

Borreliose beim Pferd – Eine Literaturstudie unter Berücksichtigung aktueller Diagnose- und Therapieverfahren sowie Präventionsmaßnahmen

Beatrice Lehmann¹, Reinhard K. Straubinger² und Heidrun Gehlen¹

¹ Klinik für Pferde, allgemeine Chirurgie und Radiologie, Freie Universität Berlin

² Institut für Infektionsmedizin und Zoonosen, Ludwig-Maximilians-Universität München

Zusammenfassung: Eine manifeste Lyme-Borreliose tritt beim Pferd sehr selten auf und die Klinik der Erkrankung ist nicht pathognomonisch. Die Diagnose einer Lyme-Borreliose ist gerechtfertigt, wenn die folgenden Kriterien beim jeweiligen Patienten zutreffen: Das Pferd hat eine Zeckenexposition erfahren und zeigt Krankheitssymptome, die auf einer klinisch manifesten Borreliose-Erkrankung beruhen. Bei dem Pferd sind spezifische Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi sensu lato* nachweisbar und ein positiver Erregernachweis liegt vor. Wahrscheinliche Differentialdiagnosen wurden im Vorfeld ausgeschlossen. Bei einer Borrelieninfektion können sich Krankheitssymptome trotz einer antibiotischen Behandlung verschlimmern oder erneut auftreten. Aufgrund der möglichen Persistenz des Erregers sollte einer Prävention der Erkrankung hohe Priorität eingeräumt werden. Als prophylaktische Maßnahmen stehen die frühestmögliche mechanische Entfernung von Zecken, die Verwendung von Repellentien und eine Impfung zur Verfügung.

Schlüsselwörter: Equine Lyme-Borreliose, Diagnostik, Pferd

Lyme Disease in the Horse – A current literature study considering methods of diagnosis and treatment, as well as preventive measures

Lyme borreliosis is caused by bacteria belonging to the *Borrelia burgdorferi sensu lato* complex, which belongs to the family Spirochaetaceae. The disease was described in humans for the first time in 1977 near the town Lyme (Connecticut, USA), from which the name of the disease is derived. In Europe and Asia, there are several pathogenic genospecies (*Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *B. bavariensis*, *B. garinii* and *B. afzelii*), which can cause Lyme disease. *Borrelia* have a low tenacity, and are therefore dependent on hosts for survival. *Borrelia* are generally extracellular pathogens, which reproduce in a multiannual enzootic cycle in ticks (*Ixodes* spp.) and mammals. A manifestation of Lyme borreliosis is always dependent on its transmission by the carrier ticks. During the life cycle of ticks in Europe, its prevalence rate in the population nearly doubles. Epidemiological data regarding the prevalence of the disease in horses in Germany are not yet available. A manifestation of Lyme borreliosis occurs rarely in horses, and the clinical signs of the disease are not pathognomonic. The diagnosis of Lyme borreliosis should be confirmed only if the following criteria apply to the given patient: The horse has experienced tick exposure, shows manifestation of clinical signs and detection of the infectious organism or specific host antibody response was proved. Important differential diagnoses have been eliminated. Clinical signs might progress or recur despite antibiotic treatment. Due to the possible persistence of the pathogen, the prevention of the disease should be granted highest priority. Prophylactic measures available include the earliest possible mechanical removal of ticks, the use of repellents and vaccination.

Schlüsselwörter: Equine Lyme Disease, Diagnosis, horse

Zitation: Lehmann B., Straubinger R. K., Gehlen H. (2017) Borreliose beim Pferd – Eine Literaturstudie unter Berücksichtigung aktueller Diagnose- und Therapieverfahren sowie Präventionsmaßnahmen. *Pferdeheilkunde* 33, 363-370; DOI 10.21836/PEM20170406

Korrespondenz: Dr. Beatrice Lehmann, Klinik für Pferde, allgemeine Chirurgie und Radiologie, Freie Universität Berlin, Oertzenweg 19b, 14163 Berlin; beatrice.lehmann@fu-berlin.de

Einleitung

Eine Lyme-Borreliose wird durch Bakterien des *Borrelia burgdorferi sensu lato*-Komplexes hervorgerufen, welcher zur Familie der Spirochaetacea gezählt wird. Die Borrelien haben nur eine geringe Tenazität und sind daher zum Überleben auf Wirte angewiesen, von welchem sie Metaboliten benötigen (Krupka und Straubinger 2010). Beim Menschen wurde die Erkrankung das erste Mal im Jahr 1977 in der Nähe der Stadt Lyme im amerikanischen Bundesstaat Connecticut beschrieben, wovon sich der Name „Lyme-Borreliose“ ableitet (Steere et al. 1977). Es existieren in Europa und Asien verschiedene Genospezies des Erregers (*Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *B. bavariensis*, *B. garinii* und *B. afzelii*), die eine Borreliose-Erkrankung auslösen können (Hovius et al. 2007). Borrelien sind in der Regel extrazellulär vorkommende Erreger, die sich

in einem Mehrjahreszyklus enzootisch in Schildzecken (*Ixodes* spp.) und Säugetieren vermehren (Rosa 1997). Von allen vektorassoziierten Erkrankungen kommt die Lyme-Borreliose in Europa und Nordamerika am häufigsten vor (Nadelman und Wormser 1998, Wang et al. 1999).

Ätiologie und Epidemiologie

Eine Studie, die retrospektiv humane Blutproben auswertete, wies beim Menschen eine Seroprävalenz von 5,8% bei Frauen und 13,0% bei Männern in Deutschland von spezifisch gegen Borrelien gerichteten Antikörper (Hendrik et al. 2015) nach. Ein höheres Infektionsrisiko scheint für Kinder und ältere Menschen zu bestehen (Berglund et al. 1995, Huppertz et al. 1999, Bacon et al. 2008). Die Seroprävalenz für die

Lyme-Borreliose beim Pferd ist in verschiedenen geographischen Regionen unterschiedlich und bei älteren Pferden höher ist als bei jungen (Funk et al. 2016). Im Nordosten der USA beträgt die Seroprävalanz 33–50% (Magnarelli et al. 1988, Funk et al. 2016), in Frankreich 31–48% (Maurizi et al. 2010), in Dänemark 29% (Hansen et al. 2010), in Polen 26% (Stefanciková et al. 2008), in Italien 24% (Ebani et al. 2012) und in Brasilien 9,8–42,8% (Basile et al. 2015). Epidemiologische Daten zur Krankheitsprävalenz bei Pferden in Deutschland liegen bisher nicht vor. Eine unter 118 Pferdeärzten durchgeführte Fragebogenstudie ergab, dass 56% der Befragten das Auftreten einer klinisch manifesten Borreliose-Erkrankung beim Pferd für möglich hielten. Die Anzahl der mutmaßlich an Borreliose erkrankten Pferde wurde in 43% der Fälle mit mehr als 10 Pferden, in 36% der Fälle mit drei bis zehn Pferden und in 20% der Fälle mit ein bis zwei diagnostizierten Fällen pro Jahr angegeben (Gall und Pfister 2006). Entsprechend den Ergebnissen bei experimentell infizierten Hunden (Appel et al. 1993) persistierte eine induzierte Borreliose bei Ponys über die Dauer von 9 Monaten bis zu deren Euthanasie. Dies lässt auf eine lange andauernde bzw. möglicherweise lebenslange Persistenz des Erregers im Wirt schließen (Chang et al. 2000).

Pathogenese

Die übertragenden Zecken in Europa und Asien können gleichzeitig Träger mehrerer Genospezies sein, wodurch eine speziesspezifische Diagnosestellung bisher in der Regel nicht oder nur unter Einbeziehung spezieller Labormethoden möglich ist. Die Infektionsrate der Zecken mit *B. afzelii* beträgt rund 34%, mit *B. garinii* rund 25% und mit *B. burgdorferi* sensu stricto ca. 13% im Süden Deutschlands (Fingerle et al. 2008). Das Auftreten einer Borreliose-Erkrankung ist immer abhängig von der Verbreitung durch die Überträgerzecken und kommt daher gehäuft in gemäßigten Klimazonen und in aus Laubwäldern und Gebüsch bestehende Vegetationen vor (Krupka und Straubinger 2010). Eine Voraussage über ein mögliches Vorkommen der übertragenden Zecken und eine mögliches Infektionsrisiko im jeweiligen Gebiet kann daher nur basierend auf der Biologie und Ökologie der übertragenden Zeckenarten gemacht werden (Liebisch und Liebisch 2001). Während des Lebenszyklus der Zecken in Europa verdoppeln sich deren Infektionsrate mit Borreliien annähernd, im Nymphenstadium sind rund 10% aller Zecken und im späteren Larvenstadium ca. 19% aller Zecken infiziert. In Zentraleuropa kann die Infektionsrate von *Ixodes ricinus*-Zecken bis zu 75% betragen, wobei eine Infektion mit den Genospezies *B. afzelii* und *B. garinii* am häufigsten vorkommt (Rauter und Hartung 2005). Die Zecken infizieren sich über Reservoirwirte während ihres zwei- bis dreijährigen Lebenszyklus: Im ersten Lebensjahr befallen sie als Larven kleine Nagetiere, Vögel und auch Eidechsen. Nach der Überwinterung erstreckt sich das Wirtsspektrum der Nymphen auf größere Säugetiere wie Hunde, Rehe, Pferde und Menschen. Bei gleichzeitigem Befall eines Wirtes mit mehreren Zecken kann es auch zu einer Übertragung der Borreliien von Zecke zu Zecke kommen, wenn sich diese auf dem Wirt sehr dicht nebeneinander befinden (Ogden et al. 1997). Trotz der, im Vergleich zu adulten Zecken, geringen Infektionsrate stellen die Nymphen eine sehr potente Infektionsquelle dar, weil sie aufgrund ihrer geringen Größe von 2–3 mm oft übersehen

werden und deshalb lange auf dem Wirt verbleiben. Eine Infektion des jeweiligen Wirtstieres mit Borreliien erfolgt frühestens circa 24 Stunden nach dem Zeckenstich. Während dieser Zeit durchlaufen die Borreliien einen komplizierten Prozess, bei dem sich das Profil ihrer Oberflächenproteine (outer surface proteins, Osp) verändern. Initiiert wird dieser Wechsel von anfänglichem OspA zu neu synthetisiertem OspC vermutlich durch den Temperaturanstieg, der durch den engen Kontakt der Zecke zum Wirtstier während der Blutmahlzeit gegeben ist. Die Virulenz der Borreliien steht vermutlich in Zusammenhang damit, ob ein vollständiger Wechsel der Oberflächenproteine erfolgt ist (Schwan et al. 1995). Nur Borreliien mit OspC-Konfiguration können eine Infektion im Säugetier etablieren, da das OspC-Protein variabel ist und vom Immunsystem des Wirtes anfangs nicht leicht eliminiert werden kann (Grimm et al. 2004, Templeton 2004).

Über die Art der Ausbreitung der Borreliien im Säugetierwirt werden verschiedene Hypothesen diskutiert. Ein Überleben und Ausbreitung im Blutstrom bis in die Körperperipherie wird aufgrund von Studien, die in humanen Blutbanken durchgeführt wurden, als für wahrscheinlich gehalten (Nadelman et al. 1990). Eine hierzu konträre Hypothese geht davon aus, dass die Borreliien im Blut aufgrund der enthaltenen zellulären und humoralen immunologischen Komponenten nicht überleben können. Entsprechend dieser Hypothese wandern die Borreliien im Gewebe und siedeln sich bevorzugt in kollagenreichen Geweben wie der Gelenkkapsel, der Haut und dem Perineurium an und vermehren sich auch dort. Borreliien sind abhängig von der Substanz „N-Acetyl-Glucosamin“, einem Vorläuferstoff der Kollagensynthese, wodurch sich ihr Tropismus für kollagenreiche Gewebe erklären lässt (Fraser et al. 1997) und können unabhängig von einer externen Eisenzufuhr überleben (Posey und Gherardini 2000). Bei Hunden mit Borreliien-Infektionen konnten die Bakterien in der extrazellulären Matrix nachgewiesen werden (Straubinger et al. 1998), im Ponymodel gelang der Nachweis aus der Haut, den peripheren Lymphknoten, dem Nervengewebe und aus Gelenkkapseln (Chang et al. 2000). Neben OspA und OspC exprimieren Borreliien im Säugetierwirt ein weiteres Oberflächenprotein, das „variable major protein-like sequence expressed“ (VlsE) Protein, um sich vor den Immunzellen des Wirtes durch antigenetische Variationen entziehen zu können (Indest et al. 2001). Innerhalb der ersten Tage nach Beginn der Infektion verändert sich die Aminosäuresequenz der neu gebildeten VlsE-Moelküle sehr schnell (Embers et al. 2007). Bakterienklone, die für diesen Strukturwechsel des Proteins längere Zeit benötigten, werden vom Immunsystem des Wirtes mit Hilfe spezifischer Antikörper eliminiert (Coutte et al. 2009).

Aufgrund der Expression von VlsE durch stoffwechselaktive Borreliien im Säugetierwirt ist ein Nachweis von spezifischen Antikörpern gegen VlsE ein sehr gutes diagnostisches Kriterium für eine klinisch manifeste Borreliose-Infektion (Liang und Philipp 1999). Verglichen mit anderen bakteriellen Infektionen beginnt die Produktion spezifischer Antikörper gegen die Lyme-Borreliose auslösenden Bakterien erst relativ spät. IgM-Antikörper sind zwei bis vier Wochen, IgG-Antikörper erst vier bis sechs Wochen nach erfolgter Infektion beim Hund nachweisbar (Craft et al. 1984). Da Borreliien aufgrund ihrer Immunevasionsmechanismen nicht vollständig eliminiert werden können, kommt es bei Mensch und Hund auch nicht zur Ausbildung protektiver Antikörper (Montgomery et al. 1994).

Es wird diskutiert, ob bei der humanen Lyme-Arthritis autoimmune Mechanismen unter Beteiligung des MHC-II Oberflächenrezeptors „Human Leukocyte Antigen – Antigen D Related Haplotype 4“ (HLA-DR4) eine Rolle spielen (Steere et al. 1990, Kalish et al. 1993, Behar und Porcelli 1995). In der Veterinärmedizin besteht Forschungsbedarf, zu welchem Anteil autoimmune Prozesse bei Tieren für die Ausprägung klinischer Symptome verantwortlich sein könnten. Im Ponymodel ließen sich im Gegensatz zum Hund durch Dexamethasongabe keine Krankheitsexazerbationen auslösen (Chang et al. 2000).

Klinik

Beim Menschen wird zwischen einer frühen lokalen, einer frühen disseminierten und ab dem 28. Tag einer Spätphase der Erkrankung unterschieden (Murray und Shapiro 2010). Hauptsymptom in der lokalen Frühphase ist das „Erythema migrans“, ein sich langsam zentrifugal ausbreitendes Erythem, welches bei rund 90% aller Patienten in den USA mit gesicherter Borrelien-Infektion nachgewiesen werden konnte (Gerber et al. 1996, Nadelman und Wormser 1998). In der frühen disseminierten Phase, zu der es meist drei bis fünf Wochen nach dem Zeckenstich kommt, treten multiple Erytheme, Gehirnnervenparalysen (v.a. des Nervus facialis) und Meningitis auf. Häufige systemische Krankheitssymptome sind in diesem Stadium Fieber, Myalgien, Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen und Erschöpfung. Seltener tritt eine Karditis auf, die sich im EKG als verlängertes PR-Intervall oder als kompletter Herzblock darstellt. Eine Meningoradikuloneuritis wird häufiger in Europa als in den USA beobachtet (Murray und Shapiro 2010). In der Spätphase einer Borrelioseerkrankung beim Menschen ist die häufigste Krankheitsmanifestation Arthritis eines oder mehrerer Gelenke (Thompson et al. 2009). Darüber hinaus treten in der Spätphase vermehrt auch Enzephalitiden und Polyneuropathien auf. Eine als „Post Lyme Disease Syndrom (PLDS)“ bezeichnete Spätform der humanen Neuroborreliose ist definiert als das Andauern von Symptomen wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Gelenk- und Muskelschmerzen und kognitiver Beeinträchtigungen über die Dauer von sechs Monaten nach Durchführung der Standardtherapie.

Bei Tieren wurde die Erkrankung bislang bei Katzen, Hunden und Pferden beschrieben (Kornblatt et al. 1985, Magnarelli et al. 1990, Parker und White 1992, Chang et al. 2001, Liebisch und Liebisch 2004). Die drei verschiedenen Krankheitsstadien lassen sich beim Hund weniger eindeutig voneinander abgrenzen als bei humanen Patienten und als häufigste klinische Veränderungen treten Lahmheiten auf Grund von Gelenksschmerzen ausgelöst durch Arthritiden auf. Das Zentralnervensystem betreffende klinische Veränderungen sowie Karditis, Nephritis und Uveitis wurden beim Hund kaum beschrieben (Levy und Magnarelli 1992). Bei experimentell infizierten Hunden konnten in 75% der Fälle klinische Veränderungen diagnostiziert werden (Appel et al. 1993).

Das in der Literatur beschriebene klinische Bild der Lyme-Borreliose beim Pferd basiert größtenteils auf Fallbeispielen aus verschiedenen Ländern, die laboranalytisch mit unterschiedlicher Validität bestätigt wurden. Bedingt durch die Diversität der auftretenden, zum Teil vermeintlich Lyme-Borreliose-asso-

ziierten, klinischen Veränderungen erscheint eine Einteilung der Erkrankung in voneinander abgrenzbare Stadien, wie sie beim Menschen erfolgt, nicht auf das Pferd übertragbar. Die am häufigsten beschriebenen klinischen Manifestationen einer equinen Lyme-Borreliose waren gleichzeitig auf mehr als einer Gliedmaße auftretende Lahmheiten, Muskelverspannungen, Hyperästhesien, Lethargie und Verhaltensauffälligkeiten (DeVilbiss et al., Burgess und Mattison 1987, Magnarelli et al. 1988, Browning et al. 1993, Hahn et al. 1996). Bei 50 Pferden die in Deutschland aufgrund eines klinischen Borrelioseverdachts untersucht wurden, kamen am häufigsten (42%) Veränderungen einer Augenerkrankung vor, gefolgt von generalisierten Krankheitssymptomen (24%, Leistungsabfall, Lethargie, Fieber, Kachexie) gefolgt von Gelenkerkrankungen (12%), Lahmheiten (10%), neurologischen Merkmalen (6%) und Hautveränderungen (4%) (Liebisch). Die Seroprävalenz der equinen Lyme-Borreliose ist in endemischen Gebieten hoch. Es wird kontrovers diskutiert, ob ein erhöhter Antikörpertiter im Blut mit klinischen Veränderungen korreliert ist

Tab. 1 Beispiele für in der Literatur beschriebene klinische Befunde einer Borreliose-Erkrankung bei Pferden

Autor	Jahr	Klinische Befunde	Land
Burgess und Mattison	1987	Schweiflähmung Dysphagie Enzephalitis Drangwandern	USA
Browning et al.	1993	Fieber Hautveränderungen StEIFheit der Hintergliedmaßen Konjunktivitis	UK
Hahn et al.	1996	Uveitis Ataxie, Hyperästhesie Apathie, Anorexie, Fieber	UK
Liebisch	1997	Augenerkrankungen Leistungsabfall Lethargie Fieber Kachexie Lahmheiten Gelenkerkrankungen Neurologische Symptome Hautveränderungen	D
Imai et al.	2011	Lethargie, Gewichtsverlust Hyperästhesie, Rückenschmerzen Uveitis Neurologische Symptome	USA
Johnstone et al.	2016	Muskelatrophie Gewichtsverlust Gehirnnervenausfälle Ataxie Verhaltensänderungen Dysphagie Faszikulationen Genicksteifheit Atemnot Uveitis Fieber Gelenkschwellungen Herzarrhythmien	USA

(E.M. Maloney und Lindenmayer 1992, Browning et al. 1993, Manion et al. 2001) oder keine Korrelation belegt werden kann (Müller et al. 2002; Schönert et al. 2002). Es wird kontrovers diskutiert, ob beim Pferd ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Antikörperspiegels und der klinischen Ausprägung einer Borrelien-Infektion besteht.

Bei experimentell infizierten Ponys traten Hautläsionen, vergleichbar mit dem humanen „Erythema migrans“, und Läsionen der peripheren Lymphknoten auf. Es konnten aber keine sonstigen Krankheitszeichen festgestellt werden (Chang et al. 2000). Im Unterschied zum Menschen wurden Gelenkergüsse sehr selten diagnostiziert (Divers 2013). Bei einem experimentell infizierten Pony konnte nach neun Monaten eine Neuritis des Fazialis-, des Tibialis- und des Fibularisnervs auf der Körperseite, auf welcher sich die infizierte Zecke befand, festgestellt werden. Im Einklang mit dem bekannten Tropismus für kollagenreiche Gewebe konnten Borrelien neben dem Vorkommen in Nervengewebe, ebenfalls aus Hautproben und Gelenkkapseln post mortem isoliert werden (Chang et al. 2000). Vereinzelt sind Fälle einer „Neuroborreliose“ beim Pferd beschrieben worden (Hahn et al. 1996, Imai et al. 2011, Divers 2013, Johnstone et al. 2016). Als Veränderungen traten hierbei Muskelatrophien im Bereich der Lendenmuskulatur, Ataxie, Rückenschmerzen, Bewegungseinschränkungen und Schmerzen im Genickbereich sowie Gehirnerkrankungen auf. Bei der pathologischen Untersuchung dieser Patienten konnte eine chronische perivaskuläre bis diffuse Meningoradikuloneuritis (Imai et al. 2011) bzw. eine Gefäßsklerose und pleozelluläre entzündliche Infiltrate (Johnstone et al. 2016) festgestellt werden. Eine weitere Studie zeigte, dass auch Fruchtresorptionen und Frühaborte bei seropositiven Stuten signifikant häufiger vorkamen als bei seronegativen Stuten (Sorensen et al. 1990). Im Jahr 2001 wurde der erste Fall eines Lyme-Borreliose assoziierten, kutanen Pseudolymphoms beschrieben (Sears et al. 2012). Die im Zusammenhang mit seropositiven Borreliose-Titern häufig beschriebenen Gliedmaßenödeme und das Auftreten von hohem Fieber sind möglicherweise auf eine gleichzeitige Infektion mit *Anaplasma phagocytophilum* zurückzuführen (Chang et al. 2000), da Zecken simultan Überträger beider Erreger sein können. Laut einer schwedischen Studie werden 4,5% der im Jahr 2001 untersuchten Pferde seropositiv für beide Erreger (Egenvall et al. 2001).

Diagnostik

Grundsätzlich stehen indirekte Nachweisverfahren, Antikörpertests, und direkte Erregernachweisverfahren zur Abklärung einer Lyme-Borreliose zur Verfügung (Greene C. et al. 2012, Straubinger 2015): Derzeit sind nur spezifische Antikörperbestimmungen für die Diagnosefindung im Feld aussagekräftig. Diese Methoden messen die Antikörperspiegel im Serum des Pferdes (ELISA). Nachfolgende Tests, wie z.B. der Line Immunoassays (LIA) oder Immunoblots (Western-Blots) zeigen, gegen welche Antigene die Antikörperantwort im Wirt gerichtet ist. Um aussagekräftig zu sein und den Ansprüchen einer Diagnostik im Sinne eines Goldstandardtests zu genügen, müssen die Testverfahren die wichtigen Detektionsantigene VlsE (Variable major protein-like sequence, Expressed) oder C6 (kurzes Peptid des VlsE) enthalten. Schnelltests sind für den Praxisgebrauch ebenfalls erhältlich. Sofern der Schnelltest

VlsE oder C6 beinhaltet, ist er als sensitiv anzusehen und erlaubt die Abgrenzung infizierter von geimpften Tieren.

Beim sogenannten Zweistufentest werden Serumproben mit einem sensitiven und kostengünstigen ELISA auf das Vorhandensein von IgG-Antikörpern voruntersucht. Antikörper-negative Probanden werden hierbei mit sehr hoher Spezifität als solche erkannt. Positive und vor allem schwach-positive Proben müssen in einem zweiten Schritt mit einem spezifischen LIA oder Western-Blot nachuntersucht werden, um herauszufinden, ob die vorhandenen Antikörper gegen spezifische Borrelien-Antigene gerichtet sind. Zur Unterscheidung zwischen Impfantikörpern und Antikörpern aufgrund einer Infektion kann ein Line Immunoassay (LIA) oder Western-Blot durchgeführt werden. Die Impf- und Infektionsantikörperprofile unterscheiden sich im outer surface protein (siehe auch Pathogenese). Die Entwicklung und Validierung eines „Bead-basierten“ Systems, welches auf der Quantifizierung von Fluoreszenzsignalen basiert („Multiplex Assay“), ermöglicht den Nachweis von Antikörpern gegen OspA, OspC und OspF (Wagner et al. 2011). Antikörper gegen OspA sind bei geimpften Pferden nachweisbar und dienen der Unterscheidung von geimpften und infizierten Tieren, Antikörper gegen OspC sind während der Frühphase der Infektion nach 3–11 Wochen (kein Nachweis mehr nach 4–5 Monaten) messbar. Als Indikator einer chronischen Infektion werden Antikörper gegen OspF angesehen, die 5–8 Wochen nach Infektion erstmals nachgewiesen werden können und deren Niveau bei infizierten Pferden hoch bleiben. Es besteht eine sehr hohe Übereinstimmung zwischen Antikörpern gegen OspF und dem Detektionsantigen C6 als belastbare Marker einer Infektion (Wagner et al. 2013). Bei einer aktuellen Untersuchung von Pferden aus einer Population mit geringer Borreliose-Prävalenz stimmten die zur Verfügung stehenden serologischen Tests jedoch nicht überein. Diejenigen Proben, bei denen Antikörper gegen OspC in der frühen Antikörperphase nachweisbar waren, wurden vereinzelt im ELISA negativ getestet (Schvartz et al. 2015). Dies steht im klaren Widerspruch zu anderen Studien, die für serologische Nachweisverfahren eine hohe Sensitivität und Spezifität sowie eine hohe Übereinstimmungsrate zwischen den verschiedenen Tests nachwiesen (Chandrashekar et al. 2008, Johnson et al. 2008, Wagner et al. 2013). Eine Kombination aus direktem Erregernachweis (Borrelienkultur aus Hautstanzen) und serologischer Zweistufentest wird daher von manchen Autoren präferiert (van der Kolk 2016)

Ein direkter Erregernachweis kann mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder Kultur, insbesondere im Rahmen wissenschaftlicher Studien, erfolgen. Für die PCR wird aus kleinen Hautbioptaten DNA extrahiert. Die DNA-Lösung wird für die anschließende PCR verwendet, wobei mit spezifischen Oligonukleotiden (Primer) Borrelien-DNA-Bruchstücke soweit kopiert und vervielfältigt werden, dass diese Amplifikate optisch nachweisbar werden. Dies ist nur der Fall, wenn überhaupt Borrelien-DNA in der ursprünglichen Probe vorhanden war.

Wesentlich aufwändiger ist die Kultur. Hierbei müssen Hautbioptate über sechs Wochen (aufgrund der langen Generationszeit der Borrelien von um die 18 Stunden), in komplexen Medien (BSK II = Barbour-Stoenner-Kelly-II Medium) inkubiert und regelmäßig im Dunkelfeld auf das Vorhandensein lebender, mobiler Spirochäten überprüft werden. Das komplexe, in

seiner Qualität variable Bebrütungsmedium, die lange Inkubationszeit der Proben, die kostspielige Laborausstattung (Dunkelfeldmikroskop) limitieren den Einsatz der Kultur als Routineverfahren für die Diagnostik der Lyme-Borreliose. Unter Feldbedingungen sind die Erfolgsaussichten für einen direkten Erregernachweis sehr gering, da meist die genaue Lokalisation der Zeckenstichstelle, von welcher die Infektion ausging, nicht bekannt ist. Dieser Bereich um die Zeckenstichstelle wäre aber für die Diagnostik am aussagekräftigsten. Körperflüssigkeiten (Blut, Synovialflüssigkeit, Urin, Cerebrospinalflüssigkeit, etc.) sind aufgrund des überaus seltenen Erregervorkommens als Probenmaterial nicht geeignet.

Die Diagnose einer Lyme-Borreliose ist gerechtfertigt, wenn die Kombination der drei folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Das Tier muss eine Zeckenexposition erfahren haben.
- Die klinischen Veränderungen sollten mit dem beschriebenen Bild der Lyme-Borreliose beim Pferd vereinbar sein und alle anderen differentialdiagnostisch möglichen Erkrankungen müssen im Vorfeld ausgeschlossen worden sein.
- Das Pferd trägt spezifische Antikörper gegen Borrelien.

Therapie

Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass eine Antibiose im Frühstadium wirksamer ist als in der Spätphase (Asch et al. 1994) und bei jedem Antibiotikum der Therapieerfolg verzögert auftreten oder ausbleiben kann (Johnson 1989, Manning 1989, Preac-Mursic et al. 1989). In den ersten 4 Wochen nach Infektionsbeginn ist bei humanmedizinischen Patienten mit einer Versagerquote von 10% zu rechnen (Preac-Mursic et al. 1989, Steere 1993), welche sich auf bis zu 50% bei chronischen Verlaufsformen erhöht (Dattwyler et al. 1988, Halperin 1989, Manning 1989, Preac-Mursic et al. 1989). In diesem Zusammenhang weisen die therapeutischen Leitlinien der „Infectious Disease Society of America“ erhebliche Defizite im Sinne einer evidenzbasierten Medizin auf, mit Ausnahme der Therapie des lokalisierten Frühstadiums (Wormser et al. 2006). Die limitierte Wirkung einer antibiotischen Behandlung einer Borreliose-Erkrankung beim Menschen ist in zahlreichen Studien belegt (Hassler 1997, Logigian et al. 1999, Hunfeld 2004) und ebenso die Diskrepanz zwischen der Wirksamkeit von Antibiotika gegen Borrelien *in vitro* und *in vivo* (Hunfeld 2004). Die Deutsche Borreliose Gesellschaft empfiehlt Betalactame, Tetracycline, Makrolide sowie Metronidazol in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium als Mono- oder Kombinationstherapie. Für die Therapie einer Borreliose assoziierten Enzephalitis bei humanen Patienten werden Cephalosporine eingesetzt, da von dieser Antibiotikagruppe am besten die Blut-Hirnschranke penetriert wird (Logigian et al. 1999).

Beim equinen Patienten sollte gemäß des aktuellen Standes der Forschung keinesfalls eine antibiotische Therapie lediglich aufgrund eines erhöhten Seruntiters eingeleitet werden (Schvartz et al. 2015). Eine antibiotische Therapie gegen Borrelien sollte nur nach strenger Indikationsstellung, nach Durchführung weiterführender diagnostischer Tests (wie einem Zweistufentest oder zukünftig dem Multiplex Test, der bisher nur am Diagnostic Center der Cornell Universität in den USA verfügbar ist) und beim Vorliegen klinisch manifester

Veränderungen im jeweiligen Einzelfall erfolgen. Analog zum Menschen ist auch bei Tieren die Erfolgsrate umso höher, je früher im Krankheitsverlauf mit der Therapie begonnen wird. Bei Hunden konnte gezeigt werden, dass es bereits nach ein bis drei Tagen Therapie zu einer Verbesserung des Krankheitsbildes kommt (Krupka und Straubinger 2010).

Am häufigsten finden beim Pferd intravenös Tetracycline und oral verabreichtes Doxycyclin Anwendung. Ein mögliches Therapieschema ist die Gabe von Oxytetracyclin (6,6 mg/kg) intravenös zweimal täglich über 7–10 Tage, gefolgt von zweimal täglich Doxycyclin (10 mg/kg) per os über 1–2 Monate (Divers 2013). Aufgrund seines besseren Verteilungsvolumens im Gewebe wäre eigentlich Doxycyclin gegenüber Oxytetracyclin zu bevorzugen, bei intravenöser Gabe traten beim Pferd jedoch hochgradige kardiovaskuläre Nebenwirkungen bis hin zu Todesfällen auf (Riond et al. 1992). Eine orale Gabe von Oxytetracyclin sollte aufgrund der geringen Bioverfügbarkeit und des Risikos von auftretenden Durchfällen, falls aktive Metaboliten das Colon erreichen, vermieden werden (White und Prior 1982). Bei den experimentell infizierten Ponys konnte nach dreimonatiger Krankheitsdauer nur durch die vierwöchige Anwendung eines Oxytetracyclines (5 mg/kg/Tag) eine vollständige Erregerelimination und ein dauerhaftes Absinken der spezifischen Antikörperspiegel erzielt werden, nicht aber durch die Anwendung von oralem Doxycyclin oder intramuskulärem Ceftiofur. Bei Verwendung des Therapieschemas im klinischen Feldversuch konnte jedoch auch unter Oxytetracyclingabe nur ein geringgradiges Absinken der Antikörperspiegel erzielt werden. Dieses Phänomen lässt sich möglicherweise damit erklären, dass die natürlichen Infektionen in der Regel schon wesentlich länger bestanden haben oder es zu Reinfektionen gekommen ist. Die antibiotische Therapie von acht Patienten mit „Neuroborreliose“ mit Doxycyclin, Minocyclin, Oxytetracyclin oder Ceftiofur führte zu keiner Verbesserung des klinischen Bildes (van der Kolk 2016). Der alleinige Nachweis von persistierend hohen, spezifischen Antikörperspiegeln bei adäquat vorbehandelten Patienten ohne klinische Veränderungen sollte kein Grund für die Fortführung einer Therapie mit Antibiotika sein (Divers et al. 2012). Bei der Bewertung eines initiierten Therapieregimes sollte auf eine zeitnahe Verbesserung des klinischen Bildes unter Gabe des Antibiotikums geachtet werden. Manche Autoren erachten eine Überprüfung des Therapieerfolges durch den Nachweis des Verschwindens der Erreger in Hautbiopsaten als wertvoll (Liebisch, Liebisch und Liebisch 2001).

Prophylaxe

In endemischen Gebieten können Repellentien, vor allem zu Jahreszeiten in denen der Befall mit adulten Zecken am häufigsten auftritt (Spätsommer, Herbst und Winterbeginn), angewendet werden. Ein für das Pferd zugelassenes Spray mit dem Wirkstoff Saltidin schützt laut Herstellerangaben vier Stunden vor Zeckenbefall. In gefährdeten Populationen sollten die Pferde einmal täglich auf Zeckenbefall untersucht werden, damit eventuell vorhandene Zecken schnellstmöglich und spätestens innerhalb eines Zeitraumes von 24 Stunden nach dem Zeckenstich entfernt werden können. Auch durch eine sorgfältige Instandhaltung der Weideflächen lässt sich das Infektionsrisiko reduzieren. Seit März 2015 ist ein Vollantigenimpfstoff (Equilyme[®]) zur aktiven Immunisierung von Pferden

ab einem Alter von 12 Wochen erhältlich. Er immunisiert gegen drei wichtige in Europa vorkommende Borrelien-Spezies. Die Grundimmunisierung besteht aus drei Impfungen, wovon die ersten beiden Impfungen im Abstand von 2–3 Wochen und die dritte Impfung nach 6 Monaten und eine vierte Impfung nach weiteren 6 Monaten (12 Monate nach Impfbeginn) erfolgen sollten. Ein Impfschutz wird durch eine jährliche Wiederholungsimpfung aufrechterhalten. Der Wirkmechanismus der Impfung basiert auf einer Immunisierung des Pferdes gegen die OspA-Antigene der Bakterien. Es kommt zu einer Bindung der impfinduzierten Antikörper an die OspA-Proteine auf der Oberfläche der Borrelien im Zekendarm, wodurch eine Wanderung der Borrelien in die Speicheldrüse der Zecke und eine Übertragung auf das Wirtstier verhindert wird (*de Silva et al. 1999, Gipson und de Silva 2005*). Möglicherweise werden diese Effekte über wachstumshemmende und immobilisierende Antikörper mediiert (*Fikrig et al. 1992*). Hohe Impfantikörperspiegel scheinen positiv korreliert mit einem Infektionsschutz zu sein (*Chang et al. 1999*). Diese Antikörper sind beim Pferd, entsprechend zu Versuchen bei Hunden und Affen, komplementabhängig (*Chang et al. 1995*). Laut einer Studie mit Rhesusaffen ist die Eliminationsrate ohne Komplementsystem in Abhängigkeit vom jeweiligen Spirochätenstamm 14 bis 3.800-mal geringer. Die relative Ineffektivität der komplement-unabhängigen Eliminationsmechanismen der OspA-Antikörper ist eine mögliche Erklärung für die starke Abhängigkeit des Impfschutzes von der Höhe des Antikörperspiegels (*Nowling und Philipp 1999*). Als Therapie bei einer bereits bestehenden Infektion ist die Impfung nicht geeignet (*Zhong et al. 1997*), da im Säugetierwirt befindliche Borrelien das OspA bereits von ihrer Oberfläche entfernt haben und stattdessen andere Oberflächenproteine exprimieren (siehe Diagnostikteil). Der Impfstoff wird von der ständigen Impfkommision (Stiko) als „Non-Core-Komponente“ bewertet. Die Entscheidung über die Notwendigkeit einer Impfung sollte in Abhängigkeit des Vorkommens von infizierten Zecken in der jeweiligen Region und der potenziellen Exposition eines Pferdes gegenüber Zecken getroffen werden.

Fazit

Die Lyme-Borreliose tritt beim Pferd sehr selten auf und die klinischen Veränderungen sind nicht pathognomonisch. Die Krankheitssymptome einer Borrelieninfektion können sich trotz einer antibiotischen Behandlung verschlimmern oder erneut auftreten. Aufgrund der möglichen Persistenz des Erregers sollte der Prävention der Erkrankung hohe Priorität eingeräumt werden. Als prophylaktische Maßnahmen stehen die frühestmögliche mechanische Entfernung von Zecken, die Verwendung von Repellentien und eine Impfung zur Verfügung. In den letzten Jahren wurden vereinzelt Fälle von „Neuroborreliose“ beschrieben, weshalb auch bei peripheren Neuropathien oder Gehirnnervenausfällen differentialdiagnostisch an eine Borrelien-Infektion gedacht werden sollte.

Literatur

- Appel M. J., Allan S., Jacobson R. H., Lauderdale T. L., Chang Y. F., Shin S. J., Thomford J. W., Todhunter R. J., Summers B. A.* (1993) Experimental Lyme disease in dogs produces arthritis and persistent infection. *J. Infect. Dis.* 167, 651-664
- Asch E. S., Bujak D. I., Weiss M., Peterson M. G., Weinstein A.* (1994) Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. *Rheumatology* 21, 454-461
- Bacon R. M., Kugeler K. J., Mead P. S.* (2008) Surveillance for Lyme disease-United States, 1992-2006. *MMWR. Surveill. Summ.* 57, 1-9
- Basile R. C., Rivera G. G., Del Rio L. A., de Bonis T. C. M., do Amaral G. P. D., Giangrecco E., Ferraz G., Yoshinari N. H., Canola P. A., Queiroz Neto A.* (2015) Anaphylactoid reaction caused by sodium ceftriaxone in two horses experimentally infected by *Borrelia burgdorferi*. *BMC Vet. Res.* 11, 197; DOI: 10.1186/s12917-015-0478-6
- Behar S. M., Porcelli S. A.* (1995) Mechanisms of autoimmune disease induction. *Arthr Rheumatism* 38, 458-476; DOI: 10.1002/art.1780380403
- Berglund J., Eitrem R., Ornstein K., Lindberg A., Ringer A., Elmrud H., Carlsson M., Runehagen A., Svanborg C., Norrby R.* (1995) An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N. Engl. J. Med.* 333, 1319-1327. DOI: 10.1056/nejm199511163332004
- Browning A., Carter S., Barnes A., May C., Bennett D.* (1993) Lameness associated with *Borrelia burgdorferi* infection in the horse. *Vet. Rec.* 132, 610-611. DOI: 10.1136/vr.132.24.610
- Burgess E. C., Mattison M.* (1987) Encephalitis associated with *Borrelia burgdorferi* infection in a horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 191, 1457-1458
- Chandrashekar R., Daniluk D., Moffitt S., Williams J.* (2008) Serologic diagnosis of equine borreliosis: Evaluation of an in-clinic enzyme-linked immunosorbent assay (SNAP 4Dx). *Intern. J. Appl. Res. Vet. Med.* 6
- Chang Y. F., Novosol V., McDonough S. P., Chang C. F., Jacobson R. H., Divers T., Quimby F. W., Shin S., Lein D. H.* (1999) Vaccination against Lyme Disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface protein A (rOspA) in horses. *Vaccine* 18, 540-548; DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X\(99\)00187-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X(99)00187-5)
- Chang Y. F., Appel M. J., Jacobson R. H., Shin S. J., Harpending P., Straubinger R., Patrican L. A., Mohammed H., Summers B. A.* (1995) Recombinant OspA protects dogs against infection and disease caused by *Borrelia burgdorferi*. *Infect. Immun.* 63, 3543-3549
- Chang Y. F., McDonough S. P., Chang C. F., Shin K. S., Yen W., Divers T.* (2000) Human granulocytic ehrlichiosis agent infection in a pony vaccinated with a *Borrelia burgdorferi* recombinant OspA vaccine and challenged by exposure to naturally infected ticks. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 7, 68-71
- Chang Y. F., Novosol V., McDonough S. P., Chang C. F., Jacobson R. H., Divers T., Quimby F. W., Shin S., Lein D. H.* (2000) Experimental infection of ponies with *Borrelia burgdorferi* by exposure to Ixodid ticks. *Vet. Pathol.* 37, 68-76
- Coutte L., Botkin D. J., Gao L., Norris S. J.* (2009) Detailed analysis of sequence changes occurring during vlsE antigenic variation in the mouse model of *Borrelia burgdorferi* infection. *PLoS Pathog.* 5, e1000293. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000293
- Craft J. E., Grodzicki R. L., Steere A. C.* (1984) Antibody Response in Lyme Disease: Evaluation of Diagnostic Tests. *Infect. Dis.* 149, 789-795. DOI: 10.1093/infdis/149.5.789
- Dattwyler R., Volkman D., Halperin J., Luft B.* (1988) Treatment of late Lyme borreliosis--randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. *The Lancet* 331, 1191-1194. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)92011-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(88)92011-9)
- de Silva A. M., Zeidner N. S., Zhang Y., Dolan M. C., Piesman J., Fikrig E.* (1999) Influence of outer surface protein A antibody on *Borrelia burgdorferi* within feeding ticks. *Infect. Immun.* 67, 30-35
- DeVilbiss B. A., Mohammed H. O., Divers T. J.* (2009) Perception of Equine Practitioners Regarding the Occurrence of Selected Equine Neurologic Diseases in the Northeast Over a 10-Year Period. *J. Equine Vet. Sci.* 29, 237-246. DOI: 10.1016/j.jevs.2009.03.002
- Divers T., Grice A., Mohammed H., Glaser A., Wagner B.* (2012) Changes in *Borrelia burgdorferi* ELISA antibody over time in both antibiotic treated and untreated horses. *Acta Vet. Hung.* 60, 421-429. DOI: 10.1556/AVet.2012.036
- Divers T. J.* (2013) Equine Lyme Disease. *J. Equine Vet. Sci.* 33, 488-492. DOI: 10.1016/j.jevs.2013.03.187

- Ebani V. V., Bertelloni F., Pinzauti P., Cerri D. (2012) Seroprevalence of *Leptospira* spp. and *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Italian horses. *Ann. Agric. Environ. Med.* 19, 237-240.
- Egenvall A., Franzén P., Gunnarsson A., Engvall E. O., Vågsholm I., Wikström U. B., Artursson K. (2001) Cross-sectional study of the seroprevalence to *Borrelia burgdorferi* sensu lato and granulocytic Ehrlichia spp. and demographic, clinical and tick-exposure factors in Swedish horses. *Prev. Vet. Med.* 49, 191-208. DOI: 10.1016/S0167-5877(01)00187-8
- Embers M. E., Liang F. T., Howell J. K., Jacobs M. B., Purcell J. E., Norris S. J., Johnson B., Philipp M. T. (2007) Antigenicity and recombination of VlsE, the antigenic variation protein of *Borrelia burgdorferi*, in rabbits, a host putatively resistant to long-term infection with this spirochete. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 50, 421-429. DOI: FIM276 [pii]10.1111/j.1574-695X.2007.00276.x
- Fikrig E., Telford S. R., 3rd, Barthold S. W., Kantor F. S., Spielman A., Flavell R. A. (1992) Elimination of *Borrelia burgdorferi* from vector ticks feeding on OspA-immunized mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 5418-5421
- Fingerle V., Schulte-Spechtel U. C., Ruzic-Sabljic E., Leonhard S., Hofmann H., Weber K., Pfister K., Wilske B. (2008) Epidemiological aspects and molecular characterization of *Borrelia burgdorferi* s.l. from southern Germany with special respect to the new species *Borrelia spielmanii* sp. nov. *Int. J. Med. Microbiol.* 298, 279-290. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmm.2007.05.002
- Fraser C. M., Casjens S., Huang W. M., Sutton G. G., Clayton R., Lathigra R., White O., Ketchum K. A., Dodson R., Hickey E. K., Gwinn M., Dougherty B., Tomb J. F., Fleischmann R. D., Richardson D., Peterson J., Kerlavage A. R., Quackenbush J., Salzberg S., Hanson M., van Vugt R., Palmer N., Adams M. D., Gocayne J., Weidman J., Utterback T., Watthey L., McDonald L., Artiach P., Bowman C., Garland S., Fuji C., Cotton M. D., Horst K., Roberts K., Hatch B., Smith H. O., Venter J. C. (1997) Genomic sequence of a Lyme disease spirochaete, *Borrelia burgdorferi*. *Nature* 390, 580-586. DOI: 10.1038/37551
- Funk R. A., Pleasant R. S., Witonsky S. G., Reeder D. S., Werre S. R., Hodgson D. R. (2016) Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* in Horses Presented for Coggins Testing in Southwest Virginia and Change in Positive Test Results Approximately 1 Year Later. *J. Vet. Int. Med.* 30, 1300-1304. DOI: 10.1111/jvim.13973
- Gall Y., Pfister K. (2006) Survey on the subject of equine Lyme borreliosis. *Int. J. Med. Microbiol.* 296 Suppl. 40, 274-279. DOI: 10.1016/j.ijmm.2006.01.004
- Gerber M. A., Shapiro E. D., Burke G. S., Parcels V. J., Bell G. L. (1996) Lyme disease in children in southeastern Connecticut. Pediatric Lyme Disease Study Group. *N. Engl. J. Med.* 335, 1270-1274. DOI: 10.1056/NEJM199610243351703
- Gipson C. L., de Silva A. M. (2005) Interactions of OspA monoclonal antibody C3.78 with *Borrelia burgdorferi* within ticks. *Infect. Immun.* 73, 1644-1647. DOI: 10.1128/iai.73.3.1644-1647.2005
- Greene C., Straubinger R. K. (2012) Borreliosis. Infectious diseases of the dog and cat. *G. CE. St. Louis, Elsevier*
- Grimm D., Tilly K., Byram R., Stewart P. E., Krum J. G., Bueschel D. M., Schwan T. G., Policastro P. F., Elias A. F., Rosa P. A. (2004) Outer-surface protein C of the Lyme disease spirochete: a protein induced in ticks for infection of mammals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 101, 3142-3147. DOI: 10.1073/pnas.0306845101
- Hahn C. N., Mayhew I. G., Whitwell K. E., Smith K. C., Carey D., Carter S. D., Read R. A. (1996) A possible case of Lyme borreliosis in a horse in the UK. *Equine Vet. J.* 28, 84-88
- Halperin J. J. (1989) Abnormalities of the nervous system in Lyme disease: response to antimicrobial therapy. *Rev. Infect. Dis.* 11 Suppl. 6, S1499-1504
- Hansen M. G., Christoffersen M., Thuesen L. R., Petersen M. R., Bojesen A. M. (2010) Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and *Anaplasma phagocytophilum* in Danish horses. *Acta Vet. Scand.* 52, 1-6. DOI: 10.1186/1751-0147-52-3
- Hassler D. (1997) Langzeitbeobachtungen zum Krankheitsbild der Lyme-Borreliose in einem Endemiegebiet: Daten zur Vektorökologie, Epidemiologie, Serologie und Klinik, Therapie und Therapiekontrolle. <https://books.google.de/books?id=6RAatwAACAAJ>
- Hendrik W., Volker F., Christiane K., Michael T., Klaus S. (2015) Antibodies against *Borrelia burgdorferi* sensu lato among Adults, Germany, 2008–2011. *Emerg. Infect. Dis.* 21, 107. DOI: 10.3201/eid2101.140009
- Hovius J. W. R., van Dam A. P., Fikrig E. (2007) Tick–host–pathogen interactions in Lyme borreliosis. *Trends Parasitol.* 23, 434-438. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2007.07.001
- Hunfeld K. P. (2004) Contributions to Seroepidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Susceptibility of *Borrelia*, Ehrlichia, and Babesia as Indigenous Tick-conducted Pathogens. Frankfurt am Main, Prof. Dr. V. Brade
- Huppertz H. I., Bohme M., Standaert S. M., Karch H., Plotkin S. A. (1999) Incidence of Lyme borreliosis in the Würzburg region of Germany. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 18, 697-703
- Imai D. M., Barr B. C., Daft B., Bertone J. J., Feng S., Hodzic E., Johnston J. M., Olsen K. J., Barthold S. W. (2011) Lyme neuroborreliosis in 2 horses. *Vet. Pathol.* 48, 1151-1157. DOI: 10.1177/0300985811398246
- Indest K. J., Howell J. K., Jacobs M. B., Scholl-Meeker D., Norris S. J., Philipp M. T. (2001) Analysis of *Borrelia burgdorferi* vlsE gene expression and recombination in the tick vector. *Infect. Immun.* 69, 7083-7090. DOI: 10.1128/IAI.69.11.7083-7090.2001
- Johnson A. L., Divers T. J., Chang Y. F. (2008) Validation of an in-clinic enzyme-linked immunosorbent assay kit for diagnosis of *Borrelia burgdorferi* infection in horses. *J. Vet. Diagn. Invest.* 20. DOI: 10.1177/104063870802000309
- Johnson R. C. (1989) Isolation techniques for spirochetes and their sensitivity to antibiotics in vitro and in vivo. *Rev. Infect. Dis.* 11 Suppl. 6, S1505-1510
- Johnstone L. K., Engiles J. B., Aceto H., Buechner Maxwell V., Divers T., Gardner R., Levine R., Scherrer N., Tewari D., Tomlinson J., Johnson A. L. (2016) Retrospective Evaluation of Horses Diagnosed with Neuroborreliosis on Postmortem Examination: 16 Cases (2004–2015). *J. Vet. Int. Med.* 30, 1305-1312. DOI: 10.1111/jvim.14369
- Kalish R. A., Leong J. M., Steere A. C. (1993) Association of treatment-resistant chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and antibody reactivity to OspA and OspB of *Borrelia burgdorferi*. *Infect. Immun.* 61, 2774-2779
- Krupka I., Straubinger R. K. (2010) Lyme Borreliosis in Dogs and Cats: Background, Diagnosis, Treatment and Prevention of Infections with *Borrelia burgdorferi* sensu stricto. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 40, 1103-1119. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.07.011
- Levy S. A., Magnarelli L. A. (1992) Relationship between development of antibodies to *Borrelia burgdorferi* in dogs and the subsequent development of limb/joint borreliosis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 200, 344-347
- Liang F. T., Philipp M. T. (1999) Analysis of antibody response to invariable regions of VlsE, the variable surface antigen of *Borrelia burgdorferi*. *Infect. Immun.* 67, 6702-6706
- Liebisch A., Liebisch G. (2001) Lyme-Borreliose beim Pferd: Standortbestimmung zur Infektion, Labordiagnose und Therapie. Tagungsheft zur XIV. Tagung über Pferdekrankheiten im Rahmen der EQUITANA. Wak-Verlag, Essen
- Liebisch G. (1997) Der Nachweis von Borrelien bei Haus- und Wildtieren: Patienten oder Reservoir der Lyme-Borreliose? 22. Kongress der DVG. Bad Nauheim 1997, 265-270
- Logigian E. L., Kaplan R. F., Steere A. C. (1999) Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. *J. Infect. Dis.* 180, 377-383. DOI: 10.1086/314860
- Magnarelli L. A., Anderson J. F., Shaw E., Post J. E., Palka F. C. (1988) Borreliosis in equids in northeastern United States. *Am. J. Vet. Res.* 49, 359-362
- Maloney E. M., Lindenmayer J. L. (1992) Seroprevalence and clinical signs of lyme disease in Cape Cod horses. *Equine Pract.* 14, 15-19
- Manion T. B., Bushmich S. L., Khan M. I., Dinger J., Werner H., Mittel L., Laurendeau M., Reilly M. (2001) Suspected clinical Lyme disease in horses: Serological and antigen testing differences between clinically ill and clinically normal horses from an endemic region. *J. Equine Vet. Sci.* 21, 229-234. DOI: 10.1016/s0737-0806(01)70041-x

- Manning P. G. (1989) Fulminant refractory Lyme disease. *Iowa Med.* 79, 277-280.
- Maurizi L., Marie J. L., Aoun O., Courtin C., Gorsane S., Chal D., Davoust B. (2010) Seroprevalence survey of equine Lyme borreliosis in France and in sub-Saharan Africa. *Vector Borne Zoon.Dis.* 10, 535-537. DOI: 10.1089/vbz.2009.0083
- Montgomery R. R., Nathanson M. H., Malawista S. E. (1994) Fc- And Non-Fc-Mediated Phagocytosis Of Borrelia burgdorferi By Macrophages. *Infect. Dis.* 170, 890-893. DOI: 10.1093/infdis/170.4.890
- Müller I., Khanakah G., Kundi M., Stanek G. (2002) Horses and Borrelia: immunoblot patterns with five Borrelia burgdorferi sensu lato strains and sera from horses of various stud farms in Austria and from the Spanish Riding School in Vienna. *Int. J. Med. Microbiol.* 291 Suppl. 33, 80-87
- Murray T. S., Shapiro E. D. (2010) Lyme Disease. *Clin. Laborat. Med.* 30, 311-328. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clm.2010.01.003>
- Nadelman R. B., Sherer C., Mack L., Pavia C. S., Wormser G. P. (1990) Survival of Borrelia burgdorferi in human blood stored under blood banking conditions. *Transfusion* 30, 298-301. DOI: 10.1046/j.1537-2995.1990.30490273434.x
- Nadelman R. B., Wormser G. P. (1998) Lyme borreliosis. *The Lancet* 352, 557-565. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)01146-5
- Nowling J. M., Philipp M. T. (1999) Killing of Borrelia burgdorferi by antibody elicited by OspA vaccine is inefficient in the absence of complement. *Infect. Immun.* 67, 443-445.
- Ogden N. H., Nuttall P. A., Randolph S. E. (1997) Natural Lyme disease cycles maintained via sheep by co-feeding ticks. *Parasitology* 115, 591-599
- Parker J. L., White K. K. (1992) Lyme borreliosis in cattle and horses: a review of the literature. *Cornell Vet.* 82, 253-274
- Posey J. E., Gherardini F. C. (2000) Lack of a role for iron in the Lyme disease pathogen. *Science* 288, 1651-1653.
- Preac-Mursic V., Weber K., Pfister H. W., Wilske B., Gross B., Baumann A., Prokop J. (1989) Survival of Borrelia burgdorferi in antibioticly treated patients with Lyme borreliosis. *Infection* 17, 355-359
- Rauter C., Hartung T. (2005) Prevalence of Borrelia burgdorferi sensu lato genospecies in Ixodes ricinus ticks in Europe: a metaanalysis. *Appl. Environ. Microbiol.* 71, 7203-7216. DOI: 10.1128/aem.71.11.7203-7216.2005
- Riond J. L., Riviere J. E., Duckett W. M., Atkins C. E., Jernigan A. D., Rikihisa Y., Spurlock S. L. (1992) Cardiovascular effects and fatalities associated with intravenous administration of doxycycline to horses and ponies. *Equine Vet. J.* 24, 41-45. DOI: 10.1111/evj.2042-3306.1992.tb02777.x
- Rosa P. A. (1997) Microbiology of Borrelia burgdorferi. *Sem. Neurol.* 17, 5-10
- Schönert S., Grabner A., Heidrich J., Schönberg A., Nöckler K., Bahn P., Luge E., Brem S., Müller W. (2002) Lyme-Borreliose beim Pferd? – Vergleichende Betrachtungen zum direkten und indirekten Erregernachweis. *Prakt. Tierarzt* 83, 1064-1068
- Schwartz G., Epp T., Burgess H. J., Chilton N. B., Lohmann K. L. (2015) Comparison between available serologic tests for detecting antibodies against Anaplasma phagocytophilum and Borrelia burgdorferi in horses in Canada. *J. Vet. Diagn. Invest.* 27, 540-546. DOI: 10.1177/1040638715587548
- Schwan T. G., Piesman J., Golde W. T., Dolan M. C., Rosa P. A. (1995) Induction of an outer surface protein on Borrelia burgdorferi during tick feeding. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* 92, 2909-2913
- Sears K. P., Divers T. J., Neff R. T., Miller W. H. Jr., McDonough S. P. (2012) A case of Borrelia-associated cutaneous pseudolymphoma in a horse. *Vet. Dermatol.* 23, 153-156. DOI: 10.1111/j.1365-3164.2011.01013.x
- Sorensen K., Neely D. P., Grappell P. M., Read W. (1990) Lyme disease antibodies in thoroughbred broodmares. correlation to early pregnancy failure. *J. Equine Vet. Sci.* 10, 166-168. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0737-0806\(06\)80153-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0737-0806(06)80153-X)
- Steere A. C. (1993) Seronegative Lyme disease. *J. Am. Med. Assoc.* 270, 1369
- Steere A. C., Dwyer E., Winchester R. (1990) Association of chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and HLA-DR2 alleles. *N. Engl. J. Med.* 323, 219-223. DOI: 10.1056/NEJM199007263230402 [doi].
- Steere A. C., Malawista S. E., Snyderman D. R., Shope R. E., Andiman W. A., Ross M. R., Steele F. M. (1977) An epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities. *Arthr. Rheumatism* 20, 7-17. DOI: 10.1002/art.1780200102
- Stefanciková A., Adaszek L., Petko B., Winiarczyk S., Dudinák V. (2008) Serological evidence of Borrelia burgdorferi sensu lato in horses and cattle from Poland and diagnostic problems of Lyme borreliosis. *Ann. Agric. Environ. Med.* 15, 37-43
- Straubinger R. K. (2015) Spirochäten. Tiermedizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre. T. U. Selbitz, Valentin-Weigand P. Stuttgart, Enke Verlag
- Straubinger R. K., Summers B. A., Jacobson R. H., Erb H. N. (1998) Clinical manifestations, pathogenesis, and effect of antibiotic treatment on Lyme borreliosis in dogs. *Wien. Klin. Wschr.* 110, 874-881
- Templeton T. J. (2004) Borrelia Outer Membrane Surface Proteins and Transmission Through the Tick. *Experiment. Med.* 199, 603-606. DOI: 10.1084/jem.20040033
- Thompson A., Mannix R., Bachur R. (2009) Acute pediatric monoarticular arthritis: distinguishing lyme arthritis from other etiologies. *Pediatrics* 123, 959-965. DOI: 10.1542/peds.2008-1511
- van der Kolk J. H. (2016) Lyme Borreliosis in the Horse: A Mini-Review. *J. Experiment. Biol. Agricult. Sci.* 4, 196-202; DOI 10.18006/2016.4(Spl-4-EHIDZ).S196.S202
- Wagner B., Freer H., Rollins A., Erb H. N., Lu Z., Gröhn Y. (2011) Development of a multiplex assay for the detection of antibodies to Borrelia burgdorferi in horses and its validation using Bayesian and conventional statistical methods. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 144, 374-381. DOI: 10.1016/j.vetimm.2011.08.005
- Wagner B., Goodman L. B., Rollins A., Freer H. S. (2013) Antibodies to OspC, OspF and C6 antigens as indicators for infection with Borrelia burgdorferi in horses. *Equine V. J.* 45, 533-537. DOI: 10.1111/evj.12033
- Wang G., van Dam A. P., Schwartz I., Dankert J. (1999) Molecular Typing of Borrelia burgdorferi Sensu Lato: Taxonomic, Epidemiological, and Clinical Implications. *Clinical Microbiology Reviews* 12, 633-653
- White G., Prior S. D. (1982) Comparative effects of oral administration of trimethoprim/sulphadiazine or oxytetracycline on the faecal flora of horses. *Vet. Rec.* 111, 316-318. DOI: 10.1136/vr.111.14.316
- Wormser G. P., Dattwyler R. J., Shapiro E. D., Halperin J. J., Steere A. C., Klempner M. S., Krause P. J., Bakken J. S., Strle F., Stanek G., Bockenstedt L., Fish D., Dumler J. S., Nadelman R. B. (2006) The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 43, 1089-1134. DOI: CID40897 [pii]10.1086/508667
- Zhong W., Stehle T., Museteanu C., Siebers A., Gern L., Kramer M., Wallich R., Simon M. M. (1997) Therapeutic passive vaccination against chronic Lyme disease in mice. *Proc. Nat. Acad. Sci. the U. S. A.* 94, 12533-12538