

4. Diskussion

Seit den Erstbeschreibungen der HGA 1994 in Nordamerika und 1997 in Europa wurden in verschiedenen europäischen Ländern sowohl in Seren von Risikogruppen für das Erwerben von Zeckenstichen, z. B. bei Forstarbeitern, als auch in Seren von gesunden Blutspendern Antikörper gegen *A. phagocytophilum* nachgewiesen. Jedoch konnte der Erreger der HGA in Europa bisher nicht von einem Menschen isoliert werden; der Nachweis von Ehrlichien/Anaplasmen-DNA gelang in Deutschland nur aus einem Pferd (VON LOEWENICH et al., 2003) und aus Ixodes-Zecken (BAUMGARTEN et al., 1999; HILDEBRANDT et al., 2002). Für Deutschland existieren bisher nur wenige epidemiologische Studien zur regionalen Seroprävalenz der HGA (BATZING-FEIGENBAUM et al., 2000; FINGERLE et al., 1997; HUNFELD und BRADE, 1999; WOESSNER et al., 2001). Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, Seren aus der Region Berlin/Brandenburg auf Antikörper gegen *A. phagocytophilum* zu untersuchen und gegebenenfalls Hinweise auf Einflüsse bezüglich der Inzidenz der HGA in dieser Region zu dokumentieren.

4.1. Seroepidemiologie der HGA

Die Untersuchung von 422 Serumproben von Borreliose-Patienten aus dem Raum Berlin/Brandenburg aus den Jahren 1994 - 2001 ergab, dass 19 Seren (4,5%) Antikörper gegen *A. phagocytophilum* aufwiesen. Dagegen wurden von 249 Kontrollseren aus dem Zeitraum 1996 - 2001 nur 3 (1,2%) positiv getestet. Dieser Unterschied in der Seroprävalenz von Antikörpern gegen *A. phagocytophilum* zwischen Borreliose-positiven Seren und der Kontrollgruppe war statistisch signifikant. Das Ergebnis zeigt, dass sich das Immunsystem von einigen Menschen aus der untersuchten Region nach einem Zeckenstich mit *A. phagocytophilum* (oder einem nahe verwandten Bakterium) auseinandersetzt.

Die 22 im IFT HGA-positiven Seren aus den beiden Patientengruppen stammten von 9 Männern und 13 Frauen. Die statistische Auswertung erbrachte keinen signifikanten Unterschied in der Geschlechterverteilung zwischen Borreliose- und „HGA-positiven Patienten“. Dasselbe gilt für die 7 im IFT und Western Blot übereinstimmend HGA-positiven Seren (Verhältnis Männer : Frauen 1 : 1,3). Die HGA- und Borreliose-Patienten glichen sich ebenfalls hinsichtlich Altersdurchschnitt (47,2 Jahren) und Altersverteilung. Der positive

IgM-Antikörpertiter von 4 Patientenseren im IFT lässt darauf schließen, dass diese Patienten wahrscheinlich in den letzten 60 Tagen vor Serumabnahme einen Zeckenstich hatten, da laut Hersteller des Tests in nur 7,7% der Seren, die später als 60 Tage nach Symptombeginn entnommen wurden, IgM-Antikörper festgestellt werden können. Positive Borreliose-IgM-Titer und anamnestische Daten gaben in diesen Fällen weitere Hinweise auf eine kürzlich erfolgte zeckenübertragene Infektion.

Bei der Auswertung der Ergebnisse der insgesamt 3 im IFT positiv getesteten Seren der Kontrollgruppen fällt auf, dass keines dieser Seren Antikörper gegen Borrelien aufwies. Dies legt die Vermutung nahe, dass in diesen Fällen eine alleinige HGA-Infektion ohne gleichzeitige Übertragung von Borrelien durch die Vektoren stattgefunden hat. Auch andere Übertragungswege, z. B. durch Rehblut (BAKKEN et al., 1996c) oder Bluttransfusion (MCQUISTON et al., 2000), wurden diskutiert.

Auch bei Wiederholung des Western Blot konnten mit dieser neben dem IFT ebenfalls etablierten Testmethode nur 7 der 22 (31,8%) im IFT HGA-positiven Seren bestätigt werden. Von den 4 IgM-positiven Seren wurden 3 im IgG Western Blot positiv getestet. Dies könnte damit zusammenhängen, dass das im Western Blot verwendete Oberflächenantigen, das rP44 kD Protein, schon im Frühstadium der Infektion vorhanden ist, zu dem Zeitpunkt, der mit der Bildung von IgM-Antikörpern einhergeht (RAVYN et al., 1998).

Diskrepanzen zwischen IFT und Western Blot hinsichtlich des Nachweises von Antikörpern gegen *A. phagocytophilum* konnten schon zuvor gezeigt werden. In einer belgischen Studie (GUILLAUME et al., 2002), in der der gleiche IFT wie in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde, konnten von 16 IFT-positiven Seren 7 mit dem Western Blot bestätigt werden. Eine deutsche Studie berichtete, dass von 25 im IFT positiven Seren 4 im Western Blot erkannt wurden (BATZING-FEIGENBAUM et al., 2000). Allerdings wurde hier ein anderer industrieller IFT verwendet. Die fehlende Übereinstimmung der Ergebnisse im IFT und Western Blot scheint nicht darauf zurückzuführen zu sein, dass für den IFT ein zu niedriger Grenzwert festgelegt wurde, der Test also falsch zu sensitiv ist, da auch in der vorliegenden Arbeit keine Korrelation zwischen hochtitrigen Seren im IFT und im Western Blot positiven Seren hergestellt werden konnte. Es liegt daher eher nahe, dass sich die beiden Testmethoden, die verschiedene Antigenpräparationen verwenden, hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität unterscheiden.

In der Literatur gilt der IFT als die Standardmethode zur serologischen Diagnose einer HGA (NICHOLSON et al., 1997). BAKKEN et al. (BAKKEN et al., 2002) bewerteten den IFT als

sensitive Methode zum Nachweis der HGA in der akuten und der konvaleszenten Phase der Erkrankung. Der Hersteller des IFT gibt für den Nachweis von IgG-Antikörpern eine Sensitivität von 100% für innerhalb von 60 Tagen nach Symptombeginn entnommene Seren bzw. 76,9% für später entnommene Seren an. Im Rahmen der Evaluierung der Spezifität erkannte der IFT laut Hersteller 100% von 85 Seren von Blutspendern als negativ. Es wurden dabei jedoch keine Seren von Patienten mit einer der HGA ähnlichen Erkrankung, z. B. der HME, auf Kreuzreaktivität getestet.

Bei der Herstellung des IFT werden Zellen mit einem Isolat des Erregers der HGA infiziert. Es ist denkbar, dass es hierbei zu einer Änderung in der Zusammensetzung der Antigenstruktur kommt, und dadurch Bindungsreaktionen durch HGA-unspezifische Antikörper ermöglicht werden (DUMLER et al., 1995; GUILLAUME et al., 2002). Die Spezifität des IFT kann außerdem beeinflusst werden durch unspezifische Bindung von im Serum vorhandenen „Heat Shock Proteinen“ (DUMLER et al., 1995; UNVER et al., 2001). GUILLAUME et al. und UNVER et al. (GUILLAUME et al., 2002; UNVER et al., 2001) zeigten darüber hinaus, dass der IFT nicht zwischen den Bakterienspezies *E. chaffeensis* und *A. phagocytophilum* unterscheiden kann. Das bedeutet, dass als Ursache für die im IFT positiven Testergebnisse, die vom Western Blot nicht bestätigt wurden, möglicherweise auch Antikörper gegen *E. chaffeensis* (oder *E. ewingii*) in Betracht kommen. Neben diesen wurde kürzlich eine weitere Ehrlichienpezies, *Ehrlichia walkerii*, in Italien entdeckt (BROUQUI, 2002); Kreuzreaktionen mit diesem Bakterium sind ebenfalls denkbar.

Vom Hersteller des Western Blot wird eine Sensitivität von 97,6% durch Testung von 83 Seren von klinisch bestätigten HGA-Patienten angegeben. Die Spezifität betrug 96,4% bei 255 getesteten Seren, unter denen sich neben Blutspendenserien auch 60 Borreliose-positive Seren befanden. Der Western Blot verwendet als Antigene gereinigte und fraktionierte Oberflächenproteine eines in den USA vom Menschen gewonnenen Isolates von *A. phagocytophilum*. Die Expression des rP44 kD-Antigens auf der Bakterienoberfläche findet ausschließlich im Menschen statt, in der Zecke weist *A. phagocytophilum* dieses Protein nicht auf (JAURON et al., 2001). Das rP44 kD-Antigen erlaubt die Unterscheidung von *A. phagocytophilum* und *E. chaffeensis* (UNVER et al., 2001). GUILLAUME et al. (GUILLAUME et al., 2002) vermuteten jedoch, dass die Verwendung nur weniger Antigene die Sensitivität des Western Blot reduzieren könnte. Weitere Arbeiten unterstreichen den möglichen Sensitivitätsverlust des Western Blot durch alleinige Verwendung des rP44 kD-Antigens. So zeigte eine amerikanische Studie, dass sich 6 HGA-Stämme aus Westchester County, New

York, hinsichtlich des Molekulargewichtes der Antigene und der Gesamtanzahl an Oberflächenantigenen unterschieden (ZHI et al., 1997). Die Autoren vermuteten, dass ein Pleomorphismus in den äußeren Proteinen des Bakteriums vorliegt, d. h. mehrere Varianten der Oberflächenproteine des Bakteriums vorkommen können. BARBET et al. (BARBET et al., 2003) führten die Persistenz von *A. phagocytophilum* im Wirt auf eine große Variabilität des rP44 kD-Oberflächenproteins zurück. Eine einzelne Region der Bakterien-DNA ist fähig, multiple rP44-mRNA-Abschnitte zu kodieren. Dabei wird die unterschiedliche Ausprägung der Varianten durch die Wirtszellenumgebung und -temperatur und die Dauer der Infektion im Menschen beeinflusst. Die Autoren hielten daher das rP44 kD-Antigen aufgrund der großen Anzahl an Varianten weder für diagnostische Tests noch für Impfstoffe geeignet. Für das Bakterium ergibt sich durch die unterschiedliche Ausprägung seiner Oberflächenantigene möglicherweise ein Schutz vor dem Immunsystem des Wirtes. ZHI et al. (ZHI et al., 1997) geben als weitere HGA-spezifische Antigene 49 kD und 47 kD schwere Proteine an. Weitere Studien müssen zeigen, inwieweit diese für die Serodiagnostik verwendbar sind.

Schließlich ist nicht bekannt, ob die in den beiden Tests der vorliegenden Studie verwendeten Isolate von *A. phagocytophilum*, die von *Anaplasma*-Isolaten aus Nordamerika gewonnen wurden, auch repräsentativ für europäische *Anaplasma*-Isolate sind, da der europäische Erreger der HGA bislang nicht vom Menschen isoliert werden konnte, und dementsprechend vergleichende Analysen fehlen.

Zusammenfassend mag der IFT eine höhere Sensitivität als der Western Blot besitzen, da der gesamte Erreger mit all seinen Determinanten verwendet wird. Dagegen ist der Western Blot eventuell spezifischer als der IFT, da z. B. Seren von Patienten mit HME sicher negativ erkannt werden. Anhand von retrospektiver Serodiagnostik sind die Diskrepanzen nicht vollständig erklärbar; die Analyse klinischer Verlaufsfälle sollte dazu beitragen, die den Unterschieden zugrunde liegenden Ursachen zu erkennen.

4.2. Seroprävalenz der HGA in Europa und in Deutschland

Studien über das Vorkommen von *A. phagocytophilum* in Zecken in Europa zeigen, dass *A. phagocytophilum* hier vorkommt (OTEO et al., 2001; STANCZAK et al., 2002). Studien über die Prävalenz von Antikörpern gegen *A. phagocytophilum* existieren für zahlreiche Länder Europas. Bei diesen Untersuchungen handelt es sich einerseits um Studien über Antikörper

gegen *A. phagocytophilum* bei i) gesunden Menschen, bei ii) Borreliose-Patienten und bei iii) stark zeckenexponierten Individuen wie Forstarbeitern und andererseits iv) um Berichte von klinischen HGA-Fällen. Bis auf die letztgenannten Arbeiten weisen die Studien darauf hin, dass der Erreger der HGA in der jeweiligen Region vorkommt, geben aber keine Auskunft über den Verlauf der Krankheit.

Bei gesunden Blutspendern konnte in einer bulgarischen Studie unter Verwendung eines selbst hergestellten IFT eine Seroprävalenz von Antikörpern gegen *A. phagocytophilum* von 2,9% gezeigt werden (CHRISTOVA und DUMLER, 1999), in Polen wurde mit dem gleichen IFT wie in der vorliegenden Arbeit eine Seroprävalenz von 6,2% festgestellt (GRZESZCZUK et al., 2002). Griechenland und Schweden wiesen eine Seroprävalenz von 7,3% bzw. 11,4% auf (DANIEL et al., 2002; DUMLER et al., 1997), dabei wurden in der griechischen Studie ein anderer industrieller IFT und in der schwedischen Studie ein eigens hergestellter IFT benutzt. Den höchsten Wert mit einer Seroprävalenz von 11,9% bei gesunden Blutspendern beschrieb eine Studie aus Slowenien, in der der gleiche IFT wie in der vorliegenden Arbeit zum Einsatz kam (CIZMAN et al., 2000).

Der prozentuale Anteil an HGA-positiven Seren unter Borreliose-Patienten in Europa reicht von 1,6% in Frankreich (BROUQUI, 1999) bis 25% in der Schweiz (WEBER et al., 2000). Es gilt allerdings zu berücksichtigen, dass in der Studie aus der Schweiz lediglich 48 Seren mit einem selbst hergestellten IFT untersucht wurden. In Frankreich, Spanien und den Niederlanden wurden bei ca. 4% der Borreliose-Patienten Antikörper gegen *A. phagocytophilum* gefunden (BROUQUI, 1999; OTEO et al., 2001; GROEN et al., 2002). Dabei wurde in der Studie aus Frankreich ein selbst hergestellter IFT verwendet, die spanische Studie verwendete den auch in der vorliegenden Arbeit benutzten IFT, und in der niederländischen Studie kam ein anderer industrieller IFT zum Einsatz. Für Belgien, Schweden, Norwegen und Bulgarien zeigte sich eine etwas höhere Seroprävalenz (7,4% - 10,2%) (GUILLAUME et al., 2002; BJOERSDORFF et al., 1999; BAKKEN et al., 1996a; CHRISTOVA und DUMLER, 1999). Die Studien aus Schweden, Norwegen und Bulgarien benutzten jeweils einen selbst hergestellten IFT, in der belgischen Studie wurde der gleiche Test wie in der vorliegenden Arbeit verwendet. Eine Studie aus Dänemark berichtete unter Verwendung des gleichen IFT wie in der vorliegenden Arbeit von einer Seroprävalenz von 23% (SKARPHEDINSSON et al., 2001). Eine andere Studie aus Dänemark fand jedoch mit einem anderen industriell hergestellten IFT nur eine Seroprävalenz von 3,8% (LEBECH et al., 1998), was auch auf regionale Unterschiede zurückzuführen sein könnte. Ein Vergleich der

Daten zeigt, dass die Seroprävalenz der HGA in Berlin/Brandenburg mit einem Anteil von 4,5% HGA-positiven Seren bei Borreliose-Patienten im europäischen Vergleich derjenigen aus Dänemark, Holland, Spanien und Belgien entspricht.

Forstarbeiter aus Italien wiesen in 8,6% Antikörper gegen *A. phagocytophilum* auf, demgegenüber zeigten gesunde Blutspender lediglich eine Seroprävalenz von 1,5% (NUTI et al., 1998).

Für Europa werden daneben durch klinische Befunde und Laborwerte dokumentierte klinische Fälle einer HGA aus Slowenien (LOTRIC-FURLAN et al., 1998; PETROVEC et al., 1997), Schweden (KARLSSON et al., 2001), Österreich (WALDER, 2003), Polen (TYLEWSKA-WIERZBANOWSKA et al., 2001), Spanien (OTEO et al., 2000) und den Niederlanden (VAN DOBBENBURGH et al., 1999) berichtet. Nur in einem Fall, in der niederländischen Studie, konnte der Nachweis von Morulae im Patientenblut erbracht werden (VAN DOBBENBURGH et al., 1999), jedoch schließt die Abwesenheit von Morulae das Vorliegen einer HGA nicht aus (BAKKEN und DUMLER, 2000).

Für Deutschland liegen bislang nur wenige Daten vor. FINGERLE et al. (FINGERLE et al., 1997) untersuchten die Seroprävalenz der HGA für den Raum München. Dabei stellten sie unter Verwendung eines selbst hergestellten IFT Antikörper gegen *A. phagocytophilum* bei 14% der 150 Seren von Forstarbeitern und bei 11,4% der 105 Borreliose-positiven Patientenseren fest. Die als Kontrollgruppe gewählten 103 Seren von Blutspendern wiesen eine Seroprävalenz von 1,9% auf.

HUNFELD und BRADE (HUNFELD und BRADE, 1999) testeten 120 Borreliose-positive Seren aus der Rhein-Main-Region Deutschlands mit dem gleichen IFT wie in der vorliegenden Arbeit auf Antikörper gegen *A. phagocytophilum*; 10,8% der Seren wiesen hier Antikörper auf.

Für den Raum Hessen existiert eine weitere epidemiologische Studie, die Seren von Forstarbeitern auf Antikörper gegen *A. phagocytophilum* untersuchte (BATZING-FEIGENBAUM et al., 2000). Von 128 Seren waren 19,5% in einem anderen industriell gefertigten IFT seropositiv.

WOESSNER et al. (WOESSNER et al., 2001) führten eine prospektive Studie über 10 Monate zur Feststellung der Seroprävalenz und Serokonversion der HGA an 361 deutschen Soldaten während des Wehrdienstes durch. Es wurde ebenfalls der gleiche IFT wie in der vorliegenden Arbeit verwendet. 14,9% der Soldaten waren seropositiv zu Beginn der Studie und 5,3% der Probanden entwickelten im Verlauf der Studie Antikörper gegen *A. phagocytophilum*.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in Europa einschließlich Deutschland Menschen mit einem erhöhten Risiko für einen Zeckenkontakt, z. B. Forstarbeiter und Soldaten, häufiger Antikörper gegen *A. phagocytophilum* aufweisen als gesunde Blutspender.

4.3. Klinik der Patienten mit positivem Antikörpertiter gegen *A. phagocytophilum*

Die Auswertung der Krankenakten der im IFT positiven Patienten zum Auffinden von anamnestischen und klinischen Hinweisen auf eine HGA ermöglichte zwar eine Einteilung der HGA-Seren nach dem vermutlichen Zeitpunkt der erfolgten Infektion, jedoch nur bei 5 Seren konnte durch die Analyse der in der Akte beschriebenen Symptome der Verdacht auf eine zum Zeitpunkt der Serumentnahme symptomatische HGA erhoben werden. Nach den Diagnosekriterien der CAFE („Consensus Approach for Ehrlichiosis“) Society erfüllen diese Fälle die Kriterien einer „wahrscheinlichen HGA“, die durch eine Zeckenstichanamnese, Fieber und einen IFT-Titer von ≥ 80 definiert ist (BAKKEN und DUMLER, 2000; WALKER, 1999). Die Klassifikation des „Centers for Disease Control and Prevention“ (CDC) stuft diese Fälle als eine „mögliche HGA“ ein, gekennzeichnet durch klinisch mit einer HGA übereinstimmende Daten und einen Antikörpertiter von ≥ 64 (CDC, 1997). Die Krankenakten der 3 HGA-positiven Seren der Kontrollgruppen wiesen keine Hinweise auf eine akute HGA-Infektion auf. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass bei der Anamneseerhebung bei diesen Patienten eine zeckenassoziierte Genese nicht untersucht wurde.

Betrachtet man die Ergebnisse der IgM-positiven Seren, so stellt man fest, dass 3 von den 4 Patienten zum Zeitpunkt der Serumentnahme aufgrund einer zeitlich kurz zurückliegenden mit einem Zeckenstich assoziierten Problematik stationär aufgenommen wurden. Klinisch wiesen zwei Patienten Fieber auf, ein Patient hatte zusätzlich erhöhte Leberenzymwerte. Diese beiden Patienten werden von der CAFE-Society und der CDC als wahrscheinliche bzw. mögliche HGA-Fälle eingestuft. Beim dritten Patienten konnte eine Leukozytopenie nachgewiesen werden. Gemeinsam mit der positiven Zeckenstichanamnese weisen diese Daten auf eine kürzlich abgelaufene Infektion hin. Dafür sprechen auch *Borrelia burgdorferi*-spezifische IgM-Antikörper bei 2 der 4 Patienten. Die Fälle wären somit die ersten für Deutschland dokumentierten HGA-Fälle. Allerdings kann eine Kreuzreaktivität bei den IgM-Titern nicht gänzlich ausgeschlossen werden, da diese gerade bei niedrigtitrigen IgM-Nachweisen häufiger gesehen wird.

Jedoch konnten für mehr als ein Drittel der 22 HGA-Patienten weder eine Zeckenstichanamnese noch Zeichen einer Infektion wie Fieber oder Myalgien in den Krankenakten ermittelt werden. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass auch bei diesen Patienten zum Aufnahmezeitpunkt nicht nach HGA-spezifischen Symptomen gesucht bzw. gefragt wurde. Die Patientenakten beinhalten Kriterien einer Borrelieninfektion, und diese überschneiden sich nur marginal mit den Charakteristika einer HGA. In diesen Fällen ist die HGA wahrscheinlich asymptomatisch verlaufen.

4.4. Die Wintertemperatur - ein die Inzidenz der HGA beeinflussender Faktor

Bei der Bestimmung der Seroprävalenz der HGA in Berlin/Brandenburg konnte ein Zusammenhang zwischen der Wintertemperatur und der Anzahl der positiv auf Antikörper gegen *A. phagocytophilum* getesteten Seren festgestellt werden. Es ist bemerkenswert, dass für die Jahre 1994-1997 bei der Untersuchung von 273 Seren nur 6 positive Seren festgestellt wurden. Das entspricht einem prozentualen Anteil von 2,2% HGA-positiven Seren. Dagegen waren unter den im Zeitraum von 1998-2001 untersuchten 149 Seren 13 HGA-positive Proben. Der Anteil der HGA-positiven Seren beträgt für diesen Zeitraum 8,7%. Dieser Unterschied der Seroprävalenz in den beiden Zeiträumen bezogen auf die Gesamtzahl der jeweils untersuchten Seren ist statistisch signifikant. Auch für die im Western Blot positiven 7 Seren lässt sich eine Abhängigkeit von der Winterdurchschnittstemperatur des Entnahmejahres feststellen. In den relativ kälteren Jahren 1994, 1995 und 1996 waren keine positiven Proben nachweisbar, ein positives Serum wurde im Jahr 1997 nachgewiesen, und jeweils zwei Proben waren in den Jahren 1998, 1999 und 2001, die wärmere Winter aufwiesen, HGA-positiv. Waren die Wintermonate deutlich kälter als die Durchschnittstemperatur der letzten 30 Jahre, kamen weniger positive Seren vor als in Jahren mit relativ wärmeren Wintern. So war im Jahr 1996, dem ein extrem kalter Winter vorausging, kein einziges der getesteten Seren positiv. Im Gegensatz dazu stehen 14% positiv getestete Seren von allen im Jahr 1998 untersuchten Proben, ein Jahr, dem ein warmer Winter vorausging. Die Monate Dezember 1997 bis Juni 1998 waren deutlich wärmer als die Durchschnittstemperatur der letzten 30 Jahre für die entsprechenden Monate. Der Februar 1998 war z. B. 5,8°C wärmer als die Durchschnittstemperatur der letzten 30 Jahre, wies nur 4 Tage mit Temperaturen knapp unter 0°C auf und erreichte Tagesdurchschnittstemperaturen

von 11,9°C. Auch für die auf das Jahr 1998 folgenden Jahre fällt bei der Untersuchung der Wintermonate auf, dass Januar und Februar 1999 und die gesamten Wintermonate 1999/2000 und 2000/2001 stets mindestens 1°C wärmer als die Durchschnittstemperatur der letzten 30 Jahre waren.

3 der 4 HGA IgM-positiven Seren wurden im Jahr 1998 entnommen, und zwar im Februar, März und Juni desselben Jahres. Ein Serum stammte aus dem Jahr 1999 und wurde im Juni entnommen. Obwohl die Monate Februar und März keinen typischen Infektionszeitraum für zeckenübertragene Krankheiten darstellen, muss man hier die extreme klimatische Situation des Winters 1997/1998 berücksichtigen. Es ist denkbar, dass diese zu einer frühzeitigen Aktivierung von Zecken führte und damit die Möglichkeit für Infektionen zu dieser Jahreszeit im Jahr 1998 zuließ. Es ist dagegen eher unwahrscheinlich, dass die HGA-spezifischen IgM-Antikörper der im Februar und März 1998 entnommenen Seren von einer Infektion aus dem Spätsommer 1997 stammten und im Patienten für mehr als 5 Monate persistierten.

Es ist selbstverständlich, dass Kälte das Überleben von *A. phagocytophilum* beeinflusst. Eine amerikanische Studie zeigte, dass *E. chaffeensis* eine Lagerung bei 4-6°C nicht länger als 11 Tage überlebt (MCKECHNIE et al., 2000). Vorausgesetzt, die Kältetoleranz von *A. phagocytophilum* entspricht der von *E. chaffeensis*, so sollte der Erreger trotz seiner Fähigkeit, Temperaturunterschiede zwischen einem wechselwarmen (Zecke) und einem gleichwarmen Wirt auszugleichen, Temperaturen um 0°C nicht lange überstehen.

Hinsichtlich der Kältetoleranz von Zecken zeigte eine schwedische Studie, dass ein Jahrzehnt mit relativ wärmeren Wintern dazu führt, dass die Zeckendichte zunimmt, und sich die Zecken geographisch weiter ausbreiten (LINDGREN et al., 2000). Warme Winter erhöhen demnach die Wahrscheinlichkeit, dass vermehrt Zecken den Winter überleben. DORR und GOTHE (DORR und GOTHE, 2001) haben gezeigt, dass die Aktivität und Entwicklung in Deutschland gesammelter *Ixodes*-Zecken bei Temperaturen unter 10°C eingeschränkt sind. Das Eierlegen, der Schlüpfvorgang aus den Eiern und die Häutung werden bei Temperaturen unter 10°C nicht mehr beobachtet. Unter Kälte erhöht sich auch der Abbau von Lipidreserven in den Zecken; schon bei einer Umgebungstemperatur von 2°C leiden die Zecken daher unter „thermale Stress“ (VAN ES, 1998). Temperaturen von -15°C töteten die Zecken in allen Entwicklungsstadien innerhalb von kurzer Zeit. Neben der erhöhten Zeckenzahl kommt außerdem eine Aktivitätssteigerung der Reservoirtiere bei wärmeren Temperaturen hinzu. So sind z. B. Mäuse, die den Larven für die erste Blutmahlzeit dienen, bei Wärme aktiver, was dazu führt, dass sich wiederum mehr Zecken entwickeln können (SUBAK, 2003).

Interessanterweise legen die hier erhobenen Seroprävalenzdaten außerdem nahe, dass trotz der Ähnlichkeiten bzw. Übereinstimmungen der Zyklen von *A. phagocytophilum* und *B. burgdorferi* wie 1. dem Vorliegen identischer Überträger, 2. der Fähigkeit aller Zeckenstadien zum Übertragen beider Erreger und 3. des Fehlens einer transovariellen Übertragung der Zyklus von *A. phagocytophilum* (Zecken, Bakterien, Reservoirtiere) kälteempfindlicher ist als der von *B. burgdorferi*, da in Jahren mit relativ kälteren Wintern pro Anzahl an Borrelieninfektionen eine geringere Anzahl an HGA-Infektionen nachgewiesen werden konnte. Eine amerikanische Studie deckte ebenfalls Unterschiede in den natürlichen Zyklen der beiden Erreger auf. LEVIN et al. (LEVIN et al., 1999) zeigten, dass *A. phagocytophilum* zwar die Weißfußmaus (*Peromyscus leucopus*) als Reservoirtier mit *B. burgdorferi* teilt, jedoch Unterschiede in der prozentualen Verteilung der beiden Erreger in Zecken und Reservoirtieren für die Existenz bisher unbekannter weiterer Reservoirtiere für *A. phagocytophilum* spricht. Die Ergebnisse einer weiteren Studie weisen darauf hin, dass die Infektion von Nagetieren mit *A. phagocytophilum* eher kurzlebig ist, und die Erreger daher wahrscheinlich eher in infizierten Zecken als in infizierten Reservoirtieren den Winter überleben (BOWN et al., 2003). Dieses unterstreichend wurde auch gezeigt, dass Weißfußmäuse nach einer durch Zecken übertragenen Infektion mit *A. phagocytophilum* aufgrund ihrer Immunantwort in der Lage sind, die Anzahl der Bakterien im Blut deutlich zu reduzieren. In einigen Tieren wurden die Erreger gänzlich eliminiert, und die Tiere waren gegen eine Re-Infektion partiell geschützt (LEVIN und FISH, 2000). Für *A. phagocytophilum* scheint daher die Persistenz des Erregers im Überträger von großer Bedeutung für die Aufrechterhaltung des Zyklus zu sein, was eine verminderte Inzidenz an HGA-Fällen nach besonders strengen Wintern, in denen der Zeckenbestand oder die bakterielle Infektion im wechselwarmen Wirt oder beides deutlich reduziert wird, erklären könnte. Ähnliche Daten wurden für *B. burgdorferi* bislang nicht beschrieben.

Die möglicherweise auf die globale Erwärmung zurückzuführende zuletzt beobachtete Tendenz zu mildereren Wintern sollte einen Einfluss auf die Verbreitung der HGA und anderer vektorübertragener Infektionskrankheiten haben. In der Literatur finden sich Hinweise darauf, dass Klimaunterschiede einen direkten Einfluss auf die Epidemiologie von vektorübertragenen Infektionskrankheiten, z. B. Malaria und Dengue-Fieber in den Tropen und Borreliose in den USA und Europa, haben können (GITHEKO et al., 2000). SUBAK (SUBAK, 2003) zeigte, dass die Inzidenz der Borreliose eng verknüpft ist mit der Temperatur der Wintermonate des vorangehenden Jahres. Folgerichtig vermuten das „Intergovernmental

Panel on Climate Change“ und eine Studie aus der Schweiz bei einer klimatischen Erwärmung höhere Inzidenzraten vektorübertragener Infektionen (IPCC, 1998; BENISTON, 2002).

Es ist somit naheliegend, dass nach kalten Wintern sowohl die Zeckendichte als auch die Zahl der HGA-Erreger reduziert ist. Damit nimmt auch die Wahrscheinlichkeit für Erkrankungen durch infizierte Zecken ab. Auf warme Winter folgen hingegen Jahre, in denen die Zecken- und Erregerdichte, die Anzahl an Reservoirtieren und somit die Erkrankungswahrscheinlichkeit erhöht sind.