

Priv. Doz. Dr. med. W. Berghoff
Facharzt für Innere Medizin

Telemannstraße 1
53359 Rheinbach, den 21.01.2008
Telefon 02226 - 2041
Telefax 02226 - 2044

Ursachen der Erreger-Resistenz
bei antibiotischer Behandlung der Lyme-Borreliose
von Walter Berghoff

Die Wirkung von Antibiotika auf Borrelien ist nicht der einzige Faktor, der den therapeutischen Erfolg vermittelt. Dabei ist allerdings hinsichtlich der antibiotischen Wirksamkeit zwischen der frühen, akut auftretenden Borrelieninfektion (Frühstadium) und den nach Monaten oder Jahren auftretenden chronischen Krankheitsverläufen zu unterscheiden. Wie die meisten akuten bakteriellen Infektionen lässt sich auch die frühe Borrelieninfektion antibiotisch gut beherrschen. Dennoch ist nach zahlreichen vorliegenden Studien (IDSA (1), Ziska et al (2)) bereits im Frühstadium der Lyme-Borreliose mit einem Versagen der Antibiotikabehandlung in etwa 10% der Fälle zu rechnen. Sehr viel höher ist jedoch die Versagerquote bei den chronischen Verlaufsformen (). Studien über die antibiotische Behandlung des Frühstadiums haben gezeigt, dass der therapeutische Erfolg durch antibiotische Behandlung in den ersten vier Wochen der Infektionskrankheit signifikant höher liegt als danach ().

Die Ursachen für das Versagen der antibiotischen Behandlung beim Erythema migrans, also in der Frühphase, sind bisher nicht geklärt. In Fällen, bei denen das Erythema migrans auf Antibiotika nicht ansprach, wurde die Antibiotika-Empfindlichkeit in vitro getestet (Hunfeld et al (3)). Dabei zeigte sich, dass die aus den EM-Hautarealen gewonnenen Borrelien in vitro vor und nach der antibiotischen Behandlung gegen das eingesetzte Antibiotikum sensibel waren, während klinisch das Antibiotikum versagte. Die Diskrepanz zwischen Empfindlichkeit in vitro und dem klinischen Misserfolg war also offensichtlich nicht durch eine erworbene Antibiotikaresistenz der Borrelien bedingt (Hunfeld et al (3)).

Bereits im Frühstadium ist also damit zu rechnen, dass trotz nachweisbarer Sensibilität die Antibiotika die Borrelien nicht eliminieren können. Für das Versagen der antibiotischen Behandlung ist also offensichtlich weniger die in vitro nachgewiesene Wechselbeziehung zwischen Borrelie und Antibiotikum entscheidend als eine Reihe von Faktoren, die bei der Infektion in vivo zum Tragen kommen.

Wie bereits ausgeführt, steht eine erfolgreiche antibiotische Behandlung der Lyme-Borreliose in Zeitabhängigkeit zur Dauer der Infektion. Offensichtlich und zum Teil bereits eindrucksvoll wissenschaftlich belegt, gewinnen mit zunehmender Infektionsdauer Faktoren an Bedeutung, die eine erfolgreiche antibiotische Behandlung verhindern. Diese Faktoren, die im Folgenden im Zusammenhang mit dem Versagen der antibiotischen Behandlung in der Spätphase diskutiert werden, könnten auch bereits in frühen Stadien der Lyme-Borreliose relevant sein. Im Hinblick auf die Frühphase ist dabei zu beachten, dass das Erythema migrans (EM) mitunter mit erheblicher zeitlicher Verzögerung, d.h. Wochen oder Monate nach Inokulation der Bakterien auftreten kann; gelegentlich tritt das EM sogar erst im Spätstadium auf ().

Das Problem der mangelnden oder fehlenden Wirkung der antibiotischen Behandlung betrifft jedoch vorwiegend die Spätphase der Lyme-Borreliose. Die Häufigkeit der Versagerquote beträgt bis zu 50% (vgl. Steere (4), IDSA 2006 (5), Ziska et al (6), Steere et al (7), Dattwyler et al (8, 9, 10, 14), Steere et al (11), Logigian et al (12, 13)) und die im Spätstadium persistierende Borrelieninfektion stellt eine lang anhaltende erhebliche Krankheitsbelastung dar.

Die Diskussion über die Antibiotikaresistenz der Lyme-Borreliose hat inzwischen eine breite Basis wissenschaftlicher Erkenntnisse, noch größer ist jedoch das Feld ungeklärter Zusammenhänge, insbesondere auf dem Gebiet der Immunologie und Molekularbiologie, d.h. der Wechselwirkung zwischen (humanem) Wirtsorganismus und Krankheitserreger (Borrelie).

Es liegen zahlreiche experimental-wissenschaftliche Befunde vor, die zum Verständnis der frustranen antibiotischen Behandlung der Lyme-Borreliose

beitragen; dabei werden die experimentellen Befunde jedoch oft hypothetisch ausgedeutet, um Möglichkeiten des fehlenden Behandlungserfolges zu diskutieren.

Noch problematischer sind jedoch empirische Faktoren, die bei der Behandlung der chronischen Lyme-Borreliose festzustellen sind. Solche empirischen Daten sind wegen der Komplexität der Zusammenhänge zu hypothetischen Überlegungen nicht geeignet. Sie sollten jedoch Anlass zu weiterer Abklärung sein und in die wissenschaftlichen Überlegungen einbezogen werden.

Die wichtigsten empirischen Faktoren bei Versagen der antibiotischen Behandlung der Lyme-Borreliose im Spätstadium sind in Tabelle 1 dargestellt.

Rezidiv nach vermeintlich erfolgreicher antibiotischer Behandlung

Nachlassen oder Verlust der antibiotischen Wirkung

Wirksamkeit einer gepulsten Behandlung

Abklingen des Krankheitszustandes Wochen oder Monate nach Therapie-Ende

Beseitigung des Krankheitsbildes nach Wechsel des Antibiotikums

Beseitigung nur einer Krankheitsmanifestation (z.B. Gonitis) bei Persistieren einer anderen Manifestation (z.B. Frühstadium ACA)

Tabelle 1: *Empirische Aspekte im Zusammenhang mit Antibiotikaresistenz bei Lyme-Borreliose*

Diese klinischen Erfahrungen (empirische Aspekte) machen in großer Übereinstimmung nahezu alle mit der Behandlung der chronischen Lyme-Borreliose befassten Ärzte. Nicht selten führt eine antibiotische Behandlung zunächst zu einer erheblichen Besserung oder Beseitigung des Beschwerdebildes, nach Beendigung der antibiotischen Behandlung tritt dann in einem sehr unterschiedlichen Intervall von Tagen bis zu vielen Monaten ein Rezidiv auf. Auch kann die antibiotische Behandlung in ihrer Wirksamkeit nachlassen oder ihre Wirksamkeit völlig verlieren. Ferner kommt es vor, dass ein Antibiotikum das Krankheitsbild einer chronischen Lyme-Borreliose zunächst (weitgehend) beseitigt, kommt es dann jedoch nach einiger Zeit zum Rezidiv ist dasselbe Antibiotikum nicht mehr wirksam. Nicht selten

gelingt es, das Krankheitsbild unter antibiotischer Langzeitbehandlung (über Monate) unter Kontrolle zu halten, sobald die Antibiose jedoch beendet wird, kommt es schon bald zum Rezidiv. Viele Therapeuten machen auch die Erfahrung, dass mit einer sogenannten gepulsten Therapie, d.h. Einsatz von Antibiotika nur an einigen Tagen der Woche, ein Behandlungserfolg zu erzielen ist (Hassler et al (15)). In der Literatur häufig beschrieben und der klinischen Erfahrung entsprechend, tritt eine Besserung des Krankheitszustandes oft erst nach einem Intervall von vielen Wochen oder Monaten ein (). Bei einer ineffizienten antibiotischen Behandlung ist ein Wechsel auf ein anderes Antibiotikum nicht selten von Erfolg.

Mitunter kommt es unter antibiotischer Behandlung (auch bei synchron kombinierter Antibiotikabehandlung) zu einer Besserung einer Krankheitsmanifestation, z.B. Gonitis, nicht aber zu einer chronifizierten Hautmanifestation im Sinne eines Frühstadiums der Acrodermatitis chronica atrophicans.

Von all diesen empirischen Aspekten erfahren nur zwei Phänomene eine Widerspiegelung in der wissenschaftlichen Literatur:

- Versagen der antibiotischen Behandlung bis zu 50%
- Besserung oder Abklingen der Symptomatik einer chronischen Lyme-Borreliose oft erst Monate nach durchgeführter antibiotischer Behandlung

Ein erhebliches Handicap bei der Gewinnung von Erkenntnissen ist die in den Publikationen unzureichende Präzision der durchgeführten antibiotischen Behandlung. Dies gilt insbesondere für retrospektive Studien (z.B. Asch, Ziska).

Schwer einzuordnen sind Literaturmitteilungen, die gewissermaßen zwischen den Bereichen der empirischen Aspekte und klinischer Fallstudien liegen. Dies betrifft z.B. den Einsatz von Beta-Lactamase Inhibitoren (Gasser B), die Kombination von Makroliden mit Trimethoprim (Gasser ()) oder Co-trimoxazol (Gasser ()), den Einsatz von Fluconazol (Schardt ()) und Rifampicin ().

Die wissenschaftlich belegten oder wissenschaftlich theoretisch diskutierten Effizienzfaktoren bei der antibiotischen Behandlung der Lyme-Borreliose sind in Tabelle 2 dargestellt.

Während Antibiotika Bakterien in vitro abtöten können (bakterizide Antibiotika oder bakteriostatische Antibiotika in höherer Konzentration), ist die Bekämpfung von Krankheitserregern im Organismus immer nur im Zusammenwirken von Antibiotikum und Immunsystem möglich. Bei der Beurteilung der antibiotischen Behandlung sind daher in Tabelle 2 auch solche Faktoren aufgeführt, die nicht unmittelbar mit der Antibiotikum-Wirkung zusammenhängen, sondern auf der Basis immunologischer und molekularbiologischer Vorgänge eine erfolgreiche Behandlung verhindern.

Wirksamkeit des Antibiotikums

ausreichende Gewebskonzentration

ausreichende Behandlungsdauer

Liquorgängigkeit

natürliche Resistenz

erworbene Resistenz (empirisch)

intrazellulärer Aufenthalt

Aufenthalt der Borrelien in schwer zugänglichen Kompartimenten

zystische Formen, L-Formen

Escape-Mechanismen (immunologisch)

Immunresistenz
(in schwer zugänglichen Kompartimenten)

Immunresistenz
(durch Diversifizierung der Oberflächen-Antigene)

TCC-Resistenz
(strukturelle Komplementresistenz)
(„regulative“ Komplementresistenz)

Tabelle 2: *Effizienzfaktoren bei antibiotischer Behandlung der Lyme-Borreliose*

Zwischen den in Tabelle 2 aufgeführten Faktoren bestehen zum Teil Wechselbeziehungen. So ist die Wirksamkeit eines Antibiotikums gegen Borrelien z.B. davon abhängig, ob das Antibiotikum auch intrazellulär, d.h. in Körperzellen wirksam ist, da sich die Borrelie mit zunehmender Infektionsdauer zu einem beträchtlichen Anteil in Körperzellen aufhalten. Ein anderer Aspekt betrifft die

Liquorgängigkeit. Nur ein relativ geringer Anteil der aufgelisteten Antibiotika haben die Fähigkeit die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und eine ausreichende Gewebskonzentration im zentralen Nervensystem zu erreichen. Schließlich sei die Wirksamkeit von Antibiotika auf sogenannte zystische Formen hervorgehoben, d.h. Umformung der Borrelien in morphologische Strukturen (Zysten), die durch Antibiotika überhaupt nicht oder möglicherweise nur nach längerer antibiotischer Behandlung angreifbar sind.

Die zur Behandlung der Borrelien geeigneten Antibiotika sind in Tabelle 3 aufgeführt. Antibiotika, die weniger effizient sind und zunehmend seltener eingesetzt werden, sind in Klammern gesetzt. Hydroxychloroquin ist kein Antibiotikum im strengen Sinne, wird jedoch in der Tabelle aufgeführt, da es neben seiner verstärkenden Wirkung auf Tetracycline und Makrolide gegen zystische Formen der Borrelien wirksam ist. Auch die Betalactamase inhibierenden Substanzen Clavulansäure und Sulbactam, die nur in Kombination mit einem anderen Antibiotikum zum Einsatz kommen, sind der Vollständigkeit halber einbezogen (Gasser).

Antibiotikum	intrazellulär wirksam	liquorgängig	wirksam auf zystische Formen	Plasma-halbwertzeit
Betalactame				
Ceftriaxon	-	(+)*	-	8 Std
Cefotaxim	-	(+)*	-	1 Std
Cefuroxim-Axetil	-	-	-	1 Std
(Benzyl-Penicillin)	-	+	-	40 Min
(G-Penicillin)	-	+	-	3 Tage
(Benzathin)	-	+	-	30 Min
(Phenoxymethyl-Penicillin)	-	-	-	1 Std
Amoxicillin	-	-	-	1 Std
Imipenem	-	(+) (5%)	-	1 Std
Mezlocillin	-	(+)*	-	1 Std
Ertapenem	-	(+)*	-	5 Std
Meronem	-	(+)*	-	1 Std
Piperacillin	-	(+)*	-	45 min
Tetracycline				
Doxycyclin	+	(+) 14%	-	15 Std
Minocyclin	+	+ 40%	-	15 Std
Makrolide				
Clarithromycin	+	-(2-5%)	-	4 Std
Azithromycin	+	-	-	68 Std (Geweishalbwertzeit)
Telithromycin	+	-	-	2-3 Std
(Roxithromycin n. Gasser (3))	+	-	-	10 Std
Gyrase-Hemmer				
Gemifloxacin	+	+ (20%)	-	>12 Std
Metronidazol	+	+	+	7 Std
Hydroxychloroquin	+	+	+	
Clavulansäure	-	-	-	1 Std
Sulbactam	-	-	-	1 Std

Tabelle 3: Gegen Borrelien wirksame Antibiotika

Angabe der Wirkdauer (Plasmahalbwertzeit), der Liquorgängigkeit, der intrazellulären Wirkung und der Wirkung auf zystische Formen. Liquorgängigkeit: Liquor / Serum-Konzentration in %.

*Die Betalactame haben eine geringe Liquorgängigkeit, erreichen jedoch im Rahmen ihrer großen therapeutischen Breite Liquorkonzentrationen, die deutlich über der minimalen inhibitorischen Konzentration (MIC) liegen.

Antibiotika, die nicht zur Behandlung der Lyme-Borreliose in Betracht kommen, sind in Tabelle 4 aufgelistet. Kontrovers ist dabei die Beurteilung der Gyrase-Hemmer, von denen in vitro nur Gemifloxacin eine gute Wirkung gegenüber Borrelien entwickelt (Hunfeld ()). Dennoch werden auch andere Gyrase-Hemmer (Ciprofloxacin, Moxifloxacin) gegen Borrelien eingesetzt; entsprechende Studien liegen allerdings nicht vor. Der Einsatz von Trimethoprim oder Co-trimoxazol in Kombination mit Makroliden geht im Wesentlichen auf die Gruppe von Gasser () zurück, kommt jedoch eher selten zum Einsatz.

Carboxypenicilline

Acylaminopenicilline

(vermutlich wirksam, keine klinischen Erfahrungen, üblicherweise im Rahmen stationärer Behandlung eingesetzt)

Cefazolin

Cefotaxim

Ceftazidim

Oralcefalosporine der ersten Generation

Oralcefalosporine der zweiten Generation außer Cefuroxim-Axetil

Carbapeneme

(außer Imipenem)

Chinolone

(Gyrase-Hemmer)

außer Gemifloxacin

Aminoglykoside

Chloramphenicol

Clindamycin

Glykopeptid-Antibiotika

Folatantagonisten

(außer Trimethoprim

Cotrimoxazol

nach Gasser())

Atovaquon

Nitrofurane

(Erythromycin)

Tabelle 4: *Antibiotika, die nicht bei der Lyme-Borreliose zum Einsatz kommen, Ausnahmen werden benannt. Erythromycin ist in vitro sehr wirksam, besitzt jedoch keine klinische Effizienz*

Die zur Behandlung der Lyme-Borreliose notwendige Dosierung der Antibiotika, insbesondere bei den chronischen Verlaufsformen sind im Kapitel „Klinische Grundlagen der antibiotischen Behandlung bei Lyme-Borreliose (www.praxis-berghoff.de) dargestellt. Die Gefahr möglicher unzureichender Gewebskonzentrationen betrifft im Wesentlichen das Doxycyclin, bedingt durch seine begrenzte Liquorgängigkeit. In Abb. 1 sind die Liquorkonzentrationen bei gesunden Probanden und Patienten mit leichter Lyme-Neuroborreliose (Dotevall) sowie die Serumkonzentrationen bei Patienten dargestellt. Es wird deutlich, dass bei intakter Blut-Hirn-Schranke (gesunde Probanden) keine ausreichende Konzentration von Doxycyclin im Liquor erreicht wird, d.h. die erzielten Liquorspiegel liegen deutlich unter der minimalen inhibitorischen Konzentration (MIC) von 0,6 mg/l. Bei leichter Lyme-Neuroborreliose erreicht die Liquorkonzentration bei einer Tagesdosis von 200 mg soeben die MIC; bei einer Tagesdosis von 400 mg wird dagegen ein Liquorwert von 1,1 mg/l erreicht, also ein Wert, der eine therapeutische Wirkung ermöglicht. Diese Feststellung sowie empirische Daten sind der Grund, für Doxycyclin eine Tagesdosis von 400 mg zu empfehlen. Dabei wird davon ausgegangen, dass im Rahmen einer chronischen Lyme-Borreliose oft mit einer leichten Neuroborreliose zu rechnen ist. Liegt eine solche leichte Neuroborreliose jedoch nicht vor, muss mit einer unzureichenden Wirkung des Doxycyclins im zentralen Nervensystem gerechnet werden. Zur weiteren Verdeutlichung sind in Abb. 2 die zeitabhängigen Serumkonzentrationen von Doxycyclin und Amoxicillin dargestellt. Sehr viel günstiger ist die Liquorgängigkeit des Minocyclins mit einem Liquor/Serum-Wert von 40%, d.h. die Liquorkonzentration liegt bei Minocyclin etwa dreimal so hoch wie bei Doxycyclin, so dass selbst ohne eine wesentliche Neuroborreliose ausreichende Konzentrationen im zentralen Nervensystem zu erwarten sind. Hinzu kommt, dass die Borrelien sich auch im zentralen Nervensystem zum Teil intrazellulär (Gliazellen, Nervenzellen) aufhalten. In diesem Zusammenhang bietet Minocyclin die Vorteile einer guten Liquorgängigkeit und Wirkung im Intrazellularraum.

Die zu erzielenden Gewebskonzentrationen hängen selbstverständlich von der therapeutischen Breite des Antibiotikums ab. Besonders günstig sind die Daten bei den Cefalosporinen der dritten Generation (Ceftriaxon, Cefotaxim), mit denen Gewebskonzentrationen von mindestens dem zehnfachen der MIC zu erreichen sind;

zudem sind diese Cefalosporine liquorgängig, allerdings unwirksam im Intrazellularraum.

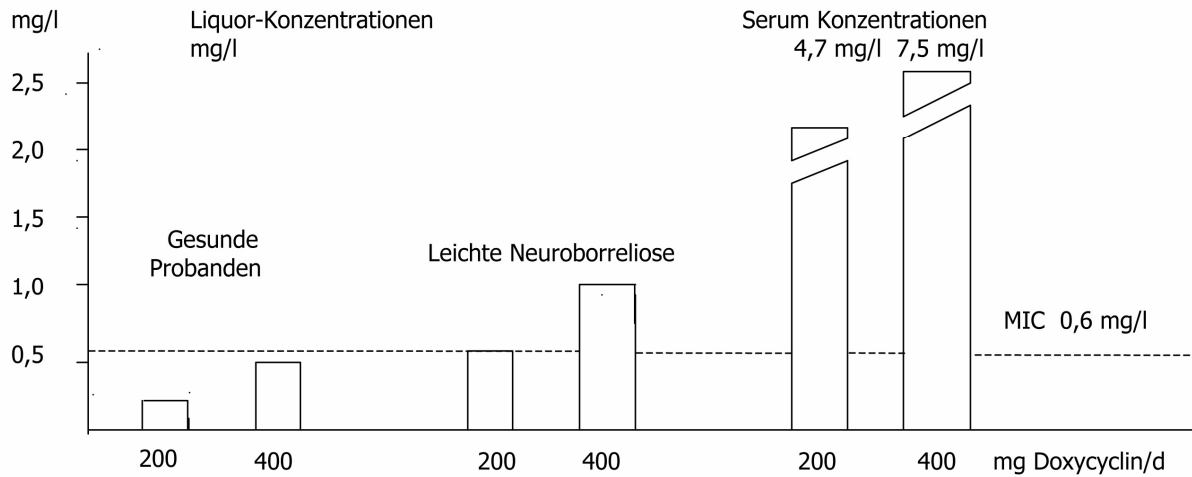
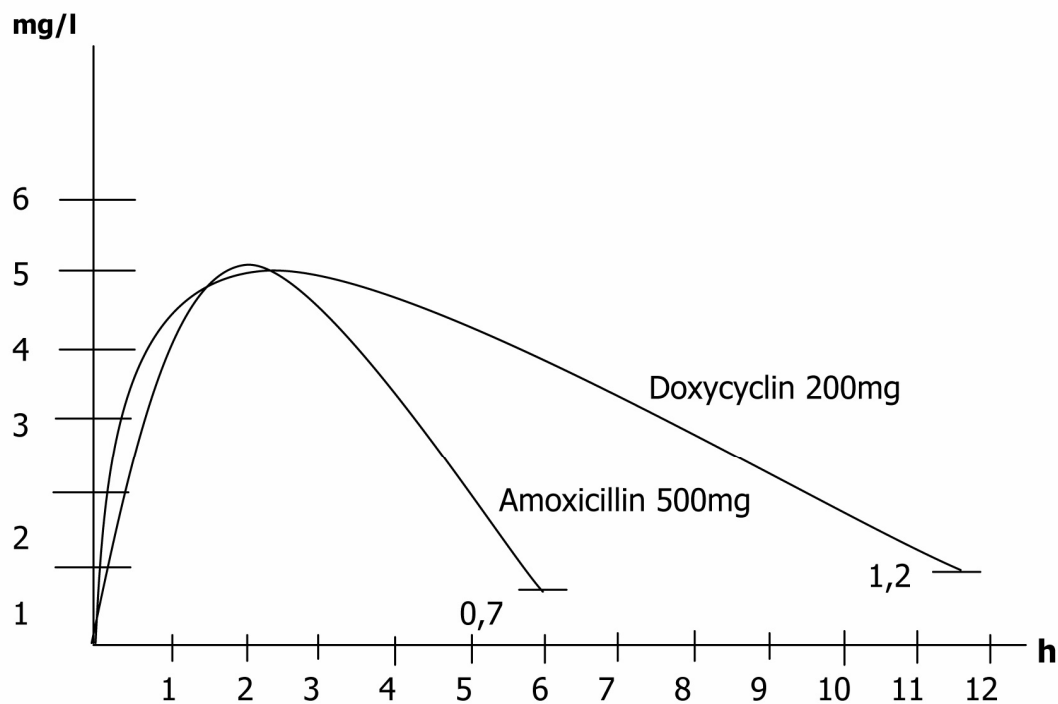


Abb.1 Doxycyclin-Konzentrationen im Liquor bei gesunden bzw. leichter Neuroborreliose sowie Serum-Konzentrationen nach Applikation von 200 bzw. 400 mg Doxycyclin täglich nach 5-8 Tagen

Abb. 2: zeitabhängige Serumkonzentration von Amoxicillin und Doxycyclin



Bei allen übrigen aufgeführten Antibiotika sind auf Grund der bekannten pharmakokinetischen Daten ausreichende Gewebkonzentrationen zu erwarten, allerdings wiederum mit der Einschränkung, dass bei mangelnder Liquorgängigkeit keine ausreichenden Gewebkonzentrationen im zentralen Nervensystem erreicht werden. Die Liquorgängigkeit für die verschiedenen Antibiotika ist in der Tabelle 3 enthalten.

Zunehmende Bedeutung könnten Antibiotika aus der Gruppe der Carbapeneme erlangen. Das Ertapenem (Handelsname „Invanz“) steht als perenteral applizierbares Antibiotikum zur Verfügung. Die Gruppe der Tacapeneme sind oral applizierbar. Studien zur Behandlung der Lyme-Borreliose liegen jedoch bisher nicht vor. Zu beachten ist, dass die Carbapeneme Betalactam-Antibiotika darstellen, allerdings ist die Liquorgängigkeit gering und die Wirkung ist auf den Extrazellularraum beschränkt. Diese Carbapeneme sind jedoch insbesondere im Hinblick auf die Bekämpfung gramnegativer Bakterien dem Imipenem überlegen, das bereits seit Jahren zu dem Kreis der Lyme-Borreliose-Antibiotika gehört () (Stille).

Eine natürliche Resistenz von Borrelien ist also bei zahlreichen Antibiotika bekannt (Tabelle 4), wichtiger ist jedoch die Tatsache, dass auch gegenüber Antibiotika, die üblicherweise zur Behandlung der Lyme-Borreliose eingesetzt werden, natürliche Resistenzen oder zumindest unterschiedliche Empfindlichkeiten bestehen können.

In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass die verschiedenen zur Therapie der Lyme-Borreliose empfohlenen Antibiotika gute Wirksamkeit zeigen, jedoch bestehen Unterschiede zwischen den verschiedenen Genospezies und auch innerhalb einer Genospeziesgruppe (Preac-Mursic et al 1996).

Anscheinend bestehen erhebliche Diskrepanzen zwischen den in der Literatur mitgeteilten in-vitro-Befunden und der klinischen Erfahrung. So zeigte sich bei rezidivierendem Erythema migrans keine therapeutische Wirkung des Ceftriaxon, während nachfolgend innerhalb weniger Tage das Erythema migrans unter einem anderen Antibiotikum (im gegebenen Fall unter dem Gasser-Schema, Roxithromycin + Trimethoprim) abklang. In anderen Fällen zeigten Gonitiden keine Besserung unter Behandlung mit Ceftriaxon, während der nachfolgende Einsatz von Azithromycin innerhalb einer Woche mit einem Abklingen der Gelenkentzündung verbunden war.

In einem weiteren Fall persistierte ein Erythema migrans trotz wiederholter Behandlung mit den verschiedensten, bei Lyme-Borreliose empfohlenen Antibiotika, über einen Zeitraum von anderthalb Jahren; erst bei Durchführung einer synchronen kombinierten Antibiotika-Behandlung (Cefotaxim, Clarithromycin, Metronidazol) ging das EM rasch zurück und ein Rezidiv trat in der Folgezeit nicht auf. Diese beispielhaften Fälle, die in großer Zahl der Erfahrung klinisch tätiger Ärzte entsprechen, belegen die Tatsache, dass insbesondere in den Spätstadien bereits von vorn herein eine Unwirksamkeit bestimmter Antibiotika besteht oder aber sich im Laufe des Krankheitsgeschehens entwickelt.

Ob diese Unwirksamkeit der Antibiotika dem klassischen mikrobiologischen Begriff einer natürlichen oder erworbenen Antibiotikaresistenz entspricht, kann bei den derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnissen nicht beantwortet werden.

Auch die Tatsache, dass nach (vermeintlich) adäquater antibiotischer Behandlung (*lege artis*) noch Monate oder Jahre später bei persistierender Krankheitsmanifestation Borrelien in verschiedenen Organen nachgewiesen wurden (Preac-Mursic 1996, Preac-Mursic et al 1989), zeigen die Diskrepanz zwischen klinischen Beobachtungen und den *in vitro*-Studien. In die gleiche Richtung deuten Studien, bei denen Borrelien im Organismus nachgewiesen wurden, obwohl nach üblicher antibiotischer Behandlung klinisch und labor-chemisch „Heilung eingetreten war“ (Preac-Mursic et al 1989).

Ungeklärt ist auch die Tatsache, dass insbesondere beim Erythromycin, jedoch, wenngleich weniger ausgeprägt, auch beim Roxithromycin der hervorragenden *in vitro*-Wirkung nicht annähernd eine ähnliche klinische Effizienz entspricht ().

Nach Auffassung von Satz () beginnt die Heilung der Lyme-Borreliose erst nach Abschluss der antibiotischen Therapie und der Erradikation des Erregers. Es sollte daher sechs Monate zugewartet werden, bevor eine Zweittherapie einsetzt (Strle et al 1999, Preac-Mursic et al 1996). Dies jedoch steht wiederum im Widerspruch zu der Erfahrung, dass die Krankheitsmanifestationen bereits während der antibiotischen Behandlung verschwinden und nach längerer antibiotischer Behandlung kein Rezidiv mehr auftritt.

In mehreren, allerdings zum Teil sehr unterschiedlich konzipierten Studien, wurde die Wirkung verschiedener Antibiotika auf Isolate unterschiedlicher Herkunft in vitro getestet (). Trotz der methodischen Unterschiede zeigten die Ergebnisse der verschiedenen Studien eine gute Übereinstimmung hinsichtlich der Wirkung verschiedener Antibiotika. Bezogen auf die MIC ergibt sich bei den verschiedenen untersuchten Antibiotika eine Wirkungs-Rangfolge, die in Tabelle 5 wiedergegeben ist. Bei der günstigen Positionierung der Cephalosporine der 3. Generation wurde deren vergleichsweise große therapeutische Breite berücksichtigt.

Die aufgelisteten MIC-Werte wurden auf der Basis der verschiedenen Studien in etwa gemittelt, bezüglich der Abweichungen im Einzelnen sei auf die angegebenen Publikationen verwiesen. In der Rubrik „MIC Höchstwerte“ wurden für einige Antibiotika die erforderlichen Maximalkonzentrationen der MIC zusätzlich angegeben, um die mitunter stark differierenden MIC-Konzentrationen einzelner Antibiotika bei verschiedenen Isolaten deutlich zu machen. Zudem wurden in der Tabelle 5 die Dosis und zeitabhängigen Serumspiegel der verschiedenen Antibiotika aufgeführt. Bei einem Vergleich mit den in-vitro gemessenen MIC-Werten ist dabei zu beachten, dass sich die Antibiotikakonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit der Serumkonzentration rasch angleicht, d.h. es erfolgt ein schneller Austausch zwischen Intravasal- und Extravasalraum. Die bei vielen Antibiotika relativ niedrigen Liquorwerte beruhen im Wesentlichen darauf, dass die Hirnkapillaren nicht gefenstert sind, der Liquor ständig erneuert wird und das Antibiotikum durch aktiven Transport eliminiert wird.

Aus der Gruppe der Lincosamide liegen lediglich Studien über das Lincomycin vor, das jedoch heute klinisch nicht mehr zum Einsatz kommt. Die einzig relevante Substanz aus dieser Wirkstoffgruppe ist das Clindamycin, bei dem jedoch keine Angaben zur MIC vorliegen. Legt man die Daten von Lincosamin zu Grunde und beachtet die Pharmakokinetik des Clindamycins, so ist nicht auszuschließen, dass diese Substanz bei der Behandlung der Borreliose Bedeutung haben könnte. Insofern ist die Einordnung des Clindamycins als Antibiotikum, das bei der Lyme-Borreliose nicht zum Einsatz kommt (Tabelle 4), zu relativieren.

Antibiotikum	MIC in mg/l	MIC (Höchst- werte)	Serum- Spiegel (mg/l)	applizierte Dosis / Zeitpunkt des Serum- spiegels
Ceftriaxon	0,06		56	1g/4h
Cefotaxim	0,12		1,1	1g/4h
Azithromycin	0,04		0,4	0,5g/12h
Clarithromycin	0,04		0,5	0,25g/5h
Erythromycin	0,05	0,25		
Roxithromycin	0,02	0,25	6,0	0,15g/10h
Augmentan	0,12		0,1	0,5g/6h
Imipenem	0,12		20	0,5g/1h
Minocyclin	0,13		1,5	0,2g/15h
Mezlocillin	0,5		4,4	2g/4h
Amoxicillin	0,5	3,2	0,6	0,5g/6h
Doxycyclin	0,6	4,0	1-2	0,2g/24h
Tetracyclin	0,8	3,2	2,5-4,7	0,2g/6h – 5-8 Tage
Cefuroxim	1,0	2,0	2	0,5g/4h
Penicillin	1,0	4,0	5	1Mil.E/2h

Tabelle 5: Rangfolge der Antibiotika bei Behandlung der Lyme-Borreliose geordnet nach Wirksamkeit *in vitro* nach Literaturangaben, ()
Fettgedruckte Zahlen signalisieren Probleme bei der therapeutischen Gewebskonzentration

Offensichtlich ist jedoch die Wirksamkeit einer antibiotischen Behandlung nicht nur eine Frage von Empfindlichkeit oder Resistenz.

Das Erythema migrans wie von Hunfeld () dargestellt, konnte durch eine übliche adäquate antibiotische Behandlung nicht beeinflusst werden, obwohl die Borrelien aus den vor und nach Behandlung entnommenen Biopaten der betroffenen Regionen gegen das eingesetzte Antibiotikum sensibel waren.

Nach (vermeintlich) adäquater antibiotischer Behandlung waren noch Monate später Borrelien im Liquor und Hautgewebe nachweisbar, obwohl die Patienten klinisch und labor-chemisch (Liquor) geheilt waren (Preac-Mursic et al 1989 ()).

Auch scheint bei der Lyme-Neuroborreliose Heilung erreichbar zu sein, wenn die Liquorkonzentrationen der Antibiotika kein Optimum erreichen, also zum Teil unter der MIC 90 liegen; das Heilungsergebnis scheint also von den gemessenen Liquorkonzentrationen unabhängig zu sein (Carlsson et al 1996, Pfister et al 1989, Hagberg et al ()).

In diesen Zusammenhängen von biologisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen und wissenschafts-theoretischen Überlegungen sowie klinischen Erfahrungen stehen auch die Diskussionen über verschiedene Therapieformen, nämlich die antibiotische Kombinationstherapie, die gepulste Therapie (Hassler et al 1991 ()) und die antibiotische Langzeittherapie (Donta ()).

Noch problematischer ist die bereits oben angedeutete Diskussion von Befunden, wonach Antibiotika (Trimethoprim, Co-trimoxazol) in vitro nicht oder kaum wirksam sind, andererseits jedoch klinische Wirkung entfalten, allerdings in Kombination mit dem in vitro recht wirksamen Roxithromycin (Gasser et al ()).

Penicillin zeigt eine relativ schlechte in vitro- und in vivo-Wirksamkeit. Erythromycin ist in vitro gut, in vivo dagegen schlecht wirksam (Preac-Mursic et al (), Johnston et al ()).

Neuere in-vitro-Untersuchungen über die Wirksamkeit verschiedener Antibiotika (Hunfeld ()) sind nach verschiedenen Wirkstoffgruppen geordnet. Die Rangordnung nach der in-vitro-Wirksamkeit der untersuchten Antibiotika ist in Tabelle 6 wiedergegeben.

Penicilline

Mezlocillin
Azlocillin
Piperacillin
Penicillin G
Amoxicillin

Tetracycline

Tetracyclin
Doxycyclin
Minocyclin

Cefalosporine

Ceftriaxon
Cefotaxim
Cefuroxim-Axetil

Carbapene

Meropenem

Makrolide

Telithromycin
Azithromycin
Clarithromycin
Roxithromycin
Erythromycin

Chinolone

(Gyrase-Hemmer)
Gemifloxacin

Tabelle 6: *Rangordnung verschiedener Antibiotika entsprechend ihrer Wirksamkeit auf Borrelien in-vitro geordnet nach antibiotischen Wirkstoffgruppen. Bei den Tetracyclinen findet sich zwischen den einzelnen Substanzen kein wesentlicher Unterschied, bei den Carbapenen wurde nur Meropenem aufgeführt, da die anderen Substanzen vergleichsweise wenig effektiv sind. Aus der Gruppe der Chinolone ist nur Gemifloxacin wirksam (n. Hunfeld ()). Bei Ceftriaxon und Cefotaxim ist in vivo mal das eine, mal das andere Antibiotikum wirksamer, bei B. afzelii liegt allerdings der MIC in vitro für Cefotaxin 10fach höher als bei Ceftriaxon (Hunfeld ()).*

Faktoren, die hypothetisch als Ursache für eine Einschränkung der Antibiotika-Wirkung diskutiert werden, sind – wie erwähnt – der intrazelluläre Aufenthalt von Borrelien, der Aufenthalt in schwer zugänglichen Kompartimenten sowie die Bildung von zystischen Formen oder L-Formen (Lister-Formen).

Borrelien sind in hohem Maße befähigt, auch in solche Körper-Kompartimente einzudringen, die naturgegeben wenig durchblutet sind; hierzu gehören insbesondere die bradytrophen Gewebe von Sehnen und Faszien, die bindegewebigen Strukturen von Gelenkkapseln oder zum Beispiel auch Strukturen des Auges (Konjunktiva, Glaskörper). Die vergleichsweise geringe Durchblutung in

solchen Geweben hat eine nur begrenzte Anflutung von Antibiotika und Immunfaktoren zur Folge, so dass sich die Borrelien diesen Einflüssen (möglicherweise weitgehend) entziehen können.

Der intrazelluläre Aufenthalt von Borrelien ist ein weiterer wichtiger Faktor, der die Wirkung von Antibiotika und des Immunsystems begrenzt oder verhindert. Die Borrelien haben eine große Affinität zu verschiedenen Körperzellen und sind auf Grund ihrer Oberflächenstruktur in der Lage, an Körperzellen anzudocken und in sie einzudringen. Eine besonders große Affinität besteht zu den Endothelzellen der Gefäße, jedoch auch zu zahlreichen anderen Zellen wie Fibroblasten, Gliazellen, neuronale Zellen, Herz-Muskel-Zellen und selbst Phagozyten. Die Borrelien sind biologisch befähigt, das Endothel sowie die angrenzenden Strukturen (subendotheliale Matrix, Basalmembran) zu durchdringen und gelangen so in die Zellen der verschiedenen Organgewebe ().

Die intrazellulär gelegenen Borrelien (in Endothelzellen) sind in der Lage, einen immunologischen Entzündungsvorgang auszulösen (Craig-Mylius et al ()) mit der Folge einer Perivaskulitis. Intrazellulär lokalisierte Borrelien in Fibroblasten führen in gleicher Weise zu einem Entzündungsvorgang im Gewebe (Franz J. K. et al []). Gleiches gilt für den intrazellulären Aufenthalt in Nervenzellen (Livengood J. A. []).

Die Bedeutung einer relativ geringen Durchblutung in bradytrophen Geweben und des intrazellulären Aufenthaltes zeigt sich beispielhaft in Experimenten, in denen nach Erradikation extrazellulärer Borrelien mittels Ceftriaxon aus Synovialzellen Borrelien angezüchtet werden konnten (Gerschick H. J. []).

Der intrazelluläre Aufenthalt stellt für die Borrelien einen gewissen Schutz gegenüber Antibiotika und Immunsystem dar, jedoch induzieren auch intrazellulär gelegene Bakterien das Immunsystem, indem bakterieneigene Antigene oder DNA an die Oberfläche der Wirtszelle transportiert werden (vgl. Kerksiek, K. M. []) und u.a. die krankheitsauslösenden Entzündungsprozesse im Extrazellular-Raum induzieren.

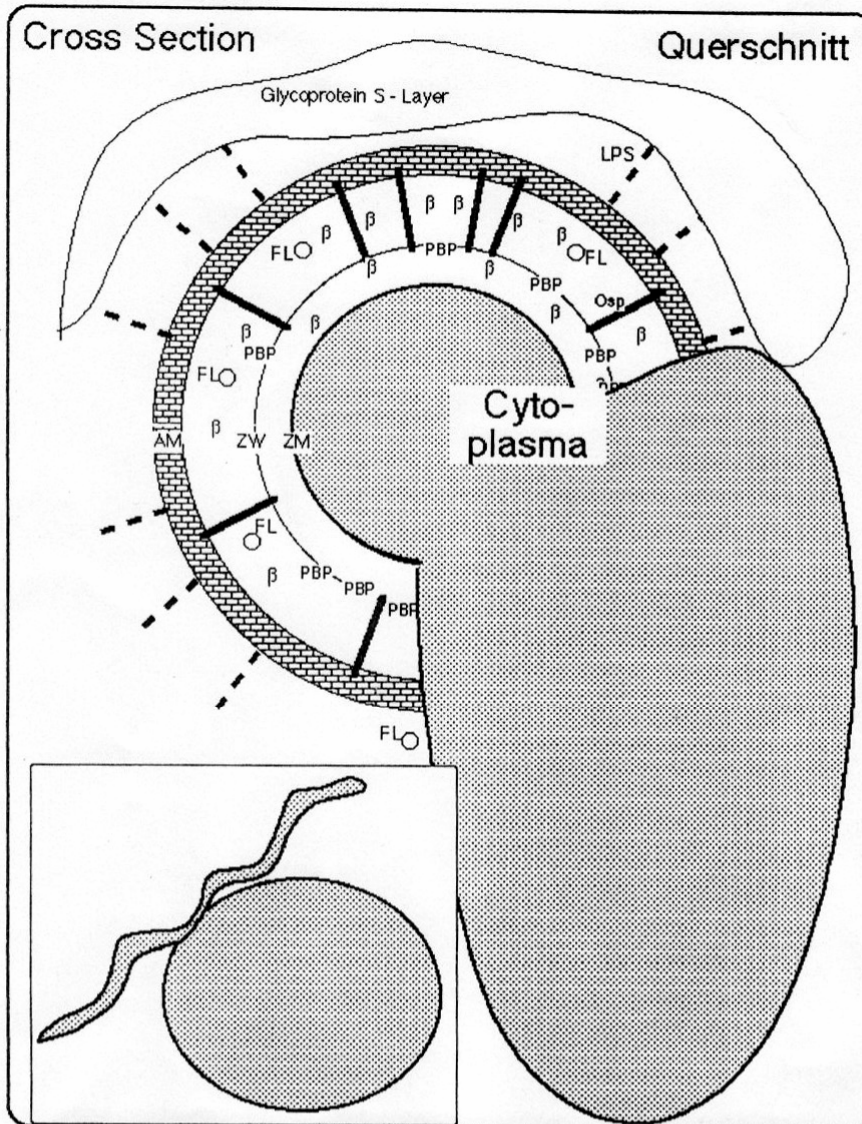
Die Internalisierung der Borrelien gilt als wesentlicher Vorgang der Wirkungsbegrenzung von Antibiotika und Immunsystem ().

Die entzündlichen Prozesse laufen im Extrazellularraum ab. Zwar können auch intrazellulär lokalisierte Antigene an die Oberfläche der Mikrobe transportiert werden und so den Immunmechanismus auslösen, der Ort des Entzündungsprozesses ist jedoch stets extrazellulär gelagert, da nur hier das Immunsystem seine Wirkung entfalten kann. Wird davon ausgegangen, dass die entscheidende Basis für die Krankheitsmanifestation der extrazelluläre Entzündungsprozess infolge Interaktion zwischen Mikrobe und Immunsystem ist, kommt dem Einsatz von Antibiotika die extrazellulär nicht aber intrazellulär wirken, erhebliche Bedeutung zu. Die antibiotische Beeinflussung des extrazellulären Entzündungsvorganges hat also entscheidende Bedeutung für die Eindämmung des Krankheitsprozesses; dies ist auch der Grund, warum in besonders gravierenden Krankheitssituationen der Lyme-Borreliose (akute Lyme-Neuroborreliose, kardiale Erkrankung, Opticusneuritis, Retinopathie) den extrazellulär wirkenden Cefalosporinen der dritten Generation der Vorzug gegeben wird.

Von zahlreichen Bakterien ist bekannt, dass sie unter Stress ihre Morphologie verändern. Dies trifft auch auf Borrelien zu. So kommt es zum Beispiel unter der Einwirkung von Antibiotika zur Entwicklung atypischer Bakterienformen, allerdings können solche vielfältigen morphologischen Veränderungen der Borrelien auch unter optimalen Bedingungen *in vitro* beobachtet werden (Mac Donald ()).

Für die Wirkung von Antibiotika haben die biologische Struktur und die strukturgebundenen Funktionen der Borrelie erhebliche Bedeutung. Hinzu kommt die angesprochene Fähigkeit der Borrelie, ihre Struktur zu ändern und sich auf diese Weise der Einwirkung von Antibiotika und des Immunsystems zu erwehren.

Um diese Zusammenhänge bildlich zu verdeutlichen, sind in Abbildung 3 die wesentlichen morphologischen Strukturelemente und die strukturabhängigen molekularbiologisch definierten Funktionen wiedergegeben. Die Abbildung 3 zeigt einen schematischen Querschnitt durch *Borrelia b. s. l.* mit Zystenbildung.



- ZM = Zytoplasmamembran
- ZW = Zellwand im engeren Sinne, ein zusammenhängendes Makromolekül aus Peptidoglykan
- PBP = Penicillin bindendes Protein
- (griechischer Buchstabe) beta = beta-Lactamasen
- FL (im Querschnitt als Kreis O gezeichnet) = Flagella
- Osp = Outer Surface Protein (Protein der äußeren Oberfläche)
- AM = äußere Membran
- LPS = Lipopolysaccharide

Die raumbegrenzenden Strukturen der Borrelie von innen nach außen betrachtet, sind die zytoplasmatische Membran (ZM), die Zellwand (ZW), die äußere Membran (AM) und eine die Borrelie umgebende Glycoprotein-Schicht („S-Layer“). Im periplasmatischen Raum sind Zellwand und äußere Membran durch die Proteine der äußeren Oberfläche miteinander verbunden. Diese OSPs (Outer Surface Proteins) sind als dicke schwarze Striche zwischen ZW und AM dargestellt.

Die Oberflächenproteine (OSPA, OSPB, OSPC usw.) stellen die wichtigsten Antigene dar, die zu diagnostischen Zwecken benutzt werden (Antikörper, Westernblot). Zudem sind sie maßgeblicher Angriffsort für die Antikörper des erworbenen Immunsystems.

Auf der äußeren Membran befinden sich Lipopolysacharide (LPS), die im Zusammenhang mit der zellulären und humoralen Immunantwort erhebliche Bedeutung haben.

Im Hinblick auf die antibiotische Behandlung seien 2 strukturelle bzw. molekularbiologische Besonderheiten hervorgehoben:

- Penicillinbindende Proteine (PBP)
- Betalactamase (β)

PBP und Betalactamase sind im periplasmatischen Raum lokalisiert. PBP sind die entscheidenden Bindungsstellen für die Betalactame, also auch für die bei der antibiotischen Borreliosebehandlung besonders wichtigen Cefalosporine. Die äußere Membran (AM) stellt eine gewisse Barriere für die Betalactame dar, dennoch reicht die Penetration der Cefalosporine der 3. Generation im Rahmen der üblichen therapeutischen Breite aus, ausreichende Konzentrationen im periplasmatischen Raum bzw. an den Bindungsstellen (PBP) zu erzielen.

Die relativ dünne Zellwand (ZW) stellt für die Antibiotika keine wesentliche Barriere dar; entscheidender Widerstand wird – wie gesagt – von der äußeren Membran (AM) und zudem von der zytoplasmatischen Membran (ZM) geleistet.

Besondere Bedeutung hat augenscheinlich die Lokalisation von Betalactamase in unmittelbarer Nachbarschaft der PBP. Es ist also damit zu rechnen, dass die im periplasmatischen Raum lokalisierte Betalactamase Antibiotika mit unzureichender Beta-Lactamase-Stabilität neutralisiert. Hieraus folgt die Überlegung, Lactamasehemmer einzusetzen; dies wäre nach den derzeit gegebenen Möglichkeiten nur mittels Sulbactam zu bewerkstelligen. Die Betalactame entfalten ihre Wirkung im periplasmatischen Raum, alle übrigen Antibiotika im zytoplasmatischen Raum, d.h. innerhalb der zytoplasmatischen Membran. Die Mikrobe erwehrt sich gegen solche im zytoplasmatischen Raum wirkende Antibiotika durch Vorgänge, die der intrazellulären Anreicherung des Antibiotikums entgegen wirken.

Die Bedeutung der morphologischen Veränderungen von Borrelien für die Antibiotikaresistenz gehen im wesentlichen auf die Arbeiten von Preac-Mursic et al (1996) und Brorson und Brorson (1998, 1999) zurück.

Bei der Replikation der Borrelien werden Zellwand (ZW) und äußere Membran (AM) durch bakterieneigene Lysozyme aufgelöst und damit die Replikation ermöglicht. Wird dieser Vorgang der Auflösung von ZW und AM durch äußere Einflüsse gestört, entwickeln sich sogenannte zellwanddefekte Formen (CWDs). Diese zellwanddefekten Formen werden auch L-Formen (Lister-Formen) genannt. Hierunter werden zystische Gebilde verstanden, die sich an oder aus der Borrelie (vergl. Abbildung 3) entwickeln. Diese Zysten (Synonym Spheroplasten) sind zelluläre Strukturen, die nurmehr von der zytoplasmatischen Membran umgeben sind. Diese Zysten können sehr unterschiedliche Größen entwickeln. Bei kleineren Formen wird von Gemmae oder spheroiden Strukturen gesprochen. Die größere Formen werden dann als Zysten bezeichnet. Zysten, die sich von Spiroschäden losgelöst haben, werden Blebs benannt. Diese Zysten enthalten auch Borrelienanteile bzw. genetisches Material des Plasmazyinders.

Diese morphologischen Veränderungen der Borrelie wurden in Bioptaten antibiotisch behandelter Patienten und in vitro (z.B. unter Einfluss von Penicillin G) nachgewiesen (Preac-Mursic (1996)). Vorausgehend zeigten bereits Arbeiten von Schaller und Neubert (1994) diese Phänomene. Die strukturellen Veränderungen umfassen eine

Vielgestaltigkeit der Borrelien (Pleomorphismus, elongierte Formen und sogenannte spheroidale Formen, also Borrelien mit rundlichen Auflagerungen oder Ausstülpungen. Solche degenerierten Formen sind unfähig zur Replikation, brauchen längere Zeit bis sie *in vitro* erneut zu wachsen beginnen und bilden mykoplasmatistische Kolonien.

Die Antibiotikaresistenz solcher degenerierten Borrelien resultiert also aus ihrer drastischen Reduzierung der biologischen Aktivität; zudem sind diese zystischen Gebilde nurmehr von der zystoplasmatischen Membran umhüllt und somit für das Immunsystem nicht erkenn- und angreifbar. Diese auch von anderen Bakterien bekannte Adaptation, sich durch weitgehende Reduzierung der biologischen Aktivität destruktiven Einflüssen (Antibiotika, Immunsystem) zu entziehen gilt auch für die Borrelien; in diesem Zusammenhang wird dann auch von Peristern gesprochen, ein Ausdruck, der die Fähigkeit von Mikroben verdeutlicht, unter ungünstigen Lebensbedingungen zu persistieren.

Mit zunehmender Entwicklung von Zysten gehen auch die Antikörper im Serum der betroffenen Patienten zurück. Nach Wiederherstellung günstiger Bedingungen, d.h. z.B. nach Beendigung der Antibiotikaeinwirkung können sich aus den zystischen Formen wieder normale Borrelien entwickeln (Preak Mursic et al 1996). Die Folge ist, dass das Immunsystem auf diese neu entstandenen Borrelien (Reversion) reagiert, was sich u.a. in einem Wiederanstieg von Antikörpern widerspiegelt.

Im Hinblick auf das Problem Zysten / antibiotische Behandlung sind 2 Erkenntnisse von herausragender Bedeutung:

- *In vitro* kann die Zystenbildung durch Tetrazykline verhindert werden
- das einzig wirksame Antibiotikum gegen Zysten ist das Metronidazol

Die Einschätzung der Pathogenität zystischer Formen steht aufgrund neuerer Untersuchungen und Überlegungen (A.B. Mc Donald ()) am Beginn einer neuen

Diskussionsphase. Im Rahmen von Obduktionen erhobene histologische neuropathologische Befunde eröffnen völlig neue Perspektiven im Hinblick auf die Krankheitspersistenz einer chronischen oder späten Borreliose und deren krankheitsspezifischen Ausprägung. Es wurde nachgewiesen, dass die zystischen Formen in der Lage sind, in Nervenzellen einzudringen, wobei kleinere Formen die Fähigkeit besitzen in das Zellzytoplasma der Nervenzellen zu gelangen und die Zelle zu zerstören. Größere zystische Formen breiten sich in der Wirtszelle aus und wirken durch ihre relative Größe zerstörerisch mit der Folge des Nervenzell-Untergangs. Dieselben Vorgänge treffen auch auf sonstige Zellen des Wirtsorganismus zu.

Entsprechend ist morphologisch zwischen den typischen spiralförmigen Spiroschäten, den zystischen Formen und den granulären Borrelienpartikeln zu unterscheiden, die alle die Schädigung oder den Untergang von Nervenzellen bewirken können.

In diesem Zusammenhang werden folgende Fakten diskutiert:

- Zystische Formen sind zur Zellteilung befähigt
- Aus zystischen Formen können erneut normale spiralförmige Borrelien entstehen (bereits bekannt aus den Arbeiten z.B. von Preac Mursic ()).
- Zystische Formen entstehen auch ohne sogenannten „Stress“, d.h. unter „stressfreien, normalen“ Bedingungen in vitro
- Aus zystischen Formen können sich granuläre Spiroschäden entwickeln
- Es werden Zusammenhänge mit bisher sogenannten neurodegenerativen Erkrankungen mit typischen neuropathologischen Phänomenen diskutiert.
 - M. Parkinson (Lewy Körper)
 - M. Alzheimer („amyloide“ Plaques)
 - Amyotrophe Lateralsklerose (spherioide neuronale Einschlusskörper)

Werden die bildlich beeindruckenden Befunde von Mc Donald () in weiteren Studien bestätigt, würden sich erhebliche Konsequenzen im klinischen Bereich ergeben: Die antibiotische Behandlung und sonstige Behandlung müssten sich dann vielmehr als bisher auf die zystischen und granulären Formen von *Borrelia b.s.l.* ausrichten.

Nach derzeitigem Wissensstand sind im Zusammenhang mit den L-Formen bzw. zystischen Formen verschiedene Faktoren ungeklärt, die bei der Borreliose therapeutische Bedeutung haben könnten. Diese Faktoren sind in Tabelle 6 dargestellt.

Dauer des intrazellulären Aufenthaltes

Persistenz-Dauer von L-Formen und zystischen Formen

Einfluss einer antibiotischen Langzeittherapie

Einfluss einer gepulsten Antibiotika-Therapie

Tabelle 7: *Wissenschaftlich ungeklärte Faktoren bezüglich antibiotischer Wirkung auf Borrelien bei intrazellulärem Aufenthalt bzw. bei zystischen Formen oder L-Formen*

In diesem Zusammenhang gilt insbesondere der antibiotischen Langzeitbehandlung besonderes Interesse. Schließlich ist es denkbar oder sogar wahrscheinlich, dass der intrazelluläre Aufenthalt von Borrelien zeitlich begrenzt ist, so dass Antibiotika bei erneutem Übertritt der Borrelien in den Extrazellularraum ihre Wirkung entfalten könnten. Eine solche Prämisse wäre Grund, eine antibiotische Behandlung über einen längeren Zeitraum durchzuführen, wie dies u.a. von Borreliose-erfahrenen Ärzten in Endemiegebieten der USA praktiziert wird (vgl. Ziska). Unbekannt ist auch die Bedeutung einer antibiotischen Langzeitbehandlung im Hinblick auf die zystischen Formen bzw. L-Formen; auch in diesem Zusammenhang ist denkbar, dass die vermeintlich unangreifbaren Überlebensformen (Persister) unter in-vivo-Bedingungen vom Immunsystem und einer antibiotischen Langzeitbehandlung doch angreifbar sind oder dass die erneute Entstehung von normalen Borrelien aus

zystischen und L-Formen verhindert wird. Auch dieser Aspekt ist beachtenswert, wenn man die Erfolge der antibiotischen Langzeitbehandlung würdigt (vgl. Ziska), ohne dabei in Verkennung der Problematik und der wissenschaftlichen Erkenntnisse die Grenzen einer antibiotischen Behandlung der Borreliose ignoriert.

Ob die relativ lange Replikationszeit der Borrelien von etwa 12 Stunden für die antibiotische Behandlung von Bedeutung ist, gilt ebenfalls als eine ungeklärte Frage. Zwar wirken eine Reihe von Antibiotika besonders günstig in der Wachstums- und Replikationsphase, jedoch ist eine antibiotische Wirkung, insbesondere bei Langzeitbehandlung, auch ohne die Voraussetzung von Wachstum und Replikation denkbar. Hierfür sprechen aus klinischer Sicht auch die zum Teil günstigen Erfahrungen mit gepulster Langzeittherapie, d.h. dem Einsatz von Antibiotika nur an einigen Tagen der Woche über einen längeren Zeitraum (Hassler).

Da eine effiziente Antibiotika-Therapie der Borreliose nur in Verbindung mit einem funktionierenden Immunmechanismus möglich ist, werden in Erweiterung und Ergänzung der vorliegenden Thematik einige immunologische Aspekte dargestellt, die bei der Behandlung der Borreliose von besonderer Bedeutung sind. Da die zelluläre Immunantwort bei den Borrelien keine Besonderheit oder gar Spezifität bietet, können sich die Darstellungen auf die humorale Antwort beschränken.

Ausgenommen und ausdrücklich hervor gehoben sei allerdings die Dissoziation der B- und T-Zellen-Immunantwort. In Studien von Dattwyler et al (1990) zeigte sich nach frühzeitiger antibiotischer Behandlung eine Persistenz der Symptomatik, humorale Antikörper im Blut traten jedoch nicht auf. Dagegen zeigten alle Patienten im Lymphozyten-Stimulations-Versuch ausgeprägte zelluläre Immunreaktionen. Die Ursache dieser Immundissoziation ist ungeklärt. Eine hypothetische Deutung geht davon aus, dass infolge der antibiotischen Behandlung die Antigenpräsentation der B-Zellen zu gering war und dadurch die Stimulation der B- durch die T-Zellen nicht zu Stande kam (Dattwyler et al 1988).

Wissenschaftlich ungeklärt sind die Zusammenhänge zwischen dem Krankheitsprozess der Borreliose einerseits und dem Fehlen serologisch nachweisbarer Antikörper bzw. einem negativen Lymphozytentransformationstest

(LTT) andererseits. Das Fehlen von humoralen Antikörpern bei Patienten mit einer persistierenden chronischen Borreliose ist aus zahlreichen Publikationen bekannt (vgl. Klempner (), u.a.).

Allerdings zeigen Studien und Testverfahren mit einem Gemisch aus nativen Borrelien-afzelii-Antigenen und rekombinanten VlsE von *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii* und *Borrelia burgdorferi sensu stricto* eine Sensivität in der Spätphase (ACA, Arthritis) von 100%, beim Stadium I (Erythema migrans) und Stadium II (Neuroborreliose) bei Kombination mit Bestimmung der IgM-AK von 92 %. Auch Hassler vertritt die Ansicht, dass in der Spätphase der Borreliose bzw. bei einer chronischen Borreliose stets eine positive Serologie vorliegt (Compendium Reagenzien-Infektionsdiagnostik 2007, Firma Behring, Enzygnost Lyme link VlsE / IgG (Firma Dade Behring 2007 (), Hassler ())).

Auch ist bekannt, dass sich der Zustand (antibiotisch vorbehandelter) seronegativer Patienten durch eine erneute antibiotische Behandlung günstig beeinflussen lässt (Literatur). Im Vergleich zur Sero-Negativität ist ein negativer Ausfall des LTT relativ selten. Entsprechend weist der LTT bei der Borreliose eine Sensivität von 95% auf (v. Baehr ()), während bei den serologischen Untersuchungen unter Einschluss des Western-Blots die Sensivität deutlich niedriger liegt und zwar in der Größenordnung von maximal 75%. Der Rückgang von humoralen Antikörpern bzw. der Werte beim LTT oder deren Normalisierung sind ein Phänomen, das oft unter antibiotischer Behandlung bzw. bei Besserung oder gar Heilung der Borreliose festgestellt wird. Andererseits schließen eine solche Besserung oder Normalisierung der Werte ein Rezidiv nicht aus. Eine Zunahme der serologischen Befunde oder der LTT-Werte sprechen bei Vorliegen entsprechender klinischer Manifestationen für eine erneute Verschlechterung der Infektionslage.

Diese Phänomene zeigen, dass noch viele Zusammenhänge im Hinblick auf das zelluläre und humorale Immunsystem bei Borreliose einer wissenschaftlichen Klärung bedürfen.

Die wichtigsten Escape-Mechanismen der Borrelien gegenüber dem humanen Immunsystem (Immunsystem des Wirtsorganismus) sind in Tabelle 8 dargestellt. Da

auf die Immun-begrenzende Wirkung durch Aufenthalt der Borrelien in gering durchbluteten Kompartimenten und die Immunresistenz der zystischen Formen und L-Formen bereits eingegangen wurde, werden an dieser Stelle nurmehr die Mechanismen dargestellt, die Interaktionen zwischen Borrelien und Immunsystem betreffen. Dies betrifft die Fähigkeit der Borrelien das Immunsystem des Wirtsorganismus zu hemmen oder abtötende Immunvorgänge abzuwehren.

Aufenthalt in unzugänglichen Kompartimenten

intrazellulärer Aufenthalt

unerkannt bleiben durch morphologische Veränderung
(zystische Form, L-Form)

Hemmung des humanen Immunsystems

Änderungen der Oberflächenproteine (Diversifizierung)

Abwehr von Immunvorgängen

(z.B. Schutzmechanismen vor terminalem Komplement-Komplex, TCC)

(strukturelle Komplement-Resistenz)

(„regulative“ Komplement-Resistenz)

Tabelle 8: *Escape-Mechanismen der Borrelien gegenüber dem humanen Immunsystem*

Borrelien verfügen über ein differenziertes genetisches Netzwerk, dass bei Veränderung der ökologischen Bedingungen (z.B. Übertritt der Borrelien von Zecke auf den Menschen) die Oberflächenproteine (Antigene) rasch verändern kann. Es resultiert eine hohe Diversität der Oberflächenantigene, so dass die Borrelien über einen langen Zeitraum (Kraiczy ()) der adaptiven Immunabwehr entkommen. Besondere Bedeutung hat in diesem Zusammenhang das Gen VlsE.

Diese Diversität der Oberflächenantigene beruht auf zahlreichen Rekombinationen von Genen und in der Folge zur Bildung variabler oberflächenexponierter VlsE-Lipoproteine mit unterschiedlichen Immunreaktivitäten (Nuris et al (), Zhang et al (). Dieser Escape-Mechanismus ist auch bei anderen Mikroben beschrieben (vgl. Kraiczy).

Ungeklärt ist allerdings die Frage, über welchen Zeitraum eine solche Diversifizierung der Oberflächenproteine von Borrelien aufrecht erhalten werden kann. Theoretisch ist es denkbar, dass nach einem bestimmten Zeitraum die Neubildung von Antigenen nachlässt oder sich erschöpft und die bereits gebildeten Antigene vom Immunsystem des Wirtsorganismus neutralisiert werden.

Diese zeitliche Begrenzung der Entstehung von neuen Oberflächenantigenen ist ein wichtiges Argument für die antibiotische Langzeitbehandlung. Es ist nämlich denkbar, dass mit nachlassender Diversifizierung der Oberflächenproteine das Immunsystem des Wirtsorganismus zunehmend strategische Vorteile erlangt, so dass in der dann gegebenen Situation die Wirkung der antibiotischen Behandlung zum Tragen käme.

Die Frage, über welchen Zeitraum die Borrelien durch die Produktion von immer wieder neuen und anderen Oberflächenantigenen sich dem Immunsystem entziehen können, ist jedoch bis heute wissenschaftlich nicht untersucht.

Die Diversität der membranständigen Lipoproteine kann von Zelle zu Zelle differieren. Es resultiert also eine Diversität innerhalb ein und derselben Spezies (intraspezies-spezifisch) und selbstverständlich auch zwischen den verschiedenen Genospezies und Subspezies (interspezies-spezifisch) (vgl. Nuris et al, Zhang et al, ()).

Die Hauptkomponente im natürlichen Immunsystem (innate immunity) stellt das Komplementsystem dar. Es komplementiert humorale Antikörper-vermittelte Immunantworten (1, 2 in Lischewski, Overview). Das Komplementsystem besteht aus Proteinen, die zum Teil im Plasma gelöst sind oder als Oberflächenproteine fungieren. Die Aktivierung des Komplementsystems wird durch zahlreiche enzymatische Reaktionen vermittelt. Folge der Aktivierung ist die Ablagerung von Komplementkomponenten auf Mikroben sowie die Auslösung des Entzündungsvorganges und von Immunantworten.

Aktivierung des Komplement-Systems

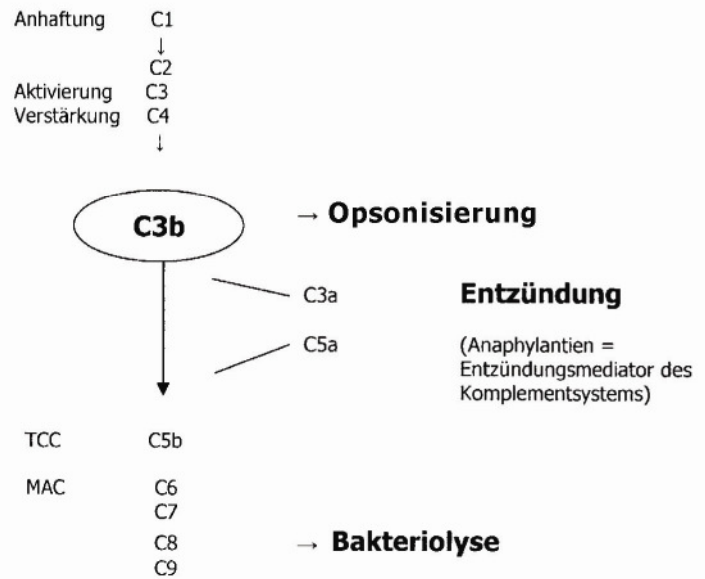


Abb. 5: Aktivierung des Komplementsystems. Das Komplementsystem besteht aus den Komponenten C1-C9 und deren Subkomponenten. Anhaftung der Mikrobe (Borrelie) an C1, Aktivierung und Verstärkung des Komplementsystems bei C2-C4, Bildung von terminalem Komplement-Komplex (TCC) und Membrane attack complex (MAC) bei C5b-C9.

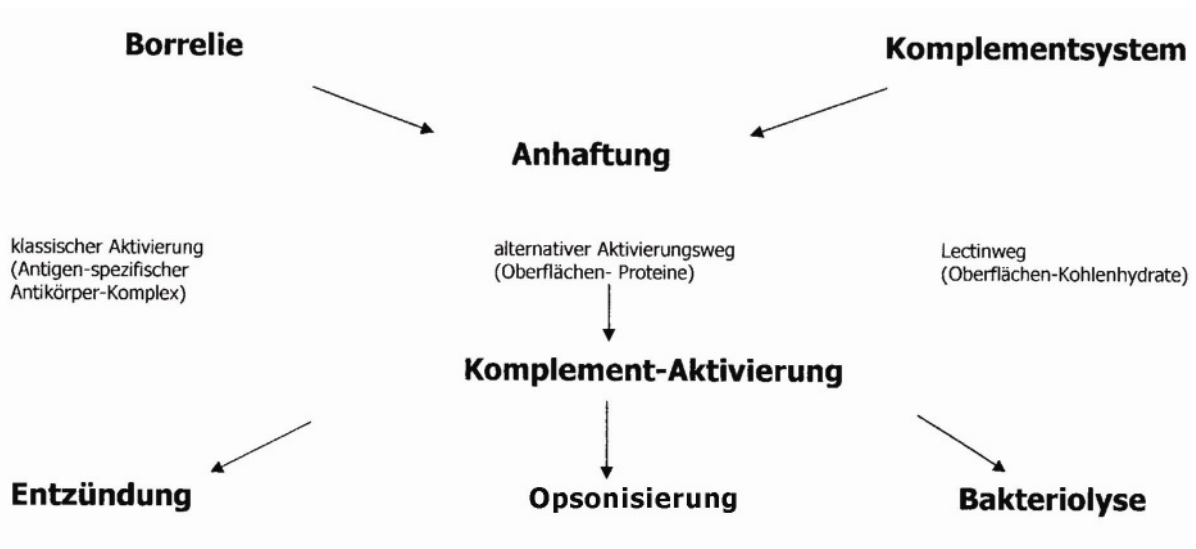
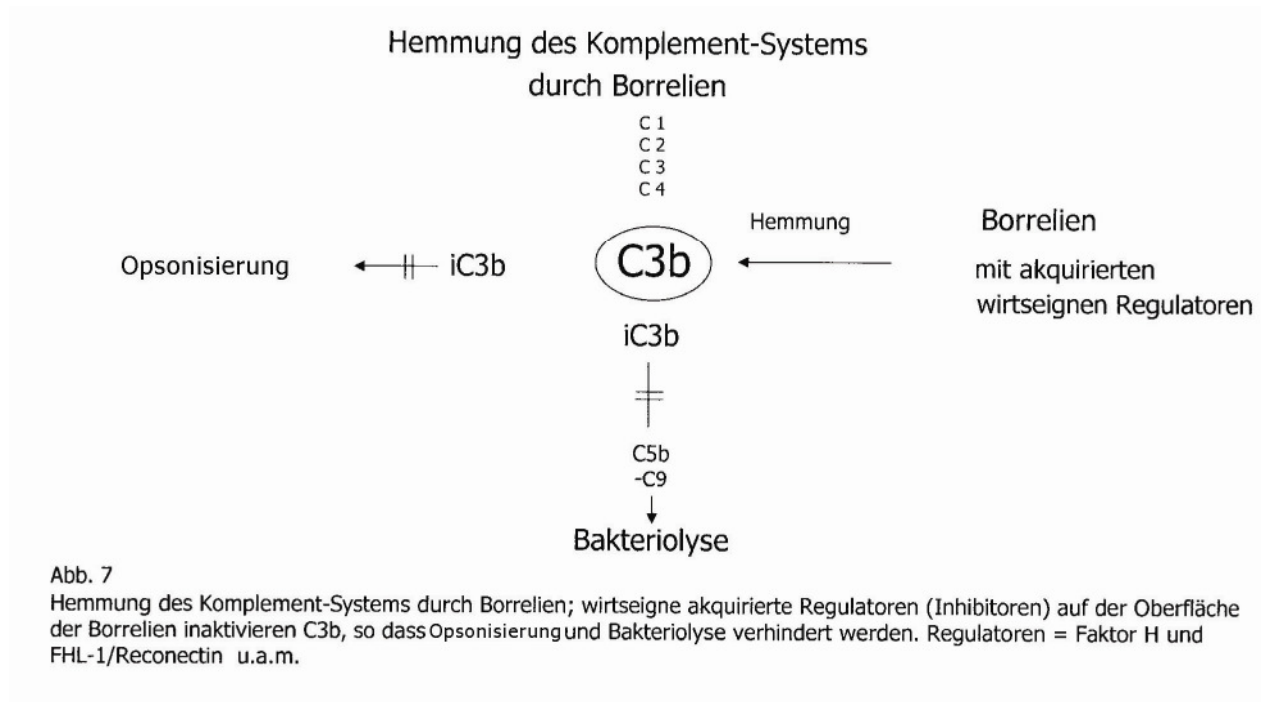


Abb. 6 Aktivierung des Komplementsystems über den klassischen Aktivierungsweg, den alternativen Aktivierungsweg und den Lectinweg. Der Unterschied zwischen den Aktivierungswegen betrifft die Anhaftung der Mikrobe (Borrelie) an das Komplement-System.



Eine ungebremste Aktivierung des Immunsystems und einer hieraus resultierende Schädigung des Wirtsorganismus wird durch sogenannte Regulatoren verhindert, das heißt die Regulatoren haben die Fähigkeit, das Komplementsystem zu drosseln.

Die Schlüsselstellung im Komplementsystem kommt der Komponente C3b zu. Dieses Komplement hat zwei wesentliche Funktionen, nämlich die sogenannte Opsonisierung und die Vermittlung der Bakteriolyse. Durch Auflagerung von C3b auf die Mikrobenoberfläche wird die Phagozytose durch entsprechende Komplementrezeptortragende Zellen vermittelt. Zudem hat C3b eine Schlüsselfunktion für die Bildung der Komponenten C5b bis C9, die den sogenannten membrane attack complex (MAC) bilden. In dem gleichen Abschnitt wird auch der terminale Komplementkomplex (TCC) gebildet, der porenbildend und lytisch wirkt (Kraiczy ()) (vgl. Abb. 5).

Die Aktivierung der Komplementkaskaden kann über drei Aktivierungswege erfolgen: den klassischen Aktivierungsweg, den alternativen Aktivierungsweg und den Lectin-Weg. Der Unterschied dieser Aktivierungswege betrifft im Wesentlichen die Anhaftung der Mikrobe an das Komplementsystem (vgl. Abb. 6). Der klassische Weg wird durch humorale Antikörper (Immunglobuline) vermittelt, während der alternative Weg ohne Antikörper funktioniert. Entsprechend erfolgt die Komplementaktivierung über den alternativen Weg bereits zu Beginn der Infektion (Inokulation), während der klassische Weg erst nach Bildung von Antikörpern, also mit einem gewissen zeitlichen Abstand zum Infektionsbeginn einsetzt.

Beim Lectin-Weg ist das Lectin gewissermaßen der „Ersatz für den Antikörper beim klassischen Weg“ und Kohlenhydrate stellen die entsprechenden „Antigene“ dar. Allerdings spielt der Lectin-Weg im Zusammenhang mit der Borreliose keine wesentliche Rolle.

Bei dem klassischen Weg der Komplementaktivierung sind Antikörper (Immunglobuline) beteiligt, so dass das Komplementsystem zwar dem natürlichen Immunsystem zuzuordnen, jedoch in der Abhängigkeit von Antikörpern an das erworbene Immunsystem gebunden ist.

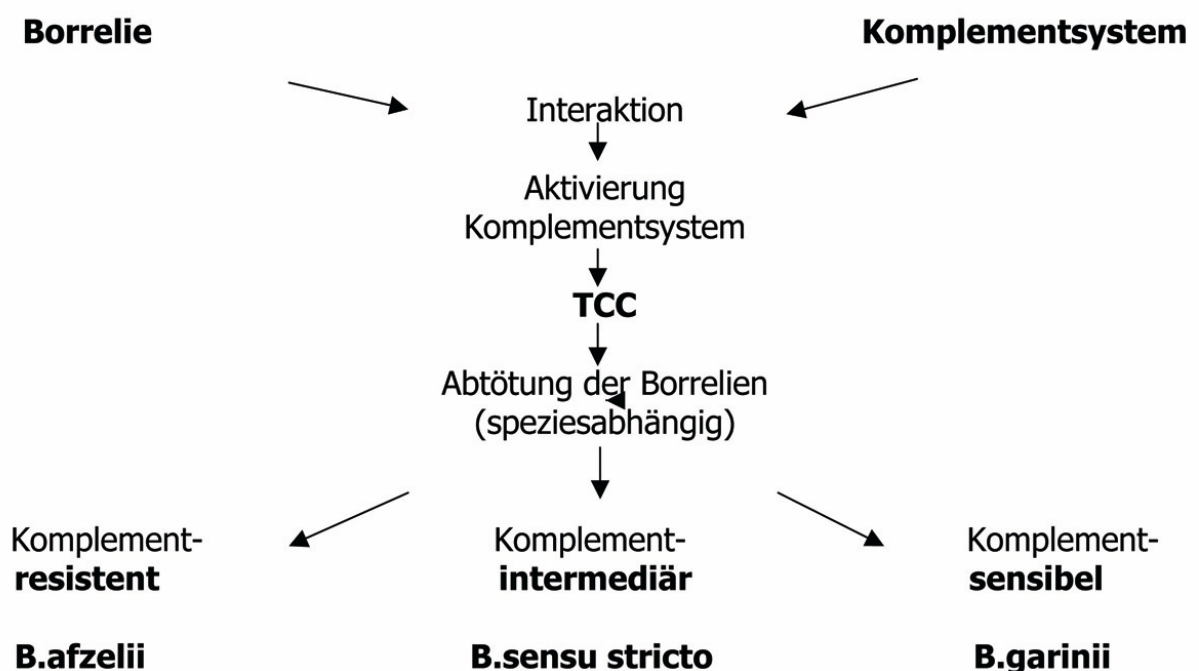


Abb. 8 Komplement-Resistenz bei verschiedenen Genospezies von *Borrelia* s.l.

Unklar sind auch die Zusammenhänge bei seronegativen Patienten. In dieser Situation würde die direkte Abwehr durch spezifische Antikörper entfallen und auch die Aktivierung des klassischen Weges der Komplementaktivierung wäre nicht möglich. Entsprechend wird in der Literatur auch die Möglichkeit diskutiert, dass die Antikörper zumindest in Teilen an Immunkomplexe oder an der Bindungsstelle des Komplementsystems gebunden sind, so dass sie im Serum nicht mehr nachweisbar sind. Die Patienten wären also scheinbar seronegativ ()).

Die Hemmung des Komplementsystems durch Bakterien wurde in den Untersuchungen von Lindahl et al () nachgewiesen ()). Dabei zeigte sich, dass Mikroben verschiedene wirtseigene Komplementproteine akquirieren können, wobei insbesondere die Regulatoren Faktor H und FHL-1/Reconectin besondere Bedeutung hatten. Bei Borrelien wurde die Fähigkeit diese wirtseigenen Regulatoren zu akquirieren erstmalig von Kraiczy et al () nachgewiesen. Diese Regulatoren sind in der Lage die Komponente C3b zu degradieren (inaktivieren). Zudem beschleunigen sie die Dissoziation von C3-Konvertase, so dass die Bildung von C3b auf diese Weise unterbunden wird (Abb. 7)

Eine solche Ablagerung von iC3b war auch schon von Hellwage () nachgewiesen worden. Auch andere humanpathogene Bakterien entgehen durch Hemmung der Komplementaktivierung der Bakteriolyse ().

Die Bakteriolyse ist neben der Opsonisierung ein weiterer wesentlicher Effekt, den das Komplementsystem zur Elimination der Mikrobe beiträgt. Wie in der Abbildung 5 dargestellt, entsteht in den Endstufen der Komplementkaskade (Komponenten C5b bis C9) der terminale Komplementkomplex (TCC) und der Membrane attack complex.

Schließlich kommt dem Komplementsystem noch eine weitere wesentliche Funktion zu, nämlich die Vermittlung der entzündlichen Reaktion. Durch Freisetzung von Anaphylatoxin werden Vasodilatation, Freisetzung von Entzündungsmediatoren und chemotaktische Aktivität auf die Effektorzellen der Entzündungsreaktion vermittelt (vgl. Abb. 5).

Die Interaktion von Borrelien und Komplementsystem war Gegenstand zahlreicher experimenteller Studien (). Dabei zeigte sich, dass Borrelien das Komplementsystem aktivierten ohne lysiert zu werden (). Diese Komplementresistenz zeigte jedoch bei den einzelnen Genospezies erhebliche Unterschiede (vgl. Abb. 8).

Je nach Ausprägung der Lyseresistenz wurde zwischen komplementsensibel, komplementintermediär und komplementresistent unterschieden. *B. afzelii* war überwiegend resistent, *B. sensu stricto* war komplementintermediär und *B. garinii* komplementsensibel.

Die experimentellen Untersuchungen zeigten zudem, dass in vitro komplementresistente Borrelien bei Zusatz von spezifischen Antikörpern lysiert wurden, d.h. bei Zusatz von Antikörpern wurde die Lyseresistenz überwunden.

Auch dieser Zusammenhang weist auf die Problematik seronegativer Patienten hin. Inwieweit das Fehlen von humoralen Antikörpern die Immunabwehr schwächt, ist wissenschaftlich ungeklärt. Hinzu kommt die Erfahrung, dass typischerweise bei frühzeitigem Einsatz von Antibiotika die Entwicklung von Antikörpern vermindert oder beeinträchtigt wird. Andererseits zeigt die klinische Erfahrung, dass eine möglichst frühzeitige antibiotische Behandlung, d.h. innerhalb von vier Wochen nach Infektionsbeginn die Heilungschancen, also die Prognose verbessern().

Verständlicherweise ist die Lyseresistenz (Komplementresistenz) ein Pathogenitätsfaktor. Borrelien, die gegenüber dem Komplementsystem unangreifbar sind, dürften für die Entstehung und Persistenz der Borreliose größere Bedeutung haben, jedoch gibt es keinerlei klinische Studien, die eine höhere Pathogenität in Korrelation mit unterschiedlicher Lyseresistenz der verschiedenen Genospezies klinisch belegen.

Auch im Hinblick auf die experimentelle Erkenntnis, dass humorale Antikörper ohne Komplement bakterizid sind (), andererseits jedoch monoklonale Antikörper nur in Gegenwart von Komplement wirksam sind, liegen bisher keine entsprechenden klinischen Studien vor.

Die strukturelle Komplementresistenz bezeichnet die Fähigkeit humanpathogener Bakterien durch Schutzmechanismen auf der Bakterienoberfläche sich gegen den terminalen Komplementkomplex (TCC) zu schützen. Ein derartiger Mechanismus liegt auch bei den komplementresistenten Borrelien vor. Entsprechend zeigten die Studien von Kraiczy et al () bei komplementresistenten Borrelien eine schwache Ablagerung von TCC; jedoch war in verschiedenen Experimenten auch eine erhebliche Ablagerung von TCC auf komplementresistenten Borrelien vorhanden, ohne dass es hierdurch zu einer morphologischen Veränderung der Borrelien kam. Die Borrelien waren von einer schleimartigen Struktur umgeben, auf deren Oberfläche der TCC abgelagert war. Diese komplementresistenten Borrelien zeigten, dass auch bei anderen Bakterien bekannte „shedding“, bei dem die schleimige Struktur mit dem aufgelagerten TCC abgestreift wurde.

Komplementsensible Borrelien verfügten über eine derartige Schleimschicht nicht. Sie zeigten in den Experimenten von Kraiczy () eine massive Ablagerung von C3b sowie TCC auf der Borrelienoberfläche und massive strukturelle Veränderungen im Sinne der Bakteriolyse.

Die sogenannte „regulative“ Komplementresistenz (Kraiczy ()) ist – wie bereits oben ausgeführt – auf den Einfluss von Regulatoren zurückzuführen. Diese Regulatoren sind wirtseigene Komplementproteine, die von den Borrelien akquiriert und auf ihrer Oberfläche deponiert werden. Dabei kommt insbesondere Faktor H und FHL-1/Reconnectin besondere Bedeutung zu. Diese Regulatoren wurden in den Experimenten von Kraiczy () erstmalig auf der Oberfläche von komplementresistenten *B. afzelii* nachgewiesen, nicht aber bei den komplementsensiblen *B. garinii* (Kraiczy et al 2000, 2001 a, 2002). Entsprechend wurde aus diesen experimentellen Erkenntnissen der Schluss gezogen, dass die „regulative Komplementresistenz“ durch die Akquirierung und Deponierung von wirtseigenen Regulatoren auf der Borrelienoberfläche zustande kommt.

Als entscheidende Konsequenz aus diesen experimentellen Daten schließen die Autoren: Die natürliche Komplementresistenz kann nur durch spezifische Antikörper im Zusammenwirken mit Komplement überwunden werden.

Der Vollständigkeit halber sei auf die complement regulator-acquiring surface proteins (CRASPs) hingewiesen. Hierbei handelt es sich um Proteine auf der Borrelienoberfläche, die die Eigenschaft besitzen, Komplement-Regulatoren zu aktivieren und dadurch das Komplementsystem zu hemmen. Die bisherigen Erkenntnisse sind jedoch rudimentär und widersprüchlich und werden wahrscheinlich Gegenstand künftiger Forschung sein.

Zusammenfassung:

Bei der Diskussion über die Ursachen der Erregerresistenz bei antibiotischer Behandlung der Borreliose sei zunächst festgestellt, dass eine Antibiose nur im Zusammenwirken mit einem funktionierenden Immunsystem wirkt. Die Antibiotika schwächen die Borrelien, die endgültige Elimination erfolgt jedoch durch das Immunsystem.

Bei der Einschätzung der Antibiotika-Resistenz sind zunächst zahlreiche empirische Aspekte zu berücksichtigen, deren Zusammenhänge bis heute wissenschaftlich nicht geklärt sind.

Die Borrelien besitzen gegenüber einer Reihe von Antibiotika eine natürliche Resistenz.

Bei den wirksamen Antibiotika ist zu beachten, dass bei den verschiedenen Genospezies und Subspezies der Borrelien die Wirkkonzentrationen der Antibiotika erheblich differieren. Nicht selten können daher ausreichende Antibiotikakonzentrationen im Organismus nicht mehr innerhalb der therapeutischen Breite erreicht werden, so dass auch in solchen Fällen faktisch eine Antibiotika-Resistenz vorliegt.

Die Borrelien verfügen über verschiedene Eigenschaften, die den Einfluss der Antibiotika begrenzen oder verhindern. Die Fähigkeit der Borrelien, in relativ gering durchblutete Körperkompartimente (z.B. Sehnen, Fascien) vorzudringen, machen sie für Antibiotika und Immunfaktoren weniger angreifbar. Bei intrazellulärem Aufenthalt

sind nur Antibiotika wirksam, die in Körperzellen eindringen können. Allerdings ist die Wirksamkeit nur extrazellulär wirkender Antibiotika nicht sicher zu beurteilen, da die Dauer des intrazellulären Aufenthaltes der Borrelien ungeklärt ist. Die Bildung von zystischen Formen oder L-Formen sind für die meisten Antibiotika nicht angreifbar, jedoch ist auch in diesem Zusammenhang die Bedeutung einer antibiotischen Langzeitbehandlung ungeklärt.

Die Auswahl der Antibiotika muss neben einer ausreichenden Gewebskonzentration auch die Liquorgängigkeit als wichtigen therapiebestimmenden Faktor beachten.

Gegenüber dem Komplementsystem, dem dominierenden Bestandteil der natürlichen Immunabwehr, besitzen Borrelien speziesabhängige Resistenzen. Die strukturelle Resistenz basiert auf einer Schleimschicht auf der Borrelienoberfläche, die mit den aufgelagerten Bakteriolyse-vermittelnden Immunkomplexen (terminaler Komplementkomplex) abgestreift werden können (shedding). Eine „regulative“ Komplementresistenz entwickeln die Borrelien indem sie wirtseigene Regulatoren (Inhibitoren) akquirieren und dadurch das Komplementsystem inaktivieren. Hierdurch werden wichtige immunologische Vorgänge (Opsonisierung, Bakteriolyse) behindert oder verhindert.

Die Ursachen der Resistenz von Borrelien gegenüber Antibiotika beruht also sowohl auf der begrenzten Wirkung von Antibiotika als auch auf der Resistenz bestimmter Borrelien-Spezies gegenüber dem Immunsystem.

Literaturverzeichnis

1. IDSA Practice usw. L1 Ziffer 5
2. Ziska L1 Ziffer 6
3. Hunfeld et al L2 Buchstabe a
4. Steere L1 Buchstabe 1
5. In der Liste L1 folgende Publikationen: Nr. 6, 7, 20, 21, 14, 15, 22, 17, 23, 8
6. L3 Hassler D. K. Riedel, J. Zorn usw.