

Infektiologische Differentialdiagnose der chronischen Lyme-Borreliose und sogenannte Coinfektionen

von

Walter Berghoff

Zusammenfassung. Bei der Lyme-Borreliose (LB) können gleichzeitig andere Infektionen vorliegen, deren pathologischer Synergismus den Krankheitszustand verschlimmert oder die ähnliche Krankheitsmanifestationen hervorrufen. Solche begleitenden Infektionen werden als Coinfektionen bezeichnet. Die Coinfektionen können wie die LB durch Zecken übertragen werden, d.h. es kann bei Zeckenstich zu Mehrfachinfektionen kommen. Ein Teil der Coinfektionen wird unabhängig von Zecken übertragen oder es bestehen neben der Zeckenübertragung auch andere Infektionswege. Die klinisch wesentlichen Coinfektionen werden durch Bartonellen, *Yersinia enterocolitica*, *Chlamydomydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* und *Mycoplasma pneumoniae* hervorgerufen. Die humane granulozytäre Anaplasmose (HGA, frühere Bezeichnung: humane granulozytäre Ehrlichiose (HGE)) und die Babesiose haben in Europa im Gegensatz zu den USA keine wesentliche Bedeutung. Die „Coinfektionen“ können selbstverständlich auch ohne Verbindung mit der LB auftreten und führen in Eigenständigkeit zu einer mitunter ausgeprägten Krankheitssymptomatik, die erhebliche Überschneidungen mit dem Krankheitsbild der LB aufweist. Dies gilt insbesondere für Infektionen mit *Bartonella henselae*, *Yersinia enterocolitica* und *Mykoplasma pneumoniae*. *Chlamydia trachomatis* führt im Wesentlichen zu Arthritiden, *Chlamydomydia pneumoniae* überdies zu Krankheitsmanifestationen des Nervensystems und des Herzens. Dadurch wird die Differentialdiagnose sehr schwierig, mitunter unmöglich. Noch problematischer ist die diagnostische Situation, wenn die Coinfektionen in Verbindung mit LB auftreten, wenn also Doppel- oder Mehrfachinfektionen bestehen. – Die Coinfektionen wurden in den 1990er Jahren, also etwa zehn Jahre nach Entdeckung der LB in ihrer Krankheitsbedeutung erkannt. Studien zur Behandlung der Coinfektionen liegen nicht vor, Therapieempfehlungen stützen sich auf vereinzelte Expertenmeinungen. Bei der antibiotischen Behandlung kommt der Einsatz von Cephalosporinen der dritten Generation nur bei der Lyme-Borreliose in Betracht. Das Gleiche gilt für die Carbapeneme, die allerdings nach Testung auch gelegentlich bei Infektionen durch *Yersinia enterocolitica* verwendet werden. Bei den übrigen Infektionen kommen im Wesentlichen Tetracycline und Makrolide zum Einsatz, Chinolone sind eine Alternative, insbesondere das Gemifloxacin. Bei *Bartonella henselae*, *Chlamydia trachomatis* und *Chlamydomydia pneumoniae* wird die Kombination mit Rifampicin empfohlen. Bei *Campylobacter jejuni* ist Erythromycin das Mittel der Wahl. Die Symptomatik und antibiotische Behandlung der Infektionskrankheiten sind am Ende des Textes in tabellarischen Übersichten dargestellt.

Bei der Lyme-Borreliose (LB) können gleichzeitig andere Infektionen vorliegen, deren pathologischer Synergismus den Krankheitszustand verschlimmert oder die ähnliche Krankheitsmanifestationen hervorrufen. Solche begleitenden Infektionen werden als Coinfektionen bezeichnet. Die Coinfektionen können wie die LB durch Zecken übertragen werden, d.h. es kann bei Zeckenstich zu Mehrfachinfektionen kommen. Ein Teil der Coinfektionen wird unabhängig von Zecken übertragen oder es bestehen neben der Zeckenübertragung auch andere Infektionswege.

Die durch Zecken übertragenen Coinfektionen sind in Tabelle 1, die zeckenunabhängigen Coinfektionen in Tabelle 2 zusammengestellt.

In Europa wurden in Zecken neben Borrelien auch Human Granulocytic Anaplasmosis (Ehrlichien), Rickettsien, *Coxiella burnetii*, *Babesia microti* und *Babesia divergens* nachgewiesen [351-354].

Die Coinfektionen begünstigen durch Modulation des Immunsystems die Ausprägung von Krankheitszuständen und werden als wesentlicher Grund für Therapieresistenzen angesehen [176-192].

Ungeklärt ist die Bedeutung der Coinfektionen für das Krankheitsgeschehen, also deren Pathogenität im Vergleich zur Lyme-Borreliose. Bei Zweifach- oder Mehrfachinfektionen kann somit im Einzelfall nicht entschieden werden, welche Infektion bei der Krankheitsverursachung dominiert.

Bei der Symptomatik ergeben sich zwischen Lyme-Borreliose und Coinfektionen erhebliche Überschneidungen, so dass oft eine eindeutige Zuordnung der Krankheitsmanifestationen zu den vorliegenden Infektionen unmöglich wird. Zahlreiche Symptome können also sowohl durch eine Lyme-Borreliose als auch durch sogenannte Coinfektionen bedingt sein.

Die Problematik Lyme-Borreliose und Coinfektionen bezieht sich grundsätzlich auf den chronischen Verlauf. Die Coinfektionen haben also nur Bedeutung für die chronische Lyme-Borreliose (Spätstadium, Stadium III). Andererseits erfordert der

synergistisch-pathologische Mechanismus, dass auch die Coinfektionen in chronisch persistierender Form vorliegen.

Anamnestisch ist zu beachten, ob Coinfektionen in ihrer akuten Form der Frühphase aufgetreten sind, da dies zur Erkennung der Coinfektion in der chronischen Phase beiträgt.

Labordiagnostisch stehen, wie bei der Lyme-Borreliose, auch bei den Coinfektionen meistens nur Methoden zum indirekten Erregernachweis (Serologie, LTT) zur Verfügung. Mit serologischen Untersuchungen kann die stattgehabte Infektion belegt werden, jedoch ist ein positiver serologischer Befund kein Beweis, dass die Infektion aktuell zur Krankheit führte; grundsätzlich kann aufgrund eines serologischen Befundes die Infektionskrankheit weder bewiesen noch ausgeschlossen werden. Nur wenn bei vorausgehender Seronegativität oder negativem LTT in zeitlicher Parallelität zur Krankheitsentwicklung pathologische Laborbefunde auftreten oder Krankheits-korrelierend eine Verschlechterung des Befundes feststellbar ist, sind bis zu einem gewissen Grade Rückschlüsse auf die Krankheitsentwicklung und – situation berechtigt.

Die wesentlichen Coinfektionen der Lyme-Borreliose beruhen auf Bartonellen (im Wesentlichen auf *B. henselae*), *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica* und *Mycoplasma pneumoniae*. Entsprechend sind diese Infektionskrankheiten in Tabelle 1 und 2 durch das Schriftbild hervorgehoben.

Tab. 1
LB-Coinfektionen (Zecken-übertragen)

<u>Krankheit*</u>	<u>Erreger</u>
HGA (Synonym HGE, Ehrlichiose)	Anaplasma phagocytophilum
Bartonellose	Bartonella henselae (B. quintana B. bacilliformis)
Rickettsiose	Rickettsia helvetica
Mediterranes Fleckfieber	Rickettsia conorii
Tularämie	Francisella tularensis (Sonstige Übertragung: Mücken, Bremsen, Flöhe, Läuse, Milben, oral, Inhalation)
Q-Fieber	Coxiella burnetii (Übertragung auch oral oder durch Inhalation)
Babesiose	Babesia bovis (Schweiz) Babesia microti (Polen)

Tab. 2
LB-Coinfektionen (nicht Zecken-übertragen)

<u>Krankheit*</u>	<u>Erreger</u>
Mycoplasma-Infektionen	Mycoplasma pneumoniae
Chlamydomphila pneumoniae-Infektion Chlamydia trachomatis-Infektion	Chlamydomphila pneumoniae Chlamydia trachomatis
Yersiniose	Yersinia enterocolitica (Y. pseudotuberculosis (USA))
Parvovirus B19-Infektion	Humanes Parvovirus B19

* Die relevanten Coinfektionen sind durch Fettdruck hervorgehoben.

Die Häufigkeit von Seropositivität und positivem LTT (Lymphozytentransformationstest) wurde an eigener Klientel (n=108) untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Untersuchungen erfolgten im Institut für Medizinische Diagnostik (IMD), Berlin. Bezüglich Einzelheiten darf auf die

entsprechende Literaturstelle verwiesen werden [339]. Ein LTT für Bartonella steht nicht zur Verfügung, LTT Mycoplasma pneumoniae wurde nicht durchgeführt. Auffällig und ungeklärt ist die große Häufigkeit LTT Chlamydia trachomatis.

Tab. 3
Seropositivität und positiver LTT bezüglich Coinfektionen in %
(bei Patienten mit chronischer Lyme-Borreliose, n=108)

	Seropositivität	positiver LTT
Mycoplasma pneumoniae	36	k.A.
Chlamydia p.	62	66
Chlamydia trachomatis	5	100
Yersinia enterocolitica	58	50
Bartonella henselae	78	k.A.

LTT=Lymphozytentransformationstest, k.A.=keine Angaben

CD57-NK-Zellen sind entsprechend Untersuchungen der eigenen Klientel bei der chronischen Lyme-Borreliose oft erniedrigt, selten jedoch bei den Coinfektionen. Grundsätzlich gilt jedoch, dass CD57-NK-Zellen bei allen chronischen Infektionskrankheiten erniedrigt sein können, das Phänomen wird bei der chronischen LB jedoch relativ häufig gesehen.

Die wesentlichen Coinfektionen sind in einer Übersicht (Tabelle 4) zusammengefasst. Entsprechend der tabellarischen Reihenfolge werden diese wesentlichen Infektionskrankheiten dargestellt, danach folgen die weniger wesentlichen Coinfektionen (Kapitel „Nachrangige Coinfektionen der Lyme-Borreliose“) und zur inhaltlichen Abrundung das Kapitel über die sogenannte reaktive Arthritis.

HGA (human granulocytic anaplasmosis, syn. humane granulozytäre Ehrlichiose (HGE)) und Babesiose haben im Gegensatz zu den USA in Europa als Coinfektionen kaum Bedeutung.

Tab. 4
Wesentliche Coinfektionen der LB

<u>Krankheit</u>	<u>Erreger</u>	<u>Infektionsweg</u>
Bartonellose	B. henselae (B. quintana B. bacilliformis)	vielfältig, siehe Tab. 5
Chlamydophila pneumoniae-Infektion	Chlamydophila p.	Tröpfcheninfektion (Mensch / Mensch)
Chlamydia trachomatis-Infektion	Chlamydia tr.	sexuell
Yersiniose	Yersinia enterocolitica (Y. pseudotuberculosis (USA))	fäkal-oral
Mycoplasma pneumoniae-Infektion	Mycoplasma pneumoniae	Tröpfcheninfektion (Mensch / Mensch)

Bartonellose

Zahlreiche Zusammenhänge beim Infektionsweg der Bartonellose sind noch ungeklärt. Die in der Literatur beschriebenen wesentlichen Infektionsdaten sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tab. 5
Infektionsdaten der Bartonellose

Erreger:

- *B. henselae*
 - *B. bacilliformis*
 - *B. quintana*
- [66, 67, 68]

Übertragung:

- Katzen (Kratzverletzung, Biss)
 - Hunde (Kratzverletzung, Biss)
 - Katzenflöhe
 - Läuse (*B. quintana*) [130]
- [69]

Sonstige Übertragungsmodi:

- Staubmilben
- Flohbisse
- Flohkot (orale Infektion)
- Kontakt Katzen
- Kontakt Hunde
(Tatzen, Speichel)
- Läuse [130]
- Fliegen
- Zecken (*Ixodes ricinus*) [96, 357, 358]
(umstritten)
- Mutter-Kind-Übertragung
[101]

Reservoir:

- Katzen [71-74]
- Haus- und Wildtiere [70]

Intrazellulärer Aufenthalt

Hauptmanifestationen: Infizierte Hautläsion, Lymphknotenschwellung, Multiorganerkrankung (u.a. Leber, Milz, Nervensystem, Auge) [66-67], vgl. Tab. 6.

Bis 1993 war nur *B. bacilliformis* bekannt. Erst 1993 wurden die verschiedenen *Bartonella*-Subspezies beschrieben [69] und in ihrer Krankheitsbedeutung erkannt.

Die Bartonellose dürfte als Coinfektion der Lyme-Borreliose erhebliche Bedeutung haben. Unter gesundheitspolitischem Aspekt hat die Lyme-Borreliose wegen ihrer Häufigkeit größeres Gewicht. Allerdings sei in diesem Zusammenhang angemerkt, dass die Bartonellose bei Weitem nicht so intensiv wissenschaftlich untersucht wurde wie die Lyme-Borreliose; zudem ergibt sich aus eigenen Beobachtungen, dass bei Patienten mit chronischer Lyme-Borreliose die Serologie auf Bartonella häufig positiv ist.

Mit zu erwartender zunehmender Entwicklung von Labortests wird die zur Zeit unterschätzte Prävalenz der Bartonellose in Zukunft korrekter erfasst und die Bedeutung der Erkrankung auch aufgrund ihrer Häufigkeit determiniert werden.

Die Bartonellose (infolge *B. henselae* und *B. bacilliformis*) kann mit einer außerordentlichen Vielfalt an Symptomen einhergehen. Diesbezüglich sei auf die Tabelle 8 verwiesen.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass auch Fazialisparese und Glomerulonephritis im Zusammenhang mit der Bartonellose erwähnt werden [328].

Die bakteriell-entzündliche Hautinfektion (Kratz- oder Bissstelle) ist keinesfalls obligat, d.h. die Bartonellose kann auch auftreten ohne die typische Katzenkrallenkrankheit, die durch die infizierte Hautläsion und Lymphknotenschwellung gekennzeichnet ist.

Die Krankheitsgestalt der Bartonellose lässt sich besser erkennen, wenn aus der Vielzahl der Symptome (Tabelle 8) die wichtigsten Symptome, also die Hauptmanifestationen betrachtet werden (vgl. Tabelle 6).

Tab. 6
Hauptkrankheitsmanifestationen der Bartonellose

- (Katzenkratzverletzung)
- (Kontakt mit Katzenflöhen)
- (Zeckenstich)
- (Laus-Befall)
- (Sonstige Infektionsdaten siehe Tab. 5)
- Infizierte Kratz- oder Beißwunde (Katze, Hund)
- Lymphknotenschwellung (regional oder generalisiert [75])
- Anhaltendes Fieber unklarer Genese
- Bauchschmerzen, Gewichtsverlust [69]
- Verschiedene Augenerkrankungen [76]
- Neuroretinitis [77, 78, 79]
- Neurologische Manifestationen [80-82]
 - Encephalopathie (sehr häufig)
 - Querschnittsmyelitis
 - Neuro-Radiculitis
 - Cerebellare Ataxie
 - Cerebrale Anfälle [81]
 - Hirninfarkt infolge Vaskulitis [81]
 - Liquor: leichte mononukleare Pleozytose [80]
 - Pathologisches EEG
- Muskelskelettbeschwerden [83]
 - Arthritis
 - Arthralgien
 - Myalgien
 - Tendinitis
 (chronischer Verlauf der Gelenkerkrankungen [83, 84])
- Fatigue [85]
- BSG und CRP erhöht

Bei den Krankheitsmanifestationen der Bartonellose ergeben sich also erhebliche Überschneidungen mit der Lyme-Borreliose. Diese Tatsache findet auch in der aktuellen Literatur Niederschlag [86].

Die Labordiagnostik bei der Bartonellose ist in Tabelle 7 wiedergegeben.

Tab. 7
Labordiagnostik bei Bartonellose

- Blutausstrich
- Serologie
- Erregernachweis mittels Kultur
- Erregernachweis mittels PCR
- Histopathologische Untersuchungen

Im Blutausstrich zeigen die Erythrozyten bei Befall mit *Bartonella* zunächst Erreger an der Außenwand, im weiteren Verlauf sind die Erreger zunehmend intrazellulär lokalisiert. Dabei geht das helle Zentrum der Erythrozyten verloren (Abb. 1).

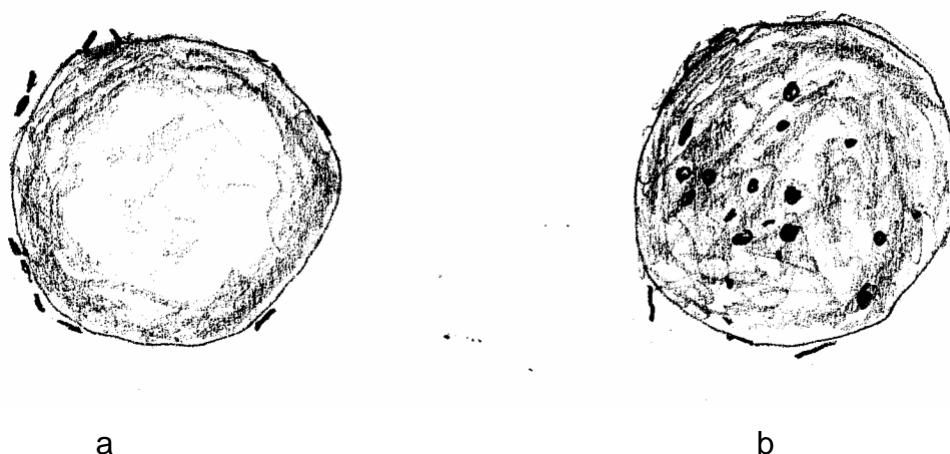


Abb. 1 Erythrozyten befallen von *Bartonella henselae* (Bh), a Frühphase, Bh an Außenwand der Erythrozyten, b mit zunehmender Infektionsdauer Bh vorwiegend intrazellulär, Erythrozyten verlieren ihr helles Zentrum

Aussagen zur Wertigkeit der Serologie liegen in der Literatur nicht vor, insbesondere ist die Frage ungeklärt, ob Seronegativität die Krankheit ausschließt. Andererseits ist, wie bei vielen anderen Infektionskrankheiten, ein positiver serologischer Befund lediglich beweisend für die stattgehabte Infektion, nicht jedoch für die Erkrankung.

Der kulturelle Nachweis von *Bartonella* ist höchst problematisch, die Sensivität sehr gering, so dass diese Untersuchungsmethode nicht zur Routinediagnostik gehört.

Erregernachweis mittels PCR in Biopsien erscheint vielversprechend [87, 232], allerdings muss die Untersuchung mittels PCR zeitnah zur Biopsie erfolgen [88].

Der chronische Verlauf der Bartonellose ist in mehreren Studien zum Teil an großen Kollektiven beschrieben [90-94]. Insbesondere neurologische Manifestationen sind

detailliert beschreiben (355/356). Die lange Krankheitsdauer, die sich oft über viele Jahre erstreckt, und die große Ähnlichkeit in den Krankheitsmanifestationen machen eine Abgrenzung gegenüber der chronischen Lyme-Borreliose oft sehr schwierig. Die Bartonellose hat daher bei der infektiologischen Differentialdiagnose der Lyme-Borreliose eine herausragende Bedeutung.

In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass *B. henselae* in Zecken nachgewiesen und die Übertragung von *B. henselae* durch Zecken belegt wurde und zwar durch Erregernachweis im Liquor [95]. Zudem ist die Prävalenz von *B. henselae* in Zecken offensichtlich hoch; wissenschaftliche Studien erbrachten eine Prävalenz von 40% [96].

Nach eigenen Erhebungen wurde bei Patienten mit chronischer Lyme-Borreliose in 78% Seropositivität für *Bartonella henselae* nachgewiesen.

Eine besondere Eigenschaft der Bartonellen ist die Induktion gefäßreicher Tumore oder Granulome, die im Bereich der Haut (bazilläre Angiomatose), in der Leber (Peliosis hepatis) oder in der Milz (Peliosis splenitis) auftreten [97-99]. Dabei zeigen diese angiomatösen Tumore oder Granulome eine pathologische Sprossung von Kapillaren sowie vergrößerte und hyperproliferative vaskuläre Endothelzellen [100]. Die Bartonellose geht also offensichtlich mit einer Stimulierung der Blutgefäßbildung einher. Dem entspricht die Beobachtung, dass die Bartonellose neben der Angiomatose auch zu verschiedenen anderen Hautmanifestationen führt, bei denen eine vermehrte Gefäßbildung zu beobachten ist [101]. Auch könnte die Bestimmung von VEGF (vascular endothelial growth factor) im Blut von diagnostischer Bedeutung sein [101].

Bei allen pathogenetisch relevanten Bartonellen (*B. quintana*, *B. henselae*, *B. bacilliformis*) wurde die Wirkung auf die endothelialen Zellen und die Induktion der Angiogenese nachgewiesen. Dabei wurde die vaskuläre Proliferation im Wesentlichen auf drei Faktoren zurückgeführt [102-108]:

- Erhöhte endotheliale Zellproliferation
- Hemmung der Apoptose endothelialer Zellen
- Vermehrte Sekretion vasculoproliferativer Zytokine

All diese Studien stützen die Ansicht, dass VEGF (vascular endothelial growth factor) bei der Bartonella-induzierten Endothelzellproliferation eine wesentliche Rolle spielt [108].

Eine weitere wesentliche Eigenschaft von Bartonella ist der suppressive Einfluss auf das Immunsystem des Wirtsorganismus und angeblich auch auf die immunologische Antwort (Entzündung) [101]. Patienten der eigenen Klientel, bei denen aufgrund der Gesamtheit der Krankheitsdaten eine Bartonellose wahrscheinlich war, zeigten extrem niedrige Werte für die TH1- und TH2-assoziierten Zytokine. Auch bestand der Eindruck, dass Bartonella bei schweren und therapeutisch kaum zu beeinflussenden neurologischen Krankheitsbildern Bedeutung hat. In diesem Zusammenhang drängt sich die Hypothese auf, dass Bartonella über zwei pathogenetische Wege den Krankheitsprozess auslöst und unterhält:

- Direkte Krankheitsauslösung durch den Erreger (Bartonella) selbst
- Suppression des Immunsystems des Wirtsorganismus und hierdurch begünstigte Persistenz auch anderer gleichzeitig vorliegender chronischen Infektionen, z.B. Lyme-Borreliose

Aus einer solchen Hypothese ergäbe sich die Schlussfolgerung, dass bei sehr ausgeprägten und schwer zu beeinflussenden neurologischen Krankheitsbildern die pathogenetische Bedeutung von Bartonella besondere Beachtung erfordert; die Bestimmung der Zytokine zur Erfassung der TH1- und TH2-Aktivität könnte in solchen Situationen hilfreich sein.

Bartonellen halten sich in Erythrocyten auf und führen zu Deformierungen der Erythrocytenmembran [110-111].

Die Darstellung der Bartonellen in Erythrocyten wird bereits diagnostisch genutzt, insbesondere auch im Hinblick auf das Ausmaß der Infektion [101]. Eindeutige Literatur über den Erythrocytenbefall bei der chronischen Bartonellose liegt allerdings nicht vor. Eine neuere Methode zum Erregernachweis mittels Clia im Blutausschrieb kann in ihrer diagnostischen Wertigkeit noch nicht beurteilt werden.

Auch wurde für *Bartonella quintana* nachgewiesen, dass der Erreger nach Eindringen in die Endothelzellen intrazelluläre Blebs formt, also ein ähnlicher Vorgang wie bei der Lyme-Borreliose. Auch *Borrelia burgdorferi* hat eine hohe Affinität zu Endothelzellen, und die Entwicklung von Blebs insbesondere bei chronischen Erkrankungen ist beschrieben. Im Zusammenhang mit der Lyme-Borreliose werden der intrazelluläre Aufenthalt der Erreger und die Bildung biologisch wenig aktiver eukaryoter Formen (Zystenformen, Blebs) als Ursache für das Versagen einer antibiotischen Behandlung diskutiert. Auch in diesem Zusammenhang zeigen sich Parallelen zwischen Lyme-Borreliose und Bartonellose [vgl. 112-117].

Tab. 8
Symptomatik der Bartonellose

Übertragungswege / Vektoren:
Biss- oder Kratzwunden (Hund, Katze)
(Speichel, Klauen)
Flohbißse
Flohkot (oral)
Läuse
Fliegen
Bremsen
Staubmilben
Bluttransfusionen
Mutter-Kind-Übertragung

Infizierte Kratz- oder Bisswunde
Lymphadenopathie
(häufig Leitsymptom)

Allgemeinsymptome

Fieber
Fatigue
Benommenheit
Schlafstörungen
Adipositas
Anschwellungen in verschiedenen
Körperbereichen
Schlafstörungen
Müdigkeit
Kopfschmerzen
Lufthunger
Ohnmachtsanfälle

Encephalopathie

Kognitive Störungen:
Konzentrationsstörungen
Denkstörungen
Eingeschränktes Gedächtnis
Lese- und Schreibstörungen

Mentale Störung:

Depression
Gereiztheit
Agitation / Aggression
Gestörte Impulskontrolle
Panikattacken

Nervensystem

Encephalitis
Myelitis
Neuralgien
Muskelschwäche
Sensibilitätsstörungen
Neuro-Radiculitis
Krampfanfälle
Hirnfarkt
Guillain-Baré-Syndrom

Muskelskelettsystem

Arthritis
Arthralgien
Myalgien
Tendinitis
Osteomyelitis
Muskelspasmus

Abdomen

Lebererkrankung
(Peliosis hepatis)
(Hepatomegalie)
Milzerkrankung
(Peliosis splinitis)
Splénomegalie
Bauchschmerzen
Leber- und Milzabszesse

Herz / Thorax

Endokarditis
Pneumonie
Pleuraerguss
Myokarditis

Auge

Oculoglanduläre Erkrankung
Konjunktivitis
Neuroretinitis
Papillitis
Opticus-Neuritis
Retino-Choreoiditis
Uveitis anterior, intermedia und posterior [233]
Akute Maculopathie
Choreoiditis

Urogenitales System

Blasenerkrankung
Nierenerkrankung
Genitale Erkrankungen

Haut

Bazilläre Angiomatose
Striae
Papel
Ödeme
(insbesondere der Füße)
Akne
Auftreten venöser Gefäße an ungewöhnlicher Stelle
Hyper- oder hypopigmentierte Haut
Erbsgroße pigmentierte Flecken
Burgunderfarbene dünne Haut
Läsionen im Bereich der Mundschleimhaut
Morphea
Fleckförmiger Haarverlust
Verlust von Wimperhaaren
Änderung der Haarfarbe in hypopigmentierten Arealen
Diffuses fleckförmiges Exanthem
Hypervaskularisationszeichen
Hämatom-ähnliche Veränderungen
Hautläsionen mit Eindellung
Pigmentierte Flecken
Erythema nodosum

Sonstiges

Parotisschwellung
Phlegmone im Nackenbereich
Septischer Schock
Thrombozytopenische Purpura
Überproduktion von Calcitriol

Laborbefunde

BSG und CRP erhöht
Hypercalciämie

Der Vollständigkeit halber sei kurz auf zwei weitere Formen der Bartonellose eingegangen, nämlich das Oroya Fieber bzw. die Verruga peruana und auf das trench fever.

Bei dem Oroya Fieber und der Verruga peruana handelt es sich um eine Infektion durch *Bartonella bacilliformis*, die von Sandfliegen übertragen wird. Die Krankheit tritt in den Anden auf. Die akute Form betrifft (gegenüber *B. bacilliformis*) immunologisch naive Touristen. Ohne Behandlung beträgt die Mortalität 40%. Bisher ist unbekannt, welcher Faktor in diesem Zusammenhang zu dem schwerwiegenden Krankheitsverlauf führt.

Das Oroya Fieber und dessen Erkennung als Infektionskrankheit geht auf Carrion zurück, der die infektiös bedingte Krankheit im tödlichen Eigenversuch Ende des 19. Jahrhunderts nachwies.

Das trench fever (Schützengrabenfieber) wurde zu Beginn des 20. Jahrhunderts entdeckt. Die Übertragung erfolgt durch Läuse [127-129]. 2002 wurde der Erreger erstmalig in Erythrozyten nachgewiesen und damit der Übertragungsweg durch Läuse plausibel [130].

Für die Behandlung der Bartonellose liegen keine ausreichenden wissenschaftlichen Studien vor. Es gibt keine einzige Behandlungsmethode, die von der FDA, der CDC oder der IDSA genehmigt ist [101]. Dies gilt insbesondere für die chronischen Verläufe [123].

Die antibiotische Behandlung ist in Tabelle 9 wiedergegeben. Empfohlen werden Azithromycin [118, 199], Rifampicin, Ciprofloxacin, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Gentamycin [120, 122], Gentamycin i.v. [121], Doxycyclin + Gentamycin [124, 125].

Die Behandlung stützt sich zum Teil auf Expertenempfehlungen [126]. Sonstige Literaturquellen werden in Tab. 9 benannt.

Tab. 9
Antibiotische Behandlung der Bartonellose

<u>Antibiotikum</u>	<u>Dosis / Tag</u>	<u>Literaturangaben</u>
Azithromycin	500 mg	[118, 199, 323, 325, 326, 328, 329, 330, 337, 338]
Clarithromycin	1000 mg	[323, 326, 328, 329, 330, 331, 337, 338]
Telithromycin	800 mg	[323]
Rifampicin*	600 mg	[120, 122, 323, 325, 326, 329, 337, 338]
Trimethoprim-Sulfamethoxazol	875 / 125 mg 2xtägl.	[120, 122, 328, 330]
Ciprofloxacin	1000 mg	[120, 122, 323, 328, 329, 330]
Doxycyclin	400 mg	[124, 323, 325, 326, 330, 337, 338]
Minocyclin	200-300 mg	[329]

(Sonstige Empfehlungen:
Erythromycin, Roxithromycin,
Penicillin G, Sparfloxacin,
Chloramphenicol, Streptomycin,
Gentamycin, Augmentan,
Ticarcillin, Cefotaxim, Ceftriaxon,
Meropenem, Trimethoprim-
Sulfamethoxazol. Die Angaben in
den verschiedenen Publikationen
sind sehr widersprüchlich. Dies gilt
insbesondere für Gentamycin.
Betalactame wirken nicht intrazellulär
und sind daher für die Behandlung
der Bartonellose nicht
geeignet (Anm. des Verfassers)
[120, 121, 122, 125, 323, 324, 325,
326, 327, 329, 330, 331, 335, 336, 337].
Es bestehen erhebliche Diskrepanzen
zwischen in-vitro-Befunden und in-vivo-Wirksamkeit.

Behandlungsdauer:
(keine sichere Datenlage)

Akute Frühphase
Chronischer Verlauf

2 Wochen
2-3 Monate

*in Verbindung mit anderen Antibiotika

Die Diskrepanz zwischen den in-vitro-Befunden und den in-vivo-Resultaten ist in verschiedenen Publikationen dargestellt [324, 329, 331, 333, 336].

Da sich *Bartonella henselae* in-vivo im Wesentlichen intrazellulär aufhält, kommen nur intrazellulär wirksame Antibiotika zum Einsatz, die in Tab. 9 aufgelistet sind.

Bei der chronischen Bartonellose sind Therapieversagen und Rezidive keine Seltenheit, es wird daher eine antibiotische Langzeitbehandlung empfohlen [322, 323, 324, 333, 336].

Aminoglykoside (insbesondere Gentamycin) werden in ihrer Wirksamkeit sehr kontrovers beurteilt. Publikationen mit positiver Beurteilung [324, 328, 330, 336, 337] stehen anderen Mitteilungen entgegen, die Aminoglykoside als unwirksam oder unzureichend wirksam einschätzen [325, 326, 329].

Chlamydomydia pneumoniae

Bei der Differentialdiagnose der Lyme-Borreliose hat *Chlamydomydia pneumoniae* aufgrund folgender Krankheitsmanifestationen Bedeutung:

- Erkrankungen des Nervensystems
- Reaktive Arthritis
- Myokarditis

Mikrobiologisch haben Chlamydien besondere Eigenschaften: Die Größe des Erregers ist im Vergleich zu anderen Bakterienarten sehr gering, die Vermehrung erfolgt nur innerhalb der Wirtszelle, der Erreger ist auf das ATP der Wirtszelle angewiesen, da er zur eigenen Produktion nicht befähigt ist.

Der Erreger weist zwei Erscheinungsformen auf:

- Elementarkörperchen
- Initialkörperchen

Die Elementarkörperchen können extrazellulär existieren und stellen die infektiöse Form dar. Eine Vermehrung der Elementarkörperchen ist nur in den Wirtszellen möglich. Nach Eindringen werden die Elementarkörperchen von der Wirtszelle

phagozytiert, intrazellulär wandelt sich das Elementarkörperchen in Initialkörperchen um und kann sich als solches wieder teilen. Die Elementarkörperchen sind also infektiös, die Initialkörperchen reproduktiv. Einige Initialkörperchen wandeln sich wieder in Elementarkörperchen zurück, die nach Lyse der Wirtszelle freigesetzt werden. Die so entstandenen Elementarkörperchen befallen dann wiederum Wirtszellen. Daraus resultiert, dass eine effektive Antibiose voraussetzt, dass das Antibiotikum intrazellulär und extrazellulär wirksam ist. Dies trifft für Tetracycline und Makrolide zu.

Die Infektionsdaten von *Chlamydomphila pneumoniae* sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tab. 10
Infektionsdaten *Chlamydomphila pneumoniae*

Erreger:

- *Chlamydomphila pneumoniae*

Übertragung:

- Tröpfcheninfektion
- Mensch zu Mensch

Reservoir:

- Mensch

Hauptmanifestationen:

- Pneumonie
- Erkrankungen des Nervensystems
- reaktive Arthritis
- Myokarditis

Intra- und extrazellulärer Aufenthalt

Die primäre Krankheitsmanifestation von *Chlamydomphila pneumoniae* ist die Pneumonie. Die Inzidenz beträgt 1‰ und betrifft vorwiegend Menschen jenseits des 65. Lebensjahres [132, 133]. Oft ist die Pneumonie von Infektionen im Bereich der oberen Luftwege begleitet (Pharyngitis, Laryngitis, Sinusitis). Geringe Krankheitsausprägung zu Beginn, extrapulmonale Manifestationen (siehe Tab. 11) und eine normale Leukozytenzahl sprechen für eine atypische Pneumonie und somit auch für eine Pneumonie durch *Chlamydomphila pneumoniae*.

Neben der Pneumonie führt *Chlamydomphila pneumoniae* zu extrapulmonalen Manifestationen [134] (vgl. Tabelle 11), die im Hinblick auf die Lyme-Borreliose bzw. Lyme-Neuroborreliose differentialdiagnostisch von Bedeutung sind.

Tab. 11
Extrapulmonale Manifestationen der *Chlamydomphila pneumoniae*-Infektion

Meningoencephalitis
Guillain-Barré-Syndrom
Reaktive Arthritis
Myokarditis

(Die extrapulmonalen Manifestationen haben differentialdiagnostischen Bezug zur LB und LNB)

Der chronische Verlauf bei *Chlamydomphila pneumoniae*-Infektion ist durch Studien belegt [234-240]. Auch bei der Alzheimer-Krankheit wurde eine Beziehung zu CP beschrieben [241], ein Befund, der auch im Hinblick auf die chronische LNB von Bedeutung ist, bei der gleiche Zusammenhänge nachgewiesen sind [295-298].

Die extrapulmonalen Manifestationen erstrecken sich oft über einen längeren Zeitraum, d.h. über Monate und Jahre. Dies gilt für die sogenannte reaktive Arthritis, deren Abgrenzung gegenüber Arthritiden bei der Lyme-Borreliose mitunter schwierig ist. Zu beachten ist auch das Guillain-Barré-Syndrom, das sich über Monate erstrecken kann und in gleicher Weise bei der Lyme-Borreliose auftritt. Ähnlich ist auch der Zusammenhang mit einer Myokarditis, während die Meningoencephalitis in der Akutphase, also praktisch gleichzeitig mit der Pneumonie, vorkommt.

Die Labordiagnostik bei *Chlamydomphila pneumoniae* umfasst die Serologie, den Lymphozytentransformationstest (LTT) und den Erregernachweis mittels PCR (Tab. 12).

Tab. 12
Labordiagnostik bei *Chlamydomphila pneumoniae*

- Serologie
- Lymphozytentransformationstest (LTT)
- Erregernachweis (PCR)

Die Serologie ist in ihrer Aussagekraft sehr begrenzt. Es besteht eine erhebliche Diskrepanz zwischen serologischem Befund einerseits und Kultur bzw. Erregernachweis mittels PCR andererseits [135, 136].

Eine einmalige Testung auf IgG hat nur eine sehr geringe Sensivität [137], dagegen ist bei deutlichem Anstieg des IgG zwischen Akutphase und weiterem Krankheitsverlauf die Sensivität recht gut.

Die diagnostische Wertigkeit LTT *Chlamydomphila pneumoniae* ist durch Literatur bisher nicht validiert.

Der chronische Krankheitsverlauf stellt offensichtlich eine chronisch persistierende Infektion dar. Mittels PCR konnte sowohl in der Synovia als auch im Liquor *Chlamydomphila pneumoniae* nachgewiesen werden [234, 235, 236, 239, 240].

Die antibiotische Behandlung von *Chlamydomphila pneumoniae* ist in Tabelle 13 wiedergegeben. Mittel der Wahl ist Doxycyclin, gut wirksam sind auch Makrolide, insbesondere Azithromycin, Chinolone haben eine geringe Wirkung [138]. Allerdings hat sich Gemifloxacin als sehr wirksam erwiesen [242].

Tab. 13
Antibiotische Behandlung *Chlamydomphila pneumoniae*

<u>Antibiotikum</u>	<u>Dosis / Tag</u>
Azithromycin	500 mg
Clarithromycin	1000 mg
Telithromycin	800 mg
Doxycyclin	400 mg
Gemifloxacin	320 mg
Rifampicin (zusammen mit Doxycyclin oder Azithromycin)	600 mg
Behandlungsdauer bei chronischem Verlauf (keine sichere Datenlage):	2-3 Monate, ggfs. 6 Monate bei sogenannter reaktiver Arthritis [234]

Chlamydia trachomatis

Die mikrobiologische Besonderheit von Chlamydien wurde im Kapitel „Chlamydia pneumoniae“ dargestellt. Im Hinblick auf die antibiotische Behandlung ist entscheidend, dass Chlamydien in infektiöser Form sowohl intra- als auch extrazellulär vorliegen.

Chlamydia trachomatis wird sexuell übertragen und führt zu einer urogenitalen Infektion. Der differentialdiagnostische Bezug zur Lyme-Borreliose ergibt sich im Wesentlichen aufgrund von Arthritiden, die bei beiden Erkrankungen durch eine chronisch persistierende Infektion hervorgerufen wird. Bei Chlamydia trachomatis wird die Gelenkentzündung der sogenannten reaktiven Arthritis zugeordnet, obwohl in Studien der Erregernachweis in der Synovia erbracht wurde [243, 244].

Die Arthritis tritt bei 1% einer Chlamydia trachomatis-induzierten Urethritis auf. Bei 0,3% besteht die Reiter'sche Trias (Arthritis, Uveitis, Urethritis).

Labordiagnostisch (vgl. Tab. 14) lässt sich die Krankheit bei bestehender urogenitaler Infektion leicht nachweisen. Zur Verfügung stehen NAATs (nucleic acid amplification techniques) im urethralen Abstrich oder im Urin; auch bei asymptomatischen Patienten ist diese Untersuchung zuverlässig [140-142]. Auch PCR hat eine hohe Sensivität und Spezifität [143].

Tab. 14 Labordiagnostik bei Chlamydia trachomatis

- NAATs
- PCR (Erregernachweis)
- Serologie*
- LTT*

*diagnostische Wertigkeit nicht validiert

Die diagnostische Wertigkeit der Serologie und des LTT ist nicht validiert. Ungeklärt ist ferner, ob eine chronische Infektion mit *Chlamydia trachomatis* (wie die LB) mit Seronegativität einhergehen kann. Seropositivität kann zwar die stattgehabte Infektion beweisen, lässt jedoch aus grundsätzlichen Erwägungen keine Aussage im Hinblick auf eine Erkrankung infolge persistierender Infektion mit *Chlamydia trachomatis* zu. Theoretisch spricht ein persistierender oder reproduzierbarer pathologischer Lymphozytentransformationstest für eine anhaltende Infektion; wissenschaftliche Daten für die diagnostische Wertigkeit liegen jedoch bisher nicht vor.

Die wesentlichen Daten zu Infektionsweg, Symptomatik und Behandlung sind in Tabelle 15 zusammengefasst.

Tab. 15
Chlamydia trachomatis
Infektionsdaten, Symptomatik, Behandlung

Erreger:

- *Chlamydia trachomatis*

Übertragung:

- sexuell

Symptomatik:

- Arthritis
(sogenannte reaktive Arthritis
tatsächlich persistierende infektiöse Arthritis)
- Reiter-Trias
Arthritis
Urethritis
Uveitis

Behandlung:

- wie bei *Chlamydia pneumoniae*
(s. Tab. 13, Seite 19)

Behandlungsdauer:

- 3 Monate [234] oder länger
- Sulfasalazine [224],
TNF-Antikörper [225]

Yersinia enterocolitica-Infektion (Yersiniose)

Bei der Differentialdiagnose der Lyme-Borreliose und im Hinblick auf Coinfektion beruht die Bedeutung der Yersiniose im Wesentlichen auf der Krankheitsmanifestation einer sogenannten reaktiven Arthritis. Wie bei den Chlamydien-Infektionen und wahrscheinlich auch bei der Bartonellose handelt es sich bei der Arthritis jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit um die Folge einer chronisch persistierenden Infektion [163, 164]. Da die sogenannte reaktive Arthritis bei Yersiniose gelegentlich auch im Rahmen der Reiter'schen Trias, also in Verbindung mit Urethritis und Uveitis auftritt, sind Autoimmunvorgänge bei der Pathophysiologie zu diskutieren. Für einen solchen Zusammenhang spricht auch die bei Yersiniose häufig auftretende Thyreoiditis, die wie bei der LB höchstwahrscheinlich Ausdruck eines Autoimmungeschehens ist.

Für die Erkennung der chronischen Yersiniose leistet die anamnestische Recherche nach der Frühphase der Yersiniose einen wesentlichen Beitrag. Die Frühphase der Yersiniose ist im Wesentlichen durch zwei Krankheitsmanifestationen geprägt:

- Allmählich beginnende Gastroenteritis
- Pharyngitis

Infektionsdaten und Symptomatik der Yersiniose sind in Tabelle 16 zusammengestellt.

Tab. 16
Yersiniose (*Y. enterocolitica*)
Infektionsdaten, Symptomatik

Erreger:

- *Yersinia enterocolitica*

Übertragung:

- Fäkal-oral

Reservoir:

- Verschiedene Vertebraten

Frühphase:

- Allmähliche Entwicklung der Gastroenteritis (während etwa einer Woche)
- Gastroenteritis
- Pharyngitis
- Komplikationen durch Entzündung der Darmwand
- Mesenteriale Lymphadenopathie
- Erregeraufenthalt im lymphatischen Gewebe der Rachenwand
- Erregernachweis durch Rachenabstrich möglich
- Ausscheider (Monate nach Abklingen der Gastroenteritis)

Spätphase:

- Reaktive Arthritis
- Erythema nodosum
- Arthralgien
- Ankylosierende Spondylitis
- Polyarthritis
- Sakroiliitis
- Iridozyklitis
- Abdominelle Schmerzen
- Durchfall
- Ulcerative Colitis
- Neurologische Krankheitsmanifestationen (zentral, peripher)
- Nephritis
- Diabetes mellitus (insulinbedürftig)
- Hepatitis
- (ANA positiv)
- (Rheumafaktor positiv)
- Multiorganerkrankung
- Verkürzung der Gesamtüberlebenszeit (Thyreoiditis)
- Erregernachweis im Gelenkerguss
- Erregernachweis im Blut
- Krankheitsverlauf in Schüben und beschwerdeärmeren Intervallen
- Korrelation mit Thyreoiditis
- Positiver LTT
- Oszillierende serologische Befunde (Korrelation mit Krankheitsausprägung)
- selten: Myokarditis

Gelenkmanifestationen:

- Hüftgelenke
- Kniegelenke
- Sprunggelenke
- Sakroiliacalgelenke

Bereits Anfang des 20. Jahrhunderts wurde *Yersinia enterocolitica* als pathogen erkannt. Die eigentliche Bedeutung des Erregers, insbesondere unter epidemiologischem Aspekt wurde jedoch erst 1995 beschrieben [146].

Die akute Erkrankung infolge *Y. enterocolitica* ist meldepflichtig (nach deutschem Recht).

Der Erreger dringt in die Darmwand und die mesenterialen Lymphknoten ein. Oberflächenproteine und Plasmid-gebundene Virulenzfaktoren unterdrücken das Immunsystem des Wirtsorganismus [147-150].

Primär führt die Krankheit zur Gastroenteritis, Pseudoappendizitis und mesenteriale Lymphadenitis.

Entgegen anderen bakteriellen Gastroenteritiden entwickelt sich die *Yersinia enterocolitica*-Gastroenteritis allmählich und wird oft erst nach einer Woche belastend bzw. erkennbar [151-153]. Nicht selten ist die Infektion mit einer Pharyngitis assoziiert, da sich die Erreger im lymphatischen Gewebe der Tonsillen und der Rachenwand aufhalten, wo sie auch durch Abstrich nachweisbar sind. Das gleichzeitige Auftreten einer Gastroenteritis mit Pharyngitis ist für eine Yersiniose typisch [154].

Die mittlere Krankheitsdauer beträgt etwa zwei bis drei Wochen, jedoch sind deutlich längere Krankheitsverläufe beschrieben. Die akute Erkrankung kann mit zahlreichen gastrointestinalen Komplikationen einhergehen, im Wesentlichen infolge einer schweren bakteriellen Entzündung der Darmwand [155-157]. Auch kann die Krankheit zahlreiche nicht gastrointestinale Organe befallen [155, 156, 158-161].

Die Patienten bleiben oft über Monate Ausscheider, selbst wenn die Gastroenteritis längst abgeklungen ist [152].

Die Yersiniose kann zur sogenannten reaktiven Arthritis führen und ist somit eine wichtige Infektionskrankheit bei der Differentialdiagnose der Lyme-Borreliose. Da die Krankheit auch sporadisch auftreten kann [152] und nicht selten verkannt wird, kommt der anamnestischen Recherche nach Yersiniose-typischen Krankheitsmanifestationen und -daten, insbesondere der Frühphase, erhebliche Bedeutung zu.

Noch schwieriger wird die Unterscheidung zwischen LB und Yersiniose durch die Tatsache, dass beide Infektionen zu einer Multiorganerkrankung führen können. Bezüglich der einzelnen Krankheitsmanifestationen sei auf Tabelle 16 verwiesen.

Besondere Bedeutung für die Darstellung der chronischen Yersiniose als Multiorganerkrankung hat die Studie von Saebo und Lassen [246], die an einer retrospektiven Studie an 458 Patienten zahlreiche Krankheitsmanifestationen feststellten: Chronisch persistierende Arthralgien, ankylosierende Spondylitis, rheumatoide Arthritis, Iridozyklitis, chronische abdominelle Schmerzen, chronische Diarrhöen, Colitis ulcerosa, Erkrankungen des Nervensystems, Nephritis, Schilddrüsenerkrankungen, insulinbedürftiger Diabetes mellitus, chronische Hepatitis, (Multiorganerkrankung) und erhebliche Verkürzung der Gesamt-Lebenserwartung. Zahlreiche der einzelnen Zusammenhänge wurden in weiteren Publikationen von den Autoren dargestellt [252-256, 257].

Studien, die eine mögliche Beziehung zwischen Yersinien und entzündlichen Darmerkrankungen nahelegen [257], schließen den pathophysiologischen Kreis zwischen Yersinien, entzündlichen Darmerkrankungen und enteropathischen Arthritiden.

Dennoch sei darauf hingewiesen, dass die Beziehung zwischen Yersinien-Infektion und den genannten zahlreichen Krankheitsmanifestationen (abgesehen von Arthritis) wissenschaftlich unzureichend analysiert ist, möglicherweise der Tatsache geschuldet, dass die Yersiniose in ihrer Krankheitsbedeutung erst jüngst erkannt wurde.

Die sogenannte reaktive Arthritis betrifft im Wesentlichen die Hüft-, Knie- und oberen Sprunggelenke sowie die Sacroiliacalgelenke; gelegentlich bestehen zudem chronische Schmerzen im lumbosakralen Bereich [165]. Die Arthritis kann über Monate anhalten und in Schüben und beschwerdeärmeren Intervallen verlaufen. – Die sogenannte reaktive Arthritis bei Yersiniose kann für sich alleine, gelegentlich aber auch in Verbindung mit Konjunktivitis und Urethritis auftreten (vormals sogenanntes Reiter-Syndrom [162]).

Bei der Differentialdiagnose zur Lyme-Borreliose ist von besonderem Interesse, dass in Studien bei der sogenannten reaktiven Arthritis der Erreger (*Y. enterocolitica*) im Gelenkerguss und im Blut nachweisbar war [163, 164].

Mitunter dauern die Arthritiden über viele Jahre. Zudem besteht eine Relation zwischen Yersiniose und Thyreoiditis. All diese Fakten (chronische Arthritiden, Multiorganerkrankung, Krankheitsverlauf über Jahre, Korrelation bezüglich Thyreoiditis) sind in gleicher Weise bei der Lyme-Borreliose zu beobachten, so dass die Differentialdiagnose mitunter äußerst schwierig ist.

Die Labordiagnostik bei *Yersinia enterocolitica*-Infektion ist in Tabelle 17 dargestellt.

Tab. 17
Labordiagnostik bei *Yersinia enterocolitica*-Infektion

- Serologie
- LTT
- Erregernachweis
 - PCR
 - Kultur

Wie bei der Lyme-Borreliose besteht oft Seropositivität bei nicht erkrankten Personen [167]. Erkenntnisse über eine mögliche Seronegativität bei chronischer Yersiniose liegen nicht vor.

Im Krankheitsverlauf können die serologischen Befunde mit der Krankheitsausprägung korrelieren [165].

Keineswegs selten ist ein hoch signifikant pathologischer LTT Yersinien bei Patienten, die primär eine Beschwerdesymptomatik vereinbar mit einer chronischen Lyme-Borreliose aufweisen. In Entsprechung zur chronischen Lyme-Borreliose könnte der positive LTT Yersinien insbesondere bei Reproduzierbarkeit Indiz einer chronisch persistierenden Infektion sein.

Die bei der Differentialdiagnose chronische Lyme-Borreliose / chronische Yersiniose zu beachtenden Schwerpunkte sind in Tabelle 16 dargestellt:

Der Erregernachweis ist insbesondere im Gelenkerguss sowie im lymphatischen Gewebe des Darmes sowie im Frühstadium auch durch Rachenabstrich möglich. Daten über die Sensivität des Erregernachweises mittels PCR oder Kultur liegen in der Literatur nicht vor.

Bei Yersinia-PCR-positiven Patienten war die Serologie in 70% der Fälle positiv, LTT in 50% [248].

Bei initialem Nachweis von Yersinia enterocolitica mittels Kultur zeigten sich bei den Patienten im chronischen Verlauf IgA und IgG Banden im Immunoblot. Der anhaltende Nachweis von IgA-Antikörpern war offensichtlich Ausdruck einer persistierenden Infektion, die Erreger wurden in diesem Zusammenhang in der Darmschleimhaut und im lymphatischen Gewebe nachgewiesen. Es handelte sich also um eine eindeutig chronisch persistierende Yersinia enterocolitica-Infektion [258]. Die antibiotische Behandlung der Yersinia enterocolitica-Infektion wird in Tabelle 18 dargestellt.

Tab. 18
Antibiotische Behandlung der Yersinia enterocolitica-Infektion

<u>Antibiotikum</u>	<u>Dosis / Tag</u>
Ceftriaxon + Gentamycin	2 g 240 mg
Ciprofloxacin	1000 mg
Trimethoprim-Sulfamethoxazol	875 / 125 2 x täglich
Entsprechend Testung:	
Gentamycin	240 mg
Doxycyclin	400 mg
Piperacillin	8 g
Invanz	1 g

Die Yersiniose klingt oft innerhalb von wenigen Wochen ab, so dass eine antibiotische Behandlung nicht generell empfohlen wird. Dies gilt auch im Hinblick auf Ausscheider. Nur bei schweren Krankheitsverläufen, insbesondere mit Sepsis, kommen Antibiotika zum Einsatz.

Y. enterocolitica produziert Betalactamasen mit der Folge, dass Penicillin, Ampicillin und die Cephalosporine der ersten Generation unwirksam sind [201, 205]. Auch besteht oft eine Resistenz gegenüber Makroliden.

Umstritten ist, ob eine frühzeitige antibiotische Behandlung (also bei Gastroenteritis) die reaktive Arthritis verhindert [203].

Die Differentialdiagnose chronische Yersiniose / chronische Lyme-Borreliose ist also infolge der zahlreichen Überschneidungen bei der Symptomatik äußerst schwierig. Bei Vorliegen beider Krankheiten in der chronischen Verlaufsform ist eine Differenzierung oft überhaupt nicht möglich.

Mycoplasma pneumoniae-Infektion

Die differentialdiagnostische Abgrenzung zwischen LB und *Mycoplasma pneumoniae*-Infektion bzw. die Erkennung der Coinfektion durch *Mycoplasma pneumoniae* ist problematisch, da beide Krankheiten zahlreiche identische Krankheitsmanifestationen aufweisen; dies betrifft bei *Mycoplasma pneumoniae*-Infektion die extrapulmonalen Manifestationen: Erkrankungen des ZNS, des muskuloskelettalen Systems, des Herzens, der Niere und des Auges.

Die Infektionsdaten und die Symptomatik enthält die Tabelle 19. Im Vordergrund steht die atypische Pneumonie oft verbunden mit Symptomen im Bereich der oberen Luftwege. Daten über die Häufigkeit extrapulmonaler Manifestationen liegen in der Literatur nicht vor.

Tab. 19
Mycoplasma pneumoniae-Infektion
Infektionsdaten, Symptomatik

Erreger:

Mycoplasma pneumoniae

Übertragung:

Tröpfcheninfektion, Mensch

Pulmonale Symptomatik (und Begleitsymptome):

- (Betroffen vor allem ältere Menschen in Pflege- und Altenheimen)
- Inkubationszeit 3 Wochen
- Atypische Pneumonie (3%-10% der Fälle)
- Bronchitis
- Pharyngitis
- Rhinitis
- Ohrenschmerzen
- Sinusitis

Extrapulmonale Manifestationen:

- Makulopapulöses Exanthem
- Vesikuläre Dermatitis
- Erkrankungen im ZNS (selten:
 - Encephalitis
 - Meningitis
 - Myelitis
 - Craniale Neuropathie
 - Cerebellare Ataxie

Gastrointestinale Symptome:

- Hepatitis
- Pankreatitis

Rheumatische Symptome :

- Arthritis
 - Arthralgien
 - Myalgien
 - Polyarthritits

Kardiale Symptome:

- Herz-Rhythmus-Störungen
- Erregungsüberleitungsstörungen
- Myokarditis

Glomerulonephritis

Uveitis

Mycoplasma pneumoniae gilt als wichtigster Erreger der atypischen Pneumonie. Jedoch tritt eine Pneumonie nur in etwa 3%-10% der Fälle bei *Mycoplasma pneumoniae*-Infektion auf [204]. Meistens führt die Infektion zu einer banalen Bronchitis [204], Pharyngitis, Rhinitis, Ohrenschmerzen und Sinusitis [205].

Alle in Tabelle 17 aufgeführten extrapulmonalen Krankheitsmanifestationen sind selten [206-214]. Bei Arthritis wurde *Mycoplasma pneumoniae* in der Gelenkflüssigkeit mittels PCR nachgewiesen [211], ein Hinweis auf einen direkten Zusammenhang mit der Infektion.

Der Erregernachweis im Gelenkerguss und die zahlreichen extrapulmonalen Krankheitsmanifestationen belegen den chronischen Krankheitsverlauf bei *Mycoplasma pneumoniae*. Präzise Daten über den chronischen Krankheitsverlauf liegen in der Literatur jedoch nicht vor. Insbesondere ist auch bei dieser Infektion unklar, ob eine chronische Infektion, insbesondere mit extrapulmonalen Krankheitsmanifestationen bei Seronegativität bestehen kann. Seropositivität belegt die Infektion, kann jedoch aus grundsätzlichen Erwägungen als diagnostische Basis für eine chronisch persistierende *Mycoplasma pneumoniae*-Infektion nicht dienen.

Vergleichsweise umfangreich ist die Literatur über den Zusammenhang zwischen *Mycoplasma pneumoniae* und neurologischen Krankheitsmanifestationen. Die Publikationen betreffen vorwiegend neurologische Komplikationen bei Pneumonie, also die Frühphase der *Mycoplasma pneumoniae*-Infektion.

Die neurologischen Manifestationen betreffen sowohl die Frühphase, also den Zeitpunkt der bestehenden Pneumonie durch *Mycoplasma pneumoniae*, als auch spätere Krankheitsstadien. Beschrieben sind Veränderungen im Bereich des Hirnstamms [259, 267], Myelitis [260, 263, 265, 269, 271, 274, 277, 279, 281, 284, 286], Guillain-Barré-Syndrom [261, 262, 268, 272, 282, 283], Encephalitis [270, 273, 275, 276, 278, 280, 281, 285, 286], Meningitis [270], Polyradikulopathie [263], periphere Facialisparese [264, 266], Opticus Neuritis und haemorrhagische Leukoencephalitis [268], periphere Polyneuropathie [270], Erkrankungen der Hirnnerven [282], Radikulitis [282].

Die Häufigkeit neurologischer Symptome im Zusammenhang mit *Mycoplasma pneumoniae* schwankt zwischen 1‰ [287], 1% [288] und 5% [289]. Wiederholt wurde der Erreger mittels Kultur oder PCR nachgewiesen [270, 274, 283].

Der Erregernachweis in Serum und Liquor wurde als Beweis gesehen, dass die neurologischen Manifestationen infektiös und nicht immunologisch vermittelt werden [283]. Jedoch ist der Zusammenhang zwischen Mp und neurologischen Manifestationen nicht unwidersprochen [290, 287].

Andere in der Literatur erwähnten extrapulmonale Manifestationen betreffen Hepatitis, haemolytische Anämie, Schönlein-Henoch-Purpura, Erkrankungen des Muskelskelettsystems, der Haut und anderer Organe [265], Makulaödem [270], bilaterale Uveitis [291], Nephritis [292], Arthritis, Hepatitis, Perikarditis [292].

Die Labordiagnostik bei *Mycoplasma pneumoniae* ist in Tabelle 20 dargestellt. Die Serologie wird, wie bei den meisten Infektionskrankheiten, erst nach Wochen positiv. Sie hat daher im Wesentlichen Bedeutung für den chronischen Krankheitsverlauf. Seropositivität belegt die Infektion, jedoch nicht die Erkrankung. Ob eine chronische Infektion auch bei Seronegativität vorliegen kann, ist wissenschaftlich nicht geklärt.

Der LTT bei *Mycoplasma pneumoniae* ist durch Studien nicht validiert.

Der Erregernachweis, z.B. im Gelenkerguss ist möglich, jedoch ist der Erregernachweis schwierig, hat eine niedrige Sensivität und gehört daher nicht zur Routinediagnostik.

Tab. 20
Labordiagnostik bei *Mycoplasma pneumoniae*-Infektion

- Serologie
- LTT
- Erregernachweis
 - PCR
 - Kultur

Die antibiotische Behandlung von *Mycoplasma pneumoniae* ist in Tabelle 21 dargestellt. Mittel der Wahl ist Azithromycin [293] und Levofloxacin [294].

Tab. 21
Antibiotische Behandlung bei *Mycoplasma pneumoniae*-Infektion

<u>Antibiotikum</u>	<u>Dosis / Tag</u>
Azithromycin	500 mg
Levofloxacin	500 mg
Doxycyclin	400 mg

Nachrangige Coinfektionen der Lyme-Borreliose

Im Folgenden werden weitere Infektionen dargestellt, die im internationalen Schrifttum als Coinfektionen der Lyme-Borreliose Erwähnung finden, allen voran HGA (human granulocytic anaplasmosis) und Babesiose. Diese beiden Coinfektionen haben in den USA Bedeutung, nicht jedoch im europäischen Raum.

Wegen Symptomenverwandschaft mit LB werden der Vollständigkeit halber Mittelmeerfieber, Tularämie, Q-Fieber, Parvovirus B19-Infektion und *Campylobacter jejuni*-Infektion einbezogen.

Humane granulozytäre Anaplasiose (HGA)

Die humane granulozytäre Anaplasiose (Synonym: Humane granulozytäre Ehrlichiose (HGE)) wird von Zecken übertragen. Reservoir sind Rotwild und Waldmäuse. Der Erreger von HGA kann gleichzeitig mit *Borrelia burgdorferi* übertragen werden mit der Folge einer Zweifachinfektion. HGA weist zahlreiche Symptome auf, die in gleicher Form auch bei LB vorkommen. Hinweis auf HGA sind pathologische Laborbefunde in Form von Leukopenie, Thrombozytopenie und erhöhten Transaminasen.

Der Aufenthalt des Erregers ist intrazellulär. Die Übertragung auf Mäuse wurde nachgewiesen [193].

Im Zusammenhang mit der Ehrlichiose bzw. Anaplasiose sind im Wesentlichen zwei Erreger zu beachten:

- Ehrlichia chaffeensis [1]
- Anaplasma phagocytophilum [2]

E. chaffeensis befällt Monozyten, A. phagocytophila die Granulozyten.

E. chaffeensis ist der Erreger der humanen monozytären Ehrlichiose (HME), einer sehr seltenen Infektionskrankheit, die im Wesentlichen in den USA und einigen Bereichen Südamerikas vorkommt, kaum jedoch in anderen Regionen der Erde.

E. phagocytophila ist der Erreger der humanen granulozytären Anaplasiose, eine ebenfalls extrem seltene Krankheit in den USA mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 10 / 1 Mio Einwohner [3].

Infektionsdaten, Symptomatik und Behandlung sind in Tabelle 22 zusammengestellt.

Tab. 22
Humane granulozytäre Anaplasiose (HGA)
Infektionsdaten, Symptomatik, Behandlung

Erreger:

- E. chaffeensis und Anaplasma phagocytophilum

Übertragung:

- Zecken (I. ricinus (Europa), I. scapularis (USA))

Reservoir:

- Rotwild, Mensch (E. chaffeensis). Waldmäuse (Anaplasma phagocytophilum)

Intrazellulärer Aufenthalt

Symptomatik

- Fieber
- Grippeähnliches Krankheitsbild
- Kopfschmerzen
- Gelenkschmerzen
- Muskelschmerzen
- Husten
- Erkrankung des ZNS
- Meningitis

Pathologische Laborbefunde:

- Leukopenie
- Thrombozytopenie
- Erhöhte Transaminasen
- Anämie (selten)
- Erhöhtes Kreatinin (selten)

Behandlung:

- Doxycyclin

Die Krankheitsbedeutung der humanen monozytären Ehrlichiose (HME) und der humanen granulozytären Anaplasiose (HGA) wurde in 1986 bzw. 1994 entdeckt [35, 36]. Beide Infektionskrankheiten ähneln sich klinisch und hinsichtlich der Laborbefunde.

Die Erreger entwickeln sich in Monozyten (HME) oder in granulozytären Leukozyten (HGA). Der Aufenthalt ist also ausschließlich intrazellulär.

Die Übertragung der Erreger erfolgt durch Zecken, in den Vereinigten Staaten vorwiegend durch *Ixodes scapularis*, in Europa durch *I. ricinus*.

Wesentliche Reservoirre: Hirsche (HME), Waldmäuse (HGA) [39, 40]. Auch andere Übertragungsmodi werden diskutiert: Mutter-Kind-Übertragung, Bluttransfusionen, direkter Kontakt mit infizierten Tieren, Übertragung von Mensch zu Mensch [37, 38, 41, 42, 43, 44].

Wissenschaftliche Berichte über Erkrankungen infolge HGA in Europa stellen Raritäten dar [4]. Andererseits ergaben Studien in Norditalien, dass 24% der Zecken (*I. ricinus*) von *E. chaffeensis* oder *A. phagocytophilum* befallen sind. Ähnliche Zahlen wurden in den Niederlanden und in Polen nachgewiesen, während sie in

Deutschland bei etwa 2% lagen [5-10]. Höhere Zahlen ergaben sich für die Ostküste der Vereinigten Staaten, etwa in der Größenordnung von 30%-40% [11, 12].

Bei Patienten mit Lyme-Borreliose liegt die Seroprävalenz für *A. phagocytophilum* in Europa bei ca. 10% [13-15]. Ähnliche Zahlen ergeben sich für die USA [16].

Da die Seroprävalenz lediglich etwas über die Häufigkeit der Infektion, nicht aber über die Erkrankung (HGA) aussagt, lassen sich zur Häufigkeit der Erkrankung (Prävalenz der HGA) keine zuverlässigen Aussagen treffen. Nach Wahrscheinlichkeit dürfte bei Patienten mit Lyme-Borreliose eine gleichzeitige Erkrankung mit HGA allenfalls im niedrigen Prozentbereich liegen.

Literatur über chronische Verläufe der HGA liegt nicht vor. Allerdings werden subakute und chronische Verläufe diskutiert [17, 19].

Die Inkubationszeit, also die Zeit zwischen Zeckenstich und Ausbruch der akuten Erkrankung, beträgt im Durchschnitt etwa eine Woche [18].

Die Labordiagnostik bei HGA ist in Tabelle 23 dargestellt. Wie schon angedeutet, ist HGA gekennzeichnet durch Leukopenie, Thrombozytopenie und Erhöhung der Transaminasen. Derartige Veränderungen kommen häufig vor und sind, insbesondere bei Bestehen eines fieberhaften Krankheitsbildes mit den genannten Symptomen (Tab. 22) Hinweis auf eine HGA. Der Nachweis der Infektion geschieht mittels Serologie, andere Nachweismethoden, insbesondere der direkte Erregernachweis, gelingen kaum und gehören daher nicht zur Routinediagnostik.

Die Feststellung einer HGA (auch als Coinfektion) allein auf der Basis der serologischen Befunde ist fragwürdig, da Seropositivität nicht das Vorliegen der Krankheit (HGA) beweist, sondern lediglich die stattgehabte Infektion. Auch bei der HGA stützt sich die Diagnose im Wesentlichen auf die Gesamtheit von Anamnese, körperlichem Untersuchungsbefund, medizinisch-technische Befunde und Differentialdiagnose.

Tab. 23
Labordiagnostik bei HGA

- In der Akutphase Cluster von Bakterien intrazellulär (Morulae) [20]
- PCR im Blut
- Serologie [45-48]
- (Auftreten von Antikörpern zwei bis drei Wochen nach Krankheitsbeginn, langes Persistieren nach Abklingen der Krankheit)
- Nachweis im Blutausstrich [49-52]
- Nachweis in 20%-80% der Fälle mittels PCR
- (Sensivität PCR 60%-80% [53-56])

Therapeutisch wird Doxycyclin empfohlen, auch bei Kindern. Präzise Literatur über eine adäquate Behandlung liegt nicht vor.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die HGA als Krankheit für sich und als sogenannte Coinfektion bei Lyme-Borreliose in Europa keine wesentliche Bedeutung hat, allerdings ist die Literatur zu dieser Problematik derzeit völlig unzureichend.

Babesiose

Erreger: *Babesia microti*, *Babesia divergens* [57, 58]

Überträger: Zecken (*I. ricinus* (Europa), *I. scapularis* (USA)) [57, 58]

Sonstige Übertragungswege: Bluttransfusionen [59], perinatal [60, 61]

Reservoir: Rindvieh (sonstige Vertebraten)

Labordiagnostik:

- Nachweis im Blutausstrich (schwierig, Wiederholung oft erforderlich)
- PCR (höhere Sensivität als Blutausstrich [62])
- Serologie [63, 64]
- Schlechte Korrelation zwischen serologischem Titer und Symptomatik [64]

Babesien stammen aus der Familie der Protozoen und führen nach Invasion in Erythrozyten zu deren Lyse.

Zwei Spezies von Babesien stehen pathogenetisch im Vordergrund:

- *Babesia microti*
- *Babesia divergens*

B. microti ist der prädominante Erreger in den USA, *B. divergens* in Europa [vgl. 196]. Die Übertragung des Erregers erfolgt im Wesentlichen durch Zecken. *B. microti* wurde als Coinfektion bei LB gefunden [197, 198, 199].

Seit 1956 wurde insgesamt über nur 30 Fälle in Europa berichtet. Die meisten Patienten waren splenektomiert.

Die Prävalenz von *B. microti* und *B. divergens* bei Zecken liegt in Europa bei 10%-20% [21-23], in den USA zum Teil höher [24].

Die Seroprävalenz bezüglich *B. microti* und *B. divergens* beträgt bei europäischen Patienten mit Lyme-Borreliose 0% [25, 26] und steht damit in hohem Kontrast zu der Häufigkeit der Erreger in Zecken.

Anders ist die Situation in den USA, dort liegt die Seroprävalenz bei etwa 10%-20% [27-30]. Entsprechend häufiger wurde in den USA über Erkrankungen berichtet, zum Teil auch mit schweren Krankheitsverläufen [31-34]. Dieser Unterschied lässt sich offensichtlich nur dadurch erklären, dass *B. microti*, der in den USA vorherrschende Erreger, eine sehr viel höhere Virulenz besitzt als *B. divergens*.

In Europa spielt also die Babesiose keine wesentliche Rolle, es sei denn, dass der Patient sich im Ausland, z.B. in den USA infizierte.

Das Krankheitsbild imponiert als fieberhafter, grippeähnlicher Krankheitszustand mit Schüttelfrost, Arthralgien, Myalgien und gastrointestinalen Symptomen. Schwere Krankheitsverläufe treten nur bei nicht immunkompetenten Patienten auf.

Aufgrund eigener Erfahrungen kann eine chronisch verlaufende Babesiose nach Infektion im europäischen Raum nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden. Die Symptomatik ist durch folgende Beschwerden gekennzeichnet:

- Erhebliches Fatigue
- Chronisches Krankheitsgefühl
- Leichtes Fieber
- Lufthunger
- Kurzatmigkeit
- Kopfschmerzen
- Myalgien
- Arthralgien
- Appetitlosigkeit
- Nackensteifigkeit
- Halsschmerzen
- Reizhusten
- Gewichtsverlust
- Übelkeit
- Erbrechen
- Durchfälle
- Hämolytische Anämie
- Thrombozytopenie
- Erhöhte Leberenzyme

Die Behandlung erfolgt mit Atovaquon, Azithromycin, Clindamycin, ggfs. in Verbindung mit Chinin.

Bei Wertung aller Daten kann allerdings festgestellt werden, dass die Babesiose durch den in Europa dominierenden Erreger *B. divergens* keine wesentliche Gesundheitsgefährdung darstellt und somit als Coinfektion bei der Lyme-Borreliose kaum Bedeutung hat.

Rickettsiosen

Zunächst sei darauf hingewiesen, dass die Erreger der Bartonellose zur Familie der Rickettsien gehören.

In den USA ist die wichtigste Rickettsiose das Rocky Mountain Spotted Fever (RMSF), eine potentiell tödliche, meist jedoch heilbare Krankheit. RMSF ist die häufigste Rickettsiose in den USA. Das Krankheitsbild ist im Wesentlichen charakterisiert durch hohes Fieber, ausgeprägtes Krankheitsgefühl, abdominale Beschwerden und ein generalisiertes Exanthem. Gelegentlich ist die Krankheit auch verbunden mit Manifestationen im ZNS (fokale neurologische Defizite, cerebrale Anfälle).

Weltweit gibt es zahlreiche verschiedene Rickettsiosen, die durch verschiedene Rickettsien-Subspezies hervorgerufen werden. Die Übertragung erfolgt in der Regel durch Zecken, jedoch auch durch Milben, Flöhe und Läuse. Typisch ist das generalisierte Exanthem, das sogenannte lokalisierte Eschar (schwarzer Fleck) sowie Fieber, Kopfschmerzen und starke Muskelschmerzen.

Die wichtigste Rickettsiose in Europa ist das Mittelmeerfieber (mediterranean spotted fever); Krankheitserreger: *R. conorii*. Die Krankheit betrifft im Wesentlichen Südeuropa.

Die Behandlung erfolgt mit Doxycyclin.

Chronische Verläufe sind in der Literatur nicht beschrieben. Differentialdiagnostische Probleme gegenüber der Lyme-Borreliose im Frühstadium dürften sich bei Beachtung der endemischen Umstände und bei Vorliegen des Exanthems kaum ergeben.

Im Übrigen wird auf die Fachliteratur verwiesen.

Tularämie

Die Tularämie wird durch den Erreger *Francisella tularensis* hervorgerufen. Übertragung erfolgt durch Zecken, Bremsen und Mücken. Das Krankheitsreservoir besteht aus zahlreichen Wirbeltieren.

Hauptkrankheitsmanifestationen: Fieber, Kopfschmerz, Krankheitsgefühl, Lymphknotenschwellung, Pharyngitis, Eschar (schwarzer Fleck), Erbrechen, Pneumonie, erythematöse papulo-ulcerative Läsion an der Bissstelle mit schwarzem Punkt (zentrales Eschar, tache noire).

Behandlung: Tetracycline, Ciprofloxacin.

Betalactame sind unwirksam.

Rückfälle können auftreten, anhaltende chronische Verläufe sind in der Literatur nicht beschrieben. Bei der Differentialdiagnose könnten sich gegenüber der Lyme-Borreliose im Frühstadium bei fehlendem Erythema migrans gelegentlich Probleme ergeben.

Im Übrigen wird auf die Fachliteratur verwiesen.

Q Fieber

Krankheitserreger des Q Fieber ist *Coxiella burnetii*. Im Gegensatz zur Rickettsiose (Mittelmeerfieber) und der Tularämie kann das Q Fieber chronisch verlaufen. Bei der Symptomatik ergeben sich differentialdiagnostische Probleme bei der Abgrenzung zur Lyme-Borreliose im Spätstadium (Stadium III).

Das Q Fieber tritt meistens endemisch auf (Übertragung von Mensch zu Mensch). Primär erfolgt die Übertragung bei Kontakt mit infiziertem Vieh und zwar durch Inhalation oder orale Übertragung des Erregers. Zwar kann sich *C. burnetii* auch in

anderen Reservoiren aufhalten, u.a. in Zecken, für die Diagnostik entscheidend sind jedoch zwei Punkte:

- Endemisches Auftreten (Kontakt mit erkrankten Personen)
- Kontakt mit (erkranktem) Nutztvieh und deren Produkten (Milchprodukte)

Der entscheidende diagnostische Hinweis auf ein mögliches Q Fieber ist also der Kontakt mit an Q-Fieber erkrankten Personen, die berufliche Tätigkeit oder der Kontakt mit Landwirtschaft und Vieh. Bei sporadischen Fällen kann der häufige Genuss roher Milch oder der Kontakt mit krankem Rindvieh (Abort) die Infektionsgefährdung nahe legen.

Wesentliche Krankheitsmanifestationen:

- Vorübergehendes grippeähnliches Krankheitsbild
- Pneumonie
- Hepatitis
- Sonstige Manifestationen:
 - Erythem
 - Perikarditis / Myokarditis
 - Meningitis / Encephalitis [318-320]
 - Myelitis [316, 317]
 - chronisches Fatigue [340-345]

Der chronische Verlauf des Q Fiebers kann sich über Monate oder Jahre erstrecken. Dabei ist eine chronische Endokarditis die dominierende Krankheitsmanifestation, jedoch keineswegs obligat [344]. Ein chronischer Verlauf tritt bei etwa 1-5% der Patienten auf, die an einem akuten Q Fieber erkrankten. Neben der Endokarditis ist die Infektion von Aneurysmen und vaskulären Prothesen ein häufiges Vorkommnis.

Die gesamte Symptomatik des chronischen Q Fiebers ist in Tabelle 24 dargestellt [315, 345, 347-350].

Tab. 24
Symptomatik des chronischen Q Fiebers

Endokarditis
 Infektion von Aneurysmen
 Infektion von kardiovaskulärem prothetischem Material
 Fatigue 26%
 Kopfschmerz 1%
 Myalgien 2%
 Vermehrte Schweißneigung 6%
 Kurzatmigkeit 5%
 Arthralgien 2%
 Kognitive Störungen 1%
 Herzgeräusche 7%
 Perikarditis
 Guillain-Barré-Syndrom
 Fieber
 Nachtschweiße
 Gewichtsverlust
 Spleno-Hepatomegalie
 Arthritis
 Osteomyelitis
 Hepatitis

Schwangerschaft ist ein Risiko für die Entwicklung eines chronischen Q Fiebers. Ein unbehandeltes chronisches Q Fieber führt zu erheblicher Morbidität und zu einer Mortalität bis zu 60% [350].

Das chronische Q Fieber erfordert eine antibiotische Langzeitbehandlung, zunächst mit Doxycyclin + Hydroxychloroquin [350]. Die antibiotische Behandlung muss über einen Zeitraum von mindestens 18 Monate durchgeführt werden [350].

Die Diagnose wird gestützt durch serologische Untersuchungen. Bei einem IFA IgG 1:800 oder darüber kann chronisches Q Fieber nicht ausgeschlossen werden. Zur Zeit ist die Labordiagnostik noch nicht ausreichend standardisiert. Der Erregernachweis mittels PCR im Gewebe (z.B. Herzklappen) hat eine Sensivität von 100%, im Blut von 47%, im buffy coat liegt die Sensivität etwas höher . Diagnostisch wichtig ist auch die Untersuchung der Herzklappen mittels Echokardiographie und ggfs. FTG-PET, CT, MRT.

Echokardiographisch lassen sich Klappenveränderungen bei 25% der Fälle mit chronischem Q Fieber nachweisen.

Wegdam-Blans et al [350] haben diagnostische Leitlinien für das chronische Q Fieber entwickelt (Tab. 25):

Tab. 25
Diagnostische Kriterien des chronischen Q Fieber [350]

Sicher:

1. Erregernachweis
oder
2. IFA IgG 1:1024
+ Endokarditis oder Infektion großer Blutgefäße oder vaskulärer Prothesen
(FTG-PET, CT, MRT)

Wahrscheinlich:

IFA IgG 1:1024 und eines der folgenden Kriterien:

- Herzklappenerkrankung
- Bekanntes Aneurysma
- Prothetisches Material im Herz-Kreislauf-System
- Nachweis von Infektion an Herzklappen, Gefäßen und vaskulären Prothesen
- Verdacht auf Osteomyelitis
- Verdacht auf Hepatitis
- Schwangerschaft
- Symptome einer chronischen Infektion
(Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Hepatomegalie, erhöhte BSG, erhöhtes CRP)
- Granulomatöse Gewebsentzündung
(histologisch belegt)
- Herabgesetzte Immunabwehr

Möglich:

IFA IgG 1:1024

Häufige Kontrolluntersuchung im Krankheitsverlauf sind erforderlich.

Bei Vermutung eines chronischen Q Fiebers:

- Echokardiographie
- PET CT

Antibiotische Behandlung des chronischen Q Fiebers:

- Doxycyclin
- Hydroxychloroquin
- Makrolide
(Azithromycin, Clarithromycin, Telithromycin)
- Fluorochinolone
- Trimethoprim-Sulfamethoxazol
[345, 347-348]

Beim chronischen Q Fieber wird Behandlung mit Doxycyclin + Hydroxychloroquin als Langzeitbehandlung, d.h. über 18 Monate empfohlen [350].

Zur Vervollständigung wird im Folgenden die Darstellung der Problematik durch die CDC und die Q Fever Working Group, 2013 eingefügt.

Diagnosis and Management of Q Fever – United States, 2013: Recommendations from CDC and the Q Fever Working Group.

Einleitung:

Coxiella burnetii, intrazellulär, vor allem in mononukleären Phagozyten aber auch in anderen Körperzellen. Übertragung durch Inhalation von verseuchter Luft (Exkrete infizierter Tiere). Andere Übertragungswege: Zecken, unpasteurisierte Milch, Milchprodukte, sexuelle Übertragung. Diagnose durch serologische Untersuchung. Behandlung: Doxycyclin.

Epidemiologische Faktoren:

- Berufliche Tätigkeit
- Kontakt mit Vieh
- Aufenthalt in endemischen Gebieten
- Sexualkontakt mit Q-Fieber-Patienten
- Familienmitglied mit Q-Fieber
- Anamnese eines akuten Q-Fiebers
- Patienten mit Herzklappenfehlern und vaskulären Prothesen

Akutes Q-Fieber:

Erwachsene:

Inkubation 2 bis 3 Wochen

Pneumonie

Hepatitis

Fieber
Fatigue
Schüttelfrost
Myalgien
Heftige Kopfschmerzen
Photophobie
Myalgien
Arthralgien
Makulo-papuläres oder purpurfarbenes Exanthem
Perikarditis
Myokarditis
Aseptische Meningitis
Encephalitis
Cholezystitis

Kinder:

Gastrointestinale Beschwerden (50%-80%)
Hämolytisches urämisches Syndrom
Lymphadenitis
Cholezystitis
Rhabdomyolyse
Sonstige Symptome wie bei Erwachsenen

Schwangere:

Frühgeburt
Intrauterine Fehlentwicklung (bei Infektion im ersten Trimester)
(Fehlbildungen durch Q-Fieber sind in der Literatur nicht beschrieben)
Infektion bei Schwangerschaft: Doxycyclin

Laborbefunde:

GPT erhöht (85% der Fälle)
Thrombozytopenie

Nachfolgend Thrombozytose
BSG erhöht
CRP erhöht
Hyponatriämie
Hämaturie
CK erhöht

Chronisches Q-Fieber:

5% der Fälle mit akutem Q-Fieber entwickeln chronisches Q-Fieber. Beginn Monate, Jahre oder Jahrzehnte nach akuter Infektion oder nach asymptomatischem akutem Q-Fieber.

Endokarditis
Hepatitis
Chronische vaskuläre Infektion
Osteomyelitis
Osteoarthritis
Chronische pulmonale Infektion

Endokarditis führende Problematik.

Sonstige Symptome:

Fatigue
Fieber
Abdominelle Schmerzen
Thorakale Schmerzen
Gewichtsverlust
Nachtschweiß
Hepatomegalie
Arterielle Embolie
Lungenembolie
Tiefe Venenthrombose
Vegetationen auf Herzklappen

(Nachweis durch TEE)

Anmerkung:

Die Fälle mit Lungenembolie traten bei Patienten mit Endokarditis auf, die Fälle mit Thrombose offensichtlich bei schwer erkrankten Patienten. Thrombose und Lungenembolie kommen bei Q-Fieber selten vor.

Post-Q-Fieber-Fatigue-Syndrom:

Bei 20% der Patienten nach akutem Q-Fieber (Literatur spärlich).

Symptome:

Übelkeit

Kopfschmerzen

Nachtschweiß

Myalgien

Faszikulationen

Lymphadenome

Arthralgien

Schlafstörungen

Alkoholintoleranz

Photophobie

Nervosität

Reizbarkeit

Depression

Kognitive Störungen

Dauer über ein Jahr, oft mehrere Jahre oder lebenslang.

Pathogenese unklar.

Leitlinien (Empfehlungen) bezüglich Behandlung liegen nicht vor.

Laboruntersuchungen:

Akutes Q-Fieber:

Phase II AK treten zunächst auf und sind höher als Phase I AK.

Diagnose gesichert:

Vierfacher Anstieg des Phase II IgG im IFA

Verglichen werden die Werte in der Akutphase mit denen 3 bis 6 Wochen später

In der ersten Woche AK oft nicht vorhanden, so dass Entscheidung für Behandlung schwierig ist.

Serokonversion tritt nach ein bis zwei Wochen auf. 90% der Patienten sind in der dritten Krankheitswoche seropositiv. IgG Phase II über 1:128 indiziert akutes Q-Fieber.

IgM AK von begrenztem diagnostischem Wert.

Bei Verdacht auf Q-Fieber sollte umgehend antibiotisch behandelt werden, also Behandlungsbeginn nicht abhängig machen von Laborbefunden. Mittel der Wahl: Doxycyclin.

Erregernachweis mittels PCR im Blut möglich. PCR positiv bei fast allen Patienten mit akutem Q-Fieber (Erregernachweis mittels PCR möglich, bevor AK auftreten).

Chronisches Q-Fieber

Duke Kriterien:

(Die Duke Kriterien betreffen die infektiöse Endokarditis einschließlich Q-Fieber. Für das chronische Q-Fieber gelten die folgenden Kriterien):

Diagnostisch gefordert eine der folgenden Konstellationen:

- 2 Hauptkriterien, 0 Nebenkriterien

- 1 Hauptkriterium + 3 Nebenkriterien
- 0 Hauptkriterien + 5 Nebenkriterien

Hauptkriterien:

- Erregernachweis im Blut
- Echokardiographie: Nachweis von Vegetation an Herzklappen, vaskulären Prothesen, neu aufgetretene Insuffizienz prothetischer Klappen
- Phase I IgG AK Titer > 1:800

Nebenkriterien:

- Prädisponierende Herzerkrankung
- Drogenabusus
- Temperatur über 38 Grad Celsius
- Arterielle Embolien
- Lungeninfarkt
- Intracranielle Blutungen
- Konjunktivale Blutungen
- Palmare Mikroembolien

TEE gefordert

Serologie bei chronischem Q-Fieber:

Phase I IgG > 1:1.024 und möglicherweise höher als Phase II Titer
(Nach Duke-Kriterien Phase I IgG > 1:800 gefordert)

Behandlung: Chronisches Q-Fieber:

Doxycyclin 200 mg + Hydroxychloroquin 600 mg

Dauer der Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf.

Kombination mit Hydroxychloroquin erforderlich

(Hydroxychloroquin erhöht den pH-Wert in den Lysosomen. In vitro nachgewiesen, dass Doxycyclin und Hydroxychloroquin bakterizid auf *C. burnetii* wirken).

Chronisches Q-Fieber: Behandlungsdauer mindestens 18 Monate bei Herzklappenfehlern und zwei Jahre bei Klappenprothesen.

Sonstige Manifestationen eines chronischen Q-Fiebers werden antibiotisch behandelt in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf.

Die Abnahme von Phase I IgG und die Besserung klinischer Symptome sind Hinweis auf eine effektive Behandlung.

Beschwerdefreie Patienten nach antibiotischer Langzeitbehandlung mit persistierenden Phase I IgG Werten von $> 1:1024$ haben durch Fortsetzung der antibiotischen Behandlung möglicherweise keine weiteren Vorteile.

Bei Patienten mit Herzklappenfehler und Q-Fieber serologische Kontrolle (nach Behandlung) halbjährlich für mindestens 5 Jahre, ggfs. lebenslang.

Die Behandlung des chronischen Q-Fiebers ist schwierig, sie hängt im Wesentlichen von der klinischen Einschätzung ab.

Zusammenfassung Behandlung Q-Fieber:

Bei Verdacht auf akutes Q-Fieber sofortige antibiotische Behandlung, also nicht auf serologischen Befund warten

Chronisches Q-Fieber nur behandeln, wenn serologische Bestätigung vorliegt

Antibiotische Behandlung nur bei symptomatischen Patienten

Doxycyclin Mittel der Wahl

Behandlungsdauer 2 Wochen

Kinder unter 8 Jahren Behandlung mit Trimethoprim-Sulfomethoxazol, alternativ Doxycyclin für nur 5 Tage

Behandlung in der Schwangerschaft: Trimethoprim-Sulfomethoxazol während der gesamten Schwangerschaft

Serologische Verlaufskontrolle nach akutem Q-Fieber, um ein chronisches Q-Fieber rechtzeitig zu erfassen.

Humanes Parvovirus B19-Infektion

Erreger: Humanes Parvovirus B19

Übertragung: Respirationstrakt (Tröpfcheninfektion)

Übertragung in der Schwangerschaft

Bluttransfusion

Reservoir: Mensch

Die Krankheit kann chronisch verlaufen, d.h. über Monate und Jahre [171]. Ob Parvovirus B19 eine chronische Myokarditis und Kardiomyopathie bedingt, ist umstritten [172-175]. Der chronische Verlauf ist durch Erregernachweis im Gelenkerguss, Myokard, Knochenmark und Blut belegt [169-175].

Im Hinblick auf die Lyme-Borreliose sind differentialdiagnostisch folgende Krankheitsmanifestationen von Relevanz:

- Persistierende oder wiederkehrende Arthropathie
- Myokarditis
- Kardiomyopathie

Das Erythema infectiosum ist bei Kindern eine typische Hautmanifestation der Parvovirus B19-Infektion, kommt jedoch bei Erwachsenen meistens nicht vor. Arthralgien können über Monate bis Jahre bestehen.

Im Übrigen sei auf die Fachliteratur verwiesen.

Campylobacter jejuni

Campylobacter jejuni (Cj) ist ein kleines gramnegatives Bakterium dessen Krankheitsbedeutung in den 1980er Jahren erkannt wurde. Weltweit gehört Cj zu den häufigsten Erregern einer akuten Diarrhöe. Infektionsquellen sind Wild und

Haustiere, Tierprodukte und insbesondere Geflügel [299]. Der Erreger kann in einer kokkoiden Form jedoch auch in normaler Form über Monate bei ungünstigen Lebensbedingungen persistieren. Er dringt in die Epithelzellen des Darmes ein und führt zu deren Zerstörung möglicherweise durch Toxine [303, 304].

Die Hauptmanifestation der *Campylobacter jejuni*-Infektion ist die Gastroenteritis. In der Frühphase (Gastroenteritis) kann es zu Komplikationen im Bauchbereich kommen.

Differentialdiagnostische Bedeutung hat Cj durch Komplikationen im Spätstadium: reaktive Arthritis, Guillain-Barré-Syndrom.

Eine reaktive Arthritis bei Cj-Infektion ist selten und beträgt maximal 2,6% [305-308]. Das Guillain-Barré-Syndrom hat im Zusammenhang mit Cj-Infektion eine vergleichsweise ungünstige Prognose [309]. Die Inzidenz beträgt etwa gut 1‰ [310].

Die reaktive Arthritis tritt etwa ein bis zwei Wochen nach der Gastroenteritis auf [304], das Guillain-Barré-Syndrom etwa in einem Zeitraum von zwei Monaten nach Infektionsbeginn [311].

Infektionsdaten, Symptomatik und Behandlung sind in Tabelle 26 zusammengestellt.

Die antibiotische Behandlung reduziert die Dauer der Gastroenteritis. Empfohlen werden im Wesentlichen Makrolide [312] und Chinolone, bei denen jedoch auch Resistenzen vorkommen können [313]. Gegenüber Trimethoprim und Betalactamen besteht Resistenz [314].

Tab. 26
Campylobacter jejuni-Infektion
Infektionsdaten, Symptomatik, Behandlung

Erreger:

- Campylobacter jejuni

Übertragung:

- fäkal-oral

Infektionsquellen:

- Wild- und Haustiere
- Besonders Geflügel
- Tierprodukte
- (verseuchtes Wasser)

Symptomatik:

- Frühphase:
 - Gastroenteritis
 - (abdominelle Komplikationen)
- Spätphase:
 - Reaktive Arthritis
 - Guillain-Barré-Syndrom

Antibiotische Behandlung:

- Erythromycin 1500 mg
- Azithromycin 500 mg tägl.
- Ciprofloxacin 1000 mg tägl.

Brucellose

Der Erreger *Brucella* spp. wird bei Kontakt mit tierischen Flüssigkeiten, insbesondere von Haustieren, sowie durch Verzehr von infizierten Milchprodukten übertragen. Übertragung von Mensch zu Mensch (*B. melitensis*, Inhalation) und endemisches Auftreten sind möglich.

Die Brucellose kann zunächst als akutes fieberhaftes Krankheitsbild auftreten und sich bei unzureichender Therapie oder inadäquater Immunabwehr zu einem chronischen Krankheitsbild entwickeln, mitunter auch in Form von Rezidiven. Die wichtigsten Krankheitsmanifestationen sind in Tab. 26a wiedergegeben.

Tab. 26a
Brucellose
Infektionsdaten, Symptomatik, Behandlung

Erreger:

- Brucella spp.

Übertragung:

- oral
- Inhalation
- über Hautverletzungen
- über Konjunktiva

Infektionsquellen:

- krankes Nutzvieh
- verseuchte Milchprodukte
- erkrankte Personen
(B. melitensis)

Symptomatik:

- Frühphase:
 - Fieber
 - allgemeines Krankheitsgefühl
 - Gewichtsverlust
 - Arthralgien
- Spätphase:
 - Fieber ungeklärter Ursache
 - Sakroiliitis
 - urogenitale Erkrankungen
 - neurologische Manifestationen
 - Papillenödem
 - Opticus Neuritis
 - Radikulopathie
 - Hirninfarkt
 - intracerebrale Blutung
 - Endokarditis
 - Hepatitis

Antibiotische Behandlung

- Doxycyclin 200 mg 6 Wochen
+ Streptomycin 1 g in den ersten 2-3 Wochen
- Doxycyclin 200 mg
+ Rifampicin 600-900 mg
- Fluorchinolone
(nicht so effektiv wie Doxycyclin + Streptomycin bzw. Rifampicin)

Das akute Krankheitsbild kann plötzlich, jedoch auch schleichend beginnen.

Diagnostisch entscheidend ist die Erkennung im Zusammenhang mit krankem Nutzvieh oder verseuchten Milchprodukten. Brucella ist häufige Ursache für Abort bei Tieren.

Die Diagnose stützt sich im Wesentlichen auf die Serologie, Erregernachweis ist durch PCR oder Kultur möglich.

Behandlung der Brucellose: Doxycyclin, Streptomycin, Rifampicin, Fluorchinolone (siehe Tab. 26a).

Im Übrigen sei auf die Fachliteratur verwiesen.

Reaktive Arthritis

Der Begriff „reaktive Arthritis“ bezeichnet Gelenkentzündungen, die in Beziehung zu bestimmten Infektionskrankheiten stehen. Bei gleichzeitiger Erkrankung der Urethra und der Uvea wurde früher der Begriff „Reiter-Syndrom“ angewendet: Arthritis, Urethritis und Uveitis wurden als Reiter'sche Trias bezeichnet [215, 216]. Infektionskrankheiten, die eine reaktive Arthritis induzieren können, sind in Tabelle 27 wiedergegeben.

Tab. 27
Krankheitserreger in Assoziation
zur reaktiven Arthritis

Chlamydia trachomatis
Chlamydophila pneumoniae
Yersinia enterocolitica
Salmonellen
Shigellen
Campylobacter
(meistens C. jejuni)
Mycoplasma pneumoniae

Möglicherweise:
Clostridium difficile

Bei dem Begriff „reaktive Arthritis“ handelt es sich nicht um eine definierte Krankheit (nosologische Entität), sondern um ein Konzept zur Einordnung der Krankheitszusammenhänge und der Pathophysiologie.

Der Begriff „reaktive Arthritis“ ist problematisch, da bei zahlreichen Infektionen der Erreger bei einer solchen sogenannten reaktiven Arthritis in Synovia und Gelenkflüssigkeit nachgewiesen wurde. Dies trifft zu für *Chlamydia pneumoniae* [234-236], *Chlamydia trachomatis* [243, 244] und für *Yersinia enterocolitica* [163, 164]. – Auch bei Arthritiden im Zusammenhang mit *Mycoplasma pneumoniae* wurde der Erreger in der Synovia nachgewiesen [211].

Die reaktive Arthritis tritt Tage bis Wochen nach Infektionsbeginn auf. Sie betrifft vorwiegend die Gelenke der unteren Extremitäten. Bei einer Krankheitsdauer von unter 6 Monaten wird der Begriff „akute reaktive Arthritis“, bei Krankheitsdauer über 6 Monaten der Begriff „chronisch reaktive Arthritis“ gewählt.

In 50% der Fälle sind auch Gelenke der oberen Extremität betroffen, mitunter auch kleine Gelenke und die Arthritis kann von Sehnenentzündungen (Enthesitis) begleitet sein [217-219, 220].

Eine der wichtigsten Differentialdiagnosen der reaktiven Arthritis ist die Lyme-Arthritis (chronische Lyme-Borreliose, Lyme-Borreliose im Spätstadium, Stadium III).

Die reaktive Arthritis kann mit anderen Krankheitsmanifestationen einhergehen, die in Tabelle 28 dargestellt sind.

Tab. 28
Extraartikuläre Symptome bei reaktiver Arthritis

Urogenitale Symptome
Konjunktivitis
Uveitis
Aphthen
Hyperkeratotische Hautveränderungen im Bereich der Fußsohle und Handteller
Nagelveränderungen wie bei Psoriasis
Genitale Läsionen, z.B. Balanitis

Bei der Diagnose einer „reaktiven Arthritis“ ist anamnestisch zu recherchieren, ob Hinweise auf eine der oben genannten Infektionen vorliegen. Entsprechend ergeben sich folgende wesentliche anamnestische Aspekte:

- Chlamydia trachomatis-Infektion
(mit und ohne Symptomatik)
- Enteritis
- Atypische Pneumonie

Ergänzend sei erinnert, dass Arthritiden auch bei Chlamydia pneumoniae und Mycoplasma pneumoniae vorkommen und dass bei den Chlamydiosen, der Yersiniose und auch bei Mycoplasma pneumoniae die Erreger in Synovia bzw. Gelenkerguss nachgewiesen wurden.

Mittels Laboruntersuchungen (Kultur, Serologie) lässt sich in 50% der Fälle eine bestehende oder vorausgegangene Infektion nachweisen [221]. Andere Labortests, insbesondere sogenannte Entzündungsmarker (BSG, CRP, Leukozytose) haben bei der reaktiven Arthritis keine Bedeutung.

Im Hinblick auf Chlamydia trachomatis ist der Erregernachweis im Urethra-Abstrich oder im Urin mittels PCR sinnvoll.

Chronische Verläufe, d.h. eine Krankheitsdauer über 6 Monate, kommen bei knapp 20% der Patienten vor [222].

Zur Behandlung werden NSAR eingesetzt, allerdings nur zur Schmerzlinderung, da sie auf Krankheitsverlauf und Krankheitsdauer keinen Einfluss haben. Dagegen entwickeln Sulfasalazine [224] und TNF-Antikörper eine gewisse Wirkung [225].

Eine antibiotische Behandlung wird bei akuter Chlamydieninfektion empfohlen mit dem Ziel, die Häufigkeit der reaktiven Arthritis zu reduzieren. Entsprechende Studien liegen jedoch nicht vor [223]. Bei der chronischen reaktiven Arthritis sind die Erkenntnisse über die Wirksamkeit einer antibiotischen Behandlung widersprüchlich [220, 226, 227-231].

Überblick der Symptomatik und Behandlung von LB und chronischen Coinfektionen

Einen orientierenden Überblick über die verschiedenen Krankheitsmanifestationen bei LB und den wesentlichen Coinfektionen ist in Tabelle 29 wiedergegeben. Die Übersicht zeigt, dass eine erhebliche Symptomenüberschneidung bei LB, Bartonellose, *Y. enterocolitica* und *Mycoplasma pneumoniae* vorliegen. Auch *Chlamydia pneumoniae* weist einige Überschneidungen bei der Symptomatik auf. *Chlamydia trachomatis* und *Campylobacter jejuni* sind im Wesentlichen durch die reaktive Arthritis und das seltene Guillain-Barré-Syndrom gekennzeichnet. Die antibiotische Behandlung (Tabelle 30) beinhaltet nur bei der chronischen Lyme-Borreliose den Einsatz der Cephalosporine, 3. Generation und ggfs. von Carbapenemen. Ansonsten liegt der Schwerpunkt generell bei den Tetracyclinen, den Makroliden, zum Teil bei den Chinolonen, insbesondere bei Gemifloxacin, die alle eine intra- und extrazelluläre Wirkung besitzen.

Tab. 29
Krankheitsmanifestationen chronische LB und chronische Coinfektionen
(Überblick)

Krankheit	Symptomatik									
	AllgS	Musk	NS	Haut LA	Herz	Auge	GI	UG	rA	GBS
LB	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)*	+
Bartonellose	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Y. enterocolitica	(+)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Mycoplasma p.	(+)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Chlam. p.			+		+				+	+
Chlam. tr.						+			+	+
Campylobacter jej.									+	+
Brucella spp.	+	+	+		+			+		

AllgS	Allgemeinsymptome	(Fatigue, Kopfschmerz, Benommenheit)
Musk	Muskelskeletterkr.	(Arthritis, Arthalgien, Myalgien)
NS	Nervensystem	(ZNS, Polyneuropathie, Radiculopathie)
Haut	EM, ACA bei LB	(z.B. infizierte Hautverletzung)
LA	Lymphadenopathie	(Lymphadenopathie bei Bartonellose)
Herz		(Myokarditis, Cardiomyopathie, Pericarditis)
Auge		(Uveitis, Konjunktivitis, Opticus-Neuritis)
GI	gastrointestinale Beschwerden	
UG	urogenitale Erkrankung	
rA	reaktive Arthritis	
GBS	Guillain-Barré-Syndrom	

(+) Vermutung von Allgemeinsymptomen bei chronischer Yersiniose und Mycoplasma pneumoniae-Infektion

(+)* wahrscheinlich chronisch infektiös, hypothetisch autoimmun (Mimikry)

Tab. 30
Antibiotische Behandlung chronische LB und chron. Coinfektionen

<u>Krankheit</u>	<u>Antibiotika</u>						
	Ceph3	Carbap	Tetracyc	Macrol	Chinol	TMSU	Rifa
LB	+	+	+	+	+		
Bartonellose			+	+	+		
Y. Enterocolitica*		+	+	+		+	+
Mycoplasma p.			+	+	+		
Chlam. p.			+	+	+		+
Chlam. tr.			+	+	+		+
Campylobacter jej.				+	+		
Brucella spp.			+	+	+		+

*ggfs. Einsatz von

- Ceph3 ggfs. + Gentamycin
- n. Testung: Piperacillin

**s. Tab. 24a

Ceph3	(Cephalosporine 3. Generation)
Carbap	(Carbapeneme)
Tetracyc	(Tetracycline)
Macrol	(Makrolide)
Chinol	(Chinolone)
TMSU	(Trimethoprim-Sulfamethoxazol)
Rifa	Rifampicin

Schlussfolgerung:

Ende des 20. Jahrhunderts sind einige Infektionskrankheiten in das medizinische und gesundheitspolitische Interesse getreten. Dies beruht im Wesentlichen auf der Tatsache, dass die Krankheiten oft einen chronischen Verlauf haben. In Europa, Nordamerika, jedoch auch in zahlreichen anderen Bereichen der Welt werden diese chronischen Krankheiten im Wesentlichen durch folgende Erreger hervorgerufen: *Borrelia burgdorferi*, *Bartonella henselae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Yersinia enterocolitica*. In Nordamerika haben auch HGA (Human Granulocytic Anaplasma) und Babesien Bedeutung, während Infektionen mit diesen Erregern in Europa eine Rarität darstellen. Auch sonstige im Text dargestellte Erreger haben hinsichtlich der Häufigkeit nachrangige Bedeutung.

Borrelia burgdorferi wird durch Zecken übertragen, dies gilt auch in einem Teil der Krankheitsfälle für *Bartonella henselae*. Beide Krankheiten können also durch Zeckenstich gleichzeitig übertragen werden. Die übrigen genannten Erreger haben andere Infektionswege. – Von allen genannten Infektionskrankheiten ist die Lyme-Borreliose (*Borrelia burgdorferi*) die bei weitem häufigste Infektionskrankheit mit chronischem Verlauf. Auch ist diese Krankheit (Lyme-Borreliose, Lyme Disease) wissenschaftlich am besten von allen genannten Infektionskrankheiten untersucht. Aufgrund dieser besonderen Stellung der Lyme-Borreliose werden die sonstigen Infektionskrankheiten in der Literatur mit dem Begriff „Coinfektionen“ belegt. Die Lyme-Borreliose kann von einer oder mehreren Coinfektionen begleitet sein (Zweifach- oder Mehrfachinfektion). Coinfektionen verstärken die Krankheitsausprägung und erschweren den Therapieerfolg. Die Symptomatik der Lyme-Borreliose und der sogenannten Coinfektionen zeigen erhebliche Überschneidungen. Eine subtile diagnostische Analyse ist erforderlich, um alle (möglicherweise) vorliegenden Infektionskrankheiten zu erfassen. Die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten bei den chronischen Infektionskrankheiten sind begrenzt. Dies gilt für die Lyme-Borreliose und noch mehr für die Coinfektionen. Bei der wichtigen Coinfektion *Bartonella henselae* stehen keine ausreichenden Labormethoden zur Verfügung und es gibt keinerlei offizielle Leitlinien im Hinblick auf die antibiotische Behandlung. Alle genannten Krankheitserreger haben die Fähigkeit zum intrazellulären Aufenthalt, so dass (abgesehen von *B. burgdorferi*) nur intrazellulär wirksame Antibiotika zum Einsatz kommen. Dennoch ist die Versagerquote bei der antibiotischen Behandlung der Coinfektionen hoch; wiederum mit besonderem Blick auf *Bartonella henselae* sind die Ansichten über eine adäquate antibiotische Therapie sehr kontrovers. Nachdem inzwischen die klinische und wissenschaftliche Bedeutung dieser chronischen Infektionskrankheiten erkannt ist, gilt es diagnostische und insbesondere therapeutische Maßnahmen zu entwickeln und zu verbessern bei den chronischen Infektionskrankheiten.

Literaturverzeichnis

- [1] Maeda K, Markowitz N, Hawley RC, Ristic M, Cox D, McDade JE. Human infection with *Ehrlichia canis*, a leukocytic rickettsia. *N Engl J Med* 1987; 316(14): 853-6.
- [2] Chen SM, Dumler JS, Bakken JS, Walker DH. Identification of a granulocytotropic ehrlichia species as the etiologic agent of human disease. *J Clin Microbiol* 1994; 32(3): 589-95.
- [3] Demma LJ, Holman RC, McQuiston JH, Krebs JW, Swerdlow DL. Epidemiology of human ehrlichiosis and anaplasmosis in the United States, 2001-2001. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73(2): 400-9.
- [4] Björsdorff A, Wittesjö B, Berglun J, Massung RF, Eliasson I. Human granulocytic ehrlichiosis as a common cause of tick-associated fever in Southeast Sweden: report from a prospective clinical study. *Scand J Infect Dis* 2002; 34(3): 187-91.
- [5] Stanczak J, Gabre RM, Kruminis-Lozowska W, Racewicz M, Kubica-Biemat B. *Ixodes ricinus* as a vector of *Borrelia burgdorferi* sensu lato, *Anaplasma phagocytophilum* and *Babesia microti* in urban and suburban forests. *Ann Agric Environ Med* 2004; 11(1): 109-14.
- [6] Fingerle V, Munderloh UG, Liegl G, Wilske B. Coexistence of ehrlichiae of the phagocytophila group with *Borrelia burgdorferi* in *Ixodes ricinus* from Southern Germany. *Med Microbiol Immunol* 1999; 188(3): 145-9.
- [7] Oehme R, Hartelt K, Backe H, Brockmann S, Kimming P. Foci of tick-borne diseases in southwest Germany. *Int J Med Microbiol* 2002; 291 Suppl 33: 22-9.
- [8] Schouls LM, Van De Pol I, Rijpkema SG, Schot CS. Detection and identification of *Ehrlichia*, *Borrelia burgdorferi* sensu lato, and *Bartonella* species in Dutch *Ixodes ricinus* ticks. *J Clin Microbiol* 1999; 37(7): 2215-22.

- [9] Baumgarten B, Harrer TH, Röllinghoff M, Bogdan C. Prevalence of human granulocytic Ehrlichiosis in Ixodes ticks from Southern Germany: Evidence for genetic heterogeneity. VIII International Conference on Lyme Borreliosis and other Emerging Tick-Borne Diseases, Munich, 1999 (abstract).
- [10] Hildebrandt A, Schmidt KH, Wilske B, Dom W, Straube E, Fingerle V. Prevalence of four species of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and coinfection with *Anaplasma phagocytophila* in *Ixodes ricinus* ticks in central Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22(6): 364-7.
- [11] Schaubert EM, Gertz SJ, Maple WT, Ostfeld RS. Coinfection of blacklegged ticks (Acari: Ixodidae) in Dutchess County, New York, with the agents of Lyme disease and human granulocytic ehrlichiosis. *J Med Entomol* 1998; 35(5): 901-3.
- [12] Schwartz I, Fish D, Daniels TJ. Prevalence of the rickettsial agent of human granulocytic ehrlichiosis in ticks from a hyperendemic focus of Lyme disease. *N Engl J Med* 1997; 337(1): 49-50.
- [13] Bakken JS, Krueth J, Tilden RL, Dumler JS, Kristiansen BE. Serological evidence of human granulocytic ehrlichiosis in Norway. *Eur J Microbiol Infect Dis* 1996; 15(10): 829-832.
- [14] Hermanowska-Szpakowicz T, Skotarczak B, Kondrusik M *et al.* Detecting DNAs of *Anaplasma phagocytophilum* and *Babesia* in the blood of patients suspected of Lyme-disease. *Ann Agric Envir Med* 2004; 11(2): 351-4.
- [15] Pusterla N, Weber R, Wolfensberger C *et al.* Serological evidence of human granulocytic ehrlichiosis in Switzerland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17(3): 207-9.
- [16] Magnarelli LA, Dumler JS, Anderson JF, Johnson RC, Fikring E. Coexistence of antibodies to tick-borne pathogens of babesiosis, ehrlichiosis, and Lyme borreliosis in human sera. *J Clin Microbiol* 1995; 33(11): 3054-7.

- [17] Bakken JS, Dumler S. Human granulocytic anaplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22(3): 433-48.
- [18] Agüero-Rosenfeld ME, Horowitz HW, Wormser GP *et al.* Human granulocytic ehrlichiosis: A case series from a medical center in New York State. *Ann Intern Med* 1996; 125(11): 904-8.
- [19] Roland WE, McDonald G, Caldwell CW, Everett ED. Ehrlichiosis – a cause of prolonged fever. *Clin Infect Dis* 1995; 20(4): 821-5.
- [20] Bakken JS, Dumler JS. Clinical diagnosis and treatment of human granulocytotropic anaplasmosis. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1078: 236-47.
- [21] Skotarczak B, Wodecka B, Cichocka A. Coexistence DNA of *Borrelia burgdorferi sensu lato* and *Babesia microti* in *Ixodes ricinus* ticks from north-western Poland. *Ann Agric Environ Med* 2002; 9(1): 25-8.
- [22] Skotarczak B, Rymaszewska A, Wodecka B, Sawczuk M. Molecular evidence of coinfection of *Borrelia burgdorferi sensu lato*, human granulocytic ehrlichiosis agent, and *Babesia microti* in ticks from northwestern Poland. *J Parasitol* 2003; 89(1): 194-6.
- [23] Halos L, Jamal T, Maillard R *et al.* Evidence of *Bartonella* sp. in questing adult and nymphal *Ixodes ricinus* ticks from France and co-infection with *Borrelia burgdorferi sensu lato* and *Babesia* sp. *Vet Res* 2005; 36(1): 79-87.
- [24] Schwartz I, Fish D, Daniels TJ. Prevalence of the rickettsial agent of human granulocytic ehrlichiosis in ticks from a hyperendemic focus of Lyme disease. *N Engl J Med* 1997; 337(1): 49-50.
- [25] Hermanowska-Szapkowicz T, Skotarczak B, Kondrusik M *et al.* Detecting DNAs of *Anaplasma phagocytophilum* and *Babesia* in the blood of patients suspected of Lyme disease. *Ann Agric Environ Med* 2004; 11(2): 351-4.

- [26] Arnez M, Luznik-Bufon T, Avsic-Zupanc T *et al.* Causes of febrile illness after a tick bite in Slovenian children. *Pediatr Infect Dis* 2003; 22(12): 1078-83.
- [27] Stricker RB, Gaito A, Harris NS, Burrascano JJ. Coinfection in patients with lyme disease: how big a risk? *Clin Infect Dis* 2003; 37(9): 1277-8.
- [28] Krause PJ, Telford SR 3rd, Spielman A *et al.* Concurrent Lyme disease and babesiosis. *JAMA* 1996; 275(21): 1657-60.
- [29] Wang TJ, Liang MH, Shangha O *et al.* Coexposure to *Borrelia burgdorferi* and *Babesia microti* does not worsen the long-term outcome of lyme disease. *Clin Infect Dis* 2000; 31(5): 1149-54.
- [30] Krause PJ, McKay K, Thompson CA *et al.* Disease-specific diagnosis of coinfecting tickborne zoonosis: babesiosis, human granulocytic ehrlichiosis, and Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2002; 34(9): 1184-91.
- [31] Hatcher JC, Greenberg PD, Antique J, Jimenez-Lucho VE. Severe babesiosis in Long Island: review of 34 cases and their complications. *Clin Infect Dis* 2001; 32(8): 1117-25.
- [32] Krause PJ, Telford SR 3rd, Spielman A *et al.* Concurrent Lyme disease and babesiosis. Evidence for increased severity and duration of illness. *JAMA* 1996; 275(21): 1657-60.
- [33] Reubush TK 2nd, Cassaday PB, Marsh HJ, Lisker SA *et al.* Human babesiosis on Nantucket Island. Clinical features. *Ann Intern Med* 1977; 86(1): 6-9.
- [34] White DJ, Talarico J, Chang HG, Birkhead GS, Heimberger T, Morse DL. Human babesiosis in New York State: Review of 139 hospitalized cases and analysis of prognostic factors. *Arch Intern Med* 1998; 158(19): 2149-54.
- [35] Maeda K, Markowitz N, Hawley RC, Ristic M, Cox D, McDade JE. Human infection with *Ehrlichia canis*, a leukocytic rickettsia. *N Engl J Med* 1987; 316(14): 853-6.

- [36] Chen SM, Dumler JS, Bakken JS, Walker DH. Identification of a granulocytotropic Ehrlichia species as the etiologic agent of human disease. *J Clin Microbiol* 1994; 32(3): 589-95.
- [37] Nadelman RB, Horowitz HW, Hsieh TC *et al.* Simultaneous human granulocytic ehrlichiosis and Lyme borreliosis. *N Engl J Med* 1997; 337(1): 27-30.
- [38] Schwartz I, Fish D, Daniels TJ. Prevalence of the rickettsial agent of human granulocytic ehrlichiosis in ticks from a hyperendemic focus of Lyme disease. *N Engl J Med* 1997; 337(1): 49-50.
- [39] Lockhart JM, Davidson WR, Stallknecht DE, Dawson JE, Howerth EW. Isolation of Ehrlichia chaffeensis from wild white-tailed deer (Odocoileus virginianus) confirms their role as natural reservoir hosts. *J Clin Microbiol* 1997; 35(7): 1681-6.
- [40] Kocan AA, Levesque GC, Withworth LC, Murphy GL, Ewing SA, Barker RW. Naturally occurring Ehrlichia chaffeensis infection in coyotes from Oklahoma. *Emerg Infect Dis* 2000; 6(5): 477-80.
- [41] Horowitz HW, Kilchevsky E, Haber S *et al.* Perinatal transmission of the agent of human granulocytic ehrlichiosis. *N Engl J Med* 1998; 339(6): 375-8.
- [42] Bakken JS, Dumler S. Human granulocytic anaplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22(3): 433-48.
- [43] Bakken JS, Krueth JK, Lund T, Malkovitch D, Asanovich K, Dumler JS. Exposure to deer blood may be a cause of human granulocytic ehrlichiosis. *Clin Infect Dis* 1996; 23(1): 198.
- [44] Krause PJ, Wormser GP. Nosocomial transmission of human granulocytic anaplasmosis? *JAMA* 2008; 300(19): 2308-9.

- [45] Dumler JS, Bakken JS. Ehrlichial diseases of humans: emerging tick-borne infections. *Clin Infect Dis* 1995; 20(5): 1102-10.
- [46] Dawson JE, Fishbein DB, Eng TR, Redus MA, Green NR. Diagnosis of human ehrlichiosis with the indirect fluorescent antibody test: kinetics and specificity. *J Infect Dis* 1990; 162(1): 91-5.
- [47] Brouqui P, Bacellar F, Baranton G *et al.* Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(12): 1108-32.
- [48] Bakken JS, Haller I, Riddell D, Walls JJ, Dumler JS. The serological response of patients infected with the agent of human granulocytic ehrlichiosis. *Clin Infect Dis* 2002; 34(1): 22-7.
- [49] Bakken JS, Dumler JS. Ehrlichiosis and anaplasmosis. *Infect Med* 2004; 21:433.
- [50] Paddock CD, Childs JE. *Ehrlichia chaffeensis*: a prototypical emerging pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16(1): 37-64.
- [51] Bakken JS, Krueth J, Wilson-Nordskog C, Tilden RL, Asanovich K, Dumler JS. Clinical and laboratory characteristics of human granulocytic ehrlichiosis. *JAMA* 1996; 275(3): 199-205.
- [52] Bakken JS, Aguero-Rosenfeld ME, Tilden RL *et al.* Serial measurements of hematologic counts during the active phase of human granulocytic ehrlichiosis. *Clin Infect Dis* 2001; 32(6): 862-70.
- [53] Chapman AS, Bakken JS, Folk SM *et al.* Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichiosis, and anaplasmosis - - United States: a practical guide for physicians and other health-care and public health professionals. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55(RR-4): 1-27.

- [54] Standaert SM, Yu T, Scott MA *et al.* Primary isolation of Ehrlichia chaffeensis from patients with febrile illnesses: clinical and molecular characteristics. J Infect Dis 2000; 181(3): 1082-8.
- [55] Felek S, Unver A, Stich RW, Rikihisa Y. Sensitive detection of Ehrlichia chaffeensis in cell culture, blood, and tick specimens by reverse transcription-PCR. J Clin Microbiol 2001; 39(2): 460-3.
- [56] Walls JJ, Caturegli P, Bakken JS, Asanovich KM, Dumler JS. Improved sensitivity of PCR for diagnosis of human granulocytic ehrlichiosis using epank1 genes of Ehrlichia phagocytophila-group ehrlichiae. J Clin Microbiol 2000; 38(1): 354-6.
- [57] Vannier E, Gewurz BE, Krause PJ. Human babesiosis. Infect Dis Clin North Am 2008; 22(3): 469-88.
- [58] Zintl A, Mulcahy G, Skerrett HE, Taylor SM, Gray JS. Babesia divergens, a bovine blood parasite of veterinary and zoonotic importance. Clin Microbiol Rev 2003; 16(4): 622-36.
- [59] Leiby DA. Babesiosis and blood transfusion: flying under the radar. Vox Sang 2006; 90(3): 157-65.
- [60] Fox LM, Wingerter S, Ahmed A *et al.* Neonatal babesiosis: case report and review of the literature. Pediatr Infect Dis J 2006; 25(2): 169-73.
- [61] Sethi S, Alcid D, Kesarwala H, Tolan RW Jr. Probable congenital babesiosis in infant, new jersey, USA. Emerg Infect Dis 2009; 15(5): 788-91.
- [62] Vannier E *et al.*, Human babesiosis, Infect Dis Clin North Am, 22:469, 2008
- [63] Krause PJ, Ryan R, Telford S 3rd, Persing D, Spielman A. Efficacy of immunoglobulin M serodiagnostic test for rapid diagnosis of acute babesiosis. J Clin Microbiol 1996; 34(8): 2014-6.

- [64] Krause PJ, Telford SR 3rd, Ryan R *et al.* Diagnosis of babesiosis: evaluation of a serologic test for the detection of *Babesia microti* antibody. *J Infect Dis* 1994; 169(4): 923-6.
- [65] Ruebush TK 2nd, Chisholm ES, Sulzer AJ, Healy GR. Development and persistence of antibody in persons infected with *Babesia microti*. *Am J Trop Med Hyg* 1981; 30(1): 291-2.
- [66] Bass JW, Vincent JM, Person DA. The expanding spectrum of *Bartonella* infections: II. Cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16(2): 163-79.
- [67] Spach DH, Koehler JE. *Bartonella*-associated infections. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12(1):137-55.
- [68] Wear DJ, Margileth AM, Hadfield TL, Fischer GW, Schlagel CJ, King FM. Cat scratch disease: A bacterial infection. *Science* 1983; 221(4618): 1403-5.
- [69] Englisch CK, Wear DJ, Margileth AM, Lissner CR, Walsh GP. Cat-scratch disease. Isolation and culture of the bacterial agent. *JAMA* 1988; 259(9): 1347-52.
- [70] Bonatti M, Mendez J, Guerrero I *et al.* Disseminated *Bartonella* infection following liver transplantation. *Transpl Int* 2006; 19(8): 683-7.
- [71] Thudi KR, Kreikemeier TJ, Phillips NJ, Salvalaggio PR, Kennedy DJ, Hayashi PH. Cat scratch disease causing hepatic masses after liver transplant. *Liver Int* 2007; 27(1): 145-8.
- [72] Bhatti Z, Berenson CS. Adult systemic cat scratch disease associated with therapy for hepatitis C. *BMC Infect Dis* 2007; 7:8.
- [73] Koehler JE, Glaser CA, Tappero JW. *Rochalimaea henselae* infection. A new zoonosis with the domestic cat as reservoir. *JAMA* 1994; 271(7): 531-5.

- [74] Chomel BB, Abbott RC, Kasten RW et al. Bartonella henselae prevalence in domestic cats in California: risk factors and association between bacteremia and antibody titers. J Clin Microbiol 1995; 33(9): 2445-50.
- [75] Moriarty RA, Margileth AM. Cat-scratch disease. Infect Dis Clin North Am 1987; 1(3): 575-90.
- [76] Cunningham ET, Koehler JE. Ocular bartonellosis. Am J Ophthalmol 2000; 130(3): 340-9.
- [77] Bhatti MT, Asif R, Bhatti LB. Macular star in neuroretinitis. Arch Neurol 2001; 58(6): 1008-9.
- [78] Suhler EB, Lauer AK, Rosenbaum JJ. Prevalence of serologic evidence of cat scratch disease in patients with neuroretinitis. Ophthalmology 2000; 107(5): 871-6.
- [79] Reed JB, Scales DK, Wong MT, Lattuada CP Jr, Dolan MJ, Schwab IR. Bartonella henselae neuroretinitis in cat scratch disease. Diagnosis, management, and sequelae. Ophthalmology 1998; 105(3): 459-66.
- [80] Marra CM. Neurologic complications of Bartonella henselae infection. Curr Opin Neurol 1995; 8(3): 164-9.
- [81] Selby G, Walker GL. Cerebral arteritis in cat-scratch disease. Neurology 1979; 29(10): 1413-8.
- [82] Baylor P, Garoufi A, Karpathios T, Lutz J, Mogelof J, Moseley D. Transverse myelitis in 2 patients with Bartonella henselae infection (cat scratch disease). Clin Infect Dis 2007; 45(4): e42-5.
- [83] Maman E, Bickels J, Ephros M et al. Musculoskeletal manifestations of cat scratch disease, Clin Infect Dis 2007; 45(12): 1535-40.

- [84] Giladi M, Maman E, Paran D *et al.* Cat-scratch disease-associated arthropathy. *Arthritis Rheum* 2005; 52(11): 3611-7.
- [85] Ben-Ami R, Ephros M, Avidor B *et al.* Cat-scratch disease in elderly patients. *Clin Infect Dis* 2005; 41(7): 969-74.
- [86] Spach DH, Kaplan SL. Microbiology, epidemiology, clinical manifestations and diagnosis of cat scratch disease. *UpToDate*, 2008.
- [87] Jensen WA, Fall MZ, Rooney J, Kordick DL, Breitschwerdt EB. Rapid identification and differentiation of *Bartonella* species using a single-step PCR assay. *J Clin Microbiol* 2000; 38(5): 1717-22.
- [88] Ridder GJ, Boedeker CC, Technau-Ihling K, Grunow R, Sander A. Role of cat-scratch disease in lymphadenopathy in the head and neck. *Clin Infect Dis* 2002; 35(6): 643-9.
- [89] Maman E, Bickels JS, Ephros M *et al.* Musculoskeletal manifestations of cat scratch disease. *Clin Infect Dis* 2007; 45(12): 1535-40.
- [90] Gilaldi M, Maman E, Paran D *et al.* Cat-scratch disease-associated arthropathy. *Arthritis Rheum* 2005; 52(11):3611-7.
- [91] Ridder GJ, Boedeker CC, Technau-Ihling K. Cat-scratch disease: Otolaryngologic manifestations and management. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132(3):353-8.
- [92] Tsujino K, Tsukahara M, Tsuneoka H *et al.* Clinical implication of prolonged fever in children with cat scratch disease. *J Infect Chemother* 2004; 10(4):227-33.
- [93] Methkor-Cotter E, Kletter Y, Avidor B *et al.* Long-term serological analysis and clinical follow-up of patients with cat scratch disease. *Clin Infect Dis* 2003; 37(9):1149-54.

- [94] Murakami K, Tsukahara M, Tsuneoka H *et al.* Cat scratch disease: analysis of 130 seropositive cases. *J Infect Chemother* 2002; 8(4): 349-52.
- [95] Eskow E, Rao RV, Mordechai E. Concurrent infection of the central nervous system by *Borrelia burgdorferi* and *Bartonella henselae*: evidence for a novel tick-borne disease complex. *Arch Neurol* 2001; 58(9):1357-63.
- [96] Dietrich F, Schmidgen T, Maggi RG *et al.* Prevalence of *Bartonella henselae* and *Borrelia burgdorferi* sensu lato DNA in *Ixodes ricinus* ticks in Europe. *Appl Environ Microbiol* 2010; 76(5): 1395-8.
- [97] Windsor JJ. Cat-scratch disease: epidemiology, aetiology and treatment. *Br J Biomed Sci* 2001; 58(2): 101-10.
- [98] Guptill L. Bartonellosis. *Vet Microbiol* 2010; 140(3-4): 357-59.
- [99] Cotell SL, Noskin GA. Bacillary angiomatosis. Clinical and histologic features, diagnosis, and treatment. *Arch Intern Med* 1994; 154(5): 524-8.
- [100] Pulliainen AT, Dehio C. *Bartonella henselae*: subversion of vascular endothelial cell functions by translocated bacterial effector proteins. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41(3): 507-10.
- [101] Schaller DJ. *Bartonella* Diagnosis and Treatment. Hope Academic Press, Tampa, Florida, 2008.
- [102] Riess T, Andersson SG, Lupus A *et al.* *Bartonella* adhesin mediates a proangiogenic host cell response. *J Exp Med* 2004; 200(10): 1267-78.
- [103] Dehio C, Meyer M, Berger J, Schwarz H, Lanz C. Interaction of *Bartonella henselae* with endothelial cells results in bacterial aggregation on the cell surface and the subsequent engulfment and internalisation of the bacterial aggregate by a unique structure, the invasome. *J Cell Sci* 1997; 100(Pt 18): 2141-54.

- [104] Kempf VA, Lebedziejwski M, Alitalo K *et al.* Activation of hypoxia-inducible factor-1 in bacillary angiomatosis: evidence for a role of hypoxia-inducible factor-1 in bacterial infections. *Circulation* 2005; 111(8): 1054-62.
- [105] Kirby JE. In vitro model of *Bartonella henselae*-induced angiogenesis. *Infect Immun* 2004; 72(12): 7315-7.
- [106] Dehio C. Recent progress in understanding *Bartonella*-induced vascular proliferation. *Curr Opin Microbiol* 2003; 6(1): 61-5.
- [107] Resto-Ruiz S, Burgess A, Anderson BE. The role of the host immune response in pathogenesis of *Bartonella henselae*. *DNA Cell Biol* 2003; 22(6): 431-40.
- [108] Kempf VA, Volkmann B, Schaller M *et al.* Evidence of a leading role for VEGF in *Bartonella henselae*-induced endothelial cell proliferations. *Cell Microbiol* 2001; 3(9): 623-32.
- [109] Mernaugh G, Ihler GM. Deformation factor: an extracellular protein synthesized by *Bartonella bacilliformis* that deforms erythrocyte membranes. *Infect Immun* 1992; 60(3): 937-43.
- [110] Rolain JM, Amoux D, Parzy D, Sampil J, Raoult D. Experimental infection of human erythrocytes from alcoholic patients with *Bartonella Quintana*. *Ann NY Acad Sci* 2003; 990: 605-11.
- [111] Rolain JM, Foucault C, Guieu R, La Scola B, Brouqui P, Raoult D. *Bartonella Quintana* in human erythrocytes. *Lancet* 2002; 360(9328): 226-8.
- [112] Mursic VP, Wanner G, Reinhardt S, Wilske B, Busch U, Marget W. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast-L-form variants. *Infection* 1996; 24(3): 218-26.

- [113] Liu NY. Randomized trial of doxycycline vs. amoxicillin/probenecid for the treatment of Lyme arthritis: treatment of non responders with iv penicillin or ceftriaxone. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 46.
- [114] Kraiczy P, Skerka C, Kirschfink M, Zipfel PF, Brade V. Immune evasion of *Borrelia burgdorferi*: insufficient killing of the pathogens by complement and antibody. *Int J Med Microbiol* 2002; 291 Suppl 33: 141-146.
- [115] Kraiczy P, Skerka C, Zipfel PF, Brade V. Complement regulator-acquiring surface proteins of *Borrelia burgdorferi*: a new protein family involved in complement resistance. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114(13-14): 568-573.
- [116] Mursic VP, Wanner G, Reinhardt S, Wilske B, Busch U, Marget W. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast-L-form variants. *Infection* 1996; 24(3): 218-26.
- [117] Brorson O, Brorson SH. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to hydroxychloroquine. *Int Microbiol* 2002; 5(1): 25-31.
- [118] Bass JW, Freitas BC, Freitas AD *et al.* Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(6): 447-52.
- [119] Chia JK, Nakata MM, Lami JL, Park SS, Ding JC. Azithromycin for the treatment of cat-scratch disease. *Clin Infect Dis* 1998; 26(1): 193-4.
- [120] Margileth AM. Antibiotic therapy for cat-scratch disease: clinical study of therapeutic outcome in 268 patients and a review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11(6): 474-8.
- [121] Bogue CW, Wise JD, Gray GF, Edwards KM. Antibiotic therapy for cat-scratch disease? *JAMA* 1989; 262(6): 813-6.

- [122] Arisoy ES, Correa AG, Wagner ML, Kaplan SL. Hepatosplenic cat-scratch disease in children: selected clinical features and treatment. *Clin Infect Dis* 1999; 28(4): 778-84.
- [123] Spach DH, Kanter AS, Dougherty MJ *et al.* Bartonella (Rochalimaea) quintana bacteremia in inner-city patients with chronic alcoholism. *N Engl J Med* 1995; 332(7): 424-8.
- [124] Foucault C, Raoult D, Brouqui P. Randomized open trial of gentamicin and doxycycline for eradication of Bartonella quintana from blood in patients with chronic bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(7): 2204-7.
- [125] Raoult D, Fournier PE, Vandenesch F *et al.* Outcome and treatment of Bartonella endocarditis. *Arch Intern Med* 2003; 163(2): 226-30.
- [126] Rolain JM, Brouqui P, Koehler JE, Maguina C, Dolan MJ, Raoult D. Recommendations for treatment of human infections caused by Bartonella species. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(6): 1921-33.
- [127] Foucault C, Brouqui P, Raoult D. Bartonella quintana characteristics and clinical management. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(2): 217-23.
- [128] Relman DA. Has trench fever returned? *N Engl J Med* 1995; 332(7): 463-4.
- [129] Vinson JW. In vitro cultivation of the rickettsial agent of trench fever. *Bull World Health Organ* 1966; 35(2): 155-64.
- [130] Rolain JM, Foucault C, Guieu R, La Scola B, Brouqui P, Raoult D. Bartonella quintana in human erythrocytes. *Lancet* 2002; 360(9328): 226-8.
- [131] Stamm WE, Jones RB, Batteiger BE. Introduction to Chlamydial diseases. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Mandell, GL, Bennett, JE, Dolin, R, (Eds), Churchill Livingstone, Philadelphia, PA 2005, p. 2236.

- [132] Jackson LA, Grayston JT. *Chlamydia pneumoniae*. In Principles and Practice of Infectious Diseases. Madell, GL, Bennett, JE, Dolin, R (Eds), 5th ed, Churchill Livingstone, Philadelphia 2000, p. 2007.
- [133] Myhra W, Mordhorst CH, Wang SP *et al*. Clinical features of *Chlamydia pneumoniae*, strain TWAR, infection in Denmark 1975-1987. In: Chlamydial Infections. Bowie, WR, Caldwell, HD, Jones, RP (Eds), 1980, p. 422.
- [134] Bourke SJ, Lightfoot NF. *Chlamydia pneumoniae*: defining the clinical spectrum of infection requires precise laboratory diagnosis. Thorax 1995; 50 Suppl 1: S43-8.
- [135] Tuuminen T, Palomäki P, Paavonen J. The use of serologic tests for the diagnosis of chlamydial infections. J Microbiol Methods 2000; 42(3): 265-79.
- [136] Kumar S, Hammerschlag MR. Acute respiratory infection due to *Chlamydia pneumoniae*: current status of diagnostic methods. Clin Infect Dis 2007; 44(4): 568-76.
- [137] Gaydos CA, Roblin PM, Hammerschlag MR *et al*. Diagnostic utility of PCR-enzyme immunoassay, culture, and serology for detection of *Chlamydia pneumoniae* in symptomatic and asymptomatic patients. J Clin Microbiol 1994; 32(4): 903-5.
- [138] Vergis EN, Indorf A, File TM Jr *et al*. Azithromycin vs cefuroxime plus erythromycin for empirical treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: a prospective, randomized, multicenter trial. Arch Intern Med 2000; 160(9): 1294-300.
- [139] Stamm WE. *Chlamydia trachomatis* infections: progress and problems. J Infect Dis 1999; 179 Suppl 2: S380-3.
- [140] Centers for Disease Control and Prevention, Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep 2006; 55(RR-11): 1-94.

- [141] Quinn TC, Welsh L, Lentz A *et al.* Diagnosis by AMPLICOR PCR of Chlamydia trachomatis infection in urine samples from women and men attending sexually transmitted disease clinics. J Clin Microbiol 1996; 34(6): 1401-6.
- [142] Chernesky MA, Lee H, Schachter *et al.* Diagnosis of Chlamydia trachomatis urethral infection in symptomatic and asymptomatic men by testing first-void urine in a ligase chain reaction assay. J Infect Dis 1994; 170(5): 1308-11.
- [143] Cook RL, Hutchinson SL, Ostergaard L, Braithwaite RS, Ness RB. Systematic review: noninvasive testing for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoea. Ann Intern Med 2005; 142(11): 914-25.
- [144] Keat A. Extra-genital Chlamydia trachomatis infection as sexually-acquired reactive arthritis. J Infect 1992; 25 Suppl 1: 47-9.
- [145] Mollaret HH. Fifteen centuries of Yersiniosis. Contrib Microbiol Immunol 1995; 13: 1-4.
- [146] Ostroff S. Yersinia as an emerging infection: epidemiologic aspects of Yersiniosis. Contrib Microbiol Immunol 1995; 13: 5-10.
- [147] Portnoy DA, Martinez RJ. Role of a plasmid in the pathogenicity of Yersinia species. Curr Top Microbiol Immunol 1985; 118: 29-51.
- [148] Iriarte M, Sory MP, Boland A *et al.* TyeA, a protein involved in control of Yop release and in translocation of Yersinia Yop effectors. EMBO J 1998; 17(7): 1907-18.
- [149] Sarker MR, Sory MP, Boyd AP, Iriarte M, Comelis GR. LcrG is required for efficient translocation of Yersinia Yop effector proteins into eukaryotic cells. Infect Immun 1998; 66(6): 2976-9.

- [150] Boland A, Cornelis GR. Role of YopP in suppression of tumor necrosis factor alpha release by macrophages during *Yersinia* infection. *Infect Immun* 1998; 66(5): 1878-84.
- [151] Tacket CO, Narain JP, Sattin R *et al.* A multistate outbreak of infections caused by *Yersinia enterocolitica* transmitted by pasteurized milk. *JAMA* 1984; 251(4): 483-6.
- [152] Ostroff SM, Kapperud G, Lassen J, Aasen S, Tauxe RV. Clinical features of sporadic *Yersinia enterocolitica* infections in Norway. *J Infect Dis* 1992; 166(4): 812-7.
- [153] Tauxe RV, Vandepitte J, Wauters G *et al.* *Yersinia enterocolitica* infections and pork: the missing link. *Lancet* 1987; 1(8542): 1129-32.
- [154] Tacket CO, Davis BR, Carter GP, Randolph JF, Cohen ML. *Yersinia enterocolitica* pharyngitis. *Ann Intern Med* 1983; 99(1): 40-2.
- [155] Cover TL, Aber RC. *Yersinia enterocolitica*. *N Engl J Med* 1989; 321(1): 16-24.
- [156] Black RE, Slome S. *Yersinia enterocolitica*. *Infect Dis Clin North Am* 1988; 2(3): 625-41.
- [157] Reed RP, Robins-Browne RM, Williams ML. *Yersinia enterocolitica* peritonitis. *Clin Infect Dis* 1997; 25(6): 1468-9.
- [158] Blinkhorn RJ Jr, Marino JA. Lateral pharyngeal abscess due to *Yersinia enterocolitica*. *Am J Med* 1988; 85(6): 851-2.
- [159] Krogstad P, Mendelman PM, Miller VL *et al.* Clinical and microbiologic characteristics of cutaneous infection with *Yersinia enterocolitica*. *J Infect Dis* 1992; 165(4): 740-3.

- [160] Crowe M, Ashford K, Ispahani P. Clinical features and antibiotic treatment of septic arthritis and osteomyelitis due to *Yersinia enterocolitica*. *J Infect Microbiol* 1996; 45(4): 302-9.
- [161] Kellogg CM, Tarakji EA, Smith M, Brown PD. Bacteremia and suppurative lymphadenitis due to *Yersinia enterocolitica* in a neutropenic patient who prepared chitterlings. *Clin Infect Dis* 1995; 21(1): 236-7.
- [162] van der Heijden IM, Res PC, Wilbrink B *et al.* *Yersinia enterocolitica*: a cause of chronic polyarthritis. *Clin Infect Dis* 1997; 25(4): 831-7.
- [163] Granfors K, Jalkanen S, von Essen R *et al.* *Yersinia* antigens in synovial-fluid cells from patients with reactive arthritis. *N Engl J Med* 1989; 320(4): 216-21.
- [164] Granfors K, Merilahti-Palo R, Luukkainen R *et al.* Persistence of *Yersinia* antigens in peripheral blood cells from patients with *Yersinia enterocolitica* O:3 infection with or without reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41(5): 855-62.
- [165] Leirisalo-Repo M, Suoranta H. Ten-year follow-up study of patient with *Yersinia* arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(4): 533-7.
- [166] Bottone EJ. *Yersinia enterocolitica*: the charisma continues. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10(2): 257-76.
- [167] Mäki-Ikola O, Heesemann J, Toivanen A, Granfors K. High frequency of *Yersinia* antibodies in healthy populations in Finland and Germany. *Rheumatol Int* 1997; 16(6): 227-9.
- [168] Ostroff SM. Clinical features and diagnosis of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* infection. UpToDate, 2009.
- [169] Lindblom A, Isa A, Norbeck O *et al.* Slow clearance of human parvovirus B19 viremia following acute infection. *Clin Infect Dis* 2005; 41(8): 1201-3.

- [170] Lowry SM, Brent LH, Menaldino S, Kerr JR. A case of persistent parvovirus B19 infection with bilateral cartilaginous and ligamentous damage to the wrists. *Clin Infect Dis* 2005; 41(4):e42-4.
- [171] Nikkari S, Roivainen A, Hannonen P *et al.* Persistence of parvovirus B19 in synovial fluid and bone marrow. *Ann Rheum Dis* 1995; 54(7): 597-600.
- [172] Kühl U, Pauschinger M, Seeberg B *et al.* Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation* 2005; 112(13): 1965-70.
- [173] Tschöpe C, Bock CT, Kasner M *et al.* High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation* 2005; 111(7): 879-86.
- [174] Donoso Mantke O, Nitsche A, Meyer R, Klingel K, Niedrig M. Analysing myocardial tissue from explanted hearts of heart transplant recipients and multi-organ donors for the presence of parvovirus B19 DNA. *J Clin Virol* 2004; 31(1): 32-9.
- [175] Schenk T, Enders M, Pollak S, Hahn R, Huzly D. High prevalence of human parvovirus B19 DNA in myocardial autopsy samples from subjects without myocarditis or dilative cardiomyopathy. *J Clin Microbiol* 2009; 47(1): 106-10.
- [176] Eskow E, Rao RV, Mordechai E. Concurrent infection of the central nervous system by *Borrelia burgdorferi* and *Bartonella henselae*: evidence for a novel tick-borne disease complex. *Arch Neurol* 2001; 58(9): 1357-63.
- [177] Grab DJ, Nyarko E, Barat NC, Nikolskaia OV, Dumler JS. *Anaplasma phagocytophilum*-*Borrelia burgdorferi* coinfection enhances chemokine, cytokine, and matrix metalloprotease expression by human brain microvascular endothelial cells. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14(11): 1420-4.
- [178] Mitchell PD, Reed KD, Hofkes JM. Immunoserologic evidence of coinfection with *Borrelia burgdorferi*, *Babesia microti*, and human granulocytic Ehrlichia

- species in residents of Wisconsin and Minnesota. *J Clin Microbiol* 1996; 34(3): 724-7.
- [179] Oleson CV, Sivalingam JJ, O'Neill BJ, Staas WE Jr. Transverse myelitis secondary to coexistent Lyme disease and babesiosis. *J Spinal Cord Med* 2003; 26(2): 168-71.
- [180] Owen DC. Is Lyme disease always poly microbial?--The jigsaw hypothesis. *Med Hypotheses* 2006; 67(4): 860-4.
- [181] Swanson SJ, Neitzel D, Reed KD, Belongia EA. Coinfections acquired from ixodes ticks. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19(4): 708-27.
- [182] Thomas V, Anguita J, Barthold SW, Fikrig E. Coinfection with *Borrelia burgdorferi* and the agent of human granulocytic ehrlichiosis alters murine immune responses, pathogen burden, and severity of Lyme arthritis. *Infect Immun* 2001; 69(5): 3359-71.
- [183] Zeidner NS, Dolan MC, Massung R, Piesman J, Fish D. Coinfection with *Borrelia burgdorferi* and the agent of human granulocytic ehrlichiosis suppresses IL-2 and IFN gamma production and promotes an IL-4 response in C3H/HeJ mice. *Parasite Immunol* 2000; 22(11): 581-8.
- [184] Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ *et al.* Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. The Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 31 Suppl 1: 1-14.
- [185] Kristoferitsch W, Stanek G, Kunz C. [Double infection with early summer meningoencephalitis virus and *Borrelia burgdorferi*]. [Article in German]. *Dtsch Med Wochenschr* 1986; 111(22): 861-4.
- [186] Hunfeld K-P. Granulocytic Ehrlichia, Babesia, and spotted fever Rickettsia. Not yet widely known tick-borne pathogens of considerable concern for humans at risk in Europe. *Biotest Bulletin* 2002; 6: 321-344.

- [187] Cadavid D, O'Neill T, Schaefer H, Pachner AR. Localization of *Borrelia burgdorferi* in the nervous system and other organs in a nonhuman primate model of Lyme disease. *Lab Invest* 2000; 80(7): 1043-54.
- [188] Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED *et al.* 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* 2006; 43(9): 1089-134.
- [189] Krause PJ, Telford SR 3rd, Spielman A *et al.* Concurrent Lyme disease and babesiosis. Evidence for increased severity and duration of illness. *JAMA* 1996; 275(21): 1657-60.
- [190] Straubinger RK, Straubinger AF, Summers BA, Jacobson RH. Status of *Borrelia burgdorferi* infection after antibiotic treatment and the effects of corticosteroids: An experimental study. *J Infect Dis* 2000; 181(3) : 1069-81.
- [191] Stricker RB. Counterpoint: long-term antibiotic therapy improves persistent symptoms associated with Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2007; 45(2): 149-57.
- [192] Grab DJ, Nyarko E, Barat NC, Nikolskaia OV, Dumler JS. *Anaplasma phagocytophilum*-*Borrelia burgdorferi* coinfection enhances chemokine, cytokine, and matrix metalloprotease expression by human brain microvascular endothelial cells. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14(11): 1420-4.
- [193] Levin ML, Fish D. Acquisition of coinfection and simultaneous transmission of *Borrelia burgdorferi* and *Ehrlichia phagocytophila* by *Ixodes scapularis* ticks. *Infect Immun* 2000; 68(4): 2183-6.
- [194] Kocan AA, Levesque GC, Whitworth LC, Murphy GL, Ewing SA, Barker RW. Naturally occurring *Ehrlichia chaffeensis* infection in coyotes from Oklahoma. *Emerg Infect Dis* 2000; 6(5): 477-80.
- [195] Goodman JL, Nelson C, Vitale B *et al.* Direct cultivation of the causative agent of human granulocytic ehrlichiosis. *N Engl J Med* 1996; 334(4): 209-15.

- [196] Meer-Scherrer L, Adelson M, Mordechai E, Lottaz B, Tilton R. Babesia microti infection in Europe. *Curr Microbiol* 1996; 48(6): 435-7.
- [197] Mitchell PD, Reed KD, Hofkes JM. Immunoserologic evidence of coinfection with *Borrelia burgdorferi*, *Babesia microti*, and human granulocytic Ehrlichia species in residents of Wisconsin and Minnesota. *J Clin Microbiol* 1996; 34(3): 724-7.
- [198] Oleson CV, Sivalingam JJ, O'Neill BJ, Staas WE Jr. Transverse myelitis secondary to coexistent Lyme disease and babesiosis. *J Spinal Cord Med* 2003; 26(2): 168-71.
- [199] Shoemaker RC, Hudnell HK, House DE, Van Kempen A, Pakes GE, COL40155 Study Team. Atovaquone plus cholestyramine in patients coinfecting with *Babesia microti* and *Borrelia burgdorferi* refractory to other treatment. *Adv Ther* 2006; 23(1): 1-11.
- [200] Stolk-Engelaar V, Meis J, Mulder J, Loeffen F, Hoogkamp-Korstanje J. Activity of 24 antimicrobials against *Yersinia enterocolitica*. *Contrib Microbiol Immunol* 1995; 13: 172-4.
- [201] Bottone EJ. *Yersinia enterocolitica*: the charisma continues. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10(2): 257-76.
- [202] Pham JN, Bell SM, Hardy MJ, Martin L, Guiyoule A, Camiel E. Comparison of beta-lactamase production by *Yersinia enterocolitica* biotype 4, serotype O:3 isolated in eleven countries. *Contrib Microbiol Immunol* 1995; 13: 180-3.
- [203] Frydén A, Bengtsson A, Foberg U *et al.* Early antibiotic treatment of reactive arthritis associated with enteric infections: clinical and serological study. *BMJ* 1990; 301(6764): 1299-302.
- [204] Mansel JK, Rosenow EC 3rd, Smith TF, Martin JW Jr. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Chest* 1989; 95(3): 639-46.

- [205] Martin RE, Bates JH. Atypical pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 1991; 5(3): 585-601.
- [206] Koskiniemi M. CNS manifestations associated with *Mycoplasma pneumoniae* infections: summary of cases at the University of Helsinki and review. *Clin Infect Dis* 1993; 17 Suppl 1: S52-7.
- [207] Daxboeck F. *Mycoplasma pneumoniae* central nervous system infections. *Curr Opin Neurol* 2006; 19(4): 374-8.
- [208] Bitnun A, Ford-Jones E, Blaser S, Richardson S. *Mycoplasma pneumoniae* encephalitis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003; 14(2): 96-107.
- [209] Smith R, Eviatar L. Neurologic manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infections: diverse spectrum of diseases. A report of six cases and review of the literature. *Clin Pediatr (Phila)* 2000; 39(4): 195-201.
- [210] Tsiodras S, Kelesidis T, Kelesidis I, Voumbourakis K, Giamarellou H. *Mycoplasma pneumoniae*-associated myelitis: a comprehensive review. *Eur J Neurol* 2006; 13(2): 112-24.
- [211] Chaudhry R, Nisar N, Malhotra P, Kumar A, Chauhan VS. Polymerase chain reaction confirmed *Mycoplasma pneumoniae* arthritis: a case report. *Indian J Pathol Microbiol* 2003; 46(3): 433-6.
- [212] Vitullo BB, O'Regan S, de Chadarevian JP, Kaplan BS. *Mycoplasma pneumoniae* associated with acute glomerulonephritis. *Nephron* 1978; 21(5): 284-8.
- [213] Weinstein O, Shneck M, Levy J, Lifshitz T. Bilateral acute anterior uveitis as a presenting symptom of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Can J Ophthalmol* 2006; 41(5): 594-5.

- [214] Yashar SS, Yashar B, Epstein E, Viani RM. Uveitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* meningitis. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79(1): 100-1.
- [215] Ahvonen P, Sievers K, Aho K. Arthritis associated with *Yersinia enterocolitica* infection. *Acta Rheumatol Scand* 1969; 15(3): 232-53.
- [216] Panush RS, Wallace DJ, Dorff RE, Engleman EP. Retraction of the suggestion to use the term "Reiter's syndrome" sixty-five years later: the legacy of Reiter, a war criminal, should not be eponymic honor but rather condemnation. *Arthritis Rheum* 2007; 56(2): 693-4.
- [217] Keynan Y, Rimar D. Reactive arthritis -- the appropriate name. *Isr Med Assoc J* 2008; 10(4): 256-8.
- [218] Hannu T, Inman R, Granfors K, Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis or post-infectious arthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20(3): 419-33.
- [219] Braun J, Kingsley G, van der Heijde D, Sieper J. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3-6, 1999. *J Rheumatol* 2000; 27(9): 2185-92.
- [220] Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis. *Scand J Rheumatol* 2005; 34(4): 251-9.
- [221] Fendler C, Laitko S, Sørensen H *et al.* Frequency of triggering bacteria in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis and the relative importance of the tests used for diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(4): 337-43.
- [222] Leirisalo-Repo M, Sieper J *et al.* Reactive arthritis: epidemiology, clinical features and treatment in ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies. MH Weisman, D van der Heijde and JD Reveille, Editors, Mosby Elsevier: Philadelphia, p.53-64, 2006.

- [223] Yu DT. Reactive arthritis (formerly Reiter syndrome). UpToDate, 2008.
- [224] Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH *et al.* Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996; 39(12): 2021-7.
- [225] Flagg SD, Meador R, Hsia E, Kitumnuaypong T, Schumacher HR Jr. Decreased pain and synovial inflammation after etanercept therapy in patients with reactive and undifferentiated arthritis: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005; 53(4): 613-7.
- [226] Kvien TK, Gaston JS, Bardin T *et al.* Three month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double blind, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(9): 1113-9.
- [227] Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U *et al.* Effect of a three month course of ciprofloxacin on the late prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(9): 880-4.
- [228] Lauhio A, Leirisalo-Repo M, Lähdevirta J, Saikku P, Repo H. Double-blind, placebo-controlled study of three-month treatment with lymecycline in reactive arthritis, with special reference to Chlamydia arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34(1): 6-14.
- [229] Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U *et al.* Effect of a three month course of ciprofloxacin on the outcome of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59(7): 565-70.
- [230] Laasila N, Laasonen L, Leirisalo-Repo M. Antibiotic treatment and long term prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(7): 655-8.
- [231] Putschky N, Pott HG, Kuipers JG, Zeidler H, Hammer M, Wollenhaupt J. Comparing 10-day and 4-month doxycycline courses for treatment of

- Chlamydia trachomatis-reactive arthritis: a prospective, double-blind trial. *Ann Rheum Dis*, 2006; 65(11): 1521-4
- [232] Fournier PE, Mainardi JL, Raoult D. Value of microimmunofluorescence for diagnosis and follow-up of Bartonella endocarditis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9(4): 795-801.
- [233] Kerkhoff FT, Rothova A. Bartonella henselae associated uveitis and HLA-B27. *Br J Ophthalmol* 2000; 84(10): 1125-9.
- [234] Carter JD, Espinoza LR, Inman RD *et al.* Combination antibiotics as a treatment for chronic Chlamydia-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62(5): 1298-307.
- [235] Gérard HC, Whittum-Hudson JA, Carter JD, Hudson AP. Molecular biology of infectious agents in chronic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2009; 35(1): 1-19.
- [236] Carter JD, Gérard HC, Espinoza LR *et al.* Chlamydiae as etiologic agents in chronic undifferentiated spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60(5): 1311-6.
- [237] Fainardi E, Castellazzi M, Tamborino C *et al.* Chlamydia pneumoniae-specific intrathecal oligoclonal antibody response is predominantly detected in a subset of multiple sclerosis patients with progressive forms. *J Neurovirol* 2009; 15(5-6): 425-33.
- [238] Appelt DM, Roupas MR, Way DS *et al.* Inhibition of apoptosis in neuronal cells infected with Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae. *BMC Neurosci* 2008; 9: 13.
- [239] Contini C, Cultrera R, Seraceni S, Castellazzi M, Granieri E, Fainardi E. Cerebrospinal fluid molecular demonstration of Chlamydia pneumoniae DNA is associated to clinical and brain magnetic resonance imaging activity in a subset of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10(4): 360-9.

- [240] Gerard HC, Wang Z, Whittum-Hudson JA *et al.* Cytokine and chemokine mRNA produced in synovial tissue chronically infected with *Chlamydia trachomatis* and *C. pneumoniae*. *J Rheumatol* 2002; 29(9): 1827-35.
- [241] De Backer J, Mak R, De Bacquer D *et al.* Parameters of inflammation and infection in a community based case-control study of coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2002; 160(2): 457-63.
- [242] Appelbaum PC, Gillespie SH, Burley CJ, Tillotson GS. Antimicrobial selection for community-acquired lower respiratory tract infections in the 21st century: a review of gemifloxacin. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23(6): 533-46.
- [243] Villareal C, Whittum-Hudson JA, Hudson AP. Persistent *Chlamydiae* and chronic arthritis. *Arthritis Res* 2002; 4(1): 5-9.
- [244] Beutler AM, Hudson AP, Whittum-Hudson JA *et al.* *Chlamydia trachomatis* Can Persist in Joint Tissue After Antibiotic Treatment in Chronic Reiter's Syndrome / Reactive Arthritis. *J Clin Rheumatol* 1997; 3(3): 125-130.
- [245] Leirisalo-Repo M. Are antibiotics of any use in reactive arthritis? *APMIS* 1993; 101(8): 575-81.
- [246] Saebo A, Lassen J. *Yersinia enterocolitica*: an inducer of chronic inflammation. *Int J Tissue React* 1994; 16(2): 51-7.
- [247] van der Heijden IM, Res PC, Wilbrink B *et al.* *Yersinia enterocolitica*: a cause of chronic polyarthritis. *Clin Infect Dis* 1997; 25(4): 831-7.
- [248] Braun J, Tuszewski M, Eggens U *et al.* Nested polymerase chain reaction strategy simultaneously targeting DNA sequences of multiple bacterial species in inflammatory joint diseases. I. Screening of synovial samples of patients with spondyloarthropathies and other arthritides. *J Rheumatol* 1997; 24(6): 1092-100.

- [249] Makhnev MV. [The nature, frequency, specificity and duration of the retention of changes in different parts of the gastrointestinal tract in yersiniosis]. [Article in Russian]. *Ter Arkh* 1994; 66(11): 12-7.
- [250] Saebo A, Nyland H, Lassen J. *Yersinia enterocolitica* infection--an unrecognized cause of acute and chronic neurological disease? A 10-year follow-up study on 458 hospitalized patients. *Med Hypotheses* 1993; 41(3): 282-6.
- [251] Borg AA, Gray J, Dawes PT. *Yersinia*-related arthritis in the United Kingdom. A report of 12 cases and review of the literature. *Q J Med* 1992; 84(304): 575-82.
- [252] Saebo A, Lassen J. Acute and chronic pancreatic disease associated with *Yersinia enterocolitica* infection: a Norwegian 10-year follow-up study of 458 hospitalized patients. *J Intern Med* 1992; 231 (5): 537-41.
- [253] Saebo A, Lassen J. Acute and chronic gastrointestinal manifestations associated with *Yersinia enterocolitica* infection. A Norwegian 10-year follow-up study on 458 hospitalized patients. *Ann Surg* 1992; 215(3): 250-5.
- [254] Lindholm H, Visakorpi R. Late complications after a *Yersinia enterocolitica* epidemic: a follow up study. *Ann Rheum Dis* 1991; 50(10): 694-6.
- [255] Saebo A, Lassen J. A survey of acute and chronic disease associated with *Yersinia enterocolitica* infection. A Norwegian 10-year follow-up study on 458 hospitalized patients. *Scand J Infect Dis* 1991; 23(5): 517-27.
- [256] Fordham JN, Maitra S. Post-yersinial arthritis in Cleveland, England. *Ann Rheum Dis* 1989; 48(2): 139-42.
- [257] Saebo A, Vik E, Lange OJ, Matuszkiewicz L. Inflammatory bowel disease associated with *Yersinia enterocolitica* O:3 infection. *Eur J Intern Med* 2005; 16(3): 176-182.

- [258] Hoogkamp-Korstanje JA, de Koning J, Heesemann J. Persistence of *Yersinia enterocolitica* in man. *Infection* 1988; 16(2): 81-5.
- [259] Fusco C, Bonini E, Soncini G, Frattini D, Giovannini S, Della Giustina E. Transient basal ganglia and thalamic involvement following *Mycoplasma pneumoniae* infection associated with antiganglioside antibodies. *J Child Neurol* 2010; 25(8): 1029-33.
- [260] Hsing J, Welgampola M, Kieman MC. Reversible myeloradiculopathy due to *Mycoplasma pneumoniae*. *J Clin Neurosci* 2007; 14(1): 61-4.
- [261] Gorthi SP, Kapoor L, Chaudhry R *et al.* Guillain-Barré syndrome: association with *Campylobacter jejuni* and *Mycoplasma pneumoniae* infections in India. *Natl Med J India* 2006; 19(3): 137-9.
- [262] Manteau C, Liest JM, Caillon J *et al.* Acute severe spinal cord dysfunction in a child with meningitis: *Streptococcus pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* co-infection. *Acta Paediatr* 2005; 94(9): 1339-41.
- [263] Tsiodras S, Kelesidis I, Kelesidis T, Stamboulis E, Gimarellou H. Central nervous system manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *J Infect* 2005; 51(5): 343-54.
- [264] Trad S, Ghosn J, Dormont D, Stankoff B, Bricaire F, Caumes E. Nuclear bilateral Bell's palsy and ageusia associated with *Mycoplasma pneumoniae* pulmonary infection. *J Med Microbiol* 2005; 54(Pt4): 417-9.
- [265] Timitilli A, Di Rocco M, Nattero G, Tacchella A, Giacchino R. Unusual manifestations of infections due to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Infez Med* 2004; 12(2): 113-7.
- [266] Völter C, Helms J, Weissbrich B, Rieckmann P, Abele-Horn M. Frequent detection of *Mycoplasma pneumoniae* in Bell's palsy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004; 261(7): 400-4.

- [267] Ashtekar CS, Jaspan T, Thomas D, Weston V, Gayatri NA, Whitehouse WB. Acute bilateral thalamic necrosis in a child with *Mycoplasma pneumoniae*. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45(9): 634-7.
- [268] Pfausler B, Engelhardt K, Kampfl A, Spiss H, Tafemer E, Schmutzhard E. Post-infectious central and peripheral nervous system diseases complicating *Mycoplasma pneumoniae* infection. Report of three cases and review of the literature. *Eur J Neurol* 2002; 9(1): 93-6.
- [269] Goebels N, Helmchen C, Abele-Horn M, Gasser T, Pfister HW. Extensive myelitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection: magnetic resonance imaging and clinical long-term follow-up. *J Neurol* 2001; 248(3): 204-8.
- [270] Socan M, Ravnik I, Bencina D, Dovc P, Zakotnik B, Jazbec J. Neurological symptoms in patients whose cerebrospinal fluid is culture- and/or polymerase chain reaction-positive for *Mycoplasma pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2001; 32(2): E31-5.
- [271] Rabay-Chacar H, Rizkallah E, Hakimeh NI, Khoury L, Merhej MT. Neurological complications associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. A case report. *J Med Liban* 2000; 48(2): 108-11.
- [272] Van Koningsveld R, Van Doorn PA, Schmitz PI, Ang CW, Van der Meché FG. Mild forms of Guillain-Barré syndrome in an epidemiologic survey in The Netherlands. *Neurology* 2000; 54(3): 620-5.
- [273] Dionisio D, Valassina M, Mata S *et al.* Encephalitis caused directly by *Mycoplasma pneumoniae*. *Scand J Infect Dis* 1999; 31(5): 506-9.
- [274] Abele-Horn M, Franck W, Busch U, Nitschko H, Roos R, Heesemann J. Transverse myelitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis* 1998; 26(4): 909-12.

- [275] Narita M, Matsuzono Y, Itakura O, Togashi T, Kikuta H. Survey of mycoplasmal bacteremia detected in children by polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 1996; 23(3): 522-5.
- [276] Thomas NH, Collins JE, Robb SA, Robinson RO. *Mycoplasma pneumoniae* infection and neurological disease. *Arch Dis Child* 1993; 69(5): 573-6.
- [277] Francis DA, Brown A, Miller DH, Wiles CM, Bennett ED, Leigh N. MRI appearances of the CNS manifestations of *Mycoplasma pneumoniae*: a report of two cases. *J Neurol* 1988; 235(7): 441-3.
- [278] Carstensen H, Nilsson KO. Neurological complications associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection in children. *Neuropediatrics* 1987; 18(1): 57-8.
- [279] MacFarlane PI, Miller V. Transverse myelitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Arch Dis Child* 1984; 59(1): 80-2.
- [280] Foy HM, Nolan CM, Allan ID. Epidemiologic aspects of *M. pneumoniae* disease complications: a review. *Yale J Biol Med* 1983; 56(5-6): 469-73.
- [281] Cotter FE, Bainbridge D, Newland AC. Neurological deficit associated with *Mycoplasma pneumoniae* reversed by plasma exchange. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 286(6358): 22.
- [282] Maida E, Kristoferitsch W. Cerebrospinal fluid findings in mycoplasma pneumoniae infections with neurological complications. *Acta Neurol Scand* 1982; 65(5): 524-38.
- [283] Bayer AS, Galpin JE, Theofilopoulos AN, Guze LB. Neurological disease associated with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonitis: demonstration of viable *Mycoplasma pneumoniae* in cerebrospinal fluid and blood by radioisotopic and immunofluorescent tissue culture techniques. *Ann Intern Med* 1981; 94(1): 15-20.

- [284] Nicholson G. Transverse myelitis complicating *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Postgrad Med J* 1977; 53(616): 86-7.
- [285] Mardh PA, Ursing B, Lind K. Persistent cerebellar symptoms after infection with *Mycoplasma pneumoniae*. *Scand J Infect Dis* 1975; 7(2): 157-60.
- [286] Hely MA, Williamson PM, Terenty TR. Neurological complications of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Exp Neurol* 1984; 20: 153-60.
- [287] Koskiniemi M. CNS manifestations associated with *Mycoplasma pneumoniae* infections: summary of cases at the University of Helsinki and review. *Clin Infect Dis* 1993; 17 Suppl 1: S52-7.
- [288] Assaad F, Gispen R, Kleemola M, Syrucek L, Esteves K. Neurological diseases associated with viral and *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Bull World Health Organ* 1980; 58(2): 297-311.
- [289] Lind K, Zoffmann H, Larsen SO, Jessen O. *Mycoplasma pneumoniae* infection associated with affection of the central nervous system. *Acta Med Scand* 1979; 205(4): 325-32.
- [290] Fink CG, Sillis M, Read SJ, Butler L, Pike M. Neurological disease associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. PCR evidence against a direct invasive mechanism. *Clin Mol Pathol* 1995; 48(1): M51-4.
- [291] Di Maria A, Ruberto G, Redaelli C, Gualtieri G. Anterior uveitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: a case report. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77(3): 349-50.
- [292] Said MH, Layani MP, Colon S, Faraji G, Gilastre C, Cochat P. *Mycoplasma pneumoniae*-associated nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 1999; 13(1): 39-44.

- [293] Schonwald S, Gunjaca M, Kolacny-Babic L, Car V, Gosev M. Comparison of azithromycin and erythromycin in the treatment of atypical pneumonias. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25 Suppl A: 123-6.
- [294] File TM Jr, Segreti J, Dunbar L *et al.* A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(9): 1965-72.
- [295] Miklossy J, Kasas S, Zum AD, McCall S, Yu S, McGeer PL. Persisting atypical and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* and local inflammation in Lyme neuroborreliosis. *J Neuroinflammation* 2008; 5: 40.
- [296] Almeida OP, Lautenschlager NT. Dementia associated with infectious diseases. *Int Psychogeriatr* 2005; 17 Suppl 1: S65-77.
- [297] MacDonald AB. Alzheimer's disease Braak Stage progressions: reexamined and redefined as *Borrelia* infection transmission through neural circuits. *Med Hypotheses* 2007; 68(5): 1059-64.
- [298] Fallon BA, Levin ES, Schweitzer PJ, Hardesty D. Inflammation and central nervous system Lyme disease. *Neurobiol Dis* 2010; 37(3): 534-41.
- [299] Friedman CR, Neimann J, Wegener HC, Tauxe RV. Epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections in the United States and other industrialized nations. In: *Campylobacter*, 2nd edition, Nachamkin, I, Blaser, MJ (eds), AM Soc Microbiol, Washington DC 2000, p. 121.
- [300] Moran AP, Upton ME. Factors affecting production of coccoid forms by *Campylobacter jejuni* on solid media during incubation. *J Appl Bacteriol* 1987; 62(6): 527-37.

- [301] Rollins DM, Colwell RR. Viable but nonculturable stage of *Campylobacter jejuni* and its role in survival in the natural aquatic environment. *Appl Environ Microbiol* 1986; 52(3): 531-8.
- [302] Wassenaar TM, Blaser MJ. Pathophysiology of *Campylobacter jejuni* infections of humans. *Microbes Infect* 1999; 1(12): 1023-33.
- [303] Whitehouse CA, Balbo PB, Pesci EC, Cottle DL, Mirabito PM, Pickett CL. *Campylobacter jejuni* cytolethal distending toxin causes a G2-phase cell cycle block. *Infect Immun* 1998; 66(5): 1934-40.
- [304] Pickett CL, Pesci EC, Cottle DL, Russell G, Erdam AN, Zeytin H. Prevalence of cytolethal distending toxin production in *Campylobacter jejuni* and relatedness of *Campylobacter* sp. *cdtB* gene. *Infect Immun* 1996; 64(6): 2070-8.
- [305] Skirrow MB, Blaser MJ. *Campylobacter jejuni*. In: *Infections of the gastrointestinal tract*, 2nd ed, Blaser, MJ, Smith, PD, Ravdin, JI, et al (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2002, p. 719.
- [306] Hannu T, Kauppi M, Tuomala M, Laaksonen I, Klemets P, Kuusi M. Reactive arthritis following an outbreak of *Campylobacter jejuni* infection. *J Rheumatol* 2004; 31(3): 528-30.
- [307] Garg AX, Pope JE, Thiessen-Philbrook H, Clark WF, Ouimet J, Walkerton Health Study Investigators. Arthritis risk after acute bacterial gastroenteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(2): 200-4.
- [308] Townes JM, Deodhar AA, Laines ES *et al*. Reactive arthritis following culture-confirmed infections with bacterial enteric pathogens in Minnesota and Oregon: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(12): 1689-96.
- [309] Shenker BJ, Besack D, McKay T, Pankoski L, Zekavat A, Demuth DR. Induction of cell cycle arrest in lymphocytes by *Actinobacillus*

- actinomycetemcomitans cytolethal distending toxin requires three subunits for maximum activity. *J Immunol* 2005; 174(4): 2228-34.
- [310] Sorvillo FJ, Lieb LE, Waterman SH. Incidence of campylobacteriosis among patients with AIDS in Los Angeles County. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4(6): 598-602.
- [311] Melamed I, Bujanover Y, Igra YS, Schwartz D, Zakuth V, Spirer Z. Campylobacter enteritis in normal and immunodeficient children. *Am J Dis Child* 1983; 137(8): 752-3.
- [312] Taylor DE, Chang N. In vitro susceptibilities of Campylobacter jejuni and Campylobacter coli to azithromycin and erythromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35(9): 1917-8.
- [313] Gaunt PD, Piddock LJ. Ciprofloxacin resistant Campylobacter spp. in humans: an epidemiological and laboratory study. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37(4): 747-57.
- [314] Lariviere LA, Gaudreau CL, Turgeon FF. Susceptibility of clinical isolates of Campylobacter jejuni to twenty-five antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18(6): 681-5.
- [315] Bonetti B, Monaco S, Ferrari S, Tezzon F, Rizzuto N. Demyelinating polyradiculoneuritis following Coxiella burnetti infection (Q fever). *Ital J Neurol Sci* 1991; 12(4): 415-7.
- [316] Walid MS, Ajjan M, Ulm AJ. Subacute Transverse myelitis with Lyme profile dissociation. *Ger Med Sci* 2008; 6: Doc04.
- [317] Bernit E, Pouget J, Janbon F *et al.* Neurological involvement in acute Q fever: a report of 29 cases and review of the literature. *Arch Intern Med* 2002; 162(6): 693-700.

- [318] Shaked Y, Samra Y. Q fever meningoencephalitis associated with bilateral abducens nerve paralysis, bilateral optic neuritis and abnormal cerebrospinal fluid findings. *Infection* 1989; 17(6): 394-5.
- [319] Brooks RG, Licitra CM, Peacock MG. Encephalitis caused by *Coxiella burnetii*. *Ann Neurol* 1986; 20(1): 91-3.
- [320] Kofteridis DP, Mazokopakis EE, Tselentis Y, Gikas A. Neurological complications of acute Q fever infection. *Eur J Epidemiol* 2004; 19(11): 1051-4.
- [321] Biswas S, Raoult D, Rolain J-M. Molecular Characterization of Resistance to Macrolides in *Bartonella henselae*. *Anticibrobial Agents and Chemotherapy* 2006; 3192-93.
- [322] Kordick DL, Papich MG, Breitschwerdt EB. Efficacy of Enrofloxacin or Doxycycline for Treatment of *Bartonella henselae* or *Bartonella clarridgeiae* Infection in Cats. *Anticibrobial Agents and Chemotherapy* 1997; 2448-55.
- [323] Rolain JM, Brouqui P, Koehler JE, Maguina C, Dolan MJ, Raoult D. Minireview. Recommendations for Treatment of Human Infections Caused by *Bartonella* Species. *Anticibrobial Agents and Chemotherapy* 2004; 1921-33.
- [324] Musso D, Drancourt M, Raoult D. Lack of bactericidal effect of antibiotics except aminoglycosides on *Bartonella (Rochalimaea) henselae*. *The British Society for Antimicrobial Chemotherapy* 1995.
- [325] Pendle S, Ginn A, Iredell J. Antibicrobial susceptibility of *Bartonella henselae* using Etest methodology. *Anticibrobial Agents and Chemotherapy* 2006; 761- 63.
- [326] Dörbecker C, Sander A, Oberle K, Schülin-Casonato T. *In vitro* susceptibility of *Bartonella* species in 17 antimicrobial compounds: comparison of Etest and agar dilution. *Anticibrobial Agents and Chemotherapy* 2006; 784-88.

- [327] Biswas S, Maggi RC, Papich MG, Keil D, Breitschwerdt EB. Comparative Activity of Pradofloxacin, Enrofloxacin, and Azithromycin against *Bartonella henselae* Isolates Collected from Cats and a Human. *Journal of Clinical Microbiology* 2010; 617-18.
- [328] Florin TA, Zaoutis TE, Zaoutis LB. Beyond Cat Scratch Disease: Widening Spectrum of *Bartonella henselae* Infection. *Pediatrics* 2008; 121;e1413.
- [329] Tsuneoka H, Yanagihara M, Nojima J, Ichihara K. Antimicrobial susceptibility by Etest of *Bartonella henselae* isolated from cats and human in Japan. In *Infect Chemother* 2010; 16(6):446-8
- [330] Conrad DA. Treatment of cat-scratch disease. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13(1):56-9.
- [331] Rolain JM, Maurin M, Raoult D. Bactericidal effect of antibiotics on *Bartonella* and *Brucella* spp.: clinical implications. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46(5):811-4.
- [332] Ives TJ, Marston EL, Regnery RL, Butts JD, Majerus TC. In vitro susceptibilities of *Rickettsia* and *Bartonella* spp. to 14-hydroxy-clarithromycin as determined by immunofluorescent antibody analysis of infected vero cell monolayers. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45(3):305-10.
- [333] Kordick DL, Papich MG, Breitschwerdt EB. Efficacy of enrofloxacin or doxycycline for treatment of *Bartonella henselae* or *Bartonella clarridgeiae* infection in cats. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(11):2448-55.
- [334] Maurin M, Birtles R, Raoult D. Current knowledge of *Bartonella* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16(7):487-506.
- [335] Ives TJ, Manzewitsch P, Regnery RL, Butts JD, Kebede M. In vitro susceptibilities of *Bartonella henselae*, *B. quintana*, *B. elizabethae*, *Rickettsia rickettsii*, *R. conorii*, *R. akari*, and *R. prowazekii* to macrolide antibiotics as

- determined by immunofluorescent-antibody analysis of infected Vero cell monolayers. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(3):578-82.
- [336] Musso D, Drancourt M, Raoult D. Lack of bactericidal effect of antibiotics except aminoglycosides on *Bartonella (Rochalimaea) henselae*. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36(1):101-8.
- [337] Sander A. Epidemiologie, Klinik und Diagnostik von *Bartonella*-Infektionen. Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität Freiburg. *Antibiotika Monitor* 5/03.
- [338] Sobraqués M, Maurin M, Birtels RJ, Raoult D. In Vitro Susceptibilities of Four *Bartonella bacilliformis* Strains to 30 Antibiotic Compounds. *Anticibrobial Agents and Chemotherapy* 1999; 2090-92.
- [339] von Baehr V. Die Labordiagnostik der Borrelieninfektion. *umwelt-magazin-gesellschaft* 2/2009; 22:119-124.
- [340] Strauss B, Löschau M, Seidel T, Stallmach A, Thomas A. Are fatigue symptoms and chronic fatigue syndrome following Q fever infection related to psychosocial variables? *J Psychosom Res* 2012; 72(4):300-4.
- [341] van der Hoek W, Schneeberger PM, Oomen T, Wegdam-Blans MC, Dijkstra F, Notermans DW et al. Shifting priorities in the aftermath of a Q fever epidemic in 2007 to 2009 in The Netherlands: from acute to chronic infection. *Euro Surveill* 2012; 17(3):20059.
- [342] Ledina D, Bradaric N, Miles I, Ivic I, Brncic N, Kuzmicic N. Chronic fatigue syndrome after Q fever. *Med Sci Monit* 2007; 13(7):CS88-92.
- [343] Ayres JG, Flint N, Smith EG, Tunnicliffe WS, Fletcher TJ, Hammond K et al. Post-infection fatigue syndrome following Q fever. *QJM* 1998; 91(2):105-23.

- [344] Brouqui P, Dupont HAT, Drancourt M, Berland Y, Etienne J, Leport C et al. Chronic Q fever. Ninety-two cases from France, including 27 cases without endocarditis. *Arch Intern Med* 1993; 153(5):642-8.
- [345] Raoult D, Levy PY, Harlé JR, Etienne J, Massip P, Goldstein F et al. Chronic Q fever: diagnosis and follow-up. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 590:51-60.
- [346] Krauss H, Schmeer N, Schiefer HG. Epidemiology and significance of Q fever in the Federal Republic of Germany. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A* 1987; 267(1):41-50.
- [347] Fenollar F, Fournier PE, Carrieri MP et al. Risk factors and prevention of Q fever endocarditis. *Clin Infect Dis* 2001; 33:312.
- [348] Gikas A, Kofteridis DP, Manios A et al. Newer macrolides as empiric treatment for acute Q fever infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:3644.
- [349] Limonard GJ, Peters JB, Nabuurs-Franssen MH, Weers-Pothoff G, Besselink R, Groot CA et al. Detailed analysis of health status of Q fever patients 1 year after the first Dutch outbreak: a case-control study. *QJM* 2010; 103(12):953-8.
- [350] Wegdam-Blans et al, The Dutch Q fever Consensus Group, © 2011 The British Infection Association, published by Elsevier Ltd.
- [351] Lienhard R et al, First Case of *Anaplasma phagocytophilum* Seroconversion and Seroepidemiology in Northern Switzerland, 12th International Conference on Lyme Borreliosis and other tick-borne diseases, September 26-29, 2010, Ljubljana, Slovenia.
- [352] Lommano E et al, Prevalence of *Rickettsia* spp, *Babesia* spp and *Anaplasma phagocytophilum* in questing *Ixodes ricinus* ticks from different sites in Switzerland, 12th International Conference on Lyme Borreliosis and other tick-borne diseases, September 26-29, 2010, Ljubljana, Slovenia.

- [353] Khanakah G et al, Anaplasma, Borrelia, Coxiella, Rickettsia in ticks removed from dogs, 12th International Conference on Lyme Borreliosis and other tick-borne diseases, September 26-29, 2010, Ljubljana, Slovenia.
- [354] Katargina O et al, Detection and Characterization of Babesia in Estonia, 12th International Conference on Lyme Borreliosis and other tick-borne diseases, September 26-29, 2010, Ljubljana, Slovenia.
- [355] Breitschwerdt EB, Sontakke S, Hopkins S, Neurological manifestations of Bartonellosis in immunocompetent patients: A composite of reports from 2005-2012, Ashdin Publishing, Journal of Neuroparasitology Vol 3 (2012), Article ID 235640, 15 pages, doi:10.4303/jnp/235640.
- [356] Publigheddu M, Giagheddu A, Genugu F, Giagheddu M, Marruso F, Epilepsia partialis continua in cat scratch disease, Seizure 2004; 13:191-195, doi:10.1016/S1059-1311(03)00159-6.
- [357] Cotté V, Bonnet S, Le Rhun D, Le Naour E, Chauvin A, Boulouis HJ, Lecuelle B, Lilin T, Vayssier-Taussat M, Transmission of Bartonella henselae by Ixodes ricinus, Emerg Infect Dis 2008; 14(7):1074-80.
- [358] Terford SR 3rd, Wormser GP, Bartonella spp. transmission by ticks not established, Emerg Infect Dis 2010; 16(3):379-84.