

Kutane und systemische Borreliose Pathogenese – Diagnose – Therapie

Cutaneous and Systemic Lyme Disease Pathogenesis – Diagnosis – Treatment

Autoren

T. Thuile¹, K. Eisendle¹, A. Tschachler², B. Zelger²

Institute

¹ Abteilung für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Akademische Lehrabteilung der Medizinischen Universität Innsbruck, Zentrales Lehrkrankenhaus Bozen/Bolzano, Italien

² Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1392014>
Online-Publikation: 23.4.2015
Akt Dermatol 2015; 41: 234–241
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prim. Priv.-Doz. DDR.
Klaus Eisendle, MBA
Abteilung für Dermatologie,
Venerologie und Allergologie
Akademische Lehrabteilung
der Medizinischen Universität
Innsbruck
Zentrales Lehrkrankenhaus
Bozen
Lorenz-Böhler-Str. 5
39100 Bolzano
Italien
Klaueisendle@hotmail.com

Zusammenfassung

Die Borreliose mit ihren vielgestaltigen und stadienhaften Krankheitsbildern zählt zu den häufigsten Zoonosen der nördlichen Hemisphäre. Die pathogene Spirochäte *Borrelia burgdorferi* gelangt über den Speichel der Schildzecken (*Ixodides*) in die Haut des Menschen. Eine geschickte Regulation der oberflächlichen Lipoproteine ermöglicht dem Bakterium trotz der raschen und ausgeprägten Immunreaktion in vielen Fällen eine Streuung im Körper. Bleibt die Infektion unbehandelt und/oder bei Befall entsprechend immunologisch „anfälliger“ Personen können sich nach Latenzzeiten von Wochen bis Jahren kutane oder systemische Symptome manifestieren. Borrelien persistieren bevorzugt in immuno-

logisch privilegierten Geweben, wie dem peripheren und zentralen Nervensystem und den Gelenken. Neben den klassischen Hautmanifestationen der Borreliose, wie dem Erythema migrans, dem Borrelien-Lymphozytom oder der Acrodermatitis chronica atrophicans, konnten in den letzten 20 Jahren *Borrelien* auch in Hautbiopsien anderer Hauterkrankungen, wie der Morphea, des Lichen sclerosus, des Granuloma anulare, der kutanen Sarkoidose, der Necrobiosis lipoidica und bei Fällen von kutanen B-Zell-Lymphomen nachgewiesen werden. Die Rolle der Keime in der Pathogenese letzterer Krankheitsbilder bietet Raum für Forschung und Diskussionen. Die antibiotische Therapie der Borreliose richtet sich nach Stadium und Hauptmanifestation der Symptomatik.

Einleitung und Geschichte

Die nosologische Entität „Lyme-Borreliose“ beschreibt eine morphologisch vielgestaltige und in Stadien ablaufende Zoonose. Der Erreger ist die 1982 im Mitteldarm einer Hirschzecke (*Ixodes scapularis*) entdeckte Spirochäte *Borrelia burgdorferi* [1]. Bereits der Erstbeschreiber Willy Burgdorfer vermutete zurecht, dass das nach ihm benannte Bakterium Auslöser der, seit den frühen 70er-Jahren in der Gegend um Lyme (CT, USA) endemisch auftretenden, Lyme-Arthritis sei [2]. Die Aufklärung des Parademodells Lyme-Arthritis mit den vorausseilenden Hauteffloreszenzen und der Assoziation mit Zeckenstichen erlaubte schließlich die Zuordnung und Aufklärung anderer, in Europa bereits lange bekannter Erkrankungen, wie des Erythema migrans (EM), der Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) oder des Bannwarth-Syndroms (Meningoradikuloneuritis). In den letzten Jahrzehnten wurde das Spektrum an Krankheitsbildern, welche der Lyme-Borreliose zugeordnet werden können, kontinuierlich erweitert. Neben systemischen Erkrankun-

gen, insbesondere des peripheren und zentralen Nervensystems, der Gelenke und der Herzmuskulatur, stehen zahlreiche Hautmanifestationen im Fokus. Es mehren sich Hinweise, dass *Borrelia burgdorferi* nicht nur an den klassischen kutanen Krankheitsbildern, wie dem EM, dem Borrelien-Lymphozytom und der ACA, sondern auch an der Pathogenese anderer Hauterkrankungen beteiligt ist. Dieser kausale Zusammenhang wird speziell bei Morphea, Lichen sclerosus et atrophicus (LS), Granuloma anulare und Fällen von kutanen B-Zell-Lymphomen diskutiert.

Epidemiologie

Die Borreliose ist die häufigste durch Arthropoden übertragene Erkrankung in den gemäßigten Breiten der nördlichen Hemisphäre. In Europa finden sich die höchsten Infektionsraten in Süddeutschland, der Schweiz, Österreich, Tschechien, Slowenien und der Slowakei [3]. Die Epidemiologie der Borreliose zeichnet sich durch eine hohe regionale Variabilität aus. Eine großteils fehlende

Meldepflicht und die variantenreichen klinischen Manifestationsformen erschweren die Bestimmung von Inzidenzraten. In jenen sechs ostdeutschen Bundesländern, in denen eine Meldepflicht besteht, wurde eine Inzidenz von 20–35 Infektionen pro 100 000 Einwohnern pro Jahr ermittelt [4]. Frühere Studien gehen von einer Jahresinzidenz zwischen 111–260 Erkrankungsfällen pro 100 000 Einwohner in Deutschland aus [5]. Daten zur Seroprävalenz deuten auf zwei Altersgipfel hin. Am häufigsten betroffen sind Kinder zwischen dem 5. und 9. Lebensjahr und ältere Erwachsene zwischen dem 60. und 64. Lebensjahr [6]. Zecken, die als Überträger dienen, lauern in hohem Gras und Unterholz auf ihren Wirt. Entsprechend zeigen sich in ländlichen und waldreichen Gegenden höhere Inzidenzraten. Dennoch lassen sich infizierte Zecken vermehrt auch in urbanen und sub-urbanen Gebieten nachweisen [7].

Biologie und Übertragungswege

Borrelia burgdorferi ist ein aktiv bewegliches, spiralförmiges, gram-negatives Bakterium. Der *B. burgdorferi* sensu lato (sl)-Komplex umfasst bislang 18 Genospezies, von denen nur einige als humanpathogen klassifiziert werden [8]. Die einzelnen Genospezies unterscheiden sich in ihrer geografischen Verbreitung. In Europa dominieren die Spezies *B. afzelii*, *B. garinii* und seltener *B. burgdorferi* sensu strictu (ss) [9]. Obwohl alle drei Genospezies in verschiedenen Geweben, inklusive der Haut, im Serum und im Liquor nachgewiesen werden konnten, bestehen Unterschiede hinsichtlich des Gewebstropismus [10]. So zeigt *B. garinii* eine erhöhte Neigung zu Infektionen des Nervensystems, während *B. afzelii* bevorzugt mit chronischen Hautmanifestationen einhergeht. Die einzige in den USA vorkommende Genospezies *B. burgdorferi* ss verursacht gehäuft Gelenksinfektionen. In den letzten Jahren konnten weitere humanpathogene Genospezies, wie *B. spielmanii*, *B. bavariensis*, *B. lusitaniae*, *B. valaisiana* und *B. bissetti*, identifiziert werden. Die entsprechend assoziierten Krankheitsbilder sind vielfältig. Ihr Vorkommen ist im Vergleich zu den klassischen Erregern jedoch deutlich seltener.

Das Genom von *B. burgdorferi* besteht aus einem linearen Chromosom mit knapp 1000 Kilobasenpaaren (kbp). Hinzu kommen 21 lineare und zirkuläre Plasmide mit weiteren 500 kbp [11, 12]. Gute Beweglichkeit ist wichtiger als komplexe Stoffwechselprozesse. So dienen 6% des Genoms zur Kodierung von Proteinen für die Flagellen. Diese erlauben den Spirochäten eine aktive Beweglichkeit auch in zähem Milieu, wie beispielsweise der interstitiellen Matrix [13]. Die geringe Stoffwechselleistung von *B. burgdorferi* führt zu einer obligaten Abhängigkeit von einem Wirt.

Der Vektor von *B. burgdorferi* ist die Schildzecke (*Ixodes*) mit den Vertretern *Ixodes ricinus* (gemeiner Holzbock) in Europa, *I. persulcatus* in Asien und *I. scapularis* und *I. pacificus* in den USA. Schildzecken durchlaufen einen zwei- bis mehrjährigen Lebenszyklus vom Ei über die Larve bis zur Nymphe und adulten Zecke. Die Metamorphose zwischen zwei aktiven Stadien erfordert eine aktive Blutmahlzeit (s. **Abb. 1**). Die Infektion mit *B. burgdorferi* erfolgt selten transovariell. Vielmehr infizieren sich häufig bereits die Larven über eine Blutmahlzeit infizierter Mäuse. Die Mäuse selbst bilden das größte natürliche Reservoir. Deren Ansteckung erfolgt über die jeweiligen Vorgängergenerationen von Nymphen. Infizierte Nymphen können *B. burgdorferi* sowohl



Abb. 1 Auflichtmikroskopische Aufnahme einer Schildzecke bei der Blutmahlzeit.

an kleine als auch größere Säugetiere und Vögel weiterreichen. Adulte Zecken saugen ausschließlich bei größeren Säugetieren. Obwohl eine epidemiologische Metaanalyse mit Daten aus Europa zeigte, dass adulte Zecken im Vergleich zu Nymphen im Durchschnitt doppelt so häufig mit *B. burgdorferi* infiziert sind (18,6% vs. 10,1%) [9], erfolgt die Übertragung auf den Menschen häufiger durch Nymphen.

Über die Blutmahlzeit am infizierten Tier gelangt *B. burgdorferi* in den Mitteldarm der Zecke. Die Expression von oberflächlichen Lipoproteinen Osp (outer surface protein) A und B ermöglicht den Bakterien an die Darmwand anzudocken und dort die Dauer bis zur nächsten Blutmahlzeit abzuwarten. Der nächste Saugvorgang bewirkt, wahrscheinlich ausgelöst durch Änderungen der Temperatur und des pH-Wertes im Darm, eine rasche Replikation der Spirochäten. Weiters kommt es zu einer Downregulierung von Osp A und Osp B und einer Upregulierung von Osp C und Dbp (decorin binding protein) A. Diese Lipoproteine ermöglichen schließlich ein Durchdringen der Darmwand und die Orientierung Richtung Speicheldrüse der Zecke. Über den Speichel gelangt *B. burgdorferi* in die Haut des Wirtes [14, 15]. Die Zeit, welche für eine Übertragung notwendig ist, variiert zwischen den *B. burgdorferi*-Genospezies, dürfte jedoch bei mindestens 16–48 h liegen [16]. Dies erklärt auch, warum die kleinen (<2 mm) und damit leichter zu übersehenden Nymphen für einen Großteil der Übertragungen auf den Menschen verantwortlich sind.

Pathogenese und klinische Bilder

In die Haut eindringende Borrelien werden über Pattern Recognition Receptors (PRRs), allen voran Toll-like-Rezeptoren, erkannt und mittels Phagozytose, durch Makrophagen und dendritische Zellen, und Komplement mediierter Lyse eliminiert [17]. Wahrscheinlich gelingt bei einem Großteil der Infektionen beim Menschen frühzeitig eine vollständige Beseitigung der Keime, sodass die Erkrankung asymptomatisch verläuft. *B. burgdorferi* verfügt allerdings über geschickte Mechanismen, um sich der zellulären und humoralen Immunabwehr zu entziehen [18]. Dies geschieht zum Teil erneut über die Regulation von Oberflächenproteinen. Das nicht mehr benötigte hoch antigene Osp C wird downreguliert, während nun exprimierte Adhärenzproteine eine Bindung an Wirtszellen oder Proteinen der extrazellulären Matrix ermöglichen. Solche Bindungen ermöglichen auch eine rasche Dissemination der Keime im Gewebe und über die Blutbahn [19]. In bestimmten Geweben, wie in den Gelenken oder im Nervensystem, kann *B. burgdorferi* persistieren. Dies erklärt den klinisch typischen stadienhaften Verlauf der Lyme-Borreliose. Zwischen den



Abb. 2 Erythema migrans im Glutealbereich.

einzelnen Stadien können bis zu jahrelange asymptomatische Phasen liegen. Der klinische und zeitliche Verlauf der Infektionskrankheit ist äußerst variabel und hängt von zahlreichen wirts- und keimspezifischen Faktoren ab. Da *B. burgdorferi* keine Toxine produziert, ist die klinische Symptomatik nur teilweise direkte Folge der bakteriellen Infektion, sondern resultiert zu großen Teilen aus den aktivierten immunologischen Abwehrmechanismen [20].

Zum besseren didaktischen Verständnis werden drei klinische Stadien der Infektionskrankheit unterschieden. Jedes Stadium kann isoliert auftreten.

Lokalisierte Frühinfektion

Die klinischen Zeichen einer Frühinfektion spiegeln die lokale Proliferation und Dissemination von *B. burgdorferi* mit der begleitenden Immunreaktion wider. Bei 75–90% der objektivierbaren Infektionen zeigt sich innerhalb von ein bis drei Wochen nach Ansteckung im Bereich der Einstichstelle ein randbetontes Erythem (s. **Abb. 2**) [21]. Das Erythema migrans breitet sich über die folgenden Tage zentrifugal auf Hautniveau aus. Mit zunehmendem Durchmesser stellt sich eine zentrale Abblässung ein. Die Einstichstelle kann sichtbar bleiben. Ab einem Durchmesser von üblicherweise 10–20 cm (bis zu max. 70 cm) verschwindet das Erythem auch ohne Behandlung spontan. Im Verlauf kann das Erythema migrans von Juckreiz, mildem Brennen oder lokaler Überwärmung begleitet werden. Die typischen Lokalisationen entsprechen den von Zecken bevorzugten Körperregionen, wie den Axillen, dem Inguinalbereich, den Kniebeugen und der Gürtelregion [22]. Im Kindesalter tritt das Erythema migrans gehäuft im Kopf-Hals-Bereich auf [23].

Die primäre Hautinfektion präsentiert sich nicht immer in der klassischen Form eines Erythema migrans. *B. burgdorferi* konnte auch in nicht wandernden und homogenen Erythemen, erysipeloiden Erythemen und Erythemen mit Blasenbildung nachgewiesen werden.



Abb. 3 Simultanes Auftreten eines Erythema migrans und eines Borrelien-Lymphozytoms mit Vergrößerung der Mamille.



Abb. 4 Borrelien-Lymphozytom am Skrotum.

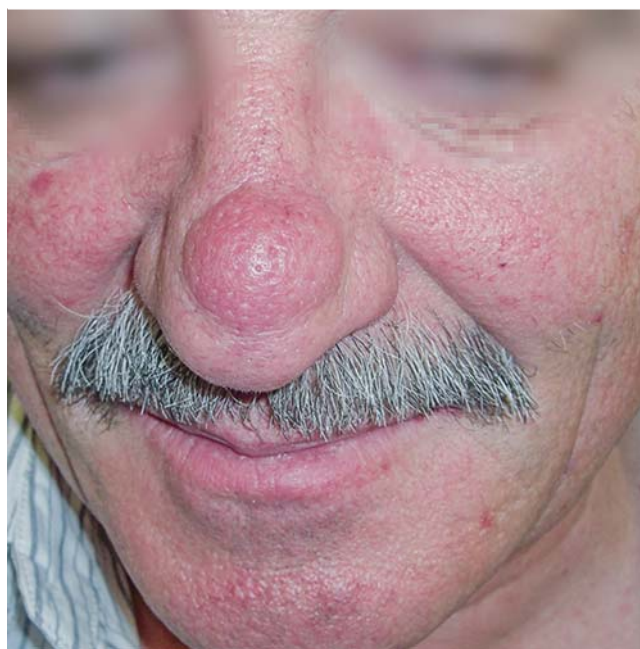


Abb. 5 Borrelien-Lymphozytom an der Nasenspitze. Vollständige Abheilung unter Ceftriaxon 2 g/Tag über 21 Tage nach frustrierender Therapie mit Doxycyclin.

Im Frühstadium der Infektion können infolge der durch Borrelien motivierten Immunreaktion gemischtzellige Borrelien-Lymphozytome (vielfach in der Literatur unscharf als „Pseudolymphome“ bezeichnet) entstehen. Diese insgesamt selten auftretenden Borrelien-Lymphozytome (Lymphadenosis cutis benigna) werden nicht zwingend von einem Erythema migrans begleitet. So entsprechen auch mehr als ein Drittel der ehemals als lymphozytische Infiltrationen der Haut (Jessner Kanof) bezeichneten Pathologien Borrelien-Lymphozytomen („Pseudolymphomen“),

	Krankheitsbild	systemische Symptomatik
Lokalisierte Frühinfektion		
– wenige Tage bis Wochen	Erythema migrans und Varianten	+/- begleitende Lymphadenopathie, grippale Allgemeinsymptome
– wenige Wochen bis Monate	Borrelien-Lymphozytom (Lymphadenosis cutis benigna)	
Frühe Disseminierung		
– einige Wochen bis Monate	multiple Erythemata migrantia frühe Neuroborreliose	+/- grippale Allgemeinsymptome – lymphozytäre Meningitis – Hirnnervenparesen (häufig uni- oder bilaterale Fazialisparese) – Meningoradikuloneuritis Bannwarth – selten: Enzephalitis, Myelitis
	akute Lyme-Karditis (selten)	AV-Block I – III, Rhythmusstörungen, selten milde Kardiomyopathie
	okuläre Beteiligung (selten)	Konjunktivitis, Uveitis, Papillitis, Episkleritis, Keratitis
	intermittierende Lyme-Athritis	intermittierende Mono- oder Oligoarthritis (häufig Kniegelenk)
Spätinfektion		
– einige Monate bis Jahre	Acrodermatitis chronica atrophicans – ödematös infiltratives Stadium – atrophisches Stadium – mit fibroiden Knoten	+/- periphere Nerven- und Gelenkschädigung
	chronische Neuroborreliose	chronische axonale Polyneuropathie, chronische Enzephalomyelitis
	chronische Lyme-Arthritis	persistierende Mono- oder Oligoarthritis
grippale Allgemeinsymptome: Fieber, Kopfschmerzen, milde Nackensteifigkeit, Myalgien, Fatigue oder Arthralgien		

Tab. 1 Stadieneinteilung der Lyme-Borreliose.

der Rest einem tumiden Lupus erythematodes. Klassische Borrelien-Lymphozytome treten bevorzugt als scharf umschriebene, indolente, rötlich-livide Papeln oder Knoten in Erscheinung. Typisch ist ein Auftreten an kühleren Körperstellen, wie am Skrotum, der Ohrhelix, den Ohrläppchen sowie den Mamillen (s. [Abb. 3–5](#)) [24], in der Jessner-Kanof-Variante bevorzugt im Gesicht, am Rumpf und an den Oberarmen [25,26].

Frühe Disseminierung

Bereits einige Tage bis wenige Wochen nach Infektion treten bei einigen Patienten unspezifische grippeähnliche Beschwerden auf. Eine frühe hämatogene Aussaat von *Borrelia burgdorferi* wird hierbei von systemischen Krankheitssymptomen wie Fieber, Kopfschmerzen, Meningismus, Myalgien, Fatigue, Arthralgien oder Nausea begleitet.

Eine Disseminierung der Infektion kann mit charakteristischen Hauterscheinungen wie multiplen Erythemata migrantia einhergehen. Sie treten als multiple, disseminiert verteilte, ovale, scharf begrenzte Erytheme in Erscheinung. Verschiedene morphologische Varianten sind beschrieben. Allen Varianten gemeinsam ist die Möglichkeit aus den Hautläsionen *B. burgdorferi* nachweisen zu können [27].

Bei negativer Zeckenstich-Anamnese oder fehlendem oder atypischem Erythema migrans ist die Gefahr groß, dass die Infektion zunächst unerkant bleibt und fortschreiten kann. Einige Wochen bis Monate nach dem Zeckenstich können schließlich neurologische, kardiale oder artikulare Symptome die ersten klinischen Zeichen einer Lyme-Borreliose sein (siehe [Tab. 1](#)).

Spätinfektion

Späte Manifestationen der Lyme-Borreliose können einige Monate bis Jahre nach einem Zeckenstich in Erscheinung treten. Die Lyme-Arthritis ist insbesondere in den USA die häufigste Manifestationsform einer chronischen Spätinfektion. Sie zeigt sich typischerweise als akut intermittierende Mono- oder Oligoarthritis mit ausgeprägter Schmerzsymptomatik und Gelenkschwellungen. Eine chronische Neuroborreliose ist deutlich seltener. Die damit einhergehenden neurologischen und psychiatrischen Beschwerden sind vielseitig und unspezifisch [28].

Eine chronische atrophisierende Infektion der Haut und Unterhaut kann sich auch mehrere Jahre nach einer Primärinfektion erstmalig präsentieren (s. [Abb. 6](#)). Bleibt die Infektion unbehandelt, resultiert sie zwangsweise im Vollbild der Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA). Das Krankheitsbild beruht meist auf Infektionen durch *B. afzelii* und ist dementsprechend fast ausschließlich in Europa anzutreffen. Insbesondere im Bereich der Streckseiten der distalen Extremitäten treten zunächst rötlich-livide retikuläre Erytheme auf, welche sich zunehmend zu scharf umschriebenen infiltrierten Plaques auf ödematöser Haut ausdehnen. Unter zunehmendem Verlust der Haarfollikel entwickelt sich im Verlauf mehrerer Wochen bis Monate aus dem ödematös-infiltrativen Stadium das atrophisierende Stadium. Schließlich kommt es zu einer zigarettenpapierartigen Atrophie der Haut und einem vollständigen Verlust der Hautanhangsgebilde und des Unterhautfettgewebes. Hyperpigmentierungen, Teleangiektasien und ein Durchscheinen der oberflächlichen Venen sind charakteristische Zeichen einer fortgeschrittenen ACA. Selbst geringfügige Verletzungen können zu schwer heilenden Ulzerationen führen. Bei einigen ACA-Patienten (10–20%) finden sich, als Ausdruck einer lokal gesteigerten Kollagenproduktion, fibrinoide Knoten an den Streckseiten von Gelenken

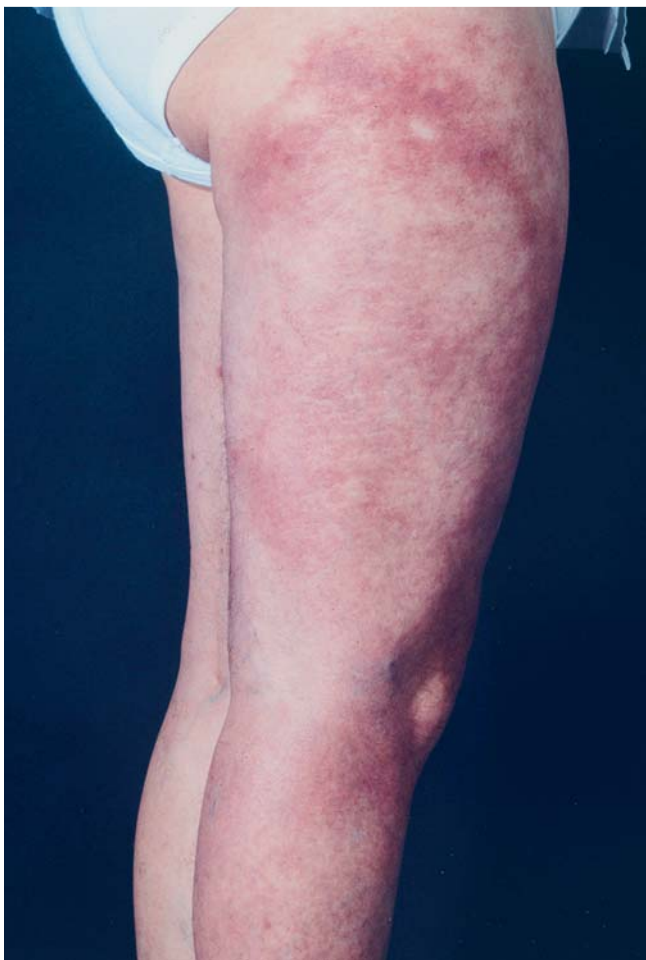


Abb. 6 Atrophes Stadium einer Acrodermatitis chronica atrophicans am Oberschenkel.



Abb. 7 Juxtaartikulär fibroider Knoten am Kniegelenk.

oder lineare Rötungen und Stränge an den Streckseiten der Unterarme oder Unterschenkel (s. [Abb. 7](#)). Die häufigste extrakutane Komplikation der ACA ist die periphere Neuropathie. Sie zeigt sich mit Dysästhesien, Schmerzen, Muskelschwäche und Muskelkrämpfen in den betroffenen Bereichen. ACA betrifft bevorzugt Frauen ab der 5. Lebensdekade, jedoch wird das Krankheitsbild in seltenen Fällen auch bei Kindern beschrieben [8, 29]

Borrelien und atypische dermatologische Manifestationen

B. burgdorferi ist wahrscheinlich nicht nur für die klassischen Dermatosen der Lyme-Borreliose verantwortlich. Bei mehreren dermatologischen Krankheitsbildern gibt es vermehrt Hinweise für einen kausalen Zusammenhang mit Borrelieninfektionen (s. [Tab. 2](#)) [30].

Die Beobachtung eines gehäuft gemeinsamen Auftretens von Morphea mit verschiedenen Formen kutaner und systemischer Borreliose hat in den letzten Jahrzehnten zu einer Vielzahl an Untersuchungen motiviert. Die Ergebnisse sind widersprüchlich und aufgrund unterschiedlich sensibler Nachweismethoden (PCR, Serologie, Immunhistochemie, Kultur, focus-floating-microscopy (FFM) schwer zu vergleichen [31–33]. Ähnlich widersprechende Resultate erbrachten auch Studien zur Rolle von *B. burgdorferi* in der Pathogenese des Lichen sclerosus et atrophicus [34, 35]. Die chronisch entzündliche, sklerosierende und atrophisierende Bindegewebserkrankung betrifft vorwiegend den äußeren weiblichen Genitalbereich. Borrelien könnten infolge einer frühen hämatogenen Disseminierung über die Nieren und die ableitenden Harnwege in den Genitalbereich gelangen und dort über Mikrotraumen eine Reinfektion induzieren [36]. In einigen Fällen wurde nach Gabe von β -Laktam-Antibiotika bei LS und Morphea ein klinisches Ansprechen beobachtet [36]. Auch bei einzelnen Fällen von primär kutanen B-Zell-Lymphomen (CBCL) wurde eine Assoziation mit *B. burgdorferi* nachgewiesen. Hierbei könnte eine chronische Lymphozytenstimulation schließlich zur Pathogenese von CBCL beitragen [38, 39].

Die Beteiligung von *B. burgdorferi* in der Pathogenese wenigstens einiger Fälle von Morphea, LS oder CBCL ist wahrscheinlich.

Diagnostik und Histopathologie

Verschiedene direkte und indirekte Nachweisverfahren können in der Diagnostik der Lyme-Erkrankung unterstützend eingesetzt werden. Die Auswahl der Methode und spätere Bewertung der Befunde wird sorgfältig auf Anamnese und Symptomatik abgestimmt. Der serologische Nachweis von Borrelienantikörpern spielt in der Frühphase der Infektion keine Rolle. Die Diagnose des Erythema migrans beruht auf klinischen Kriterien. Erst ein bis sechs Wochen (1–2 Wochen IgM, 2–6 Wochen IgG) nach der Primärinfektion steigen die Antikörpertiter infolge der adaptiven Immunantwort an. Eine Seropositivität (IgM und IgG) liegt bei 20–40% der Erwachsenen bei Auftreten der Symptome einer disseminierten Frühinfektion vor [40]. Bleibt die Serologie negativ, empfiehlt sich, bei gut begründetem klinischen Verdacht einer Frühinfektion, eine Wiederholung des Tests nach 2 Wochen. Eine Spätinfektion geht in fast allen Fällen mit hohen IgG-Titern einher. Eine negative Serologie oder isolierte Positivität von IgM-Antikörpern macht somit eine Spätinfektion unwahrscheinlich [41, 42].

typische Hautmanifestationen	teilweise Assoziation (mehrere unabhängige Fallserien oder Einzelberichte)	mögliche Assoziation in Einzelfällen (Einzelberichte)
Erythema migrans	Morphea/zirkumskripte Sklerodermie	Necrobiosis lipoidica
Borrelien-Lymphozytom (Lymphadenosis cutis benigna)	Lichen sclerosus et atrophicus	nekrobiotisches Xanthogranulom
Acrodermatitis chronica atrophicans	eosinophile Fasziitis	Erythema anulare centrifugum
juxtaartikuläre fibroide Knoten	kutane Sarkoidose	kutanes T-Zell-Lymphom (Mykosis fungoides)
	Granuloma anulare/interstitielle granulomatöse Dermatitis	
	Subgruppe primär kutaner B-Zell-Lymphome	

Tab. 2 Typische und atypische Hautmanifestationen von *Borrelia burgdorferi* [8].

Stadium	Diagnose	Therapiedauer	Antibiotikum
Frühinfektion	Erythema migrans	14 Tage	Amoxicillin 500 mg 3 ×/Tag p. o. Cefuroximaxetil 500 mg 2 ×/Tag p. o. Alternative: Azithromycin 500 mg /Tag 7 – 10 Tage p. o.
	Borrelien-Lymphozytom		
	frühe Disseminierung	21 (– 28) Tage	
	isolierte Fazialisparese	14 (– 28) Tage	Doxycyclin 100 mg 2 ×/Tag p. o.
	akute Neuroborreliose	14 Tage	Ceftriaxion 2 g/Tag i. v.
	chronische Neuroborreliose	21 Tage	Penicillin G 5 Mio IE 4 ×/Tag i. v. Doxycyclin 100 mg 2 – 3 ×/Tag p. o.
	Lyme-Karditis (mild)	14 – 21 Tage	Doxycyclin 100 mg 2 ×/Tag p. o.
Lyme-Arthritis	Lyme-Arthritis	28 Tage	Amoxicillin 500 mg 3 ×/Tag p. o.
	Lyme-Karditis (schwer), rezidivierende Arthritis, Arthritis mit neurolog. Beteiligung	14 – 28 Tage	Ceftriaxion 2 g/Tag i. v.
Spätinfektion	Acrodermatitis chronica atrophicans	21 Tage	Doxycyclin 100 mg 2 ×/Tag p. o. Amoxicillin 500 mg 3 ×/Tag p. o. Cefuroximaxetil 500 mg 2 ×/Tag p. o.

Tab. 3 Richtlinien zur stadiengerechten Antibiotikatherapie.

Cave: Doxycyclin bei Kindern erst ab dem 9. Lebensjahr, KI: Schwangerschaft und Stillzeit

Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) eignet sich um *B. burgdorferi* gezielt in verschiedenen Geweben, wie in der Haut, im Liquor, im Serum oder in Synovialflüssigkeit, nachweisen zu können. Bei korrekter Durchführung ist die PCR hoch spezifisch. Gerade bei atypischen Verläufen einer Frühinfektion kann die PCR wertvolle Ergebnisse liefern. Die Methode ist allerdings nicht standardisiert und die Sensitivität ist niedrig und mit jener der Kultur vergleichbar [43]. Die Anzucht von *Borrelia burgdorferi* in einer Kultur ist möglich, wenn auch mit einigen Nachteilen behaftet. Die Notwendigkeit spezieller Medien und das langsame Wachstum der Keime beschränken den praktischen Einsatz der Kultur auf wenige Spezialindikationen [44].

Ein direkter histopathologischer Nachweis von Borrelien ist nach Färbung der Spirochäten mit Silberfärbung (Warthin-Starry) eingeschränkt möglich. Mithilfe einer neueren Methode, welche eine immunhistochemische Markierung der Spirochäten mit der Technik der focus-floating-microscopy kombiniert, könnte die Sensibilität des Direktnachweises im histopathologischen Präparat deutlich verbessert werden [45].

Die histopathologischen Bilder der kutanen Borreliose sind eine Konsequenz des kontinuierlichen Antigenstimulus der im Gewebe persistierenden Borrelien. *B. burgdorferi* bewirkt in der Haut unspezifische histomorphologische Veränderungen, die über alle Hautmanifestationen hinweg in ähnlicher Weise beobachtet werden können. Solche Merkmale sind eine Umgestaltung der Kollagenstruktur und ein häufiges Auffinden von B-Zellen und Plasmazellen. Das EM zeigt histopathologisch ein perivasku-

läres lymphozytenreiches Infiltrat mit gelegentlich einigen Plasmazellen, eosinophilen Granulozyten und Makrophagen. Leichte Veränderungen der Kollagenstruktur können beobachtet werden. Das histomorphologische Bild der ACA variiert in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer. Beobachtet wird eine mehr oder weniger starke Atrophie der Epidermis, Dermis und Subkutis mit ektatischen Kapillaren im oberen Korium. Es findet sich ein perivaskuläres oder auch bandförmiges Entzündungsinfiltrat mit Plasmazellen und ein Verlust der elastischen Fasern mit Fibrose und Sklerose in der retikulären und papillären Dermis. Einigermaßen spezifische Veränderungen finden sich beim Borrelien-Lymphozytom. Bei unauffälliger Epidermis zeigt sich in der Dermis ein zeldichtes, scharf begrenztes, lymphozytäres Infiltrat. Am Rande des Infiltrats können vereinzelt Plasmazellen, eosinophile Granulozyten oder mehrkernige Riesenzellen beobachtet werden [30].

Therapie

Jede Erstdiagnose einer Borreliose erfordert eine Antibiotikatherapie. Ziel der Therapie ist nicht nur die Beseitigung der Beschwerden, sondern insbesondere ein Fortschreiten der Infektion zu verhindern. Die Wahl des Antibiotikums und die Dauer der Therapie richten sich nach den klinischen Stadien (s. **Tab. 3**). Während die Therapie einer Frühinfektion unkompliziert und erfolgversprechend ist, kann die Behandlung neurologischer oder

rheumatologischer Beschwerden einer Spätinfektion deutlich komplexer ausfallen.

Zur Behandlung der Frühinfektion weisen Doxycyclin, Amoxicillin und Cefuroximaxetil vergleichbare Effizienzzraten auf. Doxycyclin ist auch gegen eventuelle Koinfektionen wirksam und zeichnet sich außerdem durch eine gute Penetration ins Zentralnervensystem aus. Es ist daher gerade in Endemiegebieten häufig Mittel der ersten Wahl. Azithromycin hat im Vergleich zu den Erstlinientherapeutika eine geringere Wirksamkeit. Es kann allerdings im Falle von Kontraindikationen gegenüber anderen Antibiotika eingesetzt werden.

Studien mit Doxycyclin haben gezeigt, dass 10–14 Tage Therapie für EM ausreichend sein können. Liegen allerdings Symptome einer frühen Disseminierung vor, empfiehlt sich eine Therapiedauer von 21–28 Tagen. Doxycyclin ist kontraindiziert bei Kindern unter 8 Jahren, bei Schwangeren und in der Stillzeit [21].

Eine systemische Infektion mit neurologischer Beteiligung kann parenteral mit Ceftriaxon, Cefotaxim oder Penicillin G über 14 Tage therapiert werden. Eine orale Gabe von Doxycyclin über 21 Tage hat eine vergleichbare Wirksamkeit. Doxycyclin ist bei einer isolierten Fazialisparese Mittel der Wahl [46,47].

Systemische Spätinfektionen werden im Falle kardialer Beteiligung oder einer Lyme-Arthritis mit Doxycyclin oder Amoxicillin über vier bzw. drei Wochen oral therapiert. Patienten mit kardialen Manifestationen sollten stationär monitorisiert werden. Neurologische Spätstadien (z. B. Enzephalomyelitis, periphere Neuropathie) werden nach den Schemata einer frühen Neuroborreliose behandelt. ACA wird nach den Richtlinien einer lokalisierten Frühinfektion (EM) behandelt. Die Therapiedauer verlängert sich lediglich auf 21 Tage [48].

Zu Beginn der Antibiotikatherapie kann infolge einer vermehrten Antigenfreisetzung durch den Zerfall der Bakterien eine klinische Verschlechterung der Symptome eintreten (Jarisch-Herxheimer-Reaktion).

Post-Lyme-Disease-Syndrom

Die Prognose der Lyme-Borreliose ist bei korrekt durchgeführter und frühzeitiger Therapie ausgesprochen gut. Die Antibiotikatherapie beschleunigt in den Frühstadien das Abklingen der Beschwerden und kann das Auftreten von Spätstadien in den meisten Fällen verhindern. Bei einigen wenigen Patienten können auch nach lege artis durchgeführter Therapie unspezifische und subjektive Beschwerden, wie Myalgien, Müdigkeit oder neurokognitive Störungen, persistieren. Bleiben die Symptome über mehr als 6 Monate erhalten, spricht man von einem postinfektiösen Syndrom oder Post-Lyme-Disease-Syndrom. Die Ätiologie ist unbekannt und die Therapie oft frustrierend. Als Ursache werden unter anderem persistierende postinfektiöse Entzündungsreaktionen, Autoimmunreaktionen oder irreversible gewebsstrukturelle Veränderungen in der Haut, dem Nervengewebe oder der Synovia vermutet. Auch eine Persistenz der Erreger wird diskutiert [28,49].

Prophylaxe

Die beste Prophylaxe liegt in der Prävention eines Zeckenstiches. Wer sich in Endemiegebieten im Lebensraum der Zecken bewegt, sollte sich durch bedeckende Kleidung und Insektenrepellents schützen. Nach dem Aufenthalt sollte in jedem Fall die gesamte

Haut, inklusive der Kopfhaut, gründlich nach Zecken abgesucht werden. Prophylaktische Therapien mit Doxycyclin nach einem Zeckenstich können eine frühe Borreliose zwar wirksam verhindern, deren Routineeinsatz kann allerdings aufgrund der niedrigen Infektionsraten nach Zeckenstich nicht generell empfohlen werden [50].

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Abstract

Cutaneous and Systemic Lyme Disease

Lyme disease with its manifold clinical presentations accounts for one of the most common zoonoses in the northern hemisphere. The pathogen *Borrelia burgdorferi* penetrates human skin through saliva that ticks excrete during feeding periods. Although a strong immune response is triggered immediately, a sophisticated mechanism that affects the regulation of the superficial antigen lipoproteins, allows the bacterium to spread within the body. If not treated correctly, cutaneous or systemic symptoms can manifest after weeks to years. *Borrelia* preferentially persists in immunologically privileged tissues such as the peripheral and central nervous system and the joints. Besides in erythema migrans, borrelial lymphomacytoma and acrodermatitis chronica atrophicans, borrelial spirochaetes could also be detected in 'non classical' skin disorders, such as morphea, lichen sclerosus, granuloma annulare, cutaneous sarcoidosis, necrobiosis lipoidica and cases of cutaneous B cell lymphoma. The role of *Borrelia* in the pathogenesis of these latter diseases is discussed and gives room for further research. The antibiotic treatment for cutaneous and systemic borreliosis should be chosen according to main symptoms and clinical stage.

Literatur

- 1 *Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF et al.* Lyme disease – a tick-borne spirochetosis? *Science* 1982; 216: 1317–1319
- 2 *Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR et al.* Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 7–17
- 3 *Smith R, Takkinen J.* Lyme borreliosis: Europe-wide coordinated surveillance and action needed? *Euro Surveill* 2006; 11: E060622 1
- 4 *Wilking H, Stark K.* Trends in surveillance data of human Lyme borreliosis from six federal states in eastern Germany, 2009–2012. *Ticks Tick Borne Dis* 2014; 5: 219–224
- 5 Institut RK. Seroprävalenz der Lyme-Borreliose bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin* 2012; 14.
- 6 *Wilking H, Fingerle V, Klier C et al.* Antibodies against *Borrelia burgdorferi* sensu lato among Adults, Germany, 2008–2011. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 107–110
- 7 *Rizzoli A, Silaghi C, Obiegala A et al.* *Ixodes ricinus* and Its Transmitted Pathogens in Urban and Peri-Urban Areas in Europe: New Hazards and Relevance for Public Health. *Front Public Health* 2014; 2: 251
- 8 *Eisendle K, Deluca J, Zelger B.* Borreliosis (Lyme Disease). *Dermatitis – Causes, Symptoms, and Treatment Options.* Nova Science Pub Inc 2013; 69–93
- 9 *Rauter C, Hartung T.* Prevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato genospecies in *Ixodes ricinus* ticks in Europe: a metaanalysis. *Appl Environ Microbiol* 2005; 71: 7203–7216
- 10 *Steere AC, Coburn J, Glickstein L.* The emergence of Lyme disease. *J Clin Invest* 2004; 113: 1093–1101

- 11 Fraser CM, Casjens S, Huang WM et al. Genomic sequence of a Lyme disease spirochaete, *Borrelia burgdorferi*. Nature 1997; 390(6660): 580–586
- 12 Casjens S, Palmer N, van Vugt R et al. A bacterial genome in flux: the twelve linear and nine circular extrachromosomal DNAs in an infectious isolate of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. Mol Microbiol 2000; 35: 490–516
- 13 Sze CW, Zhang K, Kariu T et al. *Borrelia burgdorferi* needs chemotaxis to establish infection in mammals and to accomplish its enzootic cycle. Infect Immun 2012; 80: 2485–2492
- 14 Schwan TG, Piesman J. Temporal changes in outer surface proteins A and C of the Lyme disease-associated spirochete, *Borrelia burgdorferi*, during the chain of infection in ticks and mice. J Clin Microbiol 2000; 38: 382–388
- 15 Srivastava SY, de Silva AM. Reciprocal expression of ospA and ospC in single cells of *Borrelia burgdorferi*. J Bacteriol 2008; 190: 3429–3433
- 16 Cook MJ. Lyme borreliosis: a review of data on transmission time after tick attachment. Int J Gen Med 2015; 8: 1–8
- 17 Lusitani D, Malawista SE, Montgomery RR. *Borrelia burgdorferi* are susceptible to killing by a variety of human polymorphonuclear leukocyte components. J Infect Dis 2002; 185: 797–804
- 18 Hofmann H. [Lyme borreliosis. Cutaneous manifestation]. Hautarzt 2005; 56: 783–795; quiz 796
- 19 Fischer JR, LeBlanc KT, Leong JM. Fibronectin binding protein BBK32 of the Lyme disease spirochete promotes bacterial attachment to glycosaminoglycans. Infect Immun 2006; 74: 435–441
- 20 Hofmann H. [The variable spectrum of cutaneous Lyme borreliosis. Diagnosis and therapy]. Hautarzt 2012; 63: 381–389
- 21 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 Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006; 43: 1089–1134
- 22 Steere AC, Sikand VK. The presenting manifestations of Lyme disease and the outcomes of treatment. N Engl J Med 2003; 348: 2472–2474
- 23 Fingerle V, Huppertz HI. [Lyme borreliosis in children. Epidemiology, diagnosis, clinical treatment, and therapy]. Hautarzt 2007; 58: 541–550; quiz 551–552
- 24 Chodyncka B, Flisiak I, Okrasinska K et al. Lymphocytoma cutis: cases linked with Lyme disease. Cutis 2000; 66: 243–246
- 25 Ziemer M, Eisendle K, Müller H et al. Lymphocytic infiltration of the skin (Jessner-Kanof) but not reticular erythematous mucinosis occasionally represent clinical manifestations of borrelia-associated pseudolymphoma. Br J Dermatol 2009; 161: 583–590
- 26 Ziemer M, Eisendle K, Zelger B. New concepts on erythema annulare centrifugum: a clinical reaction pattern that does not represent a specific clinicopathological entity. Br J Dermatol 2009; 160: 119–126
- 27 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: 502–508
- 28 Deluca J, Eisendle K, Zelger B. Cutaneous and systemic Lyme disease. Expert Rev Dermatol 2013; 8: 65–82
- 29 Asbrink E, Brehmer-Andersson E, Hovmark A. Acrodermatitis chronica atrophicans – a spirochetosis. Clinical and histopathological picture based on 32 patients; course and relationship to erythema chronicum migrans Afzelius. Am J Dermatopathol 1986; 8: 209–219
- 30 Eisendle K, Zelger B. The expanding spectrum of cutaneous borreliosis. G Ital Dermatol Venereol 2009; 144: 157–171
- 31 Aberer E, Neumann R, Stanek G. Is localised scleroderma a *Borrelia* infection? Lancet 1985; 2: 278
- 32 Weide B, Walz T, Garbe C. Is morphea caused by *Borrelia burgdorferi*? A review. Br J Dermatol 2000; 142: 636–644
- 33 Eisendle K, Grabner T, Zelger B. Morphea: a manifestation of infection with *Borrelia* species? Br J Dermatol 2007; 157: 1189–1198
- 34 Aberer E, Stanek G. Histological evidence for spirochetal origin of morphea and lichen sclerosus et atrophicans. Am J Dermatopathol 1987; 9: 374–379
- 35 Fujiwara H, Fujiwara K, Hashimoto K et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA (B garinii or B afzelii) in morphea and lichen sclerosus et atrophicus tissues of German and Japanese but not of US patients. Arch Dermatol 1997; 133: 41–44
- 36 Aberer E, Schmidt BL, Breier F et al. Amplification of DNA of *Borrelia burgdorferi* in urine samples of patients with granuloma annulare and lichen sclerosus et atrophicus. Arch Dermatol 1999; 135: 210–212
- 37 Shelley WB, Shelley ED, Amurao CV. Treatment of lichen sclerosus with antibiotics. Int J Dermatol 2006; 45: 1104–1106
- 38 Garbe C, Stein H, Gollnick H et al. [Cutaneous B cell lymphoma in chronic *Borrelia burgdorferi* infection. Report of 2 cases and a review of the literature]. Hautarzt 1988; 39: 717–726
- 39 Jelic S, Filipovic-Ljeskovic I. Positive serology for Lyme disease borrelias in primary cutaneous B-cell lymphoma: a study in 22 patients; is it a fortuitous finding? Hematol Oncol 1999; 17: 107–116
- 40 Steere AC, McHugh G, Damle N et al. Prospective study of serologic tests for Lyme disease. Clin Infect Dis 2008; 47: 188–195
- 41 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference of Serologic Diagnosis of Lyme Disease. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995; 44: 590–591
- 42 Brouqui P, Bacellar F, Baranton G et al; ESCMID Study Group on Coxiella, Anaplasma, Rickettsia and Bartonella; European Network for Surveillance of Tick-Borne Diseases. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 1108–1132
- 43 Sigal LH. The polymerase chain reaction assay for *Borrelia burgdorferi* in the diagnosis of Lyme disease. Ann Intern Med 1994; 120: 520–521
- 44 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: 5080–5084
- 45 Eisendle K, Grabner T, Zelger B. Focus floating microscopy: "gold standard" for cutaneous borreliosis? Am J Clin Pathol 2007; 127: 213–222
- 46 Ljøstad U, Skogvoll E, Eikeland R et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. Lancet Neurol 2008; 7: 690–695
- 47 Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V et al; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. Eur J Neurol 2010; 17: 8–16, e1–4
- 48 Ljøstad U, Mygland A. Chronic Lyme; diagnostic and therapeutic challenges. Acta Neurol Scand Suppl 2013; 196: 38–47
- 49 Eisendle K, Müller HG, Zelger B. Biofilms of *Borrelia burgdorferi* in Chronic Cutaneous Borreliosis. Am J Clin Pathol 2008; 129: 989–990
- 50 Aberer E. What should one do in case of a tick bite? Curr Probl Dermatol 2009; 37: 155–166