

Aus dem Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionsepidemiologie,  
Fachgebiet Surveillance

DISSERTATION

**Infektionsepidemiologische Untersuchung der  
Lyme-Borreliose in den östlichen Bundesländern von 1994  
bis 2006 sowie im Bundesland Brandenburg von 2001 bis  
2006**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von  
BALÁZS FÜLÖP

aus Kaposvár

Gutachter 1. Priv.-Doz. Dr. med. vet. G. Poggensee  
Gutachter 2. Prof. Dr. med. A. Krause  
Gutachter 3. Prof. Dr. med. K.-P. Hunfeld

Datum der Promotion: 08. April 2011

# Danksagung

Mein Dank richtet sich an erster Stelle an Dr. Gabriele Poggensee für die engmaschige und gründliche Betreuung während der Dissertation.

Ein spezieller Dank geht an Dr. Thomas Talaska vom Institut für Zecken übertragene Krankheiten e.V. für die Bereitstellung der Meldedaten aus Brandenburg sowie für die großartige Zusammenarbeit.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Schwester Diana für die unersetzbare Hilfe und Ratschläge bei der Text- und Bildverarbeitung.

Kati, Kata und ganz besonders meinen Eltern danke ich für die Unterstützung im Studium und darüber hinaus.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Geschichtlicher Hintergrund . . . . .	1
1.2	<i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> und sein Vektor . . . . .	2
1.3	Klinische Manifestation . . . . .	4
1.3.1	Akut-lokales Stadium . . . . .	4
1.3.2	Akut-disseminiertes Stadium . . . . .	5
1.3.3	Chronisch-disseminiertes Stadium . . . . .	6
1.3.4	Post-Lyme Syndrom . . . . .	7
1.4	Diagnose der Lyme-Borreliose . . . . .	7
1.4.1	Indirekte Nachweismethoden . . . . .	8
1.4.2	Direkte Nachweismethoden . . . . .	9
1.5	Therapie . . . . .	10
1.5.1	Therapie im akut-lokalen Stadium . . . . .	10
1.5.2	Therapie im akut-disseminierten Stadium . . . . .	11
1.5.3	Therapie im chronisch-disseminierten Stadium . . . . .	11
1.5.4	Post-Lyme Syndrom . . . . .	12
1.6	Prävention . . . . .	13
1.7	Lyme-Borreliose in Europa und Deutschland . . . . .	13
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>17</b>
2.1	Meldepflicht . . . . .	17
2.2	Datenerfassung am RKI 1994 bis 2001 . . . . .	17
2.3	Datenerfassung am RKI seit 2001 . . . . .	18
2.4	Datenerfassung im Bundesland Brandenburg . . . . .	19

<b>3 Zielsetzung</b>	<b>21</b>
<b>4 Ergebnis</b>	<b>23</b>
4.1 Meldungen an das Robert Koch-Institut . . . . .	23
4.1.1 Meldehäufigkeit . . . . .	23
4.1.2 Klinisches Bild . . . . .	25
4.1.3 Geschlechtsverteilung . . . . .	28
4.1.4 Inzidenz der Lyme-Borreliose . . . . .	29
4.1.5 Inzidenz nach klinische Symptomen . . . . .	31
4.1.6 Demographische Verteilung . . . . .	32
4.1.7 Erkrankungsmonat . . . . .	37
4.1.8 Zeckenstich . . . . .	37
4.1.9 Labordiagnose . . . . .	38
4.1.10 Klinikaufenthalt . . . . .	40
4.2 Lyme-Borreliose in Brandenburg . . . . .	41
4.2.1 Meldezahlen . . . . .	41
4.2.2 Klinisches Bild . . . . .	41
4.2.3 Geschlechtsverteilung . . . . .	42
4.2.4 Inzidenz . . . . .	43
4.2.5 Demographische Verteilung . . . . .	46
4.2.6 Zeckenstich . . . . .	51
4.2.7 Erkrankungsmonat . . . . .	52
4.2.8 Labordiagnose . . . . .	52
4.2.9 Therapie . . . . .	54
4.2.10 Klinikaufenthalt . . . . .	56
4.2.11 Risikogruppe . . . . .	57
<b>5 Diskussion</b>	<b>59</b>
5.1 Entwicklung der Meldezahlen . . . . .	59
5.2 Vergleich der Meldezahlen und der Inzidenz mit europäischen Ländern und den USA . . . . .	61
5.3 Vergleich der Inzidenz mit Untersuchungen in Deutschland . . . . .	63
5.4 Symptome der Lyme-Borreliose . . . . .	64
5.5 Diagnose . . . . .	65
5.5.1 Diagnose der einzelnen Symptome . . . . .	65
5.6 Demographische Verteilung . . . . .	66

5.6.1	Demographische Verteilung der einzelnen Symptome . . . . .	67
5.7	Erkrankungsbeginn . . . . .	69
5.7.1	Erkrankungsbeginn der einzelnen Manifestationen . . . . .	70
5.8	Zeckenstich . . . . .	71
5.9	Krankenhausaufenthalt . . . . .	72
5.10	Antibiotische Therapie . . . . .	73
5.10.1	Auswahl des Antibiotikums . . . . .	73
5.10.2	Therapiedauer . . . . .	74
5.11	Risikogruppe . . . . .	75
5.12	Prävention . . . . .	75
5.13	Einschränkungen und Datenqualität . . . . .	76
5.14	Schlusswort . . . . .	77
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>78</b>
<b>7</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>80</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>80</b>
	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>82</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>84</b>
	<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>93</b>
	<b>Veröffentlichung</b>	<b>94</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Geschichtlicher Hintergrund

Seinen Namen verdankt die Erkrankung der Gemeinde Old Lyme im US-Bundesstaat Connecticut. Dort wurden im Verlauf der sechziger Jahre gehäuft Fälle von atypischen Arthritiden vor allem bei Kindern beobachtet, welche als juvenile rheumatoide Arthritis missgedeutet wurden. Der Rheumatologe Steere untersuchte 1977 die Arthritisepidemie und erkannte, dass es sich um eine noch nicht beschriebene Erkrankung handelte und gab ihr den Namen Lyme-Arthritis oder Lyme-Krankheit. Eine unmittelbare Verbindung zwischen Arthritis, Erythema migrans und Borrelien wurde erst nach dem erfolgreichen Erregernachweis von Burgdorfer hergestellt. [1, 2] Dieser untersuchte den Mitteldarm von Zecken aus einem Endemiegebiet auf Long Island mittels Fixationstechniken, Dunkelfeldmikroskopie und Kultur auf einem speziellen Nährmedium. Ihm gelang als erster der Nachweis eines Spirochäten aus der Familie der Borrelien, verantwortlich für die Lyme-Borreliose. Später untersuchte er erfolgreich auch Zecken aus Europa auf diese Erreger, da eine gemeinsame Ursache vermutet wurde. [3]

Der früheste dokumentierte Hinweis auf die Lyme-Borreliose geht auf den deutschen Arzt Buchwald zurück. Er beschrieb 1883 eine auffällige Hautveränderung an einem Patienten, welche er als diffuse idiopathische Hautatrophie bezeichnete. Im Jahre 1902 erhielt dieses Symptom von Herxheimer und Altmann ihren noch heute gültigen Namen und heißt seitdem Acrodermatitis chronica atrophicans. [2]

Wenige Jahre später demonstrierte der schwedische Arzt Afzelius als erster die bedeutendste Hautmanifestation der Erkrankung, das Erythema migrans, und stellte gleichzeitig die Vermutung auf, dass die Läsion als Folge eines Zeckenstiches entstanden war. [4]

Die erste neurologische Manifestation wurde 1922 von den französischen Ärzten Garin und Bujadoux beschrieben. Sie berichteten über einen Patienten mit radikulären Schmerzen und Symptomen einer Meningitis nach einem Zeckenstich. Der Münchner Arzt Bannwarth

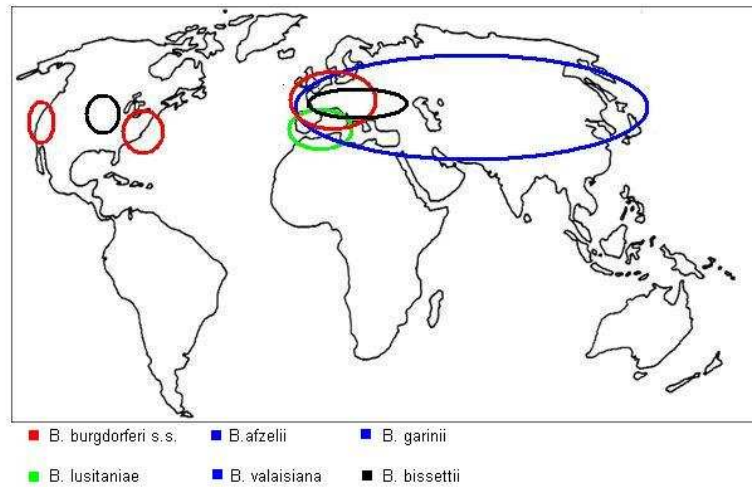


Abbildung 1.1: Geographische Verteilung der Borrelien-Subspecies (modifiziert nach [10])

prägte 1941 das Syndrom der chronisch-lymphozytären Meningitis durch Nachweis von lymphozytärer Pleozytose im Liquor in einem größeren Patientenkollektiv. Das Syndrom umfasst alle Manifestationen einer frühen Neuroborreliose wie Hirnnervenlähmung, radikuläre Schmerzen und Meningitis. [5]

## 1.2 *Borrelia burgdorferi sensu lato* und sein Vektor

Die Lyme-Borreliose ist eine bakterielle Erkrankung, welche von Zecken übertragen wird. Sie gilt als die häufigste von Zecken übertragene Infektion in Europa und Nordamerika. Der Krankheitserreger gehört zu der Gattung der Borrelien, welche außer dem *B. burgdorferi sensu lato*-Komplex auch den Erreger des Zeckenrückfallfiebers, *B. duttoni*, und des Läuserückfallfiebers, *B. recurrentis*, umfassen. [6]

Der *B.-burgdorferi-sensu-lato*-Komplex umfasst zur Zeit 13 Genospecies, von denen bis jetzt fünf als sicher humanpathogen gelten. [7] In Europa sind sowohl *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. sensu stricto* *B. spielmani* und *B. bissettii* verbreitet. Am häufigsten wurden in Untersuchungen *B. afzelii* und *garinii* nachgewiesen. [8] In Nordamerika ist nur die Genospecies *B. burgdorferi sensu stricto* vertreten. [6, 9] Einen Überblick über die Verteilung gibt Abbildung 1.1.

Diese drei Genospecies sind mit unterschiedlichen Symptomen der Lyme-Borreliose as-



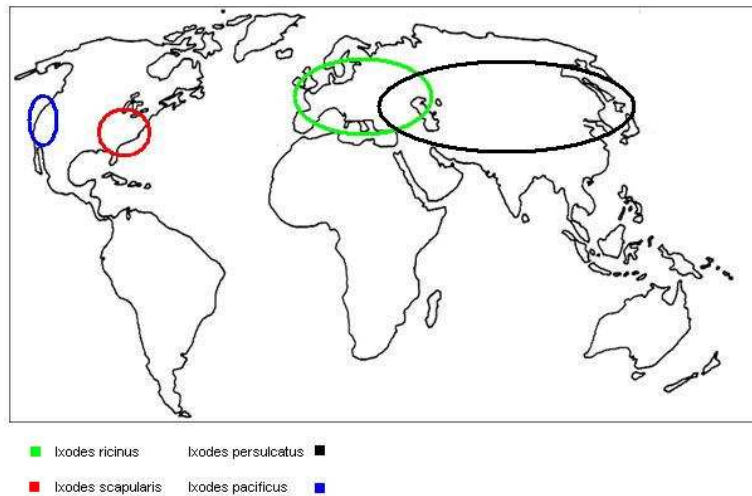


Abbildung 1.2: Geographische Verteilung der *Ixodes*-Subspezies (modifiziert nach [10])

soziiert. *B. garinii* konnte vor allem bei Neuroborreliose nachgewiesen werden, während chronische Hautmanifestationen eher mit *B. afzelii* in Verbindung gebracht werden. Bei Lyme-Arthritis kann überwiegend *B. burgdorferi sensu stricto* isoliert werden. [11]

Die Krankheitserreger werden auf den Menschen über den Stich einer mit Borrelien infizierten Zecke der Gattung *Ixodes* nach ihrer Blutmahlzeit übertragen. Neben Bakterien dienen Zecken auch als Vektoren für Viren wie den Erreger der Frühsommer-Meningoenzephalitis und für Protozoen, welche beispielsweise die Babesiose verursachen. [7]

*Ixodes* Subspezies sind auf der Nordhalbkugel in allen gemäßigten Klimazonen verbreitet. In Europa ist der Hauptvektor der Lyme-Krankheit der gemeine Holzbock, *Ixodes ricinus*, während in Nordamerika sowohl *Ixodes scapularis* als auch *Ixodes pacificus* und in Asien *Ixodes persulcatus* die aktiven Krankheitsüberträger darstellen. [6] Einen Überblick über die Verteilung der *Ixodes* Subspezies gibt Abbildung 1.2.

Zecken kommen besonders in sogenannten Ökotonen, im Übergangsbereich zwischen zwei unterschiedlichen Ökosystemen, vor. Dazu gehören unter anderem Waldränder und Gewässerufer. Sie sind auf eine Luftfeuchtigkeit von mindestens 80% zum Überleben angewiesen. [6, 12]

Die Schildzecke durchläuft insgesamt drei Entwicklungsstadien. In jeder Entwicklungsstufe ist eine Blutmahlzeit erforderlich. Da eine transovariable Übertragung von Borrelien selten

zu sein scheint, geschieht die Infektion der Zecken hauptsächlich durch die Nahrungsaufnahme. [6]

Die Infektionsraten der Zecken nehmen im Laufe der Entwicklung von Larven über Nymphen zu Adulten kontinuierlich zu. [6, 8, 12–15] In Europa sind im Durchschnitt 1,8% der Larven und 10,8% der Zecken im Nymphenstadium infiziert, bei den Adulten beträgt die Infektionsrate 18,6%. [6, 8] Aufgrund der höheren Infektionsraten besitzen nur Nymphen und adulte Zecken ein ausreichendes Vektorpotential gegenüber dem Menschen. [16]

Zu den Tieren in Europa, die sowohl als Reservoir für Borrelien als auch als Wirte für Zecken identifiziert werden konnten, gehören vor allem Nager wie die Gelbhalsmaus, die Rötelmaus und die Waldmaus aber auch Hasen und Vögel. [7, 16–19] Größere Säugetiere ohne Reservoirkompetenz wie Schafe und Rotwild spielen neben der Rolle als Wirt vor allem bei der Verteilung der Zecken eine wichtige Rolle. [7, 16]

Das Infektionsrisiko nach einem Zeckenstich steigt mit der Dauer der Blutmahlzeit. [20] Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer manifesten Lyme-Borreliose nach einem Zeckenstich in Deutschland schwankt zwischen 0,4 bis 15%. [21–23]

## 1.3 Klinische Manifestation

Klinisch lässt sich die Manifestation der Lyme-Borreliose in drei Stadien einteilen, allerdings kann die Infektion inapparent verlaufen, sich in jedem Stadium manifestieren und einzelne Stadien überspringen.

### 1.3.1 Akut-lokales Stadium

Das akut-lokale Stadium umfasst das Erythema migrans und das Borrelien-Lymphozytom. Begleitend können Allgemeinsymptome wie Fieber, Gelenkschmerzen und Myalgien auftreten.

Das Erythema migrans ist mit Abstand die häufigste Manifestation einer Borreliose und wird bei symptomatischen Patienten in 60-90% der Fälle beobachtet. Es entwickelt sich im Durchschnitt nach 14 Tagen an der Stelle des Zeckenstichs. [24] Die Prädelektionsstellen sind vor allem die Extremitäten und der Stamm, aber auch die Achselhöhlen und die Kniekeh-

len. Die Manifestation ist gekennzeichnet durch eine solitär ringförmige, erythematöse Läsion mit einem dunkleren Randsaum, welche sich mit der Zeit zirkulär ausdehnt. Der Durchmesser beträgt 20cm im Durchschnitt. Im Verlauf kommt es zu einer zentralen Aufhellung. Nach vier bis zwölf Wochen bildet es sich auch unbehandelt wieder zurück. [25–29] Das Auftreten von multiplen Erythema migrans spricht für eine akute Dissemination. [30]

Symptom	Manifestationszeit	Lokalisation	Charakteristik
Erythema migrans	2-8 Wochen	Extremitäten, Stamm, Achselhöhle, Kniekehle	ringförmige Läsion mit dunklerem Randsaum, zirkulär ausdehnend
Borrelien-Lymphozytom	4 Wochen	Ohrmuschel, Mamille, Skrotum	rötlich-livide Schwellung, evtl. knotig verdickt

Tabelle 1.1: *Symptome des akut-lokalen Stadiums*

Das Borrelien-Lymphozytom ist selten und kommt fast ausschließlich in Europa vor. [2] Es macht insgesamt 5% der Hautmanifestationen bei Lyme-Borreliose aus. Die Inzidenz im Kindesalter ist weit höher als bei Erwachsenen. Prädelektionsstellen sind Ohrmuscheln, Mamillen und Skrotum. Charakteristisch ist eine lokal begrenzte rötlich-livide Schwellung oder knotige Verdickung mit einem Durchmesser von bis zu 5 cm. Ein Erythema migrans tritt in 70-80% der Fälle gleichzeitig auf oder geht der Läsion vor. Die Inkubationszeit beträgt im Mittel 30 Tage. [31, 32] Im Gegensatz zum Erythema migrans kann das Borrelien-Lymphozytom unbehandelt Jahre persistieren. [33]

#### 1.3.2 Akut-disseminiertes Stadium

Das akut-disseminierte Stadium beinhaltet die seltene Lyme-Karditis sowie die akute Neuroborreliose, welche in die akute Radikuloneuritis, akute Meningoenzephalitis und akute Hirnnervenlähmung unterteilt werden kann.

Die Lyme-Karditis tritt in Europa in 0,3 bis 4% der Fälle auf. Sie ist gekennzeichnet durch Überleitungsstörungen unterschiedlichen Grades. [34, 35]

Ungefähr 3% aller symptomatischer Borrelieninfektionen manifestieren sich mit den Symptomen einer akuten Neuroborreliose. [36]

Die Radikuloneuritis ist gekennzeichnet durch akut einsetzende segmentale Schmerzen, welche zunächst an der Stelle des Zeckenstiches auftreten. Später können Paresen und Sensibilitätsstörungen hinzukommen. [37–39]

Symptom	Manifestationszeit	Charakteristik
Lyme-Karditis	6-12 Wochen	Überleitungsstörung
Akute Neuroborreliose	6-12 Wochen	Hirnnervenlähmung, schmerzhafte Radikulitis, Meningitis

Tabelle 1.2: *Symptome des akut-disseminierten Stadiums der Lyme Borreliose*

Eine Fazialisparese wird bei Kindern häufiger beobachtet als im Erwachsenenalter. Trotz der eindrucksvollen klinischen Symptome bilden sich die Paresen innerhalb von ein bis zwei Monate zurück, allerdings bleiben in fünf Prozent der Fälle Residualsymptome bestehen. [37,38,40] Eine isolierte lymphozytäre Meningitis ist selten und kommt hauptsächlich bei Kindern vor. Die Symptome sind im Gegensatz zu anderen bakteriellen und viralen Meningitiden mild und umfassen moderate Kopfschmerzen, leichtes Fieber und selten auch Nackensteifigkeit. [38,39,41]

### 1.3.3 Chronisch-disseminiertes Stadium

Dieses Stadium umfasst die Lyme-Arthritis, die Acrodermatitis chronica atrophicans und die chronische Neuroborreliose.

Die Lyme-Arthritis ist die häufigste Manifestation der Lyme-Borreliose in den USA. In Europa ist sie die zweithäufigste nach dem Erythema migrans. Die klinischen Symptome treten anfangs zunächst intermittierend auf, können aber im Verlauf der Erkrankung persistieren. Die Beschwerden können unbehandelt Monate bis Jahre andauern. Typisch ist ein mono- oder oligoartikulärer Befall mit Bevorzugung des Kniegelenks mit Ergussbildung. [1,2,30,42]

Die Acrodermatitis chronica atrophicans gehört zum Stadium der chronischen Dissemination und wird fast ausschließlich im europäischen Patientenkollektiv beobachtet. Die seltene Läsion betrifft vor allem Personen über 60 Jahre, wobei sich die Hautveränderung bei Frauen häufiger manifestiert. Die Dauer vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosesicherung liegt zwischen sechs Monaten und mehreren Jahren. Die Prädelektionsstellen sind vor allem die Streckseiten der Hand und die des Fußes. [24,43]

Die akut-entzündliche Phase ist gekennzeichnet durch eine livid-rote, teigige Schwellung. In der chronisch-atrophischen Phase erhält die Haut eine zigarettenpapierartige Struktur und zeigt vermehrt Falten, durchscheinende Venen, eine gestörte Schweißsekretion und lokalen Haarverlust.

Zusätzlich werden gehäuft extrakutane Manifestationen wie eine sensorische Polyneuropathie aber auch Knochen- und Gelenkbeteiligungen im Bereich der Läsion beschrieben. [24,43,44] Im Gegensatz zu anderen Hautmanifestationen kommt es nicht zu einer spontanen Rückbildung. [24]

Eine chronische Beteiligung des zentralen Nervensystems ist selten. Die häufigsten Symptome umfassen Gangataxien und Miktionsstörungen. Selten werden Enzephalitiden und zerebrale Vaskulitiden mit einer chronischen Neuroborreliose in Verbindung gebracht. [39,45]

Symptom	Manifestationszeit	Lokalisation	Charakteristik
Lyme-Arthritis	Monate bis Jahre	Kniegelenk, Sprunggelenk	häufig Oligoarthritiden, Gelenkerguss
ACA	Monate bis Jahre	Streckseite der Hände und Füße	zunächst livid-rote teigige Schwellung, später Hautatrophie
Chronische NB	Monate bis Jahre		Gangataxie, Miktionsstörung

Tabelle 1.3: *Symptome des chronisch-disseminierten Stadiums (ACA= Acrodermatitis chronica atrophicans, NB= Neuroborreliose)*

### 1.3.4 Post-Lyme Syndrom

Das Post-Lyme Syndrom umfasst eine Gruppe unspezifischer Symptome wie Müdigkeit, Kopfschmerzen und leichte kognitive Defizite, welche bei Personen mit einer positiven Borrelienserologie auftreten können. Es ist noch nicht geklärt, ob es sich dabei um organische oder psychiatrische Störungen handelt. [39,46]

## 1.4 Diagnose der Lyme-Borreliose

Die Diagnose der Lyme-Borreliose kann sich schwierig gestalten, da sich die Erkrankung in jedem beliebigen Stadium manifestieren kann und jedes Stadium eine große Anzahl von Differenzialdiagnosen besitzt.

Die Sicherung der Diagnose umfasst die Anamnese, die klinische Untersuchung und die Labordiagnostik. In der Anamnese muss neben den geschilderten Beschwerden auch abgeklärt werden, ob eine mögliche Exposition gegenüber Zecken in endemischen Gebieten

stattgefunden hat oder ob sogar ein Zeckenstich erinnerlich ist. Ist der Verdacht begründet, folgt als nächster Schritt der labordiagnostische Nachweis der Erkrankung. Ohne begründeten klinischen Verdacht ist eine laborchemische Untersuchung nicht indiziert, da Antikörper auch nach Jahren nach einer durchgemachten Infektion nachweisbar sind. [30,47,48]

### 1.4.1 Indirekte Nachweismethoden

Zur Labordiagnose wird sowohl von der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie und der Centers for Disease Control (CDC) ein Zweistufentest mit indirektem Antikörpernachweis, bestehend aus einem Such- und einem Bestätigungstest von Antikörpern der Gruppe IgM oder IgG empfohlen. [48,49]

#### Zweistufendiagnostik

Die Sensitivität des Zweistufentests ist abhängig vom Krankheitsstadium.

Die Produktion von IgM setzt ungefähr drei Wochen nach Infektion ein und erreicht sein Maximum nach sechs bis acht Wochen. Der IgG-Nachweis ist meist nach sechs Wochen erfolgreich. [2,49]

Bei einer Erythema migrans oder einer frühen Neuroborreliose kann der Suchtest negativ ausfallen, falls die Serokonversion noch nicht eingetreten ist. Im Gegensatz dazu steigt mit dem Krankheitsstadium auch die Sensitivität des Zweistufentests und beträgt im chronisch-disseminierten Stadium annähernd 100%. [49]

Als Screeningtest sollte ein Suchtest der 3. Generation mit rekombinanten Antigenen verwendet werden, um Kreuzreaktionen mit anderen Bakterien und Viren auszuschließen. Falsch positive Werte können bei einer Lues-Infektion oder bei einer polyklonalen B-Zell-Aktivierung im Rahmen einer Herpesinfektion auftreten.

Als Screeningtest eignen sich das Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), der Hämagglutinationstest (HAT) oder die indirekte Immunofluoreszenz (IFT). In Deutschland gilt der ELISA als Standard.

Auf einen positiven Screeningtest folgt ein Western Blot als Bestätigungstest, von dem eine Spezifität von mindestens 95% verlangt wird. Ist der Screeningtest negativ, ist ein Western Blot nicht indiziert.

Falls der Screening-Assay oder der Western Blot in der Frühphase der Erkrankung grenzwertige Ergebnisse liefern, sollte der Test nach zwei Wochen wiederholt werden. [49,50]

### 1.4.2 Direkte Nachweismethoden

Zu den direkten Nachweismethoden zählen die direkte Mikroskopie, der kulturelle Erregernachweis, die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) und der Antigennachweis. Diese Untersuchungen eignen sich im Gegensatz zum oben beschriebenen Zweistufentest nicht zur Routinediagnostik, sondern nur für spezielle Fragestellungen.

#### **Direkte Mikroskopie**

Die direkte Mikroskopie des Erregers ist selten erfolgreich, da in infizierten Proben die Erregerdichte zu niedrig ist. [49, 50]

#### **Kultur**

Die Anzucht von Borrelien ist auf speziellen Nährmedien (Barbour-Stoenner-Kelly Medium) zwar möglich, kann aber aufgrund der Zeit- und Kostenintensivität nicht als Routineuntersuchung empfohlen werden. Auch ist der kulturelle Erfolg abhängig vom Probenmaterial. Während bei unbehandelten Fällen von Erythema migrans und Acrodermatitis chronica atrophicans die Sensitivität der Kultur aus Hautbiopsien am höchsten ist (50-70%), gelingt die Isolierung aus Körperflüssigkeiten nur selten (Liquor 10-30%). [48–50]

Nur bei unklaren Hautmanifestationen, die mit einem atypischen Erythema migrans oder einer Acrodermatitis chronica atrophicans vereinbar sind, sollte die Kultur zur Sicherung der Diagnose herangezogen werden. [48–51]

#### **Nukleinsäurenachweis mittels Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR)**

Auch der Nukleinsäurenachweis mittels PCR ist als Screeninguntersuchung ungeeignet, da es bis jetzt keine etablierte und standardisierte Methode gibt, welche durch klinische Tests bestätigt wurde. [48]

Die PCR hat ähnlich der Kultur eine hohe Schwankung der Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit vom Probenmaterial und ihre Ausführung ist erfahrenen Laboren vorbehalten. Die PCR eignet sich als Zusatzuntersuchung bei unbehandelten Patienten bei Verdacht auf eine Lyme-Arthritis aus Gelenkflüssigkeit oder Synovialis (Sensitivität 50-70%) und bei Verdacht auf eine atypische Dermatoborreliose. [48–50, 52, 53]

### Antigennachweis

Der direkte Antigennachweis aus Urin liefert aufgrund seiner geringen Sensitivität keine verwertbaren Ergebnisse und sollte deshalb nicht angewendet werden. [49, 54]

## 1.5 Therapie

Die medikamentöse Behandlung der Borreliose ist symptom- und stadiumsabhängig. Es tritt keine Resistenzentwicklung auf. [55]

Grundsätzlich sollte in jedem manifesten Stadium der Erkrankung eine antibiotische Therapie erfolgen, um einerseits das Abklingen der Symptome zu beschleunigen und andererseits eine Progression der Erkrankung auf weitere Organsysteme zu verhindern. [56]

Es existiert keine internationale Empfehlung für die Behandlung der Borreliose. Allerdings sind die Empfehlungen der European Union Concerted Action Against Lyme Borreliosis (EUCALB) und die der Infectious Diseases Society of America weitgehend identisch. [48, 50]

### 1.5.1 Therapie im akut-lokalen Stadium

Sowohl beim Erythema migrans als auch beim Borrelien-Lymphozytom ist die orale Therapie mit Doxycyclin, Amoxicillin oder Cefuroxim für zehn bis dreißig Tage Mittel der Wahl. [57] Alle drei Medikamente sind untereinander gleichwertig. [50, 56, 58, 59]

Medikament	Weg	Dauer
Amoxicillin	oral	10-21 Tage bei EM, 21-30 Tage bei BL
Doxycyclin	oral	10-21 Tage bei EM, 21-30 Tage bei BL
Cefuroxim	oral	10-21 Tage bei EM, 21-30 Tage bei BL
Penicillin V	oral	10-21 Tage bei EM, 21-30 Tage bei BL
Azithromycin	oral	5 Tage bei EM

Tabelle 1.4: *Therapieempfehlung im akut-lokalen Stadium gemäß EUCALB (EM= Erythema migrans, BL= Borrelien-Lymphozytom)*



### 1.5.2 Therapie im akut-disseminierten Stadium

Sowohl bei der Meningitis als auch bei der Radikuloneuritis sollte die Therapie nach heutigen Empfehlungen intravenös über vier Wochen verabreicht werden. Als Mittel eignen sich Ceftriaxon, Cefotaxim und Penicillin G, welche im Vergleich gleichwertig sind. [24, 60, 61] Bei Hirnnervenlähmungen, vor allem Fazialispareesen, hat die antibiotische Therapie keinen positiven Effekt auf die Erkrankungsdauer oder auf die Remissionsrate, verhindert allerdings eine Ausbreitung der Erkrankung. [40, 62]

Medikament	Weg	Dauer
Ceftriaxon	i.v.	14-30 Tage
Cefotaxim	i.v.	10-30 Tage
Penicillin G	i.v.	10-30 Tage

Tabelle 1.5: *Therapieempfehlung im akut-disseminierten Stadium gemäß EUCALB*

Da die Lyme-Karditis selten in Erscheinung tritt, fehlen Daten zur optimalen Therapie. Der AV-Block 1. oder 2. Grades wird mit einer oralen Gabe von Doxycyclin, Ampicillin oder Cefuroxim für zehn bis vierzehn Tage behandelt. Ab AV-Block 3. Grades empfiehlt sich die stationäre Aufnahme des Patienten für eine intensivierete intravenöse Therapie und zur Überwachung der Herzfunktion. Bei hochgradigen Überleitungsstörungen kann in seltenen Fällen ein temporärer Schrittmacher notwendig werden. [34, 50, 56]

### 1.5.3 Therapie im chronisch-disseminierten Stadium

Es wurde bis heute keine prospektive randomisierte Studie zur Therapie der Acrodermatitis chronica atrophicans durchgeführt. Untersuchungen zeigten einen guten Effekt auf orale Antibiotika. [44, 63]

Die Therapiedauer sollte drei bis vier Wochen betragen. [48, 50] Zwar kann die Antibiose eine Besserung der Hautmanifestationen bewirken, aber eine vollständige Remission kann aufgrund von Strukturschäden der Haut nicht in allen Fällen erreicht werden. [44]

Die Behandlung der Lyme-Arthritis erfolgt sowohl antibiotisch als auch symptomatisch. Die aktuellen Empfehlungen schlagen eine Stufentherapie der Arthritis vor. Zunächst erhält der Patient Doxycyclin, Ampicillin oder Cefuroxim in Tablettenform für zwei bis vier Wochen. [48, 50, 64–67]

Bei weiter bestehenden Symptomen sollte die orale Therapie nach gängigen Standards wiederholt werden. [48, 50, 68] Falls die orale Antibiose erneut keine Verbesserung bringt, ist

eine parenterale Gabe von Antibiotika für vier Wochen Mittel der Wahl. In klinischen Studien wurde vor allem der erfolgreiche Einsatz von Ceftriaxon untersucht. [69, 70]

<b>Medikament</b>	<b>Weg</b>	<b>Dauer</b>
Amoxicillin	oral	14-30 Tage
Doxycylin	oral	14-30 Tage
Ceftriaxon	i.v.	14-30 Tage
Cefotaxim	i.v.	10-30 Tage
Penicillin G	i.v.	10-30 Tage

Tabelle 1.6: *Therapieempfehlung der Lyme-Arthritis und des Acrodermatitis chronica atrophicans gemäß EUCALB*

Die Therapie der chronischen Neuroborreliose sollte stets parenteral erfolgen. [48, 50] Penicillin G, Ceftriaxon und Cefotaxim haben in klinischen Studien eine ähnliche Effektivität gezeigt. [61, 71] Die Ansprechgeschwindigkeit auf die Medikamente ist abhängig von der Symptomatik und der Krankheitsdauer. Lang bestehende Beschwerden bilden sich nur langsam und oft nur unvollständig zurück. [72] Eine wiederholte antibiotische Behandlung bei vorhandener Residualsymptomatik ist nicht indiziert. [46]

<b>Medikament</b>	<b>Weg</b>	<b>Dauer</b>
Ceftriaxon	i.v.	14-30 Tage
Cefotaxim	i.v.	10-30 Tage
Penicillin G	i.v.	10-30 Tage

Tabelle 1.7: *Therapieempfehlung der chronischen Neuroborreliose gemäß EUCALB*

#### 1.5.4 Post-Lyme Syndrom

Bis heute konnte keine Studie überzeugende Therapieerfolge bei der Behandlung des Post-Lyme Syndroms liefern. Studien zeigten zwar eine Verbesserung der Müdigkeit nach einmonatiger intravenöser Ceftriaxongabe, jedoch keinen Einfluss auf kognitive Fähigkeiten wie Konzentration oder Gedächtnis. [46, 73] Eine prospektive, randomisierte Untersuchung über den Vorteil prolongierter Antibiotikagaben gegenüber Plazebo konnte ebenfalls keinen Therapieerfolg aufzeigen. [74] Nach heutigem Kenntnisstand ist eine Therapie mit Antibiotika des Post-Lyme Syndroms bei bereits antibiotisch therapierten Patienten nicht indiziert. [49, 50, 61]

### 1.6 Prävention

Maßnahmen zur Vermeidung einer Borrelien-Infektion umfassen schützende Kleidung in Endemiegebieten, Insektenschutzmittel und regelmäßige Untersuchungen des Körpers auf Zeckenstiche. Falls ein Zeckenstich entdeckt wird, ist die Zecke in einem Stück mit einer Pinzette ohne Auftragen von Chemikalien zu entfernen [48,50]

Es gibt Hinweise dafür, dass eine medikamentöse Prophylaxe mit einer Einzeldosis Doxycyclin innerhalb von 72 Stunden eine Infektion in bis zu 87% der Fälle verhindern kann. [75] Allerdings wird sie generell nicht empfohlen, da nicht jeder Zeckenstich zu einer manifesten Infektion führen muss. [48,66]

In den USA wurde 1998 der Impfstoff LYMERix eingeführt, allerdings wurde er bereits 2002 aufgrund mangelnder Nachfrage vom Markt genommen. In Europa war der Impfstoff wegen der breiteren Heterogenität des Erregers nicht verfügbar.

### 1.7 Lyme-Borreliose in Europa und Deutschland

Die Lyme-Borreliose gehört neben Deutschland nur in wenigen Ländern Europas wie Tschechien, Slowenien und Litauen zu den meldepflichtigen Erkrankungen. Daten zur Epidemiologie und Inzidenz werden hauptsächlich durch Seroprävalenzstudien und diagnostische Labore, welche positive serologische Befunde melden, erhoben, weshalb die Daten einzelner Länder schwer miteinander zu vergleichen sind. [10]

Die aktuell zur Verfügung stehenden Daten zeigen eine Zunahme der Inzidenz innerhalb Europas von Westen nach Osten und eine Abnahme von Norden nach Süden. Gebiete mit besonders hoher Inzidenz befinden sich in Zentral- und Osteuropa. Eine deutliche Zunahme der Inzidenz zwischen 2001 und 2005 beobachtete man vor allem in Slowenien, Bulgarien, Norwegen, Finnland und Belgien. [76] Einen Überblick über die epidemiologische Situation gibt Tabelle 1.8.

Flächendeckende Daten zur Inzidenz der Lyme-Borreliose in Gesamtdeutschland sind nicht vorhanden, da die Lyme-Borreliose nur in den östlichen Bundesländern zu den meldepflichtigen Erkrankungen gehört. Studien konzentrieren sich hauptsächlich auf Ermittlung der Seroprävalenz bei Personen mit niedrigem und hohem Risiko.

<b>Jahr</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>
Land	Inzidenz (Fälle)	Inzidenz (Fälle)	Inzidenz (Fälle)	Inzidenz (Fälle)	Inzidenz (Fälle)
Slowenien	163 (3.232)	169 (3.359)	177 (3.524)	193 (3.849)	206 (4.123)
Niederlande*					103 (17.000)
Tschechien	35 (3.547)	36 (3.658)	36 (3.677)	32 (3.243)	36 (3.640)
Litauen	33 (1.153)	26 (894)	106 (3.688)	50 (1.740)	34 (1.161)
Finnland	13 (691)	17 (884)	14 (753)	22 (1.135)	24 (1.236)
Letland	13 (379)	14 (328)	31 (714)	31 (710)	21 (493)
Estland	25 (342)	23 (319)	42 (562)	36 (480)	21 (281)
Slowakei	13 (675)	11 (568)	14 (726)	13 (677)	16 (843)
Bulgarien	4.5 (364)	6.5 (514)	7 (550)	12 (949)	13 (979)
Polen	6.4 (2.473)	5.3 (2.034)	9.4 (3.575)	10 (3.822)	12 (4.406)
Norwegen	2.7 (125)	2.4 (111)	3.2 (144)	5.5 (251)	6 (280)

Tabelle 1.8: *Überblick über die epidemiologische Situation der Lyme-Borreliose in Europa, modifiziert nach [76] Inzidenz pro 100.000 Einwohner, \*= in den Niederlanden wurden nur Fälle mit Erythema migrans erhoben*

Die einzige bundesweite Untersuchung zur Inzidenz der Lyme-Borreliose wurde von Priem et al. zwischen 1997 und 1998 durchgeführt. Die Daten wurden durch Fragebögen, ausgefüllt von niedergelassenen Ärzten, erhoben. Im gesamten Bundesgebiet wurde lediglich eine Inzidenz von 4,8 Fälle pro 100.000 Einwohner (3.935 Fälle) registriert. [66]

Im Raum Würzburg wurde bei einer prospektiven Studie von Huppertz et al. über einen Zeitraum von zwei Jahren eine Inzidenz von 110 pro 100.000 Einwohner ermittelt. Das häufigste Symptom war mit 89% das Erythema migrans. [36]

Eine prospektive Studie in zwei nordbadischen Dörfern über 36 Monate von Hassler et al. ergab einen positiven Antikörpertiter bei 16,9% aller untersuchten Personen (N=1.228). Seropositive Personen litten signifikant häufiger unter Arthritiden und Neuropathien als seronegative. Die Inzidenz ist von 411 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner auf 671 im Untersuchungszeitraum angestiegen. [77]

Bei einer Querschnittsstudie in Baden-Württemberg und Bayern von Wilske et al. im Jahr 1985 lag die Seroprävalenz bei 11% (N=9.383). Erfasst wurden zusätzlich die klinischen Symptome seropositiver Patienten. Bei 35,7% der seropositiven Personen lagen Symptome vereinbar mit einer Lyme-Borreliose vor. Damit lag die Inzidenz bei 2,8 Erkrankungen pro

100.000 Einwohner. Am häufigsten wurden neurologische Manifestationen gefolgt vom Erythema migrans beschrieben. [78]

<b>Autor</b>	<b>Zeitraum</b>	<b>Gebiet</b>	<b>Inzidenz</b>	<b>Studienart</b>	<b>Instrument</b>
Wilske et al.	12 Monate	Bayern/Baden-Württemberg	2,8	retrospektiv	Auswertung von Fragebögen
Huppertz et al.	12 Monate	Region Würzburg	111	prospektiv	
Hassler et al.	36 Monate	Nordbaden	411-671	prospektiv	
Priem et al.	12 Monate	Bundesweit	4,8	retrospektiv	Auswertung von Fragebögen

Tabelle 1.9: *Untersuchungen zur Inzidenz/100.000 Einwohner der Lyme-Borreliose in Deutschland*

Im Raum Freiburg wurde bei 13,5% der Probanden ein positiver Antikörpertiter gemessen (N=393). Von diesen litten 32% aktuell an einer Lyme-Borreliose. [79]

Hülße et al. fanden bei einer Untersuchung in Mecklenburg-Vorpommern zwischen 1992 und 1994 in der Normalbevölkerung eine Seroprävalenz von 7,9% (N=789). [80]

Einige Studien konzentrierten sich auf Personen mit erhöhter Exposition von Zecken und fanden erhöhte Antikörpertiter bei Risikogruppen gegenüber der Normalbevölkerung:

Bei einer Querschnittsstudie von Oehme et al. in Baden-Württemberg zwischen 1997 und 1999 lag die Seroprävalenzrate bei Waldarbeitern bei 34,6% (N=1.511). [15]

Im Raum Freiburg fand Kaiser et al. bei einer Querschnittuntersuchung im Jahr 1994 bei 18% (N=71) der Waldarbeiter einen positiven Antikörpertiter. [79]

Im Raum Brandenburg wurde bei Forstarbeitern im Jahr 1992 eine Seroprävalenz von 21,4% (N=135) ermittelt im Gegensatz zur Kontrollgruppe mit 12,8% (N=26). [81]

Eine weitere Untersuchung im Raum Berlin/Brandenburg von Talaska et al. im Jahre 2001 fand in Brandenburg bei 25,3% (N=107) der untersuchten Förster und Waldarbeiter einen positiven Antikörpertiter, in Berlin bei 13,2% (N=10). [82]

Weisshaar et al. untersuchten im Jahr 2004 zwischen März und Oktober das Erkrankungsrisiko für Kinder, welche einen sogenannten Waldkindergarten besuchen. Sie kamen zu dem Schluss, dass diese Kinder ein fast fünffach erhöhtes Risiko haben, an einer Borreliose zu erkranken, als Kinder eines konventionellen Kindergartens. Bei exponierten Kindern fand man 1.503 Zeckenbisse, bei Kindern in konventionellen Kindergärten dagegen nur 502. [83]

<b>Autor</b>	<b>Gebiet</b>	<b>Prävalenz</b>	<b>Bevölkerung</b>
Hülße et al.	Mecklenburg-Vorpommern	7,9% (N=789)	Normalbevölkerung
Kaiser et al.	Region Freiburg	18% (N=71)	Normalbevölkerung
Oehme et al.	Baden-Württemberg	34,6% (N=1.511)	Waldarbeiter
Rath et al.	Brandenburg	21,4% (N=135) 12,6% (N=26)	Forstarbeiter Normalbevölkerung
Talaska et al.	Brandenburg	25,3% (N=107)	Forstarbeiter
Talaska et al.	Berlin	13,2% (N=10)	Forstarbeiter

Tabelle 1.10: *Querschnittsuntersuchungen zur Seroprävalenz von erhöhten Borrelienantikörpertitern in Deutschland*

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Meldepflicht

Die Lyme-Borreliose ist keine bundesweit meldepflichtige Erkrankung. Die sechs östlichen Bundesländer haben von der Möglichkeit der Ausweitung der Meldepflicht gemäß Bundesseuchengesetz und später im Infektionsschutzgesetz Gebrauch gemacht. Die Möglichkeit der erweiterten Meldepflicht wurde in diesen Bundesländern zu unterschiedlichen Zeiten umgesetzt. In Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen und Sachsen-Anhalt wurde die erweiterte Meldepflicht bereits im Rahmen des Bundesseuchengesetzes eingeführt und nach Inkrafttreten des Infektionsschutzgesetzes 2001 teilweise überarbeitet. In Thüringen wurde die Meldepflicht für die Lyme-Borreliose 2003 verabschiedet. Vor der Verordnung der erweiterten Meldepflicht auf Landesebene arbeiteten diese Bundesländer mit empfohlenen freiwilligen Meldungen.

### 2.2 Datenerfassung am RKI 1994 bis 2001

Das Robert Koch-Institut begann 1994 mit der Erfassung der Einzelfälle der Lyme-Borreliose in den meldenden Bundesländern Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen. Nach Diagnosestellung wurde der Krankheitsfall zunächst an dem zuständigen Gesundheitsamt gemeldet und von dort an das Robert Koch-Institut übermittelt, wo die Daten in einem Register geführt wurden.

Zwischen 1994 und 2001 wurden folgende Daten erhoben:

- Meldejahr
- Meldemonat
- Erkrankungsmonat
- Bundesland
- Alter
- Geschlecht

- Wurde die Erkrankung serologisch bestätigt? (ja/nein)
- Ist ein Zeckenstich erinnerlich?
- Symptome (Erythema migrans, akute Neuroborreliose, Herzbeteiligung, Arthritis, Acrodermatitis chronica atrophicans, chronische Neuroborreliose)

## 2.3 Datenerfassung am RKI seit 2001

Mit dem Inkrafttreten des Infektionsschutzgesetzes 2001 wurde auch die Falldefinition der Lyme-Borreliose des Robert Koch-Instituts überarbeitet. Zwischen dem 01.01.2001 und 31.12.2008 wurden das Erythema migrans und die akute Neuroborreliose mit den Symptomen der Radikuloneuritis, der Meningitis und der Hirnnervenlähmung ans RKI übermittelt. Seit dem 01.01.2009 werden auch Erkrankungsfälle mit dem Symptom der Lyme-Arthritis erfasst.

Für die Erfüllung der Falldefinition des Erythema migrans ist die klinische Diagnose ausreichend.

Die Falldefinition der akuten Neuroborreliose fordert neben einem typischen klinischen Bild, welches mit einer schmerzhaften Radikuloneuritis, einer akuten Hirnnervenlähmung oder einer Meningitis zu vereinbaren ist, auch eine laborchemische Untersuchung des Liquors. Neben dem Nachweis einer lymphozytären Pleozytose im Liquor wird zusätzlich entweder ein erhöhter Liquor/Serum-Antikörper-Index oder eine Erregerisolierung oder ein Nukleinsäure-Nachweis gefordert.

Asymptomatische Infektionen mit positivem labordiagnostischen Nachweis sowie eine positive Serologie mit unbekanntem klinischen Bild sind nicht meldepflichtig.

Die Meldung einer akuten Borreliose erfolgt durch den diagnostizierenden Arzt oder Labor zunächst an das zuständige Gesundheitsamt. Dort werden die Fälle gemäß der Falldefinition des RKIs überprüft, elektronisch erfasst und an das RKI übermittelt. Die erfassten Daten werden am RKI im Computerprogramm SurvNet® verwaltet.

Folgende Daten werden seit 2001 erfasst:

- Meldejahr
- Meldemonat
- Erkrankungsmonat



Manifestation	Klinisches Bild	Labordiagnostischer Nachweis
Erythema migrans	Rötlich-brauner, rundlicher Fleck mit deutlich abgesetztem Rand, welches sich vergrößert.	Gegebenenfalls IgM- oder IgG-Antikörpernachweis bestätigt durch Immunoblot.
Neuroborreliose	Klinisches Bild vereinbar mit mindestens einem der folgenden Merkmale: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Radikuloneuritis</li> <li>○ Akute Hirnnervenlähmung</li> <li>○ Meningitis</li> </ul>	Lymphozytäre Pleozytose im Liquor und mindestens einer der folgenden Befunde: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Erhöhter Liquor-/Serumantikörperindex</li> <li>○ Erregerisolierung aus Liquor</li> <li>○ Nukleinsäure-Nachweis aus Liquor</li> </ul>

Tabelle 2.1: Falldefinition der Lyme-Borreliose des RKI gültig vom 01.01.2001 bis 31.12.2008

- Wohnort (Bundesland, Landkreis, Stadt)
- Alter
- Geschlecht
- Wurde die Erkrankung serologisch bestätigt? (ja/nein)
- Nachweismethode (IgM/IgG-Nachweis mit Immunoblot, Kultur, PCR, lymphozytäre Pleozytose im Liquor, Serum/Liquor-Antikörper Index)
- Ist ein Zeckenstich erinnerlich?
- Diagnose (Erythema migrans und/oder akute Neuroborreliose)
- Symptome einer akuten Neuroborreliose (Radikuloneuritis, Hirnnervenlähmung, Meningitis)
- Krankenhausaufenthalt
- Dauer der stationären Behandlung in Tagen

## 2.4 Datenerfassung im Bundesland Brandenburg

Die erweiterte Meldepflicht der Lyme-Borreliose wurde im Rahmen des Infektionsschutzgesetzes 2001 überarbeitet. Seit 2001 werden alle Erkrankungen in jedem Krankheitsstadium durch ein Meldeformular erfasst und an das zuständige Gesundheitsamt übermittelt.

Nach der Meldung der Fälle mit einer akuten Borreliose an das RKI werden die Meldebögen

an das Regionale Konsiliarzentrum für durch Zecken übertragene Krankheiten für das Land Brandenburg e. V. übermittelt, welches unter der Leitung von Dr. Thomas Talaska die Neudiagnosen aller Stadien elektronisch dokumentiert und mithilfe des Software-Programms Epi-Info® verwaltet.

Folgende Informationen werden im Programm Epi-Info® dokumentiert:

- Meldejahr
- Meldemonat
- Erkrankungsmonat
- Alter
- Geschlecht
- Risikogruppe (Wald-,Forstarbeiter, Jäger, Förster, Landwirtschaft, Freizeit im Wald)
- Ist ein Zeckenstich erinnerlich?
- Lokalisation des Zeckenstichs
- Symptome (Erythema migrans, Acrodermatitis, Borrelien-Lymphozytom, Arthritis, Karditis, Hirnnervenlähmung, Radikulitis, Myelitis, lymphozytäre Meningitis, Enzephalitis/Enzephalomyelitis)
- Lokalisation
- Serologische Nachweisverfahren (IgM/IgG-ELISA, IgM/IgG-FAT, IgM/IgG-Blot, Komplementbindungsreaktion (KBR), IgM/IgG-Nachweis im Liquor)
- Stationäre Behandlung (ja/nein)
- Antibiotikatherapie (ja/nein)
- Name des Antibiotikums
- Dauer der Antibiotikatherapie

In die Analyse wurden alle Meldungen mit Erkrankungsdatum zwischen 01.01.1994 und 31.12.2006 eingeschlossen. Nachmeldungen für das Jahr 2006 wurden bis zum 31.01.07 berücksichtigt.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm SPSS Version 15.0 und 16.0. Zur Berechnung der statistischen Signifikanz wurde der Binominal-Test herangezogen. Zur grafischen Darstellung wurden die Programme MathLab und PowerPoint verwendet. Zur Berechnung der Inzidenz dienten die Meldedaten des Statistischen Bundesamtes.

### 3 Zielsetzung

Die Lyme-Borreliose ist die häufigste von Zecken übertragene Erkrankung in Deutschland, welche mehrere Organsysteme betreffen kann. Die Symptome bieten eine Reihe von möglichen Differenzialdiagnosen und erschweren eine rasche Therapie. Unbehandelte Fälle können zu chronischen Erkrankungen führen und hohe Kosten durch intensive Therapie und Arbeitszeitausfall verursachen.

Die schnelle Diagnose und eine adäquate Therapie sind zusammen mit der Aufklärung der Bevölkerung und präventivem Verhalten die wichtigsten Maßnahmen, um Spätfolgen zu verhindern.

Die Inzidenz in Gesamtdeutschland ist unbekannt, da keine repräsentativen Untersuchungen durchgeführt wurden und keine bundesweite Meldepflicht besteht. Die meisten Studien konzentrierten sich auf Bestimmung der Seroprävalenz in einer ausgewählten Population oder auf Untersuchungen von Verbreitung und Durchseuchungsraten von Zecken.

Ziel dieser Untersuchung ist, die Epidemiologie der Lyme-Borreliose in den östlichen sechs Bundesländern über einen Zeitraum von zwölf Jahren zu untersuchen. Da seit 2001 nur noch Fälle mit den Symptomen Erythema migrans und akute Neuroborreliose übermittelt werden, liefert die regionale Untersuchung des Landes Brandenburg wichtige zusätzliche Informationen, da hier alle Manifestationen erfasst werden. Auch liefert sie fehlende wie nützliche Informationen zur Antibiotikatherapie und symptomspezifische Diagnoseverfahren.

Besondere Schwerpunkte werden auf folgende Fragestellungen gelegt:

- Wie hat sich die Gesamtinzidenz der Lyme-Borreliose in den sechs meldenden Bundesländern zwischen 1994 und 2006 verändert?
- Wie ist der Inzidenzverlauf in den einzelnen Bundesländern und gibt es regionale Unterschiede?
- Sind alle Stadien der Erkrankung im gleichen Maße von einer Inzidenzzunahme betroffen?

---

fen?

- Ist das bevorzugte Auftreten bestimmter Symptome abhängig von Geschlecht und/oder Alter?
- Führt die Manifestation der Lyme-Borreliose zu einer stationären Behandlung?
- Welche labordiagnostischen Tests werden für die einzelnen Manifestationen durchgeführt?
- Welche Therapie wird durchgeführt?

Durch Ermittlung der Inzidenz kann festgestellt werden, welche Personengruppen besonders von der Lyme-Borreliose oder ihren spezifischen Symptomen betroffen sind.

Die geografische Zuordnung der Erkrankungsfälle lässt Rückschlüsse auf Regionen mit hohem Risiko und den Bedarf für Prävention schließen.

Sowohl für die Labordiagnose als auch für die Therapie der Symptome der Lyme-Borreliose gibt es deutsche und europäische Empfehlungen. Durch diese Untersuchung kann ermittelt werden, ob diese Empfehlungen in der Praxis eingehalten und durchgeführt werden.

# 4 Ergebnis

## 4.1 Meldungen an das Robert Koch-Institut

Insgesamt wurden von 1994 bis einschließlich Dezember 2006 31.618 Fälle von Lyme-Borreliose ans RKI übermittelt. Von allen Daten konnten 89,1% (28.191 Fälle) eindeutig als Lyme-Borreliose gemäß der Surveillance-Definition des RKI klassifiziert werden. Die übrigen 3.427 Fällen erfüllten nicht die Kriterien der Falldefinition.

### 4.1.1 Meldehäufigkeit

Zwischen 1994 und 2000 stieg die Zahl der absoluten Meldungen jährlich an. 1994 wurden insgesamt 123 Fälle von Lyme-Borreliose gemeldet, im Jahr 2000 waren es bereits 2.114.

Dagegen beobachtete man 2001 einen starken Rückgang der Meldezahlen um 84% gegenüber dem Vorjahr. In diesem Jahr wurden 370 Fälle nur aus den Bundesländern Brandenburg und Sachsen-Anhalt gemeldet.

Seit 2002 steigen die Meldedaten erneut jährlich an. Die jährliche durchschnittliche Anstiegsrate zwischen 2002 und 2006 betrug 19,5%. Für das Jahr 2006 wurden 5.739 Neuerkrankungen übermittelt. Einen Überblick gibt Abbildung .1.

### Meldehäufigkeit nach Bundesländern

Das meldende Bundesland war in 28.022 Fällen (99,4%) bekannt. Den größten Anteil an den Meldungen hatte Brandenburg mit 43,4% (N=12.162). Die wenigsten Daten wurden aus Berlin mit 4,8% (N=1.345) übermittelt. In Sachsen registrierte man 7.258 (25,9%) Erkrankungen, in Sachsen-Anhalt 3.923 (14%), in Mecklenburg-Vorpommern 1.709 (6,1%) und in Thüringen 1.625 (5,8%). Einen Überblick über die prozentuale Verteilung nach Bundesland gibt Abbildung 4.2.

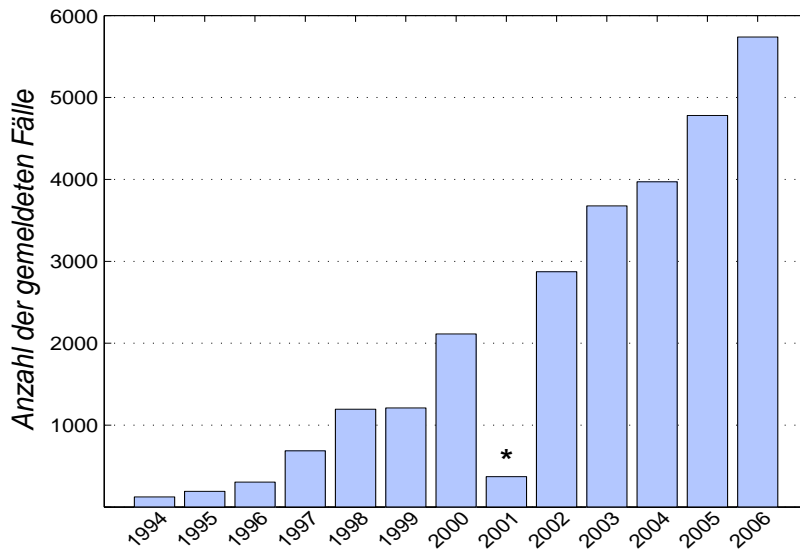


Abbildung 4.1: Anzahl der Fälle von Lyme Borreliose von 1994 bis 2006 (\*Inkrafttreten des Infektionsschutzgesetzes)

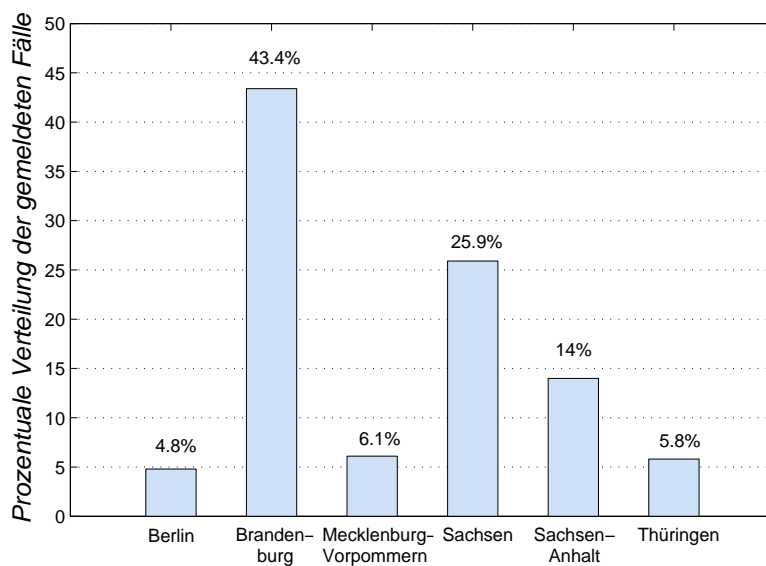


Abbildung 4.2: Prozentuale Verteilung der Meldezahlen nach Bundesland von 1994 von 2006

### Meldungen der Bundesländer nach Jahren

In Brandenburg und in Sachsen-Anhalt stiegen im Gegensatz zu den übrigen Bundesländern die absoluten Meldezahlen zwischen 1994 und 2000 jährlich an.

2001 kam es zu einem Einbruch der Meldungen. Neue Fälle wurden nur aus Brandenburg und

Sachsen-Anhalt übermittelt.

Im Zeitraum von 2002 bis 2006 nahm die Anzahl der Neuerkrankungen in Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen und Thüringen jährlich zu. In allen drei Bundesländern beobachtete man 2006 eine deutliche Zunahme gegenüber dem Vorjahr. In Mecklenburg-Vorpommern stiegen die Meldezahlen um 22,8% auf 499 Meldungen, in Sachsen um 40,1% auf 2.270. Der größte Anstieg mit 51,1% auf 669 Meldungen gegenüber 2005 wurde aus Thüringen berichtet. In Berlin und Brandenburg stiegen die Meldezahlen von 2002 bis 2005 jährlich an. Bis einschließlich 2006 wurden die meisten Neuerkrankungen aus Brandenburg gemeldet. 2006 kam es in beiden Bundesländern zu einer Abnahme der Meldungen. In Brandenburg betrug der Rückgang 3,1% gegenüber dem Vorjahr, in Berlin 23,2%.

In Sachsen-Anhalt beobachtet man seit 2003 eine jährliche Zunahme der Neuerkrankungen. 2006 stiegen die Meldezahlen um 22,7% auf 550 Meldungen gegenüber 2005.

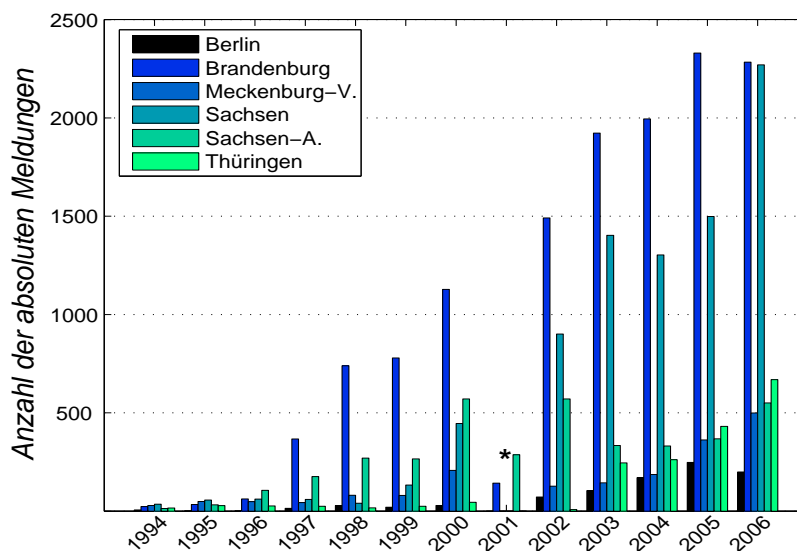


Abbildung 4.3: Anstieg der Meldezahlen in den Bundesländern von 1994 bis 2006 (\*Inkrafttreten des Infektionsschutzgesetzes)

#### 4.1.2 Klinisches Bild

Insgesamt wurden 28.479 klinische Symptome übermittelt. Den größten Anteil hat das Erythema migrans mit 90,3% (25.744 Meldungen), gefolgt von der frühen Neuroborreliose mit 5,2% (1.471 Fälle).

Symptom	Anzahl der Symptome 1994-2000	Anteil an Gesamtmelde- zahl 1994-2000
Erythema migrans	4.335	57,5%
Frühe Neuroborreliose	622	8,3%
Karditis	98	1,3%
Arthritis	1.100	14,6%
ACA	110	1,5%
Chron. Neuroborreliose	156	2,1%
Gesamt	7.537	100%

Tabelle 4.1: *Klinische Symptome der Lyme-Borreliose in absoluten Zahlen und ihr prozentualer Anteil an der Gesamtmeldezahl in den östlichen Bundesländern 1994 bis 2000 (N=7.537)*

Symptom	Anzahl der Symptome 2001 - 2006	Anteil an Gesamtmelde- zahl 2001-2006
Erythema migrans	21.509	96,2%
Frühe Neuroborreliose	849	3,8%
Gesamt	22.358	100%

Tabelle 4.2: *Klinische Symptome der Lyme-Borreliose in absoluten Zahlen und ihr prozentualer Anteil an der Gesamtmeldezahl in den östlichen Bundesländern 2001 bis 2006 (N=22.358)*

In den Jahren 1994 bis 2000 wurden alle Symptome der Lyme-Borreliose erfasst. In diesem Zeitraum machte das Erythema migrans 57,5% aller Symptome aus, die frühe Neuroborreliose 8,3%.

Die Symptome des chronisch-disseminierten Stadiums hatten einen Anteil von 19,2%, wobei das klinische Bild der Arthritis mit 14,6% (N=1.100) am häufigsten vertreten war. Einen Überblick gibt Tabelle 4.1.

In den Jahren 2001 und 2006 wurden die Symptome Erythema migrans und frühe Neuroborreliose übermittelt. Das Erythema migrans hatte einen Anteil von 96,2% (N=21.509), die frühe Neuroborreliose dagegen 3,8% (N=849). Einen Überblick gibt Tabelle 4.2.

### **Erythema migrans**

Das Erythema migrans trat zwischen 1994 und 2000 in 4.335 Fällen auf. In 446 Fällen (10,3%) bestanden zusätzlich weitere Symptome. Das häufigste zusätzliche Symptom war die Lyme-Arthritis, welche in 6,5% der Fälle (n=281) auftrat. Eine akute Neuroborreliose



beobachtete man in 137 Fällen (3,2%), eine Herzbeteiligung in 28 Fällen (0,6%).

Zwischen 2001 und 2006 erkrankten 21.509 Personen an einem Erythema migrans, in 191 Fällen (0,9%) in Kombination mit einer frühen Neuroborreliose.

#### **Akute Neuroborreliose**

Die akute Neuroborreliose trat im Zeitraum von 1994 bis 2000 in 622 Fällen auf.

Kombination mit Erythema migrans wurden in 137 Fällen gemeldet. Karditis und Arthritis traten bei 10 beziehungsweise 53 Personen gleichzeitig mit der frühen Neuroborreliose auf.

Zwischen 2001 und 2006 wurde die frühe Neuroborreliose in 849 Fällen beschrieben. Bei 191 Personen trat ein Erythema migrans gleichzeitig auf.

#### **Neurologische Symptome der akuten Neuroborreliose**

Im Zeitraum von 2001 bis 2006 konnte die akute Neuroborreliose mit den Symptomen Radikulitis, Hirnnervenlähmung und Meningitis spezifiziert werden. Insgesamt wurden in 778 Fällen Symptome angegeben.

Am häufigsten trat die Radikulitis mit 371 Meldungen auf, gefolgt von der Hirnnervenlähmung mit 236. Die Meningitis wurde in 132 Fällen beschrieben.

Die Kombination von Radikulitis und Hirnnervenlähmung sowie Radikulitis und Meningitis trat bei zwölf beziehungsweise elf Erkrankten auf. Hirnnervenlähmung zusammen mit Meningitis wurde in 16 Fällen beschrieben.

#### **Lyme-Arthritis**

Die Arthritis trat im Zeitraum von 1994 bis 2000 in 1.100 Fällen auf. In 384 Fällen (38,4%) traten gleichzeitig weitere Symptome auf. Einen Überblick gibt Tabelle 4.4.

#### **Weitere Symptome**

Die Lyme-Karditis, die Acrodermatitis chronica atrophicans sowie die chronische Neuroborreliose hatten zwischen 1994 und 2000 jeweils einen Anteil von maximal 2,1% an der Gesamtmeldezahl. Kombinationen dieser Symptome, soweit in den oberen Tabellen nicht erfasst, traten nur in Einzelfällen auf.

Symptom	Anzahl	Anteil an neurolog. Symptomen in %
Radikulitis	371	47,8%
Hirnnervenlähmung	236	30,3%
Meningitis	132	16,9%
Radikulitis + Hirnnervenlähmung	12	1,5%
Radikulitis + Meningitis	11	1,4%
Hirnnervenlähmung + Meningitis	16	2,1%
Gesamt	778	100%

Tabelle 4.3: Absolute Zahl und prozentualer Anteil der einzelnen Symptome der akuten Neuroborreliose von 2001 bis 2006

Symptom	Absolute Anzahl	Prozentualer Anteil
Arthritis	616	61,6%
Arthritis+frühe NB	53	5,3%
Arthritis+EM	281	28,1%
Arthritis+Karditis	17	1,7%
Arthritis+ACA	15	1,5%
Arthritis+chron. NB	18	1,8%
Total	1.100	100%

Tabelle 4.4: Absolute Zahl und prozentualer Anteil der gemeldeten Fälle der Lyme-Arthritis und der Begleitsymptome von 1994 bis 2000

### 4.1.3 Geschlechtsverteilung

In allen gemeldeten Fällen war das Geschlecht angegeben, davon waren 54,7% (N= 15.420) weiblich und 45,3% (N=12.771) männlich. Der Unterschied war mit  $p < 0,001$  statistisch signifikant.

Auch das klinische Bild des Erythema migrans wies eine signifikante Geschlechtsverteilung auf ( $p < 0,001$ ). Insgesamt waren mit 56,9% (N=14.648) gegenüber 44,1% (N=11.096) mehr Frauen als Männer betroffen.

Dagegen erkrankten mit 54,3% (N=799) signifikant mehr Männer an einer frühen Neuroborreliose als Frauen (45,7%, N=672,  $p=0,01$ ).

Bei der Lyme-Karditis war das Geschlechtsverhältnis ausgeglichen (jeweils 49 Fälle).

Das chronisch-disseminierte Stadium betraf bevorzugt das weibliche Geschlecht. Patienten, welche an einer Acrodermatitis chronica atrophicans erkrankten, waren zu 53,6% (N=59) weiblich. Bei den gemeldeten Fällen von Lyme-Arthritis waren 51,2% (N=512) weiblich, bei der chronischen Neuroborreliose 52,6% (N=82). Der Unterschied war statistisch für keine Manifestation dieses Stadiums signifikant.

#### 4.1.4 Inzidenz der Lyme-Borreliose

Zwischen 1994 bis 2000 stieg die Gesamtinzidenz in den meldenden Bundesländern von einer auf 16,8 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner.

2001 kam es zum einem starken Inzidenzabfall auf 2,8, da nur aus Brandenburg und Sachsen-Anhalt Fälle übermittelt wurden.

Seit 2002 steigt die Inzidenz der Neuerkrankungen jährlich an. 2002 betrug sie 18,5 pro 100.000 Einwohner, 2006 waren es inzwischen 37,9. Der durchschnittliche jährliche Inzidenzanstieg zwischen 2002 und 2006 betrug 19,9%.

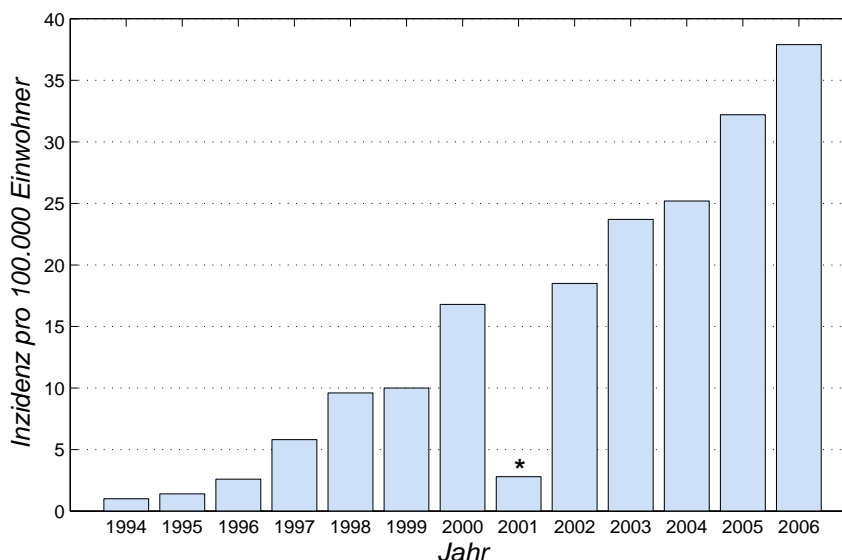


Abbildung 4.4: Jährliche Inzidenz der Lyme-Borreliose auf 100.000 Einwohner von 1994 bis 2006 (\*Inkrafttreten des Infektionsschutzgesetzes)

### Inzidenz innerhalb der Bundesländer

Im Zeitraum von 1994 bis 2000 unterlag die Inzidenz in den einzelnen Bundesländern starken jährlichen Schwankungen. Einen kontinuierlichen Inzidenzanstieg von 1,3 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner im Jahr 1994 auf 47 im Jahr 2000 registrierte man nur in Brandenburg.

Im Zeitraum von 2002 bis 2006 wurden die höchsten jährlichen Inzidenzen aus Brandenburg und Sachsen gemeldet. In Brandenburg stieg bis 2005 die jährliche Neuinfektionsrate pro 100.000 Einwohner stetig an und erreichte 2005 eine Inzidenz von 91 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner. Der jährliche mittlere Anstiegsrate betrug 19,4 %. 2006 beobachtete man in Brandenburg einen leichten Inzidenzabfall auf 89,5 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner.

Im Gegensatz dazu nahm in Sachsen die Neuerkrankungsrate im Jahr 2006 gegenüber dem Vorjahr deutlich um 41,6% auf 53,4 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner zu. In Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und Thüringen ist in den letzten Jahren ebenfalls eine Zunahme der Neuerkrankungsrate zu beobachten, allerdings liegt die Inzidenz in diesen Bundesländern deutlich unter der von Brandenburg und Sachsen.

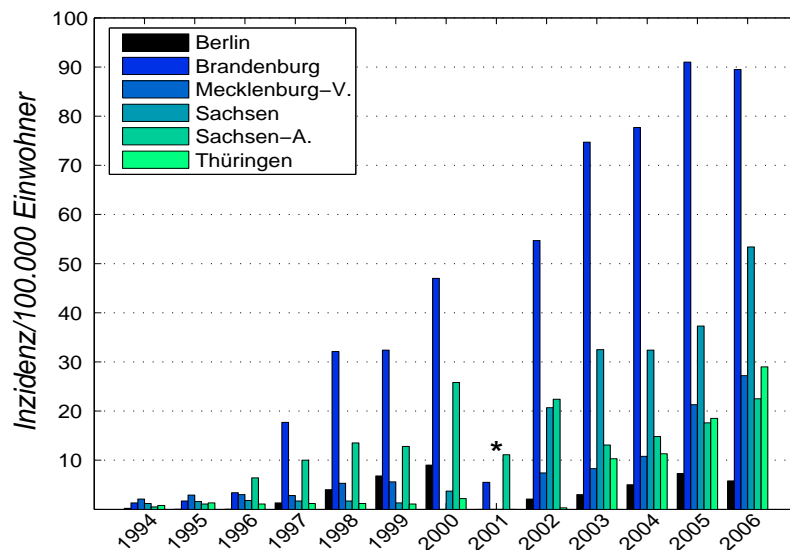


Abbildung 4.5: Verlauf der Inzidenz/100000 Einwohner innerhalb der Bundesländer von 1994 bis 2006 (\*Inkrafttreten des Infektionsschutzgesetzes)

Die niedrigste jährliche Inzidenz wurde aus Berlin gemeldet, 2006 lag sie bei 5,8 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner.

## 4.1.5 Inzidenz nach klinische Symptomen

### Inzidenz des Erythema migrans

Im Zeitraum von 1994 bis 2006 hatte das Erythema migrans eine Gesamtinzidenz von 11,4 pro 100.000 Einwohner.

Zwischen 1994 und 2000 beobachtete man einen Anstieg von 0,4 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner auf 10,1. Nach einem starken Rückgang im Jahr 2001 nahm die Inzidenz kontinuierlich zu und erreichte 2006 einen Wert von 36,7.

Zwischen 2002 und 2006 lag die jährliche prozentuale Anstiegsrate bei 22,7%.

### Inzidenz der frühen Neuroborreliose

Die frühe Neuroborreliose wies im Zeitraum von 1994 bis 2006 eine Gesamtinzidenz von 0,7 Fällen pro 100.000 Einwohner auf.

Zwischen 1994 und 1998 stieg sie stetig an und erreichte 1998 einen Wert von 0,8. Zwischen 1998 und 2004 unterlag die Inzidenz der frühen Neuroborreliose jährlichen Schwankungen mit Werten zwischen 0,2 und 0,8 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner.

Seit 2005 beobachtet man eine erneute Steigung, 2006 wurde eine Inzidenz von 1,6 erreicht.

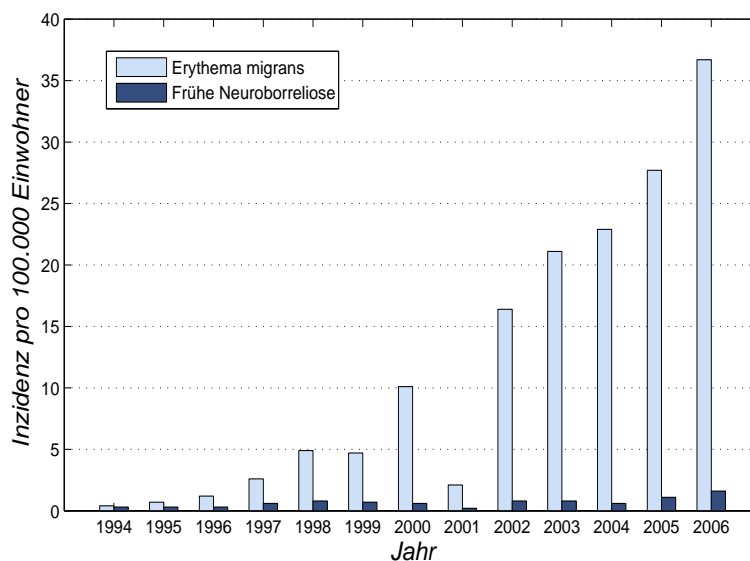


Abbildung 4.6: Inzidenz/100.000 Einwohner des Erythema migrans und frühe Neuroborreliose von 1994 bis 2006

### Inzidenz der Lyme-Arthritis

Die Inzidenz der Lyme-Arthritis ist zwischen 1994 und 2000 kontinuierlich angestiegen und erreichte 2000 einen Wert von 1,9 Fällen pro 100.000 Einwohner. Die durchschnittliche jährliche Anstiegsrate lag bei 64%.

### Inzidenz der übrigen Symptome

Aufgrund der niedrigen Meldezahlen der Lyme-Karditis, der Acrodermatitis chronica atrophicans und der chronischen Neuroborreliose ist der Inzidenzverlauf nur eingeschränkt beurteilbar.

Im Jahr 2000 lag sie für die Karditis und die Acrodermatitis chronica atrophicans jeweils bei 0,1 Fällen pro 100.000 Einwohner und für die chronische Neuroborreliose bei 0,2.

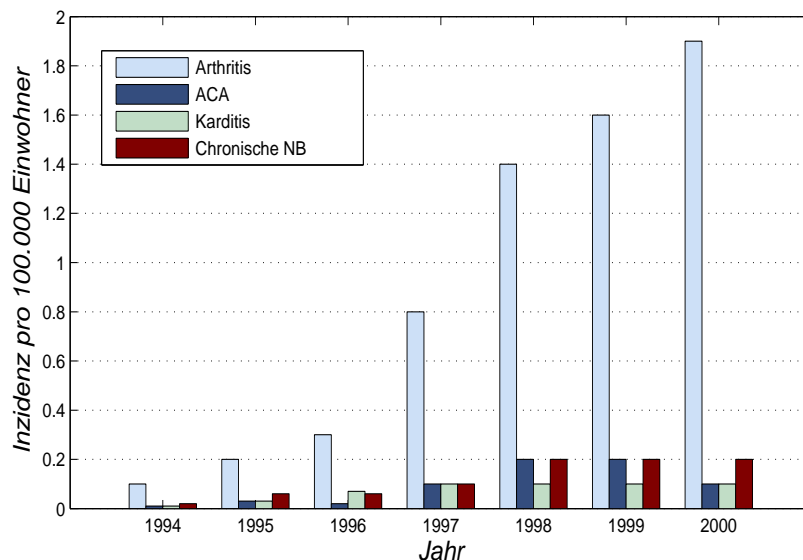


Abbildung 4.7: Inzidenz pro 100.000 Einwohner der übrigen Symptome der Lyme-Borreliose von 1994 bis 2000

### 4.1.6 Demographische Verteilung

Die altersspezifische Inzidenz zwischen 1994 und 2006 zeigt eine bimodale Verteilung. Sie war am höchsten in der Altersgruppe der Erwachsenen zwischen 65 und 69 Jahren (54,5 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner). Kinder zwischen fünf und neun Jahren bildeten mit 36,6 einen zweiten Gipfel.

Weibliche Personen erkrankten häufiger als männliche.

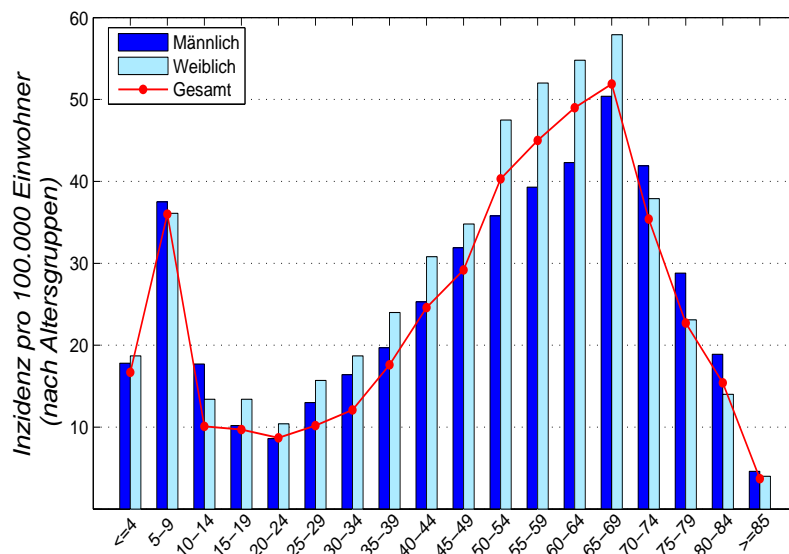


Abbildung 4.8: Altersspezifische Inzidenz pro 100.000 der Lyme-Borreliose von 1994 bis 2006

### Demographische Verteilung des Erythema migrans

Innerhalb der Altersgruppen zeigt das Erythema migrans eine bimodale Verteilung. Die höchste Inzidenz lag bei Personen zwischen 65 und 69 Jahren mit 25,1 Fällen pro 100.000 Einwohner. Der zweite Gipfel wird gebildet von Kindern zwischen fünf und neun Jahren mit einer Inzidenz von 12,7.

Bei Personen des weiblichen Geschlechts lag die Inzidenz mit 14,4 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner insgesamt höher als bei Männern mit 11,2. Einen Überblick gibt Abbildung 4.9.

### Demographische Verteilung der frühen Neuroborreliose

Auch die Altersverteilung der frühen Neuroborreliose zeigt einen zweigipfligen Verlauf. Die höchste Inzidenz lag mit 1,9 Fällen pro 100.000 Einwohner bei Kindern zwischen fünf und neun Jahren. Der zweite Gipfel mit 1,2 wird gebildet von Personen zwischen 65 und 69 Jahren. Die Inzidenz bei männlichen Personen lag mit 0,8 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner höher als bei weiblichen (0,6). Im Alter zwischen fünf und 14 sowie 60 und 64 Jahren ist die Neuerkrankungsrate bei männlichen Personen deutlich höher. Einen Überblick gibt Abbildung 4.10.

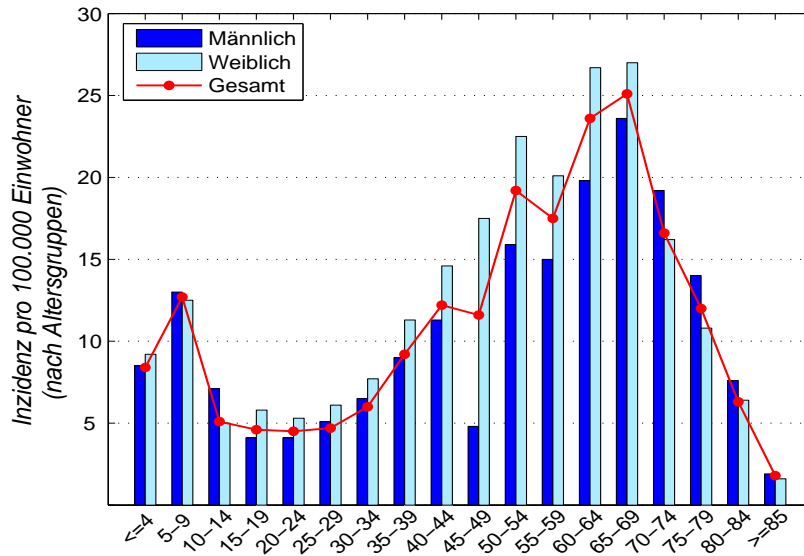


Abbildung 4.9: Altersspezifische Inzidenz pro 100.000 des Erythema migrans von 1994 bis 2006

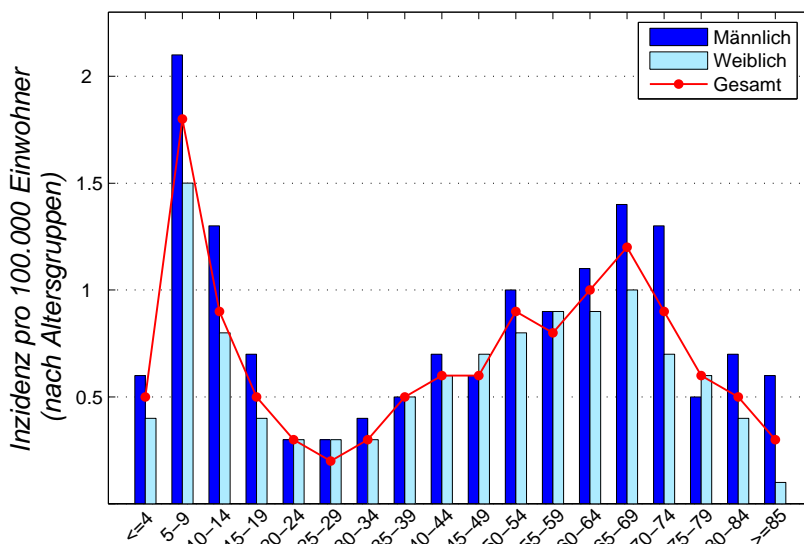


Abbildung 4.10: Altersspezifische Inzidenz pro 100.000 der frühen Neuroborreliose von 1994 bis 2006

### Demographische Verteilung der Symptome der frühen Neuroborreliose

Eine Häufung von Radikulitiden wurde bei Erwachsenen zwischen 50 und 74 Jahren beobachtet.

Mit einer Inzidenz von einer Erkrankung pro 100.000 Einwohner ist dieses Symptom am



häufigsten bei Personen zwischen 65 und 69 Jahren aufgetreten.

Die geschlechtsspezifische Inzidenz war mit 0,49 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner bei männlichen und 0,44 bei weiblichen Personen nahezu ausgeglichen. Allerdings beobachtete man bei männlichen Personen zwischen 65 und 74 Jahren mit 1,2 ein deutlich höhere Neuerkrankungsrate als bei weiblichen (0,5).

Sowohl die Hirnnervenlähmung als auch die Meningitis wiesen die höchste Inzidenz bei Kindern zwischen fünf und neun Jahren auf. Bei der Hirnnervenlähmung lag sie bei 0,6 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner, bei der Meningitis bei 0,7.

Bei der Meningitis wiesen männliche Personen in allen Altersgruppen höhere Inzidenzen auf als weibliche (Gesamtinzidenz bei Männern 0,23, bei Frauen 0,14). In der Altersgruppe von fünf bis 14 Jahren war der Geschlechtsunterschied mit 2,3 Neuerkrankungen bei Männern gegenüber 1,1 bei Frauen noch deutlicher.

Auch bei der Hirnnervenlähmung lag die Inzidenz bei Männern höher als bei Frauen (0,36 gegenüber 0,26). Allerdings findet man bei Kindern zwischen fünf und neun Jahren eine höhere Neuerkrankungsrate bei weiblichen Personen als bei männlichen. Einen Überblick gibt Abbildung 4.11.

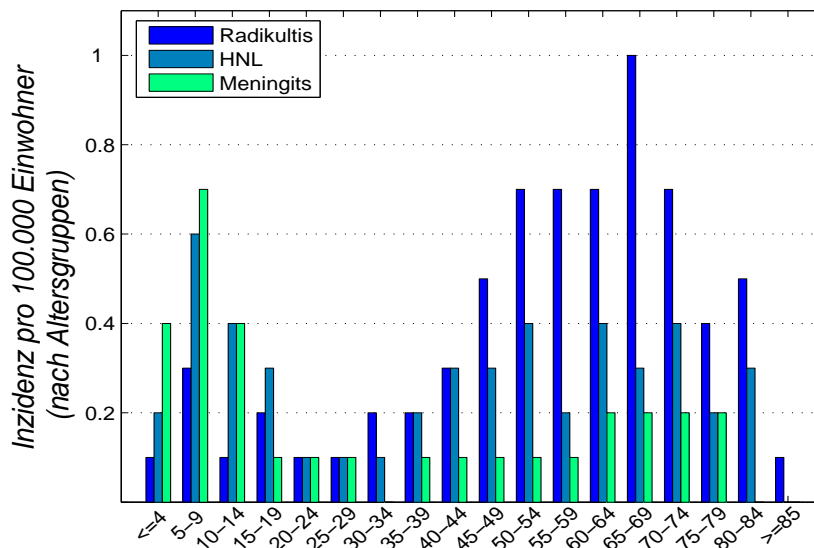


Abbildung 4.11: Altersspezifische Inzidenz pro 100.000 Einwohner der einzelnen Symptome der frühen Neuroborreliose von 2001 bis 2006

### Demographische Verteilung der Lyme-Arthritis

Die Altersverteilung der Arthritis zeigt einen zweigipfligen Verlauf. Die höchste Inzidenz lag mit 1,6 Fällen pro 100.000 Einwohner bei Personen zwischen 60 und 64 Jahren. Ein zweiter Gipfel mit einer Inzidenz von 1,1 betraf Kinder zwischen zehn und 14 Jahren. Bei beiden Gipfeln waren Männer häufiger betroffen. Die Geschlechtsverteilung war insgesamt jedoch ausgeglichen. Einen Überblick gibt Abbildung 4.12.

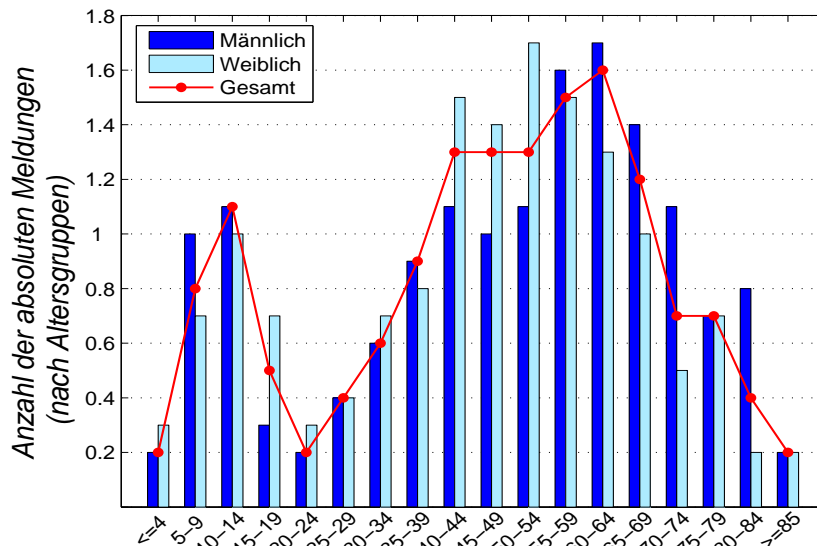


Abbildung 4.12: Altersspezifische Inzidenz pro 100.000 Einwohner der Lyme-Arthritis von 1994 bis 2000

### Demographische Verteilung der übrigen Symptome

Die Altersverteilung der Acrodermatitis chronica atrophicans und der Karditis zeigt einen unimodalen Verlauf.

Bei der Acrodermatitis chronica atrophicans liegt die größte Inzidenz mit 0,32 Fällen pro 100.000 Einwohner bei Erwachsenen zwischen 60 und 64 Jahren. Personen älter als 44 Jahre sind häufiger betroffen als Kinder.

Das Maximum der Karditis mit 0,4 Erkrankten pro 100.000 Einwohner liegt bei Personen zwischen 65 und 69 Jahren. Eine Häufung von Fällen registriert man vor allem nach dem 30. Lebensjahr.

Bei der chronischen Neuroborreliose lag eine bimodale Altersverteilung vor mit der höchsten Inzidenz bei Personen zwischen 70 und 74 Jahren (0,29 Fälle auf 100.000 Einwohner). Der zweite Gipfel lag im Alter zwischen 15 bis 19 Jahren mit 0,17.

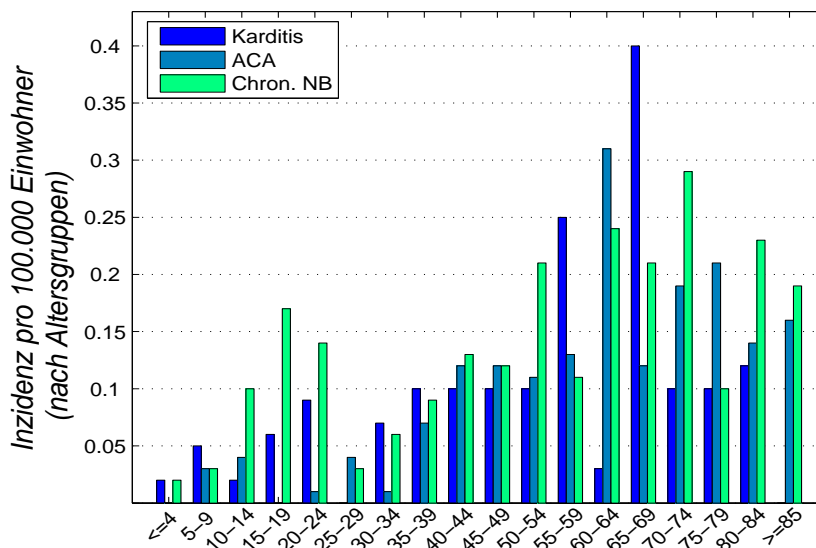


Abbildung 4.13: Altersspezifische Inzidenz pro 100.000 Einwohner der übrigen Symptome von 1994 bis 2000

Die Inzidenz von männlichen und weiblichen Personen war bei allen drei Symptomen ausgeglichen.

#### 4.1.7 Erkrankungsmonat

Der Erkrankungsmonat wurde in den Jahren 1994 bis 2006 in 27.853 Fällen (98,8%) übermittelt.

Die Steigung der Erkrankungshäufigkeit beginnt jährlich im Mai und erreicht ihren Höhepunkt im August und September mit jeweils 16,7% aller Erkrankungen. In den wärmeren Monaten Mai bis September erkrankten insgesamt 62,6% der Betroffenen.

Die Häufung der Erkrankungsfälle zwischen den Monaten Mai bis September trifft auf alle Stadien und Symptome der Lyme-Borreliose zu. Einen Überblick bezogen auf die einzelnen Jahre gibt Abbildung 4.14.

#### 4.1.8 Zeckenstich

Insgesamt wurde in 14.417 Fällen (51,1%) ein Zeckenstich registriert.

Bei dem klinischen Bild des Erythema migrans erinnerten sich 51,5% der Betroffenen an einen Zeckenstich, bei der frühen Neuroborreliose lediglich 35,2%. Bei Patienten mit einer Herzbeeteiligung lag die Rate bei 41,8%.

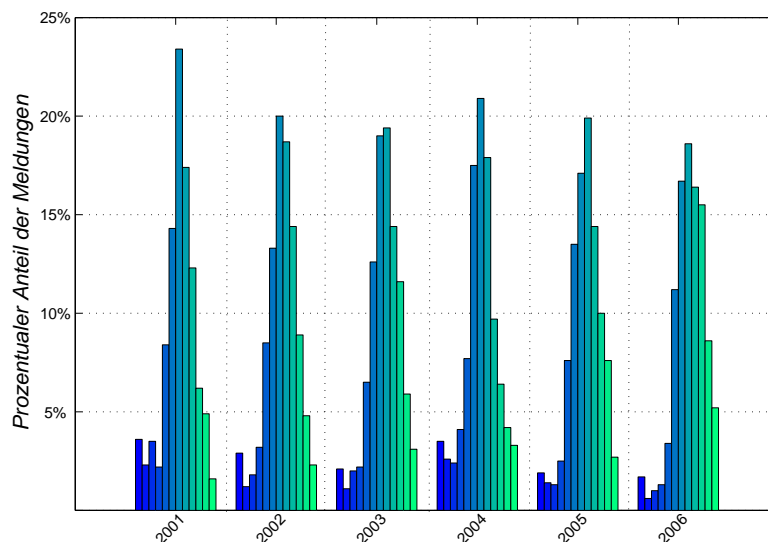


Abbildung 4.14: *Prozentualer Anteil der Meldungen nach Monaten von 1994 bis 2006*

Im Stadium der chronischen Dissemination konnte ein stattgefundener Zeckenstich in 44% der Fälle eruiert werden. Bei dem klinischen Bild der Acrodermatitis chronica atrophicans erinnerten sich 51,8% an einen Kontakt mit Zecken, bei der Arthritis 43,8% und bei der chronischer Neuroborreliose 39,7%.

#### 4.1.9 Labordiagnose

Insgesamt wurde im Zeitraum von 1994 bis 2006 in 26.189 Fällen (92,9%) die Erkrankung labordiagnostisch bestätigt.

Seit 2001 werden die einzelnen diagnostischen Verfahren gesondert angegeben.

#### Diagnose des Erythema migrans

Die Diagnose des Erythema migrans erfolgte zwischen 1994 bis 2006 in 91,2% der Fälle durch einen laborchemischen Nachweis, während 8,8% der Fälle ausschließlich klinisch diagnostiziert wurden.

Seit 2001 wurden die einzelnen Nachweisverfahren gesondert aufgeführt. Ein IgM-ELISA mit einem Western Blot als Bestätigungstest wurde in 17.782 Fällen (83,1%) verwendet. Ein IgG-Nachweis mit Bestätigungstest erfolgte bei 19.174 Patienten (89,6 %).

Sowohl der kulturelle Nachweis als auch die Polymerase-Kettenreaktion wurden selten

angewandt, ihr Anteil betrug lediglich 0,2% beziehungsweise 0,3%.

Die Kombination aus IgM- und IgG-Nachweis wurde in 17.512 Fällen ausgeführt (81,8%). Kombinationen zwischen direkten und indirekten Nachweismethoden kamen nur in Einzelfällen vor. Einen Überblick gibt Tabelle 4.5.

Methoden	Absolut	Prozentual
IgM-ELISA+Western Blot	17.782	47,9%
IgG-ELISA+Western Blot	19.174	51,6%
PCR	88	0,2%
Kultur	97	0,3%
Insgesamt	37.141	100%

Tabelle 4.5: *Nachweisverfahren zur Diagnose des Erythema migrans von 2001 bis 2006 (Mehrfachnennung möglich)*

#### Diagnose der frühen Neuroborreliose

Ein laborchemischer Nachweis wurde in 1.467 Fällen (99,7%) zwischen 1994 bis 2006 ausgeführt.

Seit 2001 wurden die Nachweismethoden für 845 Fälle übermittelt.

Eine lymphozytäre Pleozytose im Liquor wurde in 48 Fällen (9,3%) nachgewiesen. Zusätzlich wurde zur Bestätigung in 27 Fällen der Serum/Liquor-Antikörper-Index und in zwei Fällen die Polymerase-Kettenreaktion durchgeführt. Die kulturelle Anzucht aus Liquor kam in acht Fällen zum Einsatz.

Die Diagnosesicherung erfolgte in 204 Fällen mittels des Serum/Liquor-Antikörper-Indexes (34,4%), welche in 27 Fällen durch eine lymphozytäre Pleozytose (11,9%) und in acht Fällen (3,5%) durch die PCR bestätigt wurde. Ein Nachweis von IgM im Serum mittels ELISA mit einem Western Blot als Bestätigungstest wurde in 634 Fällen (39,1%) verwendet. Ein IgG-Nachweis mit Bestätigungstest erfolgte bei 697 Patienten (43%). Weitere Kombinationen wurden in Einzelfällen durchgeführt.

Lediglich 27 Meldungen (3,2%) erfüllten die diagnostischen Kriterien der Falldefinition. Einen Überblick über die einzelnen Nachweismethoden gibt Tabelle 4.6.

#### Diagnose der übrigen Symptome

Sowohl die Herzbeteiligung als auch die Symptome im chronisch-disseminierten Stadium wurden mindestens in 98% der Fälle labordiagnostisch bestätigt. Einzelne Nachweismetho-

Method	Absolut	Prozentual
IgM-ELISA+Western Blot	634	39,1%
IgG-ELISA+Western Blot	697	43,0%
PCR	21	1,3%
Serum/Liquor-Antikörper-Index	205	12,6%
Kultur	16	1,0%
Lymphozytäre Pleozytose	48	3,0%
Insgesamt	1.621	100%

Tabelle 4.6: *Nachweisverfahren zur Diagnose der frühen Neuroborreliose von 2001 bis 2006 (Mehrfachnennung möglich)*

den wurden nicht gesondert erfasst.

#### 4.1.10 Klinikaufenthalt

Zwischen 2001 und 2006 konnte zusätzlich angegeben werden, ob ein Krankenhausaufenthalt stattfand. Leider kann nicht nachverfolgt werden, ob die stationäre Behandlung aufgrund der Lyme-Borreliose erfolgte, die Lyme-Borreliose während eines Klinikaufenthaltes diagnostiziert wurde oder ob es überhaupt eine Verbindung zwischen Lyme-Borreliose und Krankenhausaufenthalt gab. In dem zu untersuchenden Zeitraum wurde bei 767 Personen und damit 2,7% aller gemeldeten Fälle das Modul „Krankenhausaufenthalt“ bestätigt. Die tatsächliche Ursache der Hospitalisierung kann nicht zurückverfolgt werden.

Bei 322 Personen (42%) lag ein Erythema migrans vor, bei 376 Personen (49%) eine frühe Neuroborreliose. Bei 69 Personen (9%) litten unter beiden klinischen Bildern.

Die frühe Neuroborreliose wurde zusätzlich durch 397 Symptome genauer beschrieben. Davon ist die Hirnnervenlähmung am stärksten mit 152 gemeldeten Fällen (38,3%) vertreten. Die Radikuloneuritis wurde bei 118 (29,7%) und die Meningitis bei 93 Personen beobachtet (23,4%). Die Kombination aus Radikuloneuritis und Meningitis trat in 32 Fällen auf. Meningitis zusammen mit einer Hirnnervenlähmung wurde in 27 Fällen gemeldet. Eine Radikuloneuritis mit einer Hirnnervenlähmung betraf sieben Personen.

## 4.2 Lyme-Borreliose in Brandenburg

### 4.2.1 Meldezahlen

Im Zeitraum von 2001 bis 2006 wurden 9.426 Fälle von Lyme-Borreliose übermittelt. Davon lag bei 7.796 Meldungen (82,7%) die eindeutige Diagnose einer Borreliose entsprechend der Surveillance-Fall-Definition vor. Die übrigen Meldungen konnten entweder keinem Meldejahr oder klinischem Symptom zugeordnet werden.

Die Meldezahlen der Borrelioseerkrankungen in Brandenburg sind zwischen den Jahren 2001 und 2005 jährlich angestiegen. Im Jahr 2001 wurden 885 Fälle gemeldet, 2005 lag die Anzahl der Erkrankungen bei 1.806 Fällen und damit 35,7% höher als im Vorjahr. Dagegen kam es 2006 zu einem Melderückgang um 16,8% auf 1.503 Fälle.

<b>Jahr</b>	<b>Absolute Zahl der Neuerkrankungen</b>	<b>Inzidenz/100.000 Einwohner</b>
2001	885	34,1
2002	983	38,1
2003	1.288	50
2004	1.331	51,8
2005	1.806	70,6
2006	1.503	58,8
<b>Gesamt</b>	<b>7.796</b>	<b>60,6</b>

Tabelle 4.7: *Verlauf der Gesamtmeldezahl sowie der Inzidenz/100.000 Einwohner der Lyme-Borreliose in Brandenburg von 2001 bis 2006*

### 4.2.2 Klinisches Bild

Insgesamt wurden 8.024 klinische Symptome beschrieben. Den größten Anteil hatte das Erythema migrans mit 6.343 Meldungen (79,1%) gefolgt von der Lyme-Arthritis mit 1.090 (13,6%).

Das Symptom der frühen Neuroborreliose wurde in 385 Fällen (4,5%) angegeben.

Die häufigste klinische Manifestation der frühen Neuroborreliose war die Hirnnervenlähmung mit 207 Meldungen gefolgt von der Radikulitis mit 164. Eine Meningitis trat in 14 Fällen auf. Kombinationen dieser Symptome wurden in Einzelfällen beschrieben und machten weniger als 1% der Fälle der akuten Neuroborreliose aus.

Symptom	Absolute Anzahl der Meldung des Symptoms	Prozentualer Anteil an Gesamtmeldezahl
Erythema migrans	6.343	79,1%
Arthritis	1.090	13,6%
Frühe Neuroborreliose	365	4,8%
ACA	88	1,0%
Karditis	44	0,5%
Borrelien-Lymphozytom	44	0,5%
Chronische Neuroborreliose	30	0,4%
Gesamt	8.024	100%

Tabelle 4.8: *Klinische Symptome der Lyme-Borreliose in absoluten Zahlen und ihr prozentualer Anteil an der Gesamtmeldezahl in Brandenburg 2001 bis 2006 (N=8.024)*

Die übrigen Symptome waren weitaus seltener. Die Acrodermatitis chronica atrophicans trat in 88 Fällen auf, die Karditis und das Borrelien-Lymphozytom jeweils in 44. Von der chronischen Neuroborreliose waren insgesamt 30 Personen betroffen. Einen Überblick gibt Tabelle 4.8.

In einigen Fällen waren traten mehrere Symptome gleichzeitig auf.

In 104 Fällen waren Personen sowohl von einem Erythema migrans als auch von einer Arthritis betroffen.

Die Kombination von Erythema migrans und früher Neuroborreliose betraf 32 Patienten.

Unter einer Arthritis und einer akuten Neuroborreliose litten 27 Personen.

Weitere Kombinationen traten in Einzelfällen auf und hatten einen Anteil von weniger als 1% an allen Meldungen.

### 4.2.3 Geschlechtsverteilung

Insgesamt erkrankten mit 54% aller Meldungen (N=4.333) mehr Frauen als Männer (46%, N=3.691,  $p < 0,001$ ).

Auch bei der Manifestation des Erythema migrans waren mit 55% (N=4.389) signifikant mehr Frauen als Männer betroffen ( $p < 0,001$ ).

Die akute Neuroborreliose betraf bevorzugt das weibliche Geschlecht (52%, N=199). Der Geschlechtsunterschied war nicht signifikant.

Dagegen erkrankten sowohl bei der Lyme-Karditis als auch beim Borrelien-Lymphozytom mehr Männer als Frauen. Bei der Karditis lag der Anteil männlicher Personen bei 57% (N=25),



beim Borrelien-Lymphozytom bei 52% (N=23). Der Geschlechtsunterschied war bei keinem der beiden Manifestationen signifikant.

Auch die chronische Neuroborreliose und die Acrodermatitis chronica atrophicans trat mit 54% (N=48) beziehungsweise 57% (N=17) häufiger bei Männern auf. Dagegen lag bei der Lyme-Arthritis der Anteil weiblicher Personen mit 51% (N=556) leicht höher. Bei keiner Manifestation des chronisch-disseminierten Stadiums war der Unterschied signifikant.

### 4.2.4 Inzidenz

Die Inzidenz der Lyme-Borreliose in Brandenburg ist entsprechend den Meldezahlen jährlich angestiegen. Im Jahr 2005 wurde mit 70,6 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner der höchste Wert gemessen. 2006 kam es zu einem Rückgang der Neuerkrankungsrate um 16,7% gegenüber dem Vorjahr auf 58,8. Einen Überblick gibt Tabelle 4.7.

#### Inzidenz innerhalb der einzelnen Landkreise

Innerhalb Brandenburgs sind die Neuerkrankungsraten nicht gleichmäßig über die 18 Landkreise verteilt. Regionen im Osten und Südosten sowie die an Berlin grenzenden Bereiche weisen höhere Inzidenzen als der Westen sowie Südwesten Brandenburgs auf.

Landkreise wie Cottbus, Elbe-Elster, Potsdam-Mittelmark, Prignitz, Spree-Neiße und Oberspreewald-Lausitz wiesen in allen sechs Jahren höhere Inzidenzen auf als der brandenburgische Gesamtdurchschnitt.

In allen Landkreisen konnte tendenziell von 2001 bis 2005 eine Inzidenzzunahme registriert werden. Entsprechend dem Inzidenzverlauf in Brandenburg kam es im Jahr 2006 bis auf in den Landkreisen Elbe-Elster, Prignitz, Spree-Neiße, Dahme-Spreewald sowie Frankfurt/Oder zu einer Abnahme der Neuerkrankungsrate.

Im Jahr 2006 wurde die höchste Inzidenz mit 133,3 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner in Oberspreewald-Lausitz gemeldet. In Ostprignitz-Ruppin dagegen war mit 0,9 die Inzidenz am niedrigsten.

Hohe Neuerkrankungsraten wurden auch in Prignitz (130,3 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner), Potsdam/Mittelmark (92,2), Elbe-Elster (83,7) sowie Cottbus (83,3) registriert.

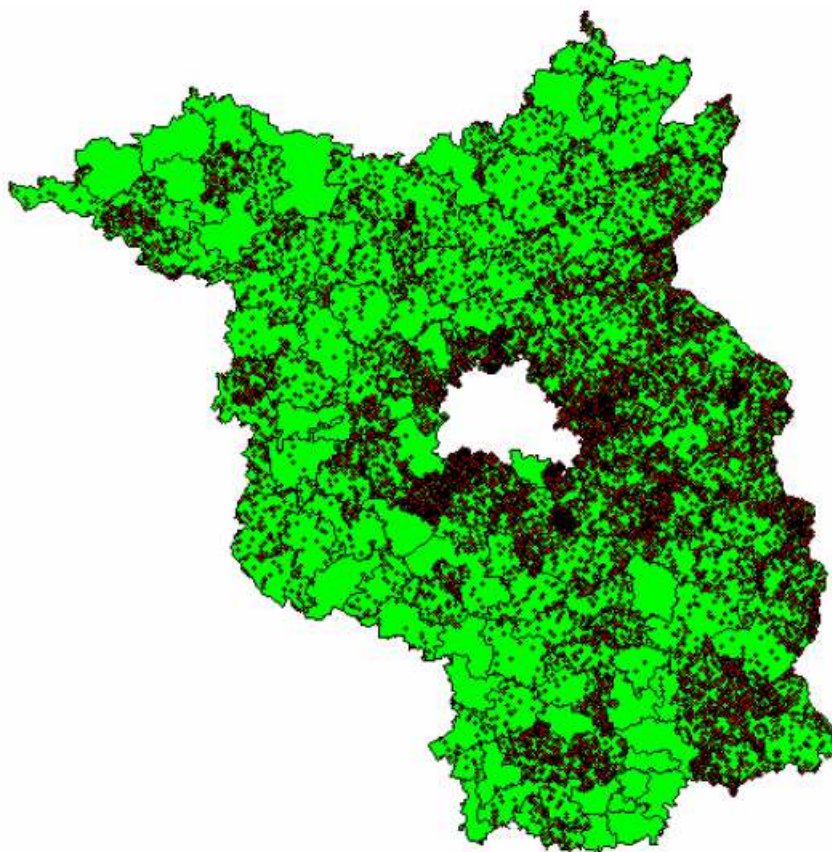


Abbildung 4.15: Anzahl der absolut gemeldeten Fälle von Lyme Borreliose in Brandenburg im Jahr 2005

### **Inzidenz der klinischen Symptome**

Innerhalb der klinischen Bilder wies das Erythema migrans die höchste Inzidenz auf gefolgt von der Lyme-Arthritis. Bei beiden Symptomen stieg die Neuerkrankungsrate im Zeitraum von 2001 und 2005 jährlich an und ging im Jahr 2006 gegenüber dem Vorjahr zurück.

Das Erythema migrans wies 2001 eine Inzidenz von 28,7 auf und stieg bis 2005 auf 55,8 an. 2006 kam es zu einer Abnahme auf 47,2.

Die Inzidenz der Lyme-Arthritis stieg von fünf im Jahr 2001 auf neun Erkrankungen pro 100.000 Einwohner im Jahr 2005 an. Die Neuerkrankungsrate sank dagegen 2006 auf 7,2 und damit unter den Wert von 2004.

Im Gegensatz dazu beobachtete man bei der frühen Neuroborreliose eine Inzidenzzunahme zwischen den Jahren 2001 (0,9 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner) und 2003 (2,6).

2004 kam es zu einem Rückgang um 44% auf 1,8 Fälle pro 100.000 Einwohner. Seit 2005 steigt die Inzidenz erneut und erreichte 2006 einen Wert von 4,2. Einen Überblick über die Verteilung des Erythema migrans, der frühen Neuroborreliose sowie der Lyme-Arthritis gibt Abbildung 4.16.

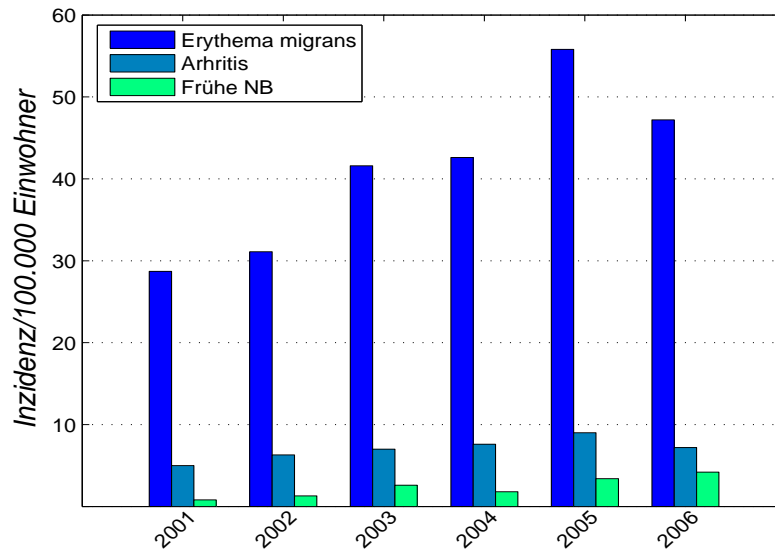


Abbildung 4.16: *Inzidenz/100.000 Einwohner des Erythema migrans, der Lyme-Arthritis und frühe Neuroborreliose von 2001 bis 2006*

Das Borrelien-Lymphozytom, die Karditis, die Acrodermatitis chronica atrophicans und die chronische Neuroborreliose haben deutlich niedrigere jährliche Inzidenzen, welche selten den Wert von einer Neuerkrankung pro 100.000 Einwohner erreichen.

Sowohl beim Lymphozytom als auch bei der Acrodermatitis chronica atrophicans stieg die Inzidenz im Zeitraum von 2001 und 2005 an. Im Jahr 2005 wurden für beide Symptome die höchste Neuinfektionsrate gemeldet mit 1,3 für die Acrodermatitis chronica atrophicans und 0,7 für das Lymphozytom.

Die Inzidenz der Karditis und der chronische Neuroborreliose unterliegen jährlichen Schwankungen. Die höchste Neuinfektionsrate ereignete sich für die Karditis 2004 und für die chronische Neuroborreliose 2003 mit jeweils 0,4 Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner. Einen Überblick über die Verteilung des Borrelien-Lymphozytoms, der Karditis, der Acrodermatitis chronica atrophicans sowie der chronischen Neuroborreliose gibt Abbildung 4.17.

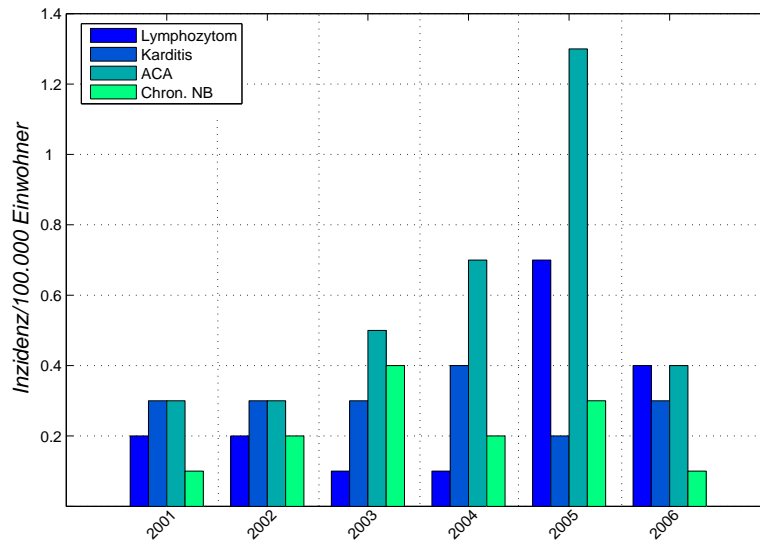


Abbildung 4.17: *Inzidenz pro 100.000 Einwohner des Lymphozytoms, der Karditis, des ACA und chron. Neuroborreliose von 2001 bis 2006*

### 4.2.5 Demographische Verteilung

Die demographische Verteilung der Lyme-Borreliose zeigt eine zweigipflige Verteilung mit einem Gipfel bei Kindern zwischen fünf und neun Jahren mit einer Inzidenz von 59,7 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und ein Maximum bei Erwachsenen zwischen 50 und 69 Jahren. Die höchste Inzidenz verzeichnete man mit 90,8 in der Altersgruppe der Personen zwischen 60 und 64 Jahren. Die Neuerkrankungsrate lag bei Frauen mit 52,4 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner höher als bei Männern (45,6). Allerdings ergeben sich Unterschiede der Geschlechtsverteilung innerhalb der Altersgruppen. Zwischen dem 15. und 69. Lebensjahr lag die Inzidenz bei Frauen höher als bei Männern. Umgekehrt war die Neuerkrankungsrate bei männlichen Personen zwischen dem fünften und neunten Lebensjahr sowie bei Männern älter als 70 Jahre höher als bei Frauen. Einen Überblick gibt Abbildung 4.18.

#### Demographische Verteilung des Erythema migrans

Die Verteilung der Inzidenz des Erythema migrans zeigt eine Häufung bei Kindern zwischen fünf und neun (51 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner) sowie bei Erwachsenen zwischen 55 und 69 Jahren. Die höchste Neuerkrankungsrate lag mit 75,1 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner im Alter zwischen 60 und 64 Jahren.

Die Neuerkrankungsrate war bei Frauen mit 43,5 Neuerkrankungen pro 100.000 Ein-

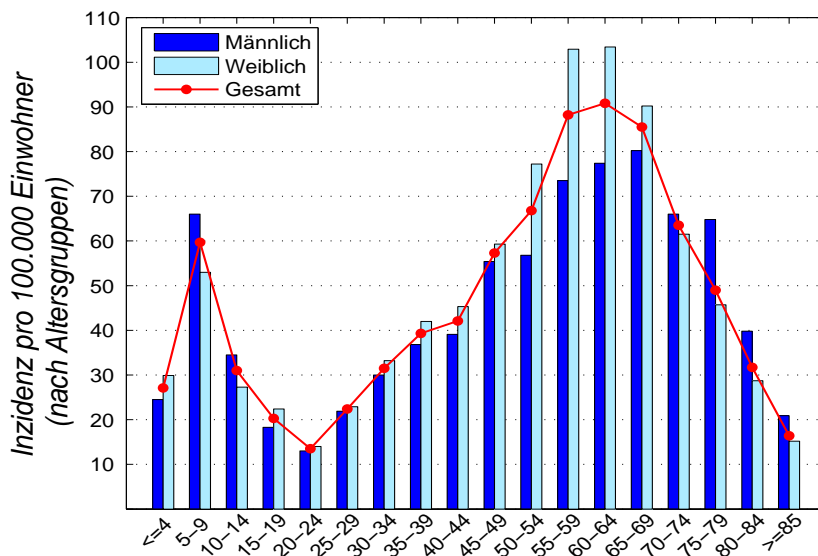


Abbildung 4.18: Inzidenz der Lyme-Borreliose in Brandenburg pro 100.000 Einwohner zwischen 2001 und 2006

wohner gegenüber Männern mit 36,3 höher.

Zwischen dem fünften und neunten Lebensjahr sowie bei Personen älter als 75 lag die Inzidenz bei Männern höher als bei Frauen. Im Gegensatz dazu war die Geschlechtsverteilung in den anderen Altersgruppen umgekehrt. Der größte Unterschied in der Neuerkrankungsrate zwischen den Geschlechtern verzeichnete man zwischen dem 55. und 64. Lebensjahr. Hier lag die Inzidenz bei Frauen im Durchschnitt um 33% höher als bei Männern (59,3 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner versus 88,9). Einen Überblick gibt Abbildung 4.19.

### Demographische Verteilung der akuten Neuroborreliose

Die Neuerkrankungsrate der frühen Neuroborreliose zeigt einen zweigipfligen Verlauf. Die erste Häufung findet man bei Kindern zwischen fünf und neun Jahren mit 2,8 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner. Der größere, breitere Gipfel betrifft Erwachsene zwischen dem 55. und 69. Lebensjahr, wobei sich die höchste Inzidenz überhaupt in der Altersgruppe der 65- bis 69-Jährigen mit 4,9 befindet. Die Inzidenz lag im Durchschnitt bei Männern mit 2,4 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner höher als bei Frauen (2,2).

Die Hirnnervenlähmung wies ebenfalls eine zweigipflige Verteilung auf. Die höchste Inzi-

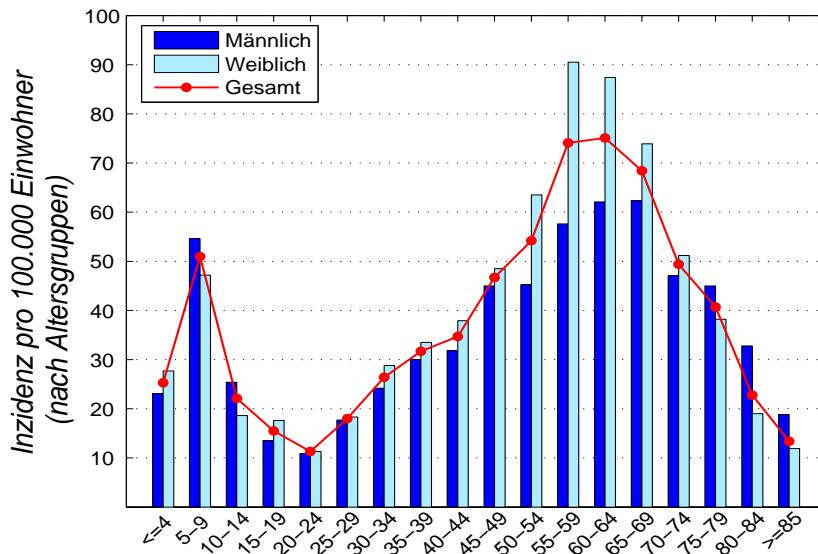


Abbildung 4.19: Inzidenz des Erythema migrans pro 100.000 Einwohner in Brandenburg zwischen 2001 und 2006

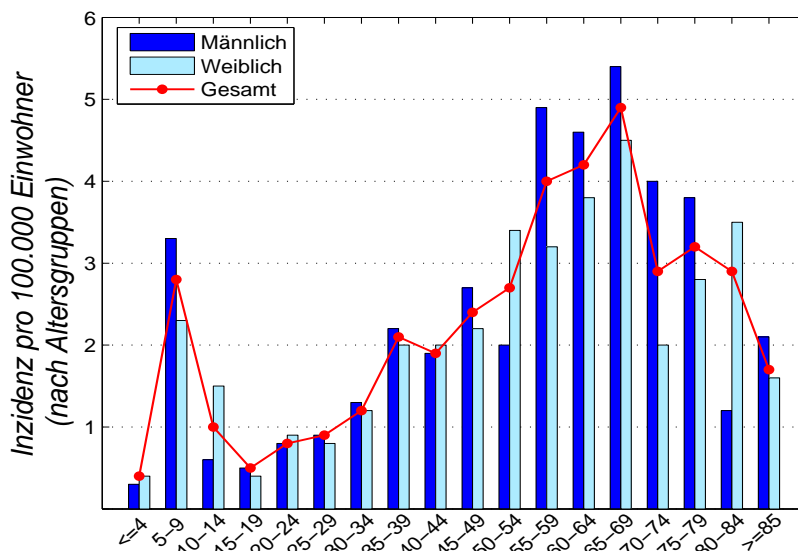


Abbildung 4.20: Inzidenz des frühen Neuroborreliose pro 100.000 Einwohner in Brandenburg zwischen 2001 und 2006

denz von 2,7 auf 100.000 Einwohner lag bei Personen zwischen 65 und 69 Jahren. Kinder zwischen fünf und neun Jahren wiesen eine Inzidenz von 2,5 auf 100.000 Einwohner auf. Die Geschlechtsverteilung war insgesamt ausgeglichen, allerdings lag in beiden Spitzen die männliche Inzidenz höher als die weibliche.

Dagegen zeigen sowohl die Radikulitis als auch die Meningitis eine unimodale Verteilung auf. Bei der Radikulitis war mit 2,6 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner die Altersgruppe der 55-bis 59-Jährigen betroffen. Die höchste Neuerkrankungsrate bei der Meningitis betraf mit 0,6 Kinder zwischen fünf und neun Jahren. Die Geschlechtsverteilung war bei beiden Symptomen ausgeglichen. Auf die grafische Darstellung der Altersverteilung der Meningitis wird aufgrund der geringen Fallzahl in Abbildung 4.21 verzichtet.

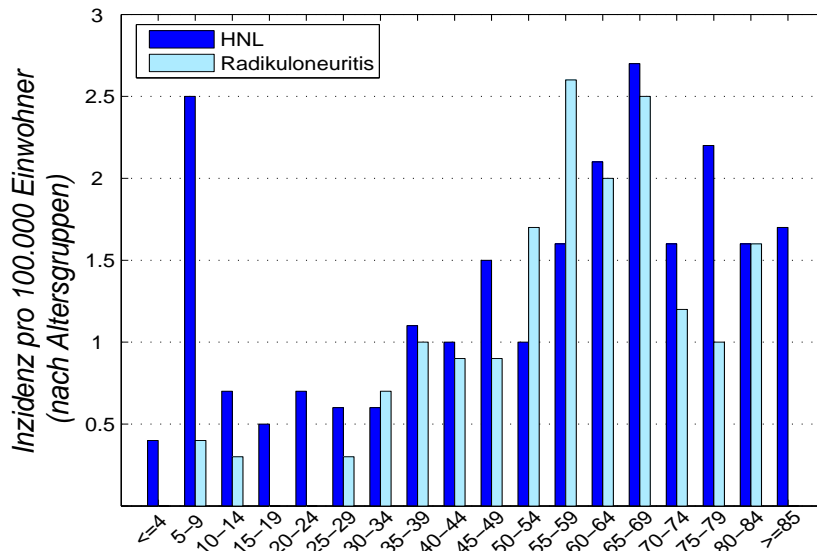


Abbildung 4.21: Inzidenz der Hirnnervenlähmung und der Radikulitis pro 100.000 Einwohner in Brandenburg zwischen 2001 und 2006

### Demographische Verteilung der Lyme-Arthritis

Das klinische Symptom der Lyme-Arthritis zeigt eine zweigipflige Verteilung mit einem kleinen Gipfel bei Personen zwischen fünf und 19 Jahren (5,1 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner) und einem ausgeprägtem Plateau bei Erwachsenen zwischen 50 und 74 (11,4 Neuerkrankungen). Die höchste Inzidenz wurde bei Menschen zwischen 60 und 64 Jahren mit 12,2 registriert.

Die Geschlechtsverteilung der Neuerkrankungsrate war mit 6,8 bei Frauen und 6,7 bei Männern ausgeglichen. Einen Überblick gibt Abbildung 4.22.

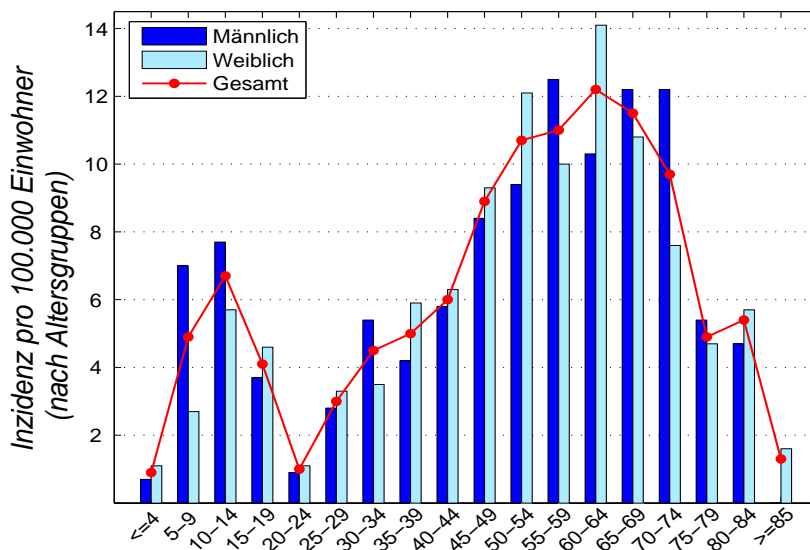


Abbildung 4.22: Inzidenz der Lyme-Arthritis pro 100.000 Einwohner in Brandenburg zwischen 2001 und 2006

### Demographische Verteilung des Borrelien-Lymphozytoms

Das klinische Symptom des Borrelien-Lymphozytoms hatte die höchste Neuerkrankungsrate in der Altersgruppe der fünf-bis 19-Jährigen mit 0,9 Fällen pro 100.000 Einwohner. Eine zweite Häufung findet man in der Altersgruppe bei 65-bis 69-jährigen Personen (0,8). Die geschlechtsspezifische Inzidenz war ausgeglichen.

### Demographische Verteilung der Lyme-Karditis

Die Inzidenz der Lyme-Karditis zeigt einen Gipfel bei Erwachsenen zwischen 65 bis 69 Jahren. Die Neuerkrankungsrate im Erwachsenenalter ist höher als bei Kindern. Die Inzidenz innerhalb der Geschlechter war nahezu ausgeglichen.

### Demographische Verteilung der chronischen Neuroborreliose

Auch die chronische Neuroborreliose weist bei Erwachsenen eine höhere Inzidenz als bei Kindern auf. Die höchste Neuerkrankungsrate findet man bei Personen zwischen 60 und 64 sowie 70 und 74 Jahren (0,8 und 0,7 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner). Die geschlechtsspezifische Inzidenz war mit jeweils 0,2 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern ausgeglichen.



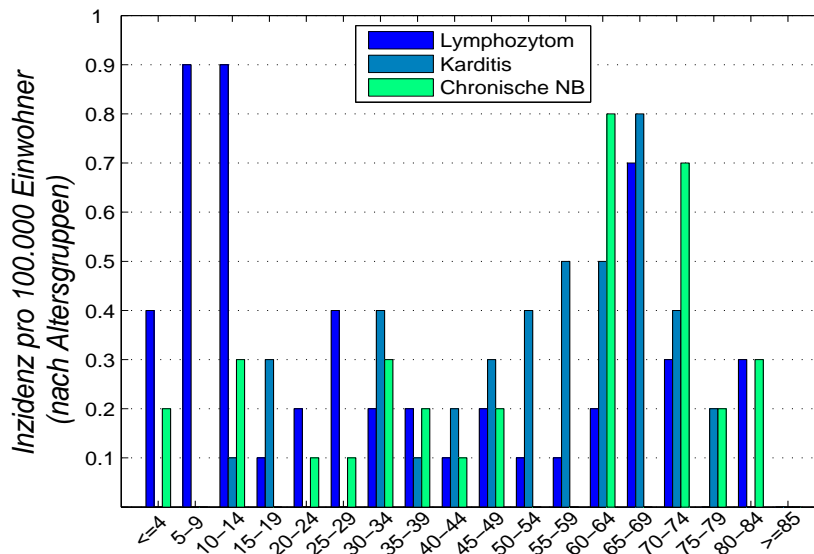


Abbildung 4.23: Inzidenz der Karditis, des Borrelien-Lymphozytoms, der ACA sowie der chronischen Neuroborreliose pro 100.000 Einwohner in Brandenburg zwischen 2001 und 2006

### Demographische Verteilung der Acrodermatitis chronica atrophicans

Die Inzidenz der Acrodermatitis chronica atrophicans ist eingipflig mit einer Häufung bei Personen zwischen 60 und 79 Jahren. Hier lag die Neuerkrankungsrate im Durchschnitt bei 1,2 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner. In allen anderen Altersgruppen lag die Inzidenz unter einer Neuerkrankung pro 100.000 Einwohner.

Die Neuerkrankungsrate war bei Frauen geringfügig höher als bei Männern (0,6 gegenüber 0,5 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner).

Einen Überblick über die Verteilung der Karditis, des Lymphozytoms und der Acrodermatitis chronica atrophicans gibt Abbildung 4.23.

### 4.2.6 Zeckenstich

An einen stattgefundenen Zeckenstich konnten sich 61% (4.759) der Betroffenen erinnern.

Bei Patienten mit einem Erythema migrans war in 65,3% (4.144) der Fälle ein Zeckenstich erinnerlich, beim Borrelien-Lymphozytom lag die Quote bei 43,2% (19 Fälle).

Im akut-disseminierten Stadium bei der Manifestation der Karditis lag der Anteil bei 52,3% (23 Fälle), bei der akuten Neuroborreliose bei 39,7% (N=153).

Im chronisch-disseminierten Stadium lag die Quote ähnlich hoch. Patienten mit einer Arthritis

konnten sich in 45,9% der Fälle (N=496) an einen Zeckenstich erinnern, mit einer chronischen Neuroborreliose in 43,5% (N=13) und bei einer Acrodermatitis chronica atrophicans in 50% (N=44).

### 4.2.7 Erkrankungsmonat

Der Erkrankungsmonat war in 94,4% der Fälle angegeben. Am häufigsten manifestierte sich die Erkrankung in den wärmeren Monaten Juni bis September. Dieser Zeitraum hatte einen Anteil von 61,5% an allen Meldungen (4.805).

Im gleichen Zeitraum traten 69,3% aller Fälle mit dem Symptom Erythema migrans auf. Im Gegensatz dazu manifestierten sich annähernd 50% der Erkrankungen aller anderen Symptome innerhalb von Juni bis September. Einen Überblick gibt Abbildung 4.24.

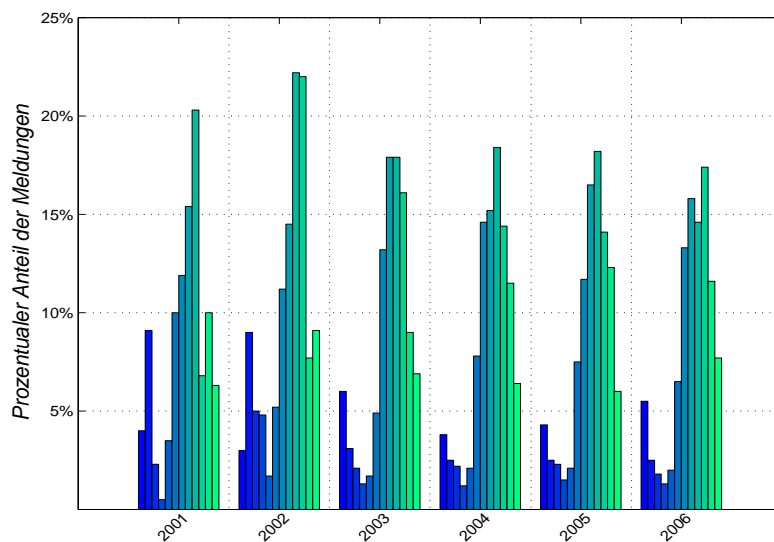


Abbildung 4.24: *Prozentualer Anteil der Meldungen nach Erkrankungsmonat von 2001 bis 2006*

### 4.2.8 Labordiagnose

Ein labordiagnostischer Nachweis wurde in 6.076 Fällen (86%) durchgeführt, davon fiel der Test bei 5.945 Untersuchungen (97,7%) positiv aus.

Insgesamt wurden 18.052 serologische Untersuchungen durchgeführt.

Als Suchtest wurde der IgM-ELISA in 4.698 Fällen eingesetzt, gefolgt vom IgG-ELISA mit

4.589 Fällen.

Der FAT wurde bei 372 Untersuchungen durchgeführt, davon bei 190 als IgM-FAT und bei 182 als IgG-FAT. Dagegen wurde ein KBR lediglich in 137 Fällen zum Einsatz.

Ein Western Blot wurde in 8.258 Fällen (84,3%) als Bestätigung herangezogen.

### Diagnose im akut-lokalen Stadium

Das Erythema migrans wurde in 73,8% der Fälle (4.681) serologisch untersucht, beim Borrelien-Lymphozytom lag der Anteil bei 77,3% (34 Fälle). Einen Überblick über die einzelnen Nachweismethoden gibt Tabelle 4.9.

Nachweismethode	Erythema migrans	Lymphozytom
IgM-ELISA	3.234 (31,7%)	26 (31,7%)
IgG-ELISA	2.406 (23,6%)	20 (24,4%)
IgM-FAT	128 (1,3%)	1 (1,2%)
IgG-FAT	95 (0,9%)	1 (1,2%)
IgM Western Blot	3.215 (31,5%)	20 (24,4%)
IgG Western Blot	1.066 (10,4%)	14 (17,1%)
KBR	58 (0,6%)	0
Gesamt	10.202 (100%)	82 (100%)

Tabelle 4.9: Einsatz einzelner Nachweismethoden zur Diagnose der Symptome des akut-lokalen Stadiums, Mehrfachnennung möglich

### Diagnose im akut-disseminierten Stadium

Die akute Neuroborreliose wurde in 86,4% aller Meldungen (320 Fälle) serologisch untersucht, bei der Lyme-Karditis lag der Anteil bei 86,4% (38 Fälle). Einen Überblick gibt Tabelle 4.10.

### Diagnose im chronisch-disseminierten Stadium

Im Stadium der chronischen Dissemination lag der Anteil laborchemisch untersuchter Fälle für die Acrodermatitis chronica atrophicans bei 88% (78 Fälle), für die Lyme-Arthritis bei 82,7% (901 Fälle) und für die chronische Neuroborreliose bei 80% (24 Fälle). Einen Überblick gibt Tabelle 4.11.

Nachweismethode	Akute NB	Karditis
IgM-ELISA	175 (22,7%)	24 (23,5%)
IgG-ELISA	196 (25,4%)	25 (24,5%)
IgM-FAT	5 (0,6%)	1 (0,9%)
IgG-FAT	5 (0,6%)	2 (1,9%)
IgM Western Blot	192 (24,9%)	28 (27,5%)
IgG Western Blot	198 (25,7%)	22 (21,6%)
KBR	8 (1%)	0
Gesamt	771 (100%)	102 (100%)

Tabelle 4.10: Einsatz einzelner Nachweismethoden zur Diagnose der Symptome des akut-disseminierten Stadiums, Mehrfachnennung möglich

Nachweismethode	Arthritis	ACA	Chronische NB
IgM-ELISA	512 (23,3%)	53 (23,5%)	15 (23,1%)
IgG-ELISA	555 (25,6%)	66 (29,2%)	1 (1,5%)
IgM-FAT	45 (2%)	3 (1,2%)	1 (1,5%)
IgG-FAT	23 (1%)	1 (0,4%)	17 (26,2%)
IgM Western Blot	506 (23%)	45 (19,9%)	14 (23%)
IgG Western Blot	556 (25,3%)	58 (25,7%)	17 (26,2%)
KBR	0	0	0
Gesamt	2.197 (100%)	226 (100%)	65 (100%)

Tabelle 4.11: Einsatz einzelner Nachweismethoden zur Diagnose der Symptome des akut-disseminierten Stadiums, Mehrfachnennung möglich

### 4.2.9 Therapie

Informationen zur antibiotischen Therapie lagen in 6.509 Fällen (84,6%) vor. Bei 5.916 Fällen war das Antibiotikum bekannt.

Am häufigsten wurde Doxycyclin eingesetzt und hatte einen Anteil von 89,2% (5.275) gefolgt von Amoxicillin mit 7,2% (425). Ceftriaxon kam in 95 Fällen zum Einsatz (1,6%). Die übrigen Antibiotika machten jeweils weniger als 1% aller Meldungen aus.

Die Behandlungsdauer lag für alle Symptome zwischen einem und 60 Tagen mit einem Median von 20 Tagen.

#### Therapie im akut-lokalen Stadium

Informationen zur Antibiotikatherapie bei dem Symptom Erythema migrans lagen in 85,6% aller Fälle (5.426) vor. Am häufigsten wurden Doxycyclin (90% aller Fälle) und Amoxicillin (7,7%) eingesetzt. Weitere Medikamente wurden deutlich seltener verordnet.

Antibiotikum	Absolute Anzahl	Prozentualer Anteil
Doxycyclin	5.275	89,2%
Amoxicillin	425	7,2%
Cefuroxim	6	0,1%
Penicillin	45	0,8%
Ceftriaxon	95	1,6%
Cefotaxim	11	0,2%
Azithromycin	18	0,3%
Erythromycin	41	0,7%
Total	5.916	100%

Tabelle 4.12: *Einsatz verschiedener Antibiotika bei der Therapie der Lyme-Borreliose*

Eine intravenöse Therapie mit Ceftriaxon oder Cefotaxim wurde entgegen europäischen Empfehlungen in 19 Fällen (0,4%) eingesetzt.

Beim Borrelien-Lymphozytom lagen in 81,8% der Meldungen (N=36) Informationen zur Antibiotikatherapie vor. Die orale Therapie mit Doxycyclin kam in 21 Fällen (65,6%) zum Einsatz während Amoxicillin bei sieben Personen verwendet wurde (21,9%). Bei zwei Erkrankten wurde eine intravenöse Therapie mit Ceftriaxon oder Cefotaxim verordnet.

Antibiotikum	Erythema migrans	Lymphozytom
Doxycyclin	5.426 (90%)	21 (65,6%)
Amoxicillin	384 (7,7%)	7 (21,9%)
Cefuroxim	4 (0,1%)	0
Penicillin	40 (0,8%)	0
Ceftriaxon	14 (0,3%)	1 (3,1%)
Cefotaxim	5 (0,1%)	1 (3,1%)
Azithromycin	14 (0,3%)	2 (6,3%)
Erythromycin	39 (0,8%)	0
Total	5.014 (100%)	32 (100%)

Tabelle 4.13: *Einsatz verschiedener Antibiotika bei der Therapie der Symptome des akuten lokalen Stadiums*

### Therapie im akut-disseminierten Stadium

Bei der Lyme-Karditis lagen in 84,1% der Fälle (N=37) Informationen zur Antibiotikatherapie vor. 80% der Patienten erhielten Doxycyclin. 20% wurden mit Ceftriaxon therapiert.

Der Anteil der antibiotisch therapierten Patienten mit dem Symptom einer akuten Neuroborre-

liose betrug 72,9% (266 Fälle). Das am häufigsten verwendete Antibiotikum war Doxycyclin mit 65,9% aller Angaben (120 Fälle). Die intravenöse Therapie mit Ceftriaxon oder Cefotaxim wurde in 30,8% aller Erkrankungen durchgeführt.

<b>Antibiotikum</b>	<b>Akute NB</b>	<b>Karditis</b>
Doxycyclin	120 (65,9%)	20 (80%)
Amoxicillin	4 (2,2%)	0
Cefuroxim	1 (0,5%)	0
Penicillin	1 (0,5%)	0
Ceftriaxon	52 (28,6%)	5 (20%)
Cefotaxim	4 (2,2%)	0
Azithromycin	0,2 (6,3%)	0
Erythromycin	0	0
Total	182 (100%)	25 (100%)

Tabelle 4.14: *Einsatz verschiedener Antibiotika bei der Therapie der Symptome des akut-disseminierten Stadiums*

### **Therapie im chronisch-disseminierten Stadium**

Insgesamt lagen in 86,6% (N=67) der Fälle mit einem Acrodermatitis chronica atrophicans Informationen zur Antibiotikatherapie vor. Bei der Therapie des Acrodermatitis chronica atrophicans wurde am häufigsten Doxycyclin eingesetzt (58 Fälle, 86,6%). Amoxicillin wurde in sieben Fällen verordnet, während Ceftriaxon einer Person verschrieben wurde.

Patienten mit einer Lyme-Arthritis wurden in 75% der Fälle (N=810) medikamentös therapiert. Auch hier wurde Doxycyclin am häufigsten eingesetzt (92,2% aller Fälle). Eine intravenöse Therapie mit Ceftriaxon erfolgte bei 22 Personen (2,2%).

Der Anteil der antibiotisch therapierten Patienten mit dem Symptom einer chronischen Neuroborreliose lag bei 83,3% (25 Patienten). Doxycyclin wurde bei acht Erkrankungen verordnet, während eine Therapie mit Ceftriaxon in drei Fällen erfolgte.

#### **4.2.10 Klinikaufenthalt**

Auch in Brandenburg konnten Angaben zum Krankenhausaufenthalt gemacht werden. Auch hier kann nicht eruiert werden, in welcher Verbindung die Manifestation der Lyme-Borreliose und die stationäre Behandlung stehen. Die Meldung der Lyme-Borreliose erfolgte bei 465 Personen (5,6% aller Meldungen) mit bestätigtem Krankenhausaufenthalt.

Das häufigste Symptom war die akute Neuroborreliose mit 174 Fällen (37,4%). Als Symptom

Antibiotikum	Arthritis	ACA	Chronische NB
Doxycyclin	642 (92,2%)	58 (86,6%)	8 (57,1%)
Amoxicillin	21 (3%)	7 (10,4%)	2 (14,3%)
Cefuroxim	1 (0,1%)	0	0
Penicillin	5 (0,7%)	1 (1,5%)	0
Ceftriaxon	22 (3,2%)	1 (1,5%)	3 (21,4%)
Cefotaxim	1 (0,1%)	0	1 (7,1%)
Azithromycin	2 (0,3%)	0	0
Erythromycin	2 (0,3%)	0	0
Total	696 (100%)	67 (100%)	14 (100%)

Tabelle 4.15: *Einsatz verschiedener Antibiotika bei der Therapie der Symptome des chronisch-disseminierten Stadiums*

der akuten Neuroborreliose lag bei 130 Patienten eine Hirnnervenlähmung und bei 41 eine Radikulitis vor. Drei Patienten litten unter einer Meningitis.

Ein Erythema migrans lag in 141 Fällen (30,3%) vor. Die Lyme-Arthritis war in 109 Fällen (23,4%) vorhanden.

Die Karditis wurde bei 18 Patienten (3,9%) festgestellt, das Borrelien-Lymphozytom und die Acrodermatitis chronica atrophicans jeweils bei sechs (1,3%) und die chronische Neuroborreliose bei zehn (2,2%).

#### 4.2.11 Risikogruppe

Als Risikogruppe konnten Jäger, Wald- und Forstarbeiter, Landwirte, Personen, welche ihre Freizeit häufig in der Natur verbringen, sowie Gartenbesitzer angegeben werden.

Risikogruppe	Anzahl	Prozentualer Anteil
Jäger	115	4,2%
Freizeit	1.642	59,9%
Landwirte	79	2,9%
Gartenbesitzer	803	29,3%
Wald- und Forstarbeiter	103	3,8%
Gesamt	2.742	100%

Tabelle 4.16: *Anzahl und prozentualer Anteil der Erkrankungen von Lyme-Borreliose innerhalb der Risikogruppen in Brandenburg zwischen 2001 und 2006*

Insgesamt erkrankten 2.742 (35,2% aller Meldungen) Personen, die zu einem der Risikogruppen gehörten. Am häufigsten vertreten waren Menschen, welche ihre Freizeit in der Natur

verbringen (59.9%, 1.642 Fälle) sowie Gartenbesitzer (803 Fälle, 29,3%). Menschen mit beruflicher Exposition gegen Zecken haben einen geringeren Anteil. Die einzelnen Symptome waren nicht häufiger in den Risikogruppen als in der Normalbevölkerung vertreten.



# 5 Diskussion

Nachfolgend sollen die Ergebnisse mit der zur Fragestellung zur Verfügung stehenden Publikationen verglichen und diskutiert werden.

## 5.1 Entwicklung der Meldezahlen

Die Meldezahlen der sechs östlichen Bundesländer nahmen im Zeitraum von 1994 bis 2000 kontinuierlich zu. 2001 kam es aufgrund der Einführung des Infektionsschutzgesetzes und der zeitlichen Verzögerung des Inkrafttretens der Meldepflicht der Lyme-Borreliose auf Landesebene zu einem starken Rückgang der Meldezahlen. Von 2002 bis 2006 beobachtete man erneut einen jährlichen Anstieg der Meldungen an das RKI auf 37,9 Fälle pro 100.000 Einwohner.

Obwohl zwischen 2001 und 2008 nur noch Lyme-Erkrankungen mit den klinischen Bildern Erythema migrans und akute Neuroborreliose am RKI erfasst wurden, sind die Meldezahlen und auch die Inzidenz deutlich höher als vor der Überarbeitung der Meldedefinition 2001 und übertrafen die Zahlen von 1994 bis 2000 um ein Vielfaches.

In Brandenburg wurden alle Stadien der Lyme-Borreliose erfasst. Die Inzidenz stieg von 34,1 pro 100.000 Einwohner auf 70,6 im Jahr 2005. 2006 kam es zu einem Rückgang der Inzidenz auf 58,8 Neuerkrankungen.

Ob die Entwicklung auf einem tatsächlichen Anstieg der Neuerkrankungen beruht, lässt sich nicht mit Sicherheit sagen.

Sicherlich spielt einerseits die Überarbeitung der Falldefinition des RKI eine wichtige Rolle, da wenige, klar definierte Manifestationen mit diagnostischen Kriterien erfasst werden müssen.

Auch die Abkehr von der freiwilligen Meldung und die Verankerung der Meldepflicht in Landesverordnungen hat zur Zunahme der Meldungen und somit zur registrierten Inzidenz

beigetragen.

Außerdem hat die zunehmende Präsenz der Thematik in den Medien sowie die dadurch gestiegene Wachsamkeit der Bevölkerung dazu beigetragen, die Symptome der Lyme-Borreliose vor allem im Frühstadium zu erkennen und ärztlich abklären zu lassen.

In wieweit klimatische Veränderungen für die Zunahme der Inzidenz der Lyme-Borreliose verantwortlich sind, lässt sich aufgrund der kurzen Beobachtungszeit nicht sicher beurteilen. Allerdings wird unter anderem aufgrund der Zunahme der Jahresdurchschnittstemperatur von 0,8 bis 1,8 C in den nächsten 50 Jahren einerseits eine erhöhte Winteraktivität sowie eine geographische Ausbreitung von Zecken nach Norden erwartet. [84]

In einzelnen Untersuchungen wurden bereits Hinweise für diese Veränderungen gefunden: In einer Untersuchung in Baden-Württemberg wurde im Winter 2006/07 eine deutlich erhöhte Aktivität von Zecken beobachtet. [84] Auch Dautel et al. registrierten in einem Berliner Waldgebiet zwischen September 2006 und März 2007 eine deutliche Zunahme der Zeckenaktivität. [85] Da diese Untersuchungen über einen Winter ausgeführt wurden und weitere Vor- und Nachuntersuchungen fehlen, ist ihre Aussagekraft eingeschränkt.

In dem Nordeuropa gelegenen Lettland wurde im Zeitraum von 1991 bis 2001 eine starke Zunahme der Zeckenpopulation registriert. [10] Auch in Schweden wurde eine Ausbreitung von *Ixodes ricinus* nach Norden innerhalb von zehn Jahren festgestellt. [86]

Die idealen Lebensbedingungen von *Ixodes ricinus* sind nicht nur von der Temperatur, sondern unter anderem auch von der Luftfeuchtigkeit und dem jährlichen Niederschlag abhängig. Da sich in einzelnen Regionen Deutschlands die Niederschlagsrate stark unterscheidet, lässt sich von regionalen Untersuchungen nur fraglich eine Vorhersage für Gesamtdeutschland treffen. Im Norden Deutschlands wird nach Ansicht von Experten aufgrund des Klimawandels in den nächsten 50 Jahren die jährliche Niederschlagsrate sinken und sich somit auch die Lebensbedingungen der Zecken deutlich verschlechtern. Im Süden Deutschlands erwartet man dagegen eine Zunahme der Zeckenpopulation. [84]

## 5.2 Vergleich der Meldezahlen und der Inzidenz mit europäischen Ländern und den USA

Der Vergleich der Inzidenz mit europäischen Ländern ist nur bedingt möglich, da die Lyme-Borreliose nur in wenigen Ländern zu den meldepflichtigen Erkrankungen gehört. Zu diesen zählen Slowenien, wo seit ungefähr 20 Jahren alle Erkrankungsfälle registriert werden, und Norwegen, wo alle Manifestationen außer Erythema migrans erfasst werden.

Daten aus anderen Ländern werden einerseits auf der Basis von freiwilligen Meldungen, serologischer Diagnostik und Arztbefragungen erhoben, wodurch die gemessene Inzidenz wahrscheinlich unter der tatsächlichen liegt. [76]

Seit der Überarbeitung der Falldefinition des RKI im Jahr 2001 unterliegen nur noch Erkrankungen mit den klinischen Symptomen Erythema migrans und frühe Neuroborreliose der Meldepflicht.

Die Ergebnisse europäischer Untersuchungen zur Epidemiologie der Lyme-Borreliose in Europa sind heterogen.

Länder mit einer gesetzlich festgelegten Meldepflicht zeigen hohe Inzidenzen. In Tschechien lag die Inzidenz im Jahr 2005 bei 36 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner und blieb im Zeitraum von 2002 bis 2005 stabil. In Slowenien ist im Zeitraum von 2001 bis 2005 die Inzidenz kontinuierlich von 163 auf 206 pro 100.000 Einwohner angestiegen und liegt somit deutlich höher als in dieser Untersuchung. Die Ursache liegt einerseits in der Meldepflicht aller Manifestationen der Lyme-Borreliose sowie der langjährigen Erfahrung und damit erhöhter Meldebereitschaft. [10]

In Norwegen dagegen war die Neuerkrankungsrate aller Manifestationen außer des Erythema migrans zwischen 1995 und 2003 weitgehend stabil, allerdings verdoppelte sich die Inzidenz im Jahr 2005 auf 24 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner gegenüber dem Vorjahr. Da das Erythema migrans im Vergleich zu den anderen Symptomen den größten Anteil an der Gesamtmeldezahl hat, ist anzunehmen, dass die Gesamtinzidenz in diesem Zeitraum ebenfalls angestiegen ist. [87]

An das Untersuchungsgebiet angrenzende Länder wie Tschechien und Polen zeigten im Zeitraum von 2001 und 2005 deutlich niedrige Inzidenzen, obwohl in beiden Ländern alle Manifestationen der Borreliose erfasst werden. In Polen registrierte man eine Zunahme der Inzidenz von 6,4 pro 100.000 Einwohner in 2001 auf 12 im Jahr 2005. Im Gegensatz zu den Datenerhebungen am RKI sowie in Brandenburg blieb die Neuerkrankungsrate in Tschechien

im Zeitraum von 2001 und 2005 stabil und betrug 2005 36 pro 100.000 Einwohner. [76] Da diese Länder über ähnliche klimatische und geographische Verhältnisse wie die östlichen Bundesländer verfügen, wäre auch eine Steigung der Inzidenz über die letzten Jahre zu erwarten. Die Ursache kann in der fehlenden Meldepflicht der Lyme-Borreliose sowie der Untererfassung bei mangelnder freiwilliger Meldebereitschaft liegen. In Tschechien blieb die Neuerkrankungsrate über die Jahre stabil und lag 2005 bei 32 vergleichbar mit der Inzidenz in den östlichen Bundesländern.

In den Niederlande und in Dänemark wurde ebenfalls ein kontinuierlicher Inzidenzanstieg festgestellt. In den Niederlande stieg die Inzidenz von Erythema migrans von 39 im Jahr 1994 auf 103 im Jahr 2005 und lag damit deutlich höher als in dieser Untersuchung. Allerdings ist aufgrund der angewandten Methode dieser retrospektiven Untersuchung, bei der alle Erkrankungen mit Spirochäten außer der Lues als Lyme-Borreliose gewertet wurden, zu bezweifeln, ob diese Fälle wirklich einer Lyme-Borreliose entsprachen. [88]

Eine prospektive Untersuchung der Neuroborreliose in Dänemark von 1985 bis 1990 stellte eine jährliche Inzidenzzunahme auf zuletzt 9,2 pro 100.000 Einwohner fest. [89]

Auch in den USA mit einer etablierten Meldepflicht der Lyme-Borreliose ist die Inzidenz kontinuierlich angestiegen. In den USA gehören alle Manifestationen der Lyme-Borreliose seit 1991 zu den meldepflichtigen Erkrankungen. Zwischen 1992 und 2002 stieg die Inzidenz von vier Erkrankungen pro 100.000 Einwohner auf 8,2 an. Seit 2003 werden nur noch Daten aus zehn Bundesstaaten veröffentlicht, welche 95% aller Erkrankungsfälle der Vorjahre aufwiesen. Nachdem 2004 die Inzidenz gegenüber dem Vorjahr auf 27 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern sank, beobachtete man erneut eine Zunahme auf 32 im Jahr 2005.

In dieser Untersuchung konnte anhand von Brandenburg gezeigt werden, dass die Inzidenz der Lyme-Borreliose starken regionalen Unterschieden unterworfen ist. In bestimmten Landkreisen wie Cottbus, Elbe-Elster, Potsdam-Mittelmark, Prignitz, Spree-Neiße und Oberspreewald-Lausitz lag die regionale Inzidenz deutlich höher als die Gesamtinzidenz. Die Datenerhebung aus den USA zeigt ebenfalls starke regionale Unterschiede der Neuerkrankungsrate, welche ein mehrfaches der durchschnittlichen Inzidenz betragen kann. In Connecticut wurde 2005 eine Neuerkrankungsrate von 110 auf 100.000 Einwohner registriert. [90,91]

## 5.3 Vergleich der Inzidenz mit Untersuchungen in Deutschland

Im Folgenden werden regionale Untersuchungen in Deutschland mit der Inzidenz der Lyme-Borreliose in den östlichen Bundesländern verglichen. Untersuchungen zur Seroprävalenz von Borrelien-Antikörpern werden nicht mit einbezogen, da sie keine verwertbare Aussage zur tatsächlichen Neuinfektionsrate liefern.

Die Studien unterscheiden sich einerseits in der Methodik, im Untersuchungszeitraum und der Population des Untersuchungsraumes.

Die einzige bundesweite Untersuchung zur Inzidenz der Lyme-Borreliose wurde von Priem et al. durchgeführt. Die Daten wurden durch Fragebögen, ausgefüllt von niedergelassenen Ärzten, im Zeitraum von 1997 und 1998 erhoben. Im gesamten Bundesgebiet wurde eine Inzidenz von 4,8 Fällen pro 100.000 Einwohner (3.935 Fälle) registriert. Aufgrund des Studiendesigns ist das Ergebnis der Untersuchung nicht repräsentativ und kann aufgrund der Untererfassung nicht mit den Daten dieser Untersuchung verglichen werden. [66]

Wilske et al. ermittelten bei ihrer Untersuchung für Baden-Württemberg und Bayern eine Inzidenz von 2,8 pro 100.000 Einwohner, wobei man von einer Untererfassung aufgrund der Methodik der Studie ausgehen muss und deshalb die Ergebnisse nicht vergleichbar sind. Auch hier wurden Fragebögen über Patienten mit erhöhten Antikörpertitern, ausgefüllt von Ärzten, zur Datenerfassung herangezogen. [78]

Untersuchungen in ländlichen Gebieten zeigen dagegen deutlich höhere Inzidenzen. In einer prospektiven Untersuchung zwischen 1987 und 1990 von Hassler et al. wurden zwei Dörfer in Nordbaden beobachtet. Dort wurde eine Zunahme der Inzidenz von 441 pro 100.000 Einwohner auf 671 innerhalb von vier Jahren festgestellt. [77] Bei einer prospektiven Studie von Huppertz et al. im Raum Würzburg von 1996 bis 1997 wurde eine Neuerkrankungsrate von 111 pro 100.000 Einwohner festgestellt. [36] Hier wird die Frage aufgeworfen, ob die tatsächliche Inzidenz in allen Bundesländern bei einer methodisch gründlichen Erhebung sich nicht an die Werte dieser Untersuchung annähern würde. Allerdings wird auch aufgezeigt, dass die Inzidenz in ländlichen Gebieten besonders hoch sein kann und Maßnahmen zur Prävention erfordert. In Brandenburg wurden deutliche regionale Unterschiede der Inzidenz festgestellt, wobei besonders hohe Neuinfektionsraten in ländlichen Landkreisen auftreten. Ursachen können einerseits in der unterschiedlichen Landschaftsnutzung, wie Naherho-

lungsgebiete oder Landwirtschaft, andererseits in der Landschaftsstruktur, wie verschiedene Gewässerdichte und Waldbestand, liegen. Diese Faktoren beeinflussen die Biotope, die für Zecken und ihr Reservoir geeignet sind.

## 5.4 Symptome der Lyme-Borreliose

Sowohl in Brandenburg als auch in allen östlichen Bundesländern trat das Symptom Erythema migrans am häufigsten auf. In Brandenburg betrug der Anteil 79,4% (N=6.343) aller Meldungen, in den östlichen Bundesländern bei Erfassung aller Manifestationen zwischen 1994 und 2000 57,5% (N=4.335). Aufgrund der Änderung der Meldepflicht 2001 betrug der Anteil des Erythema migrans von 2001 bis 2006 96,2% (N=21.509), die der akuten Neuroborreliose 3,5% (N=849). Da weitere Manifestationen nicht erfasst wurden, ist der Vergleich mit anderen Untersuchungen eingeschränkt möglich.

Das zweithäufigste Symptom war sowohl in den Meldedaten des RKI zwischen 1994 und 2000 als auch in Brandenburg die Lyme-Arthritis (14,6% (N=1.100) bzw. 13,5% (N=1.090)) gefolgt von der frühen Neuroborreliose (8,3% (N=622) bzw. 4,5% (N=365)).

Die übrigen Symptome traten sowohl in allen östlichen Bundesländern als auch in Brandenburg jeweils in weniger als 2% der Fälle auf.

In den meisten Untersuchungen in Deutschland war das Erythema migrans ebenfalls die häufigste Manifestation der Erkrankung. Der Anteil an allen Symptomen der Lyme-Borreliose lag zwischen 50,9% und 89% (N=39 - 3.935). In diesen Beobachtungen trat die Lyme-Arthritis am zweithäufigsten auf und war in 4,8% bis 24,5% (N=15 - 996) aller Fälle vertreten. [28, 36, 66, 77]

Abweichend davon ermittelten Wilske et al. mit 57% (N=211) aller Fälle eine Dominanz der neurologischen Manifestationen, allerdings wurden nur Personen mit erhöhten Antikörpertitern klinisch weiter verfolgt. Man kann hierbei von einer Untererfassung des Erythema migrans ausgehen, da die Möglichkeit der klinischen Diagnose verwehrt bleibt und in der Frühphase der Infektion Antikörper nicht immer nachweisbar sind. [78]

Auch in den USA war zwischen 1992 und 2006 das Erythema migrans mit 70% (N=104.387) aller Meldungen das häufigste Symptom. Die Lyme-Arthritis hatte einen Anteil von 32%

(N=48.272) während die frühe Neuroborreliose in 13% (N=18.157) der Fälle beobachtet wurde. [91]

Die Surveillance der Symptome der akut- und chronisch-disseminierten Stadien in Norwegen dagegen zeigen eine andere Verteilung. Mit 71% (N=1.070) aller Meldungen trat die Neuroborreliose weitaus häufiger auf als die Lyme-Arthritis mit 21% (N=329). [87]

## 5.5 Diagnose

In den östlichen Bundesländern wurde die Lyme-Borreliose in 92,9% (N=26.189) und in Brandenburg in 86% (N=6.076) der Fälle labordiagnostisch bestätigt.

Symptome des akut-disseminierten sowie des chronisch-disseminierten Stadiums wurden bei der Datenerhebung des RKI in fast 100% der Fälle serologisch untersucht. In Brandenburg war der Anteil geringer und lag bei der chronischen Neuroborreliose mit 80% (N=24) am niedrigsten und für die ACA mit 88% (N=78) aller Fälle am höchsten.

Eine Zweistufendiagnostik, welche sowohl vom Nationalen Referenzzentrum für Borrelien als auch vom EUCALB empfohlen wird, wurde in Brandenburg in 84,3% (N=8.258) der Fälle durchgeführt.

Der an das RKI übermittelte Datensatz beinhaltet Informationen zum Suchtest und Bestätigungstest, lässt aber keine Schlüsse zu, ob eine Zweistufendiagnostik durchgeführt wurde.

### 5.5.1 Diagnose der einzelnen Symptome

Das klinische Bild des Erythema migrans wurde in den östlichen Bundesländern in 91,2% (N=23.569) und in Brandenburg in 73,8% (N=4.681) der Fälle serologisch bestätigt, obwohl die klinische Blickdiagnose sowohl nach den europäischen Empfehlungen des EUCALB als auch nach der Falldefinition des RKI ausreichend ist. [48, 92]

Obwohl in der Frühphase der Infektion IgG-Antikörper in der Regel nicht nachweisbar sind, wurde in beiden Untersuchungen IgG mittels ELISA oder FAT durchgeführt. In Brandenburg lag der Anteil bei 38%, in den östlichen Bundesländern sogar bei 51,6% und damit höher als der IgM-Nachweis. Der eigentlich in diesem Stadium geforderte IgM-Nachweis kam bei der Datenerhebung des RKI in 48%, in Brandenburg in 51% der Fälle zum Einsatz.

Die meisten Meldungen der akuten Neuroborreliose wurde nicht entsprechend der vom RKI und EUCALB geforderten Liquoruntersuchung diagnostiziert. Die frühe Neuroborreliose wurde zwar in 99,7% (N=1.467) beziehungsweise 86,4% (N=320) der Fälle serologisch bestätigt, allerdings wurde in beiden Datenerhebungen die Untersuchung des Liquors nicht konsequent durchgeführt. In den östlichen Bundesländern wurde in 17,9% der Fälle eine Liquordiagnostik mittels PCR, Kultur, Bestimmung der lymphozytären Pleozytose und des Liquor/Serum-Antikörper-Indices angewandt. Nur 27 Fälle erfüllten die Falldefinition des RKI, welche die lymphozytäre Pleozytose und eine weitere Liquoruntersuchung verlangt. In Brandenburg wurden drei Fälle mittels Liquoruntersuchung diagnostiziert. Die angewandte Nachweismethode wurde nicht angegeben.

Hier stellt sich die Frage, inwieweit Meldungen ohne die geforderte Untersuchung sicher als akute Neuroborreliose gewertet werden können. Während die Diagnose einer peripheren Fazialisparese unter Umständen klinisch gestellt werden kann, ist zum Ausschluss der eitrigen Meningitis oder viralen Enzephalitis die Liquoruntersuchung entscheidend. [38, 48, 49] Andererseits kann man auch von einer Untererfassung der Neuroborreliose aufgrund der geforderten Liquoruntersuchung ausgehen, da diese im klinischen Alltag eine hohe Belastung für den Patienten darstellt und nicht im jeden Fall durchgeführt werden kann. Auch die vom RKI streng geforderte lymphozytäre Pleozytose sowie eine weitere Liquoruntersuchung können dazu beitragen, dass zu wenige Fälle der akuten Neuroborreliose gemeldet werden.

Angaben zu den einzelnen diagnostischen Tests im chronisch-disseminierten Stadium sind nur für die Datenerhebung in Brandenburg verfügbar. Alle Symptome wurden deutlich häufiger serologisch bestätigt als das Erythema migrans. Allerdings wurde bei allen Symptomen der Nachweis von IgM-Antikörpern in fast 50% der Fälle durchgeführt, obwohl diese im chronischen Stadium nicht nachweisbar sind. [49]

Die Diagnose der chronischen Neuroborreliose wurde in keinem Fall durch eine Liquoruntersuchung erhärtet.

## 5.6 Demographische Verteilung

Sowohl in Brandenburg als auch in allen östlichen Bundesländern war die Altersverteilung der Lyme-Borreliose zweigipflig mit einer Häufung bei Kindern zwischen fünf und neun



Jahren sowie bei Erwachsenen zwischen 60 und 64 Jahren.

In beiden Untersuchungen waren Frauen signifikant häufiger vertreten als Männer.

Das mittlere Alter lag bei veröffentlichten Untersuchungen in Deutschland, welche alle Symptome der Lyme-Borreliose in Betracht zogen, zwischen 41 und 62 Jahren. [28,36,66,77]

Eine eindeutige bimodale Verteilung entsprechend den Ergebnissen dieser Untersuchung wurde in Deutschland von Priem et al., in den USA in der Datenerhebung der CDC sowie im Bundesstaat Connecticut beschrieben. [66,90]

Wilske et al. ermittelten dagegen eine unimodale Verteilung mit einem Maximum bei Personen zwischen 60 und 65 Jahren. [78]

In den meisten Untersuchungen waren Frauen häufiger betroffen als Männer. [28,36,66,77,90]  
Die Meldedaten des CDC in den USA wiesen für Männer eine höhere Erkrankungsrate auf als für Frauen. [91]

In Dutchess County, Connecticut wurde entsprechend den Ergebnissen dieser Untersuchung neben einer Dominanz des weiblichen Geschlechts ebenfalls eine Häufung von Erkrankungsfällen bei Männern im Alter zwischen vier und 19 sowie bei solchen älter als 60 Jahren festgestellt. In den anderen Untersuchungen gab es keine Angaben zur Geschlechtsverteilung innerhalb der einzelnen Altersgruppen. [90]

Warum Kinder und ältere Erwachsene eine deutlich höhere Erkrankungsrate aufweisen, ist trotz zahlreicher Untersuchungen nicht bekannt. Zur Diskussion steht ein unterschiedliches Freizeitverhalten mit einem verstärkten Aufenthalt in der Natur.

### **5.6.1 Demographische Verteilung der einzelnen Symptome**

Die Symptome Erythema migrans, frühe Neuroborreliose sowie die Lyme-Arthritis weisen sowohl in den Meldedaten des RKI als auch in Brandenburg ebenfalls eine zweigipflige Altersverteilung auf.

Im Gegensatz dazu ist die Verteilung der Lyme-Karditis, der Acrodermatitis chronica atrophicans sowie der chronischen Neuroborreliose unimodal und hat seinen Gipfel bei Personen älter als 60 Jahre.

Eine eindeutige zweigipflige Altersverteilung des Erythema migrans entsprechend der Analyse der Meldedaten des RKI und der aus Brandenburg ist in keiner Untersuchung aufgezeigt worden. Die Untersuchung von Asbrink et al. für 231 konsekutive Patienten mit Erythema migrans in Schweden ergab ein medianes Alter von 52 Jahren, eine genaue Altersverteilung wurde nicht angegeben. [26] In zwei weiteren Studien war die Altersverteilung eingipflig, das Maximum lag zwischen 30 und 59 Jahren beziehungsweise 50 und 54 Jahren und damit niedriger als in dieser Analyse. Frauen waren in allen Untersuchungen häufiger betroffen, allerdings ohne Signifikanz. [25, 77, 78]

Die bimodale Altersverteilung des Borrelien-Lymphozytoms wie in der Analyse der Daten aus Brandenburg wurde bis jetzt in vorausgehenden Untersuchungen nicht beschrieben. Das Borrelien-Lymphozytom wurde in zwei Studien näher untersucht, deren Ergebnisse sich voneinander unterscheiden. Asbrink et al. fanden ein medianes Erkrankungsalter von neun Jahren, wobei das weibliche Geschlecht überwogte. Mit 22 Patienten hatte die Untersuchung eine deutlich geringere Fallzahl. Maraspin et al. ermittelten dagegen ein medianes Alter von 49 Jahren mit einer Bevorzugung des männlichen Geschlechts. Allerdings war der jüngste Patient 15 Jahre alt, so dass nicht mit Sicherheit gesagt werden kann, ob alle Kinder in dieser Untersuchung berücksichtigt wurden. [32]

Die bimodale Altersverteilung der akuten Neuroborreliose entsprechend dieser Untersuchung ist in zwei Studien nachgewiesen worden. In beiden Untersuchungen konnte sowohl ein Gipfel bei Kindern als auch bei Erwachsenen nachgewiesen werden. Auch das bevorzugte Auftreten der Meningitis bei Kindern deckt sich mit den Ergebnissen dieser Analyse. Die frühe Neuroborreliose wies in der Untersuchung von Wilske et al. eine bimodale Verteilung mit Häufung bei Personen zwischen einem und 19 sowie 40 und 69 Jahren. Die Geschlechtsverteilung wurde nicht angegeben. [78]

Bei einer Untersuchung in Dänemark zur Neuroborreliose wurde ebenfalls eine bimodale Verteilung festgestellt, wobei Kinder bis zehn Jahre sowie Erwachsene zwischen 50 und 69 Jahre am häufigsten betroffen waren. Das häufigste Symptom war mit 86% die Radikulitis gefolgt von der Hirnnervenlähmung. Die Meningitis trat signifikant häufiger bei Kindern auf. Männer waren mit 66,3% deutlich häufiger betroffen als Frauen. [89]

Auch die zweigipflige Altersverteilung der Lyme-Arthritis ist bis jetzt nicht beschrieben worden, da die meisten Untersuchungen ein medianes Alter angeben und Häufungen nicht eindeutig genannt werden. Wilske et al. ermittelten für die Lyme-Arthritis eine Häufung bei Personen zwischen 30 und 60 Jahre. [78]

Genauere demographische Daten für die Karditis, Acrodermatitis chronica atrophicans sowie die chronische Neuroborreliose liegen nicht vor. Für die Acrodermatitis chronica atrophicans decken sich die Ergebnisse zweier Untersuchungen mit denen dieser Analyse. Asbrink et al. ermittelten für die Acrodermatitis chronica atrophicans ein medianes Alter von 61 Jahren. Wilske et al. registrierten eine gleichmäßige Verteilung zwischen dem 40. und 80. Lebensjahr. [43, 78]

Die demographische Verteilung der Lyme-Karditis zeigte in einer Metaanalyse ein medianes Alter von 39 Jahren mit einer deutlichen Bevorzugung des männlichen Geschlechts. Auch in Brandenburg waren mehr Männer als Frauen betroffen, während in allen östlichen Bundesländern die Geschlechtsverteilung ausgeglichen war. In beiden Untersuchungen lag der Altersgipfel zwischen 65 und 69 Jahren. [35]

## 5.7 Erkrankungsbeginn

Eine Häufung von Erkrankungen der Lyme-Borreliose wurde in den wärmeren Monaten Mai bis September beobachtet. In den sechs ostdeutschen Bundesländern lag der Anteil bei 62,6% (N=17.439), in Brandenburg bei 67,3% (4.805).

Eine ähnliche jahreszeitliche Verteilung wurde in allen zu Verfügung stehenden Untersuchungen in Europa festgestellt. [28, 36, 66, 77, 78, 87, 89]

In den USA, welche aufgrund der hohen Fallzahlen vergleichbar mit der Datenerhebung in Deutschland ist, lag die Manifestationsrate im Zeitraum von Mai bis August mit 76,8% (N=127.787) aller Meldungen deutlich höher. [91]

Die Ursache dieser jahreszeitlichen Verteilung sind einerseits meteorologische Einflüsse, die mit einer erhöhten Zeckenaktivität in den wärmeren Monaten einher gehen. Außerdem besteht aufgrund des Freizeitverhaltens mit einem verstärkten Aufenthalt im Freien und in der Natur eine erhöhte Exposition gegenüber Zecken und dadurch auch eine Infektion mit

Borrelien. Gleichzeitig besteht in dieser Jahreszeit eine erhöhte Aufmerksamkeit gegenüber Symptomen der Lyme-Borreliose sowohl vonseiten der Ärzte als auch der Betroffenen.

### 5.7.1 Erkrankungsbeginn der einzelnen Manifestationen

Das Erythema migrans trat im Zeitraum von Mai bis September in Brandenburg mit 75,7% überdurchschnittlich häufiger auf, in den sechs östlichen Bundesländern dagegen nur bei 63,8% aller Meldungen.

Bei einer Untersuchung in Schweden trat das Erythema migrans mit 87% deutlich häufiger in den wärmeren Monaten auf, allerdings macht die Fallzahl von 231 Patienten innerhalb von sechs Jahren nur einen Bruchteil dieser Untersuchung aus. [25]

Die Lyme-Karditis zeigte eine ähnliche jahreszeitliche Häufung wie das Erythema migrans (63,2% am RKI, 61,8% in Brandenburg).

Dagegen lag die Manifestation der frühen Neuroborreliose in diesem Zeitraum mit 55,8% in den östlichen Bundesländern und 54,9% in Brandenburg deutlich unter dem Gesamtdurchschnitt.

Die Manifestation der Lyme-Arthritis und der chronischen Neuroborreliose ist nicht nur auf die wärmeren Monate begrenzt. Der Anteil der Arthritis im Zeitraum von Mai bis September lag in den östlichen Bundesländern bei 51,4%, in Brandenburg bei 57,4%.

Seltener trat die chronische Neuroborreliose in diesem Zeitraum auf (Daten des RKI: 50,1%, Brandenburg: 46,5%).

Die ACA trat dagegen in den wärmeren Monaten in 58,3% aller Fälle in den östlichen Bundesländern auf, in Brandenburg in 63,3% aller Fälle.

Da sich die Symptome des chronisch-disseminierten Stadiums erst Monate bis Jahre nach der Infektion manifestieren können, würde man das Auftreten dieser Symptome eher über das ganze Jahr verteilt erwarten. Dies konnte in dieser Untersuchung allenfalls für die Lyme-Arthritis sowie die chronische Neuroborreliose gezeigt werden.

Die Analyse der Surveillance-Daten aus Norwegen, wo alle Symptome außer Erythema migrans dokumentiert werden, ergab ebenfalls eine Häufung der Neuerkrankungen zwischen Juni und Oktober (75% aller Meldungen, N=759). Allerdings hatten Symptome des akut-

disseminierten Stadiums allen voran die frühe Neuroborreliose einen Anteil von über 80% an allen Meldungen. [87]

### 5.8 Zeckenstich

An einen Zeckenstich konnten sich 51,1% (N=14.417) der Betroffenen in den östlichen Bundesländern erinnern, in Brandenburg dagegen 61% (N=4.759).

Dieses Ergebnis deckt sich mit vorausgehenden Untersuchungen, bei denen zwischen 40,4% bis 60% ein Kontakt mit Zecken registriert wurde. [28, 36, 77]

Mehr Betroffene erinnerten sich im akut-lokalen Stadium an einen Zeckenstich als im chronisch-disseminierten. Bei Patienten mit Erythema migrans lag der Anteil über dem Gesamtdurchschnitt (RKI: 51,5%, Brandenburg 65,3%).

Bei der Untersuchung zur Erythema migrans von Asbrink et al. konnten sich dagegen nur 33% an einen Zeckenstich erinnern, allerdings war die Fallzahl mit 231 Patienten im Vergleich gering. [26]

Im akut-disseminierten Stadium mit dem Symptom Neuroborreliose registrierten nur 35,2% in den östlichen Bundesländern und 41,9% in Brandenburg einen Zeckenstich.

Eine Veröffentlichung kommt im gleichen Stadium mit 35% zu einem ähnlichen Ergebnis. [93] Eine Untersuchung der akuten Neuroborreliose in Dänemark kam zu einer noch niedrigeren Rate von 26%. [89]

Im chronisch-disseminierten Stadium liegt bei dieser Untersuchung die Rate ebenfalls unter dem Gesamtdurchschnitt (RKI: 44%, Brandenburg 47%). In der Literatur findet man bei deutlich geringeren Fallzahlen für die Lyme-Arthritis einen Anteil von 45% und für die Acrodermatitis chronica atrophicans 70%. [43, 94]

Da die Symptome des chronisch-disseminierten Stadiums Monate bis Jahre nach der Infektion auftreten können, ist es nicht verwunderlich, dass sich Patienten mit einer ACA, Arthritis oder chronische Neuroborreliose seltener an einen stattgefundenen Zeckenstich erinnern.

## 5.9 Krankenhausaufenthalt

Im Zeitraum von 2001 bis 2006 konnte sowohl in Brandenburg als auch in der Datenerhebung des RKI ein Krankenhausaufenthalt bestätigt oder ausgeschlossen werden. In welchem Zusammenhang die Manifestation der Lyme-Borreliose mit einer stationären Behandlung steht und ob sie als Ursache des Klinikaufenthaltes in Frage kommt, kann nicht zurückverfolgt werden und lässt somit kaum Spielraum für eine Interpretation der Daten.

In Brandenburg wurde bei 767 Personen (2,8%) und in allen östlichen Bundesländern bei 755 (3,1%) eine stationäre Behandlung bestätigt. In Brandenburg wurden alle Stadien erfasst, während die Meldedaten des RKI sich auf die Symptome Erythema migrans und akute Neuroborreliose beschränkten.

Angaben zum Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Lyme-Borreliose sind in drei Untersuchungen aufgeführt. Diese erwähnen die stationäre Behandlung nur am Rande und geben keine genauen Angaben zur symptomatischen oder zur demographischen Verteilung.

Bei einer retrospektiven Untersuchung in den Niederlande wurde eine deutliche Zunahme der stationären Behandlung des Erythema migrans zwischen 1994 und 2005 von 170 auf 435 Fälle festgestellt. [88]

Die Analyse der Meldedaten des akut- sowie des chronisch-disseminierten Stadiums in Norwegen zeigte, dass 46% aller gemeldeten Fälle (639 Fälle) zu einem Krankenhausaufenthalt führten. Betroffene mit dem klinischen Bild der Neuroborreliose wurden sogar in 81% der Fälle (867 Fälle) stationär behandelt. Kinder unter zehn Jahre machten dabei 79% (505 Betroffene) aller Krankenhausaufenthalte aus. [87]

Eine kleine Untersuchung in Süddeutschland zeigte eine Hospitalisationsrate von 5% (15 Fälle). Sieben Personen litten unter einer Neuroborreliose, vier an einer Lyme-Arthritis, drei an einer ACA und eine an einer Erythema migrans. [36]

Hansen et al. ermittelten für die akute Neuroborreliose in Dänemark eine Hospitalisationsrate von 100%. [89]

Sowohl in der Datenerhebung des RKI und der in Brandenburg kann die Ursache des Krankenhausaufenthaltes nicht nachverfolgt werden. Wie viele Fälle tatsächlich aufgrund einer Lyme-Borreliose stationär behandelt wurden oder in welcher Verbindung der Krankenhausaufenthalt mit einer Manifestation der Lyme-Borreliose stehen, kann nicht festgestellt werden. Während eine stationäre Behandlung bei neurologischen Symptomen und einer Herzbeteiligung durchaus denkbar ist, ist ein Krankenhausaufenthalt vor allem bei den Hautmanifestationen unwahrscheinlich.

## 5.10 Antibiotische Therapie

Angaben zur antibiotischen Therapie konnten nur in Brandenburg gemacht werden. Eine antibiotische Therapie wurde in 84,6% der Fälle durchgeführt. In den meisten Fällen entsprach die verordnete Antibiose den aktuellen europäischen Empfehlungen. [48]

### 5.10.1 Auswahl des Antibiotikums

Im Folgenden werden die Fälle erörtert, die nicht den gängigen europäischen Standards entsprechen.

Das Symptom des Erythema migrans wurde in 19 Fällen mit einer parenteralen Therapie mit Ceftriaxon oder Cefotaxim behandelt. In zwei Fällen bestand zur gleichen Zeit eine frühe Neuroborreliose beziehungsweise eine Lyme-Arthritis. Damit entsprach die Therapie der übrigen Fälle nicht den aktuellen Empfehlungen, welche eine orale Antibiose vorschreibt. [48]

Das Borrelien-Lymphozytom wurde in zwei Fällen mit Ceftriaxon oder Cefotaxim behandelt. In einem Fall lag gleichzeitig eine akute Neuroborreliose vor und war somit konform mit aktuellen Empfehlungen.

In Europa wird zur Therapie der Lyme-Karditis eine parenterale Therapie mit Penicillin G, Ceftriaxon oder Cefotaxim empfohlen. In den USA ist die Therapie mit Doxycyclin ebenfalls eine gleichwertige Option. In Brandenburg wurde dagegen in 80% der Fälle Doxycyclin verschrieben, Ceftriaxon dagegen nur in 20%. [48, 50]

Die Therapieempfehlungen der frühen Neuroborreliose richten sich nach der klinischen Symptomatik. Während bei einer Hirnnervenlähmung, hier vor allem bei der Fazialis-Parese, eine orale Therapie in Europa und USA akzeptiert ist, wird sowohl bei einer Meningitis als auch Radikulitis die parenterale Therapie bevorzugt. [48, 50]

Die Radikulitis wurde in 11,4% der Fälle (19 Fälle) entsprechend behandelt, während diese Rate bei der Meningitis bei 44,4% (vier Personen) lag. Die Hirnnervenlähmung wurde bei 64 Patienten (59,3%) mit oralem und bei 40 (40,7%) mit parenteralem Antibiotikum behandelt.

Die chronische Neuroborreliose wurde in drei Fällen mit Ceftriaxon therapiert, in acht

Fällen dagegen mit Doxycyclin. Sowohl europäische als auch amerikanische Empfehlungen bevorzugen eine parenterale Antibiose. [48, 50]

Die Acrodermatitis chronica atrophicans und die Lyme-Arthritis wurden in allen gemeldeten Fällen entsprechend den Empfehlungen des EUCALB behandelt.

### 5.10.2 Therapiedauer

Betroffene mit einem Erythema migrans wurden in 91,2% der Fälle ausreichend über zehn bis 21 Tage mit Doxycyclin oder Ampicillin behandelt. Weitere fünf Fälle wurden mit Azithromycin für die empfohlene Dauer von mindestens fünf Tagen therapiert.

Das Borrelien-Lymphozytom wurde in allen Fällen ausreichend lang behandelt.

Die akute Neuroborreliose wurde in 97,6% aller Fälle gemäß der empfohlenen Therapiedauer von zehn bis 30 Tagen behandelt, bei 2,4% wurde die Antibiose für einen kürzeren Zeitraum ausgeführt.

Die empfohlene Therapiedauer sowohl für die Lyme-Arthritis als auch die Acrodermatitis chronica atrophicans beträgt zwischen 14 und 30 Tage. Die Acrodermatitis chronica atrophicans wurde in 96,1% der Fälle und die Lyme-Arthritis in 84,5% ausreichend lang behandelt. Bei 13,9% aller Fälle der Acrodermatitis chronica atrophicans beziehungsweise 13,7% aller Fälle der Lyme-Arthritis wurde die Antibiose nicht ausreichend lang verordnet.

Die chronische Neuroborreliose wurde in keinem Fall gemäß der europäischen Empfehlungen 30 Tage lang behandelt. 75,2% der Betroffenen erhielten zwischen 14 und 28 Tage ein Antibiotikum.

Obwohl in den meisten Fällen sowohl die Medikamentenauswahl sowie die Therapiedauer den gültigen Empfehlungen entsprachen, besteht weiterhin Informationsbedarf für behandelnde Ärzte im Bezug auf die geeignete Diagnostik und Behandlung der unterschiedlichen Symptome der Lyme-Borreliose. Auch die Bekanntmachung und Inanspruchnahme des Nationalen Referenzzentrums, das im Hinblick auf Therapie und Diagnostik berät, kann zu einer verbesserten Behandlung beitragen.



## 5.11 Risikogruppe

In mehreren Untersuchungen wurden bei Risikogruppen, zu denen Personen mit einer erhöhten beruflichen oder privaten Exposition gegenüber Zecken gehören, deutlich höhere Titer von Borrelien-Antikörpern als in der Kontrollgruppe gefunden. [81, 95] In einer Untersuchung wurde bei Kindern, die einen sogenannten „Waldkindergarten“ besuchen, ein fast fünffach erhöhtes Risiko für eine Borrelieninfektion festgestellt. [83]

Im Land Brandenburg hatten Risikogruppen einen Anteil von 35,2% (N=2.742) an der Gesamtmeldezahl. Die Aufteilung der Risikogruppen zeigt, dass neben den beruflich exponierten Personen wie Jäger, Waldarbeiter und Landwirte auch das Freizeitverhalten eine wichtige Rolle spielt. Innerhalb der Risikogruppen waren Personen mit bevorzugter Freizeitgestaltung im Freien (59,9%, N=1.642) sowie Gartenbesitzer (29,3%, N=803) am häufigsten vertreten. Zwar müssen diese Risikogruppen genauer definiert werden, aber ihr Anteil zeigt auf, dass die Normalbevölkerung ohne berufliches Expositionsrisiko gefährdet ist, an einer Lyme-Borreliose zu erkranken und spezifischer Präventionsmaßnahmen bedarf.

## 5.12 Prävention

Der deutliche Anstieg der Inzidenz der Lyme-Borreliose, verdeutlicht den Bedarf an Prävention, um neue Krankheitsfälle zu vermeiden und chronische Stadien zu verhindern. Neben den gängigen Maßnahmen wie die Aufklärung durch Öffentlichkeitsarbeit, die Benutzung von zeckenabweisenden Mitteln und körperliche Untersuchung auf Zecken, ist die Bedeutung von zielgruppenorientierter Aufklärung hervorzuheben. In dieser Untersuchung wurde eine hohe Inzidenz bei Erwachsenen älter als 60 Jahre und bei Kindern festgestellt, so dass sich die Aufklärung über Krankheitsvermeidung und Erkennung neben bekannten Risikogruppen wie Förster, Jäger und Personen mit erhöhtem Aufenthalt in Endemiegebieten, auch an diese Altersgruppen richtet.

Die Analyse der durchgeführten Labordiagnostik, vor allem im Bezug auf die Neuroborreliose, und der verordneter Medikamente verdeutlicht, dass weiterhin Wissenslücken zur optimalen Therapie und Diagnostik bestehen. Die Bekanntmachung und die Inanspruchnahme des Nationalen Referenzzentrums für Borrelien als beratende Institution kann diese Wissenslücken schließen.

Auch die Entwicklung neuer Präventionskonzepte kann zur Minderung der Krankheitslast beitragen. Richter et al. untersuchten zwei angrenzende Gebiete, von denen eins brach lag und das andere als Weideland benutzt wurde, und stellten nicht nur eine deutlich geringere Anzahl von

Zecken fest, sondern auch eine geringere Infektionsrate der Zecken mit Borrelien. Durch den Einsatz von Weidetieren in Anlehnung an die traditionelle Landwirtschaft wird das Ökoton verändert, so dass geeignete Biotope für Zecken verschwinden und eine höhere Artenvielfalt, eventuell mit Vermehrung der natürlichen Feinde der Zecken, gefördert wird. [96]

Auf dem Gebiet der Lyme Borreliose besteht weiterhin Forschungsbedarf. Neben der konsequenten Durchführung von standardisierten Tests ist auch die Entwicklung von serologischen Markern zur Feststellung der Aktivität der Erkrankung im Gegensatz zu einer Seronarbe von Bedeutung. Auch fehlt bis heute eine repräsentative bundesweite Untersuchung zur Inzidenz der Lyme-Borreliose in Deutschland. Da besonders bei Kindern hohe Inzidenzen festgestellt wurden, kann eine zielgruppenorientierte Untersuchung zur Prävalenz der Lyme-Borreliose wichtige neue Erkenntnisse liefern. Weitere Forschung auf dem Gebiet der Ökologie von Zecken kann zusätzlich neue Bekämpfungsstrategien ermöglichen. [97]

### **5.13 Einschränkungen und Datenqualität**

Die Qualität und Aussagekraft der epidemiologischen Surveillance wird von mehreren Faktoren beeinflusst und eingeschränkt. Einerseits muss die Meldepflicht der Erkrankung bekannt sein, andererseits muss auch die Bereitschaft, Informationen weiter zuleiten, vorhanden sein. Für die Surveillance der Lyme-Borreliose in den östlichen Bundesländern geht man von einer Untererfassung der Erkrankungen aus. Da die gesetzliche Meldepflicht der Lyme-Borreliose in den einzelnen Bundesländern zu unterschiedlichen Zeitpunkten eingeführt wurde, kann man bei bis dahin bestehender Empfehlung zur freiwilligen Meldung von einem hohen Datenverlust ausgehen. Auch die Änderung der Falldefinition im Jahre 2001 trugen zu einer Untererfassung bei, da sie zunächst zur Kenntnis genommen werden mußte. Zusätzlich werden Erkrankungen, die nicht die verlangten diagnostischen Kriterien erfüllen, nicht gemeldet. Dies zeigt sich vor allem bei der Manifestation der frühen Neuroborreliose, bei der die in der Falldefinition verlangte Liquoruntersuchung lediglich in 27 Fällen durchgeführt wurde.

Aufgrund dieser Einschränkungen kann man davon ausgehen, dass die Analyse der Meldedaten des RKI nicht die tatsächliche Inzidenz der Lyme-Borreliose widerspiegelt. Trotz der Untererfassung von Krankheitsfällen zeigen die Daten eine deutliche Zunahme der Inzidenz, die allein durch eine verbesserte Meldebereitschaft nicht zu erklären ist. Diese Entwicklung zeigt die Notwendigkeit von präventiven Maßnahmen zur Krankheitsvermeidung und den Forschungs- sowie Aufklärungsbedarf auf diesem Gebiet, zum Beispiel im Hinblick auf die korrekte Diagnostik und medikamentöse Therapie, auf.

## 5.14 Schlusswort

Die Untersuchung der Meldedaten über einen Zeitraum von 15 Jahren aus den östlichen Bundesländern zeigt, dass in diesen Gebieten die Lyme-Borreliose eine häufig auftretende Infektionskrankheit ist, bei der alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede zu verzeichnen sind.

Prävention und Aufklärung der Bevölkerung, insbesondere auch in Gebieten mit einer konstant hohen Anzahl von Neuerkrankungen, spielt eine wichtige Rolle bei der Vermeidung von Neuerkrankungen.

Aufgrund nicht vorliegender Surveillance-Daten in den westlichen Bundesländern ist es nicht möglich, für diese Länder einen Überblick über die epidemiologische Situation zu geben. Hier ist ein Informationsdefizit festzustellen. Die bundesweite Einführung einer Meldepflicht ist kritisch zu sehen, da es sich bei der Lyme-Borreliose nicht um eine von Mensch-zu-Mensch übertragbare Erkrankung handelt, bei der lokale Gesundheitsbehörden tätig werden müssten, um eine Ausbreitung zu verhindern. Um deutschlandweit Daten zur Verbreitung der Lyme-Borreliose zu gewinnen könnten jedoch auch andere Datenquellen herangezogen werden wie z.B. Daten von Krankenkassen und Kassenärztlichen Vereinigungen.

## 6 Zusammenfassung

Die Lyme-Borreliose ist die häufigste von Zecken übertragene Erkrankung in Deutschland. Es besteht keine bundesweite Meldepflicht der Erkrankung, allerdings arbeitet man in Berlin, Brandenburg, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Mecklenburg-Vorpommern sowie Thüringen mit einer erweiterten Meldepflicht auf Landesebene gemäß des Infektionsschutzgesetzes.

Zwischen den Jahren 1994 und 2000 wurden am Robert Koch-Institut alle Symptome der Lyme-Borreliose erfasst. 2001 kam es zu einer Überarbeitung der Meldepflicht, so dass nur noch die Symptome Erythema migrans sowie die akute Neuroborreliose meldepflichtig sind.

In Brandenburg werden seit 2001 neben den Meldungen an das RKI zusätzlich alle Symptome der Lyme-Borreliose erfasst und an das Institut für Zecken übertragene Erkrankungen e.V. gemeldet.

In der Datenerhebung des RKI ist zwischen 1994 und 2000 die Inzidenz von einer auf 16,9 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner angestiegen. Im Jahr 2001 kam es aufgrund des Inkrafttretens des Infektionsschutzgesetzes zu einem starken Rückgang der Meldungen. Zwischen 2002 und 2006 ist die Inzidenz erneut jährlich angestiegen und betrug im Jahr 2006 37,9 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner. In Brandenburg beobachtete man zwischen 2001 und 2005 einen Anstieg der Inzidenz auf 70,6 Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner. 2006 kam es zu einem Rückgang auf 58,8 Neuerkrankungen.

In allen östlichen Bundesländern war das am häufigsten aufgetretene Symptom das Erythema migrans mit 25.744 Meldungen (90,3%) gefolgt von der frühen Neuroborreliose mit 1.471 Meldungen (5,2%).

In Brandenburg, wo alle Symptome erfasst wurden, lag der Anteil von Erythema migrans bei 79,4% (6.343 Meldungen) gefolgt von der Lyme-Arthritis mit 1.090 Meldungen (13,5%).

---

In beiden Untersuchungen wurde eine zweigipflige Altersverteilung festgestellt mit einem Gipfel bei Kindern zwischen fünf und neun Jahre sowie dem Maximum bei Erwachsenen zwischen 60 und 64 in Brandenburg beziehungsweise 65 bis 69 Jahre in allen östlichen Bundesländern.

Eine davon abweichende Altersverteilung ergab sich in den östlichen Bundesländern bei der Meningitis, von der hauptsächlich Kinder betroffen waren, und bei der Radikulitis mit einem Gipfel bei Erwachsenen älter als 60 Jahre. In Brandenburg wiesen die Lyme-Karditis, die Acrodermatitis chronica atrophicans sowie die chronische Neuroborreliose eine Häufung bei Personen älter als 60 Jahre.

Bei beiden Untersuchungen wurden im Zeitraum von Mai bis September die meisten Neuerkrankungen registriert (RKI 62,6%, Brandenburg 61,5%).

Zur Diagnosesicherung wurden in Brandenburg in 86% der Fälle und in den östlichen Bundesländern 92,9% der Fälle serologisch bestätigt.

Eine antibiotische Therapie wurde in Brandenburg in 84% aller Fälle durchgeführt.

Ob die Inzidenz der Lyme-Borreliose tatsächlich jährlich zunimmt, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden. Ursachen für diese Zunahme können einerseits eine verbesserte Meldemoral innerhalb der Bundesländer sowie die wachsende Aufmerksamkeit der Bevölkerung und Ärzte sein. Auch stehen klimatische Veränderungen in Diskussion, die eine weitere Zunahme der Neuerkrankungsrate zu Folge haben könnten. Da man von einer Steigerung der Neuerkrankungen ausgeht, ist die Bedeutung der Prävention hervorzuheben. Durch Aufklärung über Infektionsrisiken vor allem in Endemiegebieten können neue Krankheitsfälle vermieden werden.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

ACA	Acrodermatitis chronica atrophicans
BL	Borrelien-Lymphozytom
CDC	Center for Disease Control
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
EM	Erythema migrans
EUCALB	European concerted action against Lyme-Borreliosis
FAT	Erythema migrans
HAT	Hämagglutinationstest
IFT	Immunofluoreszenztest
KBR	Komplementbindungsreaktion
NB	Neuroborreliose
PCR	Polymerase-Kettenreaktion

# Abbildungsverzeichnis

1.1	Geographische Verteilung der Borrelien-Subspecies . . . . .	2
1.2	Geographische Verteilung der <i>Ixodes</i> -Subspecies . . . . .	3
4.1	Anzahl der Fälle von Lyme Borreliose von 1994 bis 2006 . . . . .	24
4.2	Prozentuale Verteilung der Meldezahlen nach Bundesland von 1994 von 2006	24
4.3	Anstieg der Meldezahlen in den Bundesländern von 1994 bis 2006 . . . . .	25
4.4	Jährliche Inzidenz der Lyme-Borreliose auf 100.000 Einwohner von 1994 bis 2006 . . . . .	29
4.5	Verlauf der Inzidenz/100.000 Einwohner innerhalb der Bundesländer von 1994 bis 2006 . . . . .	30
4.6	Inzidenz/100.000 Einwohner des Erythema migrans und frühe Neuroborrelio- se von 1994 bis 2006 . . . . .	31
4.7	Inzidenz pro 100.000 Einwohner der übrigen Symptome der Lyme-Borreliose von 1994 bis 2000 . . . . .	32
4.8	Alterspezifische Inzidenz pro 100.000 der Lyme-Borreliose von 1994 bis 2006	33
4.9	Alterspezifische Inzidenz pro 100.000 des Erythema migrans von 1994 bis 2006	34
4.10	Alterspezifische Inzidenz pro 100.000 der frühen Neuroborreliose von 1994 bis 2006 . . . . .	34
4.11	Alterspezifische Inzidenz pro 100.000 Einwohner der einzelnen Symptome der frühen Neuroborreliose von 2001 bis 2006 . . . . .	35
4.12	Alterspezifische Inzidenz pro 100.000 Einwohner der Lyme-Arthritis von 1994 bis 2000 . . . . .	36
4.13	Alterspezifische Inzidenz pro 100.000 Einwohner der übrigen Symptome von 1994 bis 2000 . . . . .	37
4.14	Prozentualer Anteil der Meldungen nach Monaten von 1994 bis 2006 . . . . .	38

4.15	Anzahl der absolut gemeldeten Fälle von Lyme Borreliose in Brandenburg im Jahr 2005 . . . . .	44
4.16	Inzidenz/100.000 Einwohner des Erythema migrans, der Lyme-Arthritis und frühe Neuroborreliose 2001-2006 . . . . .	45
4.17	Inzidenz pro100.000 Einwohner des Lymphozytoms, der Karditis, des ACA und chron. Neuroborreliose von 2001 bis 2006 . . . . .	46
4.18	Inzidenz der Lyme-Borreliose pro 100.000 Einwohner in Brandenburg zwischen 2001 und 2006 . . . . .	47
4.19	Inzidenz des Erythema migrans pro 100.000 Einwohner in Brandenburg zwischen 2001 und 2006 . . . . .	48
4.20	Inzidenz des frühen Neuroborreliose pro 100.000 Einwohner in Brandenburg zwischen 2001 und 2006 . . . . .	48
4.21	Inzidenz der Hirnnervenlähmung und der Radikulitis pro 100.000 Einwohner in Brandenburg zwischen 2001 und 2006 . . . . .	49
4.22	Inzidenz der Lyme-Arthritis pro 100.000 Einwohner in Brandenburg zwischen 2001 und 2006 . . . . .	50
4.23	Inzidenz der Karditis, des Borrelien-Lymphozytoms, der ACA sowie der chronischen Neuroborreliose pro 100.000 Einwohner in Brandenburg zwischen 2001 und 2006 . . . . .	51
4.24	Prozentualer Anteil der Meldungen nach Erkrankungsmonat von 2001 bis 2006	52



# Tabellenverzeichnis

1.1	Symptome des akut-lokalen Stadiums . . . . .	5
1.2	Symptome des akut-disseminierten Stadiums der Lyme-Borreliose . . . . .	6
1.3	Symptome des chronisch-disseminierten Stadiums . . . . .	7
1.4	Therapieempfehlung im akut-lokalen Stadium gemäß EUCALB . . . . .	10
1.5	Therapieempfehlung im akut-disseminierten Stadium gemäß EUCALB . . . . .	11
1.6	Therapieempfehlung der Lyme-Arthritis und des Acrodermatitis chronica atrophicans gemäß EUCALB . . . . .	12
1.7	Therapieempfehlung der chronischen Neuroborreliose gemäß EUCALB . . . . .	12
1.8	Überblick über die epidemiologische Situation der Lyme-Borreliose in Europa, modifiziert nach [76] Inzidenz pro 100.000 Einwohner . . . . .	14
1.9	Untersuchungen zur Inzidenz/100.000 Einwohner der Lyme-Borreliose in Deutschland . . . . .	15
1.10	Querschnittsuntersuchungen zur Seroprävalenz von erhöhten Borrelienantikörpertitern in Deutschland . . . . .	16
2.1	Falldefinition der Lyme-Borreliose des RKI . . . . .	19
4.1	Klinische Symptome der Lyme-Borreliose in absoluten Zahlen und ihr prozentualer Anteil an der Gesamtmeldezahl in den östlichen Bundesländern 1994 bis 2000 (N=7.537) . . . . .	26
4.2	Klinische Symptome der Lyme-Borreliose in absoluten Zahlen und ihr prozentualer Anteil an der Gesamtmeldezahl in den östlichen Bundesländern 2001 bis 2006 (N=22.358) . . . . .	26
4.3	Absolute Zahl und prozentualer Anteil der einzelnen Symptome der akuten Neuroborreliose von 2001 bis 2006 . . . . .	28
4.4	Absolute Zahl und prozentualer Anteil der gemeldeten Fälle der Lyme-Borreliose und der Begleitsymptome von 1994 bis 2000 . . . . .	28

4.5	Nachweisverfahren zur Diagnose des Erythema migrans von 2001 bis 2006 (Mehrfachnennung möglich) . . . . .	39
4.6	Nachweisverfahren zur Diagnose der frühen Neuroborreliose von 2001 bis 2006 (Mehrfachnennung möglich) . . . . .	40
4.7	Verlauf der Gesamtmeldezahl sowie der Inzidenz/100.000 Einwohner der Lyme-Borreliose in Brandenburg von 2001 bis 2006 . . . . .	41
4.8	Klinische Symptome der Lyme-Borreliose in absoluten Zahlen und ihr prozentualer Anteil an der Gesamtmeldezahl in Brandenburg 2001 bis 2006 (N=8.024) . . . . .	42
4.9	Einsatz einzelner Nachweismethoden zur Diagnose der Symptome des akut-lokalen Stadiums . . . . .	53
4.10	Einsatz einzelner Nachweismethoden zur Diagnose der Symptome des akut-disseminierten Stadiums . . . . .	54
4.11	Einsatz einzelner Nachweismethoden zur Diagnose der Symptome des akut-disseminierten Stadiums . . . . .	54
4.12	Einsatz verschiedener Antibiotika bei der Therapie der Lyme-Borreliose . . . . .	55
4.13	Einsatz verschiedener Antibiotika bei der Therapie der Symptome des akut-lokalen Stadiums . . . . .	55
4.14	Einsatz verschiedener Antibiotika bei der Therapie der Symptome des akut-disseminierten Stadiums . . . . .	56
4.15	Einsatz verschiedener Antibiotika bei der Therapie der Symptome des chronisch-disseminierten Stadiums . . . . .	57
4.16	Anzahl und prozentualer Anteil der Erkrankungen von Lyme-Borreliose innerhalb der Risikogruppen in Brandenburg zwischen 2001 und 2006 . . . . .	57

# Literaturverzeichnis

- [1] Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, Steele FM (1977): Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities. *Arthritis Rheum* 20(1):7–17.
- [2] Franz JK, Krause A (2003): Lyme disease (lyme borreliosis). *Best Pract Res Clin Rheumatol* 17(2):241–264.
- [3] Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP (1982): Lyme disease—a tick-borne spirochetosis? *Science* 216(4552):1317–1319.
- [4] Afzelius (1921): Erythema chronicum migrans. *Acta Derm Venereol* 2:120–125.
- [5] Bannwarth A (1944): Zur klinik und pathogenese der chronischen lymphocytären meningitis“. archiv für psychiatrie und nervenkrankheiten 1944, 117: 161-185, 682-716. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 117:682–716.
- [6] Piesman J, Gern L (2004): Lyme borreliosis in europe and north america. *Parasitology* 129 Suppl:S191–S220.
- [7] Derdáková M, Lencáková D (2005): Association of genetic variability within the borrelia burgdorferi sensu lato with the ecology, epidemiology of lyme borreliosis in europe. *Ann Agric Environ Med* 12(2):165–172.
- [8] Rauter C, Hartung T (2005): Prevalence of borrelia burgdorferi sensu lato genospecies in ixodes ricinus ticks in europe: a metaanalysis. *Appl Environ Microbiol* 71(11):7203–7216.
- [9] Richter D, Schlee DB, Allgöwer R, Matuschka FR (2004): Relationships of a novel lyme disease spirochete, borrelia spielmani sp. nov., with its hosts in central europe. *Appl Environ Microbiol* 70(11):6414–6419.

- [10] : <http://www.euro.who.int/document/e89522.pdf> zugriff 17.12.08 .
- [11] van Dam AP, Kuiper H, Vos K, Widjojokusumo A, de Jongh BM, Spanjaard L, Ramselaar AC, Kramer MD, Dankert J (1993): Different genospecies of borrelia burgdorferi are associated with distinct clinical manifestations of lyme borreliosis. *Clin Infect Dis* 17(4):708–717.
- [12] Oheim S, Herrmann H (1994): Incidence of borrelia burgdorferi in the greifswald area of the vorpommern region of the mecklenburg-vorpommern district. *Z Arztl Fortbild (Jena)* 88(10):807–810.
- [13] Hubálek Z, Halouzka J, Juricová Z (2003): Longitudinal surveillance of the tick ixodes ricinus for borreliae. *Med Vet Entomol* 17(1):46–51.
- [14] Gupta SK, Schönberg A, Hiepe T (1995): Prevalence of ticks in relation to their role as vector of borrelia burgdorferi under autochthone conditions. *Appl Parasitol* 36(2):97–106.
- [15] Oehme R, Hartelt K, Backe H, Brockmann S, Kimmig P (2002): Foci of tick-borne diseases in southwest germany. *Int J Med Microbiol* 291 Suppl 33:22–29.
- [16] Kurtenbach K, Michelis SD, Etti S, Schäfer SM, Sewell HS, Brade V, Kraiczy P (2002): Host association of borrelia burgdorferi sensu lato—the key role of host complement. *Trends Microbiol* 10(2):74–79.
- [17] Comstedt P, Bergström S, Olsen B, Garpmo U, Marjavaara L, Mejlön H, Barbour AG, Bunikis J (2006): Migratory passerine birds as reservoirs of lyme borreliosis in europe. *Emerg Infect Dis* 12(7):1087–1095.
- [18] Tälleklint L, Jaenson TG (1994): Transmission of borrelia burgdorferi s.l. from mammal reservoirs to the primary vector of lyme borreliosis, ixodes ricinus (acari: Ixodidae), in sweden. *J Med Entomol* 31(6):880–886.
- [19] Hanincová K, Schäfer SM, Etti S, Sewell HS, Taragelová V, Ziak D, Labuda M, Kurtenbach K (2003): Association of borrelia afzelii with rodents in europe. *Parasitology* 126(Pt 1):11–20.
- [20] Crippa M, Rais O, Gern L (2002): Investigations on the mode and dynamics of transmission and infectivity of borrelia burgdorferi sensu stricto and borrelia afzelii in ixodes ricinus ticks. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2(1):3–9.

- [21] Maiwald M, Oehme R, March O, Petney TN, Kimmig P, Naser K, Zappe HA, Hassler D, von Knebel Doeberitz M (1998): Transmission risk of borrelia burgdorferi sensu lato from ixodes ricinus ticks to humans in southwest germany. *Epidemiol Infect* 121(1):103–108.
- [22] Paul H, Gerth HJ, Ackermann R (1987): Infectiousness for humans of ixodes ricinus containing borrelia burgdorferi. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]* 263(3):473–476.
- [23] Heininger U, Zimmermann T, Schoerner C, Brade V, Stehr K (1993): Tick bite and lyme borreliosis. an epidemiologic study in the erlangen area. *Monatsschr Kinderheilkd* 141(11):874–877.
- [24] Mullegger RR (2004): Dermatological manifestations of lyme borreliosis. *Eur J Dermatol* 14(5):296–309.
- [25] Asbrink E, Olsson I, Hovmark A (1986): Erythema chronicum migrans afzelius in sweden. a study on 231 patients. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]* 263(1-2):229–236.
- [26] Asbrink E, Olsson I (1985): Clinical manifestations of erythema chronicum migrans afzelius in 161 patients. a comparison with lyme disease. *Acta Derm Venereol* 65(1):43–52.
- [27] Asbrink E (1985): Erythema chronicum migrans afzelius and acrodermatitis chronica atrophicans. early and late manifestations of ixodes ricinus-borne borrelia spirochetes. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 118:1–63.
- [28] Weber K, Neubert U (1986): Clinical features of early erythema migrans disease and related disorders. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]* 263(1-2):209–228.
- [29] Smith RP, Schoen RT, Rahn DW, Sikand VK, Nowakowski J, Parenti DL, Holman MS, Persing DH, Steere AC (2002): Clinical characteristics and treatment outcome of early lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. *Ann Intern Med* 136(6):421–428.
- [30] Steere AC (2001): Lyme disease. *N Engl J Med* 345(2):115–125.
- [31] Strle F, Pleterski-Rigler D, Stanek G, Pejovnik-Pustinek A, Ruzic E, Cimperman J (1992): Solitary borrelial lymphocytoma: report of 36 cases. *Infection* 20(4):201–206.

- [32] Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Ruziæ-Sabljiæ E, Jurca T, Picken RN, Strle F (2002): Solitary borrelial lymphocytoma in adult patients. *Wien Klin Wochenschr* 114(13-14):515–523.
- [33] Hofmann H (2005): Lyme borreliosis. cutaneous manifestation. *Hautarzt* 56(8):783–95; quiz 796.
- [34] Pinto DS (2002): Cardiac manifestations of lyme disease. *Med Clin North Am* 86(2):285–296.
- [35] van der Linde MR (1991): Lyme carditis: clinical characteristics of 105 cases. *Scand J Infect Dis Suppl* 77:81–84.
- [36] Huppertz HI, Böhme M, Standaert SM, Karch H, Plotkin SA (1999): Incidence of lyme borreliosis in the würzburg region of germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 18(10):697–703.
- [37] Halperin JJ (2003): Lyme disease and the peripheral nervous system. *Muscle Nerve* 28(2):133–143.
- [38] : <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/030-071.htm> zugriff 12.11.08 .
- [39] Pfister HW (1999): Diagnosis and therapy of lyme neuroborreliosis. *Ther Umsch* 56(11):664–669.
- [40] Skogman BH, Croner S, Odkvist L (2003): Acute facial palsy in children—a 2-year follow-up study with focus on lyme neuroborreliosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 67(6):597–602.
- [41] Eppes SC, Nelson DK, Lewis LL, Klein JD (1999): Characterization of lyme meningitis and comparison with viral meningitis in children. *Pediatrics* 103(5 Pt 1):957–960.
- [42] Hovmark A, Asbrink E, Olsson I (1986): Joint and bone involvement in swedish patients with ixodes ricinus-borne borrelia infection. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]* 263(1-2):275–284.
- [43] Asbrink E, Hovmark A, Olsson I (1986): Clinical manifestations of acrodermatitis chronica atrophicans in 50 swedish patients. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]* 263(1-2):253–261.

- [44] Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Nennesmo I, Pirskanen R, Solders G, Asbrink E (2000): Polyneuropathy in late lyme borreliosis - a clinical, neurophysiological and morphological description. *Acta Neurol Scand* 101(1):47–52.
- [45] Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC (1990): Chronic neurologic manifestations of lyme disease. *N Engl J Med* 323(21):1438–1444.
- [46] Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, Evans J, Weinstein A, Schmid CH, Klempner MS (2003): Cognitive function in post-treatment lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology* 60(12):1916–1922.
- [47] Kalish RA, McHugh G, Granquist J, Shea B, Ruthazer R, Steere AC (2001): Persistence of immunoglobulin m or immunoglobulin g antibody responses to borrelia burgdorferi 10-20 years after active lyme disease. *Clin Infect Dis* 33(6):780–785.
- [48] Brouqui P, Bacellar F, Baranton G, Birtles RJ, Bjoërsdorff A, Blanco JR, Caruso G, Cinco M, Fournier PE, Francavilla E, Jensenius M, Kazar J, Laferl H, Lakos A, Furlan SL, Maurin M, Oteo JA, Parola P, Perez-Eid C, Peter O, Postic D, Raoult D, Tellez A, Tselentis Y, Wilske B, ESCMID Study Group on Coxiella A, Bartonella, for Surveillance of Tick-Borne Diseases EN (2004): Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in europe. *Clin Microbiol Infect* 10(12):1108–1132.
- [49] : <http://nrz-borrelien.lmu.de/miq-lyme/> zugriff 11.12.08 .
- [50] Agüero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP (2005): Diagnosis of lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev* 18(3):484–509.
- [51] Coulter P, Lema C, Flayhart D, Linhardt AS, Aucott JN, Auwaerter PG, Dumler JS (2005): Two-year evaluation of borrelia burgdorferi culture and supplemental tests for definitive diagnosis of lyme disease. *J Clin Microbiol* 43(10):5080–5084.
- [52] Krause A, Herzer P (2005): Early diagnosis of lyme arthritis. *Z Rheumatol* 64(8):531–537.
- [53] Lebech AM (2002): Polymerase chain reaction in diagnosis of borrelia burgdorferi infections and studies on taxonomic classification. *APMIS Suppl* (105):1–40.
- [54] Klempner MS, Schmid CH, Hu L, Steere AC, Johnson G, McCloud B, Noring R, Weinstein A (2001): Intralaboratory reliability of serologic and urine testing for lyme disease. *Am J Med* 110(3):217–219.

- [55] Hunfeld KP, Wichelhaus TA, Rödel R, Acker G, Brade V, Kraiczy P (2004): Comparison of in vitro activities of ketolides, macrolides, and an azalide against the spirochete *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrob Agents Chemother* 48(1):344–347.
- [56] Stanek G, O’Connell S, Cimmino M, Aberer E, Kristoferitsch W, Granström M, Guy E, Gray J (1996): European union concerted action on risk assessment in Lyme borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 108(23):741–747.
- [57] Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P, Dornbush R, Singh B, Nadelman RB (2003): Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 138(9):697–704.
- [58] Eppes SC, Childs JA (2002): Comparative study of cefuroxime axetil versus amoxicillin in children with early Lyme disease. *Pediatrics* 109(6):1173–1177.
- [59] Nadelman RB, Luger SW, Frank E, Wisniewski M, Collins JJ, Wormser GP (1992): Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. *Ann Intern Med* 117(4):273–280.
- [60] Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Einhäupl KM (1989): Cefotaxime vs penicillin G for acute neurologic manifestations in Lyme borreliosis. A prospective randomized study. *Arch Neurol* 46(11):1190–1194.
- [61] Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Schielke E, Sörgel F, Einhäupl KM (1991): Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis* 163(2):311–318.
- [62] Dinser R, Jendro MC, Schnarr S, Zeidler H (2005): Antibiotic treatment of Lyme borreliosis: what is the evidence? *Ann Rheum Dis* 64(4):519–523.
- [63] Aberer E, Breier F, Stanek G, Schmidt B (1996): Success and failure in the treatment of acrodermatitis chronica atrophicans. *Infection* 24(1):85–87.
- [64] Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH, Liu NY, Schmid CH (1994): Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 37(6):878–888.
- [65] Eckman MH, Steere AC, Kalish RA, Pauker SG (1997): Cost effectiveness of oral as compared with intravenous antibiotic therapy for patients with early Lyme disease or Lyme arthritis. *N Engl J Med* 337(5):357–363.



- [66] Priem S, Munkelt K, Franz JK, Schneider U, Werner T, Burmester GR, Krause A (2003): Epidemiology and therapy of lyme arthritis and other manifestations of lyme borreliosis in germany: results of a nation-wide survey. *Z Rheumatol* 62(5):450–458.
- [67] Franz JK, Priem S, Rittig MG, Burmester GR, Krause A (1999): Studies on the pathogenesis and treatment of lyme arthritis. *Wien Klin Wochenschr* 111(22-23):981–984.
- [68] Steere AC, Angelis SM (2006): Therapy for lyme arthritis: strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis. *Arthritis Rheum* 54(10):3079–3086.
- [69] Valesová H, Mailer J, Havlík J, Hulínská D, Hercogová J (1996): Long-term results in patients with lyme arthritis following treatment with ceftriaxone. *Infection* 24(1):98–102.
- [70] Caperton EM, Heim-Duthoy KL, Matzke GR, Peterson PK, Johnson RC (1990): Ceftriaxone therapy of chronic inflammatory arthritis. a double-blind placebo controlled trial. *Arch Intern Med* 150(8):1677–1682.
- [71] Hassler D, Zöller L, Haude M, Hufnagel HD, Heinrich F, Sonntag HG (1990): Cefotaxime versus penicillin in the late stage of lyme disease—prospective, randomized therapeutic study. *Infection* 18(1):16–20.
- [72] Kaiser R (2004): Clinical courses of acute and chronic neuroborreliosis following treatment with ceftriaxone. *Nervenarzt* 75(6):553–557.
- [73] Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, Dattwyler R, Chandler B (2003): Study and treatment of post lyme disease (stop-ld): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 60(12):1923–1930.
- [74] Klempner MS (2002): Controlled trials of antibiotic treatment in patients with post-treatment chronic lyme disease. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2(4):255–263.
- [75] Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D, Welch P, Marcus R, Agüero-Rosenfeld ME, Dennis DT, Wormser GP, Group TBS (2001): Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of lyme disease after an ixodes scapularis tick bite. *N Engl J Med* 345(2):79–84.
- [76] Smith R, Takkinen J (2006): Lyme borreliosis: Europe-wide coordinated surveillance and action needed? *Euro Surveill* 11(6):E060622.1.

- [77] Hassler D, Zöller L, Haude M, Hufnagel HD, Sonntag HG (1992): Lyme borreliosis in an endemic region in Europe. prevalence of antibodies and clinical spectrum. *Dtsch Med Wochenschr* 117(20):767–774.
- [78] Wilske B, Steinhuber R, Bergmeister H, Fingerle V, Schierz G, Preac-Mursic V, Vanek E, Lorbeer B (1987): Lyme borreliosis in south Germany. epidemiologic data on the incidence of cases and on the epidemiology of ticks (*Ixodes ricinus*) carrying *Borrelia burgdorferi*. *Dtsch Med Wochenschr* 112(45):1730–1736.
- [79] Kaiser R, Kern A, Kampa D, Neumann-Haefelin D (1997): Prevalence of antibodies to *Borrelia burgdorferi* and tick-borne encephalitis virus in an endemic region in southern Germany. *Zentralbl Bakteriol* 286(4):534–541.
- [80] Hülße H, Herrmann SOLSMvS (1995): Investigations on the dissemination of *Borrelia burgdorferi* in the state of Mecklenburg-Western Pomerania. *Hyg Med* 20:345–350.
- [81] Rath PM, Ibershoff B, Mohnhaupt A, Albig J, Eljaschewitsch B, Jürgens D, Horbach I, Fehrenbach FJ (1996): Seroprevalence of Lyme borreliosis in forestry workers from Brandenburg, Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 15(5):372–377.
- [82] Talaska T, BFJea (2001): Untersuchungen zu seroprävalenz und Klinik von Lyme-Borreliose und humaner Granulozytärer Ehrlichiose bei Waldarbeitern und Förstern in Brandenburg und Berlin. *RKI: Epid Bull* 19:109–110.
- [83] Weisshaar E, Schaefer A, Scheidt RRW, Bruckner T, Apfelbacher CJ, Diepgen TL (2006): Epidemiology of tick bites and borreliosis in children attending kindergarten or so-called forest kindergartens in southwest Germany. *J Invest Dermatol* 126(3):584–590.
- [84] Süss J, Klaus C, Gerstengarbe FW, Werner PC (2008): What makes ticks tick? climate change, ticks, and tick-borne diseases. *J Travel Med* 15(1):39–45.
- [85] Dautel H, Dippel C, Kämmer D, Werkhausen A, Kahl O (2008): Winter activity of *Ixodes ricinus* in a Berlin forest. *Int J Med Microbiol* 298(supplement 1):5054.
- [86] Lindgren E, Tälleklint L, Polfeldt T (2000): Impact of climatic change on the northern latitude limit and population density of the disease-transmitting European tick *Ixodes ricinus*. *Environ Health Perspect* 108(2):119–123.
- [87] Nygård K, Brantsaeter AB, Mehl R (2005): Disseminated and chronic Lyme borreliosis in Norway, 1995 - 2004. *Euro Surveill* 10(10):235–238.

- [88] Hofhuis A, van der Giessen JWB, Borgsteede FHM, Wielinga PR, Notermans DW, van Pelt W (2006): Lyme borreliosis in the netherlands: strong increase in gp consultations and hospital admissions in past 10 years. *Euro Surveill* 11(6):E060622.2.
- [89] Hansen K (1994): Lyme neuroborreliosis: improvements of the laboratory diagnosis and a survey of epidemiological and clinical features in denmark 1985-1990. *Acta Neurol Scand Suppl* 151:1-44.
- [90] Chow CC, Evans AS, Noonan-Toly CM, White D, Johnson GS, Marks SJ, Caldwell MC, Hayes EB (2003): Lyme disease trends—dutchess county, new york, 1992-2000. *Mt Sinai J Med* 70(3):207-213.
- [91] Bacon RM, Kugeler KJ, Mead PS, for Disease Control C, (CDC) P (2008): Surveillance for lyme disease—united states, 1992-2006. *MMWR Surveill Summ* 57(10):1-9.
- [92] (2002): Falldefinition der lyme-borreliose. *Epid Bull* 2:3.
- [93] Gustafson R, Svenungsson B, Forsgren M, Gardulf A, Granström M (1992): Two-year survey of the incidence of lyme borreliosis and tick-borne encephalitis in a high-risk population in sweden. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 11(10):894-900.
- [94] Herzer P, Wilske B (1986): Lyme arthritis in germany. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]* 263(1-2):268-274.
- [95] Rojko T, Ruzic-Sabljić E, Strle F, Lotric-Furlan S (2005): Prevalence and incidence of lyme borreliosis among slovene forestry workers during the period of tick activity. *Wien Klin Wochenschr* 117(5-6):219-225.
- [96] Richter D, Matuschka FR (2006): Modulatory effect of cattle on risk for lyme disease. *Emerg Infect Dis* 12(12):1919-1923.
- [97] Poggensee G, Fingerle V, Hunfeld KP, Kraiczy P, Krause A, Matuschka FR, Richter D, Simon MM, Wallich R, Hofman H, Kohn B, Lierz M, Linde A, Schneider T, Straubinger R, Stark K, Süß J, Talaska T, Jansen A (2008): Lyme borreliosis: research gaps and research approaches. results from an interdisciplinary expert meeting at the robert koch institute. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 51(11):1329-1339.

# Eidesstattliche Erklärung

Ich, Balázs Fülöp, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Infektionsepidemiologische Untersuchung der Lyme-Borreliose in den östlichen Bundesländern von 1994 bis 2006 sowie im Bundesland Brandenburg von 2001 bis 2006“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

# Veröffentlichung

Fulop B, Poggensee G.

Epidemiological situation of Lyme borreliosis in Germany: Surveillance data from six Eastern German States, 2002 to 2006.

Parasitol Res 2008 Dec;103,Suppl.1;117-120