

**Aus der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt
Rheumatologie und Klinische Immunologie
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin**

DISSERTATION

**Epidemiologische Studie zur Symptomatik, Diagnostik und
Therapie der Lyme – Borreliose in Deutschland**

**Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae**

**vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin**

von

**Katja Munkelt
aus Apolda**

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. A. Krause
2. Prof. Dr. G. Stanek
3. Prof. Dr. Dr. U. B. Göbel

Datum der Promotion: 22.09.2006

Inhaltsverzeichnis

<u>1. Einleitung</u>	1
1.1. Der Krankheitserreger	1
1.2. Die Lyme-Borreliose	4
1.3. Diagnostik	8
1.3.1. Indirekter Erregernachweis	8
1.3.2. Direkte Nachweisverfahren	9
1.4. Therapie	11
1.5. Verbreitung der Lyme-Borreliose in Europa	14
1.6. Derzeitige Erkenntnisse zur Verteilung der Lyme-Borreliose in Deutschland	15
<u>2. Ziel der Studie</u>	20
<u>3. Methodik</u>	22
<u>4. Ergebnisse</u>	26
4.1. Patientenalter	26
4.2. Geschlecht	27
4.3. Wohnort/Infektionsort	27
4.4. Erkrankungsbeginn	30
4.5. Zeckenstich	31
4.6. Infektionsrisiko	32
4.7. Symptomatik	32
4.7.1 Erythema migrans	35
4.7.2. Lymphadenosis cutis benigna	38
4.7.3. Acrodermatitis chronica atrophicans	40
4.7.4. Akute Neuroborreliose	43
4.7.5. Chronische Neuroborreliose	46
4.7.6. Lyme-Arthritis als Mono- und Oligoarthritis	49
4.7.7. Lyme-Arthritis als Polyarthritis	51

4.7.8. Allgemeinsymptome	55
4.7.9. Sonstige Symptome	58
4.7.10. Abhängigkeit der Symptome untereinander	60
4.8. Labordiagnostik	61
4.9. Therapie	62
4.9.1. Dosierung, Therapiedauer und Behandlungserfolg	63
4.9.2. Behandelnde Facharztgruppen	68
<u>5. Diskussion</u>	70
<u>6. Zusammenfassung</u>	82
<u>7. Literaturverzeichnis</u>	85

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit Daten zur Epidemiologie, Symptomatik, Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose. Insgesamt 3935 Erkrankungsfälle aus dem gesamten Bundesgebiet konnten in die Studie aufgenommen und ausgewertet werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Lyme-Borreliose in ganz Deutschland endemisch und somit eine Erkrankung von großer Bedeutung ist. Bei der Auswertung der regionalen Verteilung der einzelnen Symptome war auffällig, dass Symptome der frühen Lyme-Borreliose, wie Erythema migrans, akute Neuroborreliose und Allgemeinsymptome etwas häufiger in Nord-, Mittel- und Ostdeutschland auftraten. Die chronische Neuroborreliose und die Arthritiden wurden dagegen häufiger in Süd- und Westdeutschland diagnostiziert. Allerdings waren diese Schwankungen nicht so stark ausgeprägt, als dass sie sichere Rückschlüsse für die Diagnostik der Erkrankung zulassen würden.

Die große Mehrzahl der Patienten hatte sich in der gewohnten Umgebung infiziert. Bei 83% lag dabei kein erhöhtes Infektionsrisiko vor. Nur 61% der Patienten konnten sich an einen Zeckenstich erinnern.

Entsprechend den Erfahrungen anderer Autoren finden sich beim Erkrankungsalter zwei Gipfel. Einer um das zehnte und ein weiterer um das sechzigste Lebensjahr.

Frauen und Männer waren nahezu gleichhäufig an der Lyme-Borreliose erkrankt. Bei den einzelnen erfragten Symptomen fand sich eine deutliche Häufung der Acrodermatitis chronica atrophicans und der Polyarthrititis beim weiblichen Geschlecht.

Das mit Abstand häufigste Symptom zum Diagnosezeitpunkt war mit 50,1% das Erythema migrans. Überdurchschnittlich oft trat dieses Symptom bei Kindern unter zehn Jahren auf. Ebenfalls häufig traten im Kindes- und Jugendalter die akute Neuroborreliose, die Mono- und Oligoarthritis und die Lymphadenosis cutis benigna auf. Demgegenüber waren die Acrodermatitis chronica atrophicans, die Polyarthrititis und die chronische Neuroborreliose eher Symptome des höheren Lebensalters.

Bei 19,7% der Patienten manifestierte sich die Erkrankung durch unspezifische Allgemeinsymptome, 13,1% hatten akut eine Mono- und Oligoarthritis, 11,5% eine akute Neuro-

borreliose, 8,9% eine Polyarthritits, 6,1% eine chronische Neuroborreliose, 4,7% eine Lymphadenosis cutis benigna und 2,5% eine Acrodermatitis chronica atrophicans.

Entgegen den Erfahrungen anderer Autoren traten in unserer Studie häufiger arthritische (22%) als neurologische (17,6%) Symptome auf. Gemeinsam traten beide Symptome nur bei durchschnittlich 10% der Patienten auf. Ursächlich hierfür ist sicher der Organotropismus der verschiedenen Borrelia-Species. Nur 40% der Patienten mit einer Arthritis und 30% der Patienten mit einer neurologischen Symptomatik erinnerten sich an ein vorausgegangenes Erythema migrans.

Bei 81,6% der Patienten unserer Studie kamen direkte oder indirekte laborchemische Verfahren zur Stützung der Diagnose zum Einsatz. In nur 41% der Fälle wurde dabei nach dem derzeit empfohlenen Prinzip der „Zwei-Stufendiagnostik“ vorgegangen. Sehr selten kamen Verfahren wie die Erregerisolierung, die PCR oder die Histologie zu Anwendung.

Insgesamt 95,6% der Patienten mit einer Lyme-Borreliose wurden medikamentös behandelt. Es wurden bis zu sechs verschiedene Medikamente verabreicht. Bei weniger als 10% der Patienten kamen nichtevaluierte Therapieverfahren, wie die Bio-Resonanztherapie, Immunglobulingaben oder Eigenblutbehandlungen zur Anwendung.

Die überwiegende Mehrheit der behandelnden Ärzte hielt sich an die derzeit empfohlenen Therapierichtlinien für die Lyme-Borreliose. Das am häufigsten verordnete Antibiotikum war das Doxycyclin (50,4%), gefolgt von Ceftriaxon (22,4%), Amoxicillin (13,6%), Penicillin (7%) und Erythromycin (4,2%). Auch Therapiedauer und Dosierung entsprachen weitgehend den Richtlinien. Lediglich beim Penicillin war eine häufige Unterdosierung auffällig. Entsprechend den Besonderheiten bei der Therapie von Kindern und der Behandlung der Neuroborreliose kamen hier überwiegend Amoxicillin, bzw. Ceftriaxon zum Einsatz.

Bei 87,3% der Patienten kam es nach der medikamentösen Behandlung zu einem Rückgang der Beschwerden. Nur 58,8% berichteten von einer Heilung.

Die am häufigsten in unserer Untersuchung mit der Lyme-Borreliose konfrontierten Facharztgruppen waren erwartungsgemäß Allgemeinmediziner (30,4%), Dermatologen (17,6%), Pädiater (15,7%), Internisten (9,7%) und praktische Ärzte (6,9%).

Da es sich nicht um eine statistisch gesicherte Untersuchung handelt, können die vorliegenden Daten nicht als absolut angesehen werden.

Dennoch gibt die vorliegende Arbeit aufgrund der hohen Beteiligung einen sehr guten Überblick über die derzeitige epidemiologische, diagnostische und therapeutische Situation der Lyme-Borreliose in Deutschland. Die Resultate dieser Studie stimmen weitgehend mit denen zahlreicher anderer deutscher und internationaler Publikationen überein und können diese stützen.

Da in der Zukunft mit einer Zunahme von Lyme-Borreliose-Infektionen gerechnet werden muss, wäre es wichtig eine bundesweite Meldepflicht für diese Erkrankung und eine standardisierte Labordiagnostik einzuführen. Somit könnten günstige Voraussetzungen für weitere großflächige Studien geschaffen werden.

7. Literaturverzeichnis

- (1) Stanek G. et al.: European Lyme borreliosis. Ann. NY Acad. Sci. 539 (1988), 274-82
- (2) Wilske B., Steinhilber R. et al.: Lyme-Borreliose in Süddeutschland. Dtsch. med. Wschr. 112 (1987), 1730-1736
- (3) Krause A., Burmester G.: Lyme- Borreliose. Thieme Verlag Stuttgart-New York, 1999
- (4) Kramer M.D. et al.: Symptomatik und Diagnostik der Lyme-Borreliose, Dtsch. med. Wschr. 118 (1993), 423-427
- (5) Merkblatt des Robert-Koch-Institutes: Merkblatt für Ärzte, Lyme-Borreliose- Erkennung und Verhütung. Robert Koch-Institut, 1999
- (6) Thalhammer F., Hollenstein U., et al.: Infektionen, Diagnostik und Therapie der Lyme- Borreliose in der Praxis. <http://www.ahc-net.at>, Forum Dr.Med 13/99
- (7) Merkblatt des Robert-Koch-Institutes: Ratgeber Infektionskrankheiten. Robert Koch- Institut, Fachgebiet 23 Infektionsepidemiologie, 1999
- (8) Hülße Ch., Herrmann H., et al.: Untersuchungen zur Verbreitung von Borrelia burgdorferi in Mecklenburg-Vorpommern. Hyg. Med. 20 (1995), 345-350
- (9) Hassler D., Zöllner L., et al.: Lyme-Borreliose in einem europäischen Endemiegebiet, Antikörper-prävalenz und klinisches Spektrum. Dtsch. med. Wschr. 117 (1992), 767-774
- (10) Kahl O., Schmidt K., et al.: Prevalence of Borrelia burgdorferi in Ixodes ricinus Ticks in Berlin (West) Zbl. Bakt. Hyg. A. 270 (1989), 434-440
- (11) Gupta S.K., Schönberg A., et al.: Prevalence of ticks in relation to their role as vector of Borrelia burgdorferi under autochthon conditions. Applied Parasitology 36 (1995), 97-106
- (12) Schönberg A., Loser C.: Vorkommen von Borrelien im Berliner Raum. Durch Zecken übertragene Erkrankungen, FSME und Lyme-Borreliose, Potsdamer Symposium, Weller-Verlag 1994, 84-93
- (13) Cimmino M., Granström M., et al.: European Lyme Borreliosis. Clinical Spektrum. Zbl. Bakt. 287 (1998), 248-252
- (14) O'Connell S., Granström M., et al.: Epidemiology of European Lyme Borreliosis. Zbl. Bakt. 287 (1998), 229-240

- (15) Rath P.-M., Ibershoff A., et al.: Seroprevalence of Lyme Borreliosis in Forestry Workers from Brandenburg, Germany. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, (15) 1996, 372-377
- (16) Maiwald M., Petney T.N., et al.: Untersuchungen zur natürlichen Epidemiologie der Lyme-Borreliose anlässlich des gehäuften Auftretens von Erkrankungen in einem Vorort einer nord-badischen Gemeinde. *Gesundh.-Wes.*, 57 (1995), 419-425
- (17) Kaiser R., Kern A., et al.: Prevalence of Antibody to *Borrelia burgdorferi* and Tick-borne Encephalitis Virus in an Endemic Region in Southern Germany. *Zbl. Bakt.* 286 (1997), 534-541
- (18) Stanek G. et al.: Lyme borreliosis and emerging tick-borne diseases in Europe. *Wien. Klin. Wochenschr.* 110/24 (1998), 847-849
- (19) Burgdorfer W., Barbour A.G., et al.: Lyme disease- a tick-borne spirochetosis? *Science* 216 (1982), 1317-1319
- (20) Franz J.K., Krause A. : Lyme disease (Lyme borreliosis), *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 17/2 (2003), 241-264
- (21) Steere A.C.: Lyme disease. *The New England Journal of Medicine.* 345 (2001), 115-125
- (22) Nadelmann R.B. et al.: Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N. Engl. J. Med.* 345 (2001), 79-84
- (23) Heininger U., Zimmermann T., et al.: Zeckenstich und Lyme-Borreliose. Eine epidemiologische Untersuchung im Raum Erlangen. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 141 (1993), 874-877
- (24) Paul H., Gerth H.J., et al.: Infectiousness for humans of *Ixodes ricinus* containing *Borrelia burgdorferi*. *Zbl. Bakt. Hyg. A* 263 (1986), 473-476
- (25) Assous M.V., Postic D. et al.: Western blot analysis of sera from Lyme borreliosis patients according to the genomic species of *Borrelia* strains used as antigens. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 12 (1993), 261-268
- (26) Canica M.M., Nato F. et al.: Monoclonal antibodies for identification of *Borrelia afzelii* sp nov associated with late cutaneous manifestation of Lyme borreliosis. *Scand. J. Infect. Dis.* 25 (1993), 441-448
- (27) van Dam A.P., Kuiper H. et al.: Different genospecies of *Borrelia burgdorferi* are associated with distinct clinical manifestation of Lyme borreliosis. *Clin. Infect. Dis.* 17 (1993), 708-717

- (28) Mather T.N., Nicholson M.C. et al.: Entomologic index for human risk of Lyme disease. *J. Clin. Microbiol.* 144 (11) (1996), 1066-1069
- (29) Maupin G.O., Fish D. et al.: Landscape ecology of Lyme disease in a residential area of Westchester County, New York. *Am. J. Epidemiol.* 133 (1991), 1105-1113
- (30) Berger B.W., Johnson R.C. et al.: Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from erythema migrans lesions and perilesional skin. *J. Clin. Microbiol.* 30 (1992), 359-361
- (31) Gustafson R.: Epidemiological studies of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* 92 (1994), 1-63
- (32) Strl F.: Lyme borreliosis in Slovenia. *Zbl. Bakteriol.* 289 (1999), 643-652
- (33) Huppertz H.I., Bohme M. et al.: Incidence of Lyme borreliosis in the Würzburg region of Germany. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 18 (10) (1999), 697-703
- (34) Williams C.L., Strobino B. et al.: Lyme disease in childhood: clinical and epidemiologic feature: ninety cases. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 9 (1990), 10-4
- (35) Hobusch D., Christen H.J. et al.: Diagnosis and therapy of Lyme borreliosis in children. *Practic guideline of the German Society for Pediatric. Infectious Disease. Klin. Pädiatr.* 211 (2) (1999), 70-4
- (36) Christen H.J.: Lyme neuroborreliosis in children. *Ann. Med.* 28 (3) (1996), 235-40
- (37) Aberer E., Kehldorfer M. et al.: The outcome of Lyme borreliosis in children. *Wien. Klin. Wochenschr.* 111 (22-23) (1999), 941-9
- (38) Niemann G., Koksai M.A. et al.: Facial palsy and Lyme borreliosis: long-term follow-up of children with antibioticly untreated „idiopathic” facial palsy. *Klin. Pädiatr.* 209 (3) (1997), 95-9
- (39) Christen H.J., Hanefeld F. et al.: Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. A prospectiv multicentre study with special regard in neuroborreliosis. *Acta. Pädiatr. Sppl.* 386 (1993), 1-75
- (40) Saint Girons I., Gern L. et al.: Identification of *Borrelia burgdorferi* sensu lato species in Europe. *Zbl. Bakteriol.* 287 (3) (1998), 190-5
- (41) Maiwald M., Oehme R. et al.: Transmission risk of *Borrelia burgdorferi* sensu lato from *Ixodes ricinus* ticks to humans in southwest Germany. *Epidemiol. Infect.* 121 (1) (1998), 103-8
- (42) Lünemann J.D., Krause A.: Heterogenität von *Borrelia burgdorferi*: ätiopathogenetische Relevanz und klinische Implikationen. *Zeitschr. Rheumatol.* 62 (2) (2003), 148-154
- (43) Hubalek Z., Halouzka J.: Distribution of *Borrelia* sensu lato genomic group in Europe, a review. *Eur. J. Epidemiol.* 13 (8) (1997), 951-7

- (44) Stanek G. et al.: European Union Concerted Action on Risk Assessment in Lyme Borreliosis: clinical case definitions for Lyme Borreliosis. *Wien. Klin. Wschr.* 108 (1996), 741-747
- (45) Hunfeld K.P., Stanek G. et al.: Lessons from the German Proficiency Testing Program 1999-2001. A preliminary report. *Wien. Klin. Wschr.* 114 (13-14) (2002), 591-600
- (46) Wilske B.: Microbiological diagnosis in Lyme borreliosis. *Int. J. Med. Microbiol.* 291 (Suppl 33) (2002), 114-119
- (47) Reimer B., Erbas B. et al.: Seroprevalence of *Borrelia* infection in occupational tick-exposed people in Bavaria (Germany). *Int. J. Med. Microbiol.* 291 (Suppl.33) (2002), 215
- (48) Fitzner J., Ammon A. et al.: Risk factors in Lyme borreliosis: a German case-control study. *Int. J. Med. Microbiol.* 291 (Suppl. 33) (2002), 220
- (49) Kampen H., Rotzel D.C. et al.: Substantial rise in the prevalence of Lyme borreliosis spirochetes in a region of western Germany over a 10-year period. *Appl. Environ. Microbiol.* 70 (3) (2004), 1576-82
- (50) Oehme R., Hartelt K. et al.: Foci of tick-borne diseases in southwest Germany. *Int. J. Med. Microbiol.* 291 (Suppl. 33) (2002), 22-29
- (51) Hubalek Z., Halouzka J.: Prevalence rates of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in host-seeking *Ixodes ricinus* ticks in Europe. *Parasitol. Res.* 84 (1998), 167-172
- (52) Klein J.D., Eppes S.C. et al.: Environmental and life-style risk factors for Lyme disease in children. *Clin. Pediatr.(Phila.)* 35 (7) (1996), 359- 363
- (53) Robertson J., Guy E. et al.: A european multicenter study of immunoblotting in serodiagnosis of lyme borreliosis. *J. Clin. Microbiol.* 38 (6) (2000), 2097- 2102
- (54) Priem S., Rittig M.G. et al.: An optimized PCR leads to rapid and highly sensitive dedection of *Borrelia burgdorferi* in patients with Lyme borreliosis. *J. Clin. Microbiol.* 35 (3) (1997), 685- 690
- (55) Maiwald M., Stockinger C. et al.: Evaluation of the detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in urin samples by Polymerase chain reaction. *Infection.* 23 (3) (1995), 173- 179
- (56) Franz J.K., Priem S. et al.: Studies on the pathogenesis and treatment of Lyme arthritis. *Wien. Klin. Wochenschr.* 111 (22-23) (1999), 981- 984
- (57) Lunemann J.D., Zarmas S. et al.: Rapid typing of *Borrelia burgdorferi* sensu lato species in specimens from patients with different manifestations of Lyme borreliosis. *J. Clin. Microbiol.* 39 (3) (2001), 1130- 1133

- (58) Pleyer U., Priem S. et al.: Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in urin of patients with ocular Lyme borreliosis. *Br. J. Ophthalmol.* 85 (5) (2001), 552- 555
- (59) Sigal L.H.: Lyme disease and the Lyme disease vaccines. *Bull. Rheumat. Dis.* 48 (4) (1999), 1-4
- (60) Steere A.C., Sikand V.K. et al.: Vaccination against Lyme disease with rekombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant. Lyme Disease Vaccine Study Group. *N. Engl. J. Med.* 339 (4) (1998), 209-215
- (61) Nocton J.J., Dressler F. et al.: Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by Polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *N. Engl. J. Med.* 330 (4) (1994), 229- 234
- (62) Nocton J.J., Bloom B. J. et al.: Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid in Lyme neuroborreliosis. *J. Infect. Dis.* 174 (3) (1996), 623- 627
- (63) Steere A.C., Green J. et al.: Treatment of Lyme disease. *Zbl. Bakteriол. Mikrobiol. Hyg.* 263 (3) (1987), 352-356
- (64) Wormser G.P., Ramanathan R. et al.: Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 138 (9) (2003), 697-704
- (65) Steere A.C., Gross D. et al.: Autoimmune mechanisms in antibiotic treatment-resistant lyme arthritis. *J. Autoimmun.* 16 (3) (2001), 263- 268
- (66) Drouin E.E., Glickstein L.J. et al.: Molecular characterization of the OspA (161-175) T cell epitope associated with treatment-resistant Lyme arthritis: differences among the three pathogenic species of *Borrelia burgdorferi* sensu lato. *J. Autoimmun.* 23 (3) (2004), 281-292
- (67) Priem S., Burmester G. et al.: Detection of *Borrelia burgdorferi* by polymerase chain re-action in synovial membrane, but not in synovial fluid in patients with persisting Lyme arthritis after antibiotic therapy. *Ann. Rheum. Dis.* 57 (2) (1998), 118-121
- (68) Wang G., van Dam A.P. et al.: Molecular typing of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: taxonomic, epidemio-logical and clinical implications. *Clin. Microbiol. Rev.* 12 (4) (1999), 633-653
- (69) Berglund J., Eitrem R. et al.: An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N. Eng. J. Med.* 333 (20) (1995), 1319-1327
- (70) Breier F.H., Aberer E. et al.: Isolation of *Borrelia afzelii* from circumscribed scleroderma. *Br. J. Dermatol.* 140 (5) (1999), 925- 930

- (71) Steere A.C., Bartenhagen N.H. et al.: Clinical manifestations of Lyme disease. *Zbl. Bakteriolog. Mikrobiolog. Hyg.* 263 (1-2) (1986), 201-205
- (72) Steere A.C., Batsford W.P. et al.: Lyme carditis: cardiac abnormalities of Lyme disease. *Ann. Intern. Med.* 93 (1) (1980), 8-16
- (73) Kaplan R.F., Jones-Woodward L. et al.: Neuropsychological deficits in Lyme disease patients with and without other evidence of central nervous system pathology. *Appl. Neuropsychol.* 6 (1) (1999), 3-11
- (74) Steere A.C.: Musculoskeletal manifestations of Lyme disease. *Am. J. Med.* 98 (4A) (1995), 44-48
- (75) Logigian E.L., Kaplan R.F., Steere A.C.: Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N. Engl. J. Med.* 323 (21) (1990), 1438-1444
- (76) Steere A.C., Schoen R.T., Taylor E.: The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann. Intern. Med.* 107 (5) (1987), 725-31
- (77) Kornmehl E.W., Lesser R.L. et al.: Bilateral keratitis in Lyme disease. *Ophthalmology* 96 (8) (1989), 1194-1197
- (78) Wormser G.P., Nadelmann R.B. et al.: Practise guideline for the treatment of Lyme disease. *Infect. Dis. Soc. Am.* 31 Suppl.1 (2000), 1-14
- (79) Huppertz H.I., Karch H. et al.: Lyme arthritis in European children and adolescents. The Pediatric Rheumatology Collaborative Group. *Arthritis. Rheum.* 38 (3) (1995), 361-368
- (80) Smith R.P., Schoen R.T. et al.: Clinical characteristics and treatment outcome of early Lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. *Ann. Intern. Med.* 136 (6) (2002), 421-428
- (81) Steere A.C., Taylor E. et al.: The overdiagnosis of Lyme disease. *JAMA* 269 (14) (1993), 1812-1816
- (82) Shadick N.A., Phillips C.B. et al.: The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study. *Ann. Intern. Med.* 121 (8) (1994), 560-567
- (83) Nowakowski J., Nadelmann R.B. et al.: Long-term follow-up of patients with culture-confirmed Lyme disease. *Am. J. Med.* 115 (2) (2003), 91-96
- (84) Steere A.C., Green J. et al.: Treatment of Lyme disease. *Zbl. Bakteriolog. Mikrobiolog. Hyg.* 263 (3) (1987), 352-356
- (85) Logigian E.L., Kaplan R.F., Steere A.C.: Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxon. *J. Infect. Dis.* 180 (2) (1999), 377-383

- (86) Steere A.C., Levine R.E., Molloy P.J. et al.: Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum.* 37 (6) (1994), 878-888
- (87) Kalish R.A., Mc Hugh G. et al.: Persistence of immunoglobulin M or immunoglobulin G antibody responses to *Borrelia burgdorferi* 10-20 years after active Lyme disease. *Clin. Infect. Dis.* 33 (6) (2001), 780-785
- (88) Steere A.C., Berardi V.P. et al.: Evaluation of the intrathecal antibody response to *Borrelia burgdorferi* as a diagnostic test for Lyme neuroborreliosis. *J. Infect. Dis.* 161 (6) (1990), 1203-1209
- (89) Steere A.C., Coburn J. et al.: The emergence of Lyme disease. *J. Clin. Invest.* 113 (8) (2004), 1093-1101
- (90) Bannwarth A.: Zur Klinik und Pathogenese der "chronischen lymphozytären Meningitis". *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten.* 117 (1944), 161-185
- (91) Garin C., Bujadoux A.: Paralysis par le tiques. *J. Med. Lyon* 71 (1922), 765-767
- (92) Herxheimer K., Hartmann K.: Über die Acrodermatitis chronica atrophicans. *Arch. Dermatol. (Berl)*, 61 (1902), 57-76
- (93) Afzelius A.: Verhandlungen der dermatologischen Gesellschaft zu Stockholm. Sitzung vom 28. Oktober 1909. *Arch. Dermatol. Syph.* 101 (1910), 403-404
- (94) Robert-Koch-Institut: Zur Lyme-Borreliose im Land Brandenburg. Erfahrungen nach langjähriger Surveillance. *Epid. Bull.* 20 (2005), 173-178
- (95) Talaska T., Bätzing-Feigenbaum J. et al.: Untersuchungen zu Seroprävalenz und Klinik von Lyme-Borreliose und „Humaner Granulozytärer Ehrlichiose“ bei Waldarbeitern und Förstern in Brandenburg und Berlin. *RKI: Epid. Bull.* 19 (2001), 109-110
- (96) Robert-Koch-Institut: Risikofaktoren für Lyme-Borreliose: Ergebnisse einer Studie in einem Brandenburger Landkreis. *Epid. Bull.* 16 (2001), 147-149
- (97) Robert-Koch-Institut: Zur Situation der wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland. Erkrankungen an Lyme-Borreliose in den sechs östlichen Bundesländern 2002-2003. *Epid. Bull.* 28 (2004), 219-222
- (98) Orloski K. A. et al. : Surveillance for Lyme disease-United States 1992-1998. *MMWR* 49 (2000), 1-11
- (99) Darai G., Sonntag H.G.(Hrsg): *Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen*, Heidelberg 2003, S.74-75
- (100) Robert-Koch-Institut: *Ratgeber Infektionskrankheiten*, Berlin 2001