LYME

Daar waar bewustzijn en wetenschap elkaar ontmoeten.

ABSTRACT

Deze literatuurstudie presenteert evidence -based onderzoeksmateriaal, gekoppeld aan de inzichten van Hyacintha Kraidy, medisch helderziende. De studie geeft verassende inzichten en mogelijkheden voor de toekomst.

Heidy Draaijer

Inhoudsopgave

1. Inleiding. 2
2. De complexiteit van de Borrellia b. 3
2.1 Aanwezigheid van RNA. 3
2.2 Het adaptievermogen. 4
2.4 Verschijningsvormen. 6
3. Serologische testen. 9
4. Transmissie van Lyme. 12
5. Biofilm. 13
5.1 Quorum sensing. 14
6. Conclusie. 14
7. Literatuur. 15

Lyme-borreliose, een complex verhaal.

1. Inleiding.

In 1940 publiceerde Barclay Newman in zijn boek Japan's Secret Weapon al infromatie over de Lyme spirocheet, hoe het opgekweekt werd, hoe het zich vermenigvuldigt en hoe ingenieus het beestje blijkt te zijn.

Bekender is dat in 1975 in het Amerikaanse plaatsje Lyme, een epidemie van een nieuwe ziekte herkent werd. Dit zou veroorzaakt zijn door tekenbeten die “Lyme disease” werd genoemd.

Dit is het begin geweest van een intensieve zoektocht naar meer informatie over deze multi-systeemziekte en zijn verwekker. Onderzoeken hebben geleid tot grote controverse in de medische wereld. Naarmate er meer bekend werd over de ziekteverwekker, moesten opinies regelmatig bijgesteld worden.

Lyme disease bleek een grote simulator te zijn, die in vrijwel alle orgaansystemen afwijkingen kan geven. Zo werden bijvoorbeeld bij patiënten met M.S., ALS of Alzheimer’s dementie gediagnosticeerd waren, regelmatig Borrelia spirocheten aangetroffen (Halperin et al., 1990; Smith, 1992).

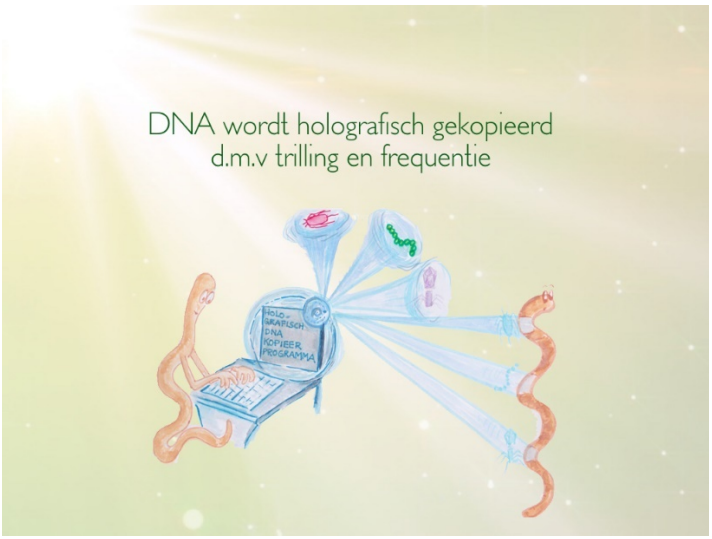
Inmiddels is een chronische vorm van Lyme disease, gekenmerkt door encefalopathie met neuro-psychiatrische symptomen en chronische vermoeidheid, door diverse onderzoekers beschreven en blijkt dat deze vorm van ziekte veel vaker voorkomt dan aanvankelijk werd gedacht (Donta,1995; 1997). Er zijn schattingen dat meer dan 10 % van de bevolking in de U.S.A. en Europa besmet is met de Borrelia b.(Boszik, 2005). De veronderstelling dat Lyme in beperkte gebieden voorkomt en relatief zeldzaam is, zal moeten worden herzien. Daarbij is er de vraag wat de oorzaak is van de sterk toegenomen agressie van de Borrelia.

2. De complexiteit van de Borrellia b.

De complexiteit van de Borrelia is uniek in zijn soort. De structuur verschilt in veel opzichten van andere micro-organismen die tot op heden bekent zijn. Ten eerste is de spirocheet groter dan andere bekende spirocheten. Dit geldt tevens voor de hoeveelheid genetische informatie van het organisme. Deze genetische informatie is gelegen in 12 lineaire en 9 circulaire plasmiden en is driemaal meer dan die van andere bacteriën. De Borrelia b. is van zijn gastheer afhankelijk wat betreft zijn metabolisme, bevat RNA en vermenigvuldigt zich door uiteen te vallen in sporen.

2.1 Aanwezigheid van RNA.

In de Bb. is bovendien een opmerkelijke hoeveelheid veranderlijk RNA aanwezig. Onderzoeksresultaten geven aan dat men veronderstelt dat dit RNA verantwoordelijk is voor de pathogeniciteit van de Borrelia (Guan et al., 2015).



2.2 Het adaptievermogen.

Bb. Heeft 133 functionele genen, waarvan maar een klein deel van deze genen een metabole functie ondersteunen (Casjens et al., 2000). Dit kan mogelijk wijzen op een zeer hoog adaptievermogen van de Bb.

Borrelia DNA is in staat om de chemische nucleotide sequenties te veranderen. Dit wordt de flux van het genoom genoemd. Veranderingen in DNA resulteren in nieuwe proteïnen, die chemisch gezien afwijken van de proteïnen die in aanvang de infectie veroorzaakten.

Iedere episode van de Borrelia flux produceert nieuwe proteïnen, die op hun beurt het immuunsysteem activeren om nieuwe antilichamen aan te maken tegen de nieuwe antigenen. Dit word ook wel het Relapsing Fever Borreliosis model genoemd (MacDonald, 2013; Casjen et al, 2000).

2.3 Borrelia en het immuunsysteem.

Er zijn teven aanwijzingen dat Bb. actief de werking van het immuunsysteem ontwijkt, door onder andere zijn antigenen te veranderen en hierdoor het immuunsysteem belemmert om zijn werking te doen (Liang et al., 2002).

"Why am I getting IGM responses late in the disease? What's this bug doing? We shouldn't have IGM. Two or three years later I saw IGG. What's going on?"
What it does is it changes it outer surface protein presentation to its host overtime. So what happens is: you get a low dose of antibiotic; you don't get any. Your immune system looks at it. They cause microphages. You get T Cell responses and stuff. They go after this bug. The bug reads it coming. It changes and hides in the tissue form. Cyst form rather it goes back in. But when it comes back , instead of coming back as the same looking bug, it changes its outer surface protein presentation. By changing, your immune system who reads these outer surfaces proteins as a foreign object, sees a new bug, it's not the same presentation. That's why you get IGM's late in the disease. You get them 3, 4 5, 6 years later(Macdonald, 2013).

Een besmetting, op welke manier ook opgelopen, kan in een lichaam met een krachtig werkend immuunsysteem vele jaren verborgen aanwezig zijn. De bacterie kan echter ineens actief worden wanneer de immuun functies van deze persoon plotseling dalen door de trigger van een andere infectie, een vaccinatie, een ongeluk, stress, een emotionele schok, of het gebruik van de kunstmatige zoetstof aspartaam. Ook kan de bacterie na zelfs de meest intensieve antibioticakuur onverwacht weer in alle hevigheid de kop opsteken (Hodzic et al, 2008).

Bb. blijkt over een aantal opmerkelijke overlevingsstrategieën te beschikken, waardoor de Bb. In staat is om zowel de natuurlijke afweer van de gastheer als een standaard behandeling met antibiotica kan weerstaan (Lautin & Stricker, 2003).

Bb. bevindt zich grotendeels intracellulair en is in staat gebleken fibroblasten, synoviale cellen, endotheelcellen en macrofagen binnen te dringen. In de bloedbaan komt de Bb. weinig voor.

Borrelia heeft een voorkeur voor een omgeving met een lage zuurstofsaturatie, zoals bindweefsel, gewrichten, kraakbeen en epi neuraal weefsel.

2.4 Verschijningsvormen.

Bergstrom et al. ((2003) benoemen in hun onderzoek verdere bijzondere kenmerken van de Borrelia b. De delingstijd van de Borrelia b. is 24 tot 48 uur. Dit is in vergelijking met andere micro-organismen erg traag. Om als voorbeeld te noemen: zo delen streptokokken en stafylokokken iedere 20 minuten. De meeste antibiotica interfereren met de celwandsynthese en zijn daarom alleen werkzaam tijdens de deling van het micro-organisme. Bij een effectieve behandeling van bijvoorbeeld een streptokok infectie vinden er tijdens een 14 daagse kuur ongeveer 1000 celdelingen plaats. Wil men dezelfde hoeveelheid celdelingen bij Lyme kunnen afdekken, dan zou een antibiotica kuur al snel ongeveer 2 jaar duren. Daarnaast kan de Borrelia in een niet metabole toestand (granulen) maanden tot vele jaren overleven zonder te delen.

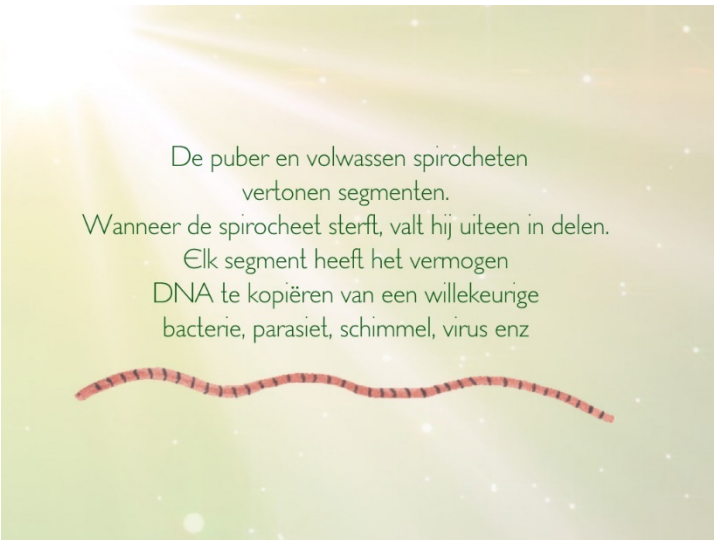
Onder ongunstige omstandigheden voor de Borrelia b., kunnen deze veranderen in de eerder genoemde granulen.

Er zijn daarnaast ook andere verschijningsvormen van de Borrelia b. beschreven zoals o.a. cysten, spheroplasten (de celwand deficiënte L-vorm)en blebs (Brorson, 2014).

De meest onderzocht vorm is de cyste vorm. Hier rolt de spirocheet zich op en verliest hierbij zijn normale celwand.

Vervolgens omhult hij zich met een mucoide kapsel. Deze cysten zijn min of meer onzichtbaar voor het immuunsystemen, door een gebrek aan externe antigenen (Alban & Nelson, 2000). Komt de cyste weer in een omgeving zonder antibiotica, dan is de cyste in staat zich terug te vormen tot spirocheet, die weer volledig mobiel en deelbaar is (Aberer et al.,1995).

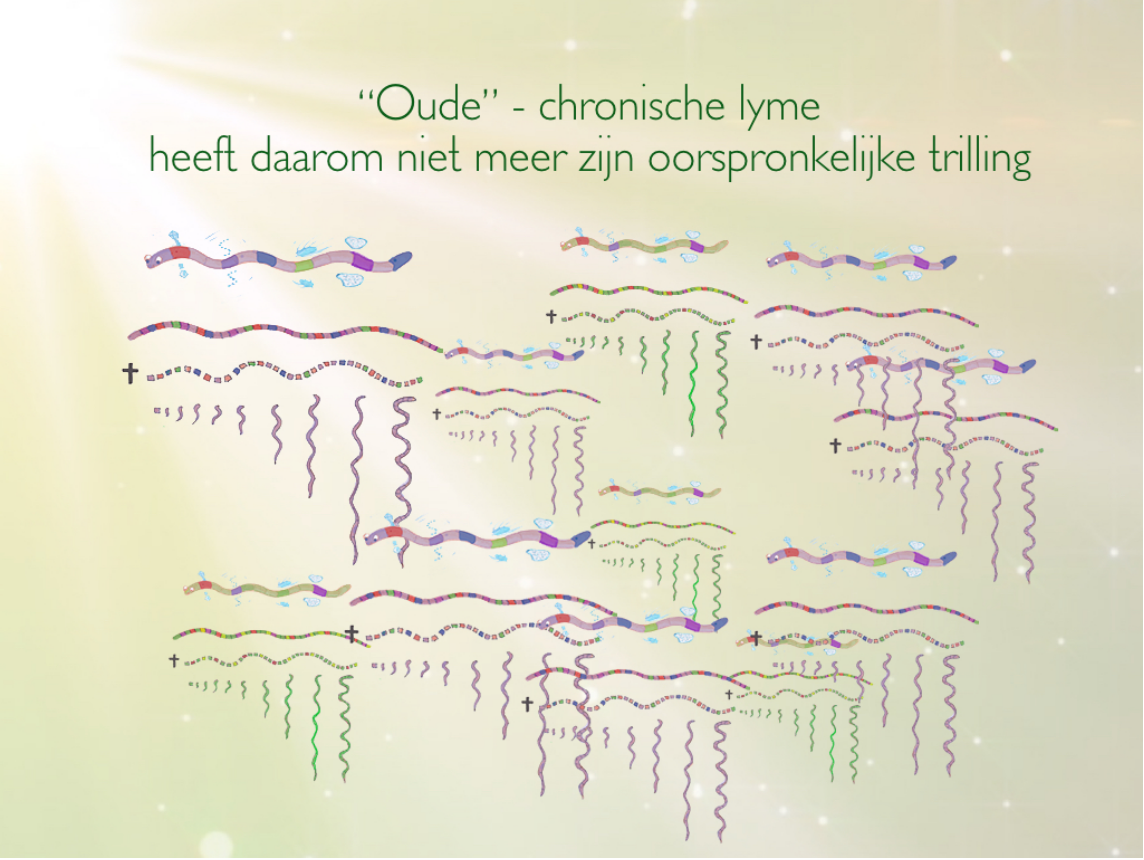
De Borrelia b. kan bij bedreigende omstandigheden zich uit een laten vallen in verschillende granulen (MacDonald, 2005)



3. Serologische testen.

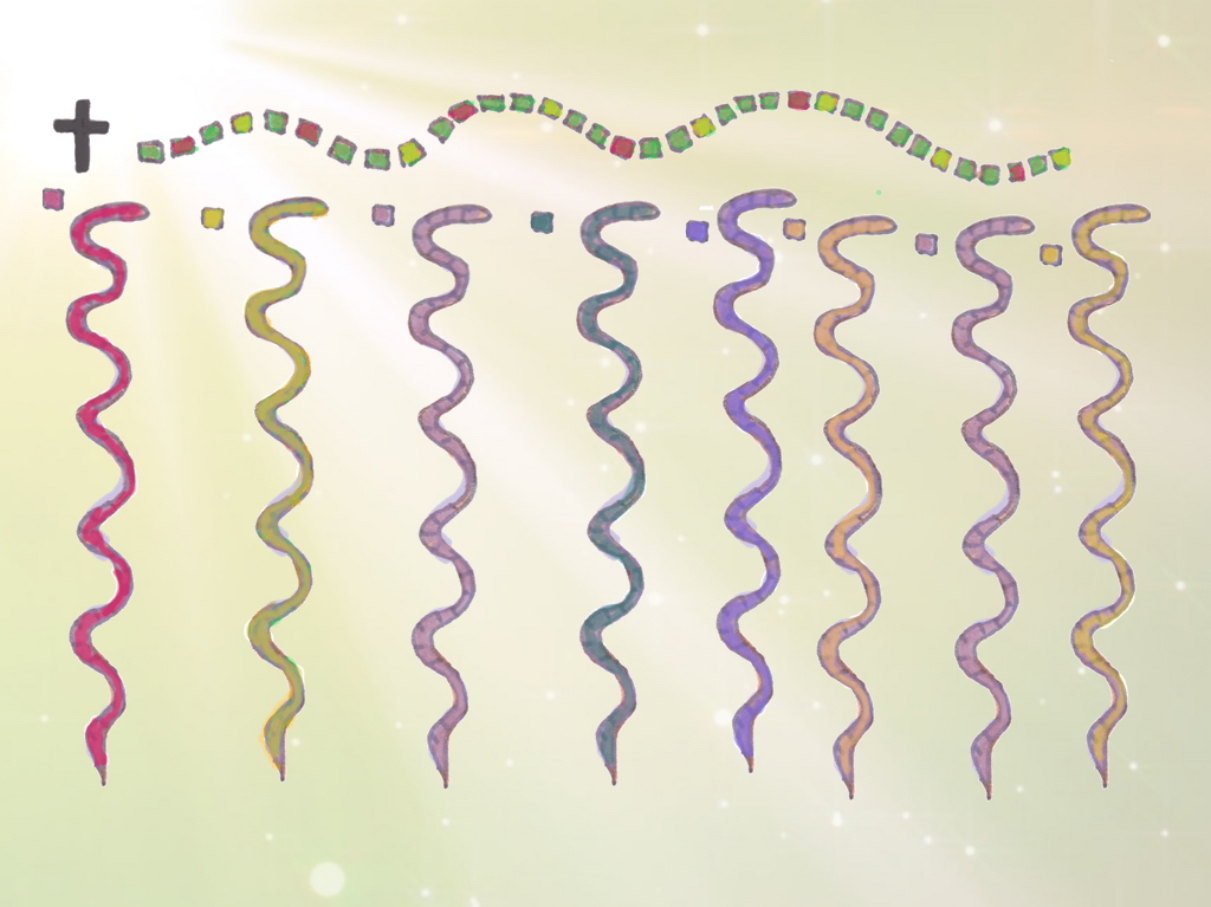
De CBO richtlijn (2014) kent bij het stellen van de diagnose en dan met name in de latere stadia van Lyme, meer gewicht toe aan de serologische testen dan aan klinische diagnostiek. In deze richtlijn maakt men gebruik van het zogenaamde 2-stappen protocol. De uitslag van de ELISA test is doorslaggevend bij het stellen van de diagnose. In het 2-stappen protocol wordt gebruik gemaakt van de ELISA test als screening, waarna bij een positieve uitslag als conformatie de Western Blot wordt gebruikt. Het CBO steunt hierbij op de veronderstelde bevinding, dat de ELISA in de latere stadia van Lyme disease (langer dan 6 weken) 80-100% sensitief is. Uit de praktijk en overige onderzoeken blijkt dat deze sensitiviteit bij lange na niet altijd gehaald wordt.

De Borrelia b. is een van de meest polymorfe organismen die er bestaan en is in staat zijn oppervlakte allergeen te veranderen, zodat hij het immuunsysteem kan ontwijken (Lautin & Stricker, 2003, Casjen et al. 2000). Hieruit valt te concluderen dat hij daarom, wat betreft antigene eigenschappen, zoveel kan afwijken van de voor de test gebruikte laboratoriumstam, dat de test ten onrechte negatief wordt.



In Europa zijn er tenminste drie verschillende Borrelia stammen aanwezig, die onderling dermate verschillen, dat er eigenlijk drie testen nodig zijn. De betrouwbaarheid van de Western Blot is in principe beter, maar zelfs onder de beste omstandigheden is de Western Blot niet feilloos. De oorzaak hiervoor is dat er in alle verschillende stadia van de ziekte, sprake kan zijn van onvoldoende antilichaamproductie (McCaulley, 1998; Engstrom et al., 1995). Ook andere studies hebben aangetoond dat de betrouwbaarheid van de testen in de laboratoria een groot probleem zijn (Bakken et al., 1997; Brade et al.,2002; Bogaard et al., 1999).

De onderzoek data zijn enigszins gedateerd, maar bij de huidige testkits wordt nog steeds uitgegaan van de originele Amerikaanse Borrelia B31 stam en er kan gesteld worden dat om deze reden de onderzoeksresultaten nog immer als valide als kunnen worden beschouwd. Geen van de testkits die in de Nederlandse laboratoria worden gebruikt zijn gevalideerd op de Nederlandse populatie (Brade, 2000).



De huidige test is ontwikkeld op de Borrelia b. B31 strain. Het is derhalve onmogelijk dat de ELISA in staat is om met een set proteinen alle menselijke antilichamen tegen alle mogelijke proteinen die van de Borrelia genotypes afkomstig zijn te meten. Dit verschijnsel wordt volledig genegeerd door de medici. (MacDonald, 2013).

Los van de validiteit van de testen, is er nog het probleem van seronegativiteit, de afwezigheid van antilichamen. Aguero-Rosenfield et al. (1993) vonden in hun onderzoek dat slecht 70% van gediagnosticeerde Lyme patiënten een significante antilichaam reactie vertoonden.

Tevens stelden zij vast dat er slechts sprake is van een seroconversie van IgM naar IgG van 64%. Seroconversie van positief naar negatief en van negatief naar positief in het verloop van het ziektebeeld zijn in verschillende onderzoeken herhaaldelijk beschreven (McCaulley, 1998; Engstrom, 1995; Auguero-Rosenfeld, 1996).

Uit het voorgaande valt te concluderen dat het ongewenst is, om volledig te vertrouwen op seronegatieve uitslagen.

4. Transmissie van Lyme.

De veronderstelling dat de Borrelia alleen door middel van een tekenbeet kan worden overgebracht, is inmiddels herzien. Er zijn onderzoeksbevindingen dat de Borrelia b. overgebracht wordt door meerdere insecten, zoals vliegen, muggen (Garcia Santaella, 2016), vlooien en spinnen. Knaagdieren zijn eveneens een mogelijke risicofactor (MacDonald, 2005). Bloedtransfusie evenals orgaan transplantatie (Aoki & Holland, 1989), seksueel contact (Bandoski, 2014), tijdens zwangerschappen (van moeder op kind) en geven van borstvoeding (Aberer, 1995) worden eveneens tot mogelijke besmettingsvormen gerekend. Daarnaast bestaat de mogelijkheid dat transmissie geschiedt door het consumeren van melkproducten of besmet vlees (Farrel & Marth, 1991).

De verscheidenen transmissie vormen, het reizen van mensen naar verschillende continenten en de mogelijkheid van de Borrelia om onderling DNA uit te wisselen heeft grote gevolgen.

"*An excellent example of a Borrelia which was never in 35 years ever imagined to cause human disease in New England States, USA is the MIYAMOTOI borrelia (New England GENOVAR type) Miyamotoi infections are now described for the´ first time in the Midwestern USA. Never before imagined as even a remote possibility...and now a reality...a reality GOING forward.. and a reality going Backward in time. MIYAMOTOI produces symptoms which are shared with burgdorferi sensu lato GROUP. Mixed infections of MIYAMOTOI/BURGDORFERI SENSU LATO group are now a real possibility"* (Macdonald, 2013).

5. Biofilm.

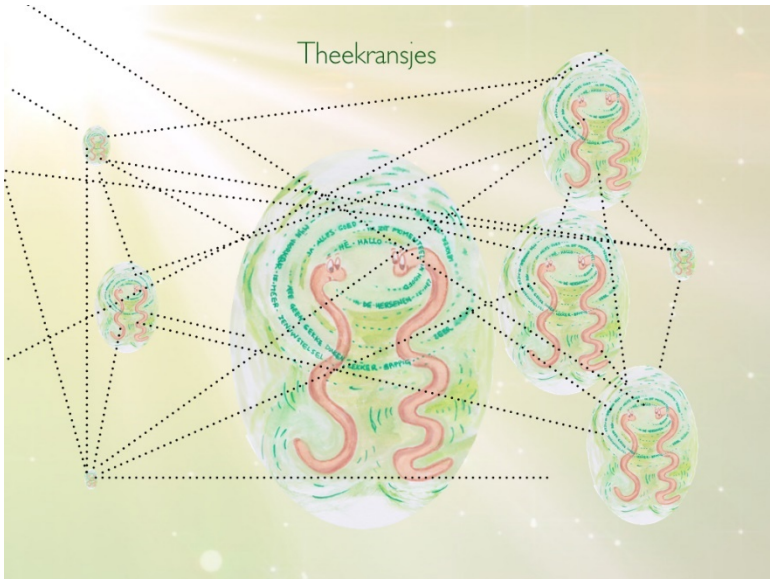
De buitenste slijmlaag van de Borrelia bestaat uit oppervlakte glycoproteïnen, die de

structurele opbouw van het buitenste membraan van de spirocheet zijn.

De S-Layer vormt de extra cellulaire matrix die de biofilm structuur geeft (MacDonald,2011).

5.1 Quorum sensing.

Babb et al. (2003) hebben aangetoond dat er een luxS autoinducer-2 gen is bij Borrelia burgdorferi, waardoor bacteriën met elkaar kunnen communiceren, genaamd quorum sensing. Dit gebeurt door het uitzenden van signaalmoleculen die worden opgevangen door receptoren. De



hoeveelheid aan opgevangen signaalmoleculen is een maat voor de dichtheid van de populatie.

Als de bacterie merkt dat ze met een grote hoeveelheid "quorum" zijn, dan gaan de genen over tot de productie van virulente stoffen. Verschillende bacteriën gebruiken het quorum sensing systeem om meerdere fysiologische eigenschappen te reguleren, inclusief het vermogen om vreemd DNA op te nemen, zuur en antibiotica te tolereren, om biofilms te vormen en om virulent te worden. Dit zou de eerste keer zijn, dat deze cel tot cel communicatie voor een spirocheet is aangetoond. Door dit mechanisme, is het waarschijnlijk mogelijk dat een populatie aan Lyme spirocheten gesynchroniseerd zorgt voor een specifieke proteïne productie voor een infectieus proces.

6. Conclusie.

Er zijn nog vele vragen die om een antwoord roepen om de ziekte van Lyme effectief te kunnen bestrijden. Vanavond is er getracht een brug te bouwen tussen bewustzijn en wetenschap. Mogelijk dat deze ingeslagen weg voor de toekomst de antwoorden geeft die het enorme lijden van de mensen met de ziekte van Lyme kunnen verlichten.

Heidy Draaijer, Master of Health Care and Social Work, Bachelor of Nursing.

Apeldoorn, 2016.

7. Literatuur

Aberer, A., Breier, F., Klade, H., Luger, A., Schmidt, B.L. & Stockenhuber, C.(1995). Detection of Borrlia burgdorferi DNA by polymerase chain rection in the urine and breast milk of patiënts with Lyme borreliosis. *Diagnostic Microbiology Infectious Diseases 21(3),* 121-128.

Aberer, E., Kersten, A., Poitschek, S., & Rauch, S. (1995). Effect of, and doxycycline on morphology of Borrelia burdorferi. *Antimicrobial Agents Chemother, 39,* 1127-1133.

Alban, P.S. & Nelson, D.R. (2000). Serum starvation induced cyste formation of Borrelia burgdorferi under defined conditions. *Microbiology, 146,* 119-127.

Aoki, S.K. & Holland, P.V.(1989). Lyme disease--another transfusion risk? *Transfusion,* 29*(7),* 646-655.

Auguero-Rosenfeld, M.E., Carbonar, C.A., McKenna, D.F., Nowakowski, J. & Wormser (1993). Serodiagnosis in early Lyme disease. *Journal of Clinical Microbiology, 31,* 3090-3095.

Auguero-Rosenfeld, M.E., Carbonar, C.A., McKenna, D.F., Nowakowski, J. & Wormser (1996). Evolution of serologic response to Borrelia burgdorferi in treated patients with culture-confirmed erythema migrans. *Journal of Clinical Microbiology, 34,* 1-9.

Abb,K., Lackum von, K., McAllister J.D., Miller, J.C., Stevenson, B. & Wattier, R.L. (2003). Quorum sensing by the Lyme disease spirochete. *Microbes Infections 5(11),* 991-997.

Bakken, L.L., Calister, S.M.,Schell, R.F. & wand, P.J.(1997). Interlaboratory comparison of test results for detection of Lyme disease by 516 participants in the Wicinsin State Laboratory of Hygiene/ College of American Pathologists proficiency testing program. *Journal of Clinicl Microbiology, 35,* 537-543.

Bandoski,C., Burke, J., Mayne, P.J., Middelveen ,M.J., Sapi ,E. & Stricker, R.B. (2014). Isolation and detection of the Borrelia burgdorferi from human vaginal and seminal secretions. *Journal of Investigative Medicine, 62,* 280-281.

Bergstrom, S., Clemens, M., Erikson, S., Normark, S.J. & Rhen, M. (2003). The basis of persistant bacterial infection. *Trends Microbiologie, 11,* 80-86.

Bogaard van den, A.E., Goossens, H.A.T. & Nohlmans, M.K.E.(1999). Evaluation of fifteen commercially available serological test for diagnosis of Lyme Borreliosis. *European Journal of Microbiological Infections, 18,* 551- 560.

Boszik, P.B.(2004). The prevalence of Lyme. *The Lancet, 363(9412),* 901.

Brade, V., Eifffert, H., Göbel, U.B., Stanek,G., Wilske, B. & Zöller, L.(2000). Lyme Borreliosis. Qualitätsstandards in der microbiologischen Diagnostiek, *MIQ, 12.*

Brade, V.,Hagedorn, H.J., Hunfeld, K.P.,Muhlschlegel, F., Schorner, C., Stanek, G. & Straube, E.(2002). Quality of Lyme disease serology. Lessons from the German Proficiency Testing Progrm 1999-2001. A preliminary report. *Wiener Klinische Wochenschrift 114,*591-600.

Brorson, O.,& Brorson, S.H.(2004). An in vitro study of the susceptibility ofmobile and cystics forms of Borrelia burgdorferi to tinidazole. *InternationalMicrbiology, 7(2),* 139-142.

Casjen, S. et al. (2000). A bacterial genome in flux: the twelve lineair and nine circulair extrachromosomal DNA's in an infectious isolaten of the Lyme disease spirochte Borrelia burgdorferi. *Moleculair microbiologie, 35,* 490-516.

Donta, S.T.(1995). Lyme disease, a clinical challenge. *Journal of Spirochete and Tick diseases, 2,*50-51.

Donta, S.T.(1997). Tetracycline therapy of chronic Lyme disease. *Clinical Infectious Diseases, 25,* 52-56.

Engstrom, S.M., Johnson, R.C. & Shoop, E.(1995). Immunoblot interpretation criteria for serodiagnosis of early Lyme disease. *Journal of Clinical Microbiology, 33,* 419-427.j

Farrell, G.M. & Marth, E.H.(1991). Borrelia burgdorferi: another cause of foodborne illness? *International Journal of Food Microbiology, 14(3-4),* 247-260.

Garcia Santaella, V., Klimpel, S., Kraiczy, P., Melaun, C., Werblow, A., Zotzmann & Zumkowski-Xylander, H. (2016). Occurrence of *Borrelia burgdorferi* s.l. in different genera of mosquitoes (Culicidae) in Central Europe. *Ticks and Tick-borne Diseases 7(2),* 256-263.

Guan, G.,Li, Y., Liu, Z., Luo, J., Wu, Q. & Yin, H. (2015). RNA-Seq-based analysis of changes in Borrelia burgdorferi gene expression linked to pathogenicity. DOI 10.1186/s13071-014-0623-2.

Halperin, J.J. et al.(1990). Immunologic reactivity against Borrelia Burgdorfi in patients with motor neuron disease. *Arc. Neurologie, 47,* 586-594.

http://www.lymeneteurope.org/forum/viewtopic.php?f=6&t=2331&p=37282&hilit=flux#p37282, retrieved 24-10-2016.

http://www.nvvg.nl/images/stories/Richtlijn_lymeziekte_definitief_18_juli_2013.pdf, retrieved 23-10-2016.

Hodzic ,E., Feng, S., Holden, K., Freet , K.J. & Barthold, S.W. (2008). Persistence of Borrelia burgdorferi Following Antibiotic Treatment in Mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy,52(5),* 1728-1736

Lautin, A. & Stricker, R.B. (2003). The Lyme wars: time to listen. *Expert Opinion Investigating Drugs, 12,* 1609-1614.

Liang, F.T., Jacobs, M.B., Bowers, L.C. & Philipp, M.T.(2002). A immune invasion mechanism for spirochetal persistance in Lyme Borreliose. *Journal exp. Medicine, 195,* 415-422

McCaulley, M.E. (1998). Guidelines fort he clinical diagnosis of Lyme diseas. *Annals of Internal Medicine, 129(5),* 422-423.

Smith, L. (1992). Improvement of patient with amyotrophic lateral scelerosis given ceftriaxone. *The Lancet, 339:* 1417.