

Die chronische Borreliose

Der Erreger und das Krankheitsbild

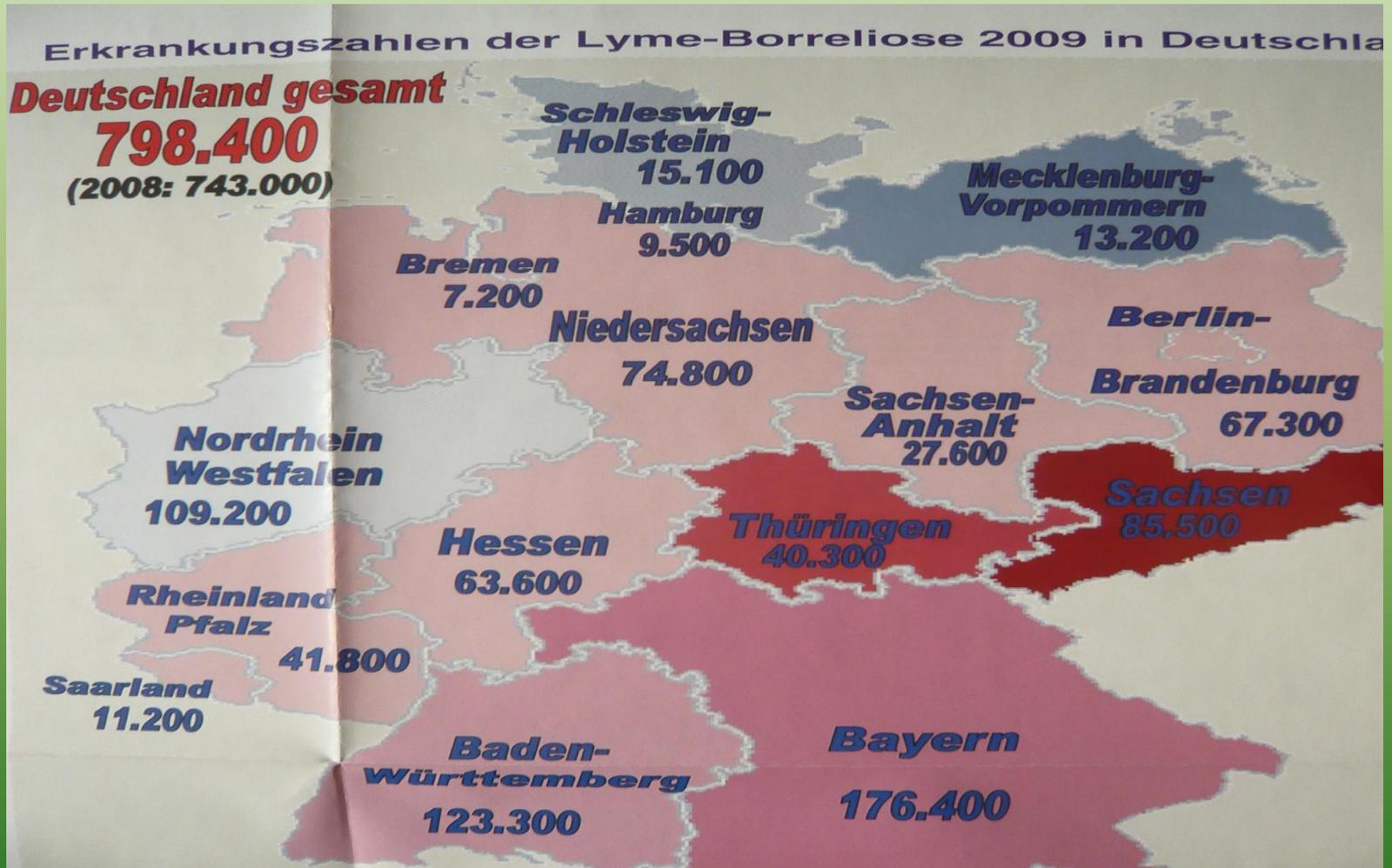


Vortrag
am 8.7.2012
in
Würzburg

**Dürfen wir uns vorstellen: Familie Zecke
(Ixodes ricinus) von der Larve über die Nymphe
bis zur erwachsenen weiblichen/ männlichen
Zecke**



ICD-Krankheitsfälle Borreliose 2009



Häufigkeit von Borrelioseerkrankungen in Deutschland

ICD-Statistik der Techniker Krankenkasse (TKK) für das Jahr 2009:
Von Kassen-Ärzten wurde die Diagnose „Borreliose mit Erythema
migrans (EM)“ ICD A 69.2 – hochgerechnet für die gesamte BRD -
ca. 800 000 Mal verschlüsselt

Das bedeutete eine Zunahme + 11% gegenüber 2008

Aber: Nur ca. jede 2. Infektion geht überhaupt mit einer Wander-
röte einher !

Hochrechnungen aus verschiedenen Publikationen ergeben 1 Million
Neuerkrankungen jährlich und 2 Millionen Patienten, die an Lyme-
Borreliose leiden (s.a. www.praxis-berghoff.de: Häufigkeit der Lyme-Borre-
liose in der Bundesrepublik Deutschland Stand 2011)

**Warten auf einen Wirt –
Tier oder Mensch.....**



Zeckenenlarven kurz nach dem Schlüpfen aus dem Ei



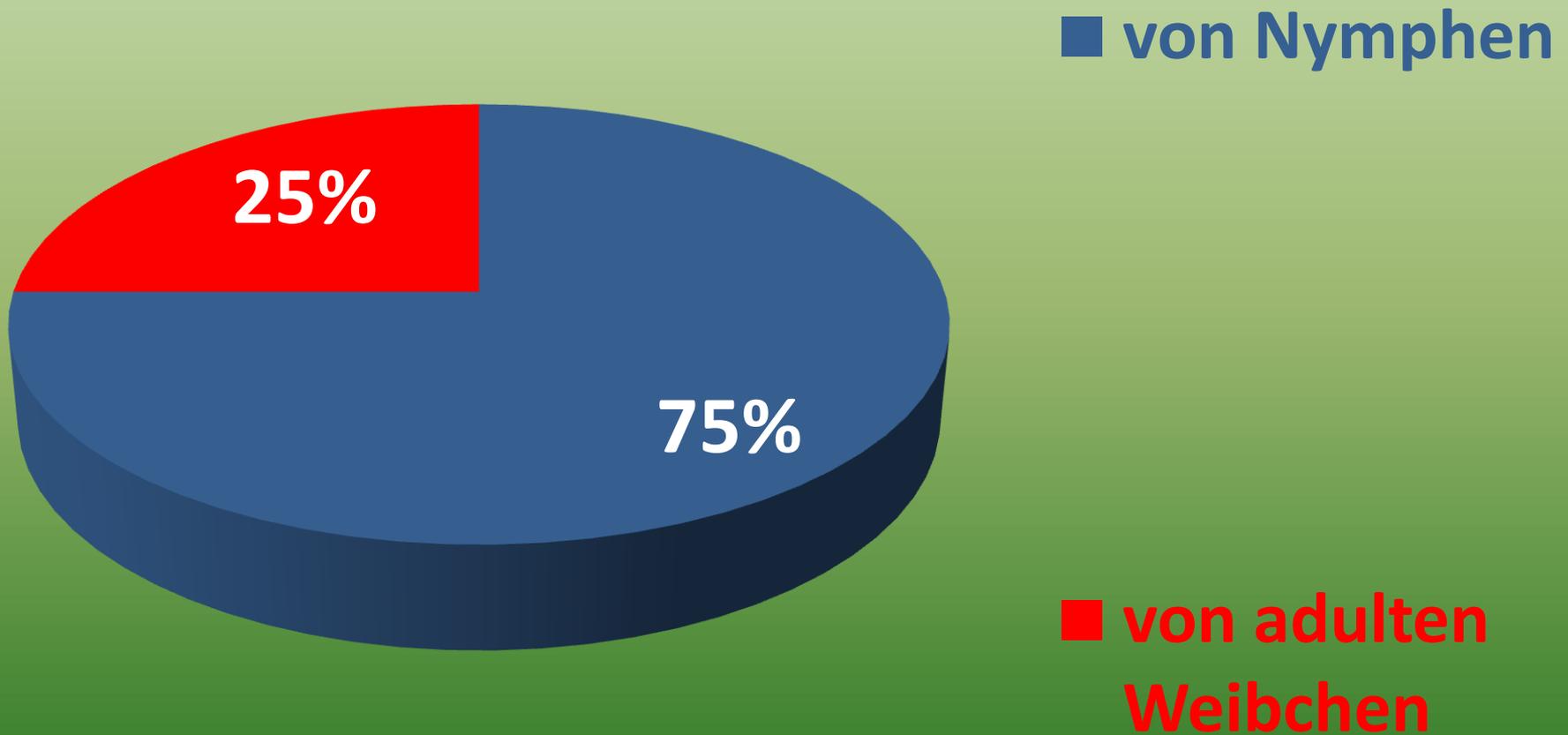
Foto: Frau Polack

Die kleine Zeckennymphe überträgt die Borrelien am häufigsten



Foto: Frau Heidi Polack

Übertragungshäufigkeit der Infektion auf Menschen





Festgesaugte adulte Zecke

Foto: Frau Polack

Zeckenmännchen auf Brautschau



Foto: Frau Polack

Wissenswertes über Zecken und Borrelien

- Eine Infektion mit Borrelien erfolgt meist nach einer mindestens 8-stündigen Saugzeit (es gibt aber auch Infektionen nach wesentlich kürzerer Zeckenkontaktzeit)
- Übertragung auch durch andere Insekten wie z.B. Pferdebremsen wird berichtet
- Die Zecken-Männchen sind ganz schwarz und übertragen keine Borrelien. Sie sterben nach der Begattung

Symptome in der Frühphase einer Borrelieninfection



d.h. Änderung des Allgemeinbefindens
oder auch keinerlei klinische Symptome
(sog. „stummes Stadium“)



Erythema migrans 10 Tage nach Zeckenstich



Foto privat

Erythema migrans 13 Tage nach Zeckenstich



Foto privat

Unscharf begrenztes Erythema migrans



Kaum übersehbares Erythema migrans



Foto: privat

Suchbild: wo ist/war das Erythema migrans ?

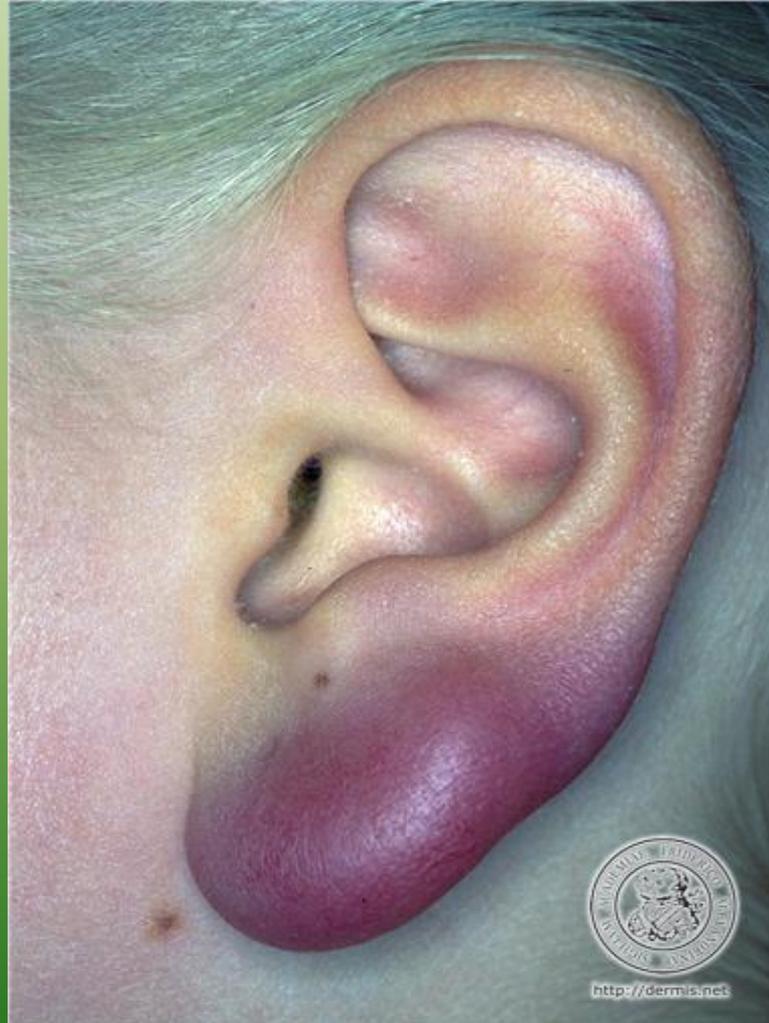


Foto privat

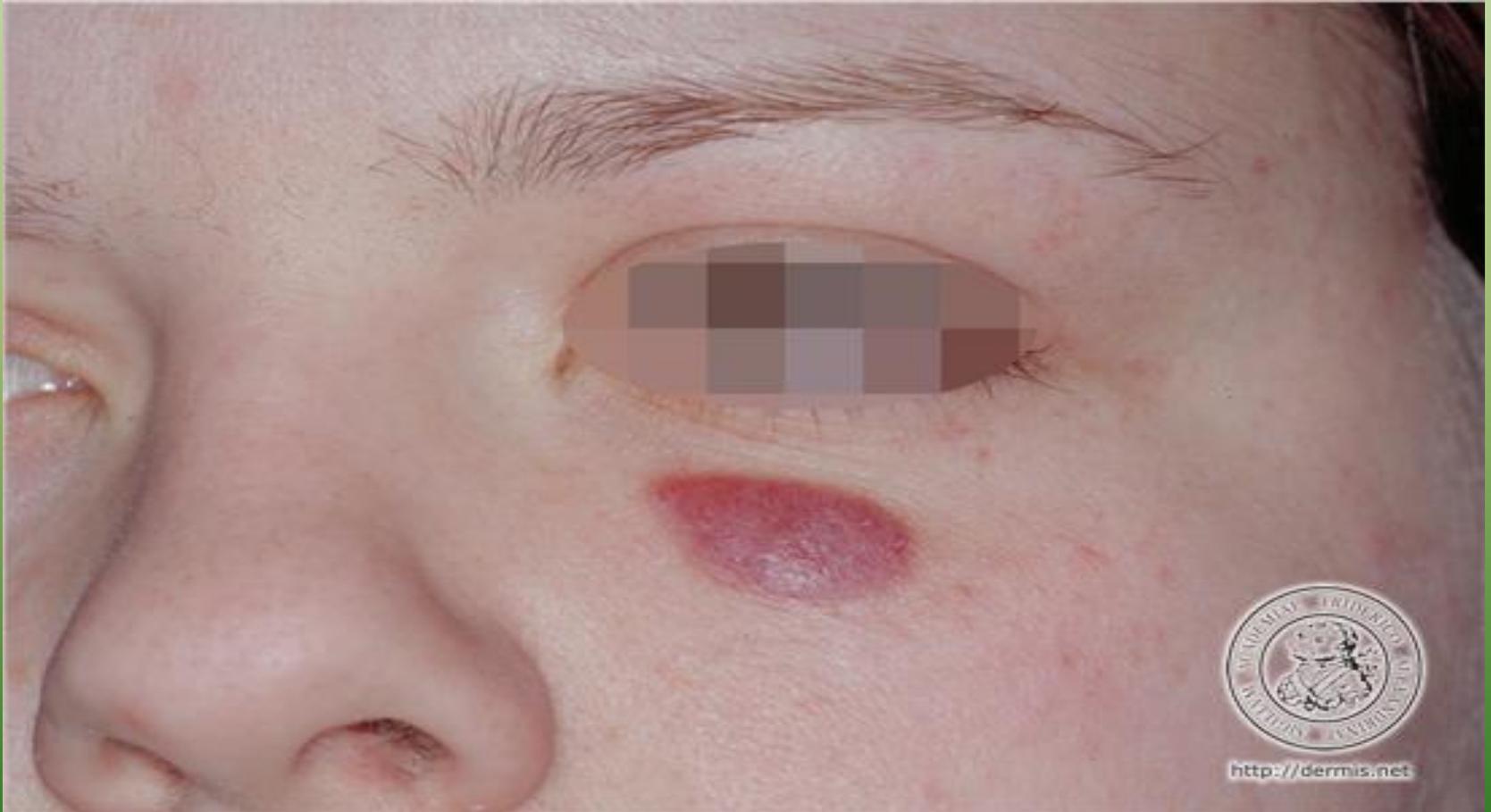
Frisches, aber kaum sichtbares EM am Gesäß



Lymphocytom, meist bei Kindern auftretend



Lymphocytom an der Wange



Frisches EM 3 Tage nach Zeckenstich (innen 2x3 cm, außen 5x6 cm)



Foto privat

EM am 4. Tag nach Zeckenstich



Frisches EM am 3.Tag nach Zeckenstich



Foto privat

Frisches EM am 4.Tag nach Zeckenstich



Foto privat

Frühborreliose mit EM im 6. Schwangerschaftsmonat nach 3 Tagen Amoxicillintherapie



Foto privat

EM durch Amoxicillintherapie „maskiert“



Foto privat

Erythema (chronicum) migrans

Erstbeschreiber: Afzelius 1909, Lipschütz 1913

Klinische Merkmale:

Homogene, sich langsam über mehrere Tage ausbreitende Rötung (sog. Erythema migrans). Oft wird sie zentral blasser und wandert nur noch mit einem bogigen Saum weiter nach außen. Nach > 4 Wochen spricht man von Erythema chronicum migrans.



modif.iziert nach Dr. Kurt Müller

Chronisches EM seit 3 Jahren



Chronisches EM (CEM) nach 7 Jahren lokaler Cortisonsalbentherapie



Foto privat

Das CEM nach 4 Wochen Minocyclinthherapie



Foto privat

Das CEM nach 6 Wochen Minocyclinthherapie



Foto privat

Rezidivierend auftretendes EM



Neurologische Symptome des Frühstadiums

- Kopfschmerzen (diffus, halbseitig, stirnbetont)
- Nacken-/Schalterschmerzen („Meningismus“)
- Im NMR/Kernspin kann die entzündliche Veränderung der Hirnhäute durch KM sichtbar gemacht werden („weiße Meningen“)
- Sensibilitätsstörungen an der Einstichstelle der Zecke mit Dysästhesien (Brennen, Ziehen, Kribbeln) mit und ohne nachfolgende Erythema migrans (EM)-Entwicklung

Psychische Symptome des Frühstadiums

Die psychischen Symptome wie Antriebsstörung und depressive Gefühle sind meist noch mild ausgeprägt. Oft treten sie auch nur kurz nach der Infektion auf im Rahmen von grippeähnlichen Beschwerden..

Kognitive Störungen fehlen in der Regel zu diesem Zeitpunkt meist (noch) völlig!

Diagnostik im Frühstadium einer Borrelieninfektion

- Die klinischen Zeichen (EM, Borreliosegrippe) nach einem Zeckenstich beachten und sofort mit geeigneter Antibiose beginnen
- Möglichst die festgesaugte Zecke fotografieren und die **Einstichstelle** im Folgenden weiter beobachten und evtl. **fotografieren**
- Zecke zur **Borrelien-DNA-Untersuchung (PCR)** einschicken

Diagnostik im Frühstadium einer Borrelieninfection

- Frühestens 6 Wochen nach dem Stich die Antikörper (ELISA, EIA, CLIA) bestimmen lassen, da diese nicht früher gebildet werden
- Bei Unklarheiten , ob eine Borrelien- Infektion erfolgte, ist ab dem 10. Tag nach dem Stich der Lymphocytentransformationstest (**LTT**) möglich

Geeignete Antibiotika für die Therapie der Frühborreliose

- **Amoxicillin** 3 x 1000 mg für 30 Tage (v.a. bei Schwangeren, Kindern < 8 Jahre)

cave: Penicillinallergie

- **Clarithromycin** 2 x 500 mg (beginnend für 4 Tage mit 2 x 250 mg) für 30 Tage für Erwachsene, für Kinder immer **gewichtsadaptierte Dosis**

cave: QT-Zeitverlängerung möglich, evtl. bitterer Nachgeschmack im Mund während Therapie

Geeignete Antibiotika für die Therapie der Frühborreliose

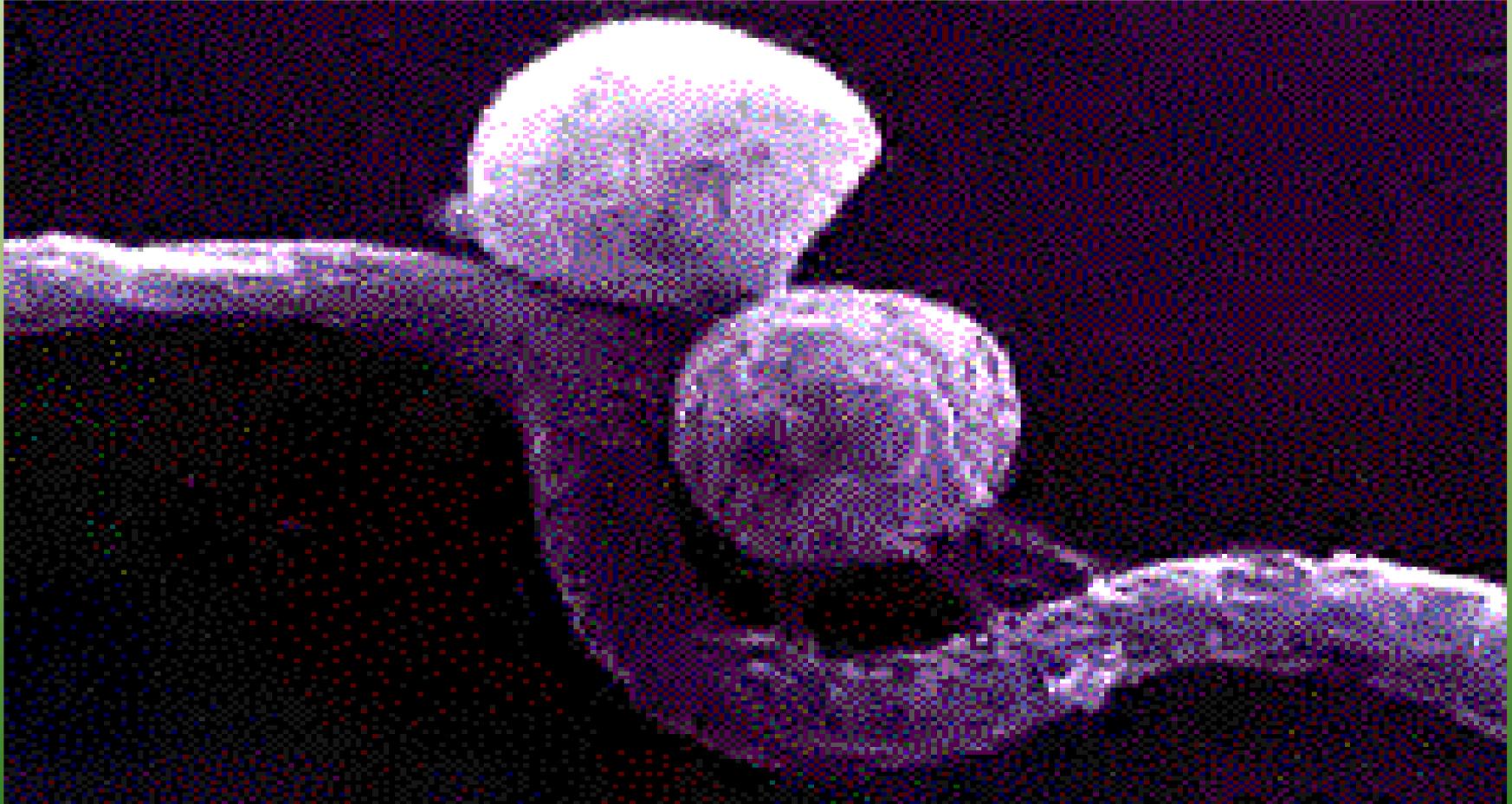
- **Minocyclin** 2 x 100 mg für Infizierte > 50 kg (langsam eindosieren, mit nur 50 mg beginnen wegen der möglichen NW Kopfschmerzen)
Reservemittel:
- **Azithromycin** 500-600 mg pro Tag für 4 Tage, dann 3 Tage Pause (für Kinder > 1 Jahr immer gewichtsadaptiert)

NB: Doxycyclin nur noch als Reservemittel einsetzen, da es zur Persistenzbildung beiträgt!

Grundsätzliches für die Frühtherapie

- Für alle Behandlungen der Frühborreliose gilt, dass wegen der sehr **langen Generationszeit** der Borrelien von 24 Stunden (vgl. E.coli nur 20 Minuten !) die antibiotische Therapie in der Regel **30 Tage** dauern sollte.
- Die Antibiotikumdosis muss **gewichtsadaptiert** sein, v.a. bei den Kindern, bei Unter- und Übergewichtigen

Cystenbildung von Borrelia burgdorferi



Mursic et al . 1996

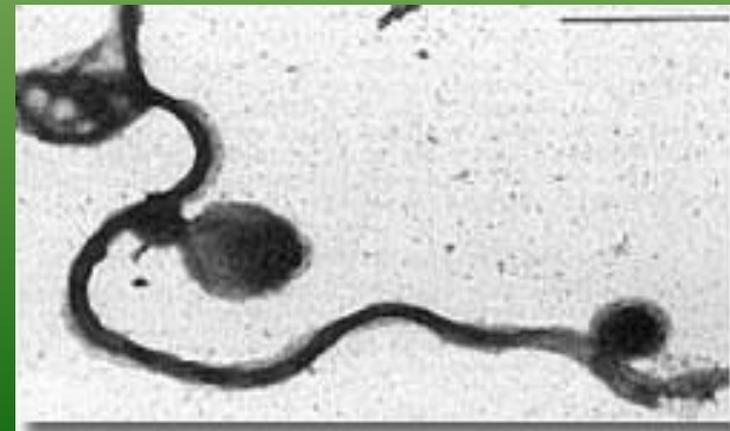
Was passiert nach einer Infektion mit Borrelien



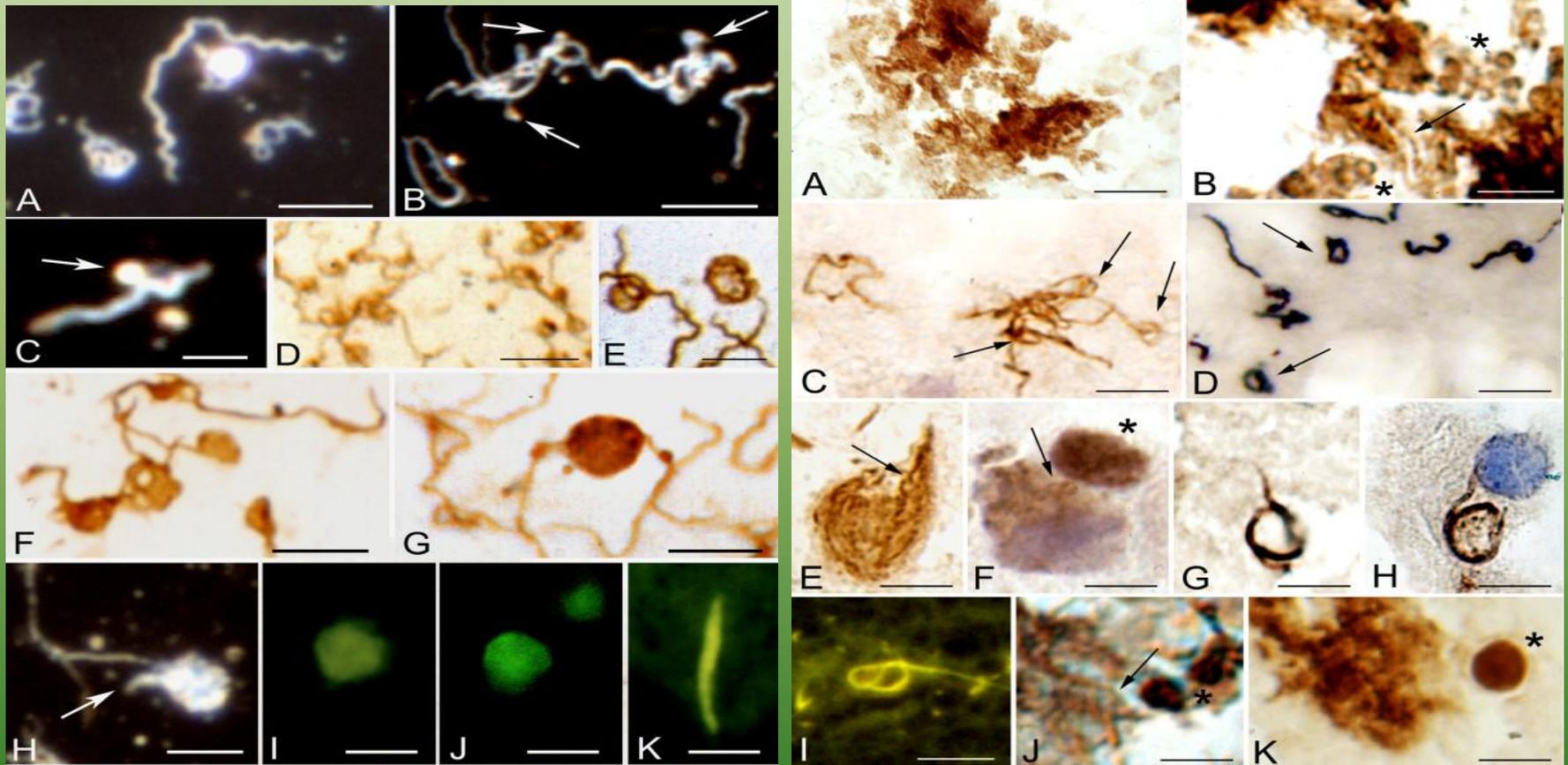
©www.zecken.de

Die Spirochäte teilt sich unmittelbar nach der Infektion im Wirt alle 12-24 Stunden einmal quer durch und baut dann wieder eine neue Zellwand auf. Die Lipopolysaccharide der Borrelien-Zellwand wirken antigen (AK-Bildung !)

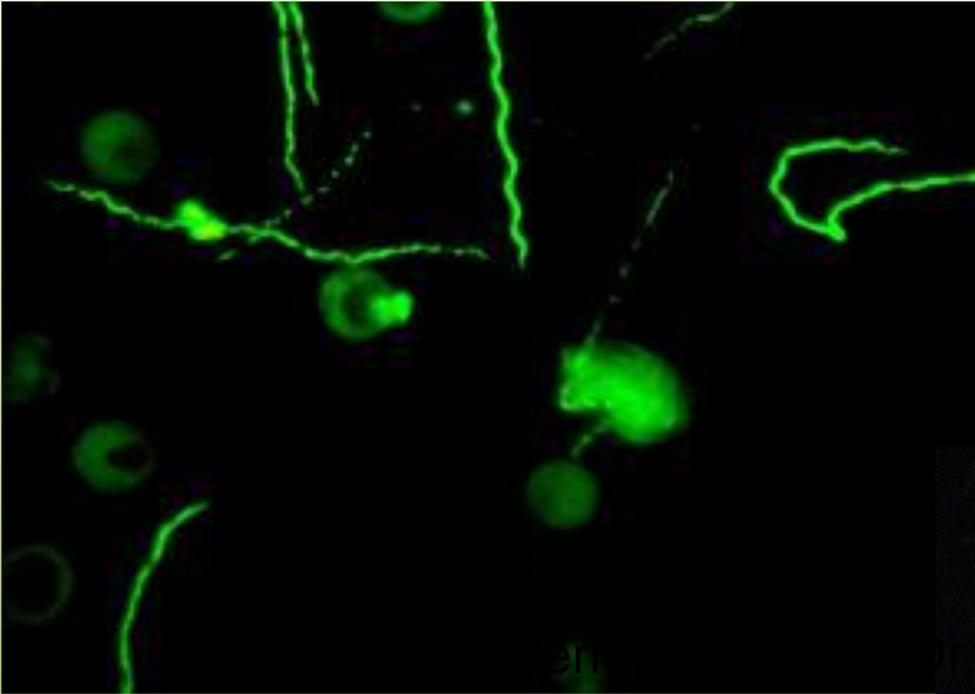
Die Borrelien bilden Persisterformen (Blebs, „Cysten“, L-Formen und Biofilme). Sie wirken Th 1-stimulierend (TNF-alpha, IFN gamma), was einer chronischen Entzündung entspricht. Würzburg 8.7.2012 Dr. Hopf-Seidel



Umwandlungen von Spirochäten zu Persisterformen

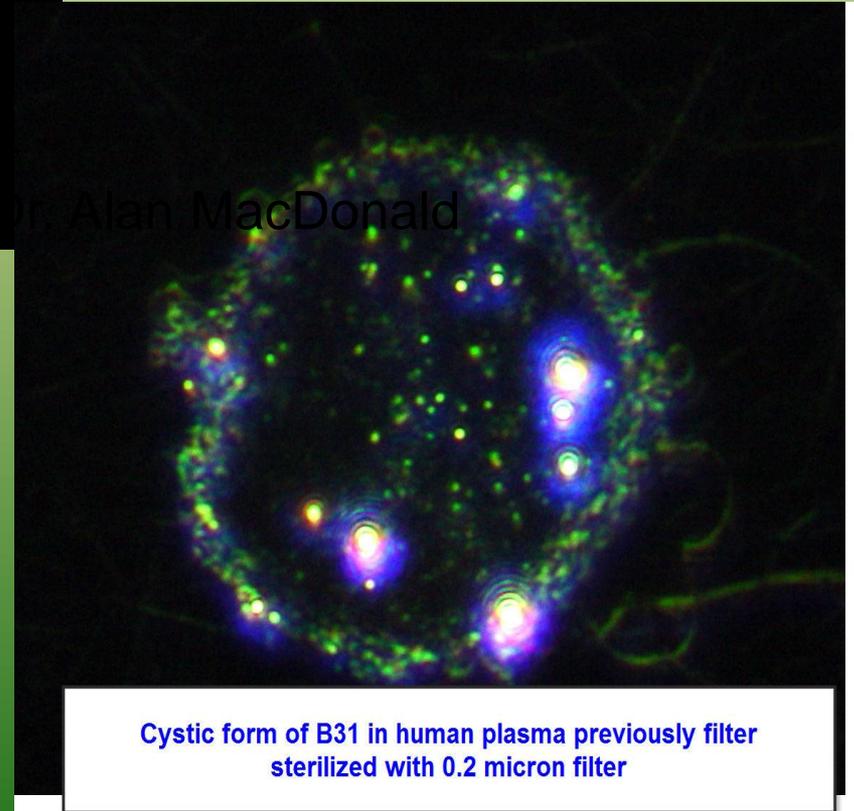


©Miklossy



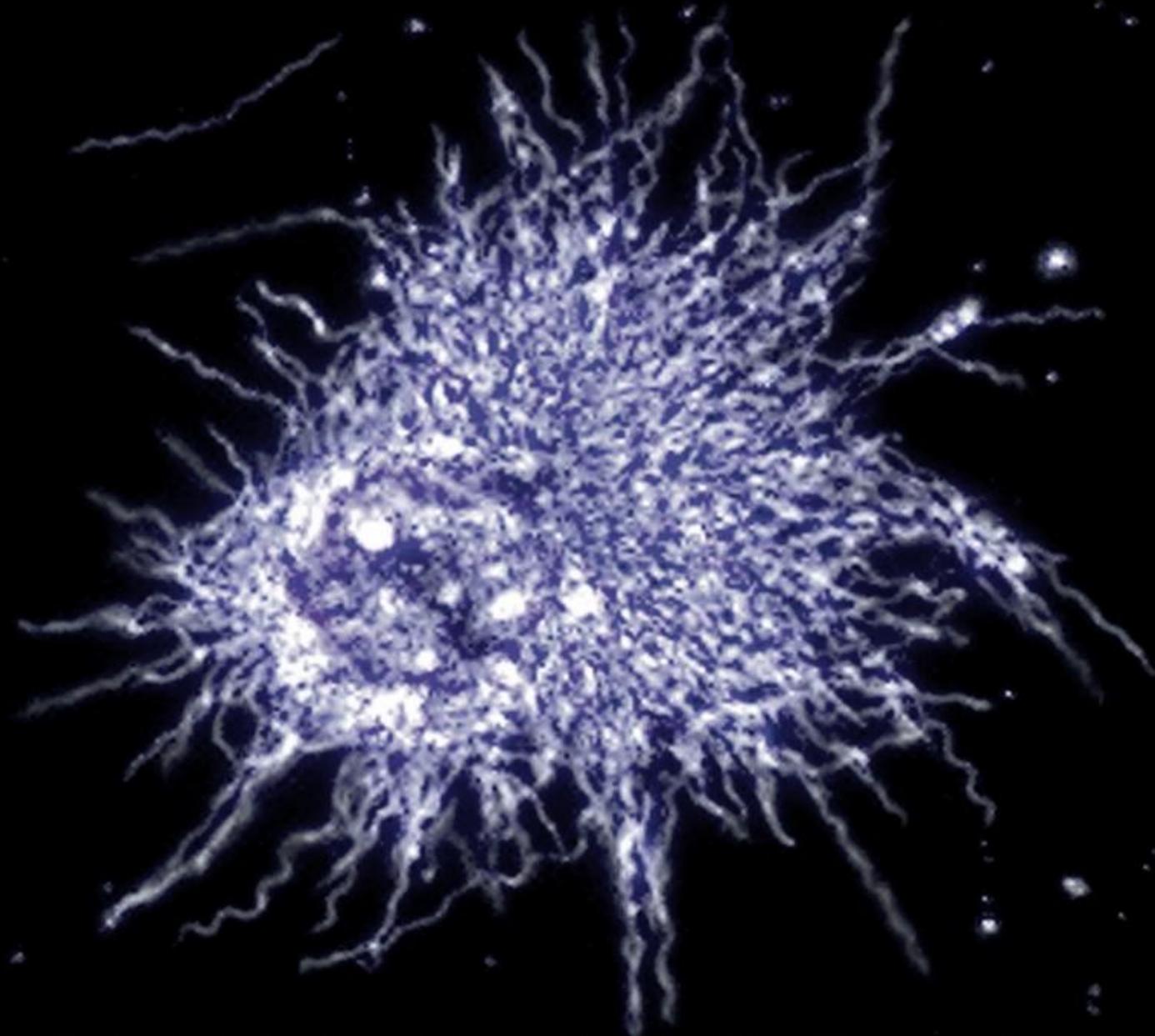
Cystic *Borrelia burgdorferi*
without granules inside and
spirochetes

Cystic *Borrelia burgdorferi*
with granules inside



Cystic form of B31 in human plasma previously filter
sterilized with 0.2 micron filter

With Permission from Dr. Alan MacDonald



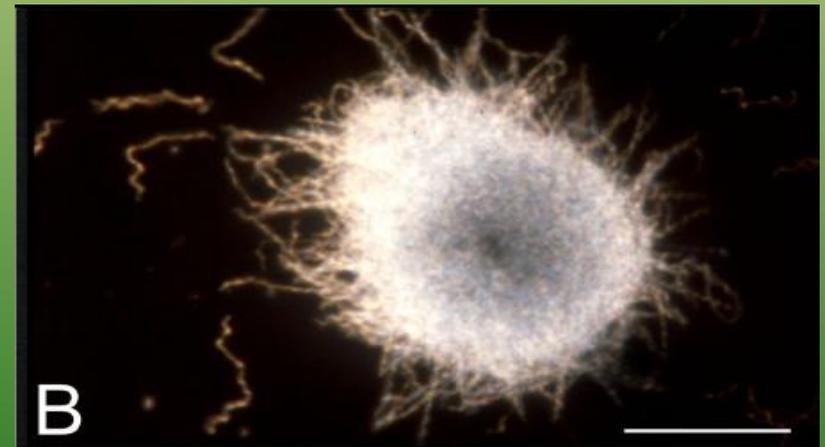
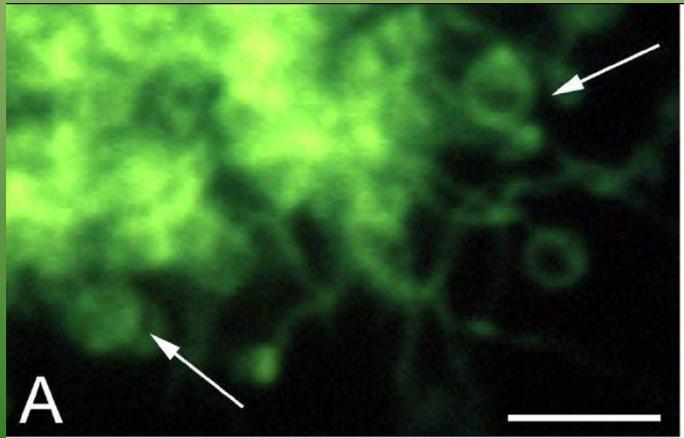
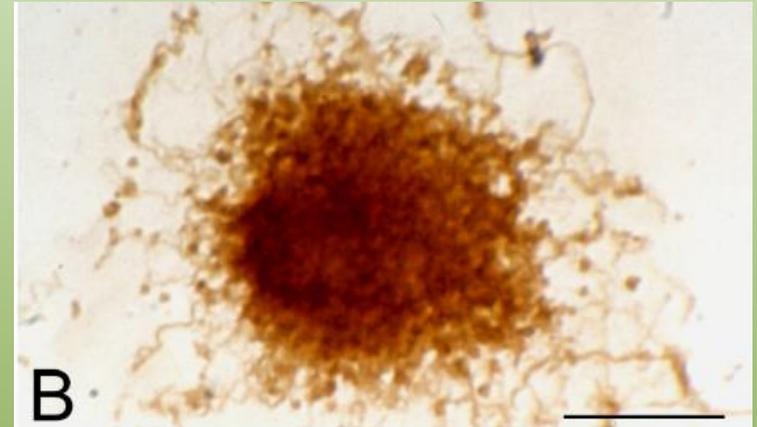
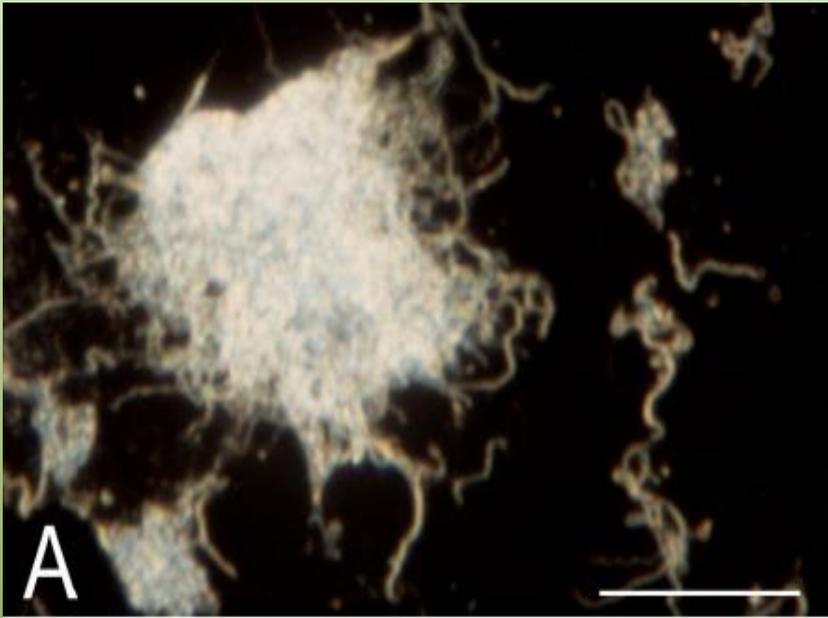
B. burgdorferi early development of biofilm-like structure

dark field 40X

Würzburg 8.7.2012 Dr. Hopf-Seidel

©Prof.Sapi

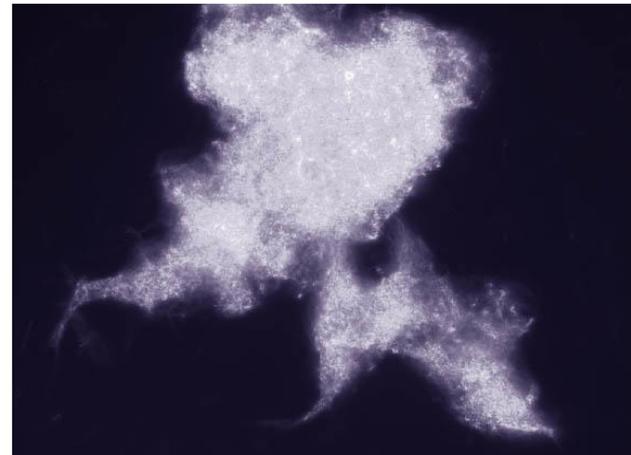
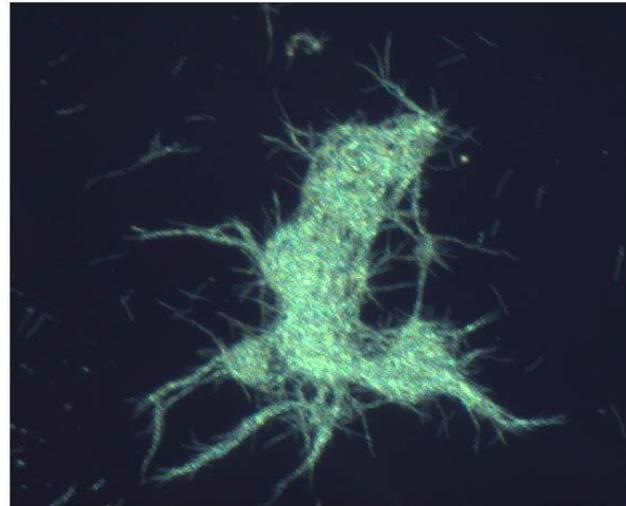
Borrelia burgdorferi colonies



Miklossy J et al 2008

Potential biofilm formation of *Borrelia burgdorferi*

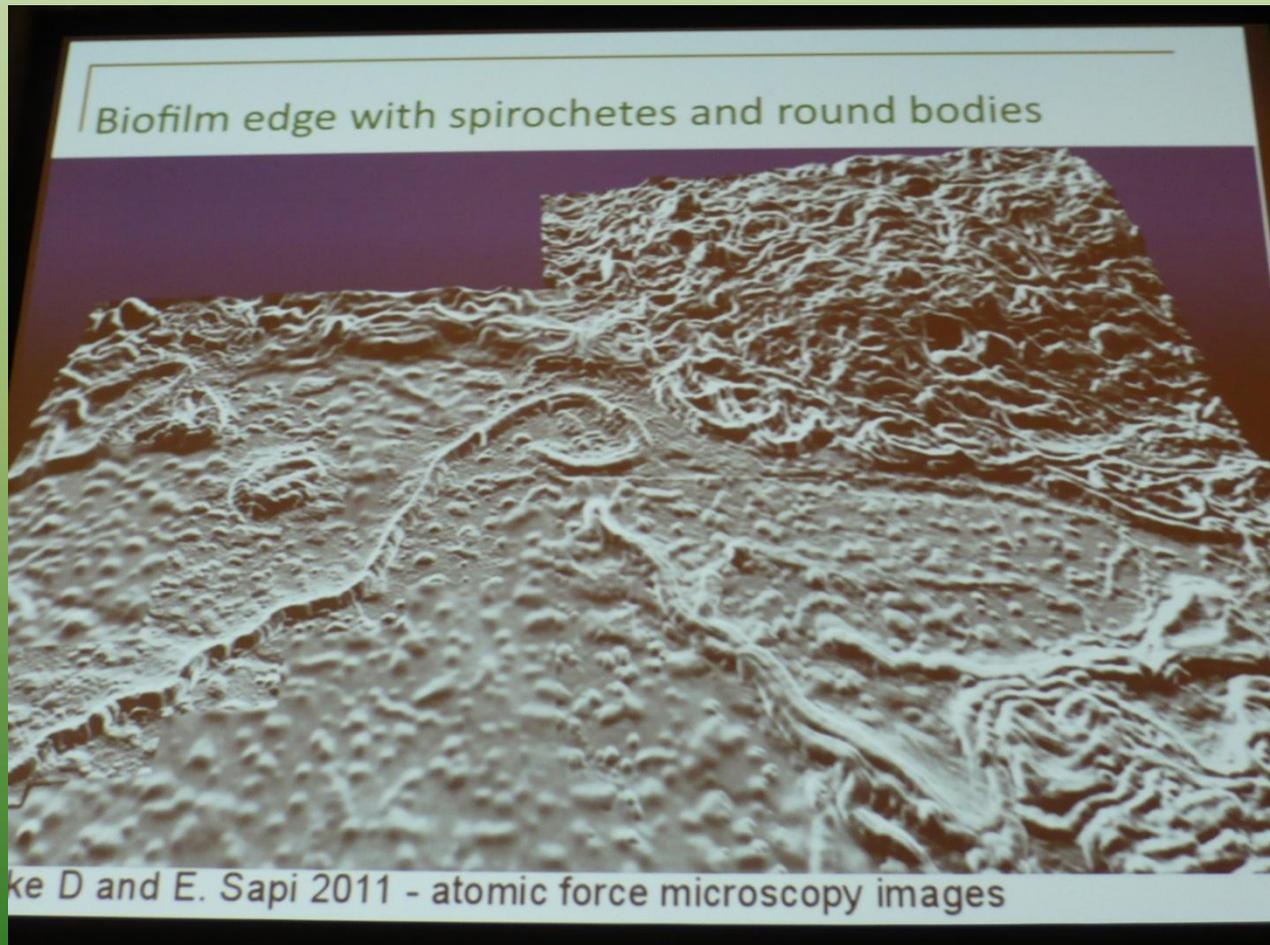
- A **biofilm** is a structured community of microorganisms encapsulated within a self-developed polymeric matrix and adherent to a living or inert surface.
- Bacterial **biofilms** are very difficult to treat because they show much greater resistance to antibiotics (up to 1000-fold) than their free-living counterparts.
- Responsible for several chronic diseases, such as chronic lung infection in cystic fibrosis patients, chronic urinary infection, chronic middle ear infection, sinusitis, and even fatal endocarditis.



Azano D, Carpenter K, MacDonald and Sapi E, unpublished pictures, 2008

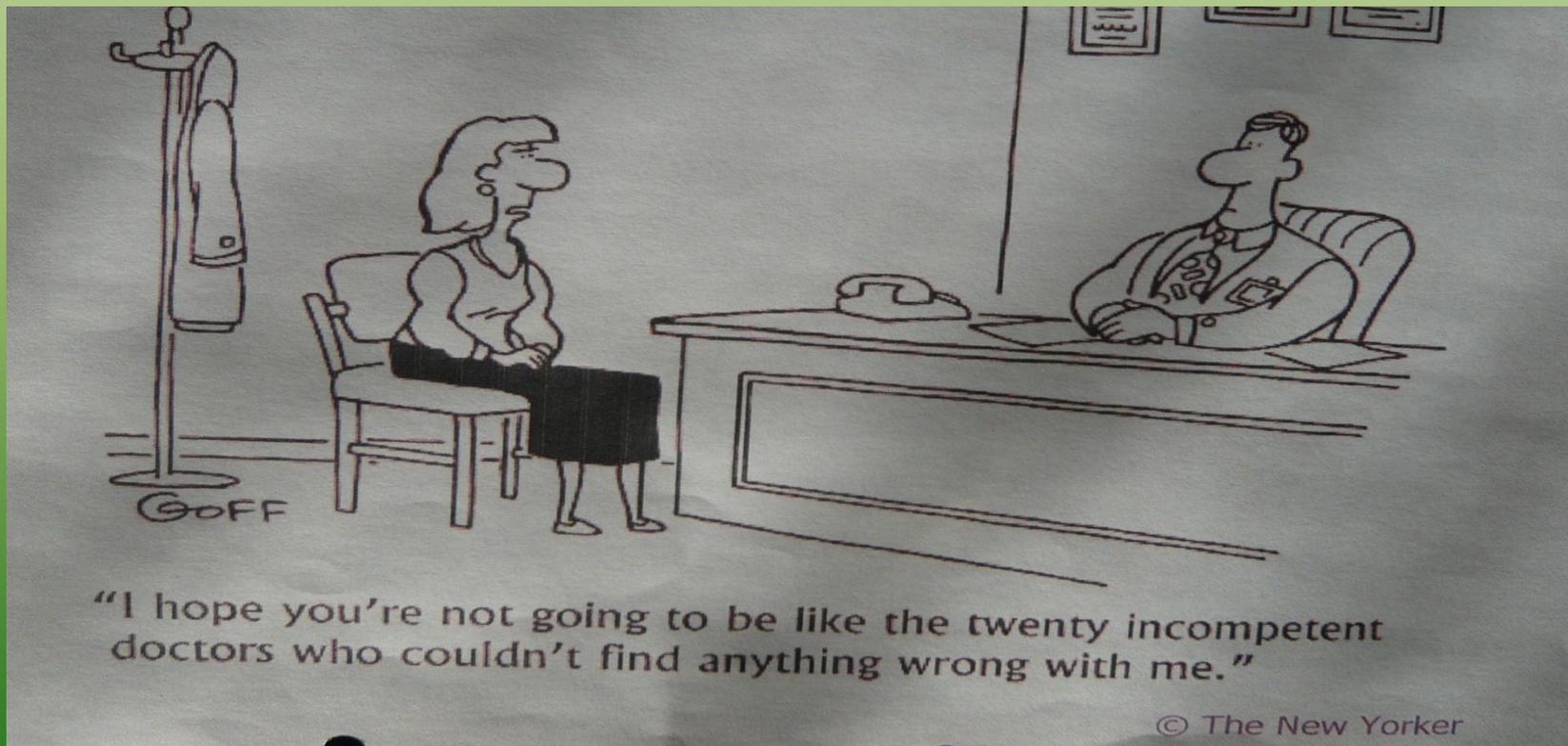
Würzburg 8.7.2012 Dr. Hopf-Seidel

Bildung eines Borrelien-Biofilms



Kurze Pause für Fragen...und anderes

.....auf der Suche nach einem borreliosekundigen Arzt



Chronische Borreliose

- Die chronische Infektion mit Borrelien entsteht, da sich die Spirochäten in sog. **Persisterformen** umgewandelt haben, die sich in allen Geweben und Organen absiedeln.
- Daraus resultiert eine Vielzahl von Symptomen, aber auch die Notwendigkeit einer **langen intrazellulär wie auch intrazerebral wirkenden Antibiose.**

Hauptsymptome des chronischen Stadiums

Bleierne Müdigkeit,
Erschöpfbarkeit

Kognitive u. psychische
Störungen

Hormonelle
Störungen

Muskel-und Sehnenschmerzen,
springende Gelenkschmerzen

Infektanfälligkeit, v.a.
im NNH-Bereich

Schlafstörungen



Typische Symptome der Haut bei der Borreliose

Erythema migrans (EM) in der Frühphase der Borrelieninfektion.

Es können aber auch immer wieder

Rezidive auftreten z.B. während einer Antibiose oder eines Borrelioseschubes an der ursprünglichen Einstichstelle oder auch an anderen Körperstellen.

Ein EM kann auch **multilokulär** auftreten oder **chronisch** bestehen bleiben.

Typische Symptome der Haut bei der Borreliose

- **Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) als Spätsymptom:**

Die ACA verläuft in drei Stadien:

- I Stadium maculosum mit schuppenden Exanthemata
- II Stadium infiltrativum mit Schwellungen der Akren
- III Stadium atrophicans mit sog. Zigarettenpapierhaut

ACA (Stadium II) der rechten Hand



Foto privat

Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)

Klinische Merkmale (Stadium III)

Atrophisches Stadium :

Dünne, welke, haarlose,
zigarettenspapierartig
fältelbare Haut durch
Schwund der kollagenen
und elastischen Fasern.

Atrophie der Haut und
Verschmälerung der
Unterhaut.



Symptome vom Kopf



Schmerzzustände

- Häufige Kopfschmerzen, diffus, halbseitig oder kappenförmig mit wechselnder Lokalisation
- Schulter-Nackenschmerzen mit starkem Druckgefühl in Nacken
- „Neben -sich-Stehen“ mit unscharfer Wahrnehmung der Umgebung

Symptome von Kopf und Gesicht



- Haarausfall z.B. bei einem Krankheitsschub
- „Haarspitzenkatarrh“
- Sensible Reiz- und Missempfindungen an der Kopfhaut oder im Gesicht
- Kiefergelenks- / „Zahnschmerzen“
- Tinnitus (oft), Hörsturz
- Schwindel (oft)
- Gleichgewichtsstörungen

Augensymptome



- Rezidivierende Entzündungen an allen Abschnitten des Auges wie Bindehaut, Hornhaut, Netzhaut, und des Sehnerven
Cave: Falls Erstsymptom, Verwechslungsgefahr mit MS !
- Augenmuskelerntzündungen, teilweise mit Lähmungen (Doppelbilder!) und Schmerzen beim Bewegen der Augen

Symptome des Brustkorbs



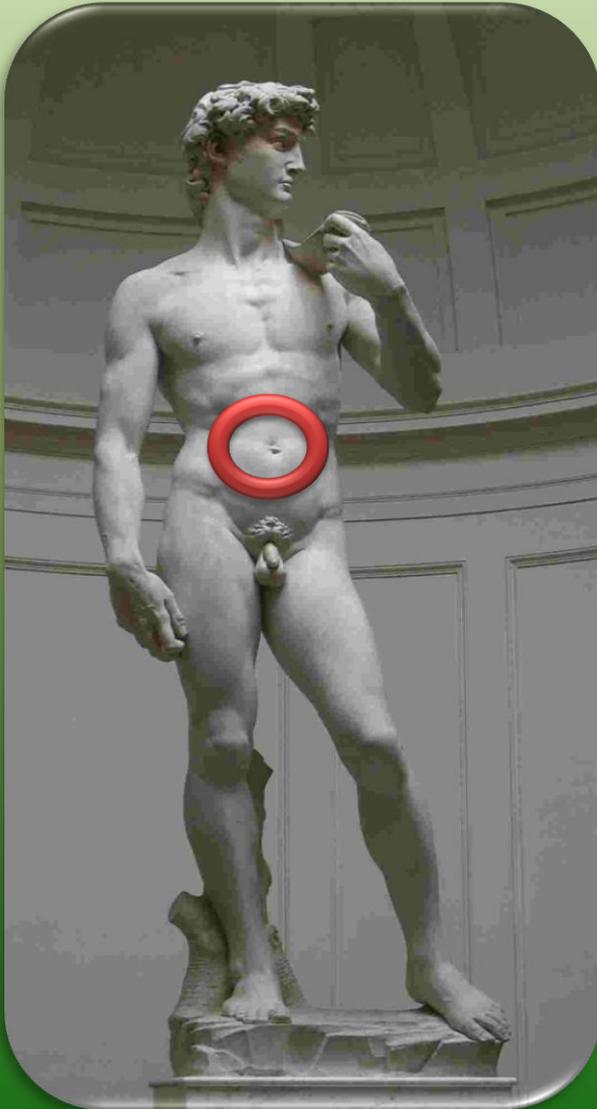
- Hartnäckiger Hustenreiz ohne Auswurf (cave: Co-Infektion mit Chlam. pneumoniae)
- Rippenansatzschmerzen („Wundschmerz“)
- Druck auf der Brust, besonders hinter dem Brustbein
- Atemnot mit Kurzatmigkeit bei geringer körperlicher Belastung wie z.B. Treppensteigen

Herzsymptome



- Herzrhythmusstörungen (Tachykardien, Extrasystolien, Arrhythmien)
- Herzklopfen (Palpitationen)
- AV-Block, Rechtsschenkelblock (meist vorübergehend)
- Neu auftretender erhöhter Blutdruck, oft nur diastolisch
- Myocarditis ohne und mit (kleinem) Pericarderguss

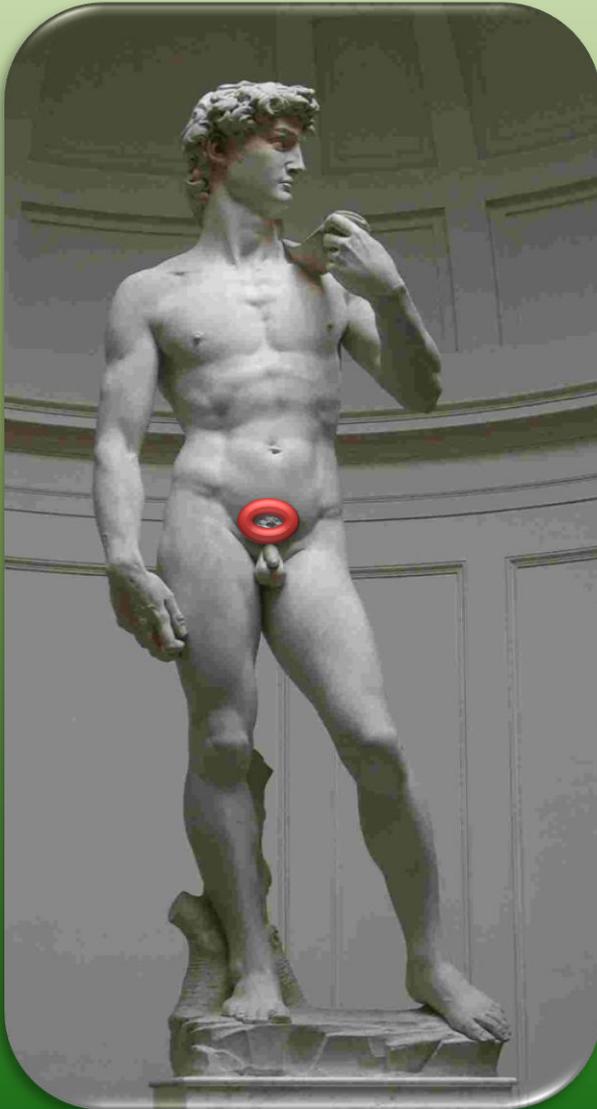
Symptome des Bauchraumes



Neu auftretende

- (mäßige) Lebervergrößerungen
- Blähungen, Darmkrämpfe
- Magendruck
- Nahrungsmittel- und Alkoholunverträglichkeiten
- Allergien
- Stuhlunregelmäßigkeiten

Urogenitale Symptome

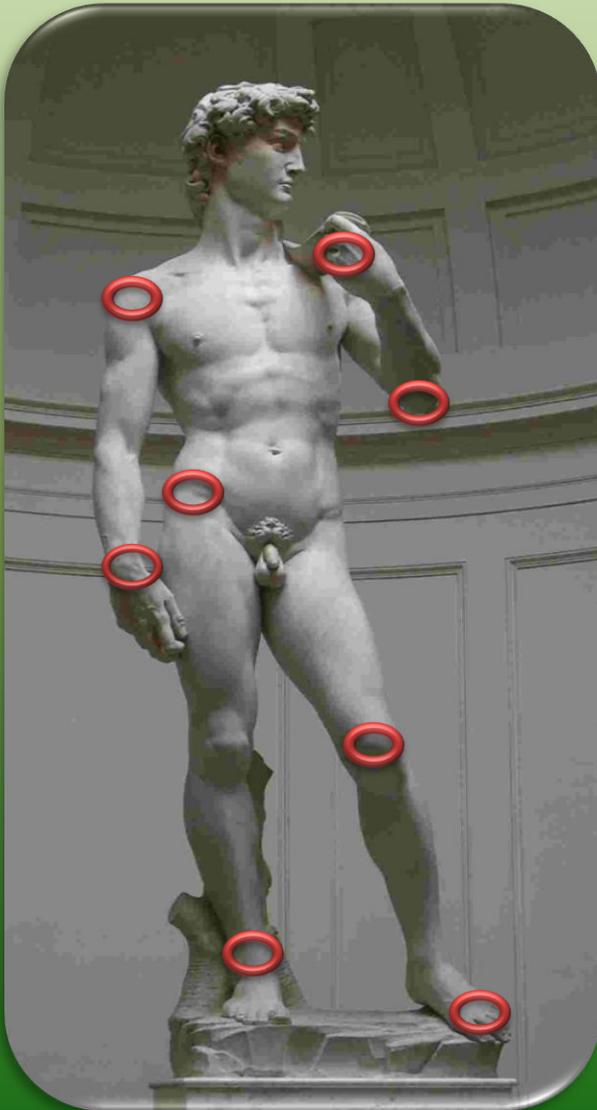


- Libidoverminderung bis zum Libidoverlust
- Potenz- und Menstruationsstörungen,
- Blasen-/Harnröhrenbrennen ohne Bakteriennachweis
- Blasenentleerungsstörungen (Urgesymptomatik, Inkontinenz)
- Sehr häufiges Wasserlassen tagsüber von oft nur sehr kleinen Urinmengen (Pollakisurie) und häufig auch nachts (Nykturie)

Hormonstörungen bei der chronischen Borreliose

- Latente/manifeste Autoimmunthyreoiditis vom Typ **Hashimoto** (Anti-TPO-AK erhöht)
- Erhöhte Insulinausschüttung mit der Gefahr einer Insulinresistenz mit Übergang in Typ II-**Diabetes** und ein metabolisches Syndroms
- Verminderung der Sexualhormone mit Potenz-, Libido- und Menstruationsstörungen
- Verminderung des Serotoninspiegels mit Schlaf- und Stimmungsstörungen

Symptome an den Extremitäten



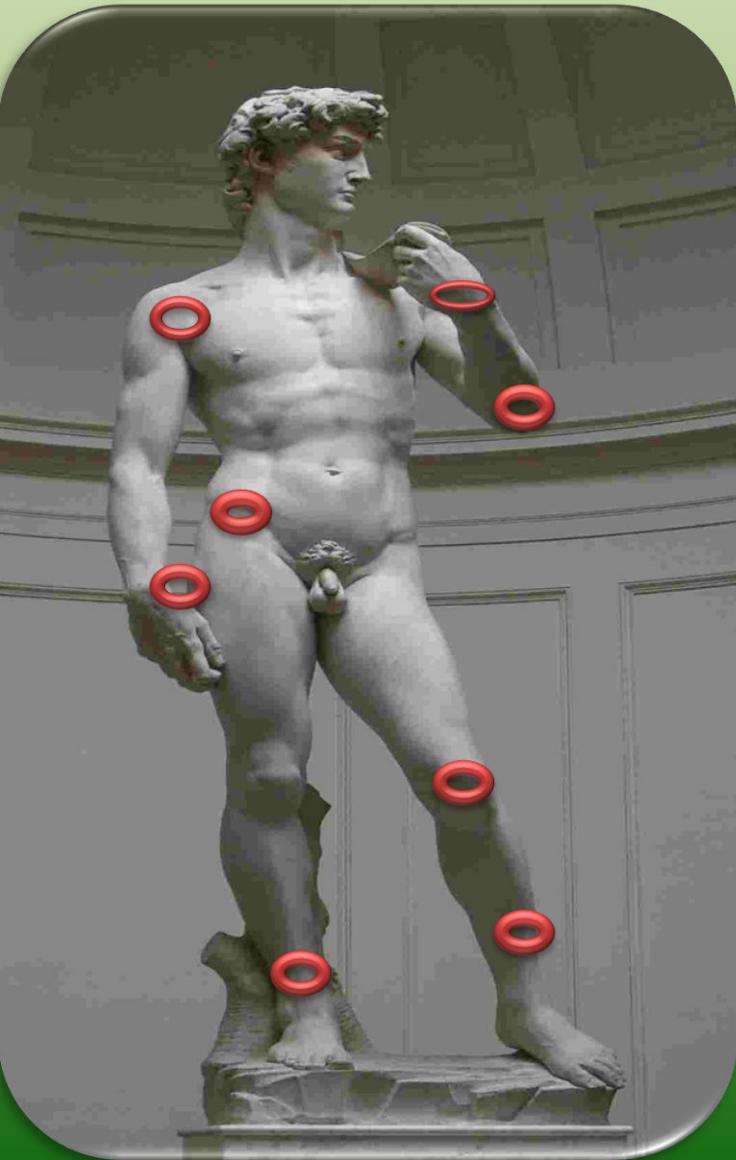
Multilokuläre, springende, meist nachts betonte belastungsunabhängige **Schmerzen** in den großen Gelenken (Hüften, Knie, Sprunggelenke, Ellenbogen, Schultern, Handgelenke)

Rezidivierende Finger-, Zehen- und Vorfußschwellungen

Aber:

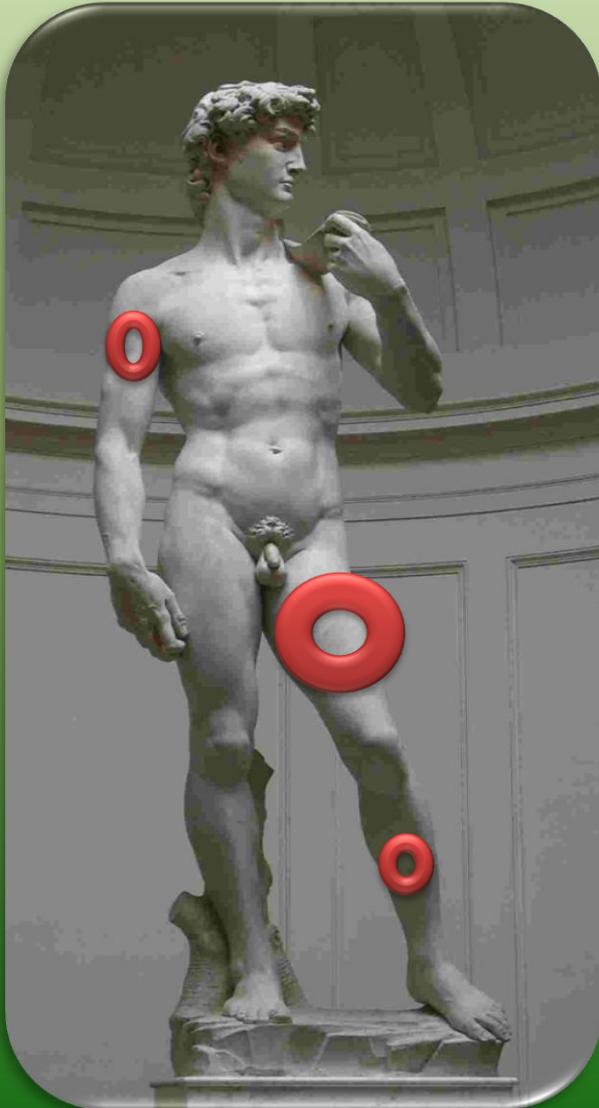
Rheumafaktor, Blutbild, CCP und CRP sind im Normbereich trotz der rheumaähnlichen Beschwerden

Symptome an den Extremitäten



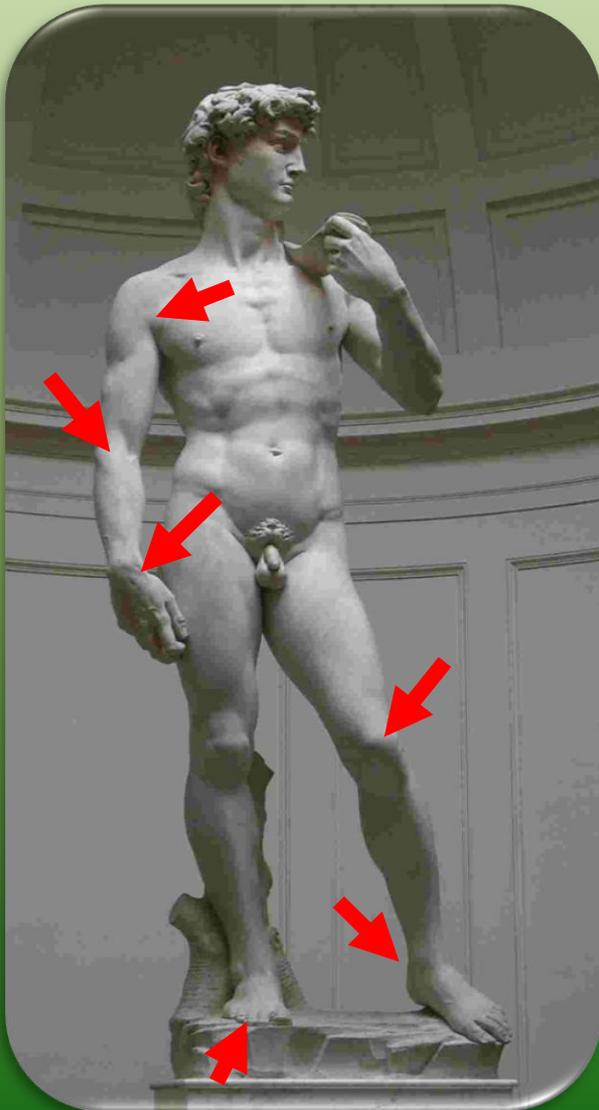
- Nachts betonte ein- oder beidseitige Fersen- und Schienbeinschmerzen
- Schmerzhaft oder auch schmerzlose Ergussbildung
 - in den Knien (häufig)
 - in der Hüfte , gelegentlich sogar Hüftkopfnekrose
 - in den Ellenbogen (selten)
 - „Gelenkeknacken“ (altersunabhängig)

Symptome der Muskulatur



- Diffuse spontane Schmerzen in der Muskulatur („Muskelkater“) mit oder ohne Muskelenzymerhöhungen (CK, LDH)
- Plötzlich einschießende, heftige Muskelschmerzen wie „Messerstiche“ z.B. in die Oberschenkel mit dadurch bedingter Fallneigung
- (Tage)lang anhaltende muskuläre Erschöpfung und Schmerzen nach nur geringer körperlicher Belastung (meist mit CK u/o. LDH-Erhöhung!)

Symptome an den Sehnen



Entzündungen, Schwellungen und Schmerzen

- an den Achillessehnen (häufig),
- den Ellenbogensehnen („Tennisarm“)
- den Fußsohlenfaszien (mit morgendlichem „Einlaufschmerz“)
- Engpass-Syndrome wie z.B. das Carpaltunnelsyndrom (CTS)
- Sehnenspontanrupturen, v.a. der Achillessehnen und der Patellarsehnen

Spontane Sehnenabrisse an beiden Oberschenkeln bei persistierender Borreliose



Diagnostik der chronisch-persistierenden Borreliose

Entscheidend für die Diagnose einer chronisch-persistierenden Borreliose ist immer die **Anamnese** und die **klinische Symptomatik**.

Der **Aktivitäts-Nachweis** der Borrelien sollte durch einen Borrelien-**LTT** oder **Elispot** erfolgen oder durch eine **Multiplex-PCR** (IGeneX®), v.a. wenn die Antikörperentwicklung nur schwach ausgebildet ist.

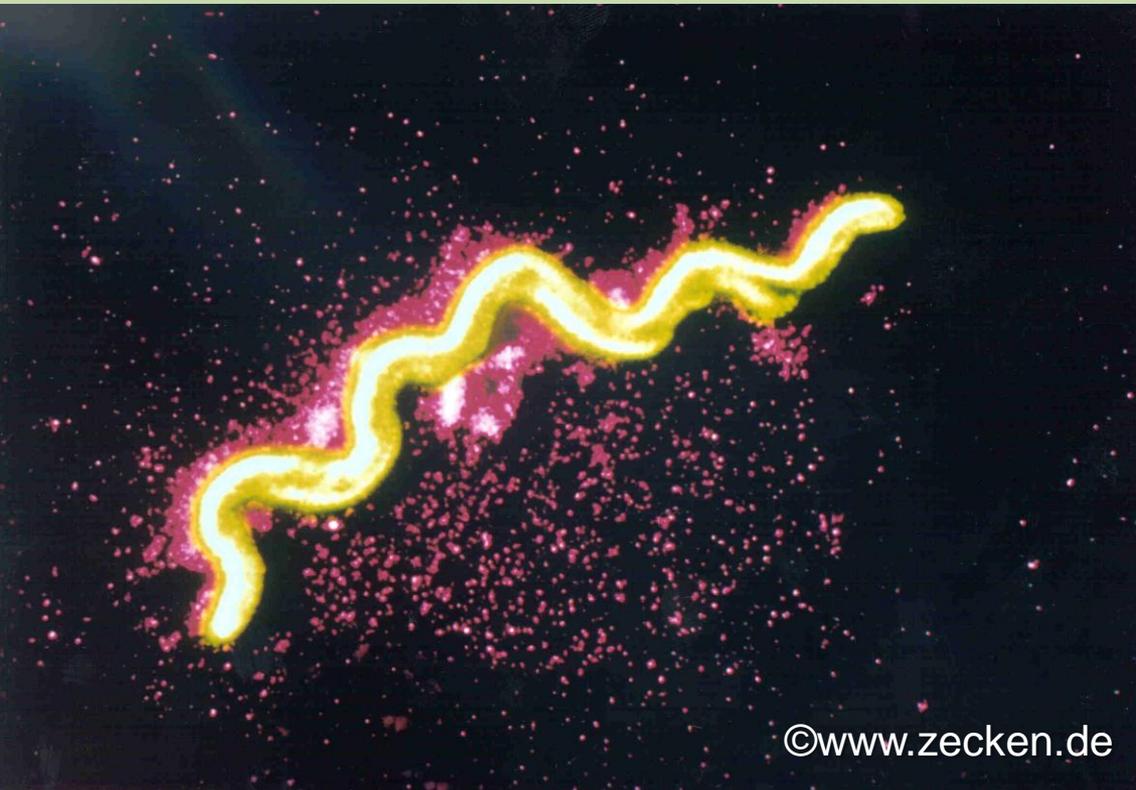
Cave:

Seronegativität (d.h. keine AK, keine spezifischen Banden im Immunoblot) schließt eine behandlungsbedürftige Borreliose nicht aus, wenn die Anamnese und die Symptomatik dafür sprechen !!

Seronegativ, aber trotzdem kein „Psycho“- Fall

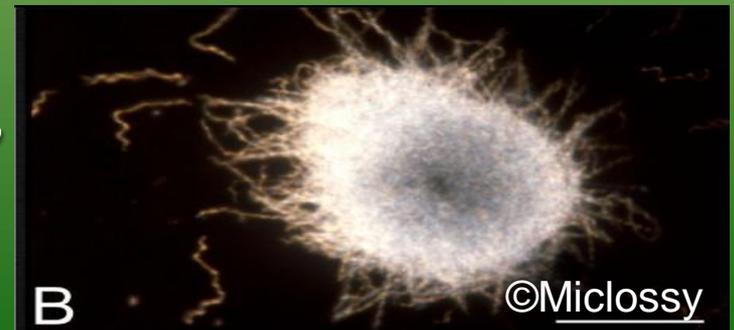


Verschiedene Borrelienlebensformen erfordern unterschiedliche Antibiotika



Die sich noch teilende Spirochäte (kurz nach der Infektion) ist therapierbar mit Cephalosporinen wie Amoxicillin[®], Cefuroxim mit Betalaktamen wie Ceftriaxon, Cefotaxim und mit Tetracyclinen wie Minocyclin

Die intrazellulären Persister sind therapierbar mit Tetracyclinen (v.a. Minocyclin), mit Makroliden (v. a. Clarithromycin) in Komb. mit Hydroxychloroquin (Quensyl[®])



Therapieempfehlungen für die chronisch-persistierende Borreliose

Generell gilt für alle Spätformen:

Möglichst nur intrazellulär und intrazerebral wirksame Antibiotika einsetzen wie z.B.

Minocyclin 2 x 100 mg (langsam aufdosieren !)

Clarithromycin 2 x 500 mg, v.a. für Kinder und bei überwiegend muskulo-skelettalen Symptomen

Azithromycin 500-600 mg 1 x täglich für 4 Tage, dann 3 Tage Pause wegen der intrazellulären Akkumulation (cave: passagere Hörstörungen)

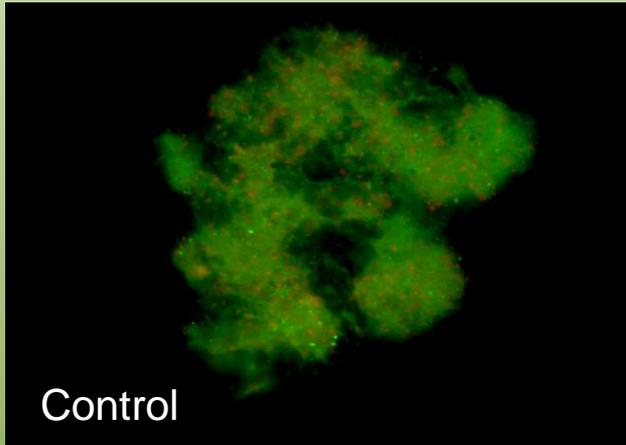
Neue Therapieoptionen 2012

Tinidazol (Fasigyn® , Trimonase®)

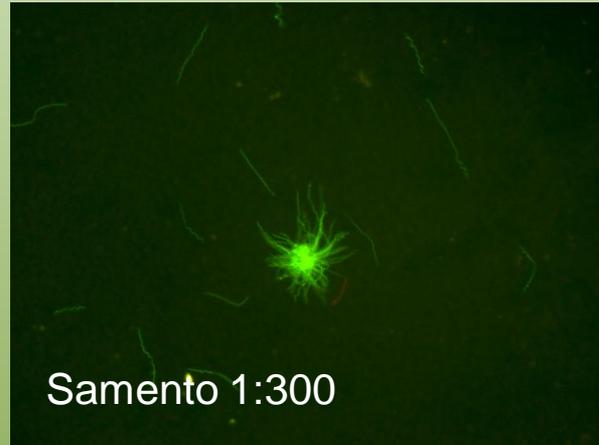
In Deutschland zwar derzeit nicht verfügbar, aber bei in-vitro-Studien von Prof. Sapi 2010/2011 am besten wirksam gegen Spirochäten und Persistierformen (Cysten, L-Formen, Biofilme). Beziehbar über USA, Frankreich, Luxemburg, Italien u.a.

In Kombination mit **Samento TOA-free-** und **Banderol-Tropfen** ergaben sich die besten Ergebnisse bei der Elimination von spirochätalen Borrelien ebenso wie von Persistieren (Cysten) und von Biofilmen.

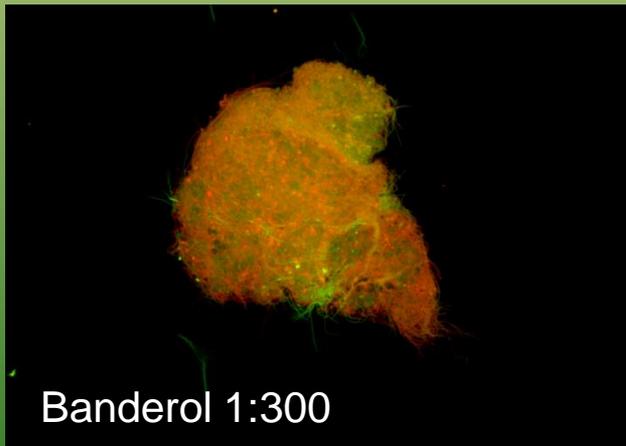
Effect of Samento, Banderol and Doxycycline on the biofilm formation of *Borrelia burgdorferi* (BacLight staining)



Control



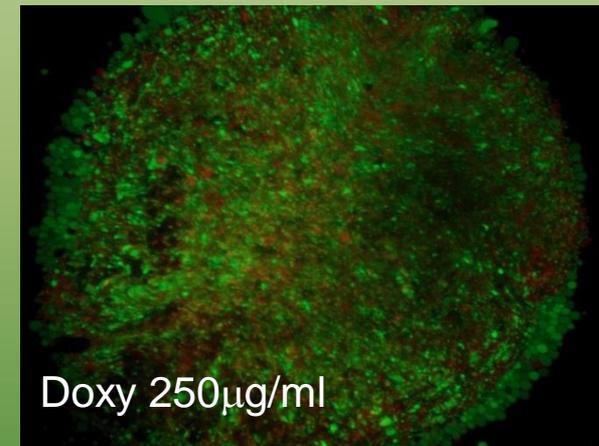
Samento 1:300



Banderol 1:300



Samento+Banderol 1:300

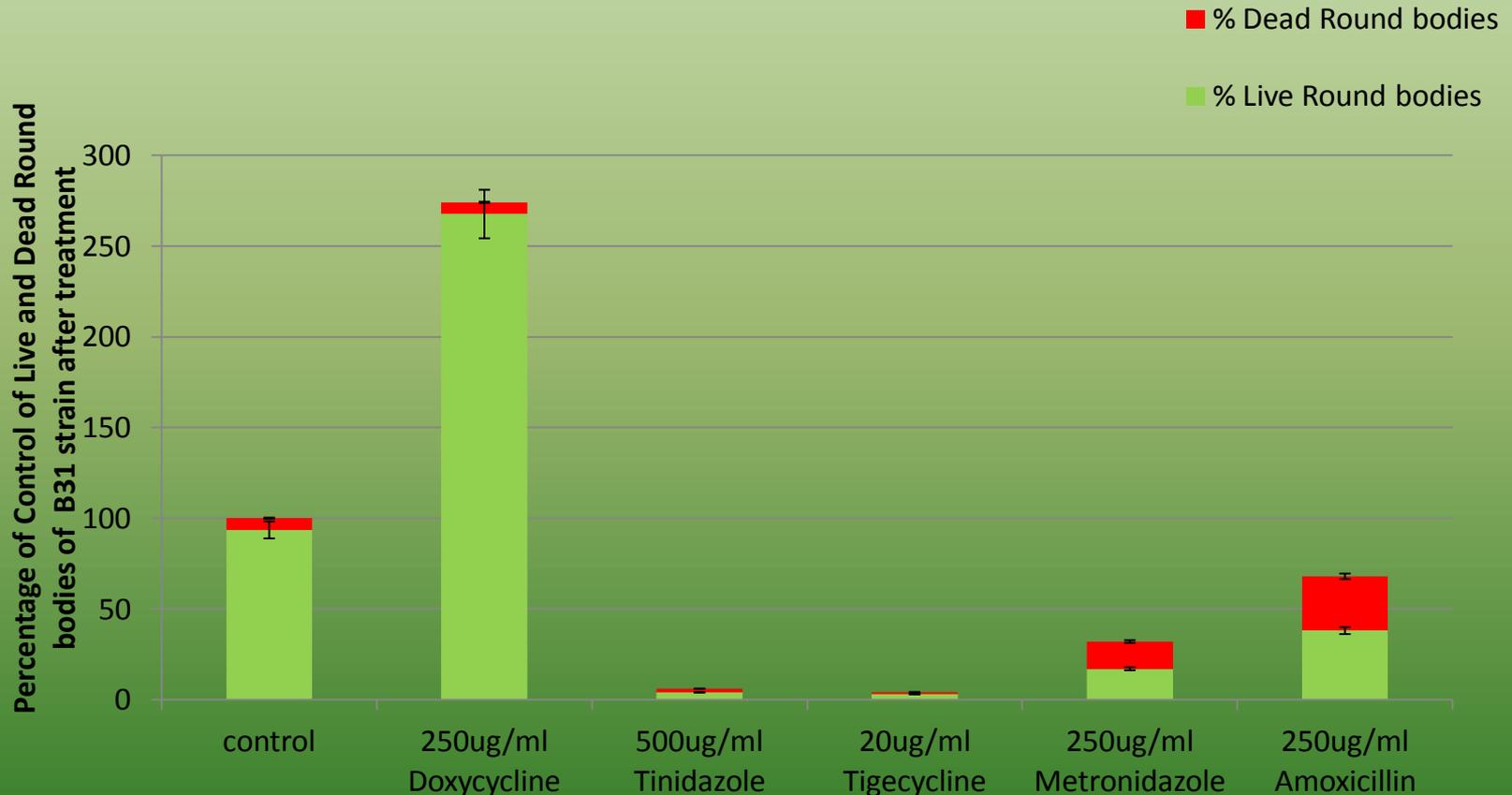


Doxy 250µg/ml

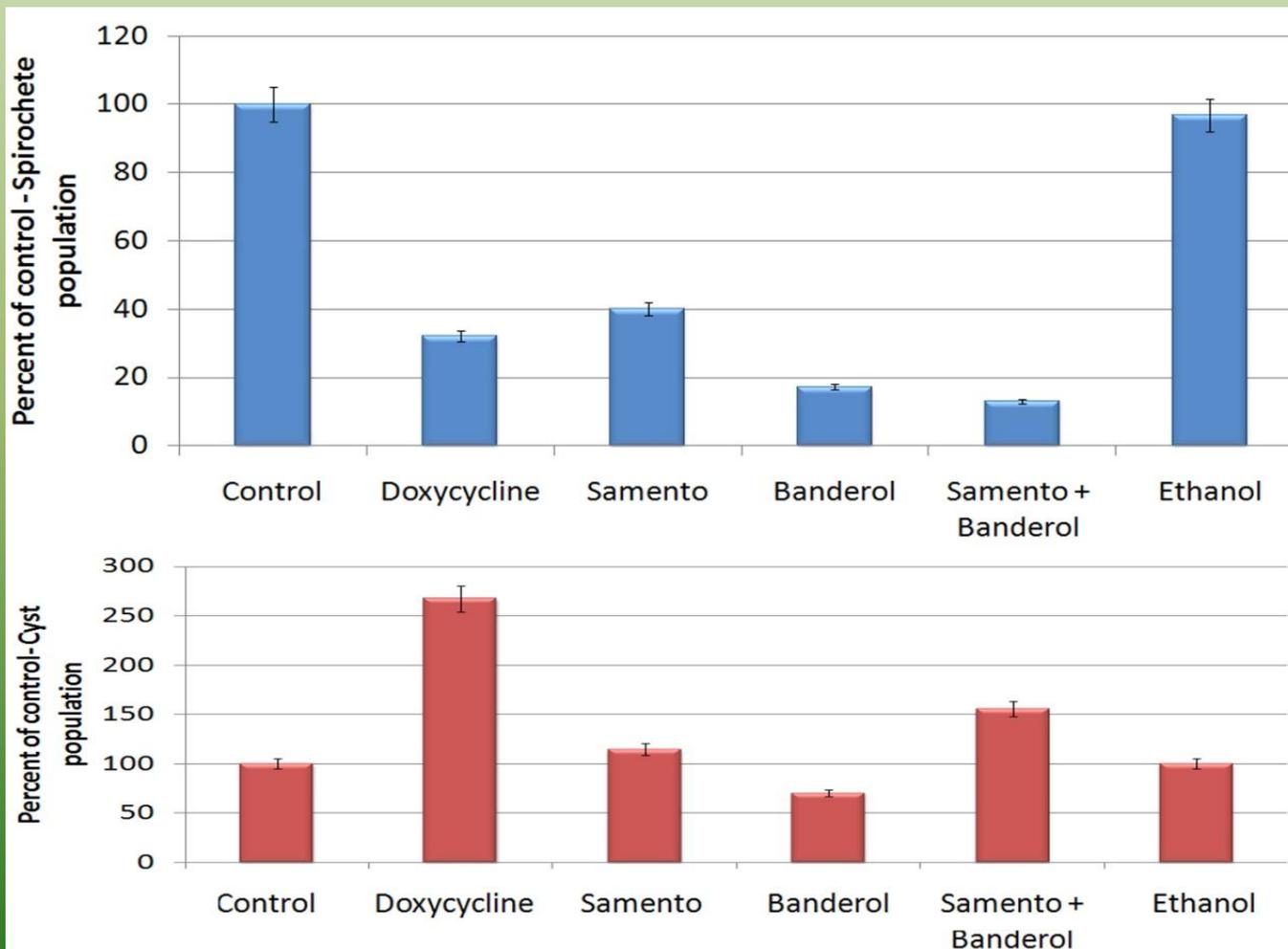
Red: Dead cells
Green: Viable cells

Datar A, Kaur N, Luecke D and Sapi E Townsend Letter 2010

Evaluation of live/dead spirochete and round body forms of *B. burgdorferi* following various antibiotics treatment



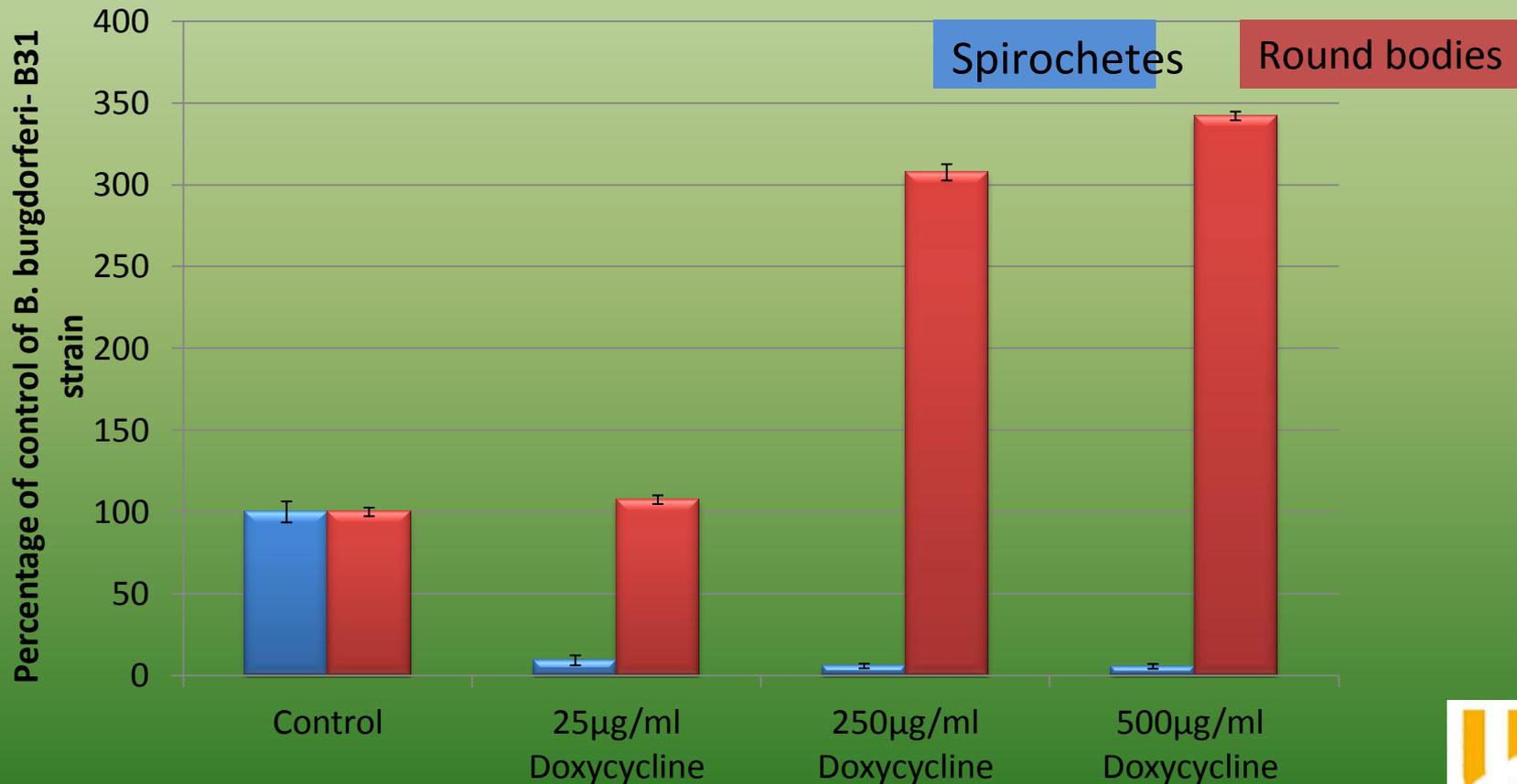
Comparison of the effect of Doxycycline, Samento extract and Banderol extract on the different morphological forms of *Borrelia burgdorferi* - 96 h



SPIROCHETE

CYST

Effect of Doxycycline of the Spirochete and Round Body formation of *Borrelia burgdorferi* (72h)

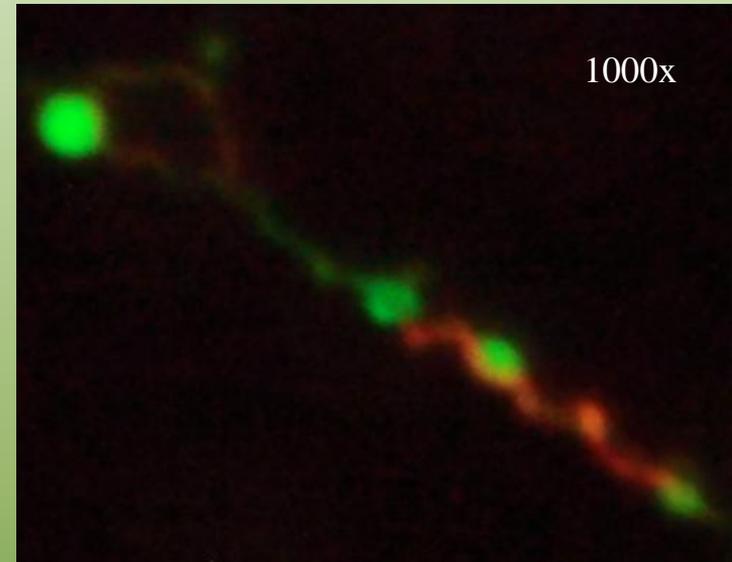
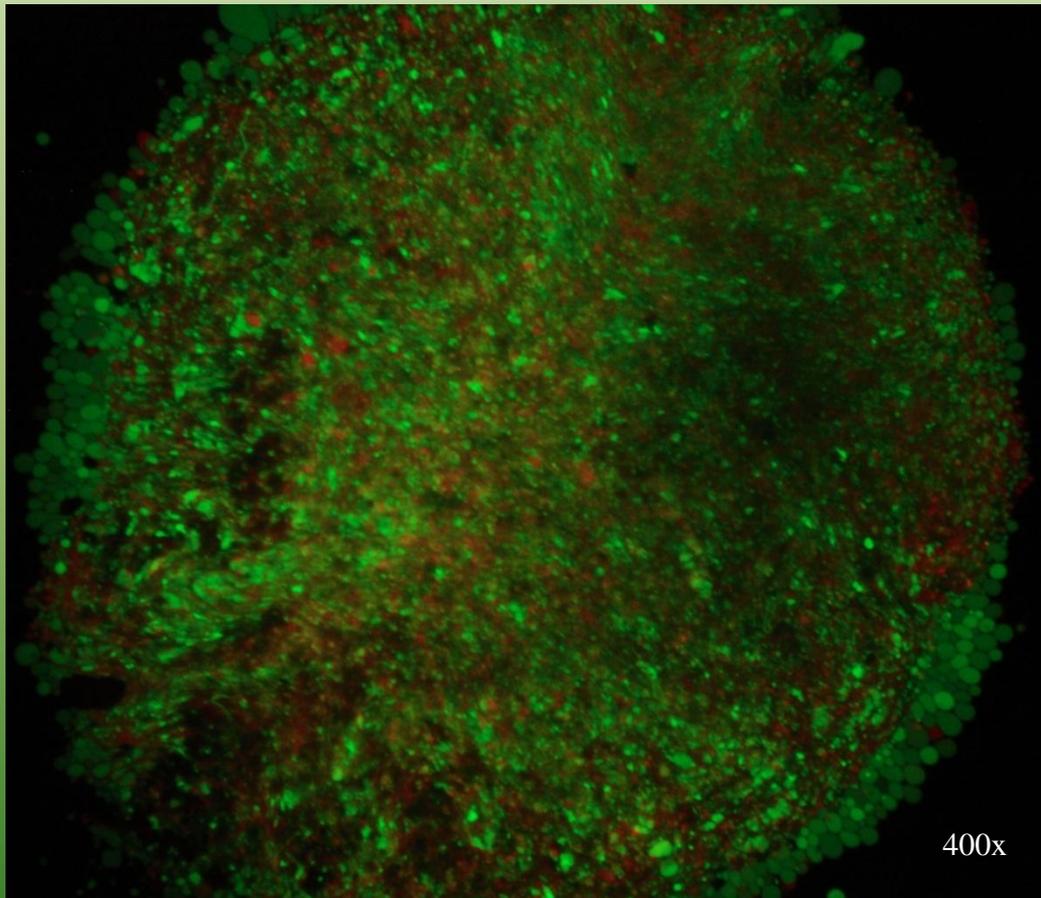


Sapi E et al 2011

Würzburg 8.7.2012 Dr. Hopf-Seidel



Doxycycline treated biofilm and spirochete



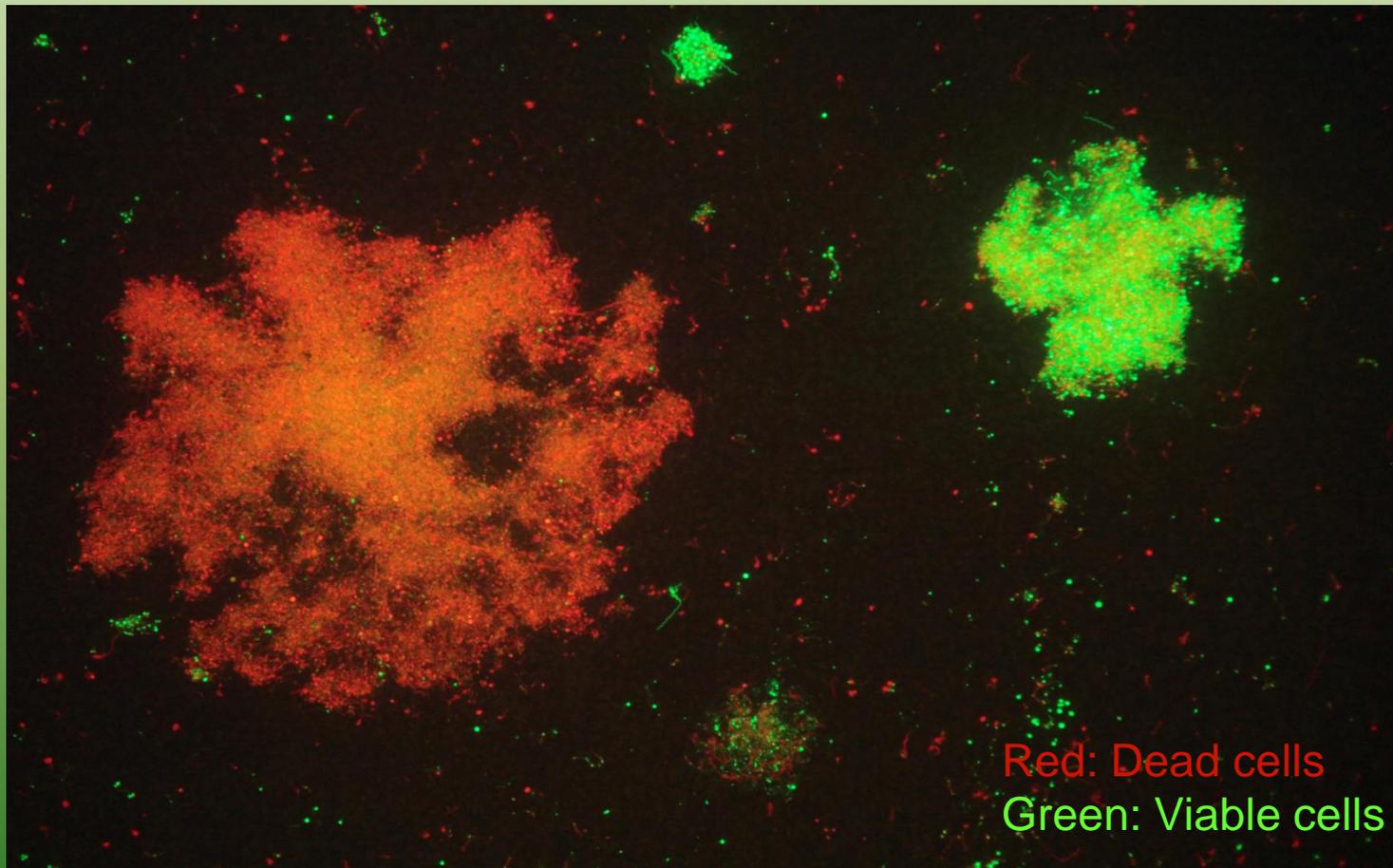
Red stain: Dead
Green stain: Viable

D. Luecke, Kaur N and E Sapi unpublished data 2010
Würzburg 8.7.2012 Dr. Hopf-Seidel



Borrelia burgdorferi

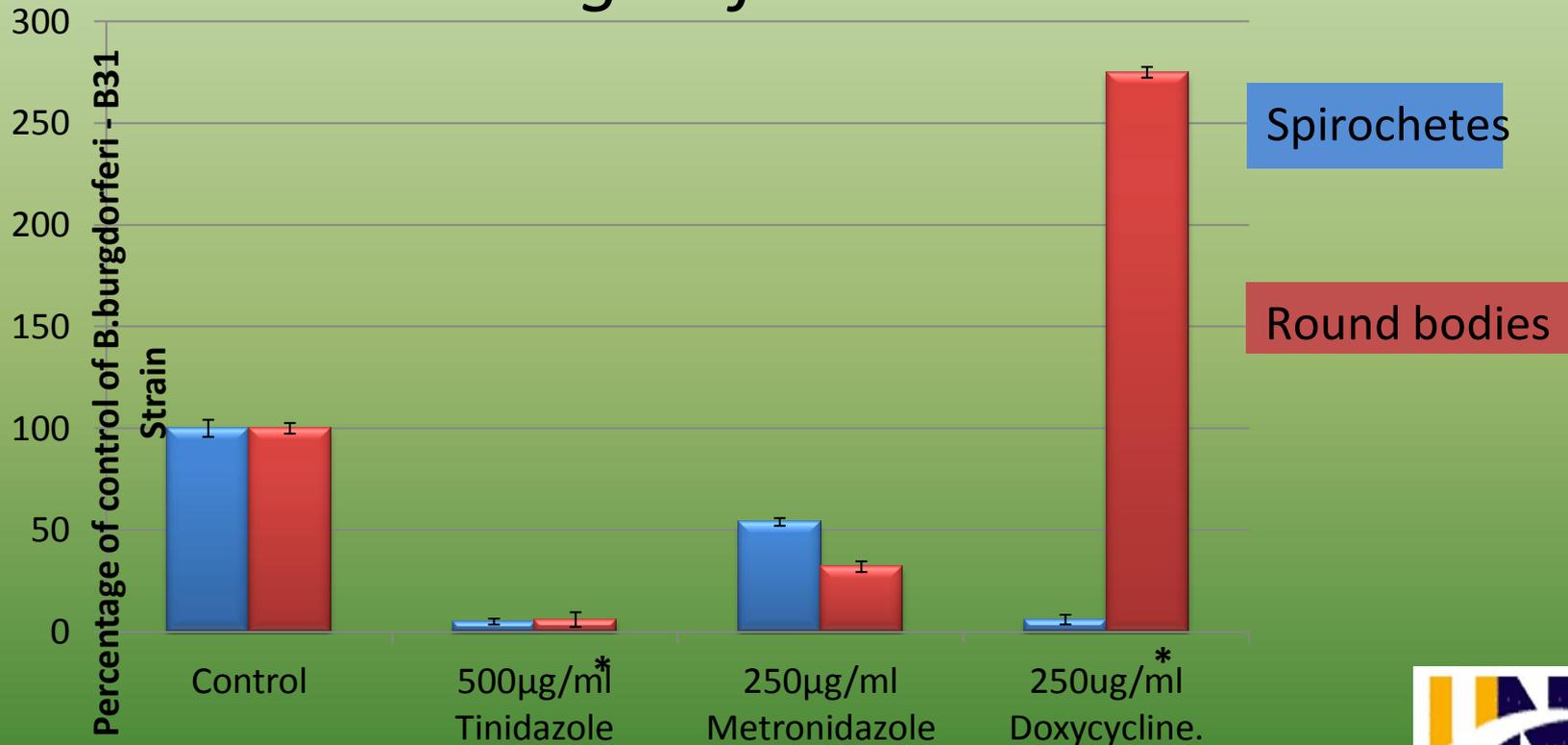
behandelt mit 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Doxycyclin für 3 Wochen

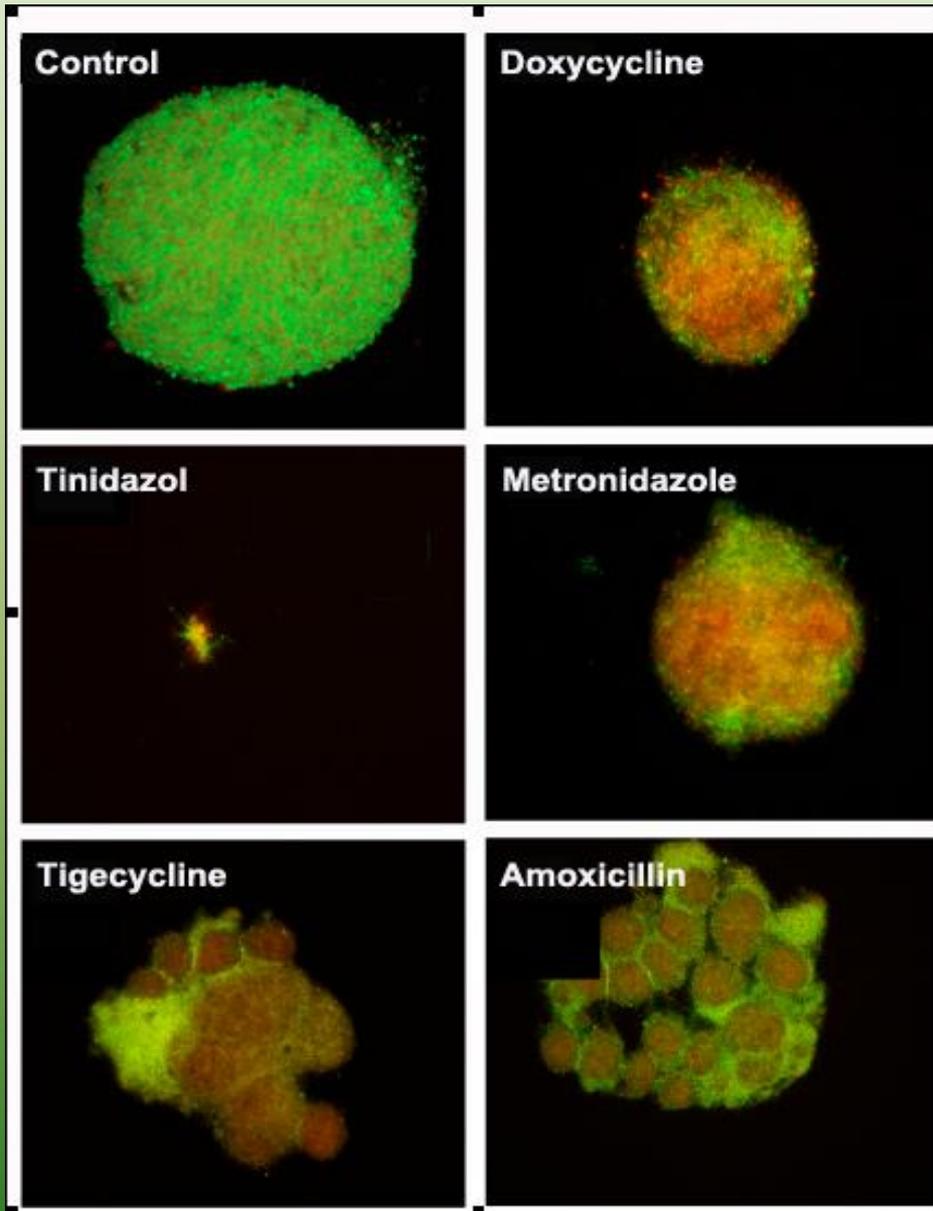


Luecke D. , Kaur N, Datar A and E Sapi unpublished data 2010

Effect of Different Antibiotics of the Spirochete and Round Body formation of *Borrelia*

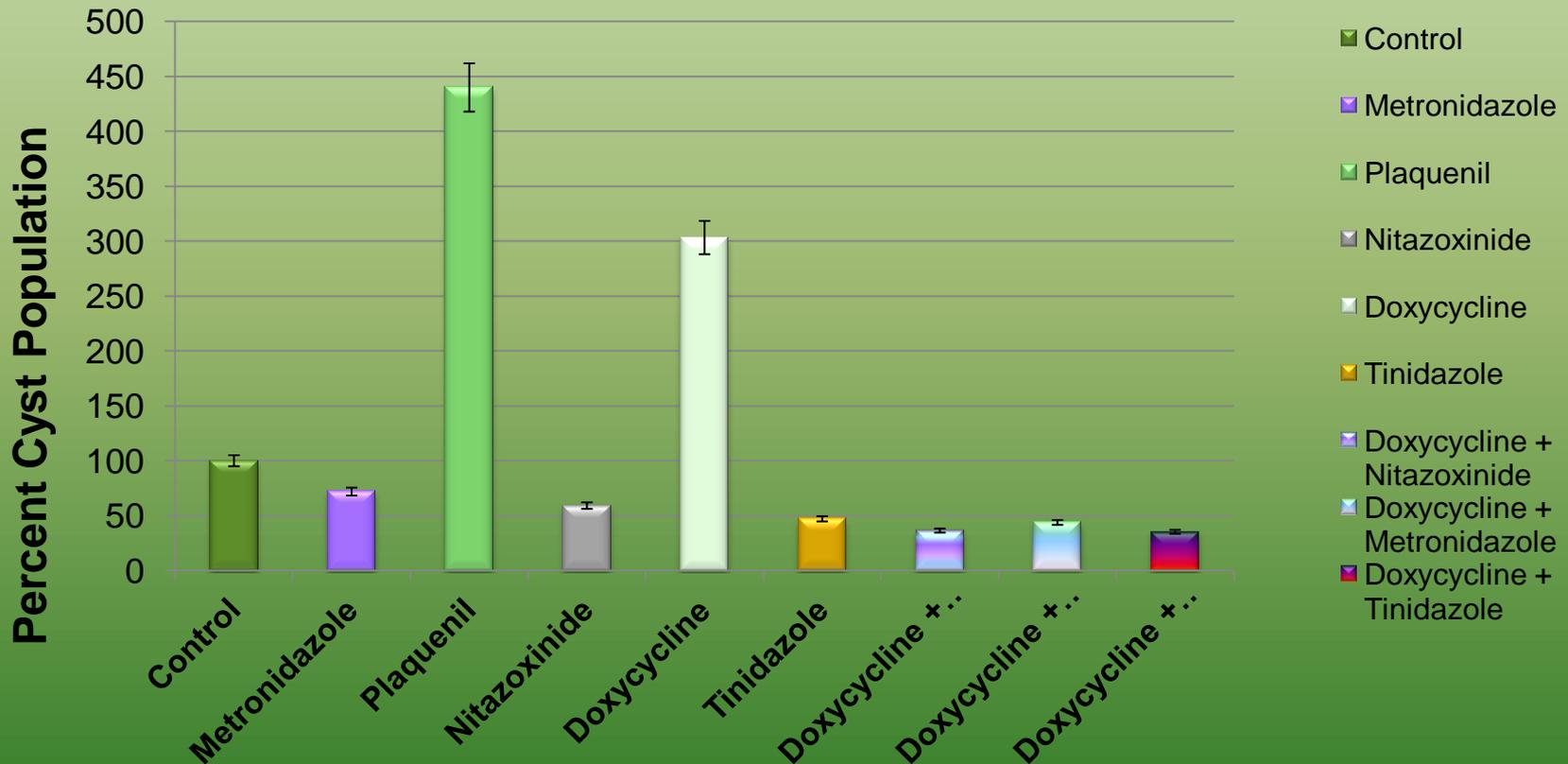
burgdorferi -3 weeks





Effect of antibiotics on the biofilm-like colonies of *Borrelia* measured BacLight staining

Wirkung von Quensyl, Doxycyclin und Kombinationen auf Cysten



© Prof. Sapi

Neue Erkenntnisse für die Therapie durch die In-vitro-Studien von Prof. Eva Sapi

- **Doxycylin, Amoxicillin und Hydroxychloroquin** (Quensyl[®]) töten nicht viele Borrelien ab, sie wirken nicht auf Persisterformen (sog. Round bodies) und nicht auf Biofilme. Deshalb sollte man diese Präparate in der Therapie der chron. Borreliose heute besser **vermeiden**.
- **Kombinationstherapien** sind **wirkungsvoller** als Monotherapien

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



ISBN 3426873923

Danke für Ihre Aufmerksamkeit