSON, DR. 2000. Serum-starvation-induced changes in protein synthesis and morphology of *Borrelia burgdorferi*. *Microbiol.* 146, 119–127.
- ALITALO, A., MERI, T., RÄMÖ, L., JOKIRANTA, TS., HEIKKILÄ, T., SEPPELÄ, IJT., OKSI, J., VILJANEN, M., MERI, S. 2001. Complement evasion by *Borrelia burgdorferi*: Serum resistant strains promote C3b inactivation. *Infect. Immun.* 69, 3685–3691.
- AL ROBAIY, S., KNAUER, J., STRAUBINGER, RK. 2005. *Borrelia burgdorferi* organisms lacking plasmid 25 and 28-1 are internalized by human blood phagocytes at rate identical to that of wild-type strain. *Infect. Immun.* 73, 5547–5553.
- ANGUITA, J., RAMAMOORTHY, N., HOVIUS, JWR., DAS, S., THOMAS, V., PERSINSKI, R., CONZE, D., ASKENASE, PW., RINCON, M., KANTOR, FS., FIKRIG, E. 2002. Salp 15, an *Ixodes scapularis* salivary protein inhibits CD⁴⁺ T Cells activation. *Immunity* 16, 848–859.
- ASCH, ES., BUJAK, DI., WEISS, M., PETERSON, MGE., WEINSTEIN, A. 1994. Lyme disease: An infectious and postinfectious syndrome. *J. Rheumatol.* 21, 454–461.
- BREITNER-RUDDOCK, S., WÜRZNER, R., SCHULZE, J., BRADE, V. 1997. Heterogeneity in the complement-dependent bacteriolysis within the species of *Borrelia burgdorferi*. *Med. Microbiol. Immunol.* 185, 253–260.
- BRISSETTE, CA., COOLEY, AE., BURNS, LH., RILEY, SP., VERMA, A., WOODMAN, ME., BYKOWSKI, R., STEVENSON, B. 2008. Lyme Borreliosis spirochete Erp proteins, their known host ligands, and potential roles in mammalian infection. *Int. J. Med. Microbiol.* 298 S1, 257–267.
- BRORSON, O., BRORSON, SH. 1997. Transformation of cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to normal mobile spirochetes. *Infection* 25, 240–246.
- CABELLO, FC., CODFREY, HP., NEWMAN, SA. 2007. Hidden in plain sight: *Borrelia burgdorferi* and the extracellular matrix. *Trends in Microbiol.* 15, 350–354.
- CAROLL, JA., GHERARDINI, FC. 1996. Membrane protein variations associated with in vitro passage of *Borrelia burgdorferi*. *Infect. Immun.* 64, 392–398.
- CHARY-VALCKENAERE, I., JAULCA, B., CHAMPGNEULLE, J., PIEMONT, Y., MAINARD, D., POUREL, J. 1998. Ultrastructural demonstration of intracellular localization of *Borrelia burgdorferi* in Lyme arthritis. *Br. J. Rheumatol.* 37, 468–469.
- CRIPPA, M., RAIS, O., GERN, L. (2002) Investigations on the mode of dynamics of transmission and infectivity of *Borrelia burgdorferi sensu stricto* and *Borrelia afzelii* in *Ixodes ricinus* ticks. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2, 3–9.
- DAS, A., BANERJEE, G., DEPONTE, K., MARCANTONIO, M., KANTOR, FS., FIKRIG, E. 2001. Salp25D, an *Ixodes scapularis* anti-oxidant, is 1 of 14 immunodominant antigens in engorged tick salivary gland. *J. Infect. Dis.* 184, 1056–1064.
- DE SILVA, AM., FIKRIG, E. 1995. Growth and migration of *Borrelia burgdorferi* in *Ixodes* ticks during blood feeding. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 53, 397–404.

- DORMAN, DW., FISCHER, ER., BROOKS, DM. 1997. Invasion and cytopathic killing of human lymphocytes by spirochetes causing Lyme disease. *Clin. Infect. Dis.* 25, suppl. 1, 2–8.
- EICKEN, C., SHARMA, V., KLABUNDE, T., LAWRENZ, MB., HARDHAM, JM., NORRIS, SJ., SACCHETTINI, JC. 2002. Crystal structure of Lyme disease variable surface antigen VlsE of *Borrelia burgdorferi*. *J. Biol. Chem.* 277, 21691–21696.
- ELKINS, LW., POLLINA, DA., SCHEFFER, SR., KRUPP, LB. 1999. Psychological states and neuropsychological performances in chronic Lyme disease. *Appl. Neuropsych.* 6, 19–26.
- FIKRIG, E., COYLE, PK., SCHUTZER, S., CHEN, M., DENG, ZK., FLAVELL, RA. 2004. Preferential presence of Decorin-binding protein B (BBA25) and BBA50 in cerebrospinal fluid of patients with neurologic Lyme disease. *J. Clin. Microbiol.* 42, 1243–1246.
- FISCHER, JR., PARVEEN, N., MAGOUN, L., LEONG, JM. 2003. Decorin-binding proteins A and B confer distinct mammalian cell type-specific attachment by *Borrelia burgdorferi*, the Lyme disease spirochete. *PNAS* 100, 7307–7312.
- GE, Y., LI, C., CORUM, L., SLAUGHTER, CA., CHARON, NW. 1996. Structure expression and the FlaA periplasmic flagellar protein of *Borrelia burgdorferi*. *J. Bacteriol.* 180, 2418–2425.
- GIRSCHICK, HJ., HUPPERTZ, HI., RÜSSMANN, H., KRENN, V., KRACH, H. 1996. Intracellular persistence of *Borrelia burgdorferi* in human synovial cells. *Rheumatol. Int.* 16, 125–132.
- GÖTTNER, G., SCHULTE-SPECHTEL, U., WILSKE, B. 2004. Heterogeneity of immunodominant surface protein VlsE among the three genospecies of *Borrelia burgdorferi* pathogenetic for humans. *Int. J. Med. Microbiol.* 293, suppl. 37, 172–173.
- HAGMAN, KE., YANG X., WIKEL, SK., SCHOELER, GB., CAIMANO, MJ., RADOLF, JD., NORGARD MV. 2000. Decorin binding protein A (DbpA) of *Borrelia burgdorferi* is not protective when immunized mice are challenged via tick infestation and correlates with the lack of DbpA expression by *Borrelia burgdorferi* in ticks. *Infect. Immun.* 68, 4759–4764.
- HANNIER, S., LIVERSIDGE, J., STERNBERG, JM., BOWMAN, AS. 2002. Characterization of the B-cell inhibitory protein factor in *Ixodes ricinus* tick saliva: a potential role in enhanced *Borrelia burgdorferi* transmission. *Immunology* 113, 401–408.
- HÄUPL, T., HAHN, G., RITTIG, M., KRAUSE A., SCHOERNER, C., SCHÖNHERR, U., KALDEN, JR., BURMESTER, GR. 1993. Persistence of *Borrelia burgdorferi* tissue form a patient with chronic Lyme-Borreliosis. *Arthr. Rheumat.* 36, 1621–1626.
- HERZBERGER, P., SIEGEL, C., SKERKA, C., FINGERLE, V., SCHULTE-SPECHTEL, U., VAN DAM, A., WILSKE, B., BRADE, V., ZIPFEL, PF., WALLICH, R., KRAICZY, P. 2007. Human pathogen *Borrelia spielmanii*, sp. nov. resists complement-mediated killing by direct binding of immune regulators factor H and FHL-1. *Infect. Immun.* 75, 4817–4825.
- HUVIUS, JW., RAMAMOORTHY, N., VAN'T VEER, C., DE GROOT, KA., NIHOFF, AM., JONGEJAN, F., VAN DAM, AP., FIKRIG, E. 2007. Identification of Salp 15 homologues in *Ixodes ricinus* ticks. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 7, 296–303.
- HUVIUS, JW., SCHUIJT, TJ., DE GROOT, KA., ROELOFS, JTH., OEI, GA., MARQUART, JA., DE BEER, R., VAN'T VEER, C., VAN DER POLL, T., RAMAMOORTHY, N., FIKRIG, E., VAN DAM, AP. 2008. Potential protection of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto by Salp 15 homologue in *Ixodes ricinus* saliva. *J. Infect. Dis.* 198, 1189–1197.
- KAPLAN, RF., TREVINO, RP., JOHNSON, GM., LEVY, L., DORN-BUSCH, R., HU, LT., EVANS, J., WEINSTEIN, A., SCHIMD, CH., KLEMPNER, MS. 2003. Cognitive function in post-treatment Lyme disease. Do additional antibiotics help? *Neurology* 60, 1916–1922.
- KIM, JH., SINGVALL, J., SCHWARZ-LINEK, U., JOHNSON, BJB., POTTS, JR., HÖÖK, M. 2004. BBK32, a fibronectin binding MSCRAMM from *Borrelia burgdorferi*, contains a discorded region that undergoes a conformational change in ligand binding. *J. Biol. Chem.* 279, 41706–41714.
- KLEMPNER, MS., LINDEN, TH., EVANS, J., SCHMID, CH., JOHNSON, GM., TREVINO, RP., NORTON, D., LEVY, L., WALL, D., MCCALL, J., KOSINKSKI, M., WEINSTEIN, A. 2001. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme-disease. *N. Engl. J. Med.* 345, 85–92.
- KOCHI, SK., JOHNSON, RC. 1988. Role of immunoglobuline G in killing of *Borrelia burgdorferi* by classical complement pathway. *Infect. Immun.* 56, 314–321.
- KRAICZY, P., SKERKA, C., ZIPFEL PF., BRADE, V. 2002. Complement regulator-acquiring surface protein of *Borrelia burgdorferi*: An new protein family involved in complement resistance. *Wien. Klin. Wochenschr.* 114, 568–573.
- KVČKOVÁ, K., KOPECKÝ, J. 2006. Effect of tick saliva on mechanism of innate immune response against *Borrelia afzelii*. *J. Med. Entomol.* 43, 1208–1214.
- LAGAL, V., PORTNOI, D., FAURE, G., POSTIC, D., BARANON, G. 2006. *Borrelia burgdorferi* sensu stricto invasiveness is correlated with OspC-plasminogen affinity. *Microbes Infect.* 8, 645–652.
- LAWRENZ, MB., HARDHAM, JM., OWENS, RT., NOWAKOSKI, J., STEERE, AC., WORMSER, GP, NORIS, SJ. 1999. Human antibody responses to VlsE antigenetic variation protein of *Borrelia burgdorferi*. *J. Clin. Microbiol.* 37, 3997–4004.
- LIANG, FT., BROWN, FL., WANT, T., IOZZO, RV., FIKRIG, E. 2004. Protective niche for *Borrelia burgdorferi* to evade humoral immunity. *Am. J. Pathol.* 165, 977–985.
- MACHACKOVÁ, M., OBORNÍK, M., KOPECKÝ, J. 2006. Effect of salivary gland extract from *Ixodes ricinus* ticks on the prolifera-

- tion of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto in vivo. *Folia Parasitol. (Praha)* 53, 153–158.
- NADELMAN, RB., NOWAKOWSKI, J., FISH, D., FALCO, RC., FREEMAN, K., MCKENNA, D., WELCH, P., MARCUS, R., AGUERO-ROSENFIELD, M., DENNIS, DT., WORMSER, GP. 2001. Prophylaxis with the single-dose doxycycline for the prevention of Lyme-disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N. Engl. J. Med.* 345, 79–84.
- OKSI, J., SAVOLAINEN, J., PENE, J., BIOUSQUET, J., LAIPPALA, P., VILJANEN, MK. 1996. Decreased interleukin-4 and increased gamma interferon production by peripheral blood mononuclear cells in patients with Lyme-Borreliosis. *Infect. Immun.* 64, 3620–3623.
- PAL, U., FIKRIG, E. 2003. Adaptation of *Borrelia burgdorferi* in the vector and vertebrate host. *Microbes Infect.* 5, 659–666.
- PERIDES, G., CHARNESSE, ME., TANNER, LM., PETER, O., SATZ, N., STEERE, AC., KLEMPNER, MS. 1998. Matrix metalloproteinases in the cerebrospinal fluid of patients with Lyme-neuroborreliosis. *J. Infect. Dis.* 177, 401–408.
- PIESMAN, J., OLIVER, JR., SINSKY, R. 1990. Growth kinetics of the Lyme disease spirochete (*Borrelia burgdorferi*) in vector ticks (*Ixodes dammini*) *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 42, 352–357.
- PREAC-MURSIC, V., WANNER, G., REINHARD, S., WILSKE, B., BUSCH, U., MARGET, W. 1996. Formation of cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast-L-form variants. *Infection* 24, 118–126.
- RAMAMOORTHY, N., NARASIMHAN, S., PAL, U., BAO, F., YANG, XF., FISH, D., ANGUITA, J., NORGARD, MV., KANTOR, FS., ANDERSON, JF., KOSKI, RA., FIKRIG, E. 2005. The Lyme disease agent exploits a tick protein to infect the mammalian host. *Nature* 436, 573–577.
- RIBEIRO, JMC., FRANCISCHETTI, MB. 2003. Role of arthropod saliva in blood feeding. Sialome and post-sialome perspectives. *Ann. Rev. Entomol.* 48, 73–88.
- SATZ, N. 2010. Das Postlyme-Syndrom. In: *Klinik der Lyme-Borreliose*. 3. Aufl. Hans Huber Verlag, Bern, 497–508.
- SELTZER, EG., GERBER, MA., CARTTER, ML., FREUDIGMAN, K., SHAPIRO, ED. 2000. Long-term outcomes of persons with Lyme disease. *J. Am. Med. Assoc.* 283, 609–616.
- SESHU, J., SKARE, JT. 2000. The many faces of *Borrelia burgdorferi*. *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* 2, 463–473.
- SHADICK, NA., PHILLIPS, CB., LOGIGIAN, EL., STEERE, AC., KAPLAN, RF., BERARDI, VB., DURAY, PH., LARSON, MG., WRIGHT, EA., GINSBURG, KS., KATZ, JN., LIANG, MH. 1994. The longterm outcomes of Lyme disease: A population-based retrospective cohort study. *Ann. Intern. Med.* 121, 560–567.
- SIGAL, LH., ZAHNRADNIK, JM., LAVIN, P., PATELLA, SJ., BRYANT, G., HASELBY, R., HILTON, E., KUNEL, E., ADLER-KLEIN, D., DOHERTY, T., EVANS, J., MALAWISTA, SM., Recombinant outer-surface protein A Lyme disease vaccine study consortium. 1998. A vaccine consisting of recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface protein A to prevent Lyme disease. *N. Engl. J. Med.* 339, 216–222.
- SJOEWALL, J., CARLSSON, A., VAARALA, O., BERGSTROEM, S., ERNERUDH, J., FORSBERG, P., EKERFELD, C. 2005. Innate immune responses in Lyme-Borreliosis: enhanced tumor necrosis factor- α and interleukin-12 in asymptomatic individuals in response to live spirochetes. *Clin. Experiment. Immunol.* 141, 89–98.
- STANEK, G., KAHL, O. 1999. Chemoprophylaxis for Lyme-Borreliosis? *Zentralbl. Bakteriol.* 289, 655–665.
- STEERE, AC., KIKAND, VK., MEURICE, F., PARENTI, DI., FIKRIG, E., SCHOEN, RT., NOWAKOSKI, J., SCHMID, DH., LAUKAMP, S., BUSCARINO, C., KRAUSE, DS., Lyme disease vaccine study group. 1998. Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant. *N Engl J Med* 339, 209–215.
- STRLE, F. 1999. Lyme-Borreliosis in Slovenia. *Zentralbl. Bakteriol.* 289, 643–652.
- TOKARZ, R., ANDERTON, JM., KATONA, LI., BENACH, JL. 2004. Combined effects of blood on temperature shift of *Borrelia burgdorferi* gene expression as determined by whole genome DNA array. *Infect. Immun.* 72, 5419–5432.
- VALENUELA, JG, CHARLAB, R., MATHERS, TN., RIBEIRO, JMC. 2000. Purification, cloning, and expression of a novel salivary anticomplement protein from the tick, *Ixodes scapularis*. *J. Biol. Chem.* 275, 18717–18723
- WALLICH, R., KRAMER, MD., SIMON, MM. 1996. The recombinant outer surface protein A (LipOspA) of *Borrelia burgdorferi*: A Lyme disease vaccine. *Infection* 24, 396–397.
- WIDHE, M., GRUSSEL, M., EKERFELT, C., VRETHEIM, M., FORSBERG, P., ERNERUDH, P. 2004. Cytokines in Lyme Borreliosis. Lack of early tumor necrosis factor- α and transformation growth factor- β 1 responses are associated with chronic neuroborreliosis. *Immunol.* 107, 46–55.
- ZHANG, JR., NORRIS, SJ. 1998. Kinetics and in vivo induction of genetic variation of VlsE in *Borrelia burgdorferi*. *Infect. Immun.* 66, 3698–3697.