

Private Notizen - ohne Gewähr

## Tagung Borreliose und FSME Bund Deutschland eV – Bad Soden-Salmünster, Hotel Birkenhof,, 5+6.4. 2008

(AB: Antibiotika, Bb : Borrelien allgemein, BHS: Blut-Hirn-Schranke, KH: Krankheit; IS=Immunsystem; AK=Antikörper)

### Referenten:

Prof. Dr. Martin Sievers, Mikrobiologe, Hochschule Wädenswil, CH,  
Dr. Friedhelm Meyer, Dipl. Psychologe, Unabhängige Patientenberatung, Gießen  
Dr. Armin Schwarzbach, Laboratoriumsmedizin. (Borreliose Centrum Augsburg)

### Prof. Dr. Sievers: Neues aus der Forschung:

Er leitet ein Team mit 5 Forschern, die sich kürzlich viel mit Borrelien beschäftigten in Zusammenarbeit mit Dr. Markus Fritzsche und Dr. Norbert Satz.

Frage: bei welchem Symptombild findet man welche Bb am meisten?

<u>Borrelia:</u>	<u>Bbss</u>	<u>Bgar</u>	<u>Bafz</u>	<u>Bvalaisiana</u>	<u>Bspielmanii</u>
Arthritis	62%	3%	29%	?	?
Neuro	3%	52%	23%	?	?
ACA	6%	6%	84%	?	?

Man hat viele Zecken im Kanton gesammelt und fand Rickettsien, Borrelien und Anaplasmen, sogar viele Rickettsien. Ergebnis in 2006: 49% Bbss, 30% Rickett helv, 3% Anaplasma, 18% keine Infektion (Siehe „Zecken“ Publikation).

**Manchmal gab es mehr Rickettsien als Borrelien** in den Zecken. Auch Eier waren mit Rickettsien infiziert: **transovariable Durchseuchung**. Die sehr kleine Nymphe hat einen transparenten Hinterkörper, ist am gefährlichsten, auch beim Einsammeln. Eine neue Sammlung im Kanton Zürich ergab:

42% aller Zecken hatten Rickettsia helvetica  
1% mit Anaplasma phag.  
32 % mit Borrelien, d.h. 5% Bbss, 11% Bgar (viel in Vögeln), 16% Bafz  
17% der Zecken zeigte **Ko-Infektionen von Borr+Rickett helv.**

Versuch: Adulte Zecke 4x eingespritzt mit Tickner **Eisspray**. Sie war wie tot, aber nach 15 Minuten wieder munter. Eine Zecke hat erhöhte Glyzerinwerte, schützt sich damit vor dem Einfrieren. Sie überlebte auch heißes Abwaschen, aber nach einem Trockengang war sie tot.

Es gibt eine Publikation von LB durch Bremsenstich. Auch Bb in Mücken gefunden.

Er hat 113 Patienten getestet: davon 14 Pat mit LB + Ricketts helv. (Ricketts conori und slov wurden nicht gefunden, daher könne es nur R. helvetica sein.)

Prof. Sievers hat Laborstufe 2, daher sind manche Tests nicht möglich. Bei Rickettsien und Coxiella burnetti(Ricketts-art) ist labormäßig eine Tröpfcheninfektion möglich. Daher konnte er bei Rickettsien-Befund nicht weiter daran forschen und das Material wurde dann weitergegeben nach Zürich.

**Anaplasma** wurde viel in Blutproben von Rehen gefunden: Rehe sind eine bekannte Quelle für Anapl. Von Hunderten Rehzecken hatte fast jede Anaplasma, aber sind weniger Bb-durchseucht. Rehe werden vorwiegend befallen von Adulten (Transportwirte), aber kommen wohl relativ gut klar mit der Infektion. Mäuse sind auch stark mit Bb befallen, leiden sehr darunter. Ko-Infektionen von Bb mit Anaplasmen ermöglichen eine leichtere Überwindung der BHS durch zusammen wirken von Metalloproteasen (Bild- Text Cadavid et al 2001 .beim Maus-Hirn .dura mater.)

### Forschungsthema: welche Proteine wirken auf Bb in verschiedenen Formen?

Alle Tests und Züchtungen mit Borrelien liefen im BSK-H-Medium in vitro bei 33° bis 37°C. Zur Reinigung von anderen Erregern wurde vorbehandelt mit Amphotericin B, Phosphomycin(?), Rifampicin (!). Das beeinträchtigte Bb nicht, sie wachse sogar. **Generationszeit: 31 Stunden in vitro** = langsame Generation >es braucht also AB mit lange Halbwertszeit. Sie bekamen isolierte Organismen in Reinkultur: Bgar, Bafz, Bbss, Bvalais etc. Borrelien verklumpen auch (cluster); er zeigte das im Bild.

AK von Patienten wirkten gegen die Spirochäten, gehen auch gegen zystische Formen an.

Wenn menschliche Endothelzellen den Kulturen zugefügt wurden, hefteten sich nach einiger Zeit alle Bb an die Zellen. (Bild =**Adhärenz** als 1. Schritt in der Pathogenität). Bb mach das auch noch nach solch starker chemischer Vorbehandlung! **Nach 72 St sind alle Bb in der Zelle** (Bild gezeigt mit Laserscan Mikroskop). Entweder sind Bb da als spirochätale oder als zystische Formen sichtbar. Aber es ist deutlich keine Phagozytose. Sie können in der Zelle wachsen. Wachstum wurde auch innerhalb neuronalen Zellen

**Bild Aufbau: Osp(Oberflächeneiweiß): Lipoproteinen gibt es ca. 150 Stück=** besonders viele. Sie allein machen **die Toxizität** und lösen die Reaktionen des IS aus. Bb bilden also keine Lipopolysaccharide oder Toxine, meint Prof. Sievers. AK werden gegen diese Oberflächen-Lipoproteine gebildet. Eine Entzündung sei also wichtig um LB zu bekämpfen!

**Immunsystem:** IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  sorgen für Entzündungsprozesse (Bild). IL4 und IL10 etc reduzieren sie eher. Vielleicht sei hier Therapieansatz möglich?

Die Zecke braucht Zeit für die Lösung der Bb im Darm. Hier ist OspA hochreguliert. Durch Blut wird OspA runterreguliert und OspC hochreguliert > Bb wandern zur Speicheldrüse.

Bei Lyme Arthritis wird auch wieder OspA von Bb hochreguliert.

Bb verändere die Osp ständig um sich dem IS zu entziehen.

**OspC bindet Plasminogen** (kommt aus der Leber=inactive Vorstufe von Plasmin) >> Plasminmangel >> bessere Verbreitung der Borrelien im Körper. So wird die Gewebsinfiltration begünstigt.

(Plasmin=Protease/Enzym, spaltet Fibrin u.a., reguliert Gefäßtonus mit. Fibrinogen =Vorstufe von Fibrin im Blut) was mit Thrombin sich zu Fibrin entwickelt zur Blutgerinnung/Verklebung/Klumpung=Coagulation)

### Unabhängig von Osp-Wirkung:

> Bb kann **Phagozytose hemmen**: Borr können die Aktivität von Fresszellen hemmen über Interaktionen zwischen Neutrophilen und Borrelien (Hartiala et al 2007).> es findet dann keine Phagozytose statt!

> Bb könne **Komplemente spalten/inaktivieren** (W.Maes)

> Bb **verhindert die Chemotaxis** (gesteuerte Zellbeweglichkeit) von menschlichen neutrophilen **Granulozyten** über die Rezeptoren\*)

> Borrelien zeigen auch **Kollagenase-Aktivität**, d.h. **sie bauen Kollagen ab**.

> Bb braucht **Zink plus Mangan** als Kofaktor. Eisen werde von Bb in vitro weniger/nicht genutzt

> Autoimmunität ist möglich: AK gegen OspA wirken auch gegen neuronalen Zellen im Gehirn =autoaggressive Reaktion weil es Zuckerstrukturen (Glukolipide) auf der Oberfläche von Bb gibt. Das wirke immunogen! Diese Glukolipide von Bb ähneln Zuckerstrukturen von Myelin (Umhüllung der Nervenfasern) und so autoaggressive Reaktionen des IS auslösen.

> Bb **hemme die Proliferation der CD4-Zellen**. Manche Lipoproteinen sind maskiert mit **Speichelproteinen** wie **Salp 15** (salivaprotein), was die Weiterentwicklung von CD4-Zellen verhindert. Das gibt den Borrelien Schutz vor AK.

Vermutung/Postulierung Dr. Fritzsche: **Korrelation Multiple Sklerose + Borrelia (garrinii)?** Karte anschauen – wo es keine Borrelien gibt, gibt es auch keine MS! Brorson/Brorson stellten 2001 bei 10 Patienten mit MS auch zystische Formen von Borrelien fest.

Frage Frau I. Hartmann: Kann man auch beides haben? Keine klare Antwort.

\*)Eine mit Borrelien infizierte Hautstelle bei der Maus zeigte eine Überexpression von KC (Keratinocyten-Chemokin). Das CXC-Chemokin ist chemotaktisch für neutrophile Granulozyten und T-Zellen. Das KC wird von Makrophagen produziert und sei homolog zum humanen IL-8. Durch Infiltration von neutrophilen Granulozyten erreicht Bb die Kontrolle über die Infektion. (Xu et al 2007).

### Diagnostik:

Patienten in CH mit LB Beschwerden, Liquor ist AK positiv, oft recht hoch aber der PCR ist negativ. Es werden keine Bb, keine DNA gefunden. Sind noch Bb da??? Es gibt in der Diagnostik alle möglichen Konstellationen.

HLA:	HLA-dr 1	kann keine AK bilden
	HLA-dr 6	AK Bildung möglich
	HLA-dr 7	AK Bildung möglich

PCR Aussagekraft:	bei EM	ca. 70% Positivität bei LB
	In sinov.Flüss.	50-70% „ „
	Im Liquor	10% „ „Vergleich Anmerkung Dr. Schwarzb später zu PCR

IGM positiv: wiederholtes Vorkommen durchaus möglich durch Reinfektion oder Aufleben/Rezidiv.

WB: hält Prof. S doch viel von, aber vielleicht besser lokale Borr Typen für Testantigenen verwenden?

Regionale Isolate seien etwas deutlicher in den unteren Banden beim WB. Vor allem unter 20kD seien die besser als der Bb-B31 Typ aus Braunschweig. Er sieht öfter p83-100 und p39 bei chronischen Patienten.

VlsE ist ein wichtiger Faktor: C-6 Peptid Marker.

**Studienergebnisse bez AB-Wirkung in vitro! d.h.** In Kultur auf Nährboden mit zugefügten menschlichen Endothelzellen. Es wurde v.a. die Wirkung auf intrazellulären Borrelien untersucht, weil intrazell Bb-

gute Penetration ins Gewebe haben  
intrazellulär wirken  
mehrere Bb-Formen töten  
Blut-Hirn-Schranke durchdringen

weil Bb im Gewebe vorkommt  
weil Bb in der Zelle vorkommt  
weil Bb pluriform vorkommt  
weil Bb durch die B-H-S geht.

**Penizillin/Ceftriaxon: wirke nur auf sich teilende Bb.** Bei kleinerer Dosis > Bb werde nur zum Teil abgetötet oder geschädigt. Rest Bb kann sich dann gut verstecken. Bei hoher Konzentration von Ceftriaxon und Amoxicillin wachsen keine Bb mehr, aber da bildet Bb oft zystische Formen als Schutz vor AB.

**Doxycyclin:** bei geringer Dosis sind die Spirochäten noch ok. Bei höherer Dosis, aber noch keine therapeutisch wirksame Höhe, gibt es auch Zystenbildung. Er zeigt vorhandene Bb bei zu geringer Konzentration (Bild). Richtige Dosis sei nur wenn man hoch auf 5mcg/ml (5mg/L) gehe; erst dann seien nach 72 St die Bb tot. Der Blutspiegel darf nicht unter 2 mcg/ml absacken!! Sein Bild zeigt was passiert bei weniger Konzentration. (*gängige Empf. sei 4mg/kgKG D.-caw*)

In der Zellkultur war das beste AB deutlich Doxycyclin mit 5mcg/ml, bzw **Minocyclin** mit 2,5 mcg/ml. Raoul (Marseille) setze auch Doxycyclin+Quensyl ein bei Coxiella burn. Prof. Sievers favorisiert diese Kombi-Therapie auch, weil beide Präparate intrazellulär wirken und die Blut-Hirn-Schranke passieren, längere bis lange Halbwertszeiten zeigen, in fettreichen Geweben/Zellen wirksam sind und mehrere Ko-Infektionen abdecken. Minocyclin überwinde die BHS besser als Doxycyclin. (40 : 14% - PD Dr Berghoff)

**Quensyl**(Hydroxychloroquin): wirke eher schmerzlindernd laut Prof. S. Es wurde von der Brorson-Gruppe als wirksam gegen zystische Formen beschrieben. In vitro zeige sich bei 16 mcg/ml Wirkung auf Bb. Auch hier kam es bei niedriger Dosis -wie 6mcg/ml- zur Bildung zystischer Formen. Quensyl kann den pH-Wert anheben aber auch senken !

(*Pschyrembel: Qu belastet Augen, kann irreversible Augenveränderungen bringen, Auch Schlaf- und gastrointestinale Störungen. Benommenheit möglich. Nie einsetzen bei Myasthenie, Epilepsie , auch nicht bei Leber- und Nieren KH*)

**Makroliden: gehen nicht durch die BHS!** Bewirken Spontanmutationen = Resistenzen. Getestet wurde mit Erythromycin: sehr enttäuschend im Zellkultur-Model. Daher hätten auch ähnliche M wie Azythromycin oder Clarithromycin ebenso keine Wirkung, auch nicht gegen Rickettsien, laut Prof. Sievers.

**Ketolid:** Telithromycin : schwache Wirkung in vitro auf Borrelia, wohl besser bei B.afzelii. Nur AB mit großem lipophilen (Fett-Anbindung) Charakter passieren die BHS (Minoc noch mehr als Doxy). Andere, wie Rocephin, evt wenn die BHS nicht mehr so fest ist durch die Entzündungen.

Da einige Patienten „Schnellmetabolizer“ sind, sei es sinnvoll den **Blutspiegel** zu kontrollieren. Sonst gebe es keine Wirkung, nur die unerwünschte NW.

Andere Substanzen:

**Samento:** Bb wird in vitro damit nicht abgetötet, keine Wirkung festgestellt, Ist ein Alkaloid, die giftig seien in bestimmten Dosen. Aufpassen. Unter Umständen könne hiermit Bb wachsen, aber das betont er nicht mehr. Ein Patient zeigte hiermit deutliche Verschlimmerungen. Eine Wirkung auf das IS bestreitet er nicht, hat er nicht untersucht. Man solle hier sich eher auf AB konzentrieren, findet Prof. Sievers.

**Wilde Karde:** kaum/keine Wirkung auf Bb.

**Ko-Infektionen** misst er große Bedeutung bei.

Ricketts.helvetica wurde auch in Herzklappen nachgewiesen. Das Team um Prof. Sievers habe eine neue ELISA auf R. helvetica entwickelt.

Die Dermacentor margin.-Zecke wurde auch in CH gefunden. Diese Zecken mögen die Hitze und übertragen auch **Rickett. slovacca**. Beschwerden: kaum Fieber oder Ausschlag, (immer wieder auftretende) Wundkruste , Haarausfall, Müdigkeit.(zeigt Bild mit Wundkruste am Kopf)

Viele Ergebnisse wurden schon in seine „**Zecken**“-Broschüre erwähnt. Diese werde bald neu aktualisiert aufgelegt.

### **Dr. Meyer: Verhältnis Patient-Arzt**

Er vertritt die UPD, Unabhängige Patientenberatung Deutschland , Seine ist in 35390 Gießen, Liebigstr. 15, Telefon 0641 – 301 33 45, Mail: [giessen@upd-online.de](mailto:giessen@upd-online.de). Bildet sich aus Verein für Patienten-Beratung. der VdAK und der Verbraucherzentrale. 22 Beratungsstellen. Sie beraten kostenfrei über

rungen oder Umweltfragen. Kostenträger sind die Krankenkassen. Man bemüht sich um Kooperation mit SH-Gruppen.

#### **Rechtliche Aspekte:**

Arzt: - geht Dienstvertrag ein nach bestimmten Regeln zur Behandlung;  
 - bietet kein Recht auf Heilung  
 - kann Behandlung ablehnen, weil er selbst Verantwortung trägt  
 - aber muss dabei das Wohl der Allgemeinheit im Auge haben  
 - hat Schweigepflicht und Dokumentationspflicht

Patient - hat Recht auf Behandlung, auf Aufklärung/Information  
 - hat auch Recht auf Nicht-Information wenn so gewollt  
 - muss einwilligen zur Behandlung oder hat Recht auf Nicht-Behandlung, wenn so gewollt  
 - hat Mitwirkungspflicht (Kompatibilität)  
 - hat Recht auf Akteneinsicht, aber der Arzt darf für Kopien eine kleine Gebühr fragen

#### **Kassen+Gesellschaft**

- haben Pflicht zur Wirtschaftlichkeit  
 - müssen darauf achten, dass Behandlung/Medikation das Maß an Notwendigkeit nicht überschreiten.

#### **Soziologische/Psychologische Aspekte:**

Arzt: - hat Experten-Wissen  
 - hat ein gesellschaftliches Mandat  
 - verpflichten sich zu kollegialer Eigenkontrolle  
 - leisten Gelöbnis: Beruf im Dienste der Menschlichkeit

Patient:- wird nicht verantwortlich gestellt für die Erkrankung, weil eher abhängig  
 - muss gesund werden wollen und daher den Arzt aufsuchen/entsprechend Maßnahmen ergreifen  
 - ist während Krankheit vom Alltag entbunden.

Behandlungen/Beziehungen zeigen sich z.B. :

- eher paternalistisch d.h. hier wird der Patient nicht gefragt  
 - informativ, der Patient soll entscheiden  
 - als gemeinsame Entscheidung, was die beste Lösung ist, aber von beiden Seiten kommunikative Kompetenzen fordert

Bei guter Arzt-Patient Beziehung wirkt eine Therapie besser „Ohne Sympathie keine Heilung“

Wichtige Kriterien dazu:

- wohlwollende Grundhaltung/Bereitschaft bei beiden  
 - fortlaufende Info über Diagnose, therapeutische Schritte bzw. Resultate  
 - Klärung der Verantwortung, der ther. Bereiche  
 - Bereitschaft zur Vermeidung weiterer Erkrankung  
 - Keine Kränkungen  
 - Spielraum für Patienten-eigene Aktivität.

Vorschläge für den Patienten:

- wichtige Fragen aufschreiben  
 - nachher Notizen anfertigen  
 - evt einen Vertrauten mitnehmen bei erwarteten Konflikten oder Schwierigkeiten  
 - sich eingehend informieren  
 - eigene Anamnesebogen mitbringen  
 - bei chronischen KH eigene Akte anlegen.

Es gebe Internetseiten, die Qualitätskriterien beschreiben/angeben bez. Ärzte oder Kliniken.

Eine Betroffene meint zum Patient-Arzt-Verhältnis gerade bei Borreliose: „Wenn der Arzt kein Verständnis für meine Situation zeigt, kann ich kein Verständnis für seine haben“.

#### **Dr. A Schwarzbach** (Mitglied in CALDA und ILADS):

LB sei weltweit die zweitgrößte Infektionskrankheit nach Aids. Schätzungsweise seien 40 Mio. betroffen. Es dauere im Schnitt 3-5 Jahre bis die Erkrankung erkannt wird. Die USA habe momentan massive Probleme mit neurologischer Symptomatik durch Borreliose, obwohl hier nur von Bbss die Rede ist.

IDSA bestehe seit 1964 und habe ca. 2000 Mitglieder, v.a. Mikrobiologen. Sie propagiert eine eher inflexible, pauschale und zeitlich begrenzte LB-Behandlung.

ILADS (International Lyme and Associated Diseases Society) bestehe seit 1996; es seien ca. 600 Lyme Ärzte angeschlossen. Sie stehe für variable, unbegrenzte, auch für ganzheitliche Therapie und Klärung von Ko-Infekten.

Viele LB-Fälle seien nicht über normale Diagnostik nachweisbar. Der WBlot sei sensitiver als ELISA.

Der PCR dauere zu lang: ca. 7-10 Tage. Für einen sinnvollen sensitiven Liquortest brauche man 5 ml Liquor; das ginge zB bei Kindern nicht. Man verteilt den Liquor über verschiedene Tests. Bei geringeren Mengen sei zu wenig für einzelne Tests verfügbar, was eine Ursache für Negativität sein könne. Er meint, der LTT solle korrekterweise LPT (Lymphozyten-Proliferations-Test) heißen und der T-Zell Spot sei ein ITT, ein Immun-Toleranz-Test, der das Interferon- $\gamma$  messe.

Der LTT zeige bereits 14 Tg nach dem Stich Erhöhungen und ebenso bereits 6-8 Wochen nach Ende erfolgreiche AB-Therapie einen Titer-Abfall.

CD3 /CD57 bzw T-Lymphozyten-Tests sind nicht empfehlenswert bei frischer Borreliose. Die VlsE-Komponente ist wichtig, sie steht für eine invariable Region (C6 peptid ELISA)

Die Elispot-Ergebnisse seien weniger beeinflussbar durch Transport oder Temperatur als der LTT.

#### **Fallberichte/Erfahrungen:**

- **Doxycyclin** wirke in 70% der frischen LB-Fälle, bei 30% aber nicht.
- Dr. S erwähnt z.B. „Demenz“ gemischt mit anderen Beschwerden. Demenz sei seit 1994 als Symptom bei LB bekannt/beschrieben.
- Neuro-Borreliose betreffe oft den Nervenwurzeln (Radikulitis – Bannwarth-Syndrom. Daher kann auch der Liquor negativ sein. Symptome wie Gesichtslähmung seien Begleiterscheinungen.
- LB könne öfter für Herzproblematik (10-15%) bei Betroffenen ursächlich sein, sagt ILADS
- auch sei LB öfter in USA als ursächliche für Unfruchtbarkeit festgestellt.
- LB breche oft viel später im Leben aus, weil mit ca. 60 Jahren das IS sich ändert oder abbaut.
- Stress sei Gift für LB-Betroffene
- Ernährung sei besonders wichtig.
- viele **Chlamydien**-Infektionen wurden in Augsburg festgestellt, die man vielleicht auch mit Quensyl mit therapieren könne.
- Bei Ceftriaxon solle man Blutbild, Leber, Nieren überwachen.
- Wenn Tabletten schlecht vertragen werden, deute das wahrscheinlich auf eine schlechte Resorption.
- In Deutschland käme mehr **Rickettsia conori** und **proWazeki** als andere R vor.

Das **Therapiezentrum in Augsburg** findet Cefuroxim und Amoxicillin gut für Kinder und Schwangere. Man verwende sonst Schemata nach Burrascano, Horowitz oder Donta, letzteres auch bei frischer LB jetzt. Man beschäftige jetzt auch einen TCM-Arzt und ein Naturheilkunde-Therapeut: ganzheitliche Therapie.

Die Herxheimer-Reaktion basiere sich auf bakterielle Zerfallsreaktionen.

Eine neue Studie zeigte, dass 70% der LB-Betroffenen auch **Ehrlichien**-Infektionen hatten. Dr S will einen Anamnese-Bogen für Ko-Infektionen in Augsburg einsetzen.

caw 15-4-08. Private Notizen. Alles ohne Gewähr. Kein Anspruch auf Vollständigkeit. 17-6-08

\*) Frau Dr. Hopf-Seidel erwähnt 3-07 in Berlin, dass ca 9% ihrer LB-Patienten aus 2004-2006 weder IgM-/IgG Titer noch Westernblot-Werte aufweisen. 17% der Betroffenen zeigten einen negativen Westernblot, aber 30% einen negativen Suchtest (ELISA, IFT), was ihrer Meinung nach belege, dass der Suchtest zu Unrecht an erster Stelle stehe..!

caw 20-6-08