

BERICHT VOM VI. INTERNATIONAL POSTDAM SYMPOSIUM ON TICK-BORNE DISEASES

In Berlin am 26. und 27. April 2001

Betroffene kommen sich auf solch einer Tagung leicht fehl am Platz vor. Es werden Vorträge zum Thema Borreliose gehalten, wie man es erwartet: z.B. über das 2-Stufen-Schema der LB-Serodiagnostik. Man wird belehrt, dass keine weiteren Untersuchungen notwendig seien, sofern die Screening-Tests negativ ausfallen und dass ein ELISA zuverlässig sei. Persistierende IgM ohne Vorliegen von IgG sprächen gegen eine chronische LB. Als ausreichende Therapie werden von manchem noch immer drei Wochen Rocephin oder Doxycyclin erachtet. Ein Wissenschaftler ließ sich sogar zu der Äußerung hinreißen, dass es eine Sache für die Psychiatrie sei, wenn eine Wiederholungstherapie nicht anschlage. Es handele sich dann nur noch um "so ein Gefühl des Patienten, ähnlich wie bei Fibromyalgie". Es sei auch lustig, wenn ein Betroffener die verschiedensten Antibiosen ausprobieren, um wieder gesund zu werden.

In weiten Kreisen der Ärzteschaft scheint nicht bekannt zu sein, wie verzweifelt der Kampf gegen eine Borreliose sein kann. Da kann es nur heißen: "Kopf hoch und die Hoffnung nicht aufgeben!".

Es gibt aber, wenn man genauer hinschaut, durchaus Lichtblicke, die ein Umdenken in der Wissenschaft erkennen lassen:

Vortragsblock LB I: Klinische Medizin, Diagnostik und Therapie

B. Wilske aus München berichtete über einen Patienten mit 10-jähriger ACA, der mehrfach antibiotisch behandelt worden ist. Dennoch ließen sich aus einer anschließenden Hautbiopsie nach 10-wöchiger Kultur Borrelien anzüchten. Dieses Ergebnis ist dem Engagement einer MTA zu verdanken. Der Schwerpunkt des Vortrages lag auf den vom MiQ ausgearbeiteten neuen Diagnose-Richtlinien (s. www.lymenet.de, *klinische Informationen, Diagnostik, Wilske*), die eine Abgrenzung zu den CDC-Richtlinien darstellen.

Frau Wilske betonte, dass der mikrobiologische Labor-Report keine Behandlungsvorschläge enthalten solle und dass ein serologisches follow-up als Therapiekontrolle unbrauchbar sei.

R. Lange aus Berlin unterstrich, dass eine Serodiagnostik nicht erforderlich sei, sofern der praktizierende Arzt deutliche Zeichen einer Bb-Infektion/Erkrankung erkenne, z.B. ein EM, eine Meningoradikulitis oder eine ACA. Für eine frische Infektion sei, mit Hinweis auf die Richtlinien des MiQ (5.3.10), eine spezifische IgM-Bande im Immunoblot beweisend, zum Nachweis einer fortgeschrittenen Infektion seien zwei spezifische IgG-Banden notwendig. Allerdings würden diese Kriterien die Gefahr falsch-positiver Befunde in sich bergen. Mit Bezug auf Klaus Hansen aus Kopenhagen erläuterte er, dass Anti-Flagellin-Ak für Bb spezifisch seien. Die für einen Immunoblot notwendigen höchsten Anforderungen würden nicht immer erfüllt werden. Als Grund hierfür komme die Tatsache in Frage, dass LB keine sexuell übertragbare Krankheit sei und folglich staatliche Maßgaben für eine Testsicherheit fehlten.

K. - P. Hunfeld aus Frankfurt stellte Ergebnisse seiner in-vitro-Studien über neu erprobte antimikrobielle Substanzen vor, die gegen Bb wirken und möglicherweise auch in-vivo brauchbar sein könnten. Erfolgversprechend seien neue Chinolone und neue Makrolid-Derivate, die Ketolide. Beide Substanzklassen sollen gut gewebeängig sein, auch intrazellulär wirken und damit gegen intrazellulär sequestrierte Borrelien und L-Formen (durch inhibitorische Effekte, die unabhängig von der Zellwandsynthese sind) einsetzbar sein.

Leider wurde im Vortragsblock LB I kaum auf das klinische Bild der LB eingegangen, insbesondere gab es keine Fallvorstellungen oder Ausführungen zur Symptomatik.

Erfreulich an der **anschließenden Diskussion** war, dass auf die Notwendigkeit hingewiesen wurde, die Borreliose-Testverfahren auf der Grundlage von drei (*leider nicht von allen*) Borreliestämmen durchzuführen. Auf Ursachen eines Therapieversagens wurde nicht eingegangen, auf die Frage nach Kombinationstherapien gab es wenig Resonanz. Das Phänomen der Seronegativität wurde nicht erörtert. Morphologische Veränderungen von Bb unter Antibiose wurden angesprochen, nicht nur die Zysten-Entstehung unter β -Lactam-AB, sondern auch die Bildung von Mesosomen (?!) unter Doxycyclintherapie. Für die Behandlung von Persistenz wurden intracellulär wirksame AB gefordert.

Der Hinweis auf Testverfahren, die auf der Grundlage möglichst vieler Bb-Stämme durchgeführt werden sollen, war angebracht, wie Diskussionen am Rande der Veranstaltung zeigten. So erhält jemand mit typischer Anamnese und klinischen Zeichen einer Borreliose keine Behandlung, da sich das ursprünglich hochpositive Testergebnis (auf der Grundlage von Bb. s.s.) durch eine Re-Testung (auf der Grundlage von B. afzelii) nicht im gewünschten Umfang bestätigen ließ.

Der Vortragsblock LB II befasste sich mit dem Thema Immunologie/Impfung

D.T. Dennis (CDC) berichtete über Epidemiologie und Impfkampagne in den USA. Jährlich werden dem CDC >16.000 Erkrankungen gemeldet. Insgesamt sind seit 1982 mehr als 150.000 Fälle registriert worden. Man könne davon ausgehen, dass in Hochendemiegebieten nur ca.15% der Erkrankungsfälle identifiziert werden. Es handele sich bei LB um eine heraufziehende Epidemie. LB sei gut therapierbar, sofern die Diagnose im Frühstadium gestellt werde, die Behandlung rechtzeitig erfolge und auch angemessen sei. Ansonsten drohe ein schwerer Verlauf oder Invalidität. LB mache 95% der VBD in den USA aus. Dieses Verhältnis ändere sich aber; der Anteil der Ehrlichiose nähme zu.

Der in den USA verwendete Osp-A-Impfstoff wirkt im Mitteldarm der Zecken und verhindert eine Übertragung von Bb. Mögliche pathogene Effekte der Impfung beruhen auf einem Mimikry von Osp-A und hLFA-1, einem humanen Leukozyten-Funktion-assoziierten Antigen.

V. Brade aus Heidelberg stellte dar, wie Bb möglicherweise dem Immunsystem entkommt: Bb ist in der Lage, die Cytokin-Antwort des Organismus zu manipulieren. Es sind auf der "outer surface" von Bb fünf Proteine entdeckt worden, die direkt mit zwei Complement-regulierenden Proteinen interagieren: CRASPs - complement-regulators-acquiring-surface-proteins. Dieses Phänomen erklärt möglicherweise unterschiedliche Empfindlichkeiten der Bb auf Immenserum. B. afzelii-Isolate waren in der Regel Serum-resistent, während Bb. s.s. empfindlicher reagierte. Dabei muss man beachten, dass für eine Elimination von Bb aus dem Körper (*durch den Organismus*) immer Complement und Antikörper erforderlich sind.

M. Simon aus Freiburg bezeichnete die Probleme von Impfungen gegen Bb bei Mensch und Hund als ähnlich. So gibt es bei beiden keinen Goldstandard für die Diagnose und die Spirochäten exprimieren in-vivo und in-vitro unterschiedliche Phänotypen. Deshalb werden spezifische Antikörper, die gegen Bb-Strukturen in-vivo gerichtet sind, von einem Testsystem nicht erkannt, das auf der Grundlage von in-vitro gezüchteten Borrelien arbeitet. Dies müsse bei der Entwicklung von Tests beachtet werden. Dieser Phänotyp-Wechsel ist auch für die Impfstoffentwicklung von Bedeutung: Werden Bb auf den Wirt übertragen, so verlieren sie ihre Osp-A-Eigenschaft und exprimieren andere Merkmale. Damit wirken anti-Osp-A-Ak nur in der Zecke und vermindern das Risiko einer Bb-Übertragung. Der bisher entwickelte Osp-A-Impfstoff ist in Europa nicht einsetzbar, denn es gibt mangels Kreuzreaktivität keine schützende Wirkung gegen alle drei, mit verschiedenen Osp-A ausgestatteten Hauptvertreter von Bb. Es besteht allerdings die Möglichkeit, einen Impfstoff zu verwenden, der die Ak-Bildung gegen drei verschiedene Osp-A induziert, einen trivalenten Impfstoff (*anm: ähnlich wie gegen Poliomyelitis/ Kinderlähmung*).

Einen Schutz gegen Infektionen und evtl. eine Therapie können möglicherweise anti-Osp-C-Ak bieten, wie ein Tierversuch hoffen lässt. Anti Osp-C-Ak wirken nicht in der Zecke, sondern im Tier: Bei einer Maus, die mit Arthritis, Karditis und Hepatitis erkrankt war, ermöglichte eine Behandlung mit anti-Osp-C-Ak die Eliminierung der Spirochäten.

Es ist nicht bekannt, wie lange Osp-C in-vivo exprimiert wird, deshalb ist nach weiteren Zielstrukturen gesucht worden, die sich während einer Infektion darstellen. Gefunden worden sind auf dem Bb-Strang ZS-7 die neuen Antigene zs3, zs6, zs8, die alle zusammen mit Osp A/B auf dem linearen Plasmid Ip 54 lokalisiert sind. Eine rekombinante Präparation von ZS3 und ZS8, aber nicht von ZS6, kann Ak-Produktionen in Mäusen hervorrufen und den Empfänger gegen nachfolgende Infektionen schützen. Damit sind ZS3 und ZS8 mögliche Kandidaten für eine Impfung "der zweiten Generation" um LB zu verhindern und/oder zu heilen.

M. Simon wies abschliessend nochmals darauf hin, dass man in die Bb-Testsysteme in-vivo exprimierte Proteine einschließen müsse.

In der **anschließenden Diskussion** wurde gefragt, welche der gefundenen Proteine für die Serodiagnose geeignet seien und ob man Bb von infizierten (*anm: und behandelten ?*) Mäusen rekultivieren könne. Beides ist noch nicht untersucht worden.

Leider wurden die Forschungsergebnisse von **I. Diterich und T. Hartung aus Konstanz** (*Poster*) nicht erörtert. Die Darlegungen zeigen, dass bei chronischer Borreliose der Cytokin-Haushalt durch eine Verminderung von TNF-alpha und gamma-IFN bei erhöhtem IL-10 in Richtung Non-Inflammation verschoben ist. Hierdurch wird möglicherweise eine Persistenz der Spirochäten begünstigt.

Es wäre interessant gewesen zu erfahren, ob die nachgewiesenen Cytokin-Änderungen Auswirkungen auf die Sensitivität der Sero- und vor allem auch der Liquordiagnostik bei chronischer LB haben können. Ist der Cytokin-Haushalt in Richtung Non-Inflammation verschoben, so liegen möglicherweise keine unspezifischen Entzündungszeichen im Liquor vor (*der Patient hat auf den ersten Blick nichts*) und auch die Ak-Produktion könnte unterdrückt sein.

LB III:

K. Kurtenbach aus Oxford erläuterte ökologische Fragestellungen hinsichtlich Migration und Selektion bei Bb. Bb wird entlang Vogelflugrouten, z.B. von Schweden bis Portugal verbreitet. Vögel sind gegen manche Bb-Spezies immun und übertragen die Stränge, an denen sie auch erkranken, wobei der einzelne Vogel - und die einzelne Zecke - meist eine Kombination von mehreren Bb-Arten in sich tragen. Wichtig für die Auslese und damit auch für die Übertragbarkeit von Bb ist die Complement-Resistenz einzelner Stränge im jeweiligen Wirt und auch im Mitteldarm der jeweiligen Zecke.

Mit der Verbreitung von Bb durch Vögel haben sich auch **A. Kaiser aus Mainz und P.- F. Humair aus Neuchatel** befasst und Bb-Verbreitung durch "mitreisende" Zecken beschrieben.

L. Gern aus Neuchatel bezeichnete die Gegend um Neuchatel als hochendemisch für LB. Es seien fünf Bb-Spezies vertreten: Bb. s.s., B. afzelii, B. garinii, B. valaisiana und B. lusitania. Hochinfektiöse Zecken würden eine Anzahl von >100 Spirochäten (*Bb*) in sich tragen.

Die Tagungsbeiträge befassten sich nicht nur mit Borreliose, sondern auch mit anderen durch Zecken übertragbaren Erkrankungen. So gibt es europaweit, vor allem in östlichen Gebieten, im Baltikum bis hinunter zum Balkan Probleme mit FSME. Österreich führt seit 1976 erfolgreich eine flächendeckende Impfkampagne gegen FSME durch.

M. Labuda aus der Slowakei berichtete über eine FSME-Epidemie in den 50er Jahren, die höchstwahrscheinlich durch nicht-pasteurisierte Milch ausgelöst worden war.

Bei Forstarbeitern in Baden-Württemberg liege die Prävalenz von anti-Ehrlichien-Ak bei 5-15%, so **R. Oehme**. Die Bedeutung einer Infektion sei wegen einer zu geringen Zahl an dokumentierten Fällen nicht einschätzbar. Neben Bb, Ehrlichien und TBE gäbe es Babesiose (bei Kühen), häufig Q-Fieber und evtl. Infektionen mit *Rickettsia helvetica* wie in der Schweiz oder im angrenzenden Frankreich.

T.Talaska (*Poster*) postulierte einen gewissen Grad der Durchseuchung mit Babesiose in Brandenburg, die klinische Bedeutung sei unbekannt.

Schlussbemerkung

Es ist deutlich gesagt worden, dass es bis heute keine relevanten Studien über Verlauf und Therapie der LB III gibt. Man geht davon aus, dass bis zu 70% der Erkrankten im LB-Stadium III nicht zufriedenstellend auf eine Behandlung ansprechen. Dies ist ein Grund dafür, dass niemand behaupten kann, eine Therapie müsse nach 3 Wochen einen dauerhaften Erfolg erbracht haben. Ein Bakterium, das bis zu 10 Wochen Kultivierungszeit benötigt und das über vielfältige Schutz- und Abwehrmechanismen verfügt, ist unmöglich mit einer Kurzzeitantibiose zuverlässig eliminierbar.

In der relativ kurzen Zeit seit Entdeckung des Krankheitsbildes und des Erregers der LB sind die Beobachtungen von Laien immer wieder bestätigt worden. Wer hätte um 1970 eine endemische Polyarthritiden für möglich gehalten? Um in der Diagnostik und der Therapie dieser "unfassbaren" Erkrankung weiterzukommen, wird eine ganz enge Zusammenarbeit zwischen Betroffenen und Behandlern/ Wissenschaftlern erforderlich sein.

Wir als Betroffene können mit Informationen und mit Offenheit für die Anerkennung der Borreliose-Erkrankung werben in der Hoffnung, dass Öffentlichkeit und Gesundheitsinstitutionen aufmerksamer werden und künftig der Bekämpfung dieser Seuche die notwendige Bedeutung zugemessen wird.

ACA: Acrodermatitis chronica atrophicans; **Ak:** Antikörper; **Bb. s.s.:** *Borrelia burgdorferi sensu strictu*; **AB:** Antibiotika; **CDC:** center of disease-control, USA; **EM:** Erythema migrans, Hautrötung bei früher LB; **FSME**, auch **TBE:** FrühSommer-Meningo-Encephalitis; **IgG:** Marker für eine Alt-Infektion; **IgM, persistierende:** Antikörper, die typischerweise in der ersten Zeit nach einer Infektion auftreten und trotzdem lange im Körper verbleiben; **in-vitro, in-vivo:** im Reagenzglas, im lebenden Organismus; **LB:** Lyme-Borreliose; **MiQ:** Expertenkommission für Qualitätsstandards in der mikrobiologischen Diagnose von Infektionskrankheiten; **MTA:** medizinisch-technische Assistentin; **Osp-A, Osp-C:** Oberflächen-Eiweiße auf Bb; **TNF-alpha, IL-10, gamma-IFN:** Botenstoffe; **VBD:** vector-borne diseases

Die Autorin ist Mitglied der Borreliose Selbsthilfe e. V. Berlin-Brandenburg

Berlin, im Juni 2001

post@borreliose-berlin.de

www.borreliose-berlin.de