

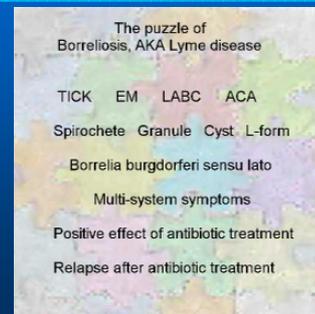
Lyme borreliose

Eine historische Übersicht der Europäischen Literatur

Marie Kroun, Ärztin – Dänemark
Vortrag in Kassel, Deutschland – 2006

LymeRICK – Info von TBI: <http://lymerick.net>
Projekt Website (Dänisch): <http://kroun.ulmarweb.dk>
ILADS Website: <http://www.ilads.org>

So sieht das „Lyme“ Puzzle aus ...



Lyme Borreliose wird auch
"Lyme disease" genannt

Zeckenbiss EM LABC ACA
Spirochäte Granula Zyst L-form
Borrelia burgdorferi sensu lato
Multi-System Syndrom
Positiver Effekt der Antibiotika
Rückfall nach Antibiotikatherapie

Borrelia burgdorferi Ein Urahn aus alten Zeiten

- 1884 Europe:
Lancet 1995 Nov 18; 346(8986): 1367. Antiquity of the Lyme-disease spirochaete in Europe [letter]. Matuschka et al.
In Österreich wurde in den Jahren 1884-88 ein Fuchs von mehreren Ixodes Zecken gebissen, alle wurden zusammen präpariert.
Zwei von diesen alten Zecken enthalten *B. burgdorferi*.
- 1894 USA:
J Infect Dis 1994 Oct; 170(4): 1027-32. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in museum specimens of *Peromyscus leucopus*. Marshall et al.
In den USA wurden 1894 mehrere „white-footed mice“ von einem Forscher aus dem Massachusetts Museum präpariert.
DNA von *B. burgdorferi* (ospA) wurde später in einer Biopsie vom Ohrfläppchen von zwei Mäusen in Dennis, Massachusetts gefunden.

Erythema (Chronicum) Migrans (EM/ECM) Zeckenspeichel enthält ein thermolabiles inflammatorisches Agens

1936 Dermatol Wochenschr 1936;102:125-131. [Zur Ätiologie des Erythema chronicum migrans] Askani präsentiert zwei Fälle mit Erythema migrans und gibt eine Übersicht der Literatur von Zeckenstudien, viele Referenzen!
Es sieht aus als ob Zecken Speichel enthalten, ein thermolabiles inflammatorisches Agens (eine Giftstoff, Toxin?).

Er berichtet von damals erkannten Zecken übertragenen Erkrankungen:

1. Spirillöse des Menschen = Febris recurrens (*S. duttoni*) - *Ornithodoros moubata*
2. Europäische rekurrens (*S. Obermeieri*) - *Ornithodoros moubata*
3. Spirillöse der Rinder und Pferde - *Boophilus decoloratus*
4. Spirillöse der Gänse und Hühner - *Argas miniatus*
5. Texasfieber (vielleicht identisch mit 3) - *Boophilus annulatus*
6. Texasfieber mit Blutharn (hemoglobinuria) - *Boophilus annulatus* und *Boophilus decoloratus*
7. Hämoglobinurie der Rinder (6 und 7 sind zwei verschiedene Piroplasmosen) - *Ixodes ricinus*
8. Ostafrikanisches Küstenfieber - Nur das Rind und nur durch *Ixodes* infiziert
9. Südeuropäische Piroplasmose (Schaf in Rumänien) - *Rhipicephalus bursa*
10. Hydrämie in Italien (maligne Gelbsucht der Hunde) - *Ixodes ricinus*
11. Exanthematische Zeckenfieber der Menschen in Südfrankreich (Regendanz) - *Rhipicephalus sanguineus*

Acrodermatitis Chronica Atrophicans (ACA)

- 1883 Arch Dermatol Syph 1883; 10:553-556. [Ein Fall von diffuser idiopathischer Haut-Atrophie]. Buchwald beschreibt das atrophische Stadium von ACA (erstmalig?)
- 1902 Arch Dermatol Syph 1902; 61:57-76 + 255-300. [Über acrodermatitis chronica atrophicans]. Herxheimer und Hartmann beschrieben – basierend auf 12 eigenen und 14 bei anderen publizierten Kasuistiken, und einer umfangreichen Literaturstudie – die histologische Veränderungen während der Entwicklungsstadien von ACA und schlug den Namen „*Acrodermatitis Chronica Atrophicans*“ (ACA) für diese Hautveränderung vor, charakterisiert durch:
- Beginn in der Peripherie auf den Extremitäten (acro-)
 - Beginn mit Hautinflammation (dermatitis)
 - Jahrelanger Verlauf (chronica)
 - Das atrophische Endstadium sieht aus wie „zerknittertes Zigarettenpapier“ (atrophicans)
- Andere wichtige Observierungen bemerkt von Herxheimer & Hartmann waren:
Blau-rote Farbe der betroffenen Haut.
Keine erbliche Krankheit.
Keine spezifische Ätiologie wurde gefunden, aber die Progression der Krankheit weist auf eine Infektion hin, aber sie finden keine Evidenz dafür, bei der Mikroskopie. Kein Effekt bei Therapie, einschließlich Arsenik.
Alle Stadien können gleichzeitig existieren in verschiedenen Hautarealen, bei demselben Patienten, begleitet von Dysästhesie (Brennen oder Kälteempfinden), selten andere Symptome. Nur wenige Patienten haben systemische Manifestationen.
Keine Aufmerksamkeit wurde damals auf Erythema migrans, Zeckenbiss oder andere Insektenkontakte gelegt!

Acrodermatitis Chronica Atrophicans (ACA) Tumor-ähnliche Infiltrationen und Gelenk Symptome

- 1910 Arch Dermatol Syph 1910; 105:145-168. [Über strangförmige Neubildungen bei acrodermatitis chronica atrophicans]. Herxheimer und Schmidt erweitert die Deskription von ACA und schließt tumorähnliche Streifen von Infiltraten mit mononukleären Zellen und Fibrose in 2 ACA Kasuistiken ein. Nach intensiver Revision der Literatur und Vergleichen mit eigenen Befunden schließen sie:
- „In der Kutis finden wir ein äußerst dichtes Infiltrat, dessen Elemente teils in dichten Nestern, teils regellos angeordnet sind. Das Infiltrat besteht aus mononukleäre, kleineren und größeren Lymphozyten, ferner aus Spindelzellen, Mastzellen und äußerst spärlichen Plasmazellen. Die Kerne der Lymphozyten sind vorwiegend rund, an verschiedenen Stellen etwas ausgezogen, birnenförmig.“ ... „Mitosen konnten vereinzelt beobachtet werden.“ ...
- 1921 Arch Dermatol Syph 1921; 134:478-487. [Zur Kenntnis der acrodermatitis chronica atrophicans]. Jessner beschreibt eine Kasuistik bei der die Krankheit beginnt mit schweren Schmerzen im linken Ellbogen, die die Patientin arbeitsunfähig machten; ein halbes Jahr vorher typische ACA Veränderungen der Haut kamen dazu, am selben Arm. Dies ist vielleicht der erste klare Zusammenhang von ACA mit Gelenkschmerzen – i.e. Arthritis / Arthritits?

ACA, erweitert

Sensorische Störungen, Lymphocytomas, Herzprobleme

1924 Dermatol Wochenschr 1924;79:1169-1177. [Bericht über 66 Fälle von Acrodermatitis chronica atrophicans]. **Jessner und Loewenstamm** (p. 1174) beschreiben:

Arthritische Veränderungen

„Wenngleich arthritische Veränderungen im Sinne der Arthritis deformans bei älteren Menschen nicht gerade selten sind, möchten wir doch hervorheben, dass wir sie bei unseren Pat. von denen 2 erst 37 Jahre alt waren. Es handelte sich um mehr oder weniger hochgradige Verdickungen, höchstens Konfiguration der betreffenden Gelenke; in 2 Fällen waren diese bereits unbeweglich. Bei Akroderm beider Unterarme bestand bei einer Frau eine Arthritis deformans der rechten Schulter und des linken Handgelenks, bei einer anderen nur des linken Schultergelenks. Nur in einem der Fälle war der Unterschenkel, dessen Zehenphalangen stark deformiert waren, sklerodermatisch verändert.“

Beschwerden und Sensibilitätsstörungen

„Von Beschwerden, die bei der Akroderm. beobachtet wurden, seien erwähnt: Jucken, Taubheitskälte, Hitze- und Schwächegefühl, Brennen, Stechen, „dumpe“ Schmerzen. Von unseren Patienten klagten 22 (1/3) über geringe oder ähnliche, mehr oder weniger isstige Sensationen. Dagegen konnten wir Störungen der Sensibilität nur 3mal nachweisen.“

1929 Dermatol Wochenschr 1929;88:293-301. [Über miliäre Lymphocytome der Haut]. **Mulzer und Keimig** beschreiben eine Kasuistik mit ACA Entwicklung über 20 Jahre, später multiple kleine Lymphocytome ohne Follikel und dazu kamen Herz- / Kreislauf Probleme mit Luftnot nach physischer Aktivität, Schwindel und Rheumatismus entwickelte sich über Jahre.

ACA, erweitert – mit vorhergehendem

Hautausschlag (EM ?), vergleiche Histologie mit Lues ...

1925 Arch Dermatol Syph 1925;142-175. [Über Dermatitis atrophicans und ihre pseudo-sklerodermatischen Formen] **Ehrmann und Falkstein** beschreiben die mikroskopischen Veränderungen bei mehreren ACA Fällen. Eine sehr illustrative Fall wurde von 1903-1924 beobachtet, und während dieser Zeit entwickelten sich alle typischen Hautveränderungen von ACA in verschiedenen Hautarealen. Meist bemerkenswert war folgende Bemerkung von Pat. 7 A.L.: „Vor 22 Jahren zuerst ein roter Fleck [EM?] am rechten Unterschenkel mit Jucken, 1 Jahr später Schmerzen im linken Oberschenkel, nach weiterem Jahr Anschwellung und Rötung beider Unterschenkel mit Jucken. Abwechslend Besserung und erneute Schwellung...“ und vergleiche mit Lues (Syphilis): „Es ist unwahrscheinlich, dass ein Toxin ... in der Blutbahn kreist und als gelöste Substanz gerade nur an bestimmten Stellen in schlagender und ... in fortlaufend schlagender Menge und Konzentration durch Jahre und Jahrzehnte hindurch abgelagert werde und Infiltrate mache, die die elastischen Fasern auslösch.“ ... Es blieb nur unter der Annahme, dass es sich um ein lebendes Virus handelt, übrig, die Wege zu beschreiben, die uns durch die histologischen Befunde gewiesen werden. Bei den oberflächlichen Formen, die sich an die primären Herde anschließen, finden wir wie andere Autoren die Lymphbahnen erweitert, einseitig oder zirkulär, aus dem die Lymphbahnen umgebenden Blutkapillaren stammenden Infiltrat umgeben und hier und da sogar von Lymphozyten erfüllt. Es ist ein Verhältnis von Gewebe und Infiltrat, das lebhaft an primäre Lues erinnert, an Bilder aus der Umgebung der Initialsklerose; nur ist das Infiltrat nicht immer so dicht wie bei der Lues, aber hier wie dort durch die große Menge der Plasmaszellen ausgezeichnet. Man muss sich mithin vorstellen, dass der supponierte Erreger durch die Bindegewebspalten in das Lymphgefäßsystem gelangt und von dort aus auf die in den umgebenden Blutkapillaren befindlich Lymphozyten chemotaktisch einwirkt und sie und die unter dem Einfluss der Erreger gebildeten Plasmaszellen zur Auswanderung ins Gewebe bringt. Ähnlich wie bei der Lues, folgt das Infiltrat auch den perivaskulären Lymphräumen.“ ... Mithin haben wir folgende Wege des Virus histologisch nachgewiesen:

1. Fortschreiten längs des oberflächlichen Gefäßnetzes in der papillären und subpapillären Schicht.
2. Auf dem Wege des tiefen Lymphgefäßnetzes zwischen den Balken der Cutis propria bei den sklerosierenden Formen, auch perivaskulär.
3. Die perivaskulären Lymphräume und Lymphgefäße der tiefen Cutisschicht und der oberen Subcutis bei den strangförmigen Formen.
4. Fortschreiten sowohl in den tiefen, als in den oberflächlichen Schichten, bald mit gleicher Geschwindigkeit, bald ungleich schnell oder auch Festgehaltenen des Virus längs eines vaskulären oder gewissen Punkten (Fibrombildung).
5. Die Blutbahn. Somit steht nichts mehr im Wege, um das Krankheitsbild der Dermatitis atrophicans als meist lokale, fortschreitende Infektion mit gelegentlicher Dissemination, wie sie bei allen lokalen Infektionen vorkommt, aufzufassen.“

ACA Behandlung - Penicillin wirkt

1946 Nord Med 1946;32:2783. [Penicillinbehandlung vid dermatitis atrophicans Herxheimer] **Nanna Svartz** beschreibt positiven Effekt von Penicillin bei 2 Patienten mit ACA und erhöhter Blutsenkung und ein Patient mit einer uncharakteristischen chronischen Dermatitis. Aus dem schwedischen übersetzt: „Der Effekt von Penicillin bei diesen chronischen Fällen über viele Jahre (5-6 Jahre Dauer) ist sehr bemerkenswert. Die Erklärung muss sein, dass eine dauerhafte Infektion vorliegt als Ursache der Dermatitis. Dies ist sowohl von theoretischer als auch praktischer Bedeutung.“

1949 Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) 1949;29:572-621. The penicillin treatment of acrodermatitis chronica atrophicans (Herxheimer). **Thyresson** berichtet von gutem Effekt bei 10-14 Tagen Penicillin bei 57 Patienten mit ACA; 10 Fälle über mehr als 20 Jahre, später multiple kleine Lymphocytome ohne Follikel und dazu kamen Herz- / Kreislauf Probleme mit Luftnot nach physischer Aktivität, Schwindel und Rheumatismus entwickelte sich über Jahre. 3 Patienten waren WR positiv, 7 wurden geheilt, 28 wurden viel besser und 5 wurden ein bisschen besser. Beste Resultate wurden erreicht bei kurzer Erkrankungsdauer, aber auch Fälle mit altem atrophischen Stadium wurden besser. Zwei Fälle wurden symptomfrei nach 10-20 Jahre Erkrankung; Entzündung und Knoten verschwanden ebenso sensorische Störungen und auch Schmerzen wurden besser. Verbesserungen wurden erreicht selbst mehrere Monate nach Behandlung; einzelne Patienten wurden aber nach Rückfällen wieder behandelt, was dann zur erheblichen Verbesserung führte. „Hence it would be expedient in certain cases to repeat the penicillin treatment.“ ... It has been pointed out in the foregoing that an elevated sedimentation rate is quite common in acrodermatitis atrophicans chronica, and that the sedimentation rate, though falling, in most cases, in connection with penicillin treatment, nevertheless does not usually reach normal values after treatment. This fact possibly implies that penicillin in these cases is not capable of definitively checking the infectious process.“

ACA expandiert

Behandlung führt zum Jarisch-Herxheimer Reaktion, Knochenmark Inflammation

1951 Hautarzt 1951;2:6-14. [Die Behandlung der Akrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer mit Penicillin] **Goitz & Ludwig** beschreiben 16 Fälle von ACA welche mit Penicillin behandelt wurden. Neun wurden wieder behandelt, ein Fall dreimal. Diskutiert wurde eine Infektion als Grund der Symptome, argumentiert, dass Effekt von Penicillin verursacht ist, von sympatholytischer Aktivität von Penicillin. Fall 10 hatte Fieber → Jarisch-Herxheimer Reaktion: „Während der Infektion kommt es zu einem vorübergehenden Temperaturanstieg bis 38,4°C.“

1952 Arch Dermatol Syph 1952;195:164-170. [Sternalmarkunde und ihre Beziehungen zur Blutkreislaufgeschwindigkeit bei acrodermatitis chronica atrophicans]. **Häuser** beschreibt ein inflammatorisches Stadium im Knochenmark von 25 ACA Patienten. „Eine mehr oder minder deutliche Vermehrung der plasmaszellulären und auch Lymphoiden Retikulumzellen, entweder mit einer diffusen Durchsetzung des Markes oder in herdförmiger Anhäufung, konnten wir bei 13 von 25 Patienten feststellen. Ein gelöstes Vorkommen von Mastzellen bei mäßigem Fieber und dort in den Herdausschnitten bei 8 Kranken darf, zum Teil bis 4 Mastzellen im Blickfeld. Eine mehr oder weniger stark ausgeprägte eosinophile des Knochenmarkes war bei 18 von den 25 Untersuchten feststellbar.“ Dagegen wiesen 3 Kranke mit normaler oder nur gering erhöhter Senkung (von 5,15,17 mm in der ersten Stunde) neben einer geringen Eosinophilie oder normaler Eosinophilie keine Vermehrung Lymphoider oder plasmaszellulärer Retikulumzellen im Knochenmark auf.“

1955 Arch Dermatol Syph 1955;199:350-393. [Zur Kenntnis der akrodermatitis chronica atrophicans] **Häuser** diskutiert den Zusammenhang von ACA, EM und Lymphocytomata, chronisch inflammatorischer Veränderungen in respiratorischen Lymphknoten und im Knochenmark und Sarcomulobulin-Veränderungen, welche die Senkungsreaktion beeinflusst. Er beschrieb 52 Fälle (mit Histologie), bemerkte 60-80% Übergewicht bei Frauen (in mehreren Literaturstudien geschlechtlich gleichverteilt). Er schließt, dass alle diese Fälle im Zusammenhange vorkommen und dass ACA damit eine systemische Krankheit ist. Er sieht einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von ACA-Fällen und der Distribution von Zecken (Ixodes), dass heißt, er bemerkt, dass die meisten Patienten in ländlicher Umgebung leben und sich nur wenige Fälle in den Städten auftraten und dass die Distribution von ACA auf der Welt der Distribution von Ixodes Zecken folgt (s. Karte). Er bemerkt, dass die gute Wirkung von Antibiotika (Aureomycin, Streptomycin, Gentamicin) gegen systemische Infektion mit Hauptveränderungen hinweg, aber auch mit multiplen serologischen und histologische Studien, aber es gelingt ihm nicht, die Ätiologie zu finden (viele Referenzen).

ACA Statistik – Übersicht von 840 Fälle

1955 Arch Klin Exp Dermatol 1959;208:516-527. [Beitrag zur Symptomatologie der akrodermatitis chronica atrophicans (Pick-Herxheimer)].

Donnerman et Heite geben eine Übersicht von 840 publizierten und eigenen Fällen von ACA und erstellt eine Statistik der Altersdistribution und über das Auftreten von verschiedenen Veränderungen und der Lokalisation von fibroiden Noduli, Dermatosclerose, macularer Atrophie (anetodermie) und Ulcerationen. Sie schließen darauf, dass das zeitliche Auftreten von Dermatosclerose und Ulceration signifikant ist, aber dass fibroide Noduli und Ulcerationen nicht zeitlich auftreten. Die Altersdistribution von erythematosen Veränderungen folgt einer glockenförmigen Kurve (Normalverteilung) mit einem Mittel von etwa 35 Jahren, dagegen liegen Patienten mit fibrinoiden Noduli 5 Jahre später. Der Typ der Hautveränderung hängt also von der Lokalisation ab. Fibroide Noduli kommen öfter auf den Armen vor, wo hingegen Dermatosclerose öfter auf den Beinen vorkommt.

Erythema (chronicum) migrans (EM / ECM)

1910 Arch Dermatol Syph 1910; 101:404. **Afzelius** A. Sitzung vom 28. Oktober 1909: „Afzelius erwähnt ein von Ixodes redivuus wahrscheinlich hervorgerufenes Erythema migrans bei einer älteren Frau“ – dass erste Erythema migrans Kasuistik, ins 1908 gesehen!

1910 Arch Dermatol Syph 1910; 105:423-430. [Erythema annulare, entstanden durch Insektenstiche] **Balban** beschreibt 3 Fälle von „erysipeloid Rosensack“ oder Erythema migrans – ähnliche Veränderungen, die sich an einer Stelle eines Insektentisches entwickelten. Bei Fall 1 war noch eine sichtbare Stichmarke, und Fall 2 & 3 berichten über einen Stich. Die größte Größe vom Ausschlag waren 14 cm.

1913 Arch Dermatol Syph (Berl) 1913; 118: 349-56. [Über eine seltene Erythemform (Erythema Chronicum Migrans)]. **Lipschütz** beschreibt einen dauerhaften Ausschlag, den er Erythema chronica migrans nennt. Er behauptet, er war der erste, der diese Veränderung beschrieb, aber er war es nicht!

1920 Acta Dermatol Venereol (Stockh) 1920; 1:422-427. **Strandberg** beschreibt ECM plus Lymphocytoma (ein Erythema migrans auf der Brust, wahrscheinlich von einem Zeckenbiss, dort wo ein blau-roter Hauttumor sich entwickelte im mittleren Teil des Erythems, neben der Brustwarze – auch unter UAB, erwähnt)

1921 Acta Dermatol Venereol 1921; 2:120-25. Erythema chronicum migrans. **Afzelius** beschreibt die Charakteristika vom ECM: „Das klinische Bild des Erythema chr. migrans ist sehr charakteristisch. Die Krankheit beginnt mit einer (und zwar immer nur ein einziger), ziemlich kleinen plaque von runder Form. Diese verbreitet sich peripherisch, dadurch dass ihre Ränder einem schmalen, 1/2-2 cm breiten, roten Ring bilden, der sich allmählich erweitert, während des Zentrum flach und nach abwärts, und zuletzt eine ganz normale Hautfarbe, zuweilen auch einen schwach cyanotischen Ton annimmt. Weder der wandernde rote Ring, noch die verbleibende Hautfarbe zeigen die geringste Abschuppung oder Exudation, höchstens ist der Ring leicht prominent. Keins oder sehr unbedeutende subjektive Symptome. Je weiter der Ring peripher fortschreitet, umso blässer und weniger deutlich wird er, bis er zuletzt, nach einigen Wochen, oder meistens nach einigen Monaten, ganz verschwindet. Bei kürzerer Dauer behält er seine runde Form, bei längerer nimmt er eine unregelmäßige Gestalt an, und einzelne Teile des Ringes verschwinden zuweilen vor dem anderen. Die Dauer des Erythems wechselt innerhalb weiteren Grenzen, von ein paar Wochen ... bis zu einem Jahr und darüber.“

EM und Arthritis in USA

1970 Arch Dermatol 1970 Jul;102(1):104-5. Erythema chronicum migrans. Scrimanti, assoziierte klinische Professor bei der Department of Dermatology at the Medical College of Wisconsin und Experte in Haut Infektionen, berichtet von dem ersten Fall mit erweislich 1959. Dies Patient war ein Arzt, der auf Moonvahn Jagd gewesen war und danach viele kleine Blut gefüllte Zecken von sein Körper entfernte. Scrimanti beschreibt die begleitende neurologische und arthritische Symptome und diskutiert Penicillin als Behandlung. (sources: Karen V. Forscher: Everything You Need To Know About Lyme disease)

1976 JAMA 1976 Aug 16;236(7):859-60, 236(21): 2392. Erythema chronicum migrans in the United States. Mast et Burrows beschreiben 4 (+6) Fälle von Erythema chronicum migrans die all vorkommt durch eine Non-tick-bite. Von Connecticut, diese syndrome enthalten: ein vergrößerte Erythema, Ausschlag wahrscheinlich von Insekten Stiche induziert, Hyperästhesie, Myalgia, Krankheitsgefühl, Fieber, Lymphadenopathie, und prompt Resolution. Das von Masten & Burrows ermittelte Erythema mit Erythema, keine waren für positive. „One patient was systemically ill with fever, myalgia and malaise. He experienced complete relief of symptoms and resolution of the effusion within 48 hours of beginning the penicillin regimen. The other patient with arthritis was less symptomatic, and the symptoms and effusion gradually resolved over three weeks under expectant observation. ...“ We continue to believe that ECM is a unique erythema caused by an infectious, nonbacterial, but antibiotic-sensitive agent, probably transmitted by an arthropod vector. The arthritis appears as a delayed event.“

In eine Kommentar zum diesen Artikel (auf derselben Seite gedruckt), rapportieren Hazard, Leland und Mathewson von zwei weitere Fälle von ECM mit Myalgia, diagnostiziert in Hyannis, die beide später Arthritis entwickelte.

1977 Arthritis Rheum 1977 Jan-Feb; 20(1): 7-17. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities. Steere AC et al. Eine epidemische Form von Arthritis kamen mindestens seit 1972 vor in östliche Connecticut. Bis auf weiches der typische Patient hat drei Rückfälle, aber 16 Patienten hatte keine. Median 4 Wochen (Inzwischen: 1-24 vor Arthritis entsteht, 13 Patienten (23%) erlebte sich eine erythematöse Papula dies zum eine erythematöse rote annuläre Läsion entwickelte. Weder Kultur von Synovium und Synovial Flüssigkeit noch Serologische Prüfen waren positiv für bekannte Agenten von Lyme. „Lyme Arthritis“ is thought to be a previously unrecognized clinical entity, the epidemiology of which suggests transmission by an arthropod vector. **Diesen Autoren haben eindeutig keinen von all den vorgenannten europäischen Artikeln gelesen!**

Meningo-radiculitis (Bannwarth) Rheumatische / Allergische Reaktion zum latent oder Reaktiviertes Infektion?

1941 Arch Psychiat Nervenkr 1941;113:284-376. [Chronische lymphocytäre meningitis, entzündliche polyneuritis und rheumatismus]. Bannwarth beschreibt - in eine 92 Seite lange Essay - 19 Patienten der primäre chronische polyneuritis entwickelt, und trotzdem sie die Meningitis Symptome hatte, hatten sie eine wenige zum mehr als 3000 weiße Blut-Körperchen in seinen spinal-Flüssigkeit, das über mehrere Monate persistierte, und Gewöhnlicherweise auch erhebt Spinal Protein. Blut Senkungen waren normal oder nur ein bisschen erhöht. Hämatologische Status waren normal oder mit ein wenig Lymphocytose mit Normaler oder ein bisschen erhöhtes weißen Blutzellen. Seltene erhöhte Temperatur, und in diesem Fall nur Subfebrilia. Manche hatte „Rheumatismus“ bevor Symptome wandert, steigert und nimmt ab. Parästhesien werden oft als brennen, stecken, und Hyperästhesie bei Berührung / Schmerzen beschrieben. Keine hatte positive Lues Reaktion. Zehn wurden Bakteriologisch getestet, alle - außer eine infiziert mit Streptococci - waren negativ. **Bannwarth argumentiert, dass dieses Syndrom eine „Rheumatisch- / allergische“ Krankheit sein muss, basierend auf einer Fülle von latenten, reaktivierten Infektion. Trotzdem er keinen Zusammenhang mit Zeckenbiss oder Ausschlag bemerkt, ist diesen Artikel einer man lesen „muss!“**

Eine Aussschnitt:
"Ich darf zunächst einmal mit besonderem Nachdruck betonen, dass sich nach den Vorgeschiedten und nach den klinischen und ophthalmischen Befunden bei keinem Kranken Hinweise auf eine luesische Grundlage der Nervenerkrankung ergeben haben. Dieser Punkt muss besonders hervorgehoben werden, da die Krankheiten bei oberflächlicher Betrachtung gerade mit der chronischen Meningitis am meisten Ähnlichkeit haben."
"Dagegen bleibt bei den mehr chronisch verlaufenden rheumatischen Leiden auch der Primärinfekt meistens im Latenzstadium der Entzündung. Aber auch er kann vom Arzt bei einer wirklich gründlichen Untersuchung fast immer gefunden werden."
"Es ist mir nämlich, dass der Begriff „Rheumatismus“ durchaus nicht an eine Miterkrankung der Gelenke gebunden ist."
Der „Rheumatismus“ ist sehr oft eine ausgesprochen chronische Leiden. Es ergeben sich hier wie auch in anderer Beziehung gewisse Übereinstimmungen mit der Syphilis und der Tuberkulose. Auch sie sind chronische Krankheiten, die zwar latent werden können, im allgemeinen aber sehr zur rezidivierenden Manifestation neigen. Mag der „Rheumatismus“ auch oft als akute Erkrankung imponieren, so beweist doch meistens schon die genaue Befragung der Kranken, dass dem akuten Leiden bloß ein Aufblühen sehr chronischer Vorgänge zugrunde liegt. Das wissen um den chronisch rezidivierenden und exacerbierenden Verlauf des „Rheumatismus“ gehört zu den grundlegenden Erkenntnissen seiner Erkennung. Gelingt es dabei, ob die Schübe einen hoch akuten, einen heimlich schleichenden oder einen sehr chronischen Eindruck machen (sich voll), für die von der Lokalisation einer rheumatischen Entzündung an den Gelenken, Muskeln, Gefäßen, Eingeweiden, oder am Nervensystem usw. sind, ähnlich wie bei der Syphilis und Tuberkulose, Gesetzmäßigkeiten maßgebend, deren verwickelte Verhältnisse wir heute noch nicht durchschauen."

Lymph-Adenosis Benigna Cutis (LABC) Zentrale Follikel, Histologische Ähnlichkeit mit ACA Effekt von Penicillin

1911 Frank Z Pathol 1911;6:352-359. [Zur Frage der Follikel und Keimzentrenbildung in der Haut]. Burckhardt beschreibt die Histologie von die Lymphocytome mit eine Zentrale blässere Follikel, ins Mittels von eine Himbeere rote Haut Tumor dauert einige Wochen). Außer dem Follikel die Histologie ist als früher beschreibt, und der Autor schreibt daraus, dass es sich um eine lokale chronische Inflammation handelt, nicht eine generalisierte Lymphadenopathie, noch um eine hämatologische Erkrankung.

1920 Acta Dermatol Venereol (Stockh) 1920; 1:422-427. Strandberg beschreibt ein 4-jährige alte Mädchen mit ein ungewöhnliche Form von langsam sich verbreitendes Erythema auf dem Brust, wahrscheinlich nach ein Zeckenbiss entstanden, wo eine blau-rote Haut Tumor sich auch entwickelte ins Mittels vom Erythema bei dem Brustwarze. Die Tumor wurde nicht Histologisch untersucht, aber war wahrscheinlich eine Lymphocytoma und dies ist vielleicht das erste Mal dass Lymphocytoma so direkt in Verbindung mit Zeckenbiss genannt wurde.

1921 Arch Dermatol Syph 1921;130:425-435. [Über gutartige lymphocytäre Neubildungen der Scrotalhaut des Kindes]. Kaumann-Wolff M beschreibt 2 Jungen - 4 und 10 Jahre alt - der vielen bis nach 5 mm großem Tumoren ins Scrotum Haut hatte, dass im histologische Examinieren Lymphadenomas mit Zentral Follikeln waren. (Bilder von Scrotum, und Mikrophotographie von Follikeln).

1950 dermatologica 1950;100:270-273. [Die penicillinbehandlung der Lymphocytome]. Banti beschreibt 6 Fälle von Lymphocytome (Lymphadenosis cutis benigna), die mit tägliche Injektionen von Penicillin von 300,000 bis 600,000 U, und dabei kuriert wurde. Diesem Faktum zeigt an eine infektiöse Ätiologie zum diesem Krankheit. Der Versuch mit Penicillin Behandlung basierte sich an die histologische Ähnlichkeiten zwischen dem inflammatorische Stadium von ACA und LABC, dass heißt lymphocytäre und and plazmazelluläre Infiltraten - und das Penicillin früher gute Effekt an ACA gehabt hatte.

Transmission - Übertragbarkeit Die Zeche Transfer Experimente von ACA

1913 Parasitology, vol. VI, 1913, p. 283-297. Hadwen, beschreiben "Tick paralysis" ins Scharfe und Mensch nach Bisse von Dermacentor Venustus - dies ist referiert bei Garin und Bujadoux in "Parasite par les Tiques" wo sie schrieb dass Hadwen fandet:

- Es war möglich Lämmer und Fasanen mit "tick paralysis" zu infizieren via eine Zeckenbiss. Die Krankheit erschien 6-7 Tage nach dem Biss.
- Es war nicht möglich die Krankheit zu produzieren via Injektion der Blut von ein kranker Person in ein Tier.
- Die pathologische Agens wurde nicht gefunden.

1955 Hautarzt 1955;5:491-504. [Die Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer als Infektionskrankheit]. Götz. Nach misslungene Versuche ACA zum Tieren zu überführen, und dessen Gründe glaubte er dass ACA nicht eine Infektion war, und weil eine effektive Behandlung jetzt vorhanden war (Penicillin) - entschloss Götz sich für versuchen ACA zum 4 Ärzte (auch ihn selber) zu überführen, zum ersten mal einer Geschichte gelang es ACA auf die Haut von gesunden Subjekten zu übertragen, nicht nur von A auf B, sondern auch weiter von A auf C. Das resultierte in folgende Symptomen: Hyperästhesie, Gelenk schmerzen, ein expandierendes Ausschlag gleich EM, Lymphadenitis und auch kleine Lymphocytom-ähnliche Knoten ins Haut. Götz notiert sich dass die Krankheit wird zerstreut ins ganze Körper, ähnlich wie Syphilis. Diesen Experimente beweist dass ACA eine Infektion ist (Kochs Kriterium wurde erfüllt), aber sorgfältige Bakteriologische und Viriologische Examinieren für sprochneten wurde nicht erfolgreich und Inokulation ins Tiere gaben auch negativen Resultaten. **Eine Subjekt entwickelte Symptome nach Inokulation, reiste dann nach Italien i.e. warmes Wetter (Süd), und wurde besser, aber seine Symptome kamen wieder nach Rückkehr in kälteres Wetter. Götz kombiniert diese Observation mit frühere: eine thermolabile Agent in Zecken Speichel, ACA ist oft bei Kalte induzierte Acrodermatitis, und kein Erfolg in Inokulation Experimente ins Tiere mit höheren Körper Temperatur - und er schreibt dass der Erreger wahrscheinlich die niedrige Körpertemperatur liebt.**

Übertragbarkeit - weitere Experimente 1

1955 Klin Wochenschr 1955;33:185-186. [Tierexperimentelle Untersuchungen zur Ätiologie der acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer]. Lohel injizierte Blut von Patienten mit verschiedene Dermatosen; die Mäuse wurde obduziert nach 14 Tage und geprüft für Pallida-Reaktion (Pallida-antigen, Promonta-Hamburg). 39,95 % der mit ACA injizierte Mäuse reagierte positiv mit Pallida-antigen, weil weniger als 2 % von Mäuse injiziert mit Blut von Patienten mit andere Dermatosen waren positive. **Diese Resultate weisen auf eine infektiöse Ätiologie des ACA und auf eine Spirochätose hin, sehr bemerkenswert ist, dass die Infektion hier via BLUT transferiert wurde!**

1955 Hautarzt 1955;6:494-496. [Experimentelle Übertragung des erythema chronicum migrans von Mensch zu Mensch]. Binder, Dnefmer und Hornstein transplantierte Hautbiopsien von der Peripherie von ECM einer Patienten, zum ihre eigene Arme und weiter davon in Seriele Passage von D, zum anderen und zu ein vierter Subjekt. Typische EM Läsionen entwickelte sich in alle 3 transplantierte gebiete innerhalb 3 Wochen, und expandierte weiter über Monaten ohne andere begleitende Symptome und ohne abnorme Blut Veränderungen. **Dieses Experiment beweist, dass ECM infektiöser Natur ist, bis dahin war die Suche nach einer Ursache leider ständig erfolglos.**

1956 Hautarzt 1956, 6:249-252. [Die Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer als Infektionskrankheit]. Götz H. verfolgt das ACA bei 1955 hauttransplantierten Personen. Weitere Observationen (A 277 (Penicillin), B, 312 Tage, C 250 Tage) zeigte dass die Haut Veränderungen wurde reduziert aber nicht ging weg eben nach viele Monaten. Histologische Examination 9-10 Monate nach den Transplantation zeigte was die Autoren als abortive ACA Inflammations-Stadium mit anfangen von Atrophie nannte, weil Subjekt B, das vorhergehend eine Tendenz zum kalte Hände und Cyanose hatte, entwickelte sich auch ACA Veränderungen an der Hand. Subjekt A musste mit Penicillin behandelt werden, für andere Grund, dies führte zu prompt Heilung der Haut Veränderungen und Sensibilitäts-Störungen. Die Autoren findet dass subjektiv erhöhte Knochen-Sensibilität ist gewöhnlich in ACA Patienten, und diese Zeichen kann benutzt werden, um ACA von andere Krankheiten mit Haut Verfärbung, zu unterscheiden. **Diese Befunde unterstützen das ACA eine übertragbare chronische Infektion ist, bei der Antibiotika wirksam sind.**

Übertragbarkeit - weitere Experimente 2

1957-1958 Hautarzt 1957;8:197-211, 1958; 9:153-165, 1958; 9:263-269 - 1958;9: 311-315. [Die lymphadenosis benigna cutis als übertragbare infektionskrankheit.] Paschoud beweist der infektiöse Ätiologie zum LABC, bei wiederholte Überführungs-Versuche, in 3 Passagen, von Haut Veränderungen zu 10 Menschliche Subjekte (Ohr, und Rücken). Wenn der Transplantat tief ins lockere Haut (Ohr) injiziert wurde, dann entwickelte sich öfter eine große Lymphocytoma, weil eine superfizielle Injektion oder Injektion ins Haut Gebiete mit sehr dickte Gewebe (Ohr, und Rücken) führte zu eine zentrale Nekrose - wie oft auf der Stelle der Zeckenbiss entsteht - und davon breitete sich eine zentrifugal erweiternde Kreis über vielen Monate, ähnlich typische EM (Histologie verifiziert), und manchmal entwickelte sich kleine miliäre Lymphocytome als hinterlassende Folgen ins Gebiete früher passiert von der wandernde EM, wie Paschoud. "Streulymphocytome" benennt, er notiert sich die Veränderung von LABC zu ECM und vice versa, über einen langen Zeitraum. **Er bemerkt auch das die Erweiterung außerwensig vorschreitet, mit einer Pause von 5-7 Tagen, in denen die Läsion nicht wächst und den Eindruck von Heilung vermittelt, daraufhin erweitert sich plötzlich der Läsion 1-2 cm während nur eines Tages.**

Paschoud diskutiert die histologische Ähnlichkeit zum ACA (lymphocytäre und plasma-celluläre Infiltration und Verlust von elastischen Fasern) und beschreibt den zeitlich sehr wechselnden Verlauf der ACA nach Hauttransplantation. Er beschreibt die histologische Examination, Er beweist, den guten Effekt von Penicillin, Rovamycin und Röntgen Strahlen und beschreibt Rückfälle und den Bedarf von Wiederbehandlung. Er beschreibt die histologische Involutions und die residuellen Veränderungen nach Behandlung. **Wichtigster - er findet, dass Überführung von LABC Hautveränderungen nicht möglich ist, bevor eine gewisse Reifungszeit der originären Hautveränderungen (8-10 Wochen) vorausgeht; diese Observation kann wahrscheinlich die vielen, früheren erfolglosen Überführungsversuche erklären!** Die Resultate sprechen alle für eine infektiöse Ätiologie, aber wie zuvor, findet leider keine sehr gründliche Suche nach einem plausiblen Agens statt!

Die Granuläre Form von Spirochaeten

Alte Arbeiten über die *relapsing fever borreliae*

Für vielen referenzen, einige älteren Artikeln OCR'ed, viele Bilder und videos von den alternativen Formen der Spirochaeten, weise ich an <https://www.youtube.com/watch?v=Ug1111111111>
Hier nur Summarisch die – für mich – aller wichtigsten alten Arbeiten:

- 1911 British Medical Journal April 1, 1911: 752. Balfour beschrieb die 'infektive granula' in spirochaetosis von Sudanische Vögel. ... **dass müssen wir versuchen als VIDEO zu filmen, dachte ich!**
- 1914 Compt Rend Acad Sci, clviii, pp 1815-1817, 1914. 'Les Spirilles de la fièvre recurrente sont-ils virulent aux phases successives de leur evolution chez le pou? Demonstration de leur virulence à un stade invisible.' **Nicolle und Blanc** beschreiben Überführung bei Lause der „relapsing fever“ Krankheit wenn kein Spirochaeten ins Blut sichtbar war. Spirochaeten sind nur sichtbar im Blut am Tage mit dem Fieber (Immunreaktion auf die freigesetzten Spirochaeten)
- 1915 Annals Trop Med and Parasitol, ix, pp 391-412. **Fantham** beschreibt die Unterschieden von der Morphologie des bronchiale Spirochaeten, beinkludiert die Entwicklung von eine „granuläre Form“ wie später sich zum kleine Schlangenförmige Spirochaeten entwickelt. Viele genaue Zeichnungen wurde mit Hilfe von eine camera lucida gemacht, zeigt uns dass die granula ein bisschen kleiner als Diplococci (Pneumococci) sind.
- 1914-15 Compt Rend Acad Sci 1914, clviii, pp 1926-1928 'Des periodes de latence du Spirille chez le malade atteint de fièvre recurrente.' und Compt Rend Acad Sci 1915, clix, pp 119-122 'De la periode de latence du spirille chez le Pou infecté de fièvre recurrente. Spirochaeten und Zysten: schreibt sie haben früher gefunden (1906), dass Materialen von zerquetschten Lausen, die an Blut von eine Patient, infiziert mit relapsing fever Borreliae, gefüttert wurde, war infektiös nach Inokulation und trotzdem keine Spirochaeten waren sichtbar im Inokulationsmaterial. Die Autoren mikroskopierten das Blut in den Lausen vom ersten bis zum 14-16 Tag nach der Blutmahlzeit bei der infizierten Person, und finden, dass in den ersten Tagen keine Spirochaeten auftreten, aber nach ca. 8-9 Tagen (6-14 Tage) treten Spirochaeten wieder auf und in zunehmender Anzahl. Sie schließen daraus, dass das infektiöse Agens des von Lausen übertragenen Rückfallfiebers in einer sehr kleinen Form vorkommen muss, die ebenso infektiös sind wie die Spirochaeten und das die Spirochaeten sich zu dieser Form verändern, während der fieberfreien Periode zwischen den Rückfällen und das diese Periode ca. 8-9 Tage dauert. Dasselbe stimmt perfekt mit Brorsons Befunden von 1997 überein, das junge Zysten von Borrellien zirka 9 Tage benötigen, um sich zu Spirochaeten zu entwickeln, bei älteren Zysten dauert dies zirka 4 Wochen und dieses Wissen erklärt das typische klinische Bild von chronischen aktiven Borreliosen!

Die granuläre Form von Spirochaeten

- spezifisch *B. burgdorferi*

- 1988 Ann N Y Acad Sci 1988:468-70. Concurrent neocortical borreliosis and Alzheimer's disease. Demonstration of a Spirochetal Zyst Form. MacDonald. „Patienten die starben an progressiver dementia / „Alzheimer's disease“, Spirochaeten und Zysten wurden bei beiden im Gehirngewebe gefunden ...
- 1996 Am J Dermatopathol 1996 Dec; 18(6): 571-9. Heterogeneity of Borrelia burgdorferi in the skin. Aberer et al. Mit Hilfe von ein „high-resolution videomicroscope“ und Färbung mit Borrelia genus-spezifisch monoklonalen flagellar Antikörper (PB724), wurden Borrelia Strukturen in Haut Biopsien von Erythema chronicum migrans, von ACA und von Morphea Hautareale, von welche Borrelia später wachste und Borrellien histologisch nachweist wurden! – gefunden, und besaßen typische Borrelliae, fanden sie gleichweise gefärbte variablen Formen die demnach mit Funde von Borrelia in sowohl eine „borrelia-injiziertes Haut“ model als mit Borrellien wachsende in Kultur auf Agar, als mit Formen von borrelia nach Exposition zu Borrelia hyperimmun Serum und Antibiotika!
- 1997-99 Infection 1997 Jul-Aug; 25(4): 240-6. May-Jun;26(3):144-50. APMIS 1998 Dec;106(12):1131-41. Brorson's demonstrierte Transversion von Zystische Formen von Borrelia burgdorferi zurück zu normale, mobile Spirochaeten.
- 2000 Microbiology 2000 Jan;146 (Pt 1):119-27. Serum-starvation-induced changes in protein synthesis and morphology of Borrelia burgdorferi. Alban et al. bestätigte Brorsons Funde, dass *B. burgdorferi* unter unbegünstigte Verhältnisse wie Nährstoffe Mangel Zysten formen kann, und wieder zurück zum Spirochaete Form kehrt, wenn das Medium mit mehr Nahrung bereicht wird.
- 2001 APMIS 2001 May;109(5):383-8. Conversion of Borrelia garinii cystic forms to mobile spirochetes in vivo. Gruntau et al. Zyst Formen (auch spheroplasts oder „starvation forms“ und die Fähigkeit zurück zum Spirochaeten zu kehren ins Laboratorium (in vitro) wurde schon demonstriert in das *Borrelia burgdorferi sensu lato complex*. In dieser Studie wurden Spirochaeten erfolgreich isoliert aus 2 von 15 Mäusen, die früher ins Peritoneum inokuliert wurden mit Zystenformen von *B. garinii*, und dabei wurde die Infektivität der Zystenformen von *Borrelia burgdorferi* endlich auch bestätigt IN VIVO!

Die Geschichte ...

... hat uns schon so viel von Spirochaeten und „Borrelia burgdorferi sensu lato complex“ gelehrt, so warum wird dieses alte Wissen nicht praktisch implementiert zur Diagnose und Behandlung von Borreliosepatienten heute?

Informationsmangel?

Doktoren und Patienten benötigen von das alte und neue WISSEN zu hören und deshalb bin ICH heute hier gekommen ☺

Erkennungsmangel?

Die „alternativen“ Formen von Borrelia kann nicht nur bei **Dunkelfeldmikroskopie** aber auch bei **Phasekontrastmikroskopie** (1000+X Vergrößerung) und eben besser mit spezifischer Immunfärbung folgt bei **Fluoreszenzmikroskopie** LEICHT erkennt werden, wenn man bloß weißt welche Veränderungen man suchen; alle, die eine Phasekontrastmikroskope hat, kann dass selber erkennen!

Die granuläre Form von Spirochaeten

- spezifisch *B. burgdorferi* – neuere VIDEO



Mehr in LymeRICK - Lyme borreliosis and Related Centre of Knowledge - website: <https://limerick.net/video microscopy.htm>