

# Bestimmung geeigneter Antibiotika gegen die Erreger der Lyme-Borreliose im Zellkulturmodell

Von Martin Sievers und Priska Keller

Borrelien bestimmter OspC-Typen können sich nach einem Zeckenstich im Körper verbreiten und Organe wie die Haut, das Gehirn, Herz, die Blase und Gelenke befallen. Die Borreliensind in der Lage intrazellulär zu wachsen und konnten in menschlichen Endothelzellen, in neuronalen Zellen und in Synovialgewebe nachgewiesen werden. Koinfektionen bei einer Lyme-Borreliose wie zum Beispiel Borrelien und Rickettsien oder Borrelien und Anaplasmen, die auftreten können, sind vermehrt Aufmerksamkeit zu widmen und können den Verlauf einer Lyme-Borreliose verstärken. Das erleichterte Eindringen der Borrelien in das Gehirn wird durch die von Anaplasmen ausgelöste Induktion von Metalloproteasen ermöglicht.

Durch die Arbeiten an der Hochschule Wädenswil bezüglich der Kultivierung der Borrelien in komplexen Medien und mit menschlichen Zellen sowie durch die Bestimmung der Wirkung von Antibiotika gegen die Borrelien entwickelt sich ein ausgeprägtes wissenschaftliches Bild von den Erregern der Lyme-Borreliose. Wir konnten bei der Kultivierung von Borrelien mit menschlichen Endothelzellen zeigen, dass bei Antibiotika in zu geringer Konzentration die Borrelien in die zystische Form übergehen und danach schwierig abzutöten sind. Eine Stoßtherapie mit einer hohen Konzentration an Antibiotika am Anfang der Behandlung würde eine Umwandlung der Borrelien in die zystischen Formen verhindern.  $\beta$ -Lactam-Antibiotika und Cephalosporine begünstigen das Auftreten zystischer Formen. Vermutlich dominieren intrazelluläre Borrelien und zystische Formen der Borrelien im Krankheitsbild der chronischen Lyme-Borreliose. Die Antibiotika sollten eine gute Penetration ins Gewebe aufweisen und in die Zelle eindringen können. Quensyl (Hydroxychloroquin, CH: Plaquenil) zeigt in vitro gegen Borrelien und ihre zystischen Formen eine gute Wirkung, ist aber ein Malariumittel und bedarf somit in Bezug auf seine Wirkung bei der Therapie der Lyme-Borreliose einer weiteren Abklärung. Kombinationen an Antibiotika wie Doxycyclin und Quensyl zeigen nach unseren Erkenntnissen in vitro die Fähigkeit, alle Formen der Borrelien (spirochätale, zystische und intrazelluläre) weitgehend abzutöten. Bei der Einnahme von Doxycyclin ist eine Überprüfung der Konzentration zur Feststellung der Wirkung von nicht unter 5 Mikrogramm pro ml Blut erforderlich. Minocyclin ist im Gegensatz zu Doxycyclin Lipid-löslicher und kann über einen längeren Zeitraum in einer geringeren Konzentration eingenommen werden. Minocyclin wird bereits in der Therapie der Lyme-Borreliose eingesetzt. In unserem in vitro Modell zeigte in einem ersten Ansatz das Ketolid Telithromycin eine deutlich bessere Wirkung gegen Borrelien als das Makrolid Azithromycin. Diese beiden Antibiotika sind im Gegensatz zu Quensyl, Doxycyclin und Minocyclin nicht in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren. Um eindeutige Aussagen machen zu können, ist eine medizinische Studie unbedingt erforderlich sowie eine Datenbank, in der die Therapien erfasst werden. Diese Studien würden auch zeigen, in wie weit sich die in vitro Ergebnisse im Zellkulturmodell auf den menschlichen Körper übertragen lassen.

Gänzlich neue Fragestellungen in Bezug auf Entzündungen bei einer chronischen Lyme-Borreliose drängen sich aufgrund neuer Forschungsdaten auf. *Borrelia burgdorferi* kann die Bildung von Cytokinen wie Interleukin IL-1  $\beta$ , IFN- $\gamma$ , und Tumor-Nekrose-Faktor TNF $\alpha$ , die eine Entzündungsreaktion verursachen, induzieren. Interleukin 10 als anti-inflammatorisches Cytokin wirkt der Entzündung entgegen. Borrelien sind in der Lage, die Bildung von Interleukin 10 produzierenden Monozyten zu hemmen. Quensyl ist neben der Wirkung gegen Borrelien zusätzlich ein so genanntes "disease-modifying antirheumatic drug" und lindert die Entzündungen. TNF $\alpha$  spielt jedoch bei der Bildung von Antikörpern eine wichtige Rolle. Wir haben an der Hochschule Wädenswil eine Reihe an Antibiotika und Kombinationen an Antibiotika gegen Borrelien im Zellkulturmodell getestet unter Generierung aussagekräftiger mikroskopischer Bilder. Das Quensyl, das auch von der norwegischen Arbeitsgruppe Brorson mit Wirkungen gegen zystische Formen der Borrelien beschrieben ist, scheint ein geeignetes Mittel in der Therapie der Lyme-Borreliose zu sein. Auch die Gabe von Immunglobulinen an immungeschwächte Patienten als zusätzliche Therapie-form ist eine Fragestellung, die weiterer Abklärung bedarf und uns sehr interessiert.

Das Anforderungsprofil eines Antibiotikums muss den wissenschaftlichen Erkenntnissen über das Vorkommen verschiedener Formen der Borrelien angepasst werden. Wir sind sicher mit der Kombination Quensyl und Doxycyclin (Quensyl und Minocyclin) dies Kriterium zu erfüllen. Diese Erkenntnis basiert auf den in vitro Daten unserer Forschung auf dem Gebiet der Lyme-Borreliose.

Die Forschungsarbeiten an der Hochschule Wädenswil zur Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose werden von einer Stiftung in Zürich und von der KTI/CII in Bern finanziert in Zusammenarbeit mit Institut Virion AG (Dr. med. et phil. Marinko Dobec), medica (Medizinische Laboratorien Dr. F. Kaeppli) und den Fachärzten Dr. med. Markus Fritzsche und Dr. med. Norbert Satz.

Prof. Dr. Martin Sievers  
Hochschule Wädenswil

Institut für Pharmazeutische Biotechnologie Einsiedlerstrasse 31 . CH-8820 Wädenswil Email: [martin.sievers@hsw.ch](mailto:martin.sievers@hsw.ch)  
ab Januar 2008: [martin.sievers@zhaw.ch](mailto:martin.sievers@zhaw.ch)

## GLOSSAR

Endothelzellen      Zellen, die einschichtige Auskleidung von Gefäßen und Hohlräumen bilden

Synovialgewebe	Gelenkgewebe
Anaplasmen	neuer Name für Ehrlichien
Metalloproteasen	Enzyme, die Protein und Kollagen abbauen
$\beta$ -Lactam	Breitband-Antibiotika z.B. Penicillin
Cephalosporine	Breitband-Antibiotika z.B. Rocephin