

Epidemiologie der Lyme-Borreliose in Deutschland

- Erkrankungshäufigkeit
- Übertragungsmöglichkeiten für *Borrelia burgdorferi*

In Deutschland erkranken in
jedem Jahr 50.000 - 60.000
Menschen an Lyme-Borreliose

„Jedes Jahr erkranken bei uns 0,5%
der Bevölkerung neu!“

„In dem von uns schwerpunktmäßig
untersuchten Gebiet **Kraichgau** in Nordbaden
sind etwa 17% der Bevölkerung seropositiv. Die
meisten dieser seropositiven Patienten haben
auch charakteristische Beschwerden. Durch
prospektive Untersuchung des Kollektivs über
fast zehn Jahre konnten wir zeigen, daß die
jährliche Rate von Neuerkrankungen
(**Inzidenz**) etwa 0,5% der Bevölkerung
beträgt.“

http://www.dieterhassler.de/diagnostik_und_therapie.htm

„Jeder fünfte Bewohner Baden-Württembergs trägt den von Zecken übertragenen Borreliose-Erreger in sich. Jährlich gibt es im Land 40.000 neue Infektionen. Darauf hat der Konstanzer Biotoxikologe Thomas Hartung am Mittwoch bei der Vorstellung einer Studie von Wissenschaftlern der Universität Konstanz verwiesen. Die Gefahr von Erkrankungen sei in der Großregion Konstanz besonders hoch, weil hier durchschnittlich 35 Prozent - in einzelnen Gebieten bis zu 57 Prozent - der Zecken mit Borrelien infiziert seien und diese an Menschen weitergeben könnten.“

Vergleich: im Berlin-Brandenburger Raum sind bis zu 60 % der Zecken mit Bb infiziert (Burmester)

Stuttgarter Zeitung v. 22. Februar 2001; S.7
G.-R. Burmester (Charite), Vortrag im Institut für Laboratoriumsmedizin,
Berlin, 13. März 2002

In **Brandenburg** ist die Lyme-Borreliose aufgrund einer Landesverordnung **meldepflichtig**. Da im **Landkreis Oder-Spree** im Jahr **1998** mit **48 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner** eine besonders hohe Neuerkrankungsrate (Inzidenz) der Lyme-Borreliose aufgefallen war und sich zudem große Unterschiede in der Erkrankungshäufigkeit innerhalb des Landkreises zeigten, ist dieser Kreis für die epidemiologische Untersuchung ausgewählt worden. Die Häufung der Fälle könnte durch ein unterschiedliches Meldeverhalten der Ärzte bedingt sein oder tatsächlich ein regionales Risikogefälle für die Lyme-Borreliose bedeuten.

Inzidenz der Lyme-Borreliose
im Landkreis
"Oder-Spree" : 89,3 / 100 000
Einwohner
dabei im
"Amt Scharmützelsee"
237/ 100 000 Einwohner

„Die Lyme-Borreliose ist die häufigste
von Zecken übertragene
Infektionskrankheit in Deutschland. Die
Erkrankungshäufigkeit wird auf 50.000
bis 100.000 Fälle / Jahr geschätzt.“

Wilske, Fingerle et al. auf CD: Lyme-Borreliose, Version 1.0, Hoffmann-La
Roche AG; Nov. 2001

PRÄVALENZ UND INZIDENZ DER LYME-BORRELIOSE IN SÜD- UND OSTBAYERN

„Somit beobachteten wir eine Inzidenz der Lyme-Erkrankung von 1,5 % pro Jahr sowie jährlich 0,6 % Neuinfektionen ohne Symptomatik.“

B. Reimer¹, A. Marschang¹, V. Fingerle², B. Wilske², F. v. Sonnenburg¹

¹ Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin, ² Max-von-Pettenkofer Institut für Mikrobiologie, Universität München, 1999

Übertragungswege für *Borrelia burgdorferi*

Zecken

- Larven (transovarielle Infektion)
- Nymphen
- adulte Zecken

Es muß nicht immer eine Zecke sein:
Die gemeine „Stallfliege“ oder auch
„Wadenstecher“ kommt neben
anderen Insekten ebenfalls als
Überträger von Bb in Frage.

- **MMW 131 (1989) Nr. 18, S. 93**
- **Luger; N Engl J Med Jun 14; 332 (24): 1752**
- **G.R. Burmester; 13. März 2002 ; Vortrag im Institut für Laboratoriumsmedizin; Berlin**
- **Magnarelli, J Inf Dis Vol 54 No.2 Aug 1986 p.355 ff; The etiologic agent of LD in Deer Flies, Horse Flies and Mosquitoes**
- **Magnarelli, J Clin Microbiol; Aug 1988; p 1482-1486 Ticks and Biting Insects with the Etiologic Agent of Lyme Disease, Borrelia Burgdorferi**

- **Milben¹ ?** „Versuche, die wir in diesem Herbst durchführten ergaben, dass Milben, wenn sie an mit *Borrelia burgdorferi*-infizierten Mäusen saugen, Borrelien aufnehmen. Damit erscheint die Milbenplage in einem neuen Licht und weitere einschlägige und epidemiologische Untersuchungen auf diesen und auch auf andere Erreger sind unumgänglich“¹
- **Mücken² ?** *Aedes vexans* für *B.afzelii*

- ¹<http://www.meb.uni-bonn.de/parasitologie/wissensch.htm>
- ²Faulde et al.: „Vorkommen und Verhütung vektor-assoziiertes Erkrankungen des Menschen in Deutschland unter Berücksichtigung zoonotischer Aspekte“ Bundesgesundheitsblatt (2), 4, 2001, 921-93
- ²Ann Agric Environ Med 2002;9(1):55-7 Detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in mosquitoes (Culicidae) in recreational areas of the city of Szczecin. Kosik-Bogacka D, Bukowska K, Kuzna-Grygiel W.
- ² Infection 1999;27(4-5):275-7 Isolation of *Borrelia afzelii* from overwintering *Culex pipiens* biotype *molestus* mosquitoes. Halouzka J, Wilske B, Stunzner D, Sanogo YO, Hubalek Z.
- ²Halouza; Med Vet Entomol 1998 Jan; 12(1): 103-5: Isolation of *B.afzelii* from the mosquito *Aedes vexans* in Czech Republic
- contra Mücken: Matuschka, Parasitol Res (2002) 88: 283-284

Übertragbarkeit von Bb durch Bluttransfusion oder in der Schwangerschaft

**Nachzulesen bei H. Horst: „Einheimische
Zeckenborreliose bei Mensch und Tier“**

- Bb besitzt bei Kältelagerung eine längere Überlebenszeit, als der Lues-Erreger: 25 Tage, 4°C
- bei histologisch gesichertem Befall von kindlichen / fetalen Organen: keine Entzündungsreaktionen, meist negative Serologie

Pathomechanismen
von
Borrelia burgdorferi s.l.
und
Konsequenzen
für die Diagnostik, Klinik und
Behandlung der Lyme-Borreliose

Borrelia burgdorferi vermehrt sich langsam

- Bb benötigen ca. 12-20 (8-35) Stunden, um sich einmal zu teilen (Generationszeit)
 - E.-coli (Darmbakterium) hat eine Generationszeit von ca. 20 Minuten
- in der Zellkultur sind deshalb bis zu 10 Wochen oder länger notwendig, bevor man ein Wachstum nachweisen kann
 - **Burmester, Hassler**
 - **Preac-Mursic et al, Infection 1996 Jan-Feb, 24 (1) 9-16; Kill kinetics of Bb and bacterial findings in relation to the treatment of LB**

Für den infizierten Menschen bedeutet das langsame Wachstum von Bb:

- man kann lange Zeit nach einer Infektion krank werden (Latenzzeit)
- es muss sehr lange behandelt werden, um ähnlich viele Generationszyklen zu erfassen, wie bei E.coli (60 -100 x?)
- evtl. Übernahme von Therapieprinzipien ähnlich „langsamer“ Mikroorganismen: M. leprae, M. tuberculosis, T. pallidum
 - Behandlung bei Tuberkulose: Kombinationstherapie über mindestens ein halbes Jahr; ähnlich bei Lepra: ca. 2 Jahre Kombi-Therapie (E. Freeksen, Borstel, Malta), vorher mindestens 10 Jahre lang Dapson

Holger Blenk, Bundesvorsitzender des Verbandes der Infektionsepidemiologen; Saarland
online - wysiwyg://19/http//www.sol.de/news/boulevard/fitness/139682.php3, : **16 Jahre**

Latenzzeit

Borrelien verstecken sich im Gewebe,

- das wenig durchblutet wird:
Bindegewebe (in allen Organen vorhanden)
 - dort werden sie schlecht von Abwehrzellen / dem Immunsystem erreicht
- Es muss hochdosiert mit Antibiotika behandelt werden, um Bb in ihren Verstecken zu erreichen

Haupl, Burmester et al.: Persistence of Bb in ligamentous tissue from a patient with chronic LB; Arthritis Rheum 1993 Nov; 36(11): 1621-6

Wie machen Borrelien krank?

„Im Prinzip entstehen die Krankheitssymptome durch die hohe Affinität der Borrelien zur kollagenen Faser. So kommt es vor allem im Bindegewebe (Kollagen) zu chronischen Entzündungsprozessen. Die Folge sind Gefäßentzündungen (vaskulitische Prozesse mit perivaskulären Infiltraten von Lymphozyten und Plasmazellen) (Literatur: Meier, de Koning, Duray). Nachfolgende Kapillarverschlüsse führen zu Störungen der Energieversorgung in den betroffenen Geweben, wie z.B. den Gefäßen, von denen Nerven versorgt werden (Epineurium). Dies wiederum führt zu (Ischämie-) Schmerzen und vermehrter Vulnerabilität. So sind wohl auch die bei längerem Verlauf typischen periartikulären Entkalkungen Folge der schlechten lokalen Energieversorgung im Knochengewebe. Die Borrelien können sich im Kollagen vermutlich teilweise dem Zugriff des Immunsystems entziehen. Dort sind sie auch für Antibiotika schlecht erreichbar.“

Bb verstecken sich in den Körperzellen

- Borrelien können in Zellen des menschlichen Körpers eindringen und verweilen
- nachgewiesen ist dies z.B. in Blutzellen (Makrophagen), in Fibroblasten, in Endothel- und Synovial-Zellen
- es ist denkbar, dass Bb auch in Zellen des ZNS überleben können

- Malawista: J Immunol 1993 Feb; 150(3) 909-15; Persistenz in Maus-Makrophagen
- Ma Y, A Sturrock, JJ Weis: Intracellular localization of Borrelia burgdorferi within human endothelial cells. Infection and Immunity 59 1991 671-678
- Arthritis Rheum 2001 Jan; 44(1):151-62; Insights from a novel three-dimensional in vitro model of lyme arthritis: standardized analysis of cellular and molecular interactions between Borrelia burgdorferi and synovial explants and fibroblasts. Franz JK, Fritze O, Rittig M, Keysser G, Priem S, Zacher J, Burmester GR, Krause A.
- Haupl, Burmester et al.: Persistence of Bb in ligamentous tissue from a patient with chronic LB; Arthritis Rheum 1993 Nov; 36(11): 1621-6

Gegen intrazelluläre Bb werden zellgängige Antibiotika benötigt

- Tetracycline: Tetracyclin, Doxycyclin, Minocyclin
 - Makrolide: Roxithromycin, Azithromycin, Clarithromycin - kein Erythromycin !
 - Substanzen der „Ketolid-Familie“: ABT-773
-
- Hunfeld et al: Standardised in vitro susceptibility testing of Bb against well-known and newly developed antimicrobial agents - possible implications for new therapeutic approaches to LD; Int..Med.Microbiol.291; Suppl.33, 125-137 (2002)
 - Terekhova, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Nov 2002, p.3637-3640, Vol.46, No.11; Erythromycin Resistance in Bb

Borrelien verändern sich

- Heterogenität, Antigen shift, Antigen drift
- Wechsel von OspA zu OspC beim Übergang von der Zecke zum Wirt
- Ausgeprägte Heterogenität von OspA
- Noch grössere Vielfalt von OspC!!

Steere AC, Gross D, Meyer AL, Huber BT; J Autoimmun 2001 May;16(3):263-8;
Autoimmune mechanisms in antibiotic treatment-resistant lyme arthritis

Wilske et al.: Impact of Strain Heterogeneity on Lyme Disease Serology in Europe: Comparison of Enzyme-Linked Immunosorbent Assays Using Different Species of *Borrelia burgdorferi sensu lato*; JCM Febr. 1998, 427-436

Borrelia burgdorferi kann seine Form ändern

- unter „Fastenbedingungen“ (Antibiotika, auch Liquor) kann Bb seine Gestalt verändern:
 - Zyste, Bleb, Mesosom, Granulum)
- später kann aus einer „Zyste“ / L-Form / Sphäroblast wieder eine lebendige Borrelie werden
- „Zysten“ als infektiöses Agens
- Brorson; Infection 1997 Jul-Aug 25(4) 240-6, Transformation of cystic forms of Borrelia burgdorferi to normal, mobile spirochetes.
- Kersten; Antimicrobial Agents and Chemotherapie; May 1995; p.1127-1133: Effects of Penicillin, Ceftriaxon and Doxycycline on Morphology of Bb
- Gruntar, Cinco:APMIS 2001 May; 109(5): 383-8; Conversion of B.garinii cystic forms to motile spirochetes in vivo
- Infection, 1998;26(3):144-50 (R) In vitro conversion of Borrelia burgdorferi to cystic forms in spinal fluid, and transformation to mobile spirochetes by incubation in BSK-H medium Brorson, O., & Brorson S.
- Alekseev, Akarina 9 (2): 299-307

„Zysten“ sind durch gängige Antibiotika nicht erreichbar

- Metronidazol kann gegen Zysten eingesetzt werden
 - es ist gut ZNS-/Gewebe-gängig
 - Metronidazol kann Tumore auslösen und fruchtschädigend sein
 - Möglicherweise kann auch Hydroxychloroquin (Anti-Malariamittel) gegen Zysten wirken
 - Ranitidin-Wismut-Citrat
-
- Brorson; An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of Bb to hydroxychloroquine; Int Microbiol 2002 Mar;5(1):25-31
 - Brorson: Brorson O, Brorson SH, APMIS 1999 Jun; 107 (6): 566-76, An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of Borrelia burgdorferi to metronidazole
 - Brorson; Int.Microbiol 2001 Dec; 4(4):209-15; Susceptibility of motile and cystic forms of bb to rantidin bismuth citrate

Bb wandern in „immun-privilegierte“
Gewebe / Organe aus, wo sie kaum
Abwehrreaktionen auslösen

Pfister, Preac-Mursic et al.: Latent Lyme
neuroborreliosis: presence of Bb in the CSF
without concurrent inflammatory signs;
Neurology 1989 Aug;39(8):1118-20

Borrelia burgdorferi kann eine Immunschwäche auslösen

- Bb unterdrücken die Entzündungsreaktionen des Körpers (TNF- α \Downarrow , γ -Interferon \Downarrow , G-CSF \Downarrow)
 - Fieberreaktionen können ausbleiben
 - Labor-Suchreaktionen fallen „negativ“ aus: Senkung, CRP, Leukozytenzahl
 - Es wird deshalb z. Zt. versucht, durch Gabe von G-CSF den Körper in seiner „Bb-Abwehr“ zu unterstützen
-
- Diterich, Hartung; Modulation of Cytokine Release in Ex Vivo-Stimulated Blood from Borreliosis Patients, Infection and Immunity, Feb. 2001, p.687-694
 - laufende Studie der Universität Konstanz zum Einsatz von Antibiotika plus Neutropen
 - Immunology Volume 107 Issue 1 Page 46 - September 2002 ; Cytokines in Lyme borreliosis: lack of early tumour necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta1 responses are associated with chronic neuroborreliosis, Mona Widhe

Immunsystem 2

- Bb haben in ihrer Zellwand Bausteine, die sie vor der körpereigenen Abwehr schützen
 - durch Manipulation des Complement-Systems (CRASPs)
 - Faktor-H-Bindung
 - OspE vermittelt
- The Journal of Immunology, 2002, 169: 3847-3853. Complement Inhibitor Factor H Binding to Lyme Disease Spirochetes Is Mediated by Inducible Expression of Multiple Plasmid-Encoded Outer Surface Protein E Paralogs, Alitalo et al.
- Brade, Kraiczy: Immun evasion of Bb: Insufficient killing of the pathogens by complement and antibody; Int.J.Med.Microbiol.291; Suppl.33;141-146 (2002)

Der menschliche Körper kann Bb mit eigenem Gewebe verwechseln

- LYMERix, der US-Bb-Impfstoff auf Osp-A-Basis, wurde u.a. wegen Nebenwirkungen vom Markt genommen (Feb. 2002)
- Man vermutet, dass ein Teil der Nebenwirkungen auf einem „molekularen Mimikri“ von Osp-A mit hLFA-1 beruht
- ein Teil der LB- Beschwerden kann auch ohne Impfung so ausgelöst werden
- Kreuzreaktivität von 41kD mit Myelin peripherer Nerven

- Aberer, Ann Neurol. 26 (1989), 732-737

Die Zelltrümmer von Bb können krank machen

- beim Zerfall von Bb, z.B. unter antibiotischer Therapie, werden Zellwandbestandteile freigesetzt
- akut: Herxheimer-Reaktion
- es wird erwogen, dass diese als Neurotoxine (LPS gramnegativer Bakterien) für einen besonders schweren Krankheitsverlauf verantwortlich sein können (Lyme - Enzephalopathie)
- ca. 3% des Trockengewichtes von Bb sind LPS
- es wird z.T. versucht, den entero-hepatisch(-cephal)en Kreislauf von Bb-Toxinen mit Colestyramin zu unterbinden
- *evtl. Bildung eines Ektotoxins, Bbtox-1, (ähnlich Bo.-tox?)*

pro NT: Zajkowska, Juchnowitz; Przegl Epidemiol 2002; 56 Suppl 1:37-50 (Abstract)
Beck; Inf. Dis 152 (1985), 108-117, Chemical and biological characterization..
contra LPS: Takayama; 1987, Absence of LPS in Bb; Infect.Immun, 55, 2311-13

Quorum sensing

Was ist das ?

- warum werden Mikroorganismen gleichzeitig / abgestimmt aktiv, z.B. bei wiederkehrenden Infektionen?
- wie verständigen sie sich?

Gibt es das auch bei Borrelien ?

- LuxS
- Faktor H (Tierversuch)

Mögliche Bedeutung für die LB-Erkrankung:

- „Schübe“ - Symptome können an mehreren Körperstellen gleichzeitig / synchron aufflammen

Co-Infektionen

mit

- **Babesien**

- ca. 5% seropositive, „gesunde“ Erwachsene

- **Ehrlichien**

- **Bartonellen**

Katzenkratzkrankheit

- Todesfälle bei schwedischen „Elite-Cross-Läufern“, z.B. Myokarditis

- **Rickettsien**

– Fleckfieber

- FSME (Viren)
- und ??

- Appl Environ Microbiol 2002 Sep;68(9):4559-66 *Rickettsia monacensis* sp. nov., a Spotted Fever Group Rickettsia, from Ticks (*Ixodes ricinus*) Collected in a European City Park. Simser JA, Palmer AT, Fingerle V, Wilske B, Kurtti TJ, Munderloh UG.
- Schüle R et al. J Exp Med, 2001; 193: 1077-86

„Früh erkannt lässt sich die Borreliose erfolgreich mit Hilfe von Antibiotika behandeln. Wird die Infektion nicht erkannt, wird zu spät, unterdosiert oder zu kurz mit Antibiotika behandelt, kann sich eine chronische Verlaufsform unter Beteiligung des Nervensystems, der Gelenke und des Herzens entwickeln, die schwer oder gar nicht heilbar ist.“

- BgVV, Pressemitteilung 15/2001, 27. April 2001;
- D.T. Dennis, CDC -“... **Ansonsten droht ein schwerer Krankheits-Verlauf oder Invalidität**“