

Fieber nach Zeckenstich: Klinik und Diagnostik von akuten Zeckenstich-assoziierten Infektionskrankheiten in der Nordostschweiz

D. Baumann¹
 N. Pusterla²
 O. Péter³
 F. Grimm⁴
 P. E. Fournier⁵
 G. Schär⁶
 W. Bossart⁷
 H. Lutz²
 R. Weber¹

Fever after a tick bite: Clinical manifestations and diagnosis of acute tick-borne infections in North-Eastern Switzerland

Hintergrund und Fragestellung: Verschiedene durch Zecken übertragene Mikroorganismen können ein akutes fieberhaftes Krankheitsbild verursachen. Wir dokumentierten die klinische Präsentation und die Diagnostik bei Patienten, die sich nach einem Zeckenstich mit Fieber präsentierten. Zudem untersuchten wir, ob neu beschriebene Erreger (Ehrlichien, Babesien, Rickettsia helvetica) auch in der Nordostschweiz vorkommen.

Patienten und Methodik: 75 Patienten (41 Männer, 34 Frauen, medianes Alter 38 Jahre; darunter 10 Kinder) wurden erfasst, die innerhalb von 3 Wochen nach einem Zeckenstich an Fieber erkrankten. Gepaarte Seren wurden auf Antikörper gegen Borrelia burgdorferi, Frühsommermeningoenzephalitis-Virus, Anaplasma (Ehrlichia) phagocytophila, Babesia microti, B. divergens und Rickettsia helvetica untersucht. Ehrlichien wurden zudem mikroskopisch und mittels Polymerasen-Kettenreaktion gesucht. Klinische Daten wurden in der Akutphase, nach 1 und 2 Jahren erhoben.

Ergebnisse: Bei 36 (48%) Patienten wurde eine sichere oder mögliche Infektionskrankheit diagnostiziert: 7 (9%) Erythema migrans, 6 (8%) andere spezifische Manifestationen einer Lyme Borreliose, 6 (8%) Lyme Borreliosen mit unspezifischem febrilem Krankheitsbild, 8 (11%) Frühsommermeningoenzephalitiden, 7 (10%) granulozytäre Ehrlichiose, 1 B. microti Infektion bei einem eingereisten Amerikaner, 6 (8%) Doppelinfektionen. Bei 8 (11%) Patienten fanden sich serologische Hinweise für eine mögliche akute oder durchgemachte R. helvetica Infektion.

Folgerung: Die Lyme Borreliose war im untersuchten Kollektiv die häufigste Erkrankung, die sich zum Teil als unspezifisches febriles Krankheitsbild manifestierte. Bei der einheimischen Bevölkerung fand sich keine Babesiose. Es ergaben sich serologische Hinweise für das Vorkommen der humanen granulozytären Ehrlichiose und R. helvetica Infektion. Bei 50% der Patienten mit Fieber nach Zeckenstich konnte keine Infektion diagnostiziert werden.

Background: Different tick-borne infections can cause an acute febrile illness. The study objectives were to investigate the clinical manifestations and diagnosis of infections among patients who presented with fever after a tick-bite, and to detect newly described pathogens, including Ehrlichia, Babesia and Rickettsia helvetica, in North-Eastern Switzerland.

Patients and methods: We studied 75 patients (41 male, 34 female, median age 38 years, among them 10 children) who had fever within 3 weeks after a tick-bite. Paired sera were tested for antibodies to Borrelia burgdorferi, tick-borne encephalitis virus, Anaplasma (Ehrlichia) phagocytophila, Babesia microti, B. divergens, and Rickettsia helvetica. In addition, microscopy and polymerase chain reaction was used to detect Ehrlichia. Clinical data were obtained at baseline and at 1 and 2 year follow-up.

Results: Tick-borne infections were confirmed or possible in 36 (48%) patients: 7 (9%) Erythema migrans, 6 (8%) other specific manifestations of Lyme borreliosis, 6 (8%) Lyme borreliosis presenting as non-specific febrile illness, 8 (11%) tick-borne encephalitis, 7 (10%) granulocytic ehrlichiosis, 1 B. microti infection in a traveler from the US and 6 (8%) dual infections. In 8 (11%) patients serological findings were suggesting possible acute or past R. helvetica infection.

Conclusion: Among patients with fever after a tick-bite, Lyme borreliosis was most frequently found. There was no evidence for babesiosis among the resident population. Serologic data suggest that human granulocytic ehrlichiosis and R. helvetica infections may be endemic in Switzerland. Among 50% of the patients no tick-borne infections could be diagnosed.

Institut

¹ Abteilung Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Departement für Innere Medizin, Universitätsspital, Zürich, Schweiz (Abteilungsleiter a.i.: Prof. R. Weber)

² Veterinärmedizinisches Labor, Universität, Zürich, Schweiz (Leiter: Prof. H. Lutz)

³ Institut Central des Hopitaux Valaisans, Sion, Schweiz (Leiter: Dr. N. Troillet)

⁴ Institut für Parasitologie, Universität, Zürich, Schweiz (Direktor: Prof. P. Deplazes)

⁵ Unité des Rickettsies, Faculté de Médecine, Marseille, France (Direktor: Prof. D. Raoult)

⁶ Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität, Zürich (Direktor: Prof. E.C. Böttger)

⁷ Institut für Medizinische Virologie, Universität, Zürich (Direktorin: Prof. K. Mölling)

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Rainer Weber · Abteilung Infektionskrankheiten und Spitalhygiene
 Universitätsspital · 8091 Zürich · Schweiz · Tel.: +41/1/2553826 · Fax: +41/1/2553291 ·
 E-Mail: infweb@usz.unizh.ch

eingereicht: 10.12.2002 · akzeptiert: 3.4.2003

Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2003; 128: 1042–1047 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Zecken der Gattung *Ixodes* können in Mitteleuropa eine Reihe von Infektionserregern auf den Menschen übertragen: *Borrelia burgdorferi*, Frühsommermeningoenzephalitis (FSME)-Viren, *Anaplasma (Ehrlichia) phagocytophila* (Erreger der humanen granulozytären Ehrlichiose (5)), *Babesien* und *Francisella tularensis*. Im Mittelmeerraum oder Südosteuropa werden weitere Erreger durch andere Zeckenarten übertragen, darunter *Rickettsia conorii*, verschiedene *Borrelia* sp. und *Bunyaviren*. Die häufigste Zecken-assoziierte Erkrankung ist die Lyme Borreliose, deren erstes klinisches Zeichen, das Erythema migrans, typischerweise ohne systemische Beschwerden einhergeht. Nach einem Zeckenstich können aber auch fieberhafte Erkrankungen auftreten. In 8–48% der Fälle ist das Erythema migrans von Influenza-ähnlichen Beschwerden begleitet (11, 19). In Endemiegebieten kann das FSME-Virus die Ursache einer unspezifischen fieberhaften Erkrankung sein, welche in einer zweiten Phase in eine Meningoenzephalitis übergehen kann. Zudem wurden in den letzten Jahren neue durch *Ixodes* sp. übertragene Mikroorganismen beschrieben, deren Epidemiologie in Europa noch nicht vollständig geklärt ist.

- Ehrlichien sind intrazelluläre Bakterien, welche sich in Granulozyten oder Monozyten entwickeln und ein akutes, unspezifisches, febriles Krankheitsbild verursachen können. In Europa wurden erste Fälle der humanen granulozytären Ehrlichiose in Slovenien dokumentiert (13). Die monozytäre *Ehrlichia chaffeensis* Infektion kommt in Europa nicht vor, da hier die übertragenden Zeckenarten fehlen.
- *Babesien* sind Protozoen, welche Erythrozyten befallen und zu einem fieberhaften Krankheitsbild mit Anämie führen können.
- *Rickettsia helvetica* (2) wurde 1979 in der Schweiz aus *Ixodes ricinus* isoliert und damals als „Swiss agent“ beschrieben (4). Inzwischen scheinen wenige Kasuistiken von Patienten mit fieberhaften Erkrankungen auf eine Pathogenität von *R. helvetica* hinzuweisen (7, 14).

Unsere primäre Frage war, ob – neben der Lyme Borreliose und der FSME – neu beschriebene, durch *Ixodes* sp. übertragene Mikroorganismen, insbesondere Ehrlichien, auch im Kanton Zürich und der Nordostschweiz vorkommen. Deshalb untersuchten wir Patienten, die innerhalb von 3 Wochen nach einem Zeckenstich an Fieber erkrankten. Später suchten wir nach weiteren Erregern und führten retrospektiv serologische Tests zum Nachweis von Antikörpern gegen *R. helvetica*, *Babesia divergens* und *Babesia microti* durch. Wir beschreiben hier die klinischen Manifestationen und Diagnostik dieser febrilen Infektionskrankheiten nach einem Zeckenstich.

Patienten und Methodik

Hausärzte und Notfallstationen der Nordostschweiz wurden in den Jahren 1997 und 1998 durch Informationen in lokalen Ärztezeitungen dazu aufgerufen, uns Blutproben und klinische Daten zukommen zu lassen von Patienten, die innerhalb von 21 Tagen nach einem Zeckenstich wegen Körpertemperaturen von mindestens 37,5° ärztliche Hilfe suchten. Das initiale Ziel war, Patienten mit humaner granulozytärer Ehrlichiose zu identifizieren. Ehrlichien wurden mikroskopisch im Blutaussstrich (Giemsa-Färbung) und mittels der Polymerase-Kettenreaktion

(PCR) im Plasma gesucht, und es wurden in Akut- und Rekonvaleszentenserum (nach frühestens 2 Wochen) Titer von *Anaplasma (Ehrlichia) phagocytophila*-Antikörpern bestimmt. Mittels strukturiertem Fragebogen wurden demographische, klinische, hämatologische und blutchemische Parameter erfasst. Klinische Verlaufsdaten wurden nach 1 und 2 Jahren erhoben. Retrospektiv wurden zudem Akut- und Rekonvaleszentenserum auf Antikörper gegen *B. burgdorferi*, FSME-Virus, *B. microti*, *B. divergens* und *R. helvetica* getestet.

Die Diagnose einer Lyme Borreliose galt als gesichert bei Vorliegen eines Erythema migrans oder von Organmanifestationen gemäß Falldefinition plus dokumentierter Serokonversion (17). Die mögliche Lyme Borreliose wurde definiert als akutes fieberhaftes Krankheitsbild nach einem Zeckenstich plus Nachweis von IgM-Antikörpern. Der alleinige Nachweis von IgG war Hinweis auf eine durchgemachte Infektion. Die serologischen Tests umfassten: *B. burgdorferi*-IgM-Elisa (Enzygnost Borreliosis, Dade Behring), *B. burgdorferi*-IgG-Elisa (ImmunoWELL *Borrelia* Test, Genbio) und *B. burgdorferi*-IgM und IgG Immunoblot (recomBlot *Borrelia* IgG/IgM, Mikrogen). Eine Neuroborreliose wurde mittels Liquorpunktion diagnostiziert (Nachweis von intrathekal gebildeten spezifischen Antikörpern).

Die FSME-Virusinfektion galt als gesichert bei Fieber plus Serokonversion. Die Meningoenzephalitis wurde durch einen entzündlichen Liquorbefund und Dokumentation einer Serokonversion gesichert.

Eine sichere humane granulozytäre Ehrlichiose war definiert als fieberhaftes Krankheitsbild plus Erregernachweis oder einen 4fachen Anstieg des Antikörpertiters oder einen Antikörpertiter $\geq 1:160$. Eine Ehrlichiose wurde als möglich angenommen bei klinischen Beschwerden und einem Antikörpertiter von 1:80. Mikroskopisch wurde in Blutaussstrichen nach intrazytoplasmatischen Einschlüssen in neutrophilen Granulozyten gesucht (sog. „Morulae“, welche Ehrlichien entsprechen). Eine „nested PCR“ wurde mittels publizierter Technik aus dem in der Akutphase gewonnenen EDTA-Blut durchgeführt (15) und gepaarte Seren mittels indirekter Immunfluoreszenz auf *E. phagocytophila*-Antikörper getestet (16).

Die Babesiose galt als gesichert bei klinischen Beschwerden plus mikroskopischem Erregernachweis in Erythrozyten im Blutaussstrich oder Serokonversion. Antikörper wurden nachgewiesen mittels *Babesia microti* IgG IFA Antibody Kit (Fuller Laboratories, Fullerton, CA, USA) und *B. divergens* IFAT Slides (Dr. Böse, Hildesheim, Deutschland).

Eine *Rickettsia helvetica* Infektion war gesichert bei Präsentation mit Influenza-ähnlichen Symptomen plus Serokonversion von IgG oder Antikörpertiter $\geq 1:160$ plus Nachweis von IgM Antikörpern. Eine mögliche Infektion wurde definiert als klinische Beschwerden plus 2facher IgG Anstieg oder Titer $\geq 1:160$ ohne Nachweis von IgM. Eine durchgemachte Infektion wurde angenommen bei stabilen IgG Antikörpertitern $\geq 1:80$ ohne Nachweis von IgM. Verwendet wurde ein kommerziell nicht erhältlicher indirekter Immunfluoreszenz Test (IFA), sowie ein Immunoblot zur Bestätigung der Resultate bei zwei Patienten mit hohen IFA Antikörpertitern (Unité des Rickettsies, Faculté de Médecine, Marseille).

Tab.1 Akute fieberhafte Infektionskrankheiten nach Zeckenstich.

	Anzahl der Patienten n (%)		Total
	gesicherte Erkrankung	mögliche Erkrankung	
Zeckenstich-assoziierte Infektion	24 (32)	12 (16)	36 (48)
keine Infektion			39 (52)
Total			75 (100)
Einzelne Infektionen*			
Lyme Borreliose	14 (19)	4 (5)	18 (24)
Frühsommermeningoenzephalitis	8 (11)	0	8 (11)
Anaplasma phagocytophila-Infektion (humane granulozytäre Ehrlichiose)	2 (3)	5 (7)	7 (10)
Babesia microti-Infektion**	1 (1)	0	1 (1)
Babesia divergens-Infektion	0	0	0
Rickettsia helvetica-Infektion	1 (1)	7 (9)	8 (11)
*Mehrfacherfassung von Patienten durch Doppelinfektionen **Zeckenstich im Osten der USA			

Ergebnisse

Von 80 Patienten erfüllten 75 die Einschlusskriterien. Fünf Personen wurden ausgeschlossen, weil eine nicht Zeckenstich-assoziierte akute Erkrankung diagnostiziert wurde und kein Zeckenstich bekannt war; die Serologien waren negativ. 41 der 75 Personen (55%) waren männlichen und 34 (45%) weiblichen Geschlechts. Das mediane Alter betrug 38 Jahre (Bereich: 3–79); darunter waren zehn Kinder (<16 Jahre). Die Patienten erkrankten im Durchschnitt 8 Tage (1–24 Tage) nach dem Zeckenstich. Bei 24 (32%) der 75 Patienten wurde eine akute Zeckenstich-assoziierte Erkrankung gesichert, bei 12 (16%) wurde die Diagnose als „möglich“ klassifiziert; bei zwei Untersuchten fand sich eine gesicherte und bei vier eine mögliche Doppelinfektion (Tab.1).

Die Lyme Borreliose war die häufigste Erkrankung. Da das Einschlusskriterium der Studie das Vorliegen von Fieber voraussetzte, war der Anteil der Patienten mit Erythema migrans proportional kleiner als es der üblichen Häufigkeitsverteilung von Lyme Borreliose-Manifestationen entspricht. Vier Patienten litten an einer sog. frühen Neuroborreliose und präsentierten sich mit Polyradikulitis oder Meningoenzephalitis (Tab.2). Zwei der 14 Patienten mit gesicherter und vier der Patienten mit möglicher akuter Lyme Borreliose präsentierten sich ausschließlich mit unspezifischen, Influenza-ähnlichen Beschwerden. 11% der Patienten waren an einer FSME erkrankt.

Der mikroskopische oder molekulargenetische Nachweis von Ehrlichien gelang in keinem Fall. Die klinischen und serologischen Daten ergaben bei zwei Patienten eine gesicherte und bei fünf eine mögliche humane granulozytäre Ehrlichiose. Die klinischen Manifestationen waren durchwegs unspezifisch. Eine Leukopenie oder Thrombozytopenie wurde nur bei einem Patienten gefunden, bei vier von sieben zeigte sich transient eine leichte Erhöhung der Transaminasen (Tab.3).

Tab.2 Klinische Manifestationen bei Patienten mit akuter Lyme Borreliose.

	Diagnose*		
	sicher	möglich	Total
Diagnosen	14 (19)	4 (5)	18 (24)
Erythema migrans	7 (9)	0	7 (9)
Arthritis	1 (1)	0	1 (1)
Karditis	1 (1)	0	1 (1)
Neuroborreliose**	4 (5)	0	4 (5)
ausschließlich Influenza-ähnliche Manifestationen	2 (3)	4 (5)	6 (8)
Doppelinfektionen mit			
Frühsommermeningoenzephalitis	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Anaplasma (Ehrlichia) phagocytophila	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Babesia microti	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Rickettsia helvetica	0 (0)	1 (1)	1 (1)
* Anzahl Patienten (%). Summe der Diagnosen größer als 100%, da gleichzeitig mehrere Manifestationen möglich **Zwei Patienten mit Radikuloneuropathie, zwei mit Meningoenzephalitis			

Der serologische Nachweis von Antikörpern gegen *B. microti* und *B. divergens* war bei allen Patienten negativ außer bei einem kürzlich von der Nantucket Island (Ostküste der USA) eingereisten amerikanischen Touristen. Er litt an einer akuten und schweren febrilen Erkrankung. Bei ihm fanden sich mikroskopisch intraerythrozytäre Parasiten und die *B. microti* Serologie war stark positiv.

Serologisch ergaben sich Hinweise für das Vorkommen von *R. helvetica*-Infektionen (Tab.1). Die klinischen Manifestationen und die Laborbefunde bei den entsprechenden Patienten waren durchweg unspezifisch. Methoden zum direkten Erregernachweis oder zur Kultur stehen zur Zeit außerhalb von spezialisierten Forschungslabors nicht zur Verfügung. Bei der Hälfte der Patienten konnten wir keine Zecken-assoziierte Infektion finden. Die Verlaufsdaten nach 2 Jahren ergaben in keinem Fall Hinweise, dass in der Akutphase spezifische Infektionen verpasst worden, oder dass später eine Infektion (wie ein späteres Stadium einer Lyme Borreliose) klinisch manifest geworden wären.

Zur Beantwortung der Frage, ob sich bei der Erstkonsultation aufgrund der Anamnese, klinischen Präsentation und der unmittelbar erhältlichen Laborparameter (Blutbild, blutchemische Werte) eine Vermutungsdiagnose stellen ließ, verglichen wir die Befunde der Patienten, bei denen im Verlauf eine spezifische Diagnose oder keine Diagnose gestellt werden konnte (Tab.3). Bei 12 von 18 Patienten mit akuter Lyme Borreliose fanden sich in der akuten Krankheitsphase ein Erythema migrans oder andere spezifische Manifestationen; bei sechs war dagegen das Krankheitsbild unspezifisch. Bei Patienten mit einer FSME war oftmals nicht der klassische zweigipflige Verlauf festzustellen, sondern die Patienten suchten die Notfallstation mit einer Meningoenzephalitis auf, ohne dass eine vorangehende „grip-pale“ Episode zu eruieren war. Die Patienten mit Ehrlichiose, Babesiose oder Rickettsiose präsentierten sich initial durchweg mit unspezifischen Beschwerden. Labormäßig war einzig bei Patienten mit Ehrlichiose häufiger eine transiente Transaminasenerhöhung zu verzeichnen (Tab.3).

Tab. 3 Anamnese, initiale klinische Präsentation und Laborbefunde bei Zecken-assoziierten Infektionen mit Fieber.

	Lyme Borreliose* n = 18 (100)	FSME** n = 8 (100)	Ehrlichiose* n = 7 (100)	Babesiose* n = 1 (100)	Rickettsiose* n = 8 (100)	keine Diagnose n = 39 (100)
Anamnese, Beschwerden						
Fieber	15 (83)	7 (88)	6 (86)	1 (100)	6 (75)	29 (74)
Krankheitsgefühl, Müdigkeit	13 (72)	7 (88)	7 (100)	1 (100)	6 (75)	29 (74)
Kopfschmerzen	10 (56)	7 (88)	5 (71)	0	7 (88)	24 (62)
Schwindel	3 (17)	4 (50)	4 (57)	0	2 (25)	7 (18)
Myalgien	10 (56)	4 (50)	3 (43)	0	5 (63)	23 (59)
Arthralgien	9 (50)	1 (13)	2 (29)	0	3 (38)	20 (51)
Husten	4 (22)	4 (50)	0	0	0	4 (10)
Nausea oder Erbrechen	8 (44)	5 (63)	3 (43)	0	2 (25)	11 (28)
Diarrhoe	1 (6)	0	2 (29)	0	0	5 (13)
Befunde						
Fieber	12 (67)	7 (88)	5 (71)	1 (100)	6 (75)	25 (64)
Erythema migrans	7 (39)	1 (13)	0	0	1 (13)	0 (0)
Exanthem, generalisiert	1 (6)	0	0	0	2 (25)	3 (8)
Arthritis	1 (6)	0	0	0	0	4 (10)
Karditis	1 (6)	0	0	0	0	1 (3)
Fazialisparese	1 (6)	1 (13)	0	0	1 (13)	2 (5)
Radikuloneuropathie	2 (11)	0	0	0	0	0 (0)
akute Meningoenzephalitis	2 (11)	5 (63)***	0	0	2 (25)	5 (13)
Lymphadenopathie	3 (17)	1 (13)	2 (29)	0	0	3 (8)
Labor						
Transaminasen erhöht	4 (22)	2 (25)	4 (57)	1 (100)	1 (13)	11 (28)
Leukopenie	1 (6)	2 (25)	1 (14)	1 (100)	0	9 (23)
Thrombozytopenie	2 (11)	2 (25)	1 (14)	1 (100)	0	10 (26)
*Anzahl Patienten (%) mit gesicherter plus möglicher Infektion						
+FSME = Frühsommermeningoenzephalitis						
***Meningoenzephalitis im Verlauf bei sieben von acht Patienten mit FSME-Infektion. Ein Patient mit grippalen Beschwerden und einer eindeutigen Serokonversion hatte keine Liquoruntersuchung.						

Diskussion

Wir untersuchen 75 Patienten mit akutem Fieber nach Zeckenstich, um neu beschriebene, durch *Ixodes* sp. übertragene Mikroorganismen zu entdecken. Dabei fanden wir bei 10% dieser Patienten eine sichere oder mögliche humane granulozytäre Ehrlichiose. Hinweise für eine Infektion mit Babesien ergaben sich nicht bei der einheimischen Bevölkerung. Zudem waren serologische Daten mit dem Vorkommen von *R. helvetica* Infektionen vereinbar. Am häufigsten, bei einem Viertel der Untersuchten, fanden wir eine akute Lyme Borreliose, die sich oftmals primär nicht mit einem Hautbefund, sondern mit systemischen Krankheitszeichen manifestierte. Serologische und (unspezifische) klinische Befunde allein können in der Regel wegen Spezifitätsproblemen nicht genügen, um eine neue Infektionskrankheit in einem neuen geographischen Gebiet zu beweisen. Dazu gehört der Erregernachweis, wofür aber die entsprechenden Methoden zum Teil noch nicht zur Verfügung stehen.

Der direkte Erregernachweis von Ehrlichien ist schwierig: die Sensitivität der Mikroskopie betrug in epidemiologischen Studien durchschnittlich lediglich 30%; der molekulargenetische Erregernachweis gilt als die sensitivste Methode, ist aber möglicherweise zum Teil nur während einer kurzen Krankheitsphase

positiv, weil die Bakteriämiephase kurz ist (13). Der früher berichtete molekulargenetische Nachweis von *A. phagocytophila* in *Ixodes* sp. in der Nordostschweiz (15) und unsere klinischen und serologischen Befunde machen das Vorkommen der humanen granulozytären Ehrlichiose in diesem Gebiet höchst wahrscheinlich (20). Zwar ist das Beschwerdebild unspezifisch, doch kann die Ehrlichiose oftmals aufgrund der Konstellation mit transients Leukopenie, Thrombozytopenie und Erhöhung der Transaminasen gegenüber anderen Zecken-assoziierten Infektionen abgegrenzt werden. In Europa gelang bisher der direkte Erregernachweis erst in wenigen Fällen (13), doch weisen seroepidemiologische Studien, auch aus Deutschland und der Schweiz, auf eine weite Verbreitung des Erregers hin (1, 16).

Die *B. divergens*-Infektion ist als sehr seltene lebensbedrohliche Infektion bei immunkompromittierten und splenektomierten Patienten in Europa bekannt (9). Kürzlich durchgeführte serologische Untersuchungen postulieren nun eine Prävalenz der *B. microti*-Infektion bei Mitteleuropäern von bis zu 5% (6, 10), doch sind bisher keine diesbezüglichen Erkrankungen beim Menschen in Europa dokumentiert worden. Die Voraussetzungen für das Vorkommen der humanen Infektion sind zwar gegeben, indem die Erreger bei Nagern und Zecken identifiziert wurden (6). Doch scheint es eher unwahrscheinlich, dass schwere

Erkrankungen durch *B. microti* in Europa häufig sind, da bei solchen Patienten die intraerythrozytären Protozoen auch bei einer routinemäßigen mikroskopischen Untersuchung des Blutbildes kaum verpasst werden sollten. Wir fanden keine serologischen Hinweise auf das Vorkommen dieser Infektion.

Für den direkten Erregernachweis von *R. helvetica* beim Menschen stehen noch keine Methoden zur Verfügung und serologische Tests sind nur für wissenschaftliche Zwecke erhältlich. Deshalb liegen bisher keine Daten über eindeutig bewiesene Infektionen beim Menschen vor. Wenige Kasuistiken weisen mittels serologischer Resultate auf das mögliche Vorkommen der Erkrankung in Europa hin (7, 14).

Bei der Hälfte der Patienten konnten wir keine Zecken-assoziierte Infektion finden. Zwar ist bekannt, dass nicht nur Mikroorganismen, sondern auch Toxine von Zecken seltenerweise zu klinischen Manifestationen führen können, aber dabei handelt es sich um Paralyse (8), nicht um febrile Krankheitsbilder. Ein Teil der Patienten hat wohl an nicht Zecken-assoziierten Erkrankungen gelitten. Bei anderen waren möglicherweise die diagnostischen Methoden zu wenig sensitiv oder wurden zum falschen Zeitpunkt eingesetzt. Letztlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Patienten mit bisher unbekanntem Mikroorganismen infiziert waren. So wurde kürzlich eine weitere Rickettsienart, *R. slovaca*, bei Patienten in Ungarn identifiziert, bei denen nach einem Zeckenstich eine ausgeprägte Lymphadenopathie auftrat (12). Die übertragende Zecke von *R. slovaca* ist allerdings nicht *Ixodes* sp. sondern *Dermacentor* sp..

In einer Untersuchung von 62 febrilen Patienten nach Zeckenstich in Wisconsin USA (3) war der Anteil der akuten Borreliose mit 27% und der Anteil der humanen granulozytären Ehrlichiose mit 13% praktisch identisch mit unseren Resultaten, wobei Patienten mit Hautmanifestationen im Gegensatz zu unserer Studie ausgeschlossen waren. Im Blut der übrigen 60% der Untersuchten mit Fieber fanden die Forscher in Wisconsin mittels Breitspektrum-PCR keine Hinweise auf andere, bisher unbekannte bakterielle Infektionen. Aus Europa sind ähnliche Untersuchungen nicht bekannt.

Eine Limitation unserer Studie ist, dass die Patienten nicht engmaschig nach einem strukturierten Schema untersucht wurden. Dadurch sind möglicherweise nicht dominierende Befunde wie ein flüchtiges diskretes Hautexanthem im Rahmen einer Rickettsiose von Patienten oder Ärzten nicht erkannt worden; oder der Nadir einer Zytopenie oder transienten Transaminaserhöhung, wie dies für eine Ehrlichiose typisch ist, wurde nicht dokumentiert. Es ist bekannt, dass diese Laborparameter oftmals nur während weniger Tage pathologisch sind und somit leicht verpasst werden. Unsere Studie eignet sich im Weiteren nicht dazu, Aussagen zur Häufigkeit von systemischen fiebrigen Manifestationen nach Zeckenstich zu machen.

Fazit

Praktische Implikationen unserer Resultate sind:

Patienten mit akuter Lyme Borreliose können sich seltenerweise initial ausschließlich mit unspezifischen febrilen Beschwerden ohne Hautbefund präsentieren (18). Wie häufig dies vorkommt, können wir mit unserer Studienanlage nicht beantworten. Im Weiteren ist eine frühe Dissemination von Erregern ins Zentralnervensystem möglich. Bei akuten febrilen Zuständen ohne spezifische klinische Manifestationen ist zur Diagnosesicherung der Nachweis von IgM-Antikörpern und im Verlauf die Dokumentation einer Serokonversion notwendig. Allerdings sind in der sehr „frühen“ akuten Phase die IgM-Antikörpertiter oftmals noch negativ, was auch wir bei 13 von 18 (72%) Patienten beobachtet haben. Zur Diagnose der Neuroborreliose gehört der liquorserologische Befund einer intrathekalen Antikörperbildung.

Patienten mit Erythema migrans können an systemischen Krankheitszeichen leiden, gemäß Literatur in 8–48% der Fälle (11, 19).

Neben dem in Endemiegebieten bekannten FSME-Virus können weitere, erst neulich erkannte, durch Zecken übertragene Pathogene, einschließlich *A. phagocytophila* und *R. helvetica*, auch in Mitteleuropa zu unspezifischen febrilen Beschwerden führen. Zur Zeit ist ungeklärt, ob die humane *B. microti* Infektion in Mitteleuropa vorkommt.

Bei empirischen Therapieentscheidungen ist zu berücksichtigen, dass die Ehrlichiose und Rickettsiosen nicht auf Betalaktam-Antibiotika ansprechen, wie sie oftmals zur Behandlung der Lyme Borreliose verwendet werden, sondern auf Tetrazykline. Das klinische Spektrum oder die Therapiebedürftigkeit der *R. helvetica* Infektion sind unbekannt.

Die *Ixodes* Zecken können mehr als eine Infektion gleichzeitig übertragen.

In der Akutphase nach einem Zeckenstich sind die klinischen, hämatologischen und blutchemischen Befunde oftmals so unspezifisch, dass spezifische mikrobiologische Tests zur Diagnostik notwendig sind.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in diesem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Danksagung: Wir danken den Hausärzten für die Erhebung der Daten und PD Dr. Bruno Ledergerber für die Unterstützung mit der Datenbank.

Literatur

- ¹ Baumgarten BU, Rollingshoff M, Bogdan C. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* and granulocytic and monocytic ehrlichiae in *Ixodes ricinus* ticks from southern Germany. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3448–3451
- ² Beati L, Peter O, Burgdorfer W, Aeschlimann A, Raoult D. Confirmation that *Rickettsia helvetica* sp. nov. is a distinct species of the spotted fever group of rickettsiae. *Int J Syst Bacteriol* 1993; 43: 521–526
- ³ Belongia EA, Reed KD, Mitchell PD et al. Tickborne infections as a cause of nonspecific febrile illness in Wisconsin. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1434–1439
- ⁴ Burgdorfer W, Aeschlimann A, Peter O, Hayes SF, Philip RN. *Ixodes ricinus*: vector of a hitherto undescribed spotted fever group agent in Switzerland. *Acta Trop* 1979; 36: 357–367
- ⁵ Dumler JS, Barbet AF, Bekker CP et al. Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of Ehrlichia with Anaplasma, Cowdria with Ehrlichia and Ehrlichia with Neorickettsia, descriptions of six new species combinations and designation of Ehrlichia equi and 'HGE agent' as subjective synonyms of Ehrlichia phagocytophila. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001; 51: 2145–2165
- ⁶ Foppa IM, Krause PJ, Spielman A et al. Entomologic and serologic evidence of zoonotic transmission of *Babesia microti*, eastern Switzerland. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 722–726
- ⁷ Fournier PE, Grunnenberger F, Jaulhac B, Gastinger G, Raoult D. Evidence of *Rickettsia helvetica* infection in humans, eastern France. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 389–392
- ⁸ Grattan-Smith PJ, Morris JG, Johnston HM et al. Clinical and neurophysiological features of tick paralysis. *Brain* 1997; 120: 1975–1987
- ⁹ Homer MJ, Aguilar-Delfin I, Telford SR, Krause PJ, Persing DH. Babesiosis. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 451–469
- ¹⁰ Hunfeld KP, Lambert A, Kampen H et al. Seroprevalence of *Babesia* infections in humans exposed to ticks in midwestern Germany. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2431–2436
- ¹¹ Huppertz HI, Bohme M, Standaert SM, Karch H, Plotkin SA. Incidence of Lyme borreliosis in the Wurzburg region of Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 697–703
- ¹² Lakos A. Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA). *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 648–654
- ¹³ Lotric FS, Petrovec M, Zupanc TA et al. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe: clinical and laboratory findings for four patients from Slovenia. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 424–428
- ¹⁴ Nilsson K, Lindquist O, Pahlson C. Association of *Rickettsia helvetica* with chronic perimyocarditis in sudden cardiac death. *Lancet* 1999; 354: 1169–1173
- ¹⁵ Pusterla N, Huder JB, Lutz H, Braun U. Detection of Ehrlichia phagocytophila DNA in *Ixodes ricinus* ticks from areas in Switzerland where tick-borne fever is endemic. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2735–2736
- ¹⁶ Pusterla N, Weber R, Wolfensberger C et al. Serological evidence of human granulocytic ehrlichiosis in Switzerland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 207–209
- ¹⁷ Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 115–125
- ¹⁸ Steere AC, Taylor E, Wilson ML, Levine JF, Spielman A. Longitudinal assessment of the clinical and epidemiological features of Lyme disease in a defined population. *J Infect Dis* 1986; 154: 295–300
- ¹⁹ Strle F, Nadelman RB, Cimperman J et al. Comparison of culture-confirmed erythema migrans caused by *Borrelia burgdorferi* sensu stricto in New York State and by *Borrelia afzelii* in Slovenia. *Ann Intern Med* 1999; 130: 32–36
- ²⁰ Weber R, Pusterla N, Loy M et al. Serologic and clinical evidence for endemic occurrences of human granulocytic ehrlichiosis in North-Eastern Switzerland. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130: 1462–1470