

2.2.4 Borrelien (Lyme Borreliose)

von <[Robert R. Müllegger](#) und [Martin Glatz](#)>

Inhalt

- 2.2.4.1 Einleitung
 - 2.2.4.2 Erythema migrans
 - 2.2.4.3 Borrelienlymphozytom
 - 2.2.4.4 Acrodermatitis chronica atrophicans
 - 2.2.4.5 Allgemeines zur Borreliendiagnostik
 - 2.2.4.7 Zusammenfassung
- Literatur

2.2.4.1 Einleitung

Die Lyme Borreliose (LB) ist eine multisystemische Infektionskrankheit, die durch *Borrelia burgdorferi sensu lato* (Bbsl) Spirochäten hervorgerufen wird, welche von Zecken auf den Menschen übertragen werden (Steere 2001). Sie tritt endemisch in den gemäßigten Klimazonen Europas, der USA und Asiens auf (Dennis 2002). Besonders stark betroffen sind Zentraleuropa, Skandinavien und der Nordosten sowie die nördlichen Zentralstaaten der USA (Dennis 2002). In Europa verursachen mindestens 3 humanpathogene Spezies von Bbsl die LB (*B. afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi sensu stricto*), in den USA hingegen nur *Bb sensu stricto*, was manchen Unterschied in den klinischen Ausprägungen der LB zwischen den Kontinenten erklärt (Van Dam 1993). Die LB beginnt meist lokalisiert mit einem Erythema migrans (EM) um einen Zeckenstich. Bei Dissemination des Erregers ist innerhalb von Tagen bis Wochen ein Übergang in ein früh disseminiertes Stadium und binnen Monaten bis Jahren in ein chronisches Stadium möglich. Dabei werden typischerweise wiederum die Haut, das muskuloskeletale System, das Nervensystem und das Herz befallen. Komplizierte Verläufe werden in der Regel durch eine adäquate Therapie vermieden. Die überwiegende Mehrzahl aller LB Manifestationen betrifft die Haut, an der 3 Entitäten bekannt sind, das EM, das Borrelienlymphozytom (BL) und die Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer (ACA). Grundsätzlich können alle 3 Bbsl Spezies jede der 3 Hauterkrankungen verursachen. Bei der ACA ist es jedoch fast ausschließlich *B. afzelii*, beim EM zu ca. zwei Dritteln *B. afzelii*, der Rest wird durch *B. garinii* oder *Bb sensu stricto* hervorgerufen; für das BL sind *B. afzelii* oder *B. garinii* verantwortlich (Müllegger 2004). Weitere Manifestationen der LB betreffen das Nervensystem (Neuroborreliose), den muskuloskelettalen Apparat, das Herz und die Augen. Die wichtigsten neurologischen Manifestationen umfassen aseptische Meningitis, Hirnnervenentzündungen (vor allem periphere Fazialisparese), Radikuloneuritis und Enzephalopathie. Die Lyme Arthritis geht typischerweise mit intermittierenden Schwellungen und Schmerzen weniger (großer) Gelenke für Wochen bis Monate einher, nur selten wird sie chronisch. Bei einem kleinen Prozentsatz von Patienten kann es zu einem atrioventrikulären Block, ventrikulärer Tachykardie, Schenkelblock, Myoperikarditis oder dilatativer Kardiomyopathie kommen.

2.2.4.2 Erythema migrans (EM)

Das EM ist die Markerdermatose der frühen LB.

Klinik

Das EM imponiert als expandierendes rundovales, scharf begrenztes rotes bis rot-blaues Erythem von durchschnittlich 14cm Größe (Längsdurchmesser) mit einer Schwankungsbreite von 5cm (Mindestgröße per definitionem) bis 80cm (Nadelman 1996, Stanek 1996, Smith 2002, Strle 2002, Müllegger 2004). Es entwickelt sich durchschnittlich 2 Wochen nach Zeckenstich (3-180 Tage), der jedoch nur bei 1-2 Drittel der Patienten erinnerlich ist (Nadelman 1996, Strle 1996b, Strle 2002, Müllegger 2004). Die Prädilektionsstellen sind die Regionen Knie/Unterschenkel, Leiste/Gesäß und Achsel/Schulter, das EM kann aber grundsätzlich überall lokalisiert sein außer an Palmae und Plantae. Bei Kindern findet es sich häufig in der Kopf-Hals-Region (Abb. 1).



Abb. 1: Solitär anuläres Erythema migrans im Gesicht eines 4-jährigen Mädchens



Abb. 2: Solitär anulärer Typ eines Erythema migrans

Die Krankheitsdauer vor Erstvisite beträgt im Median 10 Tage (1-180 Tage) (Strle 1999, Strle 2002, Müllegger 2004). Es ist grundsätzlich zwischen solitären und multiplen Läsionen zu unterscheiden. Das solitäre EM ist ringförmig mit zentraler Aufhellung (Abb. 2) oder, häufiger, über den gesamten Krankheitsverlauf persistierend homogen (Abb. 3) (Smith 2002, Strle 2002, Müllegger 2004). Selten ist es targetoid (bull's eye EM) (Abb. 4) (Nadelman 1996, Smith 2002, Müllegger 2004).



Abb. 3: Solitär makulöser Typ eines Erythema migrans



Abb. 4: Target Typ eines Erythema migrans (Bulls eye) oben

Abb. 5: Multilokuläres Erythema migrans (unten)



In Europa ist das EM meist weniger stark inflammatorisch und expandiert langsamer als in den USA (Strle 1999, Jones 2008). Seltene Fälle eines atypischen EM umfassen inkomplette Ringbildung, Vesikelformation und hämorrhagische Note, letzteres speziell in oder distal der Kniekehle (Goldberg 1992). Milder Juckreiz oder Brennen begleiten das EM in ca. 50% der Fälle. Selten ist eine lokale, eventuell mehrere Wochen anhaltende, sehr schmerzhaft Oligoneuritis assoziiert (Strle 1996b, Strle 2002). Extrakutane Symptome entwickeln sich bei 1-2 Drittel der Patienten, grundsätzlich häufiger in den USA. Diese Symptome sind meist moderat und transient (wenige Tage) und beinhalten Müdigkeit, Krankheitsgefühl, Arthralgien, Myalgien, Cephalaea, (regionale) Lymphadenopathie und

erhöhte Körpertemperatur (Nadelman 1996, Strle 1996b, Strle 1999, Strle 2002, Jones 2008). Sie müssen von den Zeichen einer simultanen echten anderen Organmanifestation der LB (Neuro- oder Kardioborreliose) und einer Koinfektion (z.B. mit *Anaplasma phagocytophilum*) unterschieden werden. Multiple EM Herde (Abb. 5), die bei 4-20% aller Patienten (häufiger in den USA) auftreten (Nadelman 1996, Strle 2002, Müllegger 2004), können durch hämatogene Dissemination von Bbsl bedingt sein (Åsbrink 1988, Wormser 2005). Dann folgen sekundäre, oft kleinere und weniger intensive Läsionen einem typischen primären EM nach einer Latenz von wenigen Tagen. Multiple Läsionen können aber auch durch multiple infektiöse Zeckenstiche oder eine lokale Dissemination von Bbsl bedingt sein. Dann sind die Erytheme eher geclustert. Die durchschnittliche Gesamtzahl an Erythemen pro Patient ist 4 (2-70). Bis zu zwei Drittel der Patienten mit multilokulärem EM haben extrakutane Symptome oder zusätzlich spezifische Organmanifestationen (Maraspin 2002).

Differenzialdiagnosen

Das EM ist prinzipiell klinisch eindeutig zu diagnostizieren (Rahn 1991, Stanek 1996). Die Differenzialdiagnosen des solitären EM umfassen nicht-infektiöse Arthropodenstichreaktion, Erysipel, zirkumskripte Sklerodermie (Morphaea), Granuloma anulare, Tinea, fixes Arzneimittelexanthem, Erysipeloid und Kontaktdermatitis (Åsbrink 1991). Beim disseminierten EM sind es Urtikaria, multilokuläres fixes Arzneimittelexanthem, Erythema anulare centrifugum und Erythema infectiosum.

Diagnostik

Das EM wird nach internationaler Vereinbarung klinisch diagnostiziert (Rahn 1991, Stanek 1996). Es existiert derzeit keine einzige zuverlässige Methode, um die Diagnose zu bestätigen. Zusätzliche Diagnostik sollte nur in den wenigen Fällen angewendet werden, bei denen klinisch Unsicherheit besteht (atypische Läsionen). Serologische Untersuchungen vor Therapie sind aufgrund der Serokonversionsdauer von 2-4 Wochen in nur ca. 50% der Patienten positiv (Aguero-Rosenfeld 1996, Luft 1996, Picken 1997, Strle 1996b, Smith 2002, Müllegger 2004). Hingegen werden Antikörper gegen Bbsl in der Konvaleszenzphase bei mindesten zwei Drittel der Patienten gefunden (Aguero-Rosenfeld 1996, Nadelman 1996, Nowakowski 2001, Smith 2002). In Einzelfällen kann daher die Analyse von Seren vor und nach Therapie diagnostisch hilfreich sein. Neue ELISA Test Systeme, basierend auf C6, einem synthetischen Teil von VlsE, scheinen eine höhere Sensitivität bei der frühen LB zu haben (Liang 1999a). Generell werden serologische Analysen jedoch aufgrund häufiger falsch positiver und negativer Ergebnisse nicht zur Routinediagnose des EM empfohlen. Bbsl kann aus einer Stanzbiopsie einer EM Läsion in durchschnittlich 50% aller Patienten isoliert werden (Picken 1997, Brettschneider 1998, Lebech 2000, Nowakowski 2001, Coulter 2005). Die Sensitivität einer PCR Untersuchung läsionaler Haut auf Bbsl-spezifische DNA liegt zwischen 25-79% (Durchschnitt 55%) (Picken 1997, Brettschneider 1998, Lebech 2000, Nowakowski 2001). Die Analyse von frisch gefrorenen Hautbiopsien ist zu favorisieren (Brettschneider 1998). Quantitative Real-time PCR-Techniken stellen wegen einer Sensitivität von 80% in Zukunft die Methode der Wahl dar (Nowakowski 2001, Liveris 2002). Durch die histopathologische Untersuchung einer Stanzbiopsie von der Peripherie des EM kann meist bereits die Diagnose eines EM mit relativer Sicherheit gestellt werden, zumindest aber können die meisten klinischen Differenzialdiagnosen ausgeschlossen werden. Das EM ist durch ein vornehmlich superfizielles fleckiges peri-

vaskuläres lymphohistiozytäres Infiltrat der Dermis charakterisiert, dem eine unterschiedlich große Zahl von Plasmazellen beigemischt ist (Weger 2001, Liveris 2002).

Therapie

Eine antibiotische Therapie ist in jedem Fall indiziert, nicht zuletzt wegen der Möglichkeit der Dissemination von Bbsl in andere Organe und/oder der möglichen Persistenz des Erregers in der Haut. Die Therapie ist wegen der Unsicherheiten in der serologischen und mikrobiologischen Diagnostik aufgrund des klinischen Verdachtes einzuleiten, grundsätzlich so rasch wie möglich nach Krankheitsbeginn (Barsic 2000, Smith 2002). Therapieziele sind die Eradikation von Bbsl, die Abheilung kutaner und extrakutaner Symptome und die Verhinderung einer Progression der LB.

Das EM wird prinzipiell mit peroralen Antibiotika behandelt. Medikamente der Wahl für Erwachsene sind:

- **Doxycyclin (100mg 2xtäglich) für 2 Wochen**
(Dattwyler 1990, Massarotti 1992, Nadelman 1992, Strle 1992a, Luger 1995, Nowakowski 1995, Strle 1996, Dattwyler 1997, Smith 2002, Bennet 2003, Wormser 2003, Wormser 2006)
- **Amoxicillin (500mg 3xtäglich) für 2 Wochen**
(Dattwyler 1990, Massarotti 1992, Luft 1996, Strle 1996, Smith 2002)
oder
- **Cefuroxim Axetil (500mg 2xtäglich) für 2 Wochen**
(Massarotti 1992, Luger 1995)

Die Effektivität dieser Medikamente ist auf höchstem Evidenzniveau in großen kontrollierten prospektiven und randomisierten Studien bewiesen. Doxycyclin hat den Vorteil einer guten Penetration in den Liquor cerebrospinalis, was wegen des Potentials von Bbsl, in das Zentralnervensystem zu disseminieren, von Bedeutung ist (Maraspin 2002, Wormser 2003). Darüber hinaus ist es effektiv gegen *Anaplasma phagocytophilum*, das im Sinne einer Co-Infektion gemeinsam mit Bbsl übertragen werden und die **humane granulozytäre Anaplasmose** auslösen kann. Bei einer Allergie gegen Doxycyclin oder nicht vermeidbarer Exposition gegenüber Ultraviolettstrahlung (Doxycyclin ist photosensibilisierend) oder bei Unsicherheit in der Differenzierung gegenüber einem Erysipel sind Amoxicillin (nur in letzterem Fall mit Clavulansäure) oder Cefuroxim Axetil zu präferieren.

Antibiotika zweiter Wahl umfassen das Makrolid

Azithromycin (2x500mg am ersten Tag, gefolgt von 1x500mg/Tag für weitere vier Tage) (Strle 1992a, Weber 1993, Nowakowski 1995, Luft 1996, Strle 1996, Barsic 2000, Wormser 2006)

Phenoxymethylpenizillin (Neumann 1987, Weber 1988, Weber 1990, Weber 1993, Breier 1996, Bennet 2003, Aberer 2006) und

Minocyclin (Breier 1996, Müllegger 1995, Müllegger 1996). Diese Antibiotika wurden auf geringerem Evidenzniveau untersucht.

Ceftriaxon (1x1g/Tag intravenös) ist nicht effektiver als orale Antibiotika der ersten Wahl, zeigt aber mehr Nebenwirkungen (Weber 1990, Dattwyler 1997). Sein Einsatz ist Fällen einer neurologischen Mitbeteiligung oder eines höhergradigen atrioventrikulären Blockes vorbehalten.

Therapie von Kindern

Unter 8 Jahren ist Doxycyclin relativ kontraindiziert. Amoxicillin (50mg/kg pro Tag in 3 geteilten Dosen), Cefuroxim Axetil (20-30mg/kg pro Tag in 2 geteilten Dosen), Azithromycin (20mg/kg am ersten Tag, gefolgt von 10mg/kg pro Tag für weitere 4 Tage), und Phenoxymethylpenizillin (50.000-100.000 IU/kg pro Tag in 3 geteilten Dosen) haben sich alle in kontrollierten Studien als sicher und effektiv herausgestellt (Arnez 1999, Arnez 2002, Eppes 2002). Bei Kindern über dem 8. Lebensjahr kann Doxycyclin in einer Dosis von 4mg/kg pro Tag in 2 geteilten Dosen gegeben werden (Wormser 2006).

Therapie bei Schwangerschaft/Laktation

Therapie der Wahl ist Amoxicillin oder Cefuroxim (FDA Kategorie B), Doxycyclin ist kontraindiziert (Maraspin 1999, Wormser 2006). Bei Allergie gegen Betalaktam-Antibiotika kann Azithromycin gegeben werden (FDA Kategorie B). Bei adäquater antibiotischer Therapie besteht durch das EM kein erhöhtes Risiko für Mutter oder Fötus (Elliott 2001, Walsh 2007).

Therapiedauer

Was die notwendige Dauer der Therapie für das EM betrifft, wurden früher 3-Wochen Regime bevorzugt (Breier 1996). Aufgrund hinreichender Evidenz für die Antibiotika der ersten Wahl wird inzwischen empfohlen, das EM nur für 2 Wochen zu behandeln (Massarotti 1992, Wormser 2003, Aberer 2006, Wormser 2006). Die genannten Antibiotika sind generell gut verträglich und verursachen nur selten schwere Nebenwirkungen (Nadelman 1992, Luger 1995, Luft 1996, Dattwyler 1997, Wormser 2003, Wormser 2006). Zu achten ist auf das Photosensitivitätspotenzial von Doxycyclin (Co-Verordnung von Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor) (Nadelman 1992, Luger 1995, Strle 1996, Shapiro 1997).

Eine **Jarisch-Herxheimer Reaktion** als transiente Symptomverschlechterung kurz nach Therapiebeginn wurde bei einem kleinen Prozentsatz von Patienten, vor allem in den USA und nach Amoxicillin oder Cefuroxim beschrieben (Weber 1988, Nadelman 1992, Luger 1995, Arnez 1999). Bei Erwachsenen wie Kindern kommt es innerhalb von 1-4 Wochen nach Beginn der Antibiotikatherapie zur kompletten Abheilung der Hautveränderung(en) (Luft 1996, Strle 1996, Arnez 1999, Smith 2002, Nowakowski 2003).

Persistenz oder Neuentwicklung von extrakutanen Symptomen (meistens Arthralgien) werden bei <10-20% der Patienten beobachtet. Sie sind mild bis moderat und können einige Monate bis zu einem Jahr andauern. Man findet sie speziell dann, wenn ein Patient bereits zu Beginn der EM Krankheit (stärker) symptomatisch war (Nadelman 1992, Luft 1996, Strle 1996, Dattwyler 1997, Arnez 1999, Barsic 2000, Eppes 2002, Smith 2002, Bennet 2003, Nowakowski 2003, Wormser 2003, Aberer 2006, Glatz 2006).

Gravierende Folgeerscheinungen wie eine Meningitis treten nur sehr selten auf und heilen letztlich ebenfalls aus (Wormser 2006). Spätfolgen während einer Nachbeobachtungszeit von 1-8 Jahren sind eine Rarität (Breier 1996, Strle 1996, Dattwyler 1997, Hulshof 1997, Arnez 1999, Eppes 2002, Bennet 2003, Wormser 2003, Aberer 2006). In den seltenen objektivierbaren Fällen eines Therapieversagens (Evidenz einer klinischen Manifestation oder Persistenz von Bbsl), die für praktisch jedes Antibiotikum beschrieben wurden, ist eine Re-Therapie notwendig. Schließlich ist das ‚**Post-Lyme Disease Syndrom**‘ zu erwähnen, die Persistenz subjektiver Symptome wie Müdigkeit/Erschöpfung, Myalgien und kognitiver Dysfunktion, das nicht

durch wiederholte antimikrobielle Therapien beeinflusst werden kann (Klempner 2001). Der pathogenetische Mechanismus ist unklar, eine Persistenz von Bbsl liegt nicht zu Grunde. Serum Antikörpertiter (IgG als auch IgM) gegen Bbsl können nach Behandlung des EM abfallen (Åsbrink 1985a, Feder 1992, Lomholt 2000, Glatz 2006), für Monate oder sogar Jahre persistieren, ansteigen oder sich erstmals entwickeln (Feder 1992, Agüero-Rosenfeld 1996, Lomholt 2000, Smith 2002, Glatz 2006). Schließlich wird ca. die Hälfte der Patienten weder während noch nach ihrer EM Krankheit jemals seropositiv (Lomholt 2000, Glatz 2006). Diese Titerverläufe sind variabel und unvorhersehbar und korrelieren in keinerlei Weise mit dem klinischen Therapieergebnis, weshalb sie nicht geeignet sind, die Effektivität einer Behandlung zu beurteilen (Hulshof 1997, Lomholt 2000, Glatz 2006). Folgerichtig ist eine neuerliche Behandlung im Falle persistierend positiver Antikörpertiter nicht notwendig, wenn keine assoziierten klinischen Manifestationen bestehen.

2.2.4.3 Borrelienlymphozytom

Das BL ist ein B-Zell Pseudolymphom als Reaktion auf die Präsenz von Bbsl Antigenen in der Haut (Åsbrink 1988). Während Bbsl in LB-endemischen Regionen Europas die häufigste Ursache solcher Pseudolymphome ist (Hovmark 1986, Colli 2004), wird das BL in den USA nur extrem selten gesehen.

Klinik

Der Verlauf des BL ist subakut, das Kindesalter präferenziell betroffen (Åsbrink 1989). Die Zeckenstichanamnese ist noch häufiger negativ als beim EM, die Inkubationsperiode dann üblicherweise länger (Åsbrink 1989, Strle 1992, Colli 2004). Das BL tritt meist solitär auf und ist bei Kindern typischerweise am Ohr (-läppchen) (Abb. 6), bei Erwachsenen häufiger an der Brust, selten am Skrotum oder der (vorderen) Axillarfalte lokalisiert (Hovmark 1986, Strle 1996a, Maraspin 2002a). Das BL stellt klinisch einen indolenten, weichen blauroten Knoten bis Plaque von 1-5cm Größe dar, scharf begrenzt und häufig mit leicht atropher Oberfläche (Strle 1992, Maraspin 2002a, Colli 2004, Müllegger 2004).



Abb. 6: Borrelienlymphozytom am Ohrläppchen

Differenzialdiagnosen

Hierzu gehören Arthropodenstichreaktion, echtes kutanes Lymphom, Fremdkörpergranulom, Sarkoidose, kutane Metastase, Keloid, Perichondritis, Granuloma faciale, granulomatöse Kontaktdermatitis und Morbus Paget (Brust). Extrakutane Symptome sind sehr selten.

Diagnostik

Im typischen Fall repräsentiert das BL einen solitären blauroten Knoten bis Plaque an Ohr oder Brust. An anderen Lokalisationen ist die klinische Diagnose nicht so eindeutig (Maraspin 2002a). Eine Absicherung der Diagnose durch Laboruntersuchungen ist obligat. Serologische Tests von BL Patienten ergeben meist ein positives Resultat auf IgG (und IgM) Antikörper (Åsbrink 1989, Strle 1992, Müllegger 2004, Colli 2004). Eine histopathologische Untersuchung wird speziell dann empfohlen, wenn klinisches Bild und Serologie nicht konklusiv sind. Man findet ein die gesamte Dermis durchsetzendes diffuses dichtes Infiltrat, in ca. 80% der Fälle mit Keimzentren. Interfollikulär zeigen sich Lymphozyten, Histiozyten, Eosinophile und stets Plasmazellen (Åsbrink 1988, Weger 2001, Colli 2004). Das BL kann in einigen Fällen histopathologische Charakteristika eines B-Zell Lymphoms aufweisen (Colli 2004). Immunhistologisch ist das BL durch Cluster von CD20+ B-Zellen mit reaktiven Keimzentren und hoher Proliferationsrate sowie etlichen CD3+ T Zellen gekennzeichnet. Die Plasma Zellen exprimieren gleichermaßen Kappa und Lambda Immunglobulin Leichtketten. Die PCR Analyse des IgH Gen Rearrangements ergibt üblicherweise ein polyklonales Muster der infiltrierenden Zellen (Colli 2004). Mittels Bbsl Kultivierung von läsioneller Haut lassen sich positive Ergebnisse in unter 25% erzielen (Maraspin 2002a), mittels PCR Analysen auf Bbsl-spezifische DNA in maximal 2/3 aller Patienten (Colli 2004). Manchmal kann die Synopsis verschiedener Methoden für die korrekte Diagnose notwendig werden.

Therapie

Unbehandelt persistiert das BL für viele Monate bis zu einem Jahr. Das BL sollte in jedem Fall therapiert werden (Åsbrink 1988). Wie beim EM wurden Doxycyclin, Amoxicillin, Cefuroxim Axetil, Azithromycin, Phenoxymethylpenizillin und Ceftriaxon mit Erfolg eingesetzt, jedoch ist die Datenlage deutlich geringer (Hovmark 1986, Strle 1992, Krbkova 1996, Strle 1996a, Maraspin 2002a). Doxycyclin, Azithromycin und Amoxicillin scheinen Phenoxymethylpenizillin überlegen zu sein (Strle 1996a). Aufgrund des subakuten Verlaufes des BL ist eine Behandlungsdauer von 3-4 Wochen zu bevorzugen, obschon auch 2-Wochen Regime verwendet wurden (Strle 1996a, Maraspin 2002a). Meist kommt es innerhalb einiger Wochen nach Antibiotikabeginn zur Abheilung des BL (Åsbrink 1988, Strle 1996a, Maraspin 2002a), vereinzelt kann das komplette Verschwinden aber auch einige Monate in Anspruch nehmen (Maraspin 2002a). Spätfolgen werden nicht beobachtet (Maraspin 2002a).

2.2.4.4 Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)

Die ACA ist die typische kutane Manifestation der späten LB in Europa. Dass aus den USA nur eine sehr kleine Zahl von Fällen beschrieben ist, ist auf die fast ausschließliche Auslösung durch *B. afzelii* zurück zu führen, eine Spezies, die in Amerika nicht vorkommt (Picken 1998).

Klinik

Die ACA betrifft bevorzugt, aber nicht ausschließlich, das höhere Lebensalter und weibliche Geschlecht (Åsbrink 1988, Müllegger 2004). Bei Kindern ist die ACA eine Rarität (Zalaudek 2005). Obwohl die meisten ACA Patienten mehrmals im Jahr von Zecken gestochen werden, ist die Zeckenstichanamnese in spezifischem zeitlichen oder topographischen Zusammenhang zur ACA meist negativ. Typischerweise ist die ACA an den Streckseiten der distalen Extremitäten und Hand- und Fußrücken lokalisiert. Sie zeigt einen langsam progressiven Verlauf über viele Wochen bis Monate von einer frühen inflammatorischen Phase zu einer chronisch atrophischen Phase (Åsbrink 1986, Müllegger 2004). Initial erkennt man eine unscharf begrenzte rot-blaue Verfärbung und teigige Schwellung (Abb. 7), im Weiteren wird die Haut durch epidermale und dermale Atrophie dünner und gefältelt (Abb. 8) (Åsbrink 1988, Åsbrink 1993). Subkutane Blutgefäße werden stärker sichtbar und es bilden sich multiple Teleangiektasien aus (Åsbrink 1985).



Abb. 7: Acrodermatitis chronica atrophicans (akut-entzündliches Stadium).



Abb. 8: Acrodermatitis chronica atrophicans (chronisch-atrophisches Stadium)

Über die Zeit kann sich die ACA ausdehnen und/oder weitere Extremitäten erfassen. Bei 10-20% der Patienten kommt es durch eine gesteigerte dermale Kollagensynthese zu derben Knoten oder bandartigen Pseudosklerodermie-Arealen. Die solitären oder multiplen fibrotischen Knoten sind hautfarben bis blaurot und halbkugelig und liegen bevorzugt in juxtaartikulärer Lokalisation, speziell über Ellenbogen oder Patella (Åsbrink 1986, Åsbrink 1988, Åsbrink 1993). Die Morphaea-artigen Areale sind verhärtete, weißlich glänzende, scharf begrenzte Flecken oder Bänder innerhalb oder benachbart zu einer ACA Läsion, meist entlang der Ulna oder Tibia (Åsbrink 1985).

Die häufigste extrakutane Manifestation der ACA ist eine primär sensorische periphere Neuropathie, die bei bis zu zwei Drittel der Patienten auftritt (Kindstrand 1997). Sie entwickelt sich meist innerhalb der dermatologisch befallenen Extremität, kann aber auch als disseminierte Polyneuropathie auftreten (Kindstrand 1997). Ein charakteristisches Symptom der ACA ist die Allodynie, eine übersteigerte nozizep-

tive Schmerzreaktion auf minimale Reize (Kindstrand 1997, Brehmer-Andersson 1998). Bei langer Krankheitsdauer können auch Subluxationen/Luxationen kleiner Hand- und Fußgelenke auftreten, ferner eine Arthritis großer Gelenke, Bursitis, Achillessehnenentzündung und Periostverdickung (Åsbrink 1985, Åsbrink 1988), meist ebenfalls unterhalb der Hautveränderung.

Differenzialdiagnosen

Das differenzialdiagnostische Spektrum der ACA ist groß und vom Stadium der Erkrankung abhängig. Sie wird am häufigsten mit chronisch venöser Insuffizienz verwechselt (Binder 2004). Weiterhin sind tiefe Beinvenenthrombose, superfizielle Thrombophlebitis, arterielle Verschlusskrankheit, Akrozyanose, Livedo reticularis, Lymphödem, Perniones, Hautalterung, Erysipel, Erysipeloid, Bursitis/Arthritis und Morphaea zu erwägen (Åsbrink 1985, Åsbrink 1993, Binder 2004).

Diagnostik

Der primäre klinische Erkennungsgrad der ACA ist sehr niedrig (Binder 2004). Es ist daher im Falle einer rotblauen Verfärbung einer Extremität mit oder ohne Schwellung und/oder Atrophie immer an die Möglichkeit einer ACA zu denken. Der klinische Verdacht muss ausnahmslos serologisch und histopathologisch abgesichert werden. Ein signifikant erhöhter anti-Bbsl IgG Antikörper Titer ist eine *conditio sine qua non* (Åsbrink 1985, Åsbrink 1985a, Müllegger 2004), ein positiver IgM Titer aber nur bei 25% der Patienten zu finden (Åsbrink 1985a). Wegen der Möglichkeit eines falsch positiven Antikörpertiters ist auch eine histopathologische Untersuchung zu fordern. Dabei findet sich ein fleckiges bis bandförmiges lymphohistiozytäres Infiltrat, das in der superfiziellen Dermis und rund um (dilatierte) Blutgefäße akzentuiert ist (Brehmer-Andersson 1998, Weger 2001). Plasmazellen sind stets in (größerer) Zahl beigemischt. In der chronischen Phase ist die Dichte des Infiltrates geringer und man findet Zeichen einer epidermalen (Verdünnung und Verlust von Reteleisten) und dermalen (Reduktion von kollagenen und elastischen Fasern) Atrophie. Die Kultivierung von Bbsl aus ACA Läsionen gelingt in ca. 40% aller Patienten (Picken 1997), die Sensitivität der PCR Analyse von Bbsl-spezifischer DNA ist durchschnittlich 50% (Müllegger 1996, Picken 1997, Brettschneider 1998).

Therapie

Wegen fehlender spontaner Rückbildungsfähigkeit und Persistenz von Bbsl (in der Haut) muss ausnahmslos jede ACA behandelt werden (Åsbrink 1988, Åsbrink 1993). Die Daten der wenigen unkontrollierten Studien sprechen dafür, dass die ACA effektiv mit Doxycyclin, Minocyclin, Cefuroxim Axetil, Cefotaxim, Ceftriaxon und mit oralem oder parenteralem Penizillin in denselben Dosierungen wie beim EM behandelt werden kann (Åsbrink 1985, Åsbrink 1985a, Weber 1988, Olsson 1994, Aberer 1996, Müllegger 1996, Kindstrand 2002). Perorale Applikation und längere Behandlungszeiträume (mindestens 4 Wochen) sind zu bevorzugen (Aberer 1996). Therapieziel ist die Elimination von Bbsl und die Abheilung der inflammatorischen Komponente der ACA sowie der Allodynie. Der klinische Erfolg kann einige Monate bis zu einem Jahr in Anspruch nehmen (Åsbrink 1993a). Fibröse Knoten sprechen, oft schon früher, ebenfalls sehr gut auf die Therapie an (Åsbrink 1993a). Atrophie, Teleangiektasien und Pseudosklerodermie persistieren aber für gewöhnlich. Die Verbesserung einer assoziierten Neuropathie ist retardiert und manchmal unvollständig (Åsbrink 1985, Müllegger 1996, Kindstrand 2002). Die Antikörpertiter gegen Bbsl fallen nach ca. 12 Monaten ab, bleiben aber beim ganz großen Teil der Patienten für viele Jahre (hoch)positiv (Åsbrink 1985a,

Åsbrink 1988, Hulshof 1997, Lomholt 2000). Auch hier korreliert der Titerverlauf nicht mit dem klinischen Therapieergebnis und ist daher ungeeignet zur Kontrolle der Effektivität der Therapie (Hulshof 1997, Lomholt 2000).

2.2.4.5 Allgemeines zur Borreliendiagnostik

Serologie

Mit Ausnahme des EM ist der klinische Verdacht auf eine Dermatorborreliose durch Laboruntersuchungen zu bestätigen. In der klinischen Routine werden meist Untersuchungen von IgG und IgM Antikörpern gegen Bbsl durchgeführt, was jedoch mit einigen Unzulänglichkeiten behaftet ist. Serologische Resultate können, vorwiegend bei der frühen LB, falsch negativ sein. Falsch positive Ergebnisse sind auf Kreuzreaktionen bei anderen Infektionen (z.B. Epstein-Barr Virus Infektion oder Syphilis) oder Autoimmunerkrankungen (z.B. Lupus erythematoses oder rheumatoide Arthritis) zurück zu führen (Weiss 1995). In LB-endemischen Gebieten können positive Resultate, die nicht mit einer aktuellen Erkrankung assoziiert sind auch lediglich eine Seroprävalenz repräsentieren, die meist von einer asymptomatischen früheren Infektion stammt. Die Seroprävalenzrate kann abhängig von Geographie und Bevölkerungsgruppe <10 bis >20% betragen (Dennis 2002). Auch können Antikörper Untersuchungen nicht exakt zwischen einer aktiven und einer vergangenen Infektion unterscheiden. Schließlich sind serologische Ergebnisse von verschiedenen Tests und Laboratorien aufgrund fehlender Standardisierung nicht vergleichbar (Guy 1998). In allen unentschiedenen Situationen sollte eine serologische ‚Two-tier‘ Analyse (=Zweischrittverfahren) durchgeführt werden (CDC 1995, Engstrom 1995). Ist das Resultat des ‚first-tier‘ Tests (ELISA) positiv oder grenzwertig, muss dieselbe Probe mit einem Immunoblot nachgetestet werden. Die Interpretation des letzteren beruht in den USA auf einer Empfehlung des Centers for Disease Control and Prevention, während es in Europa bislang keine generell anerkannten Kriterien gibt (CDC 1995, Engstrom 1995). Die wichtigsten durch Immunoblot Analysen voneinander unterscheidbaren immundominanten Bbsl Antigene von diagnostischer Relevanz umfassen (Lipo)proteine mit den folgenden Molekulargewichten (kDa):

- 17-18 (outer surface protein (Osp) 1719 (OspE)
- 21 (Decorin-binding protein A (DbpA) oder p21
- 25 (OspC)
- 31 (OspA)
- 34 (Osp)
- 35 (Variable major protein-like sequence, expressed (VlsE), ein an der Oberfläche exprimiertes Lipoprotein, das durch antigenische Variationen der Immunevasion dient)
- 37 (p36-38)
- 39 (borrelia membrane protein (BmpA) oder p39
- 41 (p41 oder FlaB), Untereinheit des Polypeptiden Flagellins oder ein internes 14kDa, nicht-kreuzreaktives Fragment von p41 (p41int)
- 45 (p45)
- 58 (p58)
- 60 (p60), ein Hitzeschock Protein, wenn es assoziiert mit p58 auftritt
- 83-100 (p83/100)

(Wilske 1993, Mathiesen 1996, Batsford 1998, Liang 1999)

Eine humorale Immunantwort gegenüber einigen dieser Antigene tritt vorzugsweise während der akuten Infektion auf, gegenüber anderen Antigenen wiederum eher später im Krankheitsverlauf, was bis zu einem gewissen Grad eine Abschätzung der Aktualität der LB erlaubt.

Direktnachweise

Direkte Methoden für die Detektion von Bbsl oder seiner DNA am Ort der Infektion umfassen die Kultivierung der Spirochäte und die Polymerase Ketten Reaktion (PCR) Analyse von Hautbiopsien, beide sehr spezifisch, aber von unbefriedigender Sensitivität (Picken 1997, Lebech 2000). Die Kultivierung von Bbsl in artifiziellen Nährmedien (z.B. modifiziertes Kelly Medium) ist zudem sehr aufwändig und ergibt keine zeitgerechten Resultate. Kultur oder PCR Analyse anderer klinischer Proben (z.B. Blut oder Urin) sind noch weniger zuverlässig und werden nicht für die Routinediagnostik empfohlen (Lebech 2000, Rauter 2005). Eine dermatopathologische Untersuchung läsionaler Haut kann wesentliche Informationen beisteuern. Vielfach ist der histopathologische Nachweis eines plasmazellreichen Infiltrats ein wichtiger Hinweis auf das mögliche Vorliegen einer LB (oder einer Syphilis). Die Kombination verschiedener diagnostischer Methoden kann im Einzelfall notwendig sein.

2.2.4.6 Zusammenfassung

Das EM, die Markerdermatose der akuten LB wird klinisch diagnostiziert. Mikrobiologische und serologische Methoden sind mit diversen Nachteilen behaftet und werden nicht für die Routinediagnose empfohlen. In den seltenen Fällen atypischer EM Läsionen können Serokonversion in der Konvaleszenzphase und histopathologische Untersuchung der Hautveränderung zur korrekten Diagnose führen. Das EM mit oder ohne assoziierte extrakutane Symptome wird mit peroralen Antibiotika für 2 Wochen behandelt. Die Prognose nach Therapie mit Doxycyclin, Amoxicillin oder Cefuroxim Axetil ist in den meisten Fällen exzellent. Antibiotika der zweiten Wahl sind Azithromycin und Phenoxymethylpenicillin, intravenöses Ceftriaxon ist Fällen von Neuro- oder Kardiorborreliose vorbehalten. Kinder und schwangere Frauen werden primär mit Amoxicillin behandelt. Das BL, ein subakutes B-Zell Pseudolymphom, das bevorzugt im Kindesalter auftritt, wird auf Basis des klinischen Erscheinungsbildes und des üblicherweise positiven Antikörpertiters diagnostiziert. Histopathologie, Immunhistopathologie und PCR Methoden können in unklaren Fällen zusätzlich notwendig werden. Das BL spricht auf dieselben Antibiotika an wie das EM. Sie müssen allerdings für 3-4 Wochen verabreicht werden, und die Abheilung kann Wochen bis Monate dauern. Die klinische Diagnose der ACA, der typischen Hautmanifestation der späten LB, muss serologisch und histopathologisch abgesichert werden. Die Behandlung mit den zuvor erwähnten Antibiotika muss für mindestens 4 Wochen durchgeführt werden. Die Abheilung erfolgt langsam und inkomplett (Atrophie, Teleangiektasien) und die assoziierte Neuropathie spricht nur verzögert an.

Literatur

- Aberer E, Breier F, Stanek G, et al. Success and failure in the treatment of acrodermatitis chronica atrophicans. *Infection* 1996; 24:85-7.
- Aberer E, Kahofer P, Binder B, et al. Comparison of a two- or three-week regimen and a review of treatment of erythema migrans with phenoxymethylpenicillin. *Dermatology* 2006; 212:160-7

- Aguero-Rosenfeld ME, Nowakowski J, Bittker S, et al. Evolution of the serologic response to *Borrelia burgdorferi* in treated patients with culture-confirmed erythema migrans. *J Clin Microbiol* 1996; 34:1-9.
- Arnez M, Radsel-Medvescek A, Pleterski-Rigler D, et al. Comparison of cefuroxime axetil and phenoxymethyl penicillin for the treatment of children with solitary erythema migrans. *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111:916-22.
- Arnez M, Pleterski-Rigler D, Luznik-Bufon T, et al. Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with azithromycin and phenoxymethyl penicillin. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114:498-504.
- Åsbrink E. Erythema chronicum migrans Afzelius and acrodermatitis chronica atrophicans. Early and late manifestations of *Ixodes ricinus*-borne *Borrelia spirochetes*. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh) 1985; 118:1-63.
- Åsbrink E, Hovmark A, Hederstedt B. Serologic studies of erythema chronicum migrans Afzelius and acrodermatitis chronica atrophicans with indirect immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assays. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1985a; 65:509-14.
- Åsbrink E, Hovmark A, Olsson I. Clinical manifestations of acrodermatitis chronica atrophicans in 50 Swedish patients. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg A* 1986; 263:253-61.
- Åsbrink E, Hovmark A. Early and late cutaneous manifestations in *Ixodes*-borne borreliosis (erythema migrans borreliosis, Lyme borreliosis). *Ann NY Acad Sci* 1988; 539:4-15.
- Åsbrink E, Hovmark A, Olsson I. Lymphadenitis benigna cutis solitaria – borrelia lymphocytoma in Sweden. *Zentralbl Bakteriell* 1989; Suppl. 18:156-63.
- Åsbrink E. Cutaneous manifestations of Lyme borreliosis. Clinical definitions and differential diagnoses. *Scand J Infect Dis Suppl* 1991; 77:44-50.
- Åsbrink E, Hovmark A, Weber K. Acrodermatitis chronica atrophicans. In: Weber K, Burgdorfer W, editors. *Aspects of Lyme borreliosis*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1993:193-204
- Åsbrink E. Acrodermatitis chronica atrophicans. *Clin Dermatol* 1993a; 11:369-75.
- Barsic B, Maretic T, Majerus L, et al. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. *Infection* 2000; 28:153-6.
- Batsford S, Rust C, Neubert U. Analysis of antibody response to the outer surface protein family in Lyme borreliosis patients. *J Infect Dis* 1998; 178:1676-83.
- Bennet L, Danell S, Berglund J. Clinical outcome of erythema migrans after treatment with phenoxymethyl penicillin. *Scand J Infect Dis* 2003; 35:129-31.
- Binder B, Kerl H, Müllegger RR. Differential diagnosis of acrodermatitis chronica atrophicans with emphasis on chronic venous insufficiency. *Phlebologie* 2004; 33:191-8.
- Brehmer-Andersson E, Hovmark A, Åsbrink E. Acrodermatitis chronica atrophicans: histopathologic findings and clinical correlations in 111 cases. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1998; 78:207-13.
- Breier F, Kunz G, Klade H, et al. Erythema migrans: three weeks treatment for prevention of late Lyme borreliosis. *Infection* 1996; 24:69-72.
- Bretschneider S, Bruckbauer H, Klugbauer N, et al. Diagnostic value of PCR for detection of *Borrelia burgdorferi* in skin biopsy and urine samples from patients with skin borreliosis. *J Clin Microbiol* 1998; 36:2658-65.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44:590-1.
- Colli C, Leinweber B, Müllegger R, et al. *Borrelia burgdorferi*-associated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. *J Cutan Pathol* 2004; 31:232-40.
- Coulter P, Lema C, Flayhart D, et al. Two-year evaluation of *Borrelia burgdorferi* culture and supplemental tests for definitive diagnosis of Lyme disease. *J Clin Microbiol* 2005; 43:5080-4.
- Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, et al. Amoxicillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. *Lancet* 1990; 336:1404-6.
- Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. *N Engl J Med* 1997; 337:289-94.

- Dennis DT, Hayes EB. Epidemiology of Lyme borreliosis. In: Gray J, Kahl O, Lane RS, Stanek G, editors. Lyme borreliosis. Biology, epidemiology and control. Oxon, New York: CABI Publishing, 2002:251-80.
- Elliott DJ, Eppes SC, Klein JD. Teratogen update: Lyme disease. *Teratology* 2001; 64:276-81
- Engstrom SM, Shoop E, Johnson RC. Immunoblot interpretation criteria for serodiagnosis of early Lyme disease. *J Clin Microbiol* 1995; 33:419-27.
- Eppes SC, Childs JA. Comparative study of cefuroxime axetil versus amoxicillin in children with early Lyme disease. *Pediatrics* 2002; 109:1173-7.
- Feder HM Jr, Gerber MA, Luger SW, et al. Persistence of serum antibodies to *Borrelia burgdorferi* in patients treated for Lyme disease. *Clin Infect Dis* 1992; 15:788-93.
- Glatz M, Golestani M, Kerl H, Müllegger RR. Clinical relevance of different IgG and IgM serum antibody responses to *Borrelia burgdorferi* after antibiotic therapy for erythema migrans: long-term follow-up study of 113 patients. *Arch Dermatol* 2006; 142:862-8.
- Goldberg NS, Forseter G, Nadelman RB, et al. Vesicular erythema migrans. *Arch Dermatol* 1992; 128:1495-8.
- Guy EC, Robertson JN, Cimmino M, et al. European interlaboratory comparison of Lyme borreliosis serology. *Zentralbl Bakteriol* 1998; 287:241-7.
- Hovmark A, Åsbrink E, Olsson I. The spirochetal etiology of lymphadenosis benigna cutis solitaria. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1986; 66:479-84.
- Hulshof MM, Vandenbroucke JP, Nohlmans LM, et al. Long-term prognosis in patients treated for erythema chronicum migrans and acrodermatitis chronica atrophicans. *Arch Dermatol* 1997; 133:33-7.
- Jones KL, Müllegger RR, Means TK, et al. Higher mRNA levels of chemokines and cytokines associated with macrophage activation in erythema migrans skin lesions in patients from the United States than in patients from Austria with Lyme borreliosis. *Clin Infect Dis* 2008; 46:85-92.
- Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, et al. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - a late *Borrelia* manifestation. *Acta Neurol Scand* 1997; 95:338-45.
- Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, et al. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - effect of treatment. *Acta Neurol Scand* 2002; 106:253-7.
- Klempner MS, Hu LT, Evans J, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001; 345:85-92.
- Krbkova L, Stanek G. Therapy of Lyme borreliosis in children. *Infection* 1996; 24:170-3.
- Lebech AM, Hansen K, Bandrup F, et al. Diagnostic value of PCR for detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in clinical specimens from patients with erythema migrans and Lyme neuroborreliosis. *Mol Diagn* 2000; 5:139-50.
- Liang FT, Philipp MT. Analysis of antibody response to invariable regions of VlsE, the variable surface antigen of *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun* 1999; 67:6702-6.
- Liang FT, Steere AC, Marques AR, et al. Sensitive and specific serodiagnosis of Lyme disease by enzyme-linked immunosorbent assay with a peptide based on an immunodominant conserved region of *Borrelia burgdorferi* vlsE. *J Clin Microbiol* 1999a; 37:3990-6.
- Liveris D, Wang G, Girao G, et al. Quantitative detection of *Borrelia burgdorferi* in 2-millimeter skin samples of erythema migrans lesions: correlation of results with clinical and laboratory findings. *J Clin Microbiol* 2002; 40:1249-53.
- Lomholt H, Lebech AM, Hansen K, et al. Long-term serological follow-up of patients treated for chronic cutaneous borreliosis or culture-positive erythema migrans. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 2000; 80:362-6.
- Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 124:785-91.
- Luger SW, Papparone P, Wormser GP, et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in treatment of patients with early Lyme disease associated with erythema migrans. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:661-7.
- Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, et al. Erythema migrans in pregnancy. *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111:933-40.

- Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, et al. Cerebrospinal fluid findings in adult patients with multiple erythema migrans. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114:505-9.
- Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S et al. Solitary borrelial lymphocytoma in adult patients. *Wien Klin Wochenschr* 2002a; 114:515-23.
- Massarotti EM, Luger SW, Rahn DW, et al. Treatment of early Lyme disease. *Am J Med* 1992; 92:396-403.
- Mathiesen MJ, Hansen K, Axelsen N, et al. Analysis of the human antibody response to outer surface protein C (OspC) of *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, and *B. afzelii*. *Med Microbiol Immunol* 1996; 185:121-9.
- Müllegger RR, Zöchling N, Soyer HP, et al. No detection of *Borrelia burgdorferi*-specific DNA in erythema migrans lesions after minocycline treatment. *Arch Dermatol* 1995; 131:678-82.
- Müllegger RR, Zöchling N, Schlüpen EM, et al. Polymerase chain reaction control of antibiotic treatment in dermatoborreliosis. *Infection* 1996; 24:76-9.
- Müllegger RR. Dermatological manifestations of Lyme borreliosis. *Eur J Dermatol* 2004; 14:296-309.
- Nadelman RB, Luger SW, Frank E, et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. *Ann Intern Med* 1992; 117:273-80.
- Nadelman RB, Nowakowski J, Forseter G, et al. The clinical spectrum of early Lyme borreliosis in patients with culture-confirmed erythema migrans. *Am J Med* 1996; 100:502-8.
- Neumann R, Aberer E, Stanek G. Treatment and course of erythema chronicum migrans. *Zentralbl Bakteriol* 1987; 263:372-6.
- Nowakowski J, Nadelman RB, Forseter G, et al. Doxycycline versus tetracycline therapy for Lyme disease associated with erythema migrans. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:223-7.
- Nowakowski J, Schwartz I, Liveris D, et al. Laboratory diagnostic techniques for patients with early Lyme disease associated with erythema migrans: a comparison of different techniques. *Clin Infect Dis* 2001; 33:2023-7.
- Nowakowski J, Nadelman RB, Sell R, et al. Long-term follow-up of patients with culture-confirmed Lyme disease. *Am J Med* 2003; 115:91-6.
- Olsson I, Asbrink E, von-Stedingk M, et al. Changes in *Borrelia burgdorferi*-specific serum IgG antibody levels in patients treated for acrodermatitis chronica atrophicans. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1994; 74:424-8.
- Picken MM, Picken RN, Han D, et al. A two-year prospective study to compare culture and polymerase chain reaction amplification for the detection and diagnosis of Lyme borreliosis. *Mol Pathol* 1997; 50:186-93.
- Picken RN, Strle F, Picken MM, et al. Identification of three species of *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, and *B. afzelii*) among isolates from acrodermatitis chronica atrophicans lesions. *J Invest Dermatol* 1998; 110:211-4.
- Rahn DW, Malawista SE. Lyme disease: recommendations for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1991; 114:472-81.
- Rauter C, Mueller M, Diterich I, et al. Critical evaluation of urine-based PCR assay for diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Diag Lab Immunol* 2005; 12:910-2.
- Shapiro LE, Knowles SR, Shear NH. Comparative safety of tetracycline, minocycline, and doxycycline. *Arch Dermatol* 1997; 133:1224-30.
- Smith RP, Schoen RT, Rahn DW, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of early Lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. *Ann Intern Med* 2002; 136:421-8.
- Stanek G, O'Connell S, Cimmino M, et al. European Union Concerted Action on risk assessment in Lyme borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 1996; 108:741-7.
- Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001; 345:115-25.
- Strle F, Pleterski-Rigler D, Stanek G, et al. Solitary borrelial lymphocytoma: report of 36 cases. *Infection* 1992; 20:201-6.
- Strle F, Ruzic E, Cimperman J. Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline, and phenoxymethyl penicillin. *J Antimicrob Chemother* 1992a; 30:543-50.

- Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S, et al. Azithromycin and doxycycline for treatment of *Borrelia* culture-positive erythema migrans. *Infection* 1996; 24:64-8.
- Strle F, Maraspin V, Pleterski-Rigler D, et al. Treatment of borrelial lymphocytoma. *Infection* 1996a; 24:80-4.
- Strle F, Nelson JA, Ruzic-Sabljić E, et al. European Lyme borreliosis: 231 culture-confirmed cases involving patients with erythema migrans. *Clin Infect Dis* 1996b; 23:61-5.
- Strle F, Nadelman RB, Cimperman J, et al. Comparison of culture-confirmed erythema migrans caused by *Borrelia burgdorferi sensu stricto* in New York and by *Borrelia afzelii* in Slovenia. *Ann Intern Med* 1999; 130:32-6.
- Strle F, Videcnik J, Zorman P, et al. Clinical and epidemiological findings for patients with erythema migrans. Comparison of cohorts from the years 1993 and 2000. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114:493-7.
- Van Dam AP, Kuiper H, Vos K, et al. Different genospecies of *Borrelia burgdorferi* are associated with distinct clinical manifestations of Lyme borreliosis. *Clin Infect Dis* 1993; 17:708-17.
- Walsh CA, Mayer EW, Baxi LV. Lyme disease in pregnancy: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62:41-50.
- Weber K, Preac-Mursic V, Neubert U, et al. Antibiotic therapy of early European Lyme borreliosis and acrodermatitis chronica atrophicans. *Ann NY Acad Sci* 1988; 539:324-45.
- Weber K, Preac-Mursic V, Wilske B, et al. A randomized trial of ceftriaxone versus oral penicillin for the treatment of early European Lyme borreliosis. *Infection* 1990; 18:91-6.
- Weber K, Wilske B, Preac-Mursic V, et al. Azithromycin versus penicillin V for the treatment of early Lyme borreliosis. *Infection* 1993; 21:367-72.
- Weger W, Müllegger RR. Histopathology and immunohistochemistry of dermatoborreliosis. *Acta Dermatoven APA* 2001; 10:135-42.
- Weiss NL, Sadock VA, Sigal LH, et al. False positive seroreactivity to *Borrelia burgdorferi* in systemic lupus erythematosus. The value of immunoblot analysis. *Lupus* 1995; 4:131-7.
- Wilske B, Fingerle V, Herzer P, et al. Recombinant immunoblot in the serodiagnosis of Lyme borreliosis. *Med Microbiol Immunol* 1993; 182:255-70.
- Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138:697-704.
- Wormser GP, McKenna D, Carlin J, et al. Brief communication: hematogenous dissemination in early Lyme disease. *Ann Intern Med* 2005; 142:751-5.
- Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: Clinical practice guidelines by the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2006; 43:1089-1134.
- Zalaudek I, Leinweber B, Kerl H, Müllegger RR. Acrodermatitis chronica atrophicans in a 15-year-old girl misdiagnosed as venous insufficiency for 6 years. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:1091-4.

Zurück zum Inhaltsverzeichnis: [DNO](#)

©BBS-Verlag, Wiesbaden