

Häufigkeit der Lyme-Borreliose in der Bundesrepublik Deutschland Stand 2011

Die Häufigkeit einer Erkrankung wird durch die Inzidenz und Prävalenz definiert. Inzidenz ist die Anzahl von Neuerkrankungen in einem bestimmten Zeitraum (z.B. ein Jahr). Die Prävalenz beziffert die Anzahl von Erkrankungen, die in einem bestimmten Zeitraum (ebenfalls z.B. ein Jahr) vorliegen. Inzidenz ist also der Parameter für die Neuerkrankungen, Prävalenz der Parameter für die Gesamtzahl der Erkrankten, also „neue und alte Krankheitsfälle“.

Die Häufigkeit der Lyme-Borreliose hat in der Bundesrepublik Deutschland unter medizinischen, gesundheitspolitischen, sozialpolitischen und wirtschaftspolitischen Aspekten erhebliche Bedeutung.

Da die Lyme-Borreliose eine in hohem Maß zum chronischen Verlauf tendierende Infektionskrankheit ist, insbesondere wenn die Krankheit durch Verkennung überhaupt nicht oder infolge verzögerter Diagnose zu spät antibiotisch behandelt wird, kommt der Bestimmung der Prävalenz unter den genannten Aspekten die entscheidende Bedeutung zu. Eine Bestimmung der Prävalenz, also der Anzahl von Borreliosekranken, könnte theoretisch durch Registrierung auf der Basis der Meldepflicht erfolgen. Dabei ist jedoch zu bedenken, dass nur solche Fälle erfasst würden, die sich wegen der Erkrankung einer ärztlichen Untersuchung unterzögen und bei denen der betreuende Arzt die Diagnose einer Lyme-Borreliose feststellen und melden würde. Die Methode wäre also eingeschränkt durch die Initiative des Patienten und die Leistungsfähigkeit des Arztes. Dennoch wäre eine solche Erfassung der Prävalenz durch Meldepflicht eine wesentliche und effektive Methode und böte die Basis für eine approximative Berechnung für die wahrscheinliche Krankheitshäufigkeit.

Da die direkte Erfassung der Prävalenz also erheblichen Unsicherheiten unterliegt, greift die epidemiologische Wissenschaft auf zwei Faktoren zurück, die auf die Gesamt-Häufigkeit der Lyme-Borreliose schließen lassen:

- Inzidenz (Häufigkeit der Neuerkrankungen pro Jahr)
- Häufigkeit von Erstdiagnosen chronischer Krankheitsverläufe

Bei einer mathematischen Kalkulation der Prävalenz wäre ein weiterer Faktor von entscheidender Bedeutung, nämlich die durchschnittliche Dauer der chronischen Lyme-Borreliose. Hierzu bietet die aktuelle Literatur jedoch keine belastbaren Daten.

Die Literaturangaben zur Inzidenz weisen sehr große Unterschiede auf und betreffen meistens vorselektierte Kollektive, also Patientengruppen, die z.B. zu Spezialkliniken überwiesen wurden oder die an speziellen, bestimmten Fachgebieten zuzuordnenden Krankheitsmanifestationen litten (Hanrahan et al (2), Schmutzhard et al (3), Fahrer et al (4), Gustafson et al (5), Alpert et al (6), Heininger et al (7), Kuiper et al (8)). Eine Studie über ein unselektiertes Kollektiv liegt weder für die Bundesrepublik Deutschland noch für ein anderes Land vor

Für die Bundesrepublik Deutschland haben allerdings die Publikationen von Huppertz et al (9) und Hassler (10) im Hinblick auf die Inzidenz Bedeutung. Allerdings ist bei diesen Arbeiten zu beachten, dass sie aus endemischen Gebieten stammen, wie dies auch für die grundlegende Studie von Steere et al (11) über die Häufigkeit der Lyme-Borreliose in dem endemischen Gebiet der USA gilt, in dem die Lyme-Krankheit entdeckt wurde.

Bei der Arbeit von Huppertz et al (9) ist zu beachten, dass für die Diagnose der Lyme-Borreliose folgende Einschlusskriterien gewählt wurden: Erythema migrans, Lymphozytom, Arthritis, Neuroborreliose, Karditis und Akrodermatitis chronica atrophicans mit serologischer Bestätigung. Einwände gegen die Arbeit betreffen also unter anderem die Tatsachen, dass das Erythema migrans nur in 50-70% der Fälle, mitunter noch seltener (Ziska M. H. et al (24), Satz N. (23)) bei Lyme-Borreliose auftritt (Asch et al (14), Culp R.W. et al (25)), dass die übrigen Einschlusskriterien oft Ausdruck eines Spätstadiums sind, also weniger der Gruppe der Neuerkrankungen (Inzidenz) zuzuordnen sind und dass etwa 40% der Patienten mit Lyme-Borreliose seronegativ sind (Klempner et al (17)). Ferner ist zu beachten, dass knapp 90% der Neuerkrankungen (Inzidenz) ausschließlich an einem Erythema migrans litten, also

keine anderen Symptome einer Borreliose vorlagen. Also allein unter dem Aspekt des Zusammenhangs mit dem Erythema migrans, das – wie gesagt – nur in 50-70% der Lyme-Borreliose-Kranken auftritt, ergibt sich eine entsprechende Unterschätzung der Inzidenz, die tatsächlich etwa doppelt so hoch liegen müsste, wie in der Arbeit von Huppertz et al (9) angegeben. – Generell kann festgestellt werden, dass bei Studien mit einem relativ hohen Anteil mit Erythema migrans und eher geringem Anteil von Symptomen der Spätmanifestationen eine unzureichende Erfassung der chronischen Fälle vorliegt.

Die Erfassung der Patienten mit Lyme-Borreliose erfolgte in der Arbeit von Huppertz et al (9) im Zusammenwirken mit den ortsnahen niedergelassenen Ärzten und den regionalen Krankenhäusern. Bei einer solchen vermittelten Erfassung gelten die gleichen Einschränkungen wie sie oben im Zusammenhang mit der Meldepflicht dargestellt wurden.

Im Hinblick auf die Arbeit von Hassler (10) ist der Hinweis des Autors selbst zu beachten, dass eine nicht genau abschätzbare Dunkelziffer daraus resultiert, dass nicht alle Einwohner der untersuchten Region wegen Symptome einer Lyme-Borreliose den Arzt aufsuchten oder andernorts ärztlich betreut wurden. Der Anteil von Neuerkrankungen ohne Erythema migrans beträgt in der Hassler-Arbeit in Übereinstimmung mit sonstigen Literaturangaben 50%. Dabei macht der Autor allerdings keine Angaben, inwieweit die Fälle ohne EM eher einem Spätstadium zuzuordnen sind; die Angaben zur Neuerkrankung betreffen in ca. 60% die Gelenke und in über 50% das zentrale Nervensystem, 34% entfallen auf kardiale Symptome.

Die Inzidenz-Quoten aus diesen drei wichtigen Arbeiten sind in der Tabelle 1 dargestellt.

Endemiegebiet	Zeitraum	Inzidenz	Autor
Massachusetts / USA	1979-83	1,5 – 3%	Steere et al (11)
Würzburg / BRD	1996-97	0,1%	Huppertz et al (9)
Kraichtal / BRD	1987-84	0,5%	Hassler (10)

Tab. 1: Häufigkeit von Neuerkrankungen (Lyme-Borreliose) in Relation zur Gesamtbevölkerung (Angabe in %) in endemischen Gebieten der USA und der Bundesrepublik Deutschland (Steere et al (11), Hassler (10)) und in der Großstadt Würzburg / BRD (Huppertz et al (9))

Die Problematik, die Prävalenz durch Befragung von Ärzten festzustellen, ergibt sich z.B. aus dem Projekt „Geographische Epidemiologie und Borreliose in Brandenburg“ (Talaska (22)). Dabei betrug die Anzahl von jährlichen Neuerkrankungen 2 bis 40 Fälle / 100.000 Einwohner. Dies entspricht einer Inzidenz von 0,0002 bis 0,004%. Eine ähnliche Größenordnung ergaben auch Untersuchungen im Süddeutschen Raum (Talaska, T. (22)). Diese Zahlen stehen also in einem absurden Widerspruch zu denen prospektiver Studien (vgl. Tab. 1 Seite 3).

Bei der Kalkulation der Prävalenz, also der Anzahl von Borreliose-Patienten in der Bundesrepublik Deutschland sind folgende Faktoren zu beachten:

- ein Erythema migrans tritt nur in etwa 50-70% der Borreliose-Kranken auf (vgl. Steere et al (1), ILADS (12), Sigal (13))
- unbehandelte Fälle eines nicht behandelten Erythema migrans gehen in einen chronischen Verlauf über (Steere et al (11))
- der chronische Krankheitsverlauf erstreckt sich über Jahre, mitunter Jahrzehnte (Asch et al (14), Shadick et al (15), Logigian et al (16), Klempner et al (17), Logigian et al (18), Hassler (10), Steere et al (11), Dattwyler et al (19), Liu et al (20))

Da bei Fehlen eines Erythema migrans in der Frühphase in aller Regel eine rechtzeitige Diagnose nicht erfolgt und somit in der entscheidenden Phase, d.h.

innerhalb der ersten vier Wochen nach Infektions-Beginn keine antibiotische Behandlung eingeleitet wird, ist mit einer entsprechend hohen Quote an chronischen Verläufen zu rechnen. Da zudem Erstmanifestationen im Spätstadium oft erst nach Jahren auftreten und das krankheitstypische Erythema migrans im Spätstadium eher selten ist, wird der Zusammenhang mit erfolgtem Zeckenstich bzw. einer Borrelieninfektion oft verkannt; es resultiert eine hohe Quote von Krankheitsverkennung und –verneinung bzw. Fehldiagnosen.

Aktuell beruhen Fehleinschätzungen bei Inzidenz und Prävalenz der Lyme-Borreliose weiterhin auf einem defizitären Wissens- und Informationsstand. Die Kenntnis über Krankheitszusammenhänge und –manifestationen der Lyme-Borreliose sind (noch) unzureichend und die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten begrenzt.

Wird einer überschlägigen Kalkulation eine Inzidenz von 0,6% zugrunde gelegt, ergibt sich in der Bundesrepublik Deutschland eine Zahl von 500.000 Neuerkrankungen / Jahr. Da die derzeitige Versagerquote bei der üblichen antibiotischen Behandlung im Frühstadium, also beim Erythema migrans 10%, im chronischen Stadium etwa 50% beträgt, ergibt sich ein entsprechender Zuwachs der Gesamtzahl an Borreliose-Kranken (Prävalenz). Schließlich ist die Dauer der chronischen Lyme-Borreliose zu beachten; zuverlässige Zahlen zu diesem Parameter liegen nicht vor. Aus der Literatur und auch aus der Erfahrung zahlreicher auf dem Gebiet der Borreliose tätigen Ärzte ergibt sich jedoch, dass mit einer Verlaufsdauer von mindestens fünf Jahren zu rechnen ist. Bei Auftreten eines Erythema migrans geht ein Viertel der Fälle in eine chronische Borreliose über (Horst (19, 20)); wird zudem die Quote des Erythema migrans von 50-70% bei Neuerkrankungen berücksichtigt, ergibt sich, dass etwa 40% der Borreliose-Neuerkrankungen in ein chronisches Stadium übergehen.

Die Gesamtkalkulation unter diesen Prämissen würde also ergeben, dass etwa 1 Million Menschen in der Bundesrepublik Deutschland an einer Lyme-Borreliose leiden (Prävalenz).

Ein Krankheitsbild, das die betroffenen Patienten über viele Jahre schwer belastet, oft mit gravierenden sozialen Auswirkungen, duldet keine Unterschätzung. Nur eine

angemessene Strategie auf medizinisch-wissenschaftlichem und politischem Gebiet wird den an Lyme-Borreliose erkrankten Menschen die erforderliche Hilfe bringen.

Würde jedoch unter Missachtung oder Verneinung der dargestellten Zusammenhänge die derzeit „allgemein diskutierte“ Inzidenzquote (jährliche Neuerkrankungen) von 100.000 zugrunde gelegt, ergäbe sich selbst bei einer solch restriktiven Einschätzung eine Prävalenz von 250.000 Borreliose-Patienten in Deutschland.

Auffallend ist auch die Tatsache, dass ca. 10 bis 15% der Bevölkerung in verschiedenen Bundesländern serologisch positiv sind (vgl. Satz (23)). Die Bedeutung dieser hohen Zahl an serologisch positiven Menschen wird durch die Erkenntnis verstärkt, dass ein pathologisch serologischer Befund meist innerhalb von Jahren nach Abklingen der Krankheit verschwindet (Hassler (10)). Zusätzlich ist zu beachten, dass etwa 40% der Borreliose-Patienten seronegativ sind (Klempner et al (17)). Noch wichtiger erscheint jedoch die Erkenntnis, dass Menschen mit einem pathologischen Serologie-Befund in aller Regel früher oder später an einer Borreliose erkranken (Hassler (10)).

Eine repräsentative, nicht selektierte Stichprobe aus der Gesamtbevölkerung eines Hochendemiegebietes ergab bei 17% des Kollektivs (2.628 Probanden) einen pathologischen serologischen Befund. Von diesen serologisch positiven Personen zeigten gut die Hälfte klinische Symptome einer Borreliose (Hassler (10)), so dass sich hieraus eine Prävalenz für das Vorliegen einer Borreliose von ca. 8% ergeben würde. Dies gilt – wie gesagt – für ein Hochendemiegebiet.

In Langzeituntersuchungen dieses Kollektivs zeigte Hassler (10), dass alle seropositiven Probanden in der Folgezeit erkrankten. Die maximale Latenz bis zum Auftreten von Krankheitssymptomen betrug 8 Jahre.

Auch in den USA wurde in einem endemischen Gebiet eine Sero-Prävalenz in der Größenordnung von 16% festgestellt, davon war etwa die Hälfte „subklinisch infiziert“ (Steere et al (11)).

Entsprechend gibt Hassler (10) für dieses Hochendemiegebiet eine Sero-Prävalenz von 17% und eine Inzidenz von 0,5% an. Die auffällige Diskrepanz zwischen Inzidenz (jährliche Neuerkrankung) und der Sero-Prävalenz (Prozentsatz seropositiver Einwohner im Untersuchungsgebiet) beruht wahrscheinlich auf einer Unterschätzung der Inzidenz oder signalisiert chronische Krankheitsverläufe über Jahrzehnte.

Bei Verlaufsbeobachtungen an 502 Patienten mit Borreliose-typischen Beschwerden waren 75% seropositiv und 25% seronegativ (Hassler (10)).

Neben der Arbeit von Hassler (10) gibt es keine andere Publikation, die in ähnlicher Weise die Problematik der Inzidenz und Sero-Prävalenz der Lyme-Borreliose erfasst. Selbst wenn man berücksichtigt, dass die Analyse von Hassler ein Hochendemiegebiet betrifft, ist für das Gesamtterritorium der Bundesrepublik Deutschland mit einer hohen Prävalenz zu rechnen.

Die auch international berücksichtigte Arbeit von Huppertz et al (9) gibt die Inzidenz für den Raum Würzburg mit 0,1% an. Sie beträgt also etwa 20% des Wertes in dem von Hassler (10) untersuchten Endemiegebiet. Wie schon ausgeführt, ist in diesem Zusammenhang zu beachten, dass Huppertz et al (9) eine vermittelte Erfassung durch Zusammenwirkung mit niedergelassenen Ärzten und regionalen Krankenhäusern vornahm, während Hassler (10) eine definierte Bevölkerungsgruppe systematisch und eigenständig untersuchte; es lag also im Gegensatz zu der Arbeit von Huppertz keine Präselektion vor. – Zudem ist zu beachten, dass in der Studie von Huppertz et al (9) als Einschlusskriterien ein Erythema migrans, Symptome einer chronischen Borreliose sowie ein positiver serologischer Befund gefordert wurden. Diese Einschlusskriterien und die indirekte Erfassung dürften zu einer Unterschätzung der Lyme-Borreliose-Häufigkeit führen.

Die von Hassler (10) nachgewiesene Sero-Prävalenz findet sich in gleicher Größenordnung in verschiedenen Bundesländern der Bundesrepublik Deutschland (Paul et al (26), Schmidt et al (27), Wilske et al (28)). Wird bei einer vorsichtigen Kalkulation für die Bundesrepublik Deutschland eine Sero-Prävalenz von nur 5% zugrunde gelegt und bei der Hälfte der seropositiven Personen das Vorliegen einer

Lyme-Borreliose angenommen (basierend auf den Daten von Hassler (10) ergäbe sich eine Krankheits-Prävalenz (Anzahl der Krankheitsfälle) von 2,5% der Bevölkerung). Folglich wäre für die Bundesrepublik Deutschland ständig mit 2 Millionen Patienten zu rechnen, die an Lyme-Borreliose leiden.

Diese theoretischen Berechnungen werden inzwischen durch Daten objektiviert. Nach Erhebungen der Techniker Krankenkasse Deutschland beträgt die Inzidenz der Lyme-Borreliose, also die jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland 2008 im Durchschnitt etwa 1%. Die auf die verschiedenen Bundesländer entfallenden Zahlen reichen von 0,3% (Nordrhein-Westfalen) bis 1,96% (Sachsen). In der seit Jahren gleichbleibenden Stammklientel des Verfassers betrug die Prävalenz, d.h. sämtlicher behandlungsbedürftiger Lyme-Borreliosen 14%. Es liegt in der Natur der Sache, dass mit zunehmendem Informationsstand der Ärzteschaft die registrierte Prävalenz stetig steigt und sich den tatsächlichen Verhältnissen nähern wird. Die Annahme einer Prävalenz von mindestens 1 Mio behandlungsbedürftiger LB-Patienten in der Bundesrepublik Deutschland ist daher nicht realitätsfern.

Nach jüngsten Erhebungen der Techniker Krankenkasse in Baden-Württemberg litten im Jahre 2009 170.000 Patienten an einer behandlungsbedürftigen Lyme-Borreliose. Dies entspricht einem Anteil von 1,6% der Gesamtbevölkerung, also in etwa den oben dargestellten Verhältnissen (29).

Eine Aktualisierung der Problematik ergibt sich aus einem Beitrag auf dem XI International Jena Symposium on Tick-borne Diseases.

Die GILEAD-Studie befasst sich mit der Häufigkeit der Erkrankung und den zeitgleich durchgeführten Laboruntersuchungen (30).

Im Folgenden wird lediglich zur Häufigkeit Stellung genommen. Dabei werden zur weiteren Verdeutlichung auch Daten einbezogen, die sich auf Erhebungen verschiedener Krankenkassen stützen, die in der GILEAD nicht berücksichtigt wurden.

Zunächst sei angemerkt, dass folgende Begriffe in Inhalt und Aussage identisch sind:

- ICD A69.2
- Erythema migrans bei Bb-Infektion
- Frühstadium der LB
- Inzidenz

Entsprechend vorliegender Daten ergibt sich für die o.g. Begriffe folgende Häufigkeit, die in Prozent der Gesamtbevölkerung BRD aufgelistet werden:

- 2007 / 2008 DAK (durchschnittlich) 0,26%
- 2009 Barmer GEK 0,4%
- 2009 KBV 0,3%
- 2010 AOK Bundesverband 0,33%
- 2010 AOK Baden-Württemberg 0,43%
- 2009 DAK 0,72%
- 2009 TKK 1%
- 2009 TKK / Östliche Bundesländer 0,27%
- 2009 TKK Baden-Württemberg 1,5%

In der GILEAD-Studie wird die Inzidenz, gestützt auf DAK-Erhebungen, in 2007 und 2008 mit durchschnittlich 0,26% angegeben. Laut Daten in 2009 betrug die Inzidenz dagegen 0,72%, also etwa das 3-fache.

Da in der GILEAD-Studie die DAK-Zahlen aus 2007 und 2008 zu Grunde gelegt wurden, entspricht die Aussage der Publikation nicht den aktuellen Daten.

Bei der vorliegenden Problematik und den oben aufgeführten Zahlen ist eine Unterschätzung, nicht jedoch eine Überschätzung denkbar. Daher kommt den Zahlen der TK Baden-Württemberg aus 2009 mit einer Inzidenz von 1,5% die entscheidende Bedeutung zu, da sie die höchste von allen genannten Zahlen darstellt. Sie liegt etwa 6-fach höher als die Zahl der GILEAD-Studie.

Sämtliche oben aufgeführten Daten wurden tatsächlich von den betreuenden Kassenärzten erhoben und zwar unter Bezugnahme auf ICD A69.2, also auf ein Erythema migrans infolge Bb-Infektion, d.h. ein Frühstadium der Lyme-Borreliose.

Bei der Gesamtzahl der an Lyme-Borreliose leidenden Patienten ist jedoch nicht nur die Inzidenz (Erythema migrans, Frühstadium) zu beachten, sondern auch die oft über Jahre verlaufende chronische Lyme-Borreliose (Spätstadium, Stadium III). Die Gesamtzahl der an Lyme-Borreliose leidenden Patienten (Prävalenz) ergibt sich also aus der Inzidenz (neue Fälle, Frühstadium) plus alte Fälle (chronische Lyme-Borreliose).

Da keine belastbaren Zahlen zur chronischen Lyme-Borreliose vorliegen, kann aktuell über die Gesamtzahl der an Lyme-Borreliose leidenden Patienten (Prävalenz) nicht fundiert diskutiert werden.

Entscheidend ist jedoch die ausreichend belegte Tatsache, dass in der BRD jährlich deutlich mehr als 1 Million Patienten an einer Lyme-Borreliose erkranken.

Die GILEAD-Studie geht also nicht nur von einer niedrigen Inzidenz (0,26%) aus, sondern lässt auch die Zahl der Patienten mit chronischer Lyme-Borreliose unberücksichtigt.

Ergänzend sei angemerkt, dass sich die in der GILEAD-Studie angegebenen Laborkosten auf zwei verschiedene Gruppen beziehen:

- Gemeldete jährliche Neuerkrankungen (Inzidenz)
- Gesamtzahl der Versicherten

Bei der Bezugnahme auf die Gesamtzahl korrelieren die Laborkosten selbstverständlich nicht nur mit der Inzidenz sondern mit der Prävalenz, d.h. Neuerkrankungen + chronische Erkrankungen; zudem kommen Patienten hinzu, bei denen lediglich die Verdachtsdiagnose einer Lyme-Borreliose bestand. Eine konkrete Zielsetzung bei der Gegenüberstellung von Patientenzahlen und Laborkosten lässt sich der Studie nicht entnehmen. Sinngemäß vertreten die Autoren die Ansicht, dass

die Studie hilft, den Qualitätsstandard für diagnostische Tests und die wirtschaftlichen Aspekte beim medizinischen Management der Lyme-Borreliose besser einzuschätzen und den Notwendigkeiten anzupassen.

Literaturverzeichnis

1. Steere, A. C. et al, Arthritis and Rheumatism, Vol. 20, No. 1 (1977)
2. Hanrahan, J. P. et al, Incidence and cumulative frequency and endemic Lyme disease in a community, J. Infect. Dis. 150 (1984) 489-496
3. Schmutzhard, E. et al, Infections following tic-bites. Tic-borne Encephalitis and Lyme-Borreliosis – A prospective epidemiological study from Tyrol, Infection 16 (5) (1988) 269-72
4. Fahrner, H. et al, The prevalence and incidence of clinical and asymptomatic Lyme-Borreliosis in a population at risk, J. Infect. Dis., (1991) 163, 305-10
5. Gustafson, R. et al, Two-year survey of the incidence of Lyme-Borreliosis and tic-borne Encephalitis in a high-risk population in Sweden, Eur J Clin Microbiol Infect Dis (1992) 11, 894-900
6. Alpert, B. et al, Incidence and prevalence of Lyme disease in a suburban Westchester County community, N Y State J Med (1992) 92, 5-8
7. Heininger, U. et al, Zeckenstich und Lyme-Borreliose. Eine epidemiologische Untersuchung im Raum Erlangen, Monatsschr. Kinderheilkd. 141 (1993) 874
8. Kuiper, H. et al, One year follow-up study to assess the prevalence and incidence of Lyme Borreliosis among Dutch forestry workers, Eur J Clin Mikrobiol Infect Dis (1993) 12, 413
9. Huppertz, H. I. et al, Incidence of Lyme Borreliosis in the Würzburg Region of Germany, Eur J Clin Microbiol Infect Dis (1999) 18, 697
10. Hassler, D., Langzeitbeobachtungen zum Krankheitsbild der Lyme-Borreliose in einem Endemiegebiet, Habilitationsschrift Universität Heidelberg 1997
11. Steere, A. C. et al, Longitudinal assessment of the clinical and epidemiological features of Lyme disease in a defined population, J Infect Dis. (1986) 154, 795
12. The International Lyme and Associated Diseases Society. Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease, Expert Rev Anti-infect. Ther. 2 (1)
13. Sigal, L. H., Treatment of Lyme disease (2006) Up to Date
14. Asch, E. S. et al, Lyme Disease: An Infectious and Postinfectious Syndrome, The Journal of Rheumatology (1994) 21, 3

15. Shadick, N. A. et al, The Long-Term Clinical Outcomes of Lyme Disease, A population-based Retrospective Cohort Study, *Ann Intern Med.* (1994) 121, 560
16. Logigian, E. L. et al, Chronic neurologic manifestations of Lyme disease, *N. Engl. J. Med.* (1990) 323, 1438
17. Klemperner, M. S. et al, Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease, *N Engl. J. Med.* (2001) 345, 85
18. Logigian, E. L. et al, Successful Treatment of Lyme Encephalopathy with Intravenous Ceftriaxone, *J. Infect. Dis.* (1999) 180, 377
19. Horst, H., Infektionen durch Zecken, *Nieders. Ärztebl.* (1988) 14, 14-16
20. Horst, H., Morbidität durch Lyme-Borreliose in Niedersachsen, *Nieders. Ärztebl.* 22 (1990) 32
22. Talaska, T. (Hrsg.): Für die Praxis: Lyme-Borreliose aus biologischer, epidemiologischer, veterinärmedizinischer und humanmedizinischer Sicht, Eigenverlag 1998
23. Satz, N., Klinik der Lyme-Borreliose, Verlag Hans Huber, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle, 2002
24. Ziska MH et al, Physician preferences in the diagnosis and treatment of Lyme disease in the United States. *Infection* 24, 182-186 (1996)
25. Culp RW et al, Lyme arthritis in children. An orthopedic perspective, *J. Bone Joint Surg. Am.* 69, 96-99 (1987)
26. Paul H et al, Infectiousness for humans of *Ixodes ricinus* containing *Borrelia burgdorferi*. *Zentralbl Bakt Hyg A263*, 473-476 (1986)
27. Schmidt R et al, Erythema chronicum migrans disease in the Federal Republic of Germany. *Zentralbl Bakt Hyg A263*, 435-441 (1986)
28. Wilske B et al, Zur Epidemiologie der *Borrelia burgdorferi*-Infektion. Nachweis von Antikörpern gegen *Borrelia burgdorferi* bei Waldarbeitern in Oberbayern. *Münchn Med Wschr* 127, 171-172 (1985)
29. Pressemitteilung TKK Baden-Württemberg 2009
30. Müller I et al, Evaluating frequency, diagnostic quality, and cost of Lyme borreliosis testing in Germany: a retrospective model analysis. *Clinical and Developmental Immunology* (impact factor: 3). 01/2012; 2012:595427. DOI: 10.1155/2012/595427