

Zur Entstehung und Behandlung der

BORRELIOSE

Prof. Dr. med. Fred Hartmann

&

Dr. med. Hatto Müller-Marienburg

7., erneut überarbeitete Auflage

Ansbach 2010

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Fred Hartmann
Waldheimweg 47, 91522 Ansbach

© Copyright:

Prof. Dr. Fred Hartmann & Dr. Hatto Müller-Marienburg
Nachdruck, auch auszugsweise,
nur mit schriftlicher Genehmigung der Autoren

Druck: hansadruck, Kiel

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Modell einer Kausalkette der chronischen Entzündung einer Borreliose	
Die primär chronische Borreliose	5
Die Überträger	7
Die Spirochäte	11
Die Antikörper	13
Historischer Rückblick	14
Das Neurotoxin	16
Die Zytokine	20
Die Entzündung	23
II. Empfehlungen, Versäumnisse und Fehler bei der Diagnose und Behandlung einer Borreliose	
Einleitende Übersicht	28
Mischinfektionen (Coinfekt)	38
Die Diagnostik der akuten Phase	39
Das Neurotoxin Bbtox 1	40
Therapievorschlag in der frühen Phase der Borreliose	42
Diagnostik der chronischen Phase der Borreliose	43

	Seite
Therapievorschlag für die chronische Phase einer Borreliose	45
Zusatzmedikation	48
Schlußbetrachtungen	48
 III. Aktueller Therapievorschlag zur Behandlung einer Borreliose der chronisch persistierenden Form	 50
 IV. Zur sogenannten Neuroborreliose	
Einführung	52
Problematik der Liquordiagnostik	53
Hinweise auf ein Toxin	54
Nachweis einer Neuroborreliose ohne Liquordiagnostik	56
Patienten mit neuropsychiatrischen Störungen bei der Borreliose sind keine Hypochonder!	57
Kaum eine Borreliose ohne Hirnbeteiligung!	59
 V. Kurzes Literaturverzeichnis	 61

Zecke > Spirochäte > Neurotoxin
> Zytokine > Entzündung

*Modell einer Kausalkette
der chronischen Entzündung einer Borreliose*

Forschungsarbeiten vor allem amerikanischer Ärzte bilden die Grundlage zu der dargestellten Kausalkette einer Entzündung. Diese Kausalkette ist nicht im streng mathematischen Sinn zu verstehen, sondern als möglicher biologischer Ablauf einer Infektion. Im Zentrum des Interesses steht dabei die chronische Borreliose, die häufigste Form der Erkrankung.

Die primär chronische Borreliose

Wer die Einleitung der Arbeit: *Phasengerechte Therapie der Lyme-Borreliose* von D. Hassler (28) sorgfältig liest, kommt zu überraschenden Feststellungen und Einsichten. Schon der erste Satz läßt aufhorchen: *Die Lyme-Borreliose ist eine außerordentlich häufige Erkrankung.* Dann stellt Hassler eine eigene Seroprävalenzstudie an 2.628 Probanden in nicht selek-

tierten Stichproben an der Gesamtbevölkerung Nordbadens vor und findet unter ihnen 16,7 % IgG-Antikörper-positive Probanden. Diese hohe Rate von Seropositiven habe, so schreibt Hassler, bisher die Annahme begründet, daß in vielen Fällen lediglich eine früher durchgemachte Infektion vorliege. Diese Ansicht sei jedoch falsch, denn in Langzeituntersuchungen am genannten Kollektiv konnte Hassler zeigen, daß alle seropositiven Probanden irgendwann auch klinisch symptomatisch wurden.

Die maximale Latenzzeit bis zum Auftreten von Krankheitssymptomen betrug 8 Jahre. Eine ähnliche Langzeitstudie von Petersen et al. erbrachte an 1.149 Probanden ganz ähnliche Ergebnisse und auch eine maximale Latenzzeit von 8 Jahren. Originaltext Hassler: *In der jetzt fast zwanzig Jahre laufenden Nachbeobachtung des Kraichtaler Kollektivs konnten keine Spontanheilungen bei Borrelieninfektionen beobachtet werden. Hinzu kommt ein mikrobiologisches Argument: Bei allen Krankheitsstadien konnten Borrelien kulturell angezüchtet werden.*

Und nun kommt die Schlußfolgerung, die eindeutiger nicht sein kann: *Daher kann heute als geklärt gelten, daß die Lyme-Borreliose eine primär chronisch verlaufende Infektionskrankheit ist, bei der es in Analogie zur Syphilis*

keine Spontanheilung gibt. Die These eines "Durchseuchungstiters" im Sinne einer durchgemachten, spontan überstandenen Infektion konnte nie belegt werden und sollte heute obsolet sein.

Die Auswirkungen dieses schlichten Satzes sind immens. Viele Arbeiten, die eine chronische Borreliose leugnen, werden zu Makulatur. Viele Gutachten, die mit einer "Ich-weiß-nicht"-Diagnose enden, aber eine chronische Borreliose des Patienten in Abrede stellen, müßten neu geschrieben werden. Viele Leitlinien zur Borreliose angesehener Fachgesellschaften, beginnend mit denen der Infectious Disease Society of America, müssen dringend überarbeitet werden, ja, es muß eine Neufassung geschrieben werden. Die Borreliose ist eine primär chronische Infektionskrankheit, und es gibt keine sogenannte Seronarbe! Seropositive Patienten werden spätestens innerhalb von 8 Jahren klinisch symptomatisch.

Welche Konsequenzen für die tägliche Praxis!

Die Überträger

Gegenwärtig sind über 800 Zeckenarten bekannt. Sie gehören zu den Spinnentieren, nicht zu den Insekten. Davon sind etwa 40 human- und tier-

pathogen. Sie übertragen mit einem Stich Bakterien (Spirochäten), Viren oder Protozoen. Es können auch mehrere Keime gleichzeitig mit einem Stich übertragen werden, und es entwickelt sich dann eine Mischinfektion. Die Zecke, die uns im Zusammenhang mit der Borreliose interessiert, trägt den lateinischen Namen *Ixodes ricinus*, zu deutsch *der Gemeine Holzbock*. Diese Zecke gehört zu der Familie der Schildzecken, die gegenüber der Lederzecke höher entwickelt ist. Der Entwicklungszyklus beginnt mit einer Eiablage in einem Nest an der Erdoberfläche. Die befruchtete adulte weibliche Zecke legt in ein derartiges Nest 2000 bis 3000 Eier, die schon durch eine transovarielle Keimübertragung mit dem Erreger der Lyme-Borreliose, der Spirochäte *Borrelia burgdorferi*, infiziert sein können. Über das Larven- und Nymphenstadium läuft die Entwicklung weiter bis zum adulten männlichen und weiblichen Tier. Für jede Entwicklungsstufe, und beim weiblichen Tier auch vor der Eiablage, ist eine Blutmahlzeit unbedingt notwendig. Die Lebensdauer einer Zecke wird je nach Vegetation auf zwei bis drei Jahre geschätzt. Bevorzugte Lebensräume sind Unterholz mit Gräsern und Büschen, Feuchtgebiete, Wildwechsel und Wegränder. Larven erklimmen taufeuchte Grashalme bis zu einer Höhe von etwa 20 cm,

adulte Tiere Büsche bis zu einer Höhe von einem Meter. Gegen Austrocknung sind die Zecken sehr empfindlich, sie ziehen sich dann an die feuchte Erdoberfläche oder unter Laub zurück. Hier ertragen sie auch sehr tiefe Temperaturen. Besonders aktiv sind sie in feuchtwarmen Jahreszeiten. Wirtstiere für Larven und Nymphen sind kleinere Säugetiere (Mäuse, Igel, Hamster usw.), für erwachsene Tiere Rehwild, Rotwild, Hasen, Füchse und auch Haustiere wie Hunde und Katzen. Die Zecken lassen sich passiv von Gräsern abstreifen, lassen sich aber auch auf einen vorüber kommenden Wirt fallen, den sie durch Erschütterungen und Vibrationen berührter Äste und Gräser bemerkt haben. Der Stich der Zecke ist schmerzfrei, der Saugakt von unterschiedlicher Dauer, bis zu elf Tagen. Je länger ein Saugakt dauert, desto größer ist das Risiko, eine Infektion zu erleiden. Wird ein Mensch von einer Zecke gestochen, so zeigt ein *Erythema migrans* (EM, Wanderröte) der Haut das Angehen einer Infektion an. Insbesondere Nymphen, die zu 20% mit der Spirochäte *Borrelia burgdorferi* infiziert sind, bilden für den Menschen ein großes Erkrankungsrisiko. In der Zecke lebt die Spirochäte im Mitteldarm und tritt erst während des Blutsaugens in die Hämolymphe und damit in die Speicheldrüsen über. Dieser Ortswechsel der Spirochäte dauert

12 bis 24 Stunden, so daß in diesen Stunden auch eine infizierte Zecke keine Erkrankung übertragen kann, wenn sie rechtzeitig *lege artis*, d. h. ohne Reizung der Zecke, z. B. mit einer Zeckenzange, entfernt wurde. Eine Antikörperbestimmung (Elisa, Westernblot) im Blut ist erst 4 bis 6 Wochen nach dem Stich sinnvoll. Die Antikörperbildung braucht Zeit. Ein negatives Ergebnis schließt eine Borreliose nicht (!) aus. Bei etwa 4% manifest erkrankter Patienten finden sich zeitlebens keine Antikörper, und damit ist die Aussage: keine Antikörper, keine Borreliose, schlicht falsch. Mit dem Stich einer Zecke können auch Viren, die die *Früh-Sommer-Meningo-Encephalitis* (FSME) auslösen, übertragen werden. Eine mögliche Mischinfektion (15) bei einer Borreliose (Babesien, Ehrlichien, Bartonella, Chlamydien, Yersinien, Rickettsien, Mycoplasmen usw.) bedingt oftmals einen schwierigen und langwierigen Krankheitsverlauf. Klingen die multiplen Beschwerden bei einer nach der heutigen Lehrmeinung kompetent behandelten Borreliose nicht ab, so muß auch eine Mischinfektion mit den oben genannten zusätzlichen Keimen ausgeschlossen werden. Zecken kommen überall in Deutschland vor. Durch ein Repellent, ein Zeckenabwehrmittel wie z. B. Autan®, kann man sich für einige Stunden gegen die Aufnahme von Zecken schützen.

Die Spirochäte

Die Spirochäte *Borrelia burgdorferi* ist ein spiralig gewundenes gramnegatives Bakterium. Die Länge beträgt zwischen 5 und 30 μm und die Dicke zwischen 0,22 und 0,38 μm . Eine äußere Membran (ÄM) trägt die Oberflächenproteine (z. B. Osp A, Osp B, Osp C). Im periplasmatischen Raum, zwischen ÄM und Zellwand (ZW) liegen sieben bis elf Endoflagellen und der Protoplasmazyylinder mit dem Chromosom, linearen und zirkulären Plasmiden, Kernstrukturen sowie Ribosomen wird von einer Zytoplasmamembran umschlossen. Durch die Kontraktion der innen liegenden Flagellen ist eine Fortbewegung auch im zähflüssigen Milieu möglich. Beim Wachstum werden die Äußere Membran (ÄM) und die Zellwand (ZW) durch bakterieneigene Lysozyme aufgelöst (zellwanddefizitäre Formen, L-Formen, Zysten und Spheroplasten).

Die Spirochäte kann bei Milieuänderungen einen Gestaltwandel vollziehen, so z. B. zur Abwehr von Antibiotika, um das Überleben zu sichern, sich zusammenziehen und kugelige Formen bilden (kokkoide Morphotypen, B. Rößle) und nach Beendigung der Gefahr sich wieder in die Gestalt einer spiraligen Spirochäte zurückbilden. Derartige Veränderungen sind sowohl extra- als auch intrazellu-

lär in menschlichem Gewebe und auch bei Züchtungen in Mangelnährmedien *in vitro* beobachtet worden. Die Infektiosität bleibt erhalten. Diese kugeligen Überlebensformen der Spirochäte sind augenscheinlich für fast alle Antibiotika unangreifbar. B. Rößle diskutiert, ob die Verringerung der Oberfläche durch die Kugelgestalt auf etwa 30% hierfür der Grund sein kann. Nur das Metronidazol® (Antiprotozoikum) und das Quensyl® (Antimalariamittel) scheinen als Medikamente gegen die sog. Cysten wirksam zu sein. Weitere atypische Spirochätenformen sind bekannt (s. o.). Zur Abwehr des Immunsystems kann die Spirochäte auch menschliches Eiweiß (Faktor H) auf ihrer Oberfläche fixieren, um nicht als körperfremd erkannt zu werden.

Zur Einteilung von *Borrelia burgdorferi*-Spirochäten wurde ein Oberbegriff geschaffen: *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi s. l.*) und weitere Subspezies (Spezies). Insgesamt sind heute 10 Subspezies bekannt, und davon sind mindestens drei humanpathogen. Es sind dieses *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (*B. burgdorferi s. s.*), *Borrelia afzelii* und *Borrelia garinii*. Weitere Genotypisierungen erfolgten mit verschiedenen gentechnischen Verfahren.

Die Proteine der Bakterienoberfläche unterliegen einem steten Wandel und damit auch die Anti-

genität. Neue Epitope entstehen, und die Heterogenität der Antigene nimmt zu.

Die Antikörper

Die Antigene der *B. burgdorferi* ermöglichen die Aussage eines stattgehabten Immunkontaktes z. B. durch das Auftreten unterschiedlicher Antikörperbanden im Westernblot. Der fehlende Antikörpernachweis im Blut oder Liquor eines Patienten schließt dessen Erkrankung an einer Borreliose allerdings nicht aus. Es gibt zahlreiche Ursachen dafür, daß keine Antikörper meßbar werden. Hier seien einige zitiert: fehlerhafte Bestimmung mit einem untauglichen Testkit, vorhergehende Immunsuppression durch Kortisontherapie, Gestaltwandel der Spirochäte, das heißt sog. Zystenbildung und Bildung sog. L-Formen (Spirochäte ohne Zellwand und äußerer Membran), Immunkomplexe mit Einbau von Antikörpern, Spirochäte intrazellulär oder in schlecht durchbluteten Geweben, Mischinfektion mit Babesien führt zu einer Immunsuppression, Oberflächentarnung durch menschliche Eiweißmoleküle (Faktor H), usw.. Die Sicherheit in der Diagnostik und Therapie wird durch die Anwendung des Lymphozyten-Transformations-Tests (LTT) deutlich erhöht. Gegenüber

den serologischen Verfahren (Elisa, Westernblot) ist der LTT teilstandardisiert und somit in der Befundmitteilung bedingt vergleichbar. Nach den bisherigen Ergebnissen ermöglicht der LTT auch eine Verlaufsbeobachtung nach Abschluß der Therapie, wie es sonst nur mit dem VCS-Test möglich ist. In der Routinediagnostik sollte der LTT größere Beachtung finden.

Die PCR (Polymerase-Ketten-Reaktion) ermöglicht den Nachweis der Spirochäten-DNA in menschlichen Flüssigkeiten und Gewebe, allerdings kann man nicht unterscheiden, ob dieses Erbgut von toten oder lebenden Spirochäten stammt. Im histologischen Schnitt kann man Spirochäten mit Versilberungsmethoden darstellen und in der Kultur anzüchten.

Historischer Rückblick

Im alten Europa sind Hautveränderungen, die heute der Infektion durch die Spirochäte *Borrelia burgdorferi* zugerechnet werden, schon seit dem ausgehenden neunzehnten Jahrhundert bekannt. Beschreibungen einer Hautveränderung stammen von Buchwald (1883), von Pick (1884). Eine Zusammenfassung des Krankheitsbildes und Benennung als *Acrodermatitis chronica atrophicans* (ACA)

erfolgte 1902 durch Herxheimer und Hartmann. Auch die Vermutung, daß eine Spirochäte das infektiöse Agens sein könnte, wurde bald von Kahle (1942) und Grüneberg (1954) ausgesprochen. Diese Vermutung wurde gestützt durch die günstige Wirkung von Penicillin auf das Krankheitsbild der ACA (Svartz, 1946). Die Beschreibung des *Erythema migrans* (EM) erfolgte durch Afzelius (1909), Balban (1910) und Lipschütz (1914), der schon damals auf chronische Verläufe hinwies. Der Zusammenhang mit Zeckenstichen wurde gleichfalls erkannt, und dabei ist eine Infektion oder Allergie diskutiert worden (Hellerström, 1934). Im Jahre 1922 beschrieben dann Garin und Bujadoux einen Fall einer sog. *Neuroborreliose*. Nach einem Zeckenstich entwickelte sich ein Erythem und dann eine Lähmung eines Muskulus deltoideus mit einer polynukleären Pleocytose im Liquor. Lennhoff (1948) erkannte erstmals Spirochäten in einer Hautbiopsie aus einem *Erythema migrans*. Erste Erythemata in den USA wurden 1970 von Scrimenti beschrieben, und 1975 folgte dann das endemische Auftreten von Erythemata, oftmals einhergehend mit einer Monarthritits, in der kleinen Ortschaft Lyme und seiner Umgebung (Steere). Der Nachweis von Spirochäten in Zecken von Long Island (USA) gelang Willy Burgdorfer (1982, 1983, 1984), einem

Schweizer, der sich dabei auch an Spirochäten in Zecken seines Heimatlandes erinnerte (Aeschlimann, 1979). Schließlich gelang es auch mit Hilfe der PCR *Borrelia garinii* in Zecken, die seit 1884 in einem Berliner Museum aufbewahrt wurden, nachzuweisen (Matuschka, 1996). Mit dem Nachweis von Antikörpern gegen diese Spirochäte und zahlreichen histologischen Beobachtungen in verschiedenen Geweben war der Erreger der Lyme-Borreliose gefunden.

Das Neurotoxin

Gegenwärtig sind über 800 Toxine bekannt (Exo-, Endo-, Bio- und Neurotoxine). Viele Toxinstrukturen und Wirkweisen sind unbekannt. Daß Bakterien Toxine bilden und diese krankheitsbestimmend werden, mögen die Beispiele Diphtherie, Botulismus und Tetanus in Erinnerung rufen. Jüngst haben amerikanische Forscher (14) als Ursache für ein riesiges Fischsterben in den Flüssen an der Atlantikküste ein Toxin ausgemacht, das ein Dinoflagellat in überdüngten Gewässern in der Gestalt einer toxischen Zoospore produziert. Dieses Toxin war auch als Aerosol humanpathogen, wie Krankheitsfälle aus dem Forschungsteam von Frau Prof. Burkholder (1) belegen. Auch Anwohner der Flüsse erkrankten und boten, wie die wis-

senschaftlichen Mitarbeiter, ein vielfältiges Bild an klinischen Symptomen (10, 11, 12, 13). Die Störung der kognitiven Funktionen nahm z. T. ein derartiges Ausmaß an, daß fälschlicherweise ein M. Alzheimer diagnostiziert wurde (1). Die Erkrankung erhielt den Namen *Pfiesteria*, das Neurotoxin wurde *Pfiesteriatoxin* genannt. Die Struktur ist jetzt bekannt, die Wirkweise jedoch noch nicht. Es wurden fünf weitere neurotoxische Erkrankungen durch die multiple Organe (z. B. Gehirn, Nerven, Augen, Muskeln, Gelenke, Haut, Magen-Darmtrakt, Lunge, Nasennebenhöhlen) betreffenden gemeinsamen Beschwerden entdeckt. Dazu gehört auch die chronische Borreliose. Dieses bedeutet, daß die Spirochäte *Borrelia burgdorferi*, wie andere Bakterien, ein Neurotoxin bilden kann. So gewinnt das Krankheitsbild der chronischen Borreliose eine neue Dimension, sowohl für die Diagnostik als auch für die Behandlung (10). Aus dem Genom der Spirochäte haben Cartwright und Donta 1999 (2) ein Gen identifiziert, das ein Eiweiß codiert, und dieses Eiweiß soll ein Neurotoxin sein, das jetzt den Namen *Bbtox 1* trägt. In einer Patentschrift haben Donta und Cartwright (2003) die Aminosäuresequenz dieses Toxins offengelegt und neue Möglichkeiten zur Diagnose und Behandlung aufgezeigt (USP 6 667 038). Dieses Toxin ist lipophil

und durchwandert an Lipide gekoppelt die Körpergewebe, soll über die Gallenflüssigkeit in den Dünndarm ausgeschieden und im enterohepatischen Kreislauf rückresorbiert werden. Als Neurotoxin schädigt es jene Nervenzellen der Retina und des Gehirns, mit denen Grautöne erkannt werden. Die intrazelluläre Wirkweise des *Bbttox 1* ist nicht exakt bekannt, es besteht aber eine Ähnlichkeit zum Botulinumtoxin C2 (2). Die Struktur und Funktionsweise des Botulinumtoxins sind beschrieben (16), und bis nähere biochemische Vorgänge über die Einschleusung und den genauen Wirkungsablauf des *Bbttox 1* bekannt werden, mögen die bekannte Penetration und die intrazelluläre Aktion des Botulinumtoxins als Denkmuster für die Wirkung des *Bbttox 1* dienen. Das Botulinumtoxin besitzt einen Transportanteil, der an spezifische Membranrezeptoren bindet, und eine Wirkkomponente, die aktiv in die Zelle eindringt. Nach Abspaltung des Neurotoxins im Cytosol der Nervenzelle durch eiweißspaltende Enzyme wird die Azetylcholinfreisetzung unterbunden und so die Informationsweiterleitung blockiert. Die Nervenzelle selbst wird durch die gehemmte Freisetzung des Azetylcholins in der praesynaptischen Membran der motorischen Endplatte offensichtlich nicht geschädigt.

Das Ausmaß der Funktionsstörung Grautöne zu erkennen, kann im Visual Contrast Sensitivity-Test als Defizit gemessen (3, 4, 5, 7, 9) und das Neurotoxin der Spirochäte so indirekt nachgewiesen werden (6). Eine direkte Messung ist zur Zeit noch nicht möglich. Die Ausscheidung des Toxins aus dem Organismus erfolgt, wie Shoemaker (10) bei der Infektion mit dem *Pfiesteriatoxin* an seinen Patienten beobachtet hat, nach einer oralen Verabreichung des *Colestyramins* mit dem Stuhl. Durch eine Ankopplung an dieses Kunstharz im Dünndarm wird eine Rückresorption im enterohepatischen Kreislauf verhindert, so die Hypothese der Wirkweise des *Colestyramins*. Alle neurotoxischen Krankheitsbilder (*Pfiesteria*, *Ciguatera*, Sick-Building-Syndrome, chronisches Müdigkeits-Syndrom, Fibromyalgie, chronische Borreliose) sind mit *Colestyramin* erfolgreich behandelbar (10). Die Behandlungsdauer ist unterschiedlich lang und kann bei der chronischen Borreliose nach unseren Erfahrungen in Deutschland über ein Jahr betragen. Das *Colestyramin* wurde in gleicher Weise benutzt, um bei Fabrikarbeitern, die während ihrer Arbeit eine Pestizidvergiftung erlitten hatten, diese erfolgreich zu behandeln und zu entgiften (25). Durch Neurotoxine verursachte Erkrankungen unterliegen einem neuartigen Wirkmechanismus. Die

Neurotoxine aktivieren Zytokine, wie den Tumornekrosefaktor Alpha (TNF α), Interleukine (IL), Interferon und andere, die ihrerseits die Abwehr der Mikroben durch das adaptive Immunsystem einleiten und die Entzündungsreaktion auslösen und auch unterhalten.

Die Zytokine

Die Funktion der Zytokine im Ablauf der Entstehung einer Entzündung ist bisher nur teilweise bekannt. Es ist heute schon möglich, nach Markern einer Entzündungszytokinaktivität zu suchen. Ein Marker ist die TNF-mRNA. Folgt man den Modellvorstellungen zur Zytokinwirkung, so ist davon auszugehen, daß Neurotoxine eine Aktivierung von Zytokin-Kernrezeptoren in Fettzellen hervorgerufen haben.

Die so freigesetzten Zytokine führen nun zu einer sprunghaften Zunahme der klinischen Symptomatik mit extremer Verschlechterung der Befindlichkeit der betroffenen Patienten (Intensivierungsreaktion). Ein Gegengewicht, das die Wirkung von Zytokinrezeptoren steuert und herabregulieren kann, ist PPAR-Gamma (Peroxisome Proliferator Activated Receptor). Durch die Medikation eines PPAR-Agonisten Rosiglitazon (Avandia®) oder Pioglitazon (Actos®) kann PPAR aktiviert und die

Zytokinwirkung aufgehoben oder zumindest gemindert werden. Für die tägliche Praxis einer Colestyramintherapie zur Ausleitung der Neurotoxine bedeutet das, daß beim Auftreten einer Jarisch-Herxheimer- oder einer Intensivierungsreaktion versucht werden sollte, durch die Verordnung von z. B. Actos® 3 x 15 mg/Tag für 10 Tage eine Minderung der Beschwerden herbeizuführen. Actos® verursacht in weniger als 1% eine Hypoglykämie und auch keine Leberschäden (!). Die Freisetzung von entzündungsfördernden Zytokinen aus Fettzellen nach der Aktivierung durch Neurotoxine ist nach Shoemaker sehr wahrscheinlich die Hauptursache der multiplen Symptome einer chronischen Lyme-Borreliose.

Ein anderer Mechanismus der Krankheitsauslösung durch Neurotoxine über entzündungsfördernde Zytokine konnte an der Retina von Borreliose-Patienten durch die Heidelberger Retina-Flowmeter-Methode gesichert werden (10). Nach einer Interaktion zwischen einem Lipopolysaccharid auf der Zellmembran einer Spirochäte und Makrophagen schütten diese Makrophagen den TNF α und Interleukin 1 (IL 1) aus. Der TNF α heftet sich an einen Rezeptor der Endothelzelle der Kapillaren und aktiviert diesen. Danach werden Adhäsionsmoleküle gebildet, die neutrophile Granulozyten

festhalten und an die Kapillarwand kleben. Der so entstehende Neutrophilenstau führt zu einer Verringerung der Fließgeschwindigkeit des Blutes in den Kapillaren und damit zu einer Hypoperfusion der zu versorgenden Gewebe (Retina, angrenzende Nervenschicht und Lamina cibrosa). Diese Durchblutungsstörung ist keine Thrombose und kann mit der Heidelberger Retina-Flowmeter-Methode beobachtet werden. Neben der direkten Einwirkung des Neurotoxin auf die Nervenzellen, die Grautöne erkennen, scheint auch dieser Sauerstoffmangel in der Retina eine passagere Funktionsstörung hervorzurufen.

Die zentrale Stellung der Zytokine bei einer Infektabwehr wird auch durch andere Untersuchungsergebnisse deutlich. Molekulare Wächter, sogenannte Tollartige Rezeptoren (TLR) des angeborenen Immunsystems erkennen die Lipopolysaccharide der Zellwand gramnegativer Keime und binden diese. Viele Abwehrzellen (dendritische Zellen, Makrophagen) bieten auf ihren Oberflächen diese Tollartigen Rezeptoren dar. Die Nennung erfolgte durch Christiane Nüsslein-Vollhard, die das Rezeptorprotein bei Taufliegen fand. Die Tollartigen Rezeptoren agieren paarweise. Beim Menschen sind inzwischen 10 derartige Rezeptorpaare mit unterschiedlichen Funktionen

entdeckt worden. Der Rezeptor TLR4 bindet und erkennt die Lipopolysaccharide gramnegativer Erreger, so auch der Spirochäte *Borrelia burgdorferi* und leitet erste Abwehrschritte ein. Auf das Signal der LPS-Bindung werden vier andere Proteine mobilisiert (MyD88, Mal, Tram und Trif), die ihrerseits eine molekulare Kaskade auslösen. Es wird ein Hauptregulator der Entzündungsreaktion aktiviert, der nukleare Faktor Kappa B (NF-κB). Er schaltet Gene zur Bildung von Zytokinen und andere Immunaktivatoren an. Im Falle des TLR4 werden der Tumornekrosefaktor alpha (TNF α) und das Interleukin 1 (IL 1) gebildet. Diese erzeugten Zytokine rufen Entzündungsreaktionen wie Fieber und grippeartige Beschwerden hervor und tragen außerdem zur Aktivierung von B-Zellen (IL 6) sowie T-Zellen (IL 12) bei. Damit wird das angeborene Immunsystem mit dem adaptiven Immunsystem verknüpft und so eine zielgerichtete Abwehrreaktion gegen die eingedrungenen Erreger eingeleitet.

Die Entzündung

Das Krankheitsbild einer chronischen Borreliose zeichnet sich durch eine bunte Vielfalt der Symptome (siehe unten), einen schubweisen Verlauf und eine unterschiedliche Schwerpunktbildung

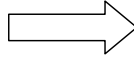
aus. Alle Organsysteme können wechselweise betroffen sein, und auch kognitive Funktionen werden gestört. Der Beginn der Infektion nach einem Zeckenstich ist oftmals gekennzeichnet durch Fieber und durch eine grippeartige Symptomatik, die wochenlang andauern kann. Eine Stadieneinteilung ist zwar didaktisch hilfreich, bringt aber, außer für das Frühstadium, keine weitergehende Erkenntnisse oder Konsequenzen. Die Konsequenz für ein Frühstadium mit einem Erythem (EM, Wanderröte) ist die sofortige Behandlung des Patienten z. B. mit 2 x 200 mg/Tag Doxycylin® oder Tetracyclin® 3 x 500 mg/Tag für mindestens 28 Tage. Nach Wormser finden sich in einem hohen Prozentsatz zu diesem Zeitpunkt die Spirochäten im Blut und sind noch nicht ins Gewebe abgewandert. Somit wäre zu diesem Zeitpunkt auch eine Behandlung mit Rocephin® möglich, denn Rocephin® wirkt nicht intrazellulär. Man sollte dann jedoch eine Therapie mit einem intrazellulär wirksamen Antibiotikum anschließen (Makrolide, Tetracycline in Kombination mit Quensyl® oder Metronidazol® gegen die Dauerform der Spirochäte). Der Begriff Neuroborreliose wird in einem eigenen Kapitel behandelt (siehe Seite 52). Wegen der großen Bedeutung für die Diagnose einer Borreliose seien hier die Symptome in einzelnen

Kategorien genannt (10): a) Müdigkeit, Abgeschlagenheit, geringe Ausdauer; b) Kopfschmerz, Verwirrtheit, Wortfindungsstörungen, Schwindel; c) Desorientierung, Konzentrationsstörung, Gedächtnisschwund; d) Helligkeitsempfindlichkeit, Nachtblindheit, Schleiersehen, Augentrübung, Augentränen; e) Muskelschmerz, Muskelkrampf, Gelenkschmerz; f) Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen, Magersucht; g) Husten, Nebenhöhlenschwellung, Halsweh; h) Kurzatmigkeit, asthmatische Symptome. Weitere Symptome, insbesondere neurologische und psychiatrische, sind bekannt. In jüngster Zeit rücken immer mehr die durch Neurotoxine hervorgerufenen Dysfunktionen endokriner Drüsen in den Vordergrund des Interesses. Dieses gilt besonders für die Schilddrüse, die Nebennierenrinde und die Hypothalamus-Hypophysenfunktionen. Unser Wissen über Erkrankungen, die durch Neurotoxine ausgelöst werden, schreitet voran. Die neuen Konzepte der Diagnostik durch den VCS-Test, die Heidelberger Retina-Flowmeter Methode, die Messung der Hirnstromkurve (EEG) und der evozierbaren Potentiale, sowie die Behandlung mit dem Lipidsenker *Colestyramin* (7, 8) bringen schon heute vielen chronisch Kranken eine Verbesserung ihrer Lebensqualität. Wir versuchen, die Zecken mit

Kausalkette einer chronischen Borreliose und Möglichkeiten der Behandlung

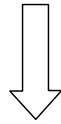
Zecke
(Ixodes ricinus)

Repellent



Spirochäte
(Borrelia burgdorferi)

Antibiotika



Wenn die Zecke zusticht...



Neurotoxin
(Bbtox 1)

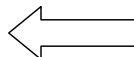
Colestyramin



Zytokine
(Tumornekrosefaktor Alpha, Interferon, Interleukine)

Pioglitazon
(Actos®)

Entzündung
(chronische Borreliose)



einem Repellent abzuwehren, behandeln die Infektion der Spirochäte *Borrelia burgdorferi* mit Antibiotika (diese sollten in der mittleren und späten Phase intrazellulär wirksam sein, z. B. Makrolide oder Tetrazyklinpräparate), entfernen das Neurotoxin *Bbtox 1* durch Einnahme des *Colestyramins* aus dem Körper und versuchen, die Aktivität der Zytokine mit Thiazolidindion-Medikamenten zu hemmen, um die langwierige und bunte klinische Symptomatik der chronischen Borreliose zu verbessern. Von einer Heilung zu sprechen, halte ich für vorschnell, da wir nie wissen, ob nicht doch einige Spirochäten überlebt haben und in Wochen, Monaten oder auch Jahren ein Rezidiv ausbricht. Es wird Änderungen am aufgezeigten Modell einer Kausalkette vom Zeckenstich zur Entzündung geben, aber die heutigen Erfolge durch die neuartige Diagnostik und Behandlung sind schon sehr ermutigend (siehe Abbildung).

Empfehlungen, Versäumnisse und Fehler bei der Diagnose und Behandlung einer Borreliose

Einleitende Übersicht

Die Borreliose, insbesondere auch in ihrer chronischen Form, ist eine komplizierte Erkrankung und verdient mit über 700.000 Neuerkrankungen pro Jahr (Techniker-Krankenkasse für 2008) eine größere Beachtung. Daher soll hier versucht werden, einige Sachverhalte zu erläutern.

Der mangelhafte Schutz durch eine entsprechende Bekleidung und die fehlende Anwendung eines Repellents (z. B. Autan®, Off® und andere) zur Abwehr von Zecken sind die ersten Versäumnisse bei der Verhinderung eines Zeckenstiches. Bei der Rückkehr vom Waldspaziergang, Beerensammeln, Pilzsammeln, Crosslauf, Zeltlager usw. ist genauestes Absuchen aller (!) Körperregionen, eventuell mit Hilfe einer zweiten Person, dringend geboten. Bei Kindern müssen unbedingt täglich Kopfhaar und Kopfhaut untersucht werden.

Zu empfehlen ist das Duschen mit einem harten Strahl. Häufig sitzen die Zecken an den unteren Extremitäten, besonders häufig in der Kniekehle und der Leistenbeuge. Läuft die Zecke noch, so kann man sie einfach abstreifen. Hat die Zecke sich

schon festgesogen, so muß sie möglichst schonend entfernt werden. Keinen Klebstoff oder Nagellack verwenden! Die Zecke sollte auch nicht gequetscht werden, damit sie die infektiösen Keime, die sich zunächst im Mitteldarm befinden, nicht ausspeit und so in die Stichwunde einbringt und damit in das Blut des Patienten überträgt. Zur Entfernung einer Zecke empfiehlt sich die Benutzung einer geeigneten Zeckenzange, einer dünnen gebogenen Pinzette oder eines Skalpells. Reißt der Stechrüssel bei der Entfernung der Zecke ab, so schadet es in den meisten Fällen nicht, da in der Regel die infektiösen Keime (*Spirochäte Borrelia burgdorferi*) erst nach etwa 12 bis 24 Stunden in den Speicheldrüsen der Zecke gefunden werden und in dieser Zeitspanne auch durch eine infektiöse Zecke die Borreliose nicht übertragen werden kann. Der Rest eitert sehr bald heraus.

Nach einem nicht infektiösen Zeckenstich entwickelt sich eine lokale Rötung, die etwas erhaben ist und meistens juckt, aber nicht größer als 3 cm wird. Diese Rötung klingt innerhalb von spätestens 8 bis 14 Tagen folgenlos ab. Man kann nun die abgenommene Zecke (tot oder lebend) in einem entsprechenden Labor (z. B.: Labor für klinische Diagnostik, Dr. G. Liebisch, Postfach 1117, 30927 Burgwedel) auf Spirochäten untersuchen lassen,

um so das Risiko einer möglichen Infektion etwas einzuengen. Sollten sich Spirochäten in der Zecke finden, so meinen wir, daß sofort eine Behandlung mit z. B. 2 x 200 mg Doxycyclin®/Tag oder 3 x 500 mg/Tag Tetracyclin® begonnen werden muß. (Bei Kindern Amoxicillin® in der Dosierung nach dem Körpergewicht.) Diese Therapie sollte mindestens 42 Tage andauern. Nach der Teilung der einzelnen Spirochäte legt diese eine längere Ruhephase bis zur nächsten Teilung ein. Ihre Generationszeit (Verdopplungszeit) *in vitro* ist mit etwa einem halben Tag mehr als zehnmal länger als die der üblichen Bakterien. Ihre Generationszeit *in vivo* ist wahrscheinlich noch länger. Eine bakterizide Antibiotikabehandlung reduziert innerhalb einer Generationszeit die Bakterienpopulation auf die Hälfte. Übliche Bakterieninfektionen werden typischerweise eine Woche antibiotisch behandelt, d. h. über einen Zeitraum von größenordnungsmäßig 100 Generationszeiten. Bei einer Generationszeit der Spirochäte von einem halben Tag entspricht dieses einer Behandlungsdauer von 50 Tagen. Um alle Spirochäten in einer Teilungsphase zu erreichen, bedarf es dieser langen Behandlungszeit. Nur in der Frühphase der Erkrankung besteht eine echte Chance zur Ausheilung!

Nach einem Stich einer infizierten Zecke entwickelt sich in unterschiedlicher Häufigkeit (36-70%) ein *Erythema migrans* (EM, Wanderröte). Vom Zentrum der Stichstelle bildet sich in Tagen bis Wochen eine flächenhafte Rötung aus, die unterschiedlich geformt und unterschiedlich getönt sein kann. Der Rand ist meistens kräftiger gerötet als die Innenfläche (sog. randbetontes Erythem). Der Durchmesser ist größer als 5 cm. Es gibt auch Erythemata riesigen Ausmaßes, und es kann auch multipel vorkommen. Auch Mini-Erythemata wurden beschrieben. Ein wiederholtes Auftreten wurde gleichfalls beobachtet. Dieses Erythem ist der sichere Beweis, daß eine Infektion stattgefunden hat. Die flächige Rötung dokumentiert die lokale Ausbreitung des Keimes in der Haut. Zur gleichen Zeit findet eine Invasion des Körpers über Blutgefäße und Lymphbahnen statt (Disseminierung). Das Erythem muß unbedingt als solches erkannt werden, um keine Zeit zur notwendigen Behandlung zu verlieren. Wiederum empfehlen wir sofort z. B. Amoxicillin® 3 x 1 g/Tag oder Doxycyclin® 2 x 200 mg pro Tag für 42 Tage. Das Doxycyclin® soll zum Essen ohne Milch oder Milchprodukte eingenommen werden. Achtung: Es besteht die Gefahr einer Sonnenallergie, deshalb beim Sonnenschutz den Faktor 50 wählen, Hut und Handschu-

he tragen und möglichst keine direkte Sonneneinstrahlung riskieren. Wie nach Ablauf der 42 Tage der Therapie weiter verfahren werden muß, entscheidet der klinische Befund, d. h. die noch bestehenden Beschwerden.

In der Frühphase der Infektion können auch schon Allgemeinsymptome auftreten wie Müdigkeit bis zur Erschöpfung, Gliederschmerzen, Ganzkörperschmerz, leichtes Fieber, Kopfschmerz, Konzentrationsstörung, Antriebsstörung usw. (sog. Borreliose-Grippe ohne Husten und Schnupfen). Der häufigste Fehler, den die ärztlichen Kollegen jetzt machen, ist, gleich beim Auftreten eines Erythems eine serologische Untersuchung im Blut auf Borrelioseantikörper anzustellen. Diese Messungen sind nahezu immer negativ, denn die Antikörper brauchen Zeit zur Entwicklung (6-8 Wochen). Die falsche Schlußfolgerung: „Sie haben keine Antikörper und damit auch keine Borreliose.“ hat oftmals verheerende Folgen für den Patienten. Die Beschwerden nehmen zu. Es entwickelt sich das chronische Borreliosestadium, welches bekanntlich wesentlich schwieriger zu behandeln ist und nur eine geringe Chance zur wirklichen Ausheilung bietet.

Die serologische Antikörpermessung erfolgt in den meisten Fällen auch nur durch die Bestimmung des

Suchtestes (Elisa). Bleibt dieser Suchtest negativ, wird kein Immunoblot (Westernblot) oder LTT (Lymphozyten-Transformations-Test) mehr durchgeführt. Das ist ein grober Fehler, denn auch bei einem negativen Suchtest kann der Immunoblot oder LTT durchaus positiv sein. Im Immunoblot gelingt auch mit Vorsicht eine Abschätzung des Krankheitsstadiums. So ist die Bande p83/100 kD eine Bande im Spätstadium, die Bande p39 kann in jedem Stadium auftreten, und die Bande p21-24 (OspC) erscheint in der Frühphase. Das IgM erscheint gleichfalls in der Frühphase, das IgG repräsentiert ein späteres Stadium.

Der Nachweis von Immunkomplexen (Antigen-Antikörper-Komplex) wird selten durchgeführt. Sie sollen jedoch schon vor positiven serologischen Tests auffindbar sein und für eine floride Borreliose sprechen bei oftmals noch bestehendem *Erythema migrans*.

Eine gehäufte serologische Untersuchung ist nicht zweckmäßig, denn ein Behandlungserfolg läßt sich so nicht belegen. Entscheidend bleibt immer das klinische Beschwerdebild. Die Serologie dokumentiert lediglich den stattgehabten Immunkontakt zwischen dem Erreger (Spirochäte *Borrelia burgdorferi*) und dem Organismus.

Ein besonderes Problem stellen die Patienten mit

einer negativen Serologie dar. Es gibt zahlreiche Gründe für eine Negativität, je nach dem Krankheitsstadium. Eine Seronegativität schließt das Vorliegen einer Borreliose nicht aus. Auch nach einer langen Laufzeit der Erkrankung bleiben etwa 4% der Patienten im serologischen Test (Elisa, Westernblot) negativ. Entscheidend sind dann immer wieder die Vorgeschichte und das Beschwerdebild, also die bestehende Klinik.

Patienten mit einer HLA-Konstellation (human leukocyte antigen) vom Typ HLA-DR1 sind nicht mit Antikörper assoziiert. Es können somit bestimmte HLA-Allele eine Ursache für eine fehlende Antikörperbildung sein. Es ist außerdem bekannt, daß Personen mit HLA-DR2 oder DR4 eine genetische Prädisposition zur Entwicklung einer Antibiotikaresistenz bei einer Borreliose haben können. Damit ist es unbedingt sinnvoll, bei schwierigen und langwierigen Krankheitsverläufen eine HLA-Bestimmung vorzunehmen.

Eine neue, weitgehend unbekanntes Möglichkeit in der Borreliosediagnostik stellt der schon oben genannte Lymphozyten-Transformations-Test (LTT) dar. Mit diesem Test erscheint es möglich, die Aktivität der Entzündung bei einer Borreliose und auch die Wirksamkeit einer Therapie zu beurteilen (18). Die KV übernimmt die Kosten nicht. Sog.

Meinungsbildner sind gegen diesen Test, obwohl die durch Zytokine (Tumornekrosefaktor α , Interleukine) aktivierten T- und B-Zellen eine zielgerichtete humorale und zelluläre Abwehrreaktion des adaptiven Immunsystems gegen eingedrungene Erreger darstellen (siehe Seite 23). Der LTT sollte 6 Wochen nach Beendigung einer Therapie angesetzt werden, um dann den Behandlungserfolg festzustellen. Der LTT ist zeitnäher zum Entzündungsgeschehen als jede andere serologische Untersuchung. LTT ist eine zelluläre Immunreaktion.

Letztlich können die Zytokine selbst gemessen werden. Sie sind jedoch nicht borreliosespezifisch, sondern sie lassen sich auch bei anderen Infektionen erhöht finden.

Die Borreliose ist eine Multiorganerkrankung mit entsprechenden zahlreichen Beschwerden. Diese Beschwerden sollten mit einem ausführlichen Erhebungsbogen (in der Heftmitte) erfaßt werden, um so auch eine mögliche Besserung der Symptomatik belegen zu können.

Wurde eine effektive Behandlung in der Frühphase versäumt, so entwickelt sich oftmals eine schwere progrediente oder auch rezidivierende Erkrankung. Nach Donta ist diese chronische Borreliose die häufigste Form des Krankheitsbildes. Man nimmt an,

daß dieser chronischen Form der Borreliose eine Erregerpersistenz zu Grunde liegt oder eine Autoimmunität, die auch nach Beseitigung der Erreger persistent bleibt. Die Spirochäte zieht sich in Körperzellen (Endothelien, Bindegewebszellen usw.) und Gewebsnischen (z. B. kollagenes Bindegewebe) zurück und kann dort von vielen Antibiotika nicht in ausreichender Konzentration erreicht werden. Die Leitsymptome sind Arthralgien, Myalgien, kognitive und psychische Beeinträchtigungen sowie Müdigkeit und Abgeschlagenheit bis zur völligen Erschöpfung, die schon länger als ein halbes Jahr anhalten.

Die jetzt notwendige intrazelluläre Behandlung der Spirochäte verlangt eine neue Strategie. Ceftriaxon (Rocephin®) und Cefotaxim (Claforan®) sind intrazellulär unwirksam und sollten daher bei der chronischen Borreliose nicht angewandt werden. Der Einsatz dieser Substanzen bei einer sog. Neuroborreliose ist gleichfalls nicht angezeigt, da die Spirochäte auch Nerven- und Gliazellen befallen kann und dort sowohl in den Vesikeln als auch im Cytoplasma gefunden wird. Rocephin® wird zu 95% durch die Gallenflüssigkeit ausgeschieden und kann eine Gallensteinentstehung induzieren. Außerdem beschleunigen die Cephalosporine die sog. Cystenbildung der Spirochäten (19). Roce-

phin® kann ferner eine pseudomembranöse Colitis (*Clostridium difficile*) auslösen. Beide Substanzen sind nicht der Goldstandard einer Antibiose. Während der chronischen Borreliose beobachtet man auch längere Latenzphasen ohne Beschwerden, die dann abrupt durch einen neuerlichen Schub beendet werden. Diese Entzündungsschübe können ausgelöst werden durch Operationen, Unfälle mit Verletzungen, Schwangerschaft, Impfungen (auch Impfungen gegen die FSME) und Antibiotika, die aus anderer Ursache (z. B. Harnwegsinfektion), verordnet wurden.

Es muß auch dringend die Vorstellung ausgeräumt werden, daß eine Therapiedauer von 10 Tagen ausreichen würde, um eine chronische Borreliose kausal zu behandeln. Es wird hier eine Langzeitbehandlung notwendig (6 bis 36 Monate) (20), ähnlich wie bei der Tuberkulose oder der Lepra. Stricker (20) weist auch auf pathophysiologische Ähnlichkeiten von Borrelien und Mykobakterien hin. Die Therapieempfehlungen sind außerordentlich unterschiedlich, sowohl was das Medikament als auch die Dauer der Verabreichung anbelangt. Weltweit gibt es keine Standardempfehlung

Mischinfektionen (Coinfekt)

Ein weiteres und zunehmendes Problem stellen die Mischinfektionen (Coinfektion) dar. Mögliche Keime, die gleichzeitig mit der Spirochäte *Borrelia burgdorferi* übertragen werden können, sind: Ehrlichien, Babesien, Bartonella, Chlamydien, Rickettsien, Yersinien, Mycoplasmen, um nur die wichtigsten zu nennen. Insbesondere sollten zunächst therapieresistente Krankheitsfälle auf das Vorliegen einer Mischinfektion untersucht und dann gezielt behandelt werden. Man findet immer häufiger eine die Borreliose begleitende Ehrlichiose (für Süddeutschland in etwa 26%). Die Ehrlichiose muß mit Doxycyclin® oder Tetracyclin® behandelt werden. Erst dann kann man sich der Borreliosetherapie zuwenden. Natürlich sind Doxycyclin® und Tetracyclin® auch gleichzeitig wirksame Medikamente gegen die Borreliose. Unsere Therapieergebnisse legen aber den Verdacht nahe, daß eine Besserung der Borreliose erst nach dem Abklingen des Coinfekts gelingt. In vereinzelt langwierigen Krankheitsfällen erscheint es notwendig, das gesamte Spektrum der möglichen begleitenden Keime zu testen, um dann eine gezielte Behandlung durchführen zu können. Mehrfachinfektionen mit Borrelien, Ehrlichien, Babesien usw. sind wiederholt beschrieben worden, und zwar

mit einer Behandlungsdauer bis zu vier Jahren (21). Das Krankheitsbild der Borreliose wird immer komplizierter. Die Borreliose hat längst den Rahmen einer sog. Modekrankheit gesprengt. Bedauerlicherweise ist diese Erkenntnis aber noch kein Allgemeingut, da auch die sog. Meinungsbildner immer noch andere Ansichten vertreten. Eine Aufklärung von Kollegen, Krankenkassen und Versicherungen wäre zum Wohle zahlreicher betroffener Patienten außerordentlich verdienstvoll. Man könnte auch bei einer korrekten Behandlung in der Frühphase viel Geld sparen und manchem chronisch kranken Borreliosepatienten die bekannte Odyssee von Arzt zu Arzt und von Klinik zu Klinik und den Vorwurf, ein Hypochonder zu sein, ersparen.

Die Diagnostik der akuten Phase

Eine Borreliose hat zwangsläufig einen Zeckenstich zur Voraussetzung. Folgt dem Stich in Tagen oder Wochen ein Erythem, so ist ein direkter Bezug herzustellen, und die Diagnose ist gesichert. Jetzt sollte sogleich eine wirkungsvolle Antibiose beginnen und keine Zeit vertan werden mit zu diesem Zeitpunkt ohnehin negativen serologischen Untersuchungen. Bleibt ein Erythem aus, was in

etwa 50% geschehen kann, so muß man sich an jetzt auftretende Beschwerden im Sinne einer sog. Borreliosegrippe orientieren (siehe Seite 32).

Die Antikörperbestimmung hat erst 4 bis 6 Wochen nach dem Zeckenstich einen Sinn. Dann sollte auch nicht nur der Suchtest (Elisa) sondern auch der Westernblot und der LTT angestellt werden (LTT möglichst nicht bei einer laufenden Behandlung, sondern davor oder 4 bis 6 Wochen nach Beendigung der Therapie).

Das Neurotoxin Bbtox 1

Durch die Forschungsarbeiten amerikanischer Ärzte entstand ein weiteres Problem. Es konnte gezeigt werden, daß die Spirochäte *Borrelia burgdorferi* ein Neurotoxin (Bbtox 1) bildet und daß dieses Toxin möglicherweise krankheitsbestimmend wird. Die selben Autoren (Donta und Cartwright) fanden auch ein Toxin bei der Syphilis (Tptox 1). Die Syphilis, das Chamäleon der Krankheitsbilder des vergangenen Jahrhunderts, die Borreliose, das Chamäleon der Erkrankungen dieses Jahrhunderts, das ist eine Vorstellung, die immer mehr an Kontur gewinnt. Beide Erkrankungen sind damit nicht nur bakterielle Infektionen durch nahe verwandte Keime, sondern auch neurotoxische Krankheiten.

Diese Anschauung hat in Deutschland noch nicht Fuß gefaßt. Von vielen Kollegen wird sie negiert, zumal das Neurotoxin bislang im menschlichen Organismus nicht direkt nachgewiesen werden konnte. Das Bbtox 1 gehört zu einer Familie toxischer Proteine und ist verwandt mit dem Toxin von *Clostridium botulinum*, dem Botulinumtoxin A (BoNT/A). Die intrazelluläre Wirkweise des Botulinumtoxin besteht in einer Blockade des Neurotransmitters Acetylcholin in der praesynaptischen Membran der motorischen Endplatte. Mehr durch einen Zufall entdeckte Shoemaker die Möglichkeit, Toxine durch die Gabe von *Colestyramin* aus dem Körper mit dem Stuhl auszuscheiden und Hudnell die Möglichkeit, Toxine indirekt durch den VCS-Test (Visual-Contrast-Sensitivity-Test) nachzuweisen. Es empfiehlt sich daher eine kombinierte Behandlung der Borreliose mit einer angemessenen Antibiose (intrazellulär wirksam) und *Colestyramin* durchzuführen. *Colestyramin*: 2 x 2 Beutel pro Tag (2 x 8 g/Tag), eine Stunde vor der Mahlzeit oder drei Stunden danach mit viel Flüssigkeit einzunehmen, um eine mögliche Verstopfung zu vermeiden. Ein Kontakt zwischen Fett in der Nahrung und dem *Colestyramin* ist möglichst zu vermeiden, weil sonst diese Fettmoleküle die Bindungsstellen für das Neurotoxin

Bbox 1 besetzen. Bei einer Neigung zur Verstopfung empfiehlt sich die Einnahme eines leichten Abführmittels, z. B. Laxoberal®. Bei Magenunverträglichkeit könnte das Pantozol® versucht werden. Es kann bei der Medikation mit *Colestyramin* eine sog. Intensivierungsreaktion eintreten, d. h. die Beschwerden können zunächst zunehmen. Bei einer starken Verschlimmerung der Beschwerden kann Actos®, 3 x 15 mg/Tag für 10 bis 14 Tage zur Hemmung der Zytokine und damit zur Abschwächung der Entzündung verabreicht werden (siehe oben).

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach der klinischen Symptomatik. Es sollte eine Symptomfreiheit angestrebt werden. Behandlungszeiten bis zu einem halben Jahr und länger sind möglich. Wir substituieren regelmäßig die fettlöslichen Vitamine A, D, E und K (z. B. das Präparat Centrum®).

Therapievorschlag in der frühen Phase der Borreliose

Rocephin® 2 g/Tag i. v. für 14 Tage. Die Keime befinden sich nach Wormser in der Frühphase wochenlang im Blut und noch nicht im Gewebe. Nach den Tagen mit Rocephin® i. v. könnte die Einwanderung der Erreger in das Gewebe begon-

nen haben, und deshalb ist jetzt eine intrazellulär wirksame Therapie notwendig. Bevorzugt eingesetzt werden sollten jetzt Tetracyclinpräparate oder Makrolide. Tetracyclin® 3 x 500 mg/Tag oder Doxycyclin® 2 x 200 mg/Tag. Beide Medikamente sind auch gegen eine begleitende Ehrlichiose (HGE) wirksam. Untersuchungen von Sievers *in vitro* haben deutlich gemacht, daß man auch das Minocyclin® (2 x 100 mg/Tag) einsetzen und die Antibiotika mit dem Quensyl® (1 x 200 mg/Tag) kombinieren kann, um eine Zerstörung möglicher Dauerformen (sog. Persister) des Keimes zu erreichen. Das Quensyl® kann nach 28 Tagen auf 3 x 200 mg/Woche reduziert werden. Bei Beginn der Antibiose ist dann auch mit der Einnahme des *Colestyramins*, wie oben beschrieben, zu beginnen.

Diagnostik der chronischen Phase der Borreliose

Es ist nicht exakt festgelegt, von welchem Zeitpunkt an man von einer chronischen Krankheitsphase sprechen kann. Auch der Begriff eines Post-Lyme-Syndromes ist nicht definiert und hypothetisch. Man diskutiert eine nichtinfektiöse Folgekrankheit nach einer vorausgegangenen akuten Borreliose. Die dabei bestehenden Beschwerden sind vieldeutig und nicht unbedingt typisch für

eine Borreliose. Nur die Summe der Beschwerden, die wechselnde Intensität und Lokalisation lassen einen Bezug zur Borreliose herstellen. Die genaue Erfassung der Vorgeschichte ist extrem wichtig (Beruf, Lebensumstände, Wohnen in einem Hochrisikogebiet für Zecken, Zeckenstich, *Erythema migrans*, Beschwerden usw.). Zum Ausschluß anderer Erkrankungen sind sorgfältige Durchuntersuchungen notwendig. Die Borreliose ist eine klinische Diagnose. Die Serologie leistet dabei nur eine Hilfestellung. Findet man im Westernblot die Bande 83/100 kD, so ist das eine Bande des Spätstadiums. Die Bande 39 kD kann zu jeder Zeit auftreten. Im LTT ist, wie oben beschrieben, eine genauere Beurteilung der Aktivität der Entzündung möglich. Natürlich könnte man sich durch die Lymphocytenklassifizierung (z. B. CD 57⁺-NK-Zellen) auch einen Einblick in den Funktionszustand des Immunsystems verschaffen. Eine Erniedrigung dieser Zellen könnte nach Burascano für eine chronische Borreliose sprechen. Nur ein intaktes Immunsystem mit einer normalen Anzahl von NK-Zellen (natural killer cells) kann den Kampf gegen eine Infektion erfolgreich austragen.

Therapievorschlag für die chronische Phase einer Borreliose

Wenn die chronische Borreliose im späten Stadium wirklich eine nichtinfektöse Folgekrankheit wäre, so wäre eine antibiotische Therapie sinnlos. Allerdings werden in der Praxis bei entsprechenden Patienten durch eine Antibiose noch deutliche Besserungen erzielt. In welchem Ausmaß das Neurotoxin an den Beschwerden der Spätphase beteiligt ist, oder sie sogar verursacht, müssen weitere Untersuchungen ergeben. (siehe Grossmann S. 57).

Eine Möglichkeit der intrazellulären Behandlung stellt die kombinierte Anwendung des Clarithromycin® 2 x 500 mg/Tag und des Quensyl® 1 x 200 mg/Tag dar. Therapiekontrollen mit Hilfe des LTT ergaben eine hohe Besserungsquote (22). Sievers konnte *in vitro* zeigen, daß das Quensyl® eine bessere Wirkung gegen die Dauerform erbrachte als das Metronidazol® (hervorragende Photographien im Internet). Er zeigt auch, daß das Telithromycin® (Ketolid) *in vitro* besser wirksam ist als das Clarithromycin oder Azithromycin. Auch bei der Anwendungsform der Makrolide könnte bei einer fortdauernden klinischen Symptomatik eine sog. Pulstherapie zum Einsatz kommen (10 Tage Therapiepause, dann 5 Tage Medikation mit den

oben genannten Präparaten für 5 bis 6 Therapiezyklen). Auch hier sollte eine Amphomoralbehandlung gegen die Pilzinfektion erfolgen.

Eine weitere mögliche Behandlungsform stellt die kombinierte Therapie mit Doxycyclin® 2 x 200 mg/Tag und Quensyl® 1 x 200 mg/Tag dar. *In vitro* erzielte Sievers hiermit gute Ergebnisse. Die kontinuierliche Therapie sollte mindestens 42 Tage betragen. Auch hier könnte eine sog. gepulste Therapie, wie oben beschrieben, angefügt werden. In gleicher Weise kann man das von Donta empfohlene Tetracyclin® mit 3 x 500 mg/Tag auch kombiniert mit Quensyl® anwenden. Außerdem könnte das Minocyclin® mit 2 x 100 mg/Tag (beginnend mit 2 x 50 mg pro Tag für 14 Tage zur besseren Verträglichkeit) gleichfalls kombiniert mit Quensyl®, zur Anwendung kommen. Es ist besser verträglich und in gleicher Weise wirksam wie das Doxycyclin®. Angeblich sind die Therapieformen mit Doxycyclin® und Quensyl® sowie Minocyclin® mit Quensyl® in der Lage, weitgehend alle Borrelioseerreger in- und extrazellulär abzutöten. Beide Antibiotika passieren auch die Blut-Hirnschranke (Sievers), Minocyclin® stärker als Doxycyclin®.

Zur Sicherung der Effektivität der Therapie sollte die Arzneimittelkonzentration im Blut gemessen

werden (sog. minimale inhibitorische Konzentration, MIC), da bekannt ist, daß nach Unterschreitung dieser notwendigen Konzentration ein erneutes Wachstum der Erreger beginnt. So sollte die Doxycyclinkonzentration nicht unter 5 Mikrogramm pro Milliliter Serum liegen.

Neben diesen oralen Therapieformen ist mit einigen Präparaten auch eine intravenöse Applikation (i. v.) möglich, so z. B. Doxycyclin® 200 mg i. v. gelöst in 100 ml NaCl 0,9%, Clarithromycin® (Klacid Ampullen à 500 mg) gelöst in 500 ml NaCl 0,9%, um eine Venenwandreizung zu vermeiden.

Mit der Antibiose wird auch die Neurotoxineleminierung mit *Colestyramin* 2 x 8 g/Tag (= 2 x 2 Beutel/Tag) begonnen. Lösung im lauwarmen Wasser, Ein-nahme eine Stunde vor dem Essen oder drei Stunden danach. Viel trinken (2 - 3 Liter), um eine Verstopfung zu vermeiden. Trennung von anderen Medikamenten. Langsame Gewöhnung mit 1 bis 2 Beutel pro Tag. Nach einer viermonatigen Behandlung mit *Colestyramin* normalisieren sich pathologische Hirnstromkurvenveränderungen (EEG) (Grossmann 26,27).

Zusatzmedikation

Vitaminkomplexe mit fettlöslichen Vitaminen (ADEK) z. B. Centrum®.

Mineralstoffe: Magnesium 300 mg pro Tag.

Unter der Antibiose kann sich eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion (Verschlimmerung der Beschwerden) einstellen. Dann Behandlung mit Pioglitazon = Actos® 3 x 15 mg pro Tag für 10 bis 14 Tage, um die Zytokine zu hemmen und damit die Entzündung abzuschwächen.

Schlußbetrachtungen

In schwierigen und langwierigen Verläufen mit massiven Beschwerden kann eine Apherese des Blutplasmas versucht werden, um so Immunkomplexe aus dem Blut zu entfernen und eine zeitweise Besserung der Symptomatik zu erreichen (Inus Medical Center, Furth i. Wald; Dr. Straube).

Als Versäumnis betrachten wir den Umstand, daß keine Immunkomplexe (Antigen-Antikörperkomplex) bestimmt werden, die ja angeblich sehr frühzeitig bei der Borreliose nachweisbar sein sollen und so im positiven Fall einen rechtzeitigen Beginn einer Behandlung sichern würden. Außerdem werden kaum die Medikamentenkonzentrationen im

Blut gemessen, die dann darüber Aufschluß geben könnten, ob eine minimale inhibitorische Konzentration (Hemmkonzentration des Erregerwachstums) mit dem jeweiligen Medikament erreicht und gehalten wurde. Sehr viele Therapieversager finden so in einer Unterdosierung und einer zu kurzen Behandlungszeit eine Erklärung.

Der direkte Erregernachweis ist derzeit nicht in der diagnostischen Routine. Maßgeblich für die Diagnose einer chronischen Borreliose sind in der Praxis die Vorgeschichte und das klinische Erscheinungsbild. Weitere Behandlungsschemata sind bekannt und in der Anwendung. Es hat sich bei unseren über 5000 Borreliosepatienten gezeigt, daß eine Langzeittherapie notwendig ist, ähnlich wie bei der Tuberkulose oder der Lepra.

Die Behandlung einer chronischen Borreliose mit Antibiotika und *Colestyramin* braucht Geduld und Disziplin. Treten Nebenwirkungen auf, so müssen diese abgeklärt werden, und die Therapie sollte für kurze Zeit unterbrochen werden. Weitere wissenschaftliche Untersuchungen zu der Frage: Was ist überhaupt eine chronische Borreliose oder ein Post-Lyme-Syndrom, und wie soll man diese Erkrankungen wirkungsvoll behandeln? sind zur weiteren Klärung dieser Krankheitsbilder dringend notwendig.

Aktueller Therapievorschlag zur Behandlung einer
Borreliose der chronisch persistierenden Form

Kombinierte Behandlung

- a) mit einer Antibiose gegen den Erreger und
- b) mit *Colestyramin* zur Ausschleusung des Toxins

Beginn: Minocyclin® 2 x 50 mg/Tag für 14 Tage; dann das Minocyclin® auf 2 x 100 mg/Tag erhöhen für 28 Tage (insgesamt 42 Tage = 6 Wochen). Dazu Quensyl® 1 x 200 mg/Tag, gleichfalls für 42 Tage. Das Quensyl® verbessert die intrazelluläre Wirkung des Antibiotikums durch eine Alkalinisierung des Zytoplasmas.)

Am Beginn der Antibiose auch Actos® 3 x 15 mg/Tag für 10 Tage, um einen "Herxheimer" durch die Blockade der Zytokine abzuschwächen oder zu verhindern.

Zum Abschluß der Antibiose Metronidazol® 2 x 400 mg/Tag für 10-14 Tage gegen die Dauerform der Borrelien.

Mit der Antibiose wird auch die *Colestyramin*-Behandlung begonnen. Für einige Tage zur Einführung nur 2 x 1 Beutel/Tag (= 2 x 4 g *Colestyramin* pro Tag), dann 2 x 2 Beutel/Tag (= 2 x 8 g/Tag) für 3-4 Monate (!). Auch wenn die Antibiose beendet worden ist, muß die *Colestyramin*-Therapie fort-

geführt werden (siehe Seite 57, Grossmann).

Das *Colestyramin* muß immer nüchtern genommen werden, entweder 1 Stunde vor oder 3 Stunden nach dem Essen. Keine Berührung mit dem Nahrungsfett (!). Das Pulver mit lauwarmen Wasser anrühren und die Suspension mit Wasser, Tee oder Saft verdünnen. Viel trinken (2-3 Liter pro Tag), um eine Verstopfung zu vermeiden. Wichtig ist eine Trennung von anderen Tabletteneinnahmen, da das *Colestyramin* die Resorption der anderen Medikamente behindern kann.

Zusatzmittel: Amphomoronalsuspension, 3 x 1 ml vor den Mahlzeiten, um eine Pilzinfektion des Darmes zu verhindern.

Centrum® 1 Kapsel/Tag, um die fettlöslichen Vitamine A, D, E und K zu ergänzen. Magnesium, 300 mg/Tag, besonders bei Muskelkrämpfen.

Eventuell Fortführung der Antibiose in Form einer sog. gepulsten Therapie mit den genannten Medikamenten in Zyklen von 10 Tagen Pause und anschließend Behandlung für 5 Tage. (Jeweils 5-6 derartige Zyklen).

Nehmen die Beschwerden während der Antibiotikapausen erneut zu, so muß wieder mit einer kontinuierlichen Therapie begonnen werden.

Zur sogenannten Neuroborreliose

Von einer Neuroborreliose sprechen wir, wenn bei einer Allgemeininfektion Borreliose eine Hirnbeteiligung festzustellen ist. Die Neuroborreliose ist also keine eigenständige Krankheit.

Einführung

Die Borreliose ist mit über 700.000 Neuerkrankungen pro Jahr (TKK 2008) nach der Salmonellose die zweithäufigste Infektionskrankheit in der Bundesrepublik Deutschland. Der Überträger ist die Zecke *Ixodes ricinus* (der Gemeine Holzbock), der Erreger, das gramnegative Bakterium *Borrelia burgdorferi*, das das Exotoxin Bbtox 1 synthetisiert (so die Hypothese). Das Angehen einer Infektion dokumentiert das *Erythema migrans* (die Wanderröte), das sich konzentrisch um die Stichstelle ausbreitet. In etwa 30 bis 50 % bildet sich kein Erythem; es kann sich aber in etwa 10 bis 14 Tagen nach dem Zeckenstich eine grippeartige Symptomatik einstellen mit Muskel- und Gelenkschmerzen, Ganzkörperschmerz, extremer Müdigkeit und Abgeschlagenheit, leichtem Fieber, Frösteln, ungewohnten Kopfschmerzen, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen. Es sei daran erinnert, daß die Diagnose einer Borreliose

nicht eine serologische sondern eine klinische Diagnose ist. Die Messung der Borrelioseantikörper kann bis zu 6 Wochen nach dem Zeckenstich negativ bleiben, es sei denn, es wird der LTT (Lymphocytentransformationstest) vorgenommen, der schon 14 Tage nach einem infektiösen Stich zu einem positiven Ergebnis führt.

Problematik der Liquordiagnostik

Wird die akute Phase der Erkrankung übersehen und erfolgt keine Behandlung, so tritt die Borreliose mit fortbestehenden multiplen Beschwerden in ein chronisches Stadium ein. Für viele Patienten beginnt jetzt eine Odyssee von Arzt zu Arzt, von Klinik zu Klinik.

Insbesondere Neurologen empfehlen dann eine Untersuchung des Hirnwassers (Liquor), um eine Neuroborreliose auszuschließen oder aber zu bestätigen. Ist diese Liquoruntersuchung im chronischen Stadium der Borreliose wirklich indiziert? Hierzu hat Walter Berghoff eine ausführliche Arbeit verfaßt mit dem Titel: Liquordiagnostik bei Lyme-Neuroborreliose und chronischer Lyme-Borreliose mit Encephalopathie. Seine Schlußfolgerung: „Bei der chronischen Lyme-Borreliose mit Encephalopathie sind die Liquorveränderungen sel-

ten und wenig ausgeprägt.“ Die Liquoruntersuchung ist in dieser Situation (chronische LB mit Encephalopathie) daher diagnostisch nicht hilfreich und somit nicht indiziert. Den Patienten, die sich in einer chronischen Phase der Borreliose befinden, und das sind die meisten, sollte diese nutzlose Untersuchung, die ohnehin keine therapeutischen Konsequenzen hat, erspart bleiben, denn die Borreliose ist eine Allgemeininfektion, die alle Organe und Organsysteme befallen kann, so auch das Gehirn.

Die Einschränkung der Hirnleistungsfähigkeit kann schon in einer einfachen Erhebung der Vorgeschichte festgestellt werden, z. B. durch die Einbeziehung der Hirnnerven (Blendempfindlichkeit, Schleiersehen, Dämmerungssehstörung, Facialisparese, Schwindel, Tinnitus usw.), durch das Erkennen von Störungen der kognitiven Funktionen (Gedächtnis, Konzentration, Orientierung, Denkvermögen usw.) und von psychiatrischen Störungen (Antriebslosigkeit, depressive Verstimmung, Panikattacken usw.).

Hinweise auf ein Toxin

Wie soll nun nur die Proliferation eines Bakteriums diese Multiorganerkrankung auslösen, wenn nicht

über eine Toxinproduktion ähnlich wie z. B. bei der Diphtherie, Tetanus, Botulismus, Cholera, Typhus, pseudomembranöse Colitis und anderen Krankheitsbildern?

Es gibt ein pathogenetisches Prinzip, daß humanpathogene Bakterien ein oder mehrere arteigene Toxine bilden, um unter Schädigung des Wirtsorganismus zu überleben.

Sucharit Bhakdi (24) schreibt in seinem Artikel: "Mangelndes Interesse an Bakterientoxinen" schon im Jahre 2002: "Es sind nur wenige Spezies unter den unzähligen Bakterienarten, die dem Menschen gefährlich werden können. Die rund 50 pathogenen Keime bedienen sich fast alle derselben Waffe, um den menschlichen Organismus anzugreifen: sogenannte Exo- oder Endotoxine. In den letzten Jahrzehnten konnten Forscher bis ins Detail klären, wie die Giftstoffe ihre tödliche Wirkung entfalten. Danach greifen Exotoxine körpereigene Zellen direkt über verschiedene Mechanismen an. Entweder zerstören sie als Proteasen wichtige Schlüsselproteine, so z. B. das Botulinumtoxin, oder sie koppeln störende Eiweiße an Zellbausteine, wie das Tetanustoxin, und verhindern so die Freisetzung von Neurotransmittern." Die Beispiele ließen sich fortsetzen. Nach Bhakdi hat die Entdeckung von Toxinen und deren Wirkprinzipien schon neue Therapieansätze

eröffnet. Bei der Borreliose glauben heute immer noch viele Kollegen, diese bakterielle Infektion ausschließlich durch eine kurze Antibiose erfolgreich behandeln zu können.

Nachweis einer Neuroborreliose ohne Liquordiagnostik

Wie kann man eine sog. Neuroborreliose, d. h. eine Hirnbeteiligung bei einer Allgemeininfektion ohne Liquorpunktion nachweisen? Einmal durch eine exakte Erhebung der Vorgeschichte und der bestehenden gegenwärtigen klinischen Symptomatik (siehe oben). Cerebrale Funktionsstörungen lassen sich abfragen und durch psychodiagnostische Tests objektivieren. Einen direkten Defekt einer Hirnleistung, z. B. die Störung der Grautonerkennung, kann man im “visiual contrast sensivity-test” (VCS-Test) nach Hudnell belegen. Es ist zur Zeit nicht bekannt, wo das Toxin (nicht nur das Borreliose-toxin) einwirkt, entweder an der Retina, die wesentlich mehr Teilinformationen der Sinneseindrücke aufbereitet als bisher bekannt, oder im Bereich der Sehrinde des Gehirns, wo die Gesichtseindrücke weiterverarbeitet werden. Der Defekt der Grautonerkennung scheint nach unseren Erfahrungen reversibel zu sein.

Eine weitere Möglichkeit, eine Hirnfunktionsstörung zu messen, bietet die Ableitung der Hirnstromkurven (EEG). Grossmann (26) konnte zeigen, daß im chronischen Stadium einer Borreliose das EEG pathologische Veränderungen anzeigt und die evozierbaren Potentiale gestört sind. Ähnliche EEG-Befunde wurden bei der Lues (Syphilis) und bei Schlafmittelvergiftungen erhoben. Hier ergibt sich erneut eine Parallelität von Syphilis und Borreliose. Grossmann (27) fand ferner heraus, daß sich das pathologische EEG einer chronischen Borreliose unter einer Antibiose nicht verbessert, sondern sich erst nach einer etwa viermonatigen Colestyraminbehandlung wieder normalisiert. Grossmann deutet diese Befunde als Hinweis auf die Existenz eines Toxins *in vivo*. Dieses Toxin ist von Shoemaker und Hudnell und von uns (Hartmann und Müller-Marienburg) schon seit längerer Zeit vermutet worden. Die Borreliose, eine neurotoxische Erkrankung, durch *Colestyramin* therapierbar.

Patienten mit neuropsychiatrischen Störungen bei der Borreliose sind keine Hypochonder!

Neuropsychiatrische Störungen bei der Borreliose sind viel häufiger als allgemein bekannt (v. Leber-

Good; 23). Die Patienten sind keine Hypochonder sondern ernsthaft erkrankt. Die Pathogenese der Hirnfunktionsstörungen kann unterschiedlich sein. Bei einer bestehenden Borreliose schaffen insbesondere Mischinfektionen mit Ehrlichien, Babesien, Bartonella, Chlamydien, Rickettsien, Mykoplasmen, Viren usw. ein komplexes Krankheitsbild mit neuropsychischen Störungen unterschiedlicher Entstehungsmechanismen: strukturbedingt (sog. Borrelioseherde im Gehirn oder Rückenmark ähnlich MS), zirkulationsbedingt (Arteriitis, Gefäßverschuß), stoffwechselbedingt (durch Exo- oder Endotoxine betroffene Transmittersysteme).

Die Leistungseinschränkung des Gehirns bei einer Borreliose ist von besonderer Bedeutung, sowohl in beruflicher wie in privater Hinsicht. Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Störungen der Konzentration und des Gedächtnisses, Verwirrtheit, Desorientierung, Wortfindungsstörungen, Lesestörungen, Schlafstörungen, Depressionen, Panikattacken, um nur einige Symptome zu nennen, werden wohl durch das Exotoxin der *Borrelia burgdorferi*, Bbtox 1, hervorgerufen, das wir heute noch nicht direkt im Körper nachweisen können. Dieses Toxin soll an Lipide gekoppelt problemlos durch alle Körpergewebe wandern und dabei auch die Blut-Hirnschranke überwinden und sich im Gehirn ausbreiten.

Damit ergibt sich die Schlußfolgerung, daß eine Hirnbeteiligung (sog. Neuroborreliose) bei jeder chronischen Form der Borreliose in unterschiedlicher Ausprägung und unterschiedlichem Ausmaß bestehen kann. Zur Diagnose bedarf es keiner Liquorpunktion sondern einer exakten neuropsychiatrischen Untersuchung.

Bei der akuten Neuroborreliose in der Frühphase der Erkrankung macht es gleichfalls große Schwierigkeiten, sich bei der Diagnosestellung einer akuten Neuroborreliose auf die Liquorbefunde zu verlassen, denn von 799 klinisch eindeutigen Fällen entsprechen die Ergebnisse von nur 42 Patienten (5,25%) den Kriterien der Leitlinien der Fachgesellschaften (siehe: Epidemiologisches Bulletin des Robert Koch Instituts, Berlin, 38/2007). Wörtlich heißt es im Bulletin: „Der in der zur Zeit gültigen Form der Faldefinition geforderte labordiagnostische Nachweis der frühen Neuroborreliose wird nur bei einem sehr kleinen Anteil der übermittelten Neuroborreliosefälle erfüllt, eine Problematik, auf die schon in einem früheren Bericht hingewiesen wurde.“

Kaum eine Borreliose ohne Hirnbeteiligung!

Es ist wohl dringend erforderlich, die Definition einer sog. Neuroborreliose mit Hilfe der Labor-

befunde durch eine Liquorpunktion zu überdenken und neue diagnostische Kriterien zu schaffen. Nach den pathogenetischen Vorstellungen und den klinischen Erfahrungen gibt es wohl kaum noch eine Borreliose ohne eine Hirnbeteiligung.

Kurzes Literaturverzeichnis

- 1) Burkholder, J. M.: *Eine Giftalge mit vielen Tarnkappen*. Spektrum der Wissenschaften, 1, 66-73 (2000)
- 2) Cartwright, M. J., Martin, S. E., Donta, S. T.: *A Novel Neurotoxin (Bbtox 1) of Borrelia burgdorferi*. Meeting of the American Society for Microbiology. (Conference Abstract) May 1999, Chicago
- 3) Ginsburg, A. P.: *A New Contrast Sensitivity Vision Test Chart*. Am. J. Opt. Physiol. Opt. 61, 403-407 (1984)
- 4) Ginsburg, A.R., Evans, D., Cannon, M., Mulvanny, P.: *Large Sample Norms for Contrast Sensitivity*. Am. J. Opt. Physiol. Opt. 61, 80-84 (1984)
- 5) Hudnell, H. K.: *Human Visual Function in the North Carolina Study on Pfiesteria Piscicida*. For the North Carolina Department of Health and Human Services and the North Carolina Task Force on Pfiesteria. Dean William Roper, Chairman, University of North Carolina, School of Public Health (US EPA, 600-R-98-1323) Cincinnati 1998
- 6) Hudnell, H. K.: *Chronic Lyme Disease may be caused by Toxins*. Lyme Times / www.lymedisease.org
- 7) Hartmann, F., Müller-Marienburg, H.: *Indirekter Neurotoxinnachweis durch den Visual Contrast Sensitivity-Test bei Patienten mit einer chronischen Borreliose*. Medizinische Welt, 9, 248-251 (2003)

- 8) Hartmann, F., Müller-Marienburg, H., Hopf-Seidel, P.: *Über die Colestyramintherapie der chronischen Borreliose*. mdm-Verlag, Medizin 2000 plus, 1, 14-19 (2004)
- 9) Nadler, M. P., Miller, D., Nadler, D. J.: *Glare and Contrast Sensitivity for Clinicians*. NY, Springer-Verlag (1990)
- 10) Shoemaker, R. C.: *Desperation Medicine*. Gateway Press Inc. Baltimore, MD 2001
- 11) Shoemaker, R. C.: *Residential and Recreational Aquisition of Possible Estuary-Associated Syndrome; A New Approach to Successful Diagnosis and Treatment*. Environmental Health Perspectives, Volume 109, Supplement 5, October 2001
- 12) Shoemaker, R. C., Hudnell, K. H.: *Possible Estuary-Associated Syndrome: Symptoms, Vision, and Treatment*. Environmental Health Perspectives, Volume 109, Number 5, May 2001
- 13) Shoemaker, R. C.: *Treatment of Possible Estuary Associated Syndrome: Neurotoxins, Contrast Sensitivity and Colestyramin*. (Abstract). Presented at the CDC National Conference of Pfiesteria; From Biology to Public Health, 18-20 October 2000, Stone Mountain, GA
- 14) Shoemaker, R. C.: *Diagnosis of Pfiesteria-Human Illness Syndrome*. Maryland Medical Journal, Nov./Dec. 1997

- 15) Thompson, Ch., Spielman, A., Krause, P. J.:
Coinfection Deer-Associated Zoonoses: Lyme Disease, Babesiosis, Ehrlichiosis. Clin. Pract. CID 33, Sept. 1, 666-683 (2001)
- 16) Stevens, R. C. et. al.: *Molecular Biology.* The Scripps Research Institute, Scientific Report, 1999-2000
- 17) Wormser, G. P., Nadelman, R. B., Dattwyler, R. J.:
Practise Guidelines for Treatment of Lyme Disease. Clinical Infectious Disease, 31, 1-14 (2000)
- 18) v. Baehr, V., Liebenthal, Chr., Gaida, B. et al.:
Untersuchungen zur Wertigkeit des Lymphozytentransformationstests bei Patienten mit Borreliose J. Lab. Med. 2007,31 (3); 149-158
- 19) Sievers, Martin, Hochschule Wädenswil, Schweiz;
Mitteilung per Internet
- 20) Stricker, R. B., and Johnson,L.: *Lyme disease: a turning point.* Expert Review of Antiinfective Therapy. October 2007, Vol. 5, No. 5, 759-762
- 21) Sherr, V. T., ILADS, Articles and Presentations. *Two Detailed Cased Histories involving Patients with Co-Infections. Babesiosis, Ehrlichiosis, and Lyme Disease.* [http://www.ilads.org/sherr 4. html.](http://www.ilads.org/sherr4.html)
- 22) Hopf-Seidel, P., *Therapie der persistierenden Borreliose mit intrazellulär wirkenden Antibiotika.* (Verlaufsbeobachtungen aus den Jahren 2004-2006). Vortrag Deutsche Borreliose Gesellschaft, Berlin 2007
- 23) v. Leber-Good, *Zeckenerkrankungen und Neuropsychiatrie* 3. Kasseler Borreliose-Symposion 2003

- 24) Bhakdi, S., *Mangelndes Interesse an Bakterientoxinen*
Pharmazie, Pharmacon Davos 2002
- 25) Boylan, J. et al., *Colestyramin; Use a new Therapeutic Approach for Chlordane (Kepone) Poisoning* in: Science
Vol. 199 Feb. 1978
- 26) Grossmann, W. *Neuroborreliose* Borreliose Wissen
Nr. 18, 2008, S. 11
- 27) Grossmann, W. *Borreliose, EEG und Colestyramin*
Borreliose Wissen Nr. 19, 2009, S. 10
- 28) Hassler, D., *Phasengerechte Therapie der Lyme-Borreliose*
in: Chemother. J. 2006; 15: 106-11.