
Diagnostik der chronischen Borreliose und Koinfektionen: Innovation in der Diagnostik

**Dr. med. Armin Schwarzbach
Arzt und
Facharzt für Laboratoriumsmedizin**

ArminLabs

**Tel. 0049 821 2182879
info@arminlabs.com
www.arminlabs.com**

CD3-/CD57+ Lymphozyten

1. Subpopulation der NK-Zellen
2. Verminderung weist auf chronische Borreliose hin (Beschwerden > 1 Jahr)
3. Verminderung bei unbehandelter und nicht ausreichend therapiertener Borreliose
4. Nach Therapieende einer chronischen Borreliose: Normalisierung als möglicher Ausdruck des Erfolges
5. Reflektierung eines fortgeschrittenen (chronischen) Aktivitätsgrades der Borreliose oder anderen bakteriellen Infektion wie Chlamydia/Mycoplasma pneumoniae

CD3-/CD57+T-Lymphozyten

Referenzbereiche (Mittelwert/Range)

Borreliose-Patienten: 46 /ul / 8 – 160 /ul

Gesunde: 164 /ul / 60 – 354 /ul

Quelle: J.J.Burrascano JR., MD, R. Stricker, MD, 2006 ILADS, Crowne Plaza Hotel, Center City Philadelphia

Zusammenfassung NK Zellen (CD57+NK)

Erhöht bei:

1. Chronisch virale Infektionen (EBV, CMV, HSV1/2, VZV etc.)

Vermindert bei:

1. Chronisch bakterielle Infektionen (Borrelien, Chlamydia, Mykoplasma usw.)

Basisdiagnostik einer chronischen Borrelien-Infektion

- 1. Bestimmung der Borrelien-IgM- und IgG-Antikörper mittels Tickplex Basic (persistier Formen)**
- 2. Borrelien-Elispot / iSpot = aktuelle Aktivität / abgelaufene Aktivität**
- 3. CD57+ T-Lymphozyten = chronische Aktivität**

LYME BORRELIOS und CO-INFEKTIONEN

Borrelia
burgdorferi

+ Babesien

+ Bartonellen

+ Ehrlichien

+ Rickettsien

+ Chlamydien

+ Mycoplasmen

+ Viren (EBV, CMV, HSV)



Ehrlichiose / Anaplasmosis

Erreger: *Anaplasma phagocytophilum* (gramnegativ, obligat intrazellulär in Granulozyten)

Übertragung: *Ixodes ricinus*

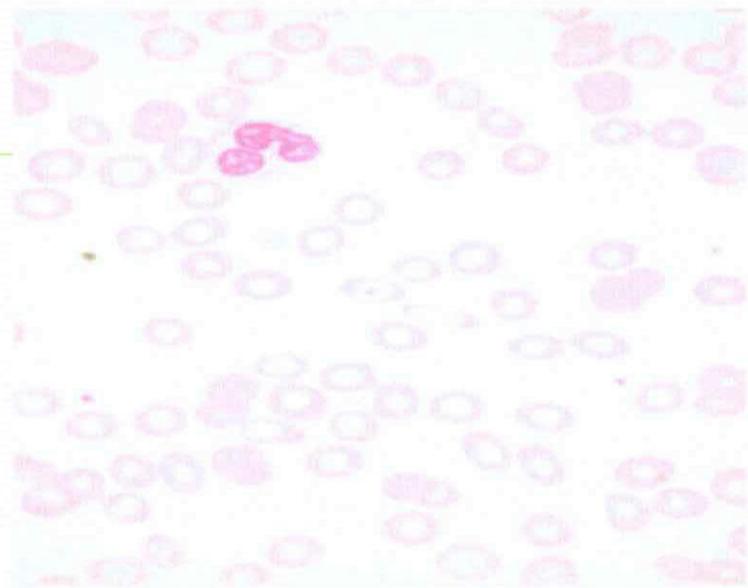
Wirtsspektrum: Wild-, Haus-, Nutztiere, Mensch

Klinik (Inkubationszeit: Tage bis 4 Wochen):

Grippeähnlicher Verlauf mit Fieber, „stechende, oft hinter den Augen befindliche“ Kopf- und Muskelschmerzen, neurologische Beschwerden (Dauer 1 bis 60 Tage) bis hin zu letalem Ausgang, selten diffuse Hautrötungen auch der Handflächen und Fußsohlen, 2 aktuelle Fälle einer systemischen Sarkoidose (M. Boeck)!

Risikofaktoren: alte Menschen, schwere Grunderkrankungen, Immunsuppression

Babesiose



Erreger: Babesia microti, Babesia divergens

Übertragung: Ixodes ricinus, Bluttransfusionen

Wirtsspektrum: Wild-, Haus-, Nutztiere, Mensch

Klinik (Inkubationszeit 5 Tage – 9 Wochen):

Schwitzen, Nackensteifigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Schwächegefühl, permanente Erschöpfung noch verstärkt bei Anstrengungen, hämolytische Anämie, Hämoglobinurie, Fieber bis 40°C, Schüttelfrost, selten Hepatosplenomegalie, Muskelschmerzen, „schraubstockartige“ Kopfschmerzen, Schwindel, Gerinnungsstörungen (Hyperkoagulopathien), Bauchschmerzen, emotionale Labilität, „Stumpsinnigkeit“, Nierenversagen, Dyspnoe Influenza-ähnliche Symptome bis lebensbedrohlich !

Risikofaktoren: Splenektomie, HIV, Immunsuppression, Organtransplantation, alte Menschen

Bartonellose (Katzenkratzfieber)

Erreger: Bartonella henselae (gram-negativ, fakultativ intrazellulär in Endothelzellen/Erythrozyten) und/oder BLO = Bartonella like organisms

Übertragung: Katzen-Kratzwunden, Ixodes ricinus

Klinik (Inkubationszeit 3 – 38 Tage): Kopfschmerzen (80%), Müdigkeit (100%), Muskelzittern, Muskelzuckungen und Muskelkrämpfe, Schüttelfrost, morgendliches Fieber (30%, in Schüben bis zu 6 Wochen, sonst 1-3 Wochen), Lymphknotenschwellungen, Arthralgie (häufig), Myalgie, Schlaflosigkeit, Depressionen, Wutausbrüche, Verwirrtheit, Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen, Schwindel, Ängstlichkeit, Ruhelosigkeit, Gastritis, Darmbeschwerden, schmerzhafte Fußsohlen (besonders morgens!), sukkulante Hautknoten an den Extremitäten, Haut-Striae

Schwere Verläufe: Endokarditis, Retinitis, Epileptische Anfälle, aseptische Meningitis, Hepatosplenomegalie

Risikofaktoren: Immunsuppression



Rickettsiosen

Erreger: Rickettsia conori, R. rickettsii, R. helvetica, R. slovaca, R. prowazekii (nicht gram-färbbar, obligat intrazellulär in Endothelzellen)

Übertragung/Wirtsspektrum: Nagetiere, Hunde, Mensch, Ixodes ricinus

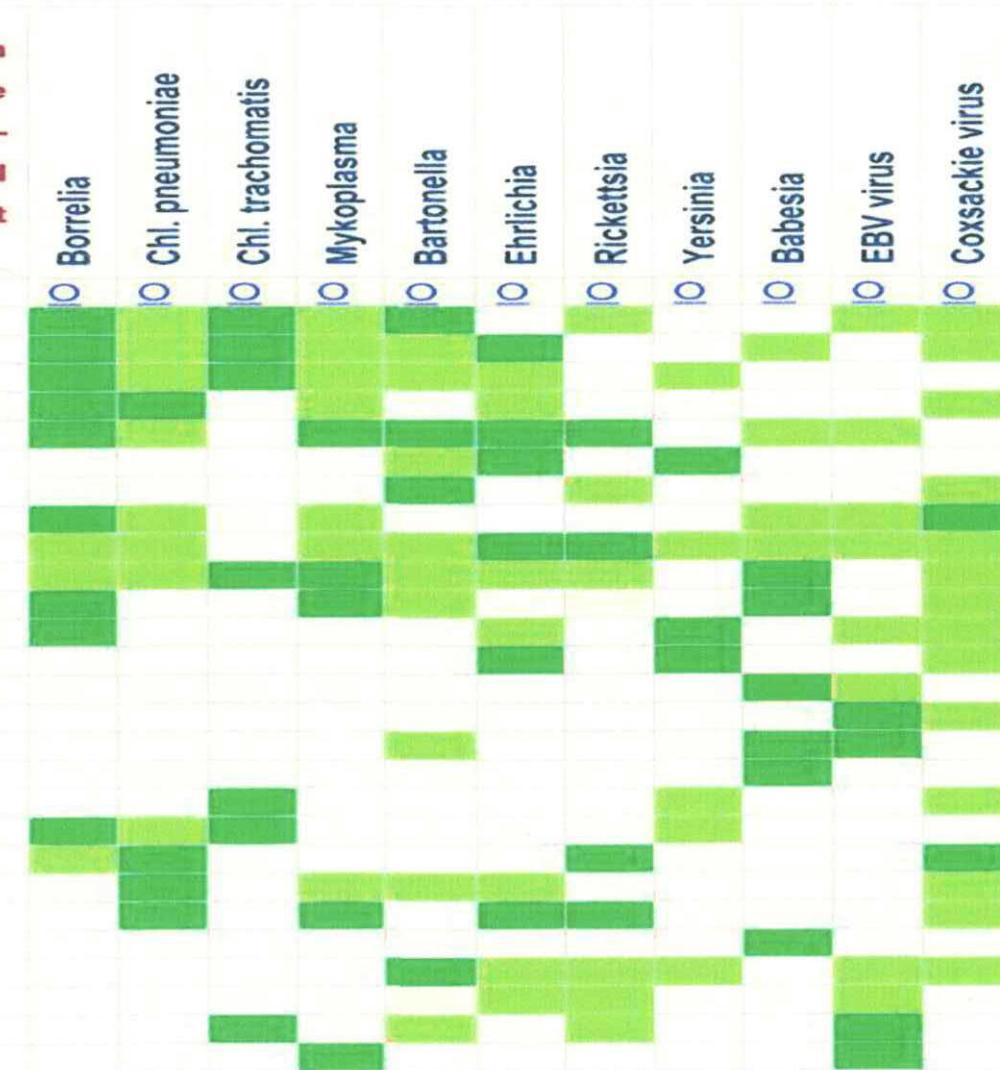
Klinik (Inkubationszeit 5 - 7 Tage):
Fieber, Lymphadenitis, Exanthem (roseolär bis makulopapulös)
Komplikationen (ca. 13%): Peri-/Myocarditis, Niereninsuffizienz, Pneumonie, Enzephalitis, gastrointestinale Blutungen, Anämie, Hepatitis, Myalgie

MULTIPLE SYMPTOME = MULTIPLE INFektIONEN ?

"Chronic Lyme disease" is an multi infectious disease at a immun-weakened host

Symptom selection

limbs, tendon pain
muscle pain
joint pain
memory- concentration problems
headache
nausea, vomiting
encephalitis
fatigue, exhaustion
feverish feeling
chills, tremors
flu symptoms
stomach ache
diarrhea
jaundice
Increased liver values
enlargement of the spleen
dark urine
urination with itching
deteriorated seeing
heart problems
cough
pneumonia
anemia
rash
Skin bleeding
lymphadenopathy
suppurating tonsils, dental probl.



Zusammenfassung

- !!! Alle Patienten haben MULTIPLE Infektionen !!!**
- !!! Jeder Patient hat ein INDIVIDUELLES ERREGERPROFIL !!!**
- Alle genannten Erreger sind intrazellulär
- Reaktivierungen von Bakterien und weiteren...
- Opportunistischen Infektionen (Viren, Candida, Protozoen=Prof. Auer) ?
- Dominanz einer einzelnen Infektion ?
- Biofilme ?
- Persister Formen / Zysten/Pleomorphe Formen/Aberrante Formen ?

Auf jeden Fall 3 I's diagnostizieren und therapieren:

- Infektion + Immundysfunktion + Inflammation**

Epstein Barr Virus (EBV)

Virus: Epstein Barr Virus (obligate intrazelluläre), Doppelstrang DNS virus, gehört zur Herpesvirus-Gruppe, "Mononukleose"

Übertragung: "kissing disease", Speichel, aus gleichem Glas trinken, Zahnbürste, Blut, sexuell, Bluttransfusion, Organtransplantation

Symptome (Inkubationszeit mehrere Wochen): **Fatigue**, Fieber, Grippe-ähnliche Symptome, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Lymphknotenschwellungen, Hautrötung, Rachenentzündung, Schwächegefühle, Muskelentzündung

Komplikationen: Milzvergrösserung, Leberschwellung, Non-Hodgkin Lymphome, **Multiple Sklerose (neurotrop)**, **CFS (Chronic Fatigue Syndrom)/Mitochondropathie, Colitis/Leaky Gut, Nahrungsmittelunverträglichkeiten**

Verschiedene Aspekte sprechen für eine EBV-Reaktivierung in Long COVID

- Eine EBV Infektion kann reaktiviert sein bei SARS-CoV-2/COVID¹
- Eine chronische EBV Infektion kann verstärkt werden durch SARS-CoV-2/COVID²
- EBV-Infektionen, ob dominierend oder chronisch oder reaktiviert, können die Wahrscheinlichkeit erhöhen einer Infektion mit COVID³
- Immunsuppression spielt eine Rolle: “Recent studies suggest the possible interaction between SARS-CoV-2 and EBV. ... One possible mechanism involves a decrease in CD8+ cells which are the primary cells responsible for immunity against EBV infection ... A correlation between reduced CD8⁺ T cells and NK counts, EBV DNA levels and COVID-19 severity was observed.”
- Medikamente gegen COVID können zu einer EBV Reaktivierung führen⁵: “Drugs used in the treatment of COVID-19 may also play a major role in altering immune responses by means of regulating intracellular signaling pathways, thus prompting the reactivation process of EBV. The use of high-dose corticosteroids has been stated as a risk factor for herpes virus reactivation”⁵

Source: 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34204243/>; 2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35872097/>; 3. <https://journals.asm.org/doi/pdf/10.1128/JVI.00192-21/>; 4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35505635/>; 5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35505635/>

Cytomegalie-Virus (CMV)

Virus: Cytomegalie-Virus (obligat intrazellulär), Doppelstrang DNS Virus, gehört zur Herpes Virusgruppe

Übertragung: Körperflüssigkeiten (Urin, Speichel, Brustmilch, sexuell), Bluttransfusion, Organtransplantation

Symptome (Inkubationszeit mehrere Wochen: **Fatigue**, Fieber, grippe-ähnliche Symptome, Lymphknotenschwellungen, Halsentzündungen, Milzvergrösserung

Komplikationen: Übertragung während Geburt mit Hörverlust, Sehverlust, Krampfanfällen, mentale Probleme, Koordinationsstörungen; bei Immunsuppression: Hepatitis, Colitis, Retinitis, Pneumonie, Ösophagitis, Polyradikulopathie, transverse Myelitis, Subakute Enzephalitis; Arterielle Hypertonie, Arteriosklerose, Aorten-Aneurysma; Non-Hodgkin Lymphome, **CFS (Chronic Fatigue Syndrom)/Mitochondropathie, Colitis/Leaky Gut, Nahrungsmittelunverträglichkeiten**

Herpes Simplex Virus 1/2 (HSV 1/2)

Virus: Herpes Simplex Virus (Human Herpes Virus HHV 1/2) (obligat intrazellulär), Doppelstrang DNS Virus

Übertragung: Speichel, Getränke teilen, sexuell übertragbar

Symptome (Inkubationszeit 2-20 Tage): Herpes-Bläschen der Haut oder Schleimhäute von Mund, Lippen, Genitalien, Anus, grippe-ähnliche Symptome (Fieber, Muskelschmerzen, Lymphknotenschwellungen, Probleme Wasserlassen, Herpes Keratitis (Schmerzen, Lichtempfindlichkeit, Lichtblitze),
Fatigue (CFS)/Mitochondropathie

Komplikationen: Multiple Sklerose (neurovirulent), Sehverlust, Enzephalitis, latente Infektion; Reaktivierung durch Organtransplantation oder HIV-Infektionen: Enzephalitis, Pneumonie, Knochenmarksuppression

Varicella Zoster Virus 1/2 (VZV)

Virus: Varizella Zoster Virus (Humanes Herpes Virus HHV 3)
(obligat intrazellulär), Doppelstrang DNS Virus

Übertragung: aerogen, Kontakt mit Bläscheninhalt

Symptome (Inkubationszeit 10-21 Tage): "Windpocken" bei
jungen Patienten, "Herpes Zoster" bei Erwachsenen:
Bläschen der Haut, Fieber, Müdigkeit, Appetitlosigkeit,
Kopfschmerzen, **Fatigue/CFS (Chronic Fatigue
Syndrom)/Mitochondropathie**

Komplikationen: Enzephalitis, Pneumonie, Bronchitis, 10-20%
Reaktivierung aus Nerven-Ganglien (Herpes Zoster), Post
Herpes Zoster Neuralgie, Mollaret's Meningitis, Zoster
multiplex, "Ramsay Hunt syndrome"

Inflammation of arteries (new study Journal of the American college of
Cardiology, Vol. 70, Issue 2, July 2017, "Herpes Zoster increases risk
of stroke and myocardial infarction" 23.233 Patienten nach Herpes
Zoster hohes Risiko für Schlaganfälle (35%) und Herzinfarkte (59%)

Humanes Herpes Virus 6 (HHV6)

Virus: Humanes Herpes Virus 6 (obligat intrazellulär),
Doppelstrang DNS virus, gehört zur Herpes Virus Gruppe

Übertragung: Speichel, Latenz in Speicheldrüsen und des hämatopetischen/blutbildenden Systems

Symptome: Exanthema subitum (Roseola infantum, sixth disease) mit hohem Fieber und Hautausschlag

Komplikationen: **Kofaktor in Chronic Fatigue Syndrom (CFS)/Mitochondropathie, Multiple Sclerose (neurovirulent),** Hashimoto, Tumoren (Kaposi Sarkom), Temporallappen-Epilepsie, Neuritis optici, Leber Dysfunktion, Fibromyalgia, AIDS, Tumoren,

Reaktivierung durch Organtransplantation: Enzephalitis, Pneumoniae, Knochenmarkdepression

Coxsackie Virus

Virus: Coxsackie Virus (obligat intrazellulär), gehört zur Gruppe Picornaviridae/ Enteroviren, Einzelstrang RNA Virus Gruppe A und Gruppe B

Übertragung: fäkal-oral, Tröpfchen, Körperflüssigkeiten, Gebrauchsgegenstände, Spielsachen, Windeln

Symptome: Gruppe: Herpangina, Akut Hämorrhagische Konjunktivitis, HFM (Hand-Fuss-Mund-Krankheit), Gruppe B: Myokarditis, Perikarditis, Pleurodynie, Hepatitis; Gruppe A und B: Fieber, Hautausschlag, Rachitis, Diarröh, Husten, **fatigue**, Konjunktivitis, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Nachtschweiss, aseptische Meningitis

Komplikationen: **Neurovirulent:** ALS, Demenz, ZNS Symptome ähnlich wie Poliomyelitis, Systemische neonatale Erkrankung, IDDM (insulin-abhängiger Diabetes mellitus), Gruppe A: generalisierte Myositis mit schlaffen Lähmungen, Gruppe B: fokale Muskelerkrankung, neuronale Degeneration mit spastischer Paralyse

Coxsackie Virus: Fortsetzung klinische Symptome

Komplikationen: Multiple Sklerose (neurotrop), **CFS (Chronic Fatigue Syndrom)/Mitochondropathie, Colitis/Leaky Gut, Nahrungsmittelunverträglichkeiten**

Eine Exposition auf Borreliose kann das Risiko einer schweren Covid 19 Infektion erhöhen

www.nature.com/scientificreports/

scientific reports

OPEN

Correlation between COVID-19 severity and previous exposure of patients to *Borrelia* spp.

Check for updates

Alina Szewczyk-Dąbrowska^{1,2}, Wiktoria Budziar¹, Marek Harhala^{1,4}, Krzysztof Baniecki³, Aleksandra Piłkies³, Natalia Jędruchiewicz³, Zuzanna Kaźmierczak^{1,5}, Katarzyna Gembara^{1,4}, Tomasz Klimek¹, Wojciech Witkiewicz³, Artur Nahorecki³, Kamil Barczyk³, Marlena Kłak¹, Urszula Grata-Borkowska² & Krystyna Dąbrowska^{1,4}

Predictors for the risk of severe COVID-19 are crucial for patient care and control of the disease. Other infectious diseases as potential comorbidities in SARS-CoV-2 infection are still poorly understood. Here we identify association between the course of COVID-19 and Lyme disease (borreliosis), caused by *Borrelia burgdorferi* transmitted to humans by ticks. Exposure to *Borrelia* was identified by multi-antigenic (19 antigens) serological testing of patients: severe COVID-19 (hospitalized), asymptomatic to mild COVID-19 (home treated or not aware of being infected), and not infected with SARS-CoV-2. Increased levels of *Borrelia*-specific IgGs strongly correlated with COVID-19 severity and risk of hospitalization. This suggests that a history of tick bites and related infections may contribute to the risks in COVID-19. Though mechanisms of this link is not clear yet, screening for antibodies targeting *Borrelia* may help accurately assess the odds of hospitalization for SARS-CoV-2 infected patients, supporting efforts for efficient control of COVID-19.

Borreliosis, also known as Lyme disease, is a zoonosis caused by the bacterium *Borrelia burgdorferi* transmitted to humans by ticks. A characteristic symptom of infection is the skin rash called erythema migrans, which however occurs in only 60–80% of infected persons, with a delay of 3–30 days after the tick bite. Other typical symptoms are non-specific, including fever, mild headaches, muscular-articular pain, and fatigue. Thus, a considerable number of cases of *Borrelia* infection can be overlooked, while if left untreated, infection can spread to joints, the heart, and the nervous system^{1–3}. Subjective symptoms may persist or recur for at least six months after a patient was infected, even after antimicrobial treatment^{4–6}. So-called ‘chronic’ Lyme disease, sometimes with severe manifestations, remains controversial, lacking clearly recognized or demonstrated significance for a patient’s health.

The diagnostics of *Borrelia* infection is challenging, primarily due to the multitude of bacterial strains that may cause the infection. In Eurasia, *Borrelia burgdorferi* sensu lato includes various spirochete species: *B. burgdorferi* sensu stricto (s.s.), *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. bavariensis*, *B. japonica*, *B. lusitaniae*, *B. sinica*, *B. spielmanni*, *B. turkestanica*, *B. turdi*, *B. valaisiana*, *B. yangtze*, *B. bissetti*, and *B. carolinensis*. Within the area of this study (Central Europe), the predominant species as the causative agents of borreliosis are *Borrelia afzelii* and *Borrelia garinii*, less frequently *Borrelia burgdorferi* s.s.^{7–9}. *B. spielmanni* has also been found in an animal reservoir, postulated as an appropriate antigenic component in diagnostic tests in Europe¹⁰.

Serological testing is performed with antibodies against different pathogenic species of *Borrelia* as the major approach in diagnostics^{11–13}; even though seropositivity alone is not sufficient for a diagnosis of active borreliosis, since antibodies may persist for long after treatment of the disease and they can be detected even in individuals after a successful treatment^{14–16}. Proper interpretation of a patient’s clinical status is difficult due to different life strategies of *B. burgdorferi*; these are related to their antigenic variability, which is in turn linked to adaptation to different environmental conditions, their intracellular residence, and their hiding in immunologically privileged areas^{17–20}. Presence of antibodies targeting multiple antigens of *Borrelia*, however, indicates that an individual has been infected, without a clear indication of whether the infection has been eradicated or it is still active. Thus, serological testing remains the major tool available for epidemiological studies²¹.

¹Regional Specialist Hospital in Wrocław, Research and Development Center, Kamińskiego 73a, Wrocław, Poland. ²Department of Family Medicine, Wrocław Medical University, 1 Syrokomla St, 51-141 Wrocław, Poland. ³Healthcare Centre in Bolesławiec, Jeleniogórska 4, Bolesławiec, Poland. ⁴Hirsfeld Institute of Immunology and Experimental Therapy, Weigla 12, Wrocław, Poland. email: krystyna.dabrowska@hirsfeld.pl

Chlamydia pneumoniae-Infektion

Erreger: Chlamydophila pneumoniae (gram-negativ, intrazellulär)

Übertragung: Tröpfcheninfektion (aerogen), Mensch-zu-Mensch, Zecken ?

Prävalenz: 50-100% der Erwachsenen

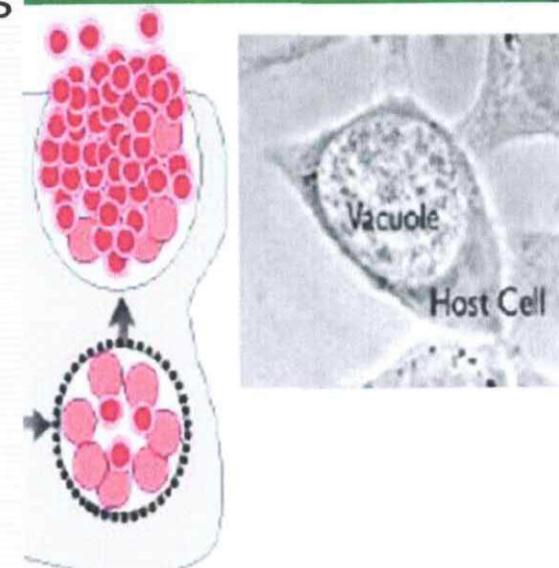
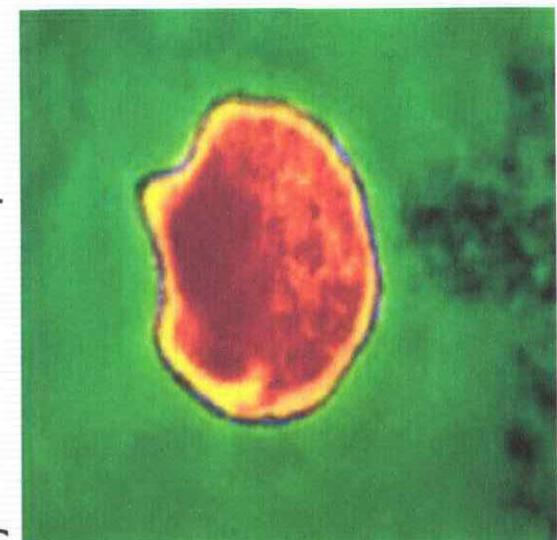
Klinik : Reinfektionen/Chronizität

Husten, Halsschmerzen, Heiserkeit, Sinusitiden, atypische Pneumonie, Meningoenzephalitis, Bronchiolitis obliterans, Myocarditis, Guillain-Barre-Syndrom

Postinfektiös(4-6 Wochen): Arthritis, Tendovaginitis

Assoziationen: u.a. Morbus Alzheimer, Multiple Sklerose, Fibromyalgie, chronisches Müdigkeits-Syndrom (CFS), Prostataprobleme, Myokardinfarkte, Apoplektischer Insult, Arteriosklerose, Asthma, COPD, Arthralgien, Erythema nodosum

Risikofaktoren: Immunsuppression



Zusammenfassung

- Sind opportunistische/reaktivierte Infektionen aktiv und die Ursache?**
- Sämtliche Viren sind neurovirulent, kardiotrop, enterotrop, bedingen CFS (Mitochondropathie)**
- Alle genannten Erreger sind intrazellulär**
- Dominanz einer einzelnen Infektion ?**
- Die meisten Symptome sind NICHT spezifisch für eine einzelne Infektion !**
- Sämtliche Patienten haben MULTIPLE Infektionen !**
- Jeder Patient hat ein INDIVIDUELLES ERREGERPROFIL !**