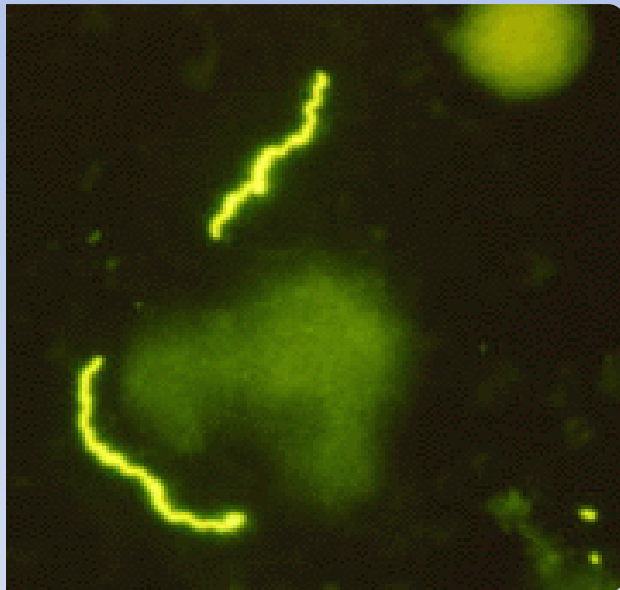


Trigger Chronische Infektion

Fokus Borrelien

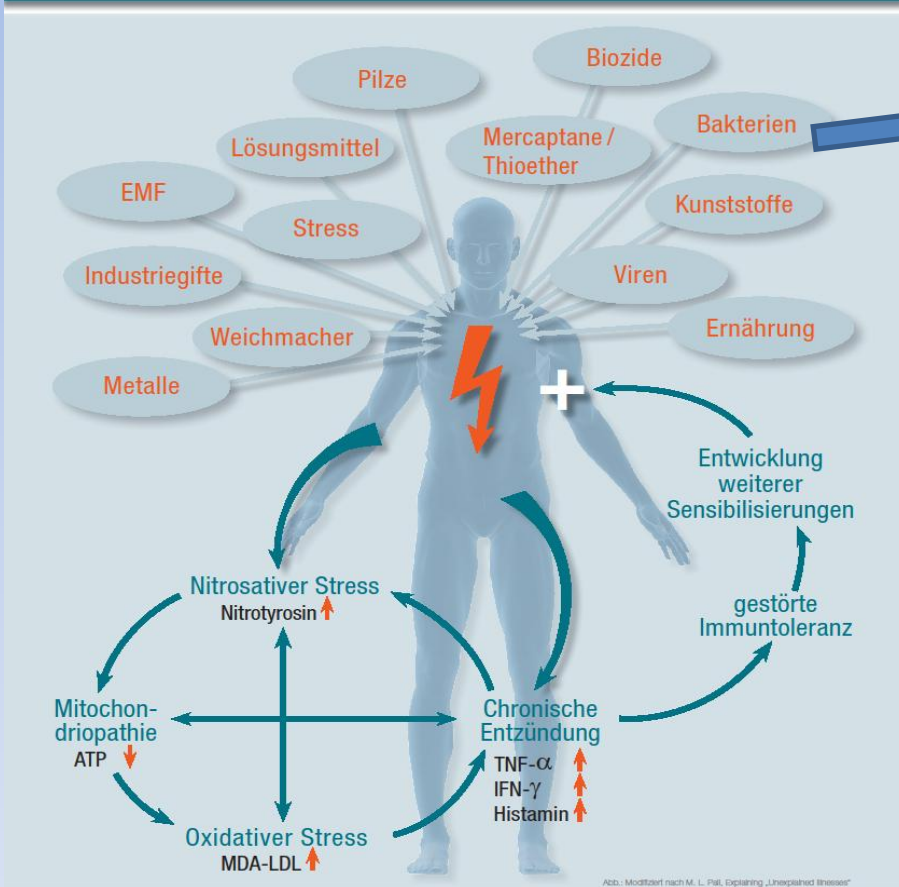


*Vortrag
auf der
18. umweltmedizinischen
Jahrestagung in Berlin
am 9.11.2019 über
„Systemische Entzündung und
antientzündliche Therapie“*

Wovon handelt dieser Vortrag ?

- Ursachen und Bedingungen für die Entstehung einer chronisch-systemischen Entzündung („silent inflammation“) z.B. durch Borrelien
- Typische Laborkonstellationen
- Klinische Symptome und einige Erkrankungen
- Was hat sich seit 1972 geändert bei TBD (Tick borne diseases) und warum?
- Wie sollten Neu-Infektionen mit Borrelien behandelt werden?

Pathomechanismen chronisch entzündlicher Erkrankungen



Intrazelluläre
Erreger wie
Rickettsien
Coxiella
Toxoplasmen
Borrelien
Chlamydien
Bartonellen
Mycoplasmen
Treponema

Extrazelluläre Erreger
wie
Streptokokken
Staphylokokken u.v.m.

Im großen Orchester der möglichen Ursachen einer chronisch-systemischen Entzündung spielen Bakterien eine herausragende Rolle, v.a. die oft nicht erkannten intrazellulären Erreger



Institut für Medizinische Diagnostik Berlin-Potsdam MVZ GbR
Laboratoriumsmedizin · Mikrobiologie · Humangenetik
Nicolaistraße 22, 12247 Berlin
Tel (030) 77 001 220, Fax (030) 77 001 236
Info@imd-berlin.de www.lmd-berlin.de



ONLINEFÖRMBILDUNG
www.inflammatio.de

Durch die DAkkS nach DIN EN ISO 15189 und DIN EN ISO/IEC 17025
akkreditiert in den Bereichen Medizinische Labordiagnostik und Forensik

Warum werden die chronischen Infektionen durch intrazelluläre Erreger so oft übersehen?

- Sie machen keine „klassischen“ Entzündungszeichen wie dolor, calor, rubor, tumor, functio laesa
- Sie machen keine typischen Entzündungslaborwerte wie Leucocytose, BKS-Erhöhung, CRP-Anstieg
- Sie lassen sich bildgebend nicht/selten nachweisen (z.B. bei zerebraler Entzündung nur durch NMR mit Kontrastmittel)
- Sie sind nicht lokal begrenzt wie z.B. bei Streptokokkenherden (Empyem, Tonsillitis, Sinusitis o.a.)

Borrelien setzen eine akute Entzündungsreaktion in Gang

- Die spirochätalen Borrelien aktivieren durch ihre Lipopolysaccharid-Oberfläche neben den T-Lymphocyten auch Makrophagen. Beide lösen eine Zytokinaktivierung aus, v.a. von **TNF alpha** und **Interferon gamma bzw. IP 10**, die laborchemisch messbar werden (während CRP , BKS oder Leucocyten immer noch i.N. bleiben).
- Aus dieser ersten Zytokinaktivierung entstehen kaskadenförmig die weiteren Entzündungsmediatoren, wenn keine Gegenregulation einsetzt.

Eine chronische Entzündungsreaktion entsteht nur bei fehlender Gegenregulation

Bei einem Individuum mit einem gesunden, nicht durch weitere belastende Faktoren komprimiertem Immunsystem setzt nach dem „Zytokinsturm“ durch ein Antigen (z.B. Borrelien) als Gegenregulation eine **IL 10-Bildung** ein.

Nur wenn das unterbleibt, schaukelt sich die „silent inflammation“ immer weiter auf. Das Immunsystem wird dadurch immer stärker geschwächt und die Erreger können sich zunehmend vermehren.

Wie lassen sich derartige chronische Infektionen wie z.B. durch Borrelien verursacht trotzdem nachweisen?

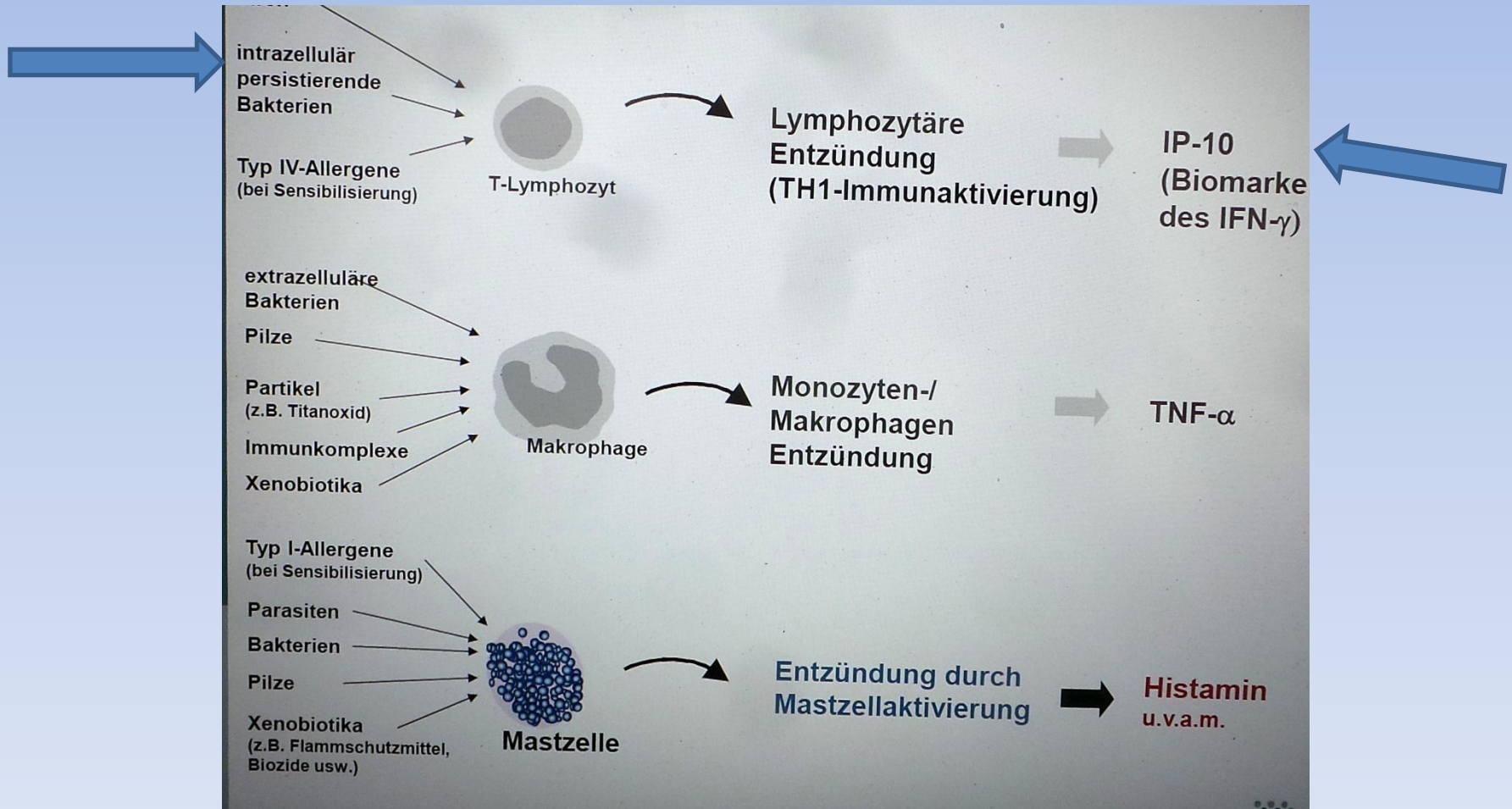
Spezifische Laborwerte wie

- **proinflammatorische Zytokine** (TNF alpha, IL 1, IL 6, IL 8, Interferon gamma/IP-10, MDA-LDL als Marker für system.-oxidativen Stress)
- **Mangel an ATP und intrazellulärem Glutathion** sowie **erhöhtes Nitrotyrosin** als Hinweis auf eine Mitochondrienfunktionsschädigung
- **Antikörperstatus (AK)** der Erreger (IgM und IgG), die aber nur den stattgehabten Kontakt mit den Erregern nachweisen
- **Lymphocytentransformationstest (LTT)** als Beleg für eine **aktuell** bestehende Erreger**aktivität** (meist im Sinne einer Reaktivierung)

Typisches Symptomenspektrum von chronisch-systemischen Entzündungen

- Fatigue und schnelle Erschöpfbarkeit
- Diffuse Muskel- und Gelenkschmerzen wechselnder Lokalisation (nur bei Toxoplasmen immer gleiche Lokalisation)
- Kognitive Beeinträchtigungen, v.a. des Kurzzeitgedächtnisses, der Konzentration, der Auffassungsgabe, des Sprechvermögens mit Verlust von Sprechflüssigkeit, Wortfindungsstörungen und Paraphasien, „brain fog“
- Schlafstörungen (Ein-/Durchschlafstörungen), nicht erholsamer, oberflächlicher Schlaf

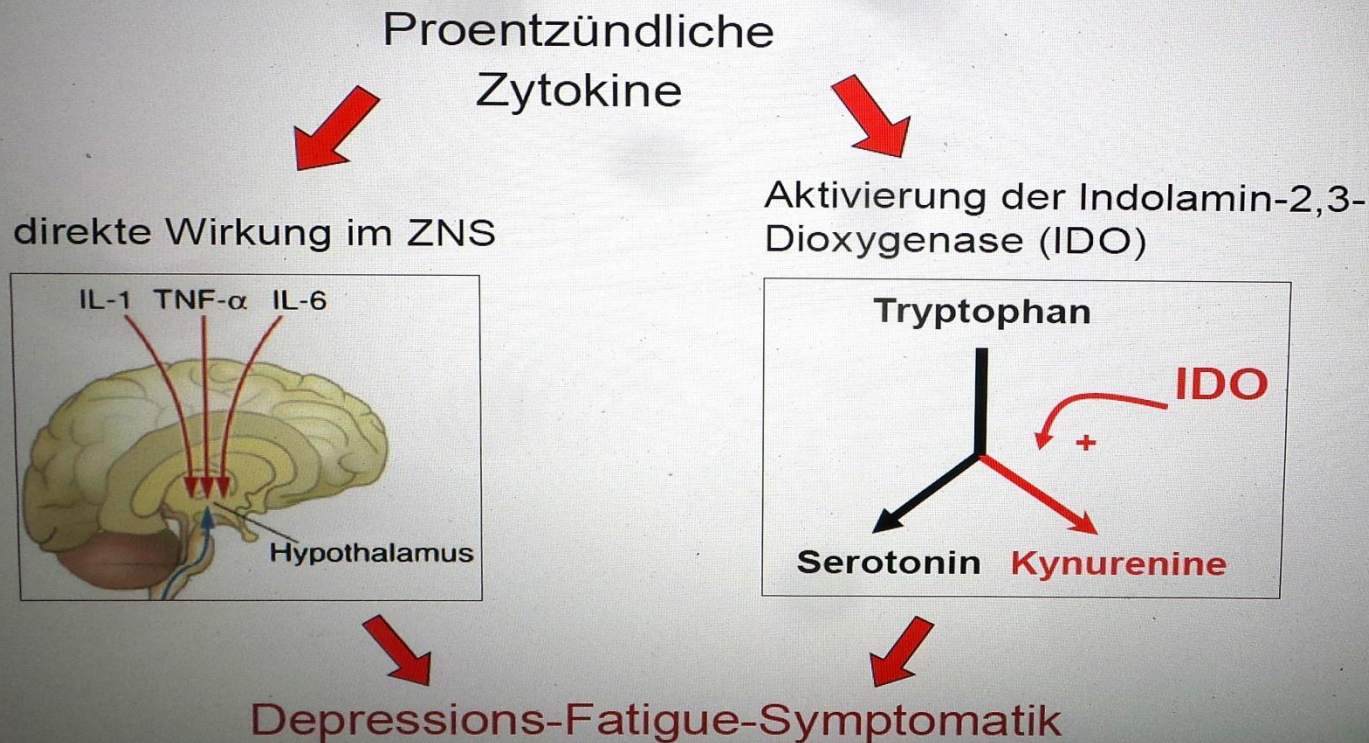
Die drei Immunzelltypen, die auf Entzündungsreize/Stressoren reagieren



©IMD Berlin

Proinflammatorische Zytokine führen auch zu einer Erhöhung der IDO

Entzündungsmediatoren fördern eine Depressions-Fatigue-Symptomatik über zwei Regelkreise



Beispiel für eine bestehende silent inflammation

Ärztlicher Befundbericht

Patient [REDACTED]		Tagebuch-Nr. [REDACTED]	Geburtsdatum [REDACTED]	Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaistrasse 22, 12247 Berlin (Steglitz) Tel. 77001-220	
Eingang	21.07.11	Ausgang	27.07.11		

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
TNF-alpha i.S.	16.1	pg/ml	< 8.1
IP-10 i.S.	1447	pg/ml	< 1072
IDO-Aktivität			
Tryptophan (basal)	3.51	µg/ml	
Tryptophan (nach Aktivierung)	0.23	µg/ml	
Ratio basal / aktiviert	15.3		1.3 - 3.0

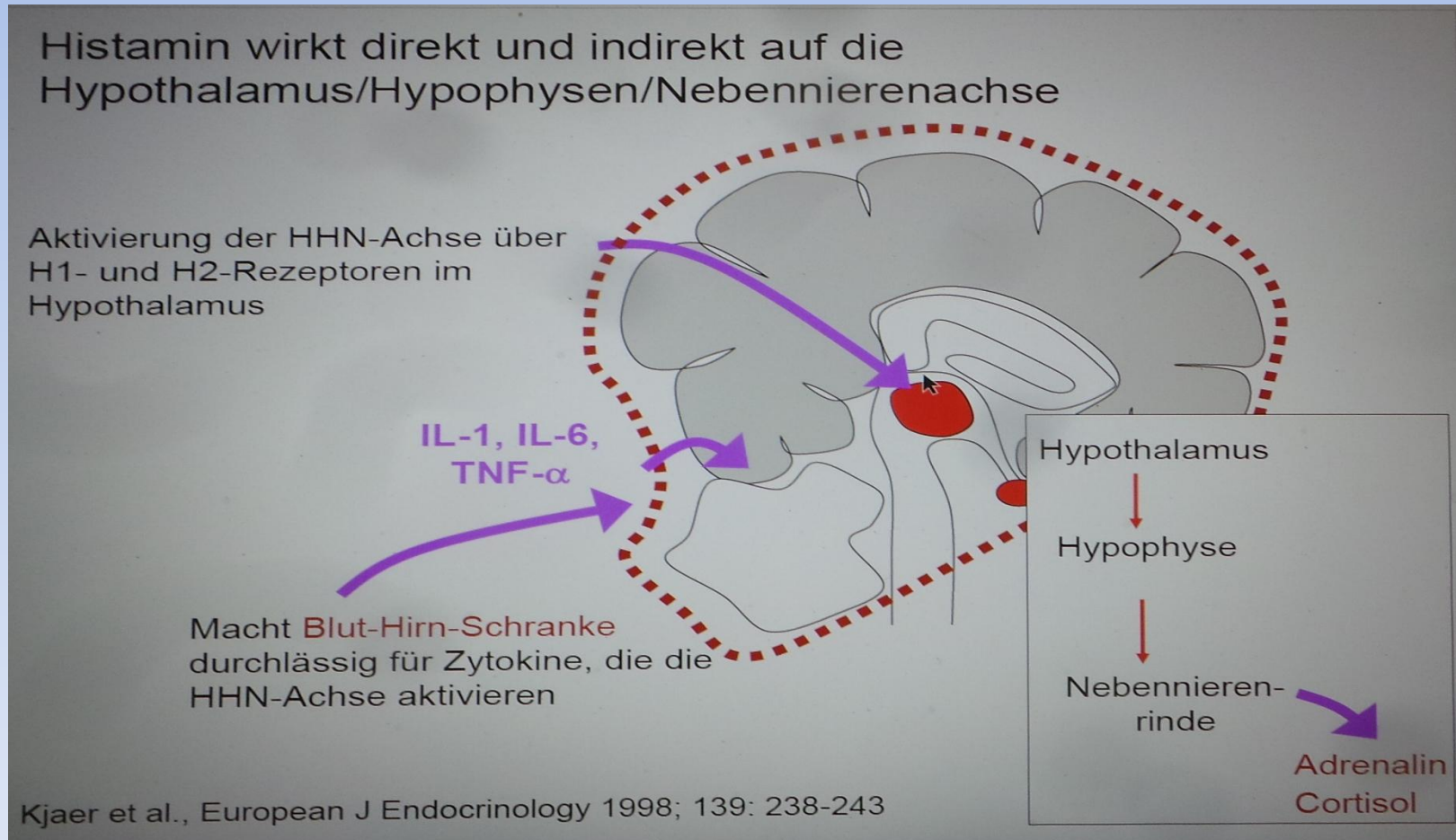
Depressions-Fatigue-Symptomatik wird hier gefördert durch:

- > Zytokinwirkung im ZNS
- > Tryptophanverknappung weil IDO Serotonin-Synthese hemmt
- > Kynurenin-Bildung

Achtung: Hier keine therapeutische Tryptophan-Substitution !

Institut für Medizinische Diagnostik Berlin-Potsdam

Proinflammatorische Zytokine aktivieren auch die Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse (HHN-Achse) und führen so zu hormonellen Störungen



Beispiele für Erreger, für nachweislich psychische/kognitive Veränderungen auslösen können

Some microbes associated with mental symptoms & mental illness I

- **Spirochetes:**
- *Borrelia afzelii* (Lyme disease in UK, Europe)
- *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (Lyme disease in USA,UK,Europe)
- *Borrelia garinii* (Lyme disease in UK, Europe)
- *Borrelia hermsii* (Relapsing Fever)
- *Borrelia turicatae* (Relapsing Fever)
- *Leptospira* (Leptospirosis)
- *Treponema pallidum pallidum* (Syphilis)
- **Bacteria:**
- *Anaplasmas phagocytophilum* (Human Granulocytic Ehrlichiosis)
- *Bartonella henselae* (cat scratch fever)
- *Bartonella quintana* (trench fever)
- *Bartonella rochalimae* (Bartonellosis)
- *Brucella* (Brucellosis)
- *Chlamydophila pneumoniae* (Chlamydia)
- *Chlamydophila psittaci* (Chlamydia)
- *Coxiella burnetti* (Q-Fever and "Post-Q Fever Fatigue Syndrome")
- *Ehrlichia chaffeensis* (Human Monocytic Ehrlichiosis)
- *Francisella tularensis* (Rabbit Fever or Tularemia)
- *Haemophilus influenzae* (Haemophilus)
- *Helicobacter pylori*
- *Listeria*
- *Meningococcus* (Meningococcal Meningitis)
- *Mycoplasma fermentans*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Mycobacterium tuberculosis* (Tuberculosis)
- *Rickettsia. akari* (Rickettsialpox)
- *Rickettsia rickettsii* (Rocky Mountain Spotted Fever)
- *Rickettsia species* (Eastern tick-borne Rickettsiosis)
- *Shigella* (Shigellosis)
- *Streptococcus pneumoniae* or Pneumococcus (Pneumonia)
- *Streptococcus* (PANDAS, Sydenham's Chorea, St Vitus Dance)

Bransfield RC. Pediatric Health. April 2009. Vol. 3. No. 2. Pages 125-140

Psychische Symptome, die durch Zytokine verursacht werden können

Are Mood and Anxiety Disorders Inflammatory Diseases?

- Studies demonstrate increases in inflammatory markers in:
 - Sleep deprivation: IL-6 [1]
 - Stress: IL-1 beta, TNF-alpha, IL-6 [2]
 - PTSD: IL-1 beta, IL-6, TNF-alpha [3]
 - Depression: IL-6, CRP, IL-1, TNF-alpha [3]
 - Bipolar: IL-6, TNF-alpha, CRP, sIL-2R, sIL-6R [3]
 - Schizophrenia: IL-1 beta [4]
 - Autism: IL-6, autoimmune mechanisms [5]
 - Alzheimer's: IL-6, TNF-, IL-1, TGF-, IL-12 and IL-18 [6]

[1] M. Haack, E. Sanchez, J. Broussard, M. Regan, J. Mullington. *J Pain*. 2004;5(3)

[2] Raison et al, *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(12):1211-1224.

[3] Boorman E et al. *Psychiatric Annals*. 2015;45(5):240-248.

[4] Schwieler L, et al. *J Psychiatry Neurosci*. 2015 Mar;40(2):126-33

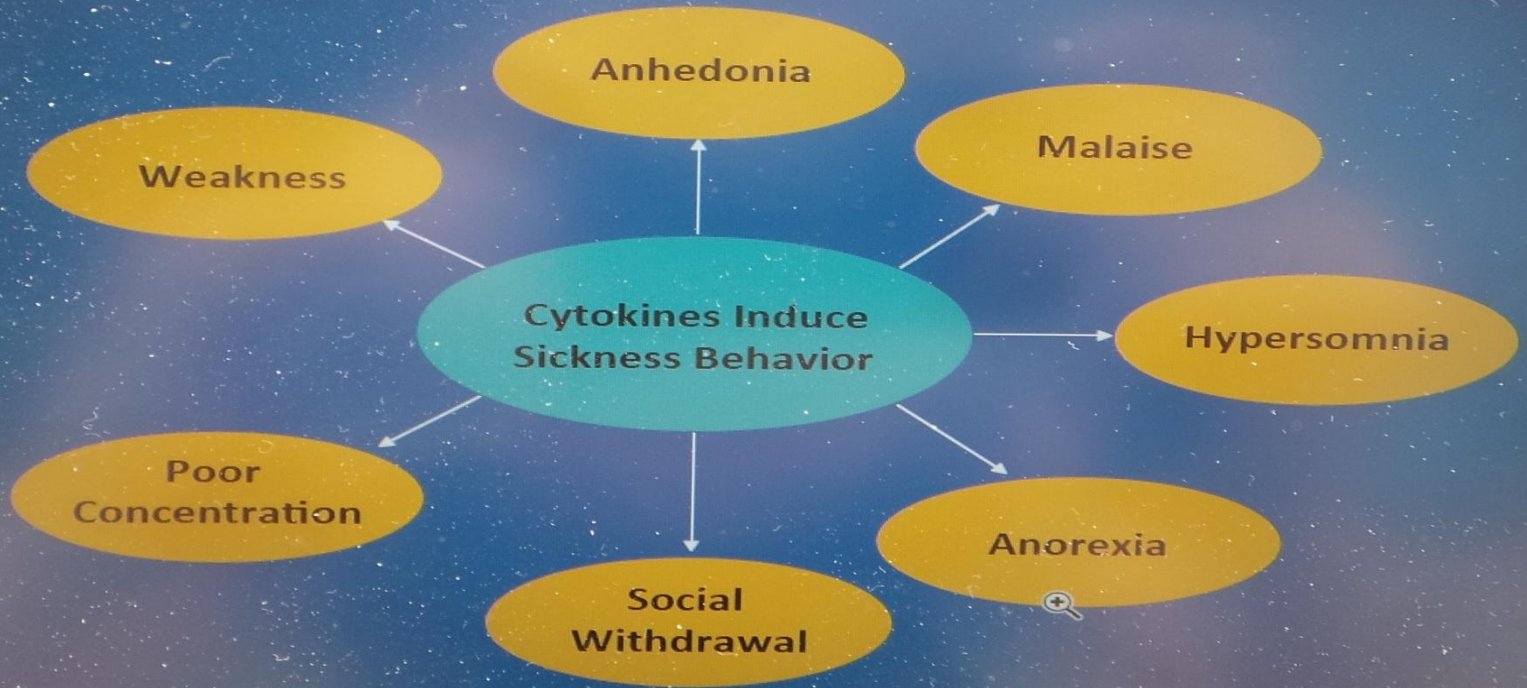
[5] Bransfield R. *Pediatric Health*. 3(2):125-140. (2009)

[6] Swardfager W, et al. *BIOL PSYCHIATRY* 2010.

©Bransfield Robert C: 21. Annual
int.integrat.Med.conf. 7/2015

Eine chronisch-systemische Entzündung führt zu depressionsähnlichen Symptomen

Sickness Syndrome Resembles Depression
(Mediated by Proinflammatory Cytokines IL-1, IL-6, and TNF)



Musselman DL, et al. N Engl J Med 2001;344:961-966.

Therapeutische Wege zur Verminderung der Entzündungsreaktion

silent inflammation = chronische Immunaktivierung (3 Systeme)
+ oxidativer/nitrosativer Stress
+ Störung der Mitochondrienfunktion

Die messbaren Parameter TNF- α , IFN- γ (IP-10), Histamin, MDA-LDL, Nitrotyrosin und ATP sind nicht nur Epiphenomene sondern selbst Vermittler Entzündungs-assoziiierter Symptome

Eine therapeutische Normalisierung dieser Parameter ist daher keine „Laborkosmetik“

Wege: antientzündliche Massnahmen (ggf. mit TNF-Hemmtest)
antioxidative Massnahmen
Ausgleich Mineralstoffmängel
Coenzym Q10 bei ATP-Mangel

+ Triggerelimination

Die Kombination der spezifischen Laborwerte zeigt das Ausmaß der Entzündung

Silent inflammation bedeutet mehr als „nur Immunaktivierung“

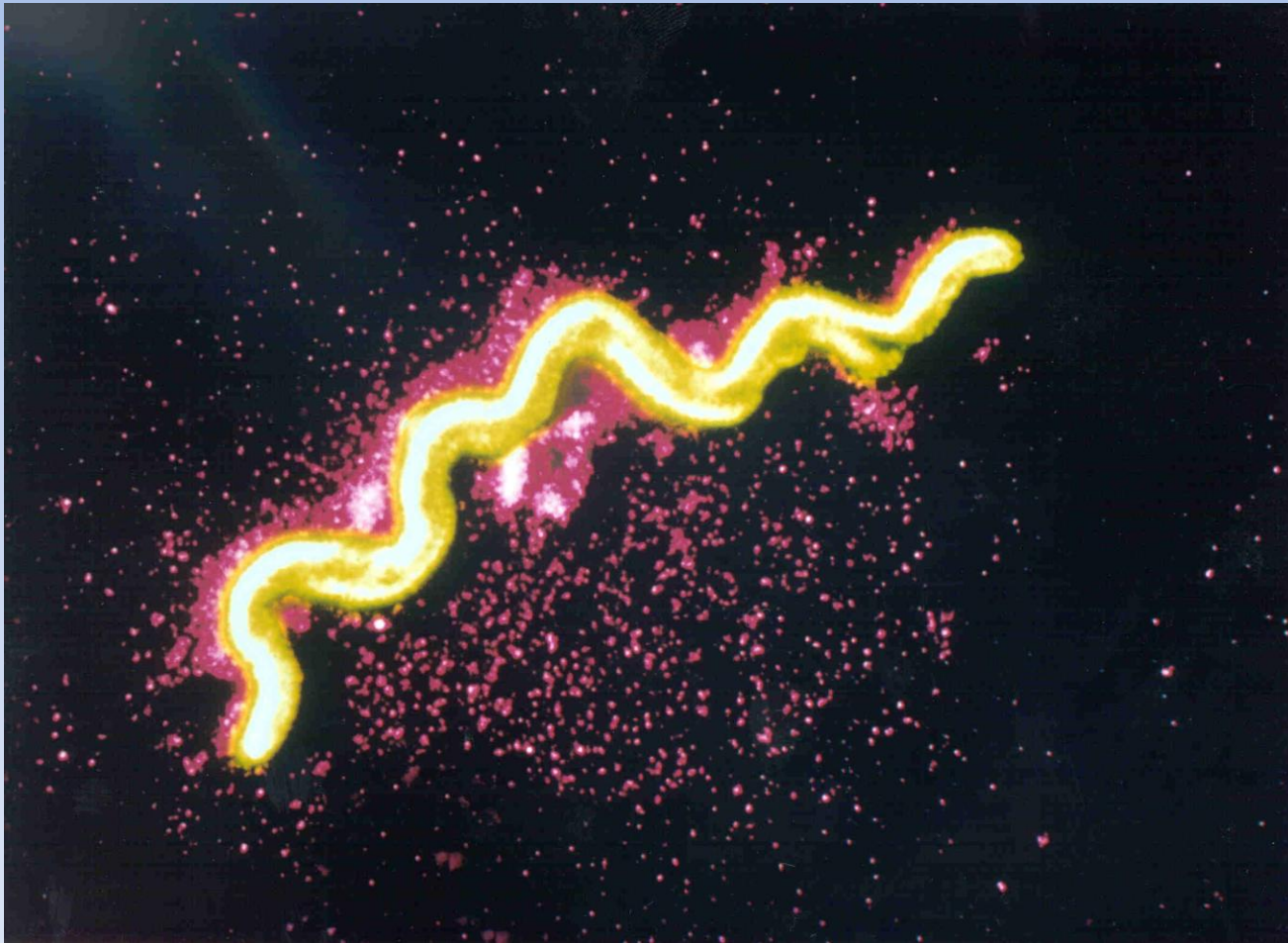
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
TNF-alpha i.S.	12.5	pg/ml	< 8.1
IP-10 i.Serum	2133	pg/ml	< 1072
<p>Auf Grund des deutlich erhöhten IP-10 bei lediglich moderat angestiegenem TNF-a ist hier vorrangig von einer TH1-dominanten Immunaktivierung auszugehen. Die leichte myelomonozytäre Entzündung (TNF-a) ist wahrscheinlich sekundär bedingt.</p>			
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl.	33.1	ng/ml	< 75
<p>Kein Hinweis auf eine Mastzell-assoziierte Entzündung</p>			
MDA-LDL i.S.	72.6	U/l	< 40
<p>Erhöhtes MDA-modifiziertes LDL als Hinweis auf eine signifikante Lipidperoxidation als Folge eines oxidativen Stress.</p>			
Nitrotyrosin i. EDTA-Plasma	234	nmol/l	< 630
<p>Kein Hinweis auf einen nitrosativen Stress</p>			
ATP intrazellulär ^{oo}	0.77	µM	> 2.0
<p>Deutlich vermindertes intrazelluläres ATP als Hinweis auf eine signifikant gestörte Mitochondrienfunktion.</p>			

IMD-Berlin 1/2015

Take home-Message

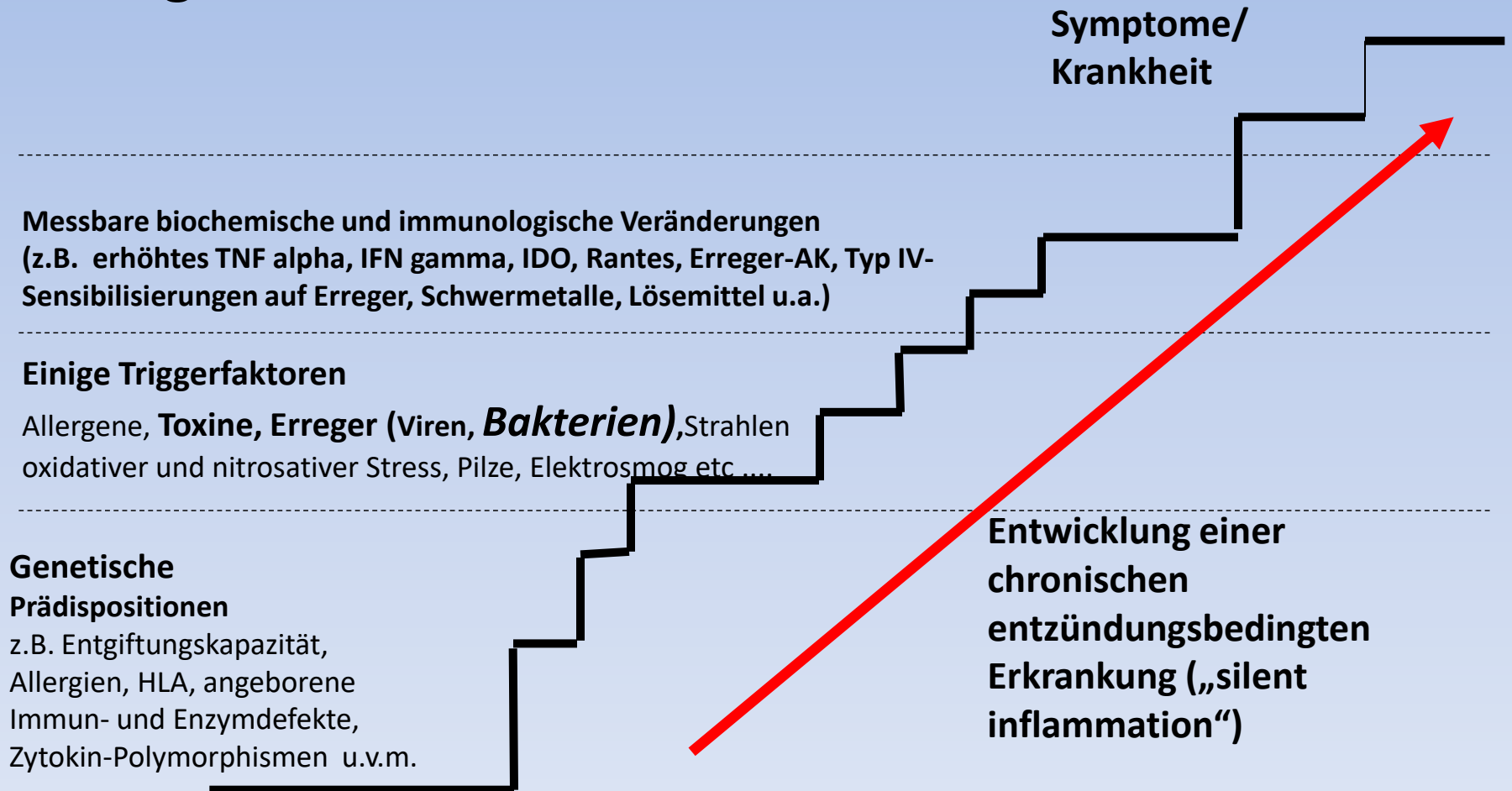
Bei depressionsähnlichen Krankheitsbildern immer zuerst eine organisch-entzündliche Ursache ausschließen durch Überprüfung der Zytokine und der weiteren Marker einer „silent inflammation“, bevor die Diagnose einer Somatisierungsstörung, Depression oder einer anderen psychosomatischen/psychiatrischen Erkrankung (meist von Nichtpsychiatern!) gestellt wird.

Fokus Borrelien



www.zecken.de

Die „Karriereleiter“ eines chronisch kranken Patienten mit einigen Faktoren, die zur Chronizität der Erkrankung beitragen



Was geschieht unmittelbar nach der Infektion und was etwas später?

- Spirochätale Borrelien haben an ihrer Körperoberfläche Lipopolysaccharide, die antigen wirken. Diese regen die B-Lymphocyten zur Antikörperproduktion an (humorale Immunantwort) sowie die T-Lymphocyten (zelluläre Immunantwort).
- Die AK-Produktion verläuft nur sehr langsam. Erst 3-4 Wochen nach der erfolgten Infektion lassen sich IgM-AK nachweisen und erst nach 6 Wochen IgG-AK. Auch die sog. Banden des Immunoblots werden nicht früher gebildet.

Einige weitere Charakteristika von Borrelien

Borrelien teilen sich sehr langsam quer und bauen dann aus den Teilstücken wieder Vollspirochäten auf. Diese **Generations-/Replikationszeit beträgt 12-24 Stunden!!** Auch Treponemen haben derart lange Generationszeiten. (Zum Vergleich E.coli 15 Minuten).

Antibiotische Therapien müssen diese biologischen Besonderheiten berücksichtigen. Die langsame Replikationszeit bestimmt die **Therapiedauer**, die sich nach der „**Rule of 500**“ richten sollte (und nicht nach den Neuroborreliose-Leitlinien (LL) der DGN, den Konsens-Empfehlungen eines Medizinergrremiums). Biologische Fakten haben einen höheren Stellenwert!

Sinnvolle Dauer einer antibiotischen Therapie nach der „Rule of 500“

Generell sollte sich die Behandlungszeit immer nach der Art und Replikationszeit eines Erregers richten entsprechend der „**Rule of 500**“. Man rechnet in der Regel mit der **Eradikation eines Erregers** nach einer Therapiezeit, die ca. **500 Generationszyklen** des Erregers andauert.

Beispiele:

E.coli: Generationszeit **15 Min.** 480 Generationszeiten = **5 Tage**

Streptokokken: Gen.zeit **30 Min.** 480 Generationszeiten = **10 Tage**

Borrelien: Gen.zeit **12-24 Std.!** Die aktuelle Empfehlung der Leitlinien (LL) der DGN lautet max. 21 Tage AB-Therapie, was aber nur ca. 21 (!) Generationszeiten entsprechen würde.

Aber erst **500 Generationszeiten = 354 Tage (1 Jahr!)** würden nach dieser allgemeinen Regel eine weitgehende Eradikation der aktiven Spirochäten erreichen (Persisterformen und Biofilme bleiben aber bestehen).

Was resultiert noch aus der langen Replikationszeit der Borrelien?

- Nach erfolgter Infektion kann **erst nach 4-6 Wochen** mit einer nachweisbaren **AK-Antwort** der B-Lymphocyten gerechnet werden.
- Die zelluläre T-Lymphocytenantwort hingegen setzt viel früher ein und kann mit dem **LTT** schon **10 Tage p.i.** erfasst werden.
- Bei unklarer Infektionssituation wird deshalb die LTT-Untersuchung empfohlen neben der Beobachtung der Einstichstelle und der Untersuchung der Zecke mit der PCR-Methode auf ihre Borrelienlast.

Uralt, aber oho!!

Borrelia burgdorferi: More formidable than Syphilis

Borrelia burgdorferi

- 132 genes + 21 plasmids
- 90% genes unrelated to any other known bacteria
- Able to adapt to many different hosts
- Perhaps the most complex bacteria known
- Borrelia: 15 million years old
- Treatment is challenging

Syphilis

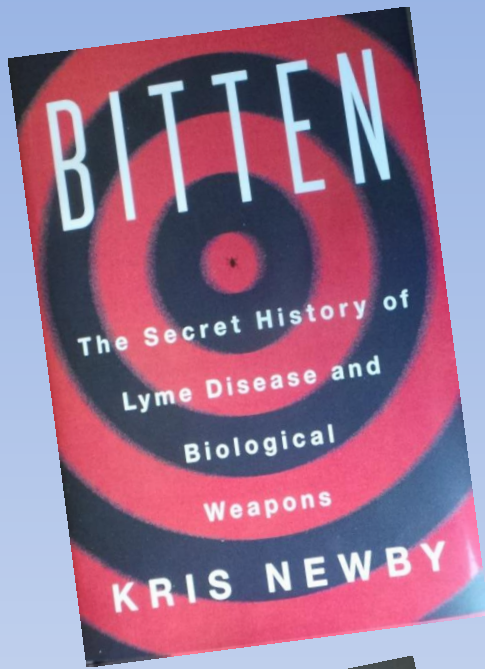
- Only 22 genes
- Limited adaptive capabilities
- No evidence it existed before 1492
- Can be effectively treated

Warum ist die Therapie der Borreliose heute so schwierig geworden?

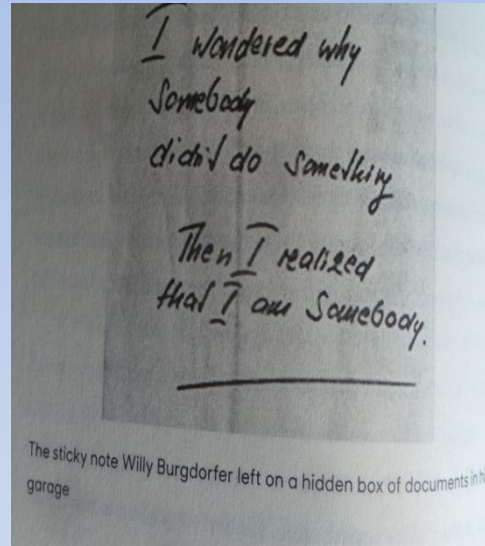
Das 2019 erschienene Buch „**Bitten**“ von **Kris Newby** liefert Fakten und plausible Erklärungen. Denn sie weist nach, dass Zecken in den Jahren 1950 als Überträger mehrerer intrazellulärer Erreger zur biologischen Kriegsführung verändert worden sind – bis zum Verbot des US-Programmes zur Entwicklung biologischer Kriegswaffen am 25.11.1969 durch Richard M. Nixon.

Man fand in den Zecken Co-Infektionen u.a. mit einem Schweizer Rickettsienstamm namens **WB-8-2**, benannt nach dem Entdecker und Leiter des Rickettsien-Forschungslabors **Willy Burgdorfer!!!**

Die ersten Fälle von Lyme- Arthritis und der chronischer Borreliose traten von 1972- 1975 in Old Lyme auf.



Das ist eine (reumütige?)
Zettelnachricht von Willy
Burgdorfer



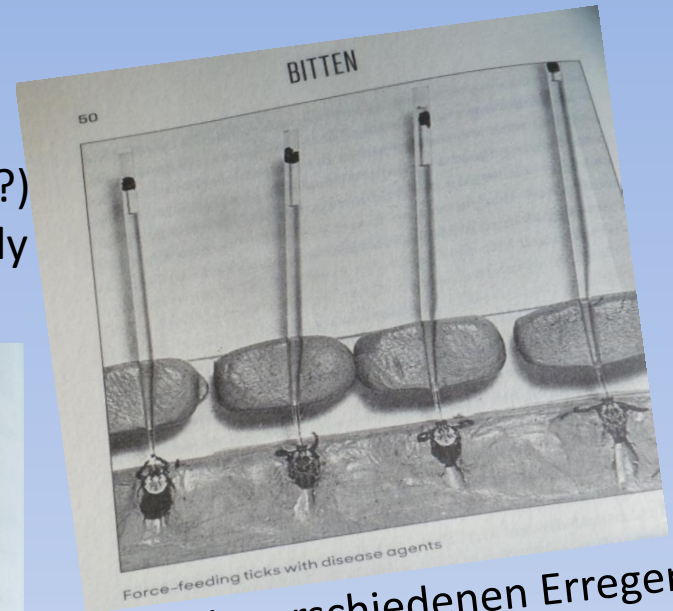
The sticky note Willy Burgdorfer left on a hidden box of documents in his garage

Er starb am 17.11.2014 und hinterließ in seiner Garage sehr viele Labordokumente

Appendix I: Uncontrolled Tick Releases, 1966-1969

LOCATION	DATE	TICK SPECIES	RADIOACTIVE MARKER	NUMBER RELEASED
MONTPELIER, VA	Aug. 11, 1966	American dog tick (Dermacentor variabilis)	Carbon-14	29,750
	Aug. 29, 1966	American dog tick (Dermacentor variabilis)	Carbon-14	12,400
	Sept. 18, 1967	Lone star tick (Amblyomma americanum)	Carbon-14	15,500
	Aug. 4, 1968	Lone star tick (Amblyomma americanum)	Carbon-14	50,000
NEWPORT NEWS, VA	Aug. 28, 1969	Lone star tick (Amblyomma americanum)	Carbon-14	17,500
	Sept. 12, 1967	Lone star tick (Amblyomma americanum)	Carbon-14	22,000
HILL CANYON, MT	Aug. 28, 1968	Lone star tick (Amblyomma americanum)	Carbon-14	47,000
	Aug. 28, 1966	Rocky Mountain wood tick (Dermacentor andersoni)	Carbon-14	22,500
	July 19, 1967	Rocky Mountain wood tick (Dermacentor andersoni)	Carbon-14	21,800

Freisetzung von 282,800 infizierten radioaktiv markierten Zecken von 1966 bis 19.7.1969 in Montana und Virginia



Mit verschiedenen Erregern
zwangsernährte Zecken



Hungrige Zecken mit Multi-infektionen saugen an festgezurrtten Labormäusen

Willy Burgdorfer's technique for allowing vials of hungry ticks to feed on lab mice

Seronegativität (fehlende Borrelien-AK) sind ein nicht seltenes Phänomen, was es aber lt. den LL zur Neuroborreliose 3/2018 gar nicht gibt

The immune system cannot generate immunological memory during infection with *B. burgdorferi*

- “Our data demonstrate that *Bb* infection suppresses the development of long-lived antibody production and immunological memory formation and indicates that *Bb* may achieve this by suppressing the function and/or causing the rapid and global collapse of germinal centers.”
- “Antibodies disappear rapidly when infection is controlled by antibiotic treatment.”

R.A. Elsner, S.W. Barthold, N. Baumgarth. Cytokine Vol. 63(3), 2013, P 261

Die Besonderheiten einiger Erreger führen zu fehlender Immunsystemadaptation

No Adaptive Immunity with Some Infections

- Acute infections are usually associated with an early inflammatory reaction followed by adaptive immunity and a resolution of symptoms, but in some chronic infections that evade and suppress the immune system this progression does not always occur. Instead, inflammation can persist without adaptive immunity, autoimmune symptoms may occur, and reinfections are common.

Fehlende IL 10-Gegenregulation führt zu persistierender Immunaktivierung

TBD Pathophysiology is a Failure to Shift from Inflammation to Adaptive Immunity

- Persisting immune activation causes the cytokine storm in chronic TBD. In these patients, the innate immune system is not turned off by a series of specific immune peptides. Specific genetic types are more prone to this phenomenon. **Since reinfections are common, adaptive immunity may not occur.** [1,2]
- Aberrant immune reactions are most likely the result of **persistent infection** causing persisting immune provocation.[3]

[1] Newell K.

[2] Elsner RA, Barthold SW, Baumgarth N. Cytokine Vol. 63(3), 2013, P 261

[3] Berndtson K. Review of evidence for immune evasion and persistent infection in Lyme disease. Int J Gen Med. (2013) 23;6:291-306.

Borrelia spielen eine besondere Rolle bei der Entstehung einer chronischen Entzündung

Inflammation, Th1 (Innate) Effects

- *Borrelia burgdorferi* infections have been associated with the **proinflammatory cytokines and chemokines**.
- **Proinflammatory lipoproteins**.
- Other research demonstrates *Bb* induces an inflammatory response impacting **neurons, glial and Schwann cells**.
Pathophysiological mechanisms include inflammation driving **oxidative stress, excitotoxicity**, changes in **homocysteine** metabolism, increases in **indoleamine 2,3 dioxygenase** causing changes in tryptophan metabolism and increases in **quinolinic acid**, a neurotoxin, which is created during the the Kynurenine metabolism.

Sinnvolle Therapiedauer bei Frühborreliose

Da im Frühstadium der Erkrankung viele Borrelien noch spirochätal im Blut kreisen, genügen nach meiner mehrjähriger Erfahrung zunächst **30 Tage** Therapie mit einem **intra- und extrazellulär** wirkenden Antibiotikum wie **Minocyclin, Clarithromycin** (v.a. für Kinder) oder **Azithromycin**. 4 Wochen nach Ende dieser Antibiose sollte mit einem **LTT** überprüft werden, ob (immer) noch Erregeraktivität besteht oder nicht mehr. Danach erst Entscheidung über das weitere therapeutische Vorgehen.

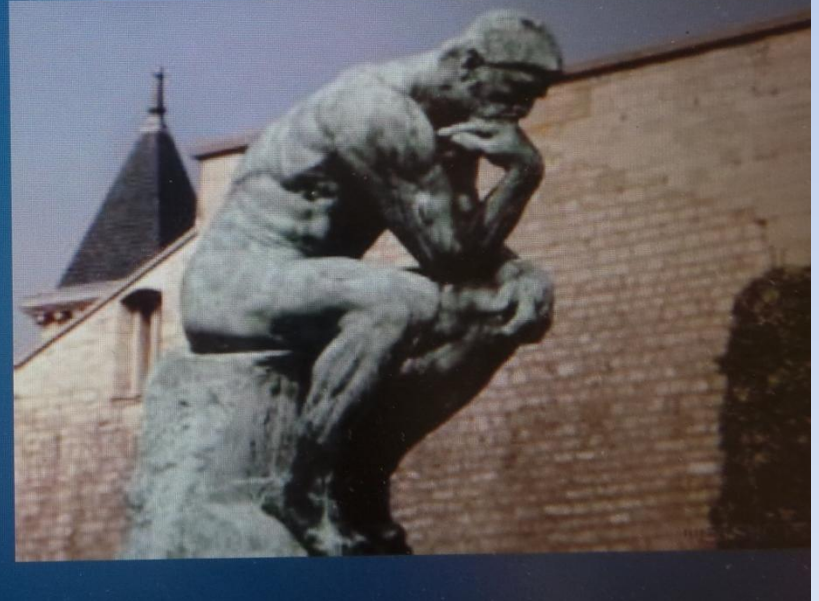
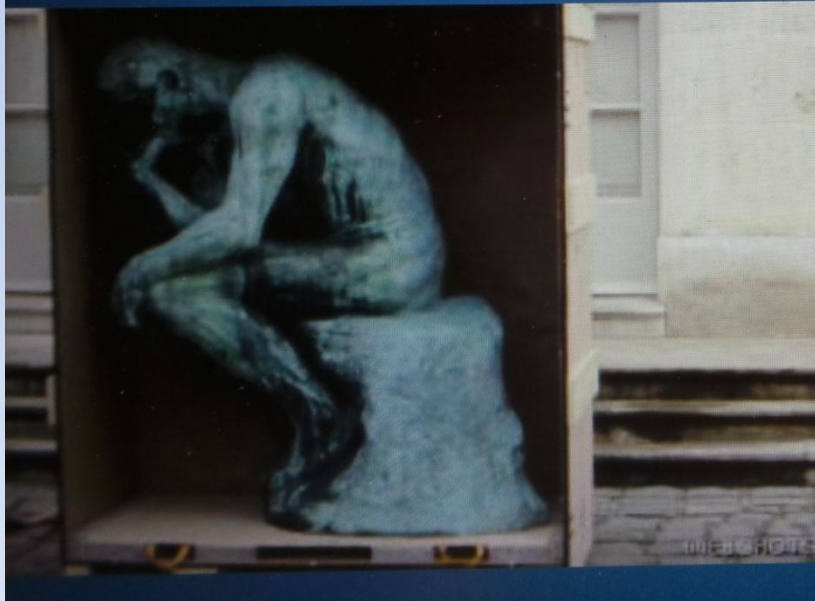
Mein Therapieregime für chronische Borreliose

Nach der antibiotischen Erstbehandlung für 30 Tage erfolgt die **Weiterbehandlung je nach LTT-Ergebnis**

- LTT noch deutlich erhöht: Wechsel auf ein zweites AB aus der Gruppe der Makrolide oder Tetracycline. Ab jetzt auch Kombination mit Tinidazol (Trimonase, Fasigyn).
- Gleichzeitig Suche nach **Chronifizierungsfaktoren** wie Schwermetallbelastung, Zahnherde/NICOs u.v.m.
- LTT negativ oder grenzwertig: dann Weiterbehandlung mit pflanzlichen AB wie Samento, Banderol, Cumanda, Artemisin, Stevia, Karde u.v.a.
- Gleichzeitige Überprüfung der bioaktiven Vitamine, der ATP- und Glutathionwerte, IDO, LDH, CK, MDL-LDL u.v.m.

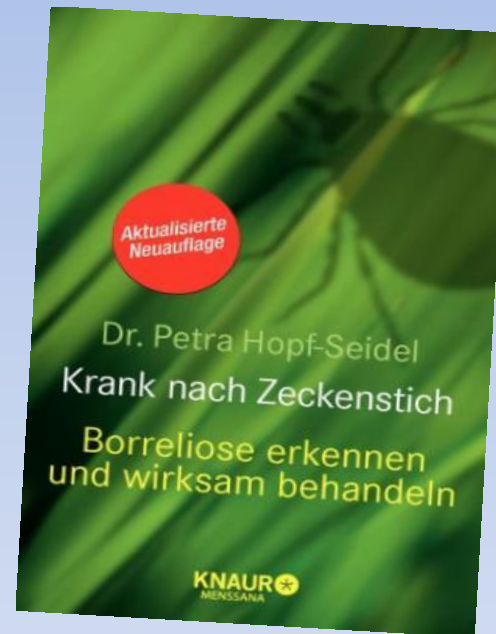
Mit engen LL-Vorgaben kommt man bei diesen
Krankheiten nicht weiter...

With Emerging Diseases
Think Outside the Box



©Bransfield, R.C. 7/2015

Weitere Informationen finden Sie auf meiner Website:
www.dr-hopf-seidel.de oder in meinem Buch



12.Aufl. 2019 ISBN 3426873923

Danke für Ihre Aufmerksamkeit