

ABSTERBEKINETIK VON BORRELEA BURGENDORFERI - BAKTERIOLOGISCHE BEFUNDE ZUR BEHANDLUNG DER LYME-BORRELIOSE

V. Preac Mursic et al Infection, 24 (1996) 9-16

(Anmerkung: In der folgenden Übersetzung des Artikels von Preac-Mursic fehlen die Tabellen. Bei Interesse an dem vollständigen Artikel im englischen Original incl. Tabellen können Sie sich z.B. an die deutsche Zentralbibliothek für Medizin in Köln wenden. Der Originaltitel des Artikels ist: **KILL KINETICS OF BORRELEA BURGENDORFERI**)

ZUSAMMENFASSUNG: Zum besseren Verständnis der Persistenz von *Borrelia burgdorferi sensu lato* (s.l.) nach antibiotischer Therapie wurde die Absterbekinetik von *B. burgdorferi* s.l. unter Amoxicillin, Doxycyclin, Cefotaxim, Ceftriaxon, Azithromycin sowie Penicillin G bestimmt. Der Absterbeeffect wurde im modifizierten Kelly-Pettenkofer- (MKP-) Medium sowie in menschlichem Serum unter 72-stündigem Einfluß von Antibiotika untersucht. Verwendet wurden 20 klinische Isolate, davon 10 Stämme *Borrelia afzelii* und 10 Stämme *Borrelia garinii*. Die Ergebnisse zeigen, daß sich die Absterbekinetik von *B. burgdorferi* je nach Antibiotikum unterscheidet. Der Anteil der abgetöteten Borrelien ist weniger von der Konzentration des Antibiotikums als von dessen Einwirkungszeit abhängig. Ferner zeigen die Daten, daß die verschiedenen Stämme von *B. afzelii* und *B. garinii* unterschiedlich auf die bei der Lyme-Borreliose angewandten Antibiotika ansprechen und daß sogar innerhalb einer Spezies Unterschiede im Ansprechen auf ein Antibiotikum bestehen. Die *B. garinii*-Stämme scheinen empfindlicher gegen die üblicherweise eingesetzten Antibiotika zu sein. Des Weiteren werden die Persistenz von *B. burgdorferi* s.l. sowie Rezidive der Erkrankung trotz scheinbar ausreichender antibiotischer Therapie beschrieben. Die Patienten zeigten klinische Symptome, sowohl mit als auch ohne diagnostisch relevante Antikörper.

EINFÜHRUNG: Die Diagnose der Lyme-Borreliose wird aufgrund des klinischen Bildes und des serologischen Nachweises spezifischer Antikörper gestellt. Allerdings sind die Ergebnisse der serologischen Tests nicht eindeutig interpretierbar, da diese Antikörper über Monate vorhanden sein und sowohl eine frühere Infektion mit Borrelien als auch eine aktive Erkrankung anzeigen können. Eine negative Serologie wiederum schließt eine Borrelieninfektion nicht unbedingt aus (1-4). Borrelien aus Liquor, aus Organ- und Gelenkbiopsien zu kultivieren ist schwierig und wird relativ selten durchgeführt; die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ist bislang nicht ausreichend evaluiert, um als diagnostisches Routineverfahren zur Analyse menschlicher Gewebeproben einsetzbar zu sein. Insbesondere die Diagnostik im späten Krankheitsstadium und bei Persistieren der Erkrankung kann Probleme aufwerfen.

Bei der Behandlung der Lyme-Borreliose sind noch immer einige Fragen ungeklärt. Eines der Hauptprobleme ist, ein wirksames antibiotisches Therapieregime zu finden. Vergleicht man in vitro- und in vivo-Studien zur Empfindlichkeit von *B. burgdorferi* s.l., zeigt sich, daß Borrelien auf eine Reihe von Antibiotika ansprechen (5-9). Dennoch entwickelten mehrere Patienten nach antibiotischer Therapie Symptome (10, 1-4, 11, 12).

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse der Absterbekinetik von *B. burgdorferi* s.l. sowie das Persistieren von Borrelien nach antibiotischer Therapie diskutiert.

ABSTERBEKINETIK VON BORRELEA BURGENDORFERI S.L. UNTER VERSCHIEDENEN ANTIBIOTIKA

MATERIAL UND METHODEN: Das Ansprechen von *B. burgdorferi* s.l. auf Antibiotika sowie die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK 90) von 30 verschiedenen Antibiotika wurden an anderer Stelle bereits erörtert (7, 8).

Die Absterbekinetik von *B. burgdorferi* wurde im MKP-Medium (13) sowie in unverdünntem Serum von Probanden mit negativer Borreliose-serologie bestimmt. Jeweils 10 Stämme von *B. garinii* und *B. afzelii* wurden aus menschlichem Liquor und aus Hautbiopsien isoliert. Die Proben mit MKP-Medium bzw. mit Serum enthielten Antibiotika in Konzentrationen von 1, 2 und 4 mg/l und wurden mit 10.000.000 Zellen/ml beimpft. Kontrollkulturen mit 10.000.000 Zellen/ml ohne Antibiotika liefen in jeder Versuchsreihe mit. Bebrütet wurde bei 33 C. Die Kulturen wurden im Dunkelfeldmikroskop nach 6, 12, 24, 48 und 72 Stunden Inkubation auf bewegliche und nicht bewegliche Borrelien durchgemustert. Es wurden Tochterkulturen im MKP-Medium ohne Antibiotika angelegt und deren Wachstum weitere 4

Wochen beobachtet. Getestet wurden Amoxicillin, Azithromycin, Cefotaxim, Ceftriaxon, Doxycyclin und Penicillin G.

ERGEBNISSE: (Beachte Tabelle im Original) Abbildungen 1 bis 5 zeigen die Ergebnisse zur Absterbekinetik bei *B. afzelii*-Stämmen; Abbildungen 6 bis 10 bei 10 Isolaten von *B. garinii*-Stämmen im MKP-Medium. Es ergaben sich je nach Antibiotikum Unterschiede in der Absterbekinetik der Borrelien. Die Absterberate hängt weniger von der Konzentration des jeweiligen Antibiotikums ab als von der Einwirkdauer. Ferner zeigen die Daten einen unterschiedlichen Absterbeeffect bei *B. garinii* und *B. afzelii*. Ein interessantes und unerwartetes Ergebnis war auch die unterschiedliche Wirksamkeit der Antibiotika innerhalb einer Spezies. Auch war überraschend, daß die getesteten Antibiotika innerhalb eines Borrelienstammes unterschiedlich wirkten.

Um den antibakteriellen Einfluß von menschlichem Serum und gleichzeitig von Serum und Antibiotika gegen Borrelienisolate herauszufinden, untersuchten wir die Wirkung von Antibiotika in menschlichem Serum. Wir konnten zeigen (Abb. 11, 12), daß die Wirksamkeit der Antibiotika im Serum von Probanden nicht signifikant höher ist als im MKP-Medium. Serum verbesserte die bakterizide Wirkung der getesteten Antibiotika also nicht signifikant, umgekehrt war die Wirksamkeit bei Anwesenheit von Serum nicht vermindert.

Zusammenfassend lassen die Ergebnisse zur Absterbekinetik folgende Schlußfolgerungen ziehen:

1. Die Stämme von *B. afzelii* und *B. garinii* spp. reagieren unterschiedlich auf Antibiotika, die bei der Behandlung der Lyme-Borreliose eingesetzt werden.
2. Selbst innerhalb einer Spezies reagieren verschiedene Stämme unterschiedlich auf die verwendeten Antibiotika.
3. Zum einen hat ein und dasselbe Antibiotikum auf die getesteten Stämme eine unterschiedliche Wirkung, zum anderen reagiert ein und derselbe Stamm auf die verwendeten Antibiotika unterschiedlich.
4. Die Absterberate unter einem bestimmten Antibiotikum ist abhängig von der Einwirkdauer des Antibiotikums.
5. *B. garinii*-Stämme scheinen empfindlicher gegen die verwendeten Antibiotika zu sein als *B. afzelii*-Stämme.
6. Die Antibiotika wirken erst nach längerer Zeit.
7. Die unterschiedlichen Absterberaten von *B. burgdorferi* s.l.-Stämmen können bei der Erstellung eines Therapieschemas von Bedeutung sein.

PERSISTENZ VON *B. BURGDORFERI* S.L. BEI PATIENTEN NACH ANTIBIOTISCHER THERAPIE

PATIENTEN UND METHODEN

PATIENTEN: Die Patienten wurden zwischen Oktober 1992 und August 1994 untersucht. Die klinischen Daten sind in Tab. 1 aufgeführt. (s. Original)

SEROLOGISCHE TESTS: Antikörper gegen *B. burgdorferi* s.l. aus Blut und Liquor wurden mittels indirekter Immunfluoreszenz (IFT) und mittels ELISA, wie früher beschrieben, bestimmt (14).

BAKTERIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG: Gewebeproben aus Mitralklappen, Gelenk- und Hautbiopsien wurden auf *B. burgdorferi* im Dunkelfeldmikroskop sowie durch Anzucht im MKP-Medium wie weiter oben beschrieben (13, 15), untersucht. Die Kulturen wurden bei 33 C 5 bis 15 Wochen lang bebrütet. Die Isolate wurden durch die monoklonalen Antikörper L321f11 und L221f8 im Western-Blot (16) und mittels Pulsfeld- Gelelektrophorese (PFGE) gemäß Casjens und Huang (17) sowie Busch et al. (18) bestimmt.

Die Empfindlichkeit von *B. burgdorferi s.l.* gegen Doxycyclin, Cefotaxim und Ceftriaxon wurde mittels MHK-Wert im MKP-Medium ausgewertet. Der Nachweis für die Tauglichkeit des MKP-Mediums zur Prüfung der antimikrobiellen Empfindlichkeit von *B. burgdorferi s.l.* in vitro wurde bereits früher erbracht (7, 8).

ERGEBNISSE:

Borrelien konnten in allen Fällen nach verlängerter Inkubation der Kulturen (5 bis 15 Wochen im MKP-Medium) isoliert werden. Mit Hilfe der monoklonalen Antikörper L321f11 und L221f8 wurden die Isolate entsprechend der Serotypen (1, 2, 3, 4, 6, 7) bestimmt und mit Hilfe der Pulsfeld-Gelelektrophorese wurden sie in die Genospezies *B. afzelii* und *B. garinii* unterteilt (s. Fallbeschreibungen).

FALL 1: Ein 51jähriger Mann wurde im Herbst 1987 aufgrund einer Plexusneuritis stationär aufgenommen. Die Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) waren erhöht; die IgG- Antikörpertiter gegen *B. burgdorferi s.l.* im Serum waren positiv (1:256), wogegen der IgM-Titer negativ ausfiel. Der Western-Blot zeigte typische Banden von *B. burgdorferi s.l.* Der Patient wurde mit Cefotaxim (3 mal 2 g pro Tag i.v.) 12 Tage lang behandelt. Im Februar 1988 wurde der Erfolg der antibiotischen Therapie kontrolliert; die Antikörpertiter gegen *B. burgdorferi s.l.* sowie die Entzündungsparameter waren negativ. Im Januar 1993 erlitt der Patient ein Rezidiv. Er gab Kopfschmerzen, Schweißausbrüche und pseudoradikuläre Schmerzen im Bereich des rechten Armplexus an. Die Antikörpertiter gegen *B. burgdorferi s.l.* und der Western-Blot waren negativ. Ein Zeckenstich im Sommer 1992 ist fraglich. Ein Erythema migrans wurde nicht beobachtet. Im September 1993 erlitt der Patient einen Rückfall mit zunehmenden Herzschmerzen und Atemnot unter körperlicher Belastung. Eine Angio- und Echokardiographie belegten eine Mitralklappeninsuffizienz dritten Grades. Ferner wurde ein Sehnenabriß des Papillarmuskels festgestellt. Der Patient litt bereits seit 7 Jahren an einer Kardiomyopathie. Im November 1993 wurde er in der Universitätsklinik aufgenommen, wo ein Mitralklappenersatz durchgeführt wurde. Intraoperativ wurde eine schwere degenerative Veränderung einer bereits primär dysplastischen Mitralklappe mit Substanzdefekten und mehreren Sehnenabrissen des vorderen und hinteren Klappensegels festgestellt. Aufgrund der Anamnese des Patienten (1987 *B. burgdorferi*-IgG pos., Western-Blot pos.) wurde aus dem Mitralklappenexziseat eine Kultur auf Borrelien angelegt. *B. burgdorferi* wurde nach längerer Inkubation (9 Wochen) im MKP-Medium angezüchtet. IgM- wie auch IgG-Antikörpertiter gegen *B. burgdorferi s.l.* (ELISA, IFT, Immunoblot) waren negativ. Der Patient wurde in der Folge mit Ceftriaxon behandelt.

FALL 2: Ein 13jähriger, ansonsten gesunder Junge wurde wegen heftiger Schmerzen und Schwellung des rechten Knies in einer Abteilung für Infektionskrankheiten aufgenommen. Er litt seit einem Jahr unter Schmerzattacken. An einen Zeckenstich erinnerte er sich nicht, ebensowenig an ein Erythema migrans. Bei der Aufnahme zeigten Kulturen aus der Punktionsflüssigkeit kein Bakterienwachstum, jedoch waren im Serum spezifische IgG- und IgM-Titer (1: 5 12 nach Absorption) gegen *B. burgdorferi s.l.* zu finden. Nach der Punktion entwickelte er Fieber und das linke Knie schwellte an. Der Patient erhielt daraufhin 14 Tage lang 2 g Ceftriaxon pro Tag. Die Schwellung ging zurück, doch einige Tage nach der Behandlung schwellte das rechte Knie sowie der rechte Knöchel an. Allerdings hatte der Patient keine Schmerzen. Nun erhielt er Ibuprofen. Die Schwellung des Knies hielt 4 Monate an, der IgG- Borrelientiter war 1:256 (nach Absorption). Der Patient wurde mehrere Wochen mit Ibuprofen behandelt. 4 Monate lang verstärkten sich die Symptome nach längerem Gehen. 6 Monate nach seinem ersten Klinikaufenthalt wurde der Patient erneut mit einer gravierenden Schwellung des rechten Knies, eingeschränkter Beweglichkeit und einem Gelenkserguß stationär aufgenommen. Die Symptome im linken Knie waren weniger deutlich ausgeprägt. Die Dokumentation sämtlicher Klinikaufenthalte einschließlich aller klinischen und serologischen Befunde wurden nun eingeholt. Die Biopsien der Gelenkhaut und die Gelenksflüssigkeit wurden auf Mycobakterien und *B. burgdorferi* untersucht. Serologisch ergab sich kein Hinweis auf eine bakterielle oder virale Infektion außer der einer Lyme-Borreliose (IgG 1:128 nach Absorption). *B. afzelii* wurde aus der Gelenkhaut wie aus der Gelenksflüssigkeit kultiviert. Bei der Nachuntersuchung einen Monat nach Synovektomie und der Punktion bestand noch eine Schwellung und ein Erguß. Nach einer 14tägigen Behandlung mit Ceftriaxon gingen die Schwellung und der Erguß vollständig zurück. Eine zweite Untersuchung der Synovia 6 Monate nach der ersten Synovektomie zeigte eine exudative Entzündung. Eine Borrelienserologie und *B. burgdorferi s.l.* -Kulturen waren negativ. Innerhalb weniger Wochen konservativer Therapie heilte die Synovitis aus, die eingeschränkte Beweglichkeit jedoch blieb bestehen. Die letzte Nachuntersuchung 1993 bestätigte dies.

FALL 3: Bei einem 17jährigen Jungen traten immer wieder Schmerzen im Knie auf. Er wurde mit einem Corticosteroid behandelt. Anfang 1993 wurde er aufgrund schmerzhafter Schwellungen beider Knie in einer rheumatologischen Abteilung aufgenommen. Die körperliche Untersuchung und das Labor wiesen auf eine Arthritis beider Knie und des rechten Ellbogens hin. Zum Zeitpunkt der Untersuchung hatte der Patient Fieber. Rheumafaktoren und Syphilisserologie waren negativ, wogegen der *B. burgdorferi*-IFT-IgG- Titer grenzwertig war. Der Patient wurde 14 Tage lang mit 2 g Ceftriaxon pro Tag behandelt. Im Oktober 1993 litt er erneut an Arthritis-schüben in beiden Knien. Die IgG-Antikörpertiter gegen *B. burgdorferi s.l.* in Serum und Gelenksflüssigkeit waren positiv (IFT 1:512, ELISA >24), IgM war negativ. Nach 5wöchiger Inkubation im MKP-Medium wurde *B. afzelii* aus dem Gelenkerguß isoliert. Daraufhin wurde 14 Tage lang 6 g Cefotaxim pro Tag gegeben. Ein Erythema migrans war nicht bemerkt worden, wohl aber ein Zeckenstich. Auf die Antibiotikatherapie hin besserten sich die Beschwerden deutlich.

FALL 4: Ein 35jähriger Mann wurde in einer Hautklinik mit einer einjährigen Krankengeschichte mit Kopfschmerzen, starken Rückenschmerzen, Hautausschlägen und Arthralgien aufgenommen. Bei der Aufnahme wurde ein benignes Lymphozytom vermutet. Die neurologische Untersuchung ergab einen normalen Befund. Sowohl das IgG als auch das IgM der *B. burgdorferi*-Serologie waren negativ. Allerdings konnten unbewegliche Borrelien aus einer Hautbiopsie isoliert werden. Nach 4 Tochterkulturen im MKP-Medium, mit 10% einer 35%igen Rinderalbuminlösung (Sigma, Deutschland) angereichert, waren die Borrelien beweglich. Mit Hilfe monoklonaler Antikörper und der Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE) wurden die Stämme als *B. burgdorferi* der Serogruppe 2 und als Genospezies *B. garinii* klassifiziert. Ein Zeckenstich war nicht erinnerlich. Der Patient wurde 14 Tage lang mit 2 g Ceftriaxon pro Tag behandelt. Die Rückenschmerzen ließen allmählich nach, die anderen Symptome hingegen blieben weiterhin bestehen. Der Patient erhielt im Februar 1993 für 10 Tage lang Doxycyclin. Im März 1993 wurde der Patient aufgrund anhaltender Arthralgien erneut stationär aufgenommen. Die Antikörpertiter gegen *B. burgdorferi s.l.* im Serum waren negativ, doch wurden Borrelien aus einer daraufhin durchgeführten Biopsie (aus der unmittelbaren Nachbarschaft der vorangegangenen Biopsie) isoliert. Dieses Borrelienisolat blieb beweglich. Nun wurde Penicillin G 14 Tage lang oral verabreicht. Bei einer Nachuntersuchung im Juni 1993 fielen Serologie und Kultur auf *B. burgdorferi s.l.* negativ aus. Bei der letzten Untersuchung im Dezember 1993 war die *B. burgdorferi*-Serologie weiterhin negativ, eine Kultur wurde nicht angelegt. Die antibiotische Therapie besserte die Arthralgien.

FALL 5: Eine 28 Jahre alte Frau litt unter wiederkehrenden Schmerzen im Knie, in der Hand, der Schulter und dem Sprunggelenk. Sie wurde mit Corticosteroiden und Doxycyclin behandelt. Nach 2 Jahren wiederkehrender Schmerzen und zunehmender Entzündungen im Knie und in den Handgelenken wurde eine Synovektomie (Gelenkhautentfernung) durchgeführt. Es wurden Kulturen auf *B. burgdorferi* aus Biopsien angelegt sowie eine Serologie durchgeführt. IgM- und IgG-Antikörper gegen *B. burgdorferi* waren negativ; jedoch wurde *B. afzelii* aus der Synovia des Handgelenks isoliert. Die Patientin wurde mit Ceftriaxon behandelt.

DISKUSSION

Die Hauptprobleme bei der Lyme-Borreliose bestehen darin, daß verlässliche diagnostische Tests für eine aktuell bestehende Infektion fehlen und daß Therapien oftmals nicht den gewünschten Erfolg bringen. Die Interpretation serologischer Tests und deren Ergebnisse sind nicht immer eindeutig: falsch-positive wie auch falsch-negative Ergebnisse kommen vor. Negative serologische Ergebnisse schließen eine Infektion mit *B. burgdorferi s.l.* nicht notwendigerweise aus (1-4). Ferner ist nicht sicher, ob eine positive PCR tatsächlich eine aktive Infektion anzeigt. Leider sind Borrelien in Gewebeproben leicht zu übersehen und nur schwer aufzuspüren. Die sich überlappenden Beschwerdebilder in den einzelnen Stadien und der selbstlimitierte Verlauf der Infektion im ersten und zweiten Stadium der Borreliose erschweren die Diagnose und die Kontrolle des Therapieerfolgs. Nach Asbrink et al. (19) entwickeln 10 bis 15 % der europäischen Patienten mit unbehandeltem Erythema migrans eine Neuroborreliose. Einige Monate nach der Infektion bekommen 60 % der unbehandelten Patienten in den USA wiederholte Arthritis-schübe, und bei 10 % der Patienten mit Arthritis persistiert die Entzündung trotz antibiotischer Therapie (20, 21). Die genaue Inzidenz einer generalisierten Infektion, bei der das Herz und andere Organe beteiligt sind, ist nicht bekannt. Auch haben wir keine Daten über die Inzidenz der Fälle von Borreliose im generalisierten Stadium trotz erfolgter antibiotischer Therapie. Wie oft Borrelien im Zentralnervensystem (ZNS), in der Haut oder in anderen Organen persistieren, ist nicht bekannt, ebensowenig, ob und welche atypischen Krankheitserscheinungen sie hervorrufen können. Unsere Ergebnisse bei der Isolation von *B. afzelii* aus dem Liquor während des Erythema

migrans-Stadiums ohne entzündliche Reaktion und ohne neurologische Symptome legen eine sehr frühe Erregergeneralisation nahe (4).

Die Isolation von *B. burgdorferi* s.s. aus einer Irisbiopsie (anamnestisch bestanden trotz antibiotischer Therapie jahrelang eine chronisch wiederkehrende Uveitis und Panuveitis mit beidseitiger Iridozyklitis) ist der beste Nachweis für eine dauerhafte Persistenz der Borrelien außerhalb des ZNS und der Haut (4). Ferner überlebten Borrelien bei den hier vorgestellten Patienten Monate bis Jahre trotz scheinbar ausreichend aggressiver antibiotischer Therapie. Diese Persistenz sind zum einen interessant aufgrund ihrer Lokalisation, zum anderen, weil sie auch nach mehrmaliger antibiotischer Therapie noch isoliert werden konnten. Besonders denkwürdig ist die Isolation nicht beweglicher, atypischer Formen von *B. burgdorferi*, die nach dem Anlegen von Tochterkulturen im MKP-Medium beweglich wurden. Dieses Ergebnis wie auch das Ergebnis anderer Untersuchungen (22) ließ die Herausbildung von kugelförmigen L-Formen (Erklärung s. beiliegende Kopie; Anm. d. Übers.) bei *B. burgdorferi* s.l.-Stämmen vermuten. Erfahrungen mit anderen Bakterien zeigen, daß solche Formen für chronisch persistierende Infektionen verantwortlich sein können (23, 24).

Warum trotz antibiotischer Therapie bei manchen Patienten *B. burgdorferi* s.l. persistieren, ist noch nicht hinreichend geklärt. Tatsächlich können eine Reihe von Faktoren eine Rolle spielen, beispielsweise die Virulenz der Borrelien, deren lange Generationsdauer, biologische Unterschiede zwischen den Stämmen, der Ort der Infektion, die Penetrationsfähigkeit des Antibiotikums an dieser Stelle, unzureichende antibiotische Behandlung u.v.a. In welchem Maße der immunologische Status des Patienten eine Rolle spielt, ist unklar. Die Fähigkeit der Borrelien, sich in verschiedenen menschlichen Geweben (Herz, Muskeln, Milz, Augen, Gehirn) einzunisten (25-27, 4, 11, 28) und in die Zellen einzudringen sowie ein ungenügend hoher Wirkspiegel des Antibiotikums im Gewebe sind für die Therapie entscheidend.

Es ist bekannt, daß die Therapie der Spätformen der Borreliose schwierig sein kann. Häufig kommt es zu Rezidiven, und man entdeckt Persistenz trotz scheinbar ausreichender antibiotischer Behandlung. Die Therapie während des Erythema migrans-Stadiums scheint meist wirksam und ausreichend zu sein, so daß es selten zu Persistenz und zum Wiederauftreten der klinischen Symptome kommt (3). Bei den meisten Patienten mit Erythema migrans wird die klinische und serologische Kontrolle des Therapieerfolges - wenn überhaupt - bereits wenige Monate nach Beendigung der antibiotischen Behandlung durchgeführt, also zu früh, um eine endgültige Diagnose stellen zu können. Außerdem besteht der Nachweis eines Therapieerfolges nicht nur aus dem Fehlen klinischer Symptome, sondern auch aus der Eliminierung der Borrelien. Dieser Nachweis ist schwer zu erbringen und wird selten geführt. Wenn Antikörper gegen *B. burgdorferi* s.l. über Monate persistieren, kann dies sowohl ein Hinweis auf eine frühere Borrelienexposition als auch auf eine aktive Infektion sein. Schließlich muß bedacht werden, daß Veränderungen in der klinischen Symptomatik (nach Monaten oder gar Jahren) die Patienten veranlassen können, den Arzt zu wechseln.

Gegenwärtig gibt es große Unterschiede in der antibiotischen Therapie der Lyme-Borreliose (Art des Mittels, Dosierung, Dauer der Anwendung), was zu sehr unterschiedlichen klinischen und serologischen Ergebnissen führt.

Häufig scheint der Fehler der Behandlung darin zu liegen, daß unwirksame Antibiotika wie Co-Trimoxazol, Cefaclor und Aminoglykoside verabreicht werden. Die Ergebnisse von einigen klinischen und in-vitro-Studien zeigen, daß Cephalosporine wirksamer sind als Penicillin G (29-31). Wiederum berichten einige Forscher (32-34), daß es hinsichtlich der Ergebnisse keine Unterschiede gibt bei Patienten, die Penicillin und solchen, die Cephalosporine erhielten. Ferner sind Penicillin G und oral verabreichtes Doxycyclin bei der Behandlung der Neuroborreliose (35) ähnlich wirksam wie Azithromycin, Doxycyclin und Phenoxymethylpenicillin bei der Behandlung des Erythema migrans-Stadiums (36) eine ähnliche Wirksamkeit.

Die Konzentrationen von Penicillin, Cefotaxim und Ceftriaxon im Liquor zeigen, daß Cephalosporine eine höhere Penetrationsfähigkeit besitzen als Penicillin (33, 37). Unsere Studie ergab, daß die Absterbekinetik der Borrelien von Antibiotikum zu Antibiotikum verschieden ist. Die Absterberate unter Gabe eines bestimmten Antibiotikums war abhängig von der Konzentration und der Einwirkungszeit. Die Keimreduktion unter Gabe von Beta-Laktamasen war in höherem Maße zeitabhängig. Die verwendeten Antibiotika zeigten erst nach 48 bis 72 Stunden einen signifikanten Absterbeeffekt. Die Wirksamkeit der Antibiotika entwickelte sich nur langsam. Interessant zu beobachten war der unterschiedliche Effekt eines gegebenen Antibiotikums auf verschiedene *B. burgdorferi*-Isolate zum einen im MKP-Medium, zum anderen im Serum gesunder Probanden. Ferner legen die Ergebnisse die Vermutung nahe, daß die *B. afzelii*- und *B. garinii*-Stämme nicht gleichermaßen empfindlich sind gegen die zur Behandlung der Lyme-Borreliose eingesetzten Antibiotika. Diese individuell benötigte

Einwirkzeit von Antibiotika bei verschiedenen Stämmen kann bei der Wahl des Therapieregimes von Bedeutung sein. Der üblichen Empfehlung zufolge sollten Patienten mit Erythema migrans mindestens 14 Tage lang mit oralen Antibiotika (Doxycyclin 2 x 100 mg/d, Amoxicillin 2 x 400 mg/d) behandelt werden, Patienten mit Komplikationen oder im Stadium 3 für 2 bis 3 Wochen intravenös (Cefotaxim 3 x 2 g/d, Ceftriaxon 1 x 2 g/d). Aufgrund des unvorhersehbaren Krankheitsverlaufs und der frühen Streuung der Borrelien scheint es jedoch angemessen, Patienten im Stadium 1 so effektiv wie möglich zu behandeln. Am Anfang eines komplizierten Krankheitsverlaufes und des Spätstadiums stehen immer die frühen Manifestationen. Ferner zeigen Fallberichte und die Ergebnisse randomisierter prospektiver Therapiestudien, daß mit den empfohlenen antibiotischen Therapieregimen eine Heilung nach nur einer Behandlungseinheit oftmals unmöglich ist.

Zur wirkungsvolleren Ausrichtung der antibiotischen Behandlung können abgewandelte, intensivere Dosierungspläne überaus wichtig sein. Die Kombination zweier Antibiotika (Cephalosporin oder Penicillin G in Kombination mit Doxycyclin oder Azithromycin) muß erwogen werden. Ebenso scheint eine gepulste Therapie vorteilhaft, bei der sich höhere Antibiotikagaben über 4 bis 5 Tage mit zwei antibiotikafreien Intervallen von wiederum 4 bis 5 Tagen abwechseln. Dieses Behandlungsregime, bei dem der langen Generationsdauer der Borrelien und dem antibiotischen Wirkmechanismus Rechnung getragen wird, könnte wirksamer sein als das gängige Regime. Durch die höhere Dosierung der Antibiotika erreicht man entsprechend höhere Wirkspiegel in Serum, Liquor und Gewebe, und durch die wiederholte Gabe der Antibiotika werden die vorher nicht abgetöteten Borrelien so effektiv wie bei der ersten Dosis vernichtet. Darüber hinaus ist bekannt, daß Bakterien in der postantibiotischen Wachstumsphase gegen die antibakterielle Aktivität menschlicher Leukozyten empfindlicher sind als unbehandelte Bakterien.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sowohl die Isolation von *B. burgdorferi s.l.* nach antibiotischer Therapie als auch das Fortbestehen klinischer Symptome deutlich machen, daß gegenwärtig empfohlene Behandlungsregimes für manche Patienten nicht ausreichend sind. Aufgrund dieser Beobachtung ist es fraglich, ob eine endgültige Eradikation der Borrelien mit einer einzigen Behandlungseinheit immer möglich ist. Jeder Patient reagiert anders. Die Therapie sollte besser auf den einzelnen Patienten zugeschnitten und genauer kontrolliert werden. Wir halten eine optimale Therapie im Stadium 1 der Borreliose (Erythema migrans) für überaus wichtig, um so eine Streuung der Borrelien frühzeitig zu unterbinden. Ein Zusammenhang zwischen *B. burgdorferi s.s.*, *B. garinii* und *B. afzelii* und unterschiedlichen klinischen Beschwerdebildern war nicht feststellbar (Publikation in Vorbereitung), jedoch ergab sich ein unterschiedlicher Absterbeeffekt bei den einzelnen Stämmen dieser drei Spezies je nach Antibiotikum. Möglicherweise besteht hier eine Korrelation. Weshalb eine vollständige Eradikation der Borrelien nicht möglich und warum ein vollständiges Verschwinden der klinischen Symptome nicht erreichbar ist, obwohl die Borrelien auf die in der Therapie verwandten Antibiotika ansprechen (Therapieversagen? andere Faktoren?) könnte nur durch umfangreiche und streng validierte klinische und mikrobiologische Studien geklärt werden. Möglicherweise müssen wir bei einer Persistenz der Krankheit oder einem Rezidiv von atypischen Formen von *B. burgdorferi s.l.*, nämlich kugelförmigen L-Formen, ausgehen. Die Eradikation dieser Formen wie auch der intrazellulär liegenden Borrelien (38) ist schwierig und mit Beta-Laktamase-Antibiotika praktisch nicht möglich. Hier ist eine Kombinationstherapie mit Doxycyclin oder Makroliden angezeigt.

Literaturverweise

1. Pfister, H. et al.: Latent Lyme neuroborreliosis: presence of Bb in the cerebrospinal fluid without concurrent inflammatory signs. Neurology 39 (1989) 1118-1120.
2. Preac Mursic, V. et al.: Survival of Bb in antibioticly treated patients with Lyme borreliosis. Infection 17(1989) 355-359.
3. Liegner, K. et al.: Recurrent erythema migrans despite extended antibiotic treatment with minocycline in a patient with persisting Bb infection. J. Am. Acad. Dermatol. 28(1993) 312-314.
4. Preac mursic, V. et al.: First isolation of Bb from an iris biopsy. J. Clin Neuroophthalmol. 13 (1993) 155-161.
5. Johnson, R.C. et al.: In vitro and in vivo susceptibility of the Lyme disease spirochete Bb to four antimicrobials. Antimicrob. Agents Chemother. 31(1987) 164-167.

6. Johnson, R.C.: Isolation techniques for spirochetes and their sensitivity to antibiotics in vitro and in vivo. Rev. Infect. Dis. 11(Suppl 6)(1989)1505-1510.
7. Preac Mursic, et al.: In vitro and in vivo susceptibility of Bb. Eur. J. Clin. Microbiol. 6 (1987)424-426.
8. Preac Mursic, V.: Antibiotic susceptibility of Bb. in vitro and in vivo. In: Weber, K., Burgdorferi, W. (eds): Aspects of Lyme borreliosis. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1993, pp301-311.
9. Levin, J.M. et al.: In vitro susceptibility of Bb to 11 antimicrobial agents. Antimicrob. Agents Chemother. 37 (1993)1444-1445.
10. Schmidle, J. et al.: Cultivation of Bb from joint fluid three months after treatment of facial palsy due to Lyme borreliosis. J. Infect. Dis. 158 (1988)905-906.
11. Haupl, T et al.: Persistence of Bb in ligamentous tissue from a patient with chronic Lyme borreliosis. Arthritis Rheum. 36 (1993) 1621-1626.
12. Liegner, K.B.: Treatment of late Lyme disease: a challenge to accept. J. Clin. Microbiol. 32 (1994) 1415-1416.
13. Preac Mursic et al.: European Bb isolated from humans and ticks: culture conditions and antibiotic susceptibility. Zbl. Bakt. Hyg. A263 (1986)112-118.
14. Wilske, B. Preac Mursic, V.: Microbiological diagnosis of Lyme borreliosis. In Weber, K., Burgdorferi, W. (eds.): Aspects of Lyme borreliosis. Springer, Berlin, Heidelberg, NY 1993, pp. 267-300.
15. Preac Mursic, V., Wilske, B.: Biology of Bb. In: Weber, K., Burgdorferi, W. (eds.): Aspects of Lyme borreliosis. Springer, Berlin, Heidelberg, NY 1993, pp. 44-58.
16. Wilske, B. et al.: Immunodominant proteins of Bb; implications for improving serodiagnosis of Lyme borreliosis. In: Neu, H.C. (ed.): New antibacterial strategies. Churchill Livingstone, London 1990, pp. 47-63.
17. Casjens, S., Huang, W.M.: Linear chromosomal physical and genetic map of Bb, the Lyme disease agent. Molec. Microbiol. 8 (1993) 967-980.
18. Busch, U. et al.: Molecular characterizations of Bb sensu lato strains by pulsed gel electrophoresis. Electrophoresis 16 (1995) 744-747.
19. Asbrink, E. et al.: Erythema chronicum migrans afzelius in Sweden. A study on 231 patients. Zbl. Bakt. Hyg. A 263 (1986) 2290236.
20. Steere, A.C. et al.: The clinical evolution of Lyme arthritis. Ann Intern. Med. 107 (1987) 725-731.
21. Steere, A.C. et al.: Treatment of Lyme arthritis. Arthritis. Rheum. 37 (1994) 878-888.
22. Radolf, J.D. et al.: Analysis of Bb membrane architecture by freeze-fracture electron microscopy. J. Bacteriol. 176 (1994) 21-31.
23. Swain, R.H.A.: Electron microscopic studies of the morphology of pathogenic spirochaetes. J. Path. Bact. Vol. LXIX (1955) 117-128.
24. Charche, P.: Atypical bacterial forms in human disease. In: Guze, L.B. (ed.): Microbial protoplasts, spheroplasts and L-forms. Williams and Milkins, Baltimore 1968, p. 484.

25. Stanek, G. et al.: Isolation of Bb from the myocardium of a patient with longstanding cardiomyopathy. *N.Engl. J. Med.* 322 (1990) 249-252.
26. Detmar, U., Maciejewski, W.: Borrelial dermatomyositis-like syndrome. In: Weber, K., Burgdorferi, W. (eds.): *Aspects of Lyme borreliosis*. Springer, Berlin, Heidelberg, NY 1993, pp. 259-266.
27. Cimmino, M. et al.: Spirochetes in the spleen of a patient with chronic Lyme disease. *Am. J. Clin. Pathol.* 91 (1989) 95-97.
28. MacDonald, A.B.: Borrelia in the brains of patients dying with dementia. *JAMA* 256 (1986) 2195-2196.
29. Dattwyler, R.J. et al.: Treatment of late Lyme borreliosis - randomized comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet ii* (1988) 1191-1194.
30. Pal, G.S. et al.: Penicillin-resistant borrelia encephalitis to cefotaxime. *Lancet i* (1988) 50-51.
31. Hassler, D. et al.: Cefotaxime versus penicillin in the late stage of Lyme disease-prospective, randomized therapeutic study. *Infection* 18 (1990) 16-20.
32. Kristoferitsch, W. et al.: High-dose penicillin in meningopolyneuritis Garin-Bujadoux-Bannwarth. *Zbl. Bakt. Hyg. A* 263 (1986) 357-364.
33. Pfister, H.W. et al.: Cefotaxime versus penicillin G for acute neurological manifestations of Lyme borreliosis: a prospective randomized study. *Arch. Neurol.* 46 (1989) 1190-1194.
34. Weber, K. et al.: A randomized trial of ceftriaxone versus oral penicillin for treatment of early Lyme borreliosis. *Infection* 18 (1990) 91-96.
35. Karlsson, M. et al.: Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 44 (1994) 1203-1207.
36. Strle, F. et al.: Erythema migrans comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin. *Congress for Infectious Disease*, montreal, Canada, 1990.
37. Pfister, H.W. et al.: Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis. *J. Infect. Dis.* 163 (1991) 311-318.
38. Ying, M. et al.: Intracellular localization of Bb within human endothelial cells. *Infect. Immun.* 59 (1991) 671-678.