

- <sup>9</sup> Burgt M van der, Waldhober Q, Steenbergen J van. Tekenen in de tang. *Infectieziekten Bulletin* 2001;12:229-32.
- <sup>10</sup> Dillen SME van, Vries H de. Preventie van tekenbeten en ziekte van Lyme: een determinantenonderzoek. *Tijdschrift voor Gezondheidswetenschappen* 2001;79:90-6.
- <sup>11</sup> Bennet L, Berglund J. Reinfection with Lyme borreliosis: a retrospective follow-up study in southern Sweden. *Scand J Infect Dis* 2002;34:183-6.
- <sup>12</sup> Coyle BS, Strickland GT, Liang YY, Pena C, McCarter R, Israel E. The public health impact of Lyme disease in Maryland. *J Infect Dis* 1996;173:1260-2.
- <sup>13</sup> Stafford 3rd KC, Cartter ML, Magnarelli LA, Ertel SH, Mshar PA. Temporal correlations between tick abundance and prevalence of ticks infected with *Borrelia burgdorferi* and increasing incidence of Lyme disease. *J Clin Microbiol* 1998;36:1240-4.
- <sup>14</sup> Lyme disease – United States, 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:531-5.
- <sup>15</sup> Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringer A, Elmud H, et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med* 1995;333:1319-27.
- <sup>16</sup> Stoevenbeld WH. Ziekenhuispatiëntgegevens, Lyme, 1991-2001. Utrecht: Prismant; 2003.
- <sup>17</sup> Hof S van den, Melker HE de, Suijkerbuijk AWM, Conyn-van Spaendonck MAE. Pienter project: description of serumbank and information on participants from the questionnaires. Report nr 21367005. Bilthoven: RIVM; 1997.
- <sup>18</sup> Gray JS, Kahl O, Robertson JN, Daniel M, Estrada-Pena A, Gettinby G, et al. Lyme borreliosis habitat assessment. *Zentral Bakteriell* 1998;287:211-28.
- <sup>19</sup> Ostfeld RS. The ecology of Lyme-disease risk. Complex interactions between seemingly unconnected phenomena determine risk of exposure to this expanding disease. *Am Sci* 1997;85:338-46.
- <sup>20</sup> Mejlom HA, Jaenson TGT. Seasonal prevalence of *Borrelia burgdorferi* in *Ixodes ricinus* in different vegetation types in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1993;25:449-56.
- <sup>21</sup> Gray JS. The ecology of ticks transmitting Lyme borreliosis. *Exp Appl Acarol* 1998;22:249-58.
- <sup>22</sup> Kurtenbach K, Peacey MF, Rijpkema SGT, Hoodless AN, Nuttall PA, Randolph SE. Differential transmission of the genospecies of *Borrelia burgdorferi* sensu lato by game birds and small rodents in England. *Appl Environ Microbiol* 1998;64:1169-74.
- <sup>23</sup> Steere AC, Sikand VK, Meurice F, Parenti DL, Fikrig E, Schoen RT, et al. Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant. Lyme Disease Vaccine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:209-15.
- <sup>24</sup> Sigal LH, Zahradnik JM, Lavin P, Patella SJ, Bryant G, Haselby R, et al. A vaccine consisting of recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface protein A to prevent Lyme disease. Recombinant Outer-Surface Protein A Lyme Disease Vaccine Study Consortium. *N Engl J Med* 1998;339:216-22.

Aanvaard op 10 november 2003

## Klinisch spectrum en incidentie van neuroborreliose in Nederland

H. KUIPER

Lyme-borreliose wordt in Europa overgebracht door de teek *Ixodes ricinus* en wordt veroorzaakt door de spirocheet *Borrelia burgdorferi*. In een Zweeds onderzoek<sup>1</sup> bleek dat de ziekte bij 73% van de patiënten beperkt bleef tot een lokale huidinfectie, het erythema migrans; 4% had alleen een *Borrelia*-lymfocytoom of acrodermatitis chronica atrophicans. Ongeveer 23% van de patiënten had een gedissemineerde infectie. Van deze patiënten had 70% een lokalisatie in het zenuwstelsel: neuroborreliose.

Het klinische spectrum van vroege neuroborreliose is uitgebreid.<sup>2-3</sup> Het vaakst komt een meningoradiculitis (syndroom van Bannwarth) voor (91%),<sup>4</sup> waarbij de verschijnselen meestal bestaan uit een combinatie van een pijnlijke radiculitis (86%), die bij een minderheid van de patiënten gepaard gaat met neurologische uitvalsverschijnselen, en een perifere facialisparesis (51%). Slechts 5% van de patiënten met vroege neuroborreliose heeft klinisch een meningitis zonder andere neurologische verschijnselen en 4% een meningomyeloradiculitis.<sup>4</sup> Alle andere in het kader van neuroborreliose beschreven aandoeningen zijn dus zeldzaam.

Neuroborreliose vormt een diagnostisch probleem. Doordat de verschijnselen niet pathognomonisch zijn, berust de diagnose in belangrijke mate op het aantonen van antistoffen tegen *B. burgdorferi* in het serum of de liquor cerebrosplanialis, in combinatie met de bevinding

Samenvatting: zie volgende bladzijde.

Zie ook de artikelen op bl. 655, 659 en 665.

van pleiocytose in de liquor. De diagnose 'neuroborreliose' kan ten onrechte worden gesteld wanneer men alleen afgaat op positieve serologische uitslagen. Een dergelijke uitslag in het serum wijst slechts op een mogelijk contact met *B. burgdorferi* en bewijst niet dat de klachten door een infectie met deze bacterie worden veroorzaakt.<sup>3</sup> Maar ook kan de aandoening over het hoofd worden gezien, omdat een ontstekingsreactie in de liquor bij neuroborreliose meestal niet gepaard gaat met klinische verschijnselen als hoofdpijn, meningeale prikkeling en koorts, waardoor ten onrechte wordt afgezien van lumbale punctie en serologisch onderzoek op *Borrelia*.

Het afgelopen decennium is Lyme-borreliose regelmatig in de belangstelling geweest, ook in de publieksmedia. Hierdoor is de ziekte in toenemende mate bekend geworden onder de bevolking, hetgeen belangrijk is voor vroegtijdige herkenning en behandeling. Tegelijkertijd is, mede door onjuiste interpretatie van gegevens, onrust ontstaan over de diagnostiek en de behandeling. Het idee heeft postgevat dat gedissemineerde Lyme-borreliose vaak voorkomt, dat het onderzoek op antistoffen tegen *B. burgdorferi* onbetrouwbaar is en dat het effect van de behandeling slecht is. Lyme-borreliose is daardoor uitgroeit tot een maatschappelijk pro-

## SAMENVATTING

**Doel.** Het bepalen van het klinische spectrum en de incidentie van neuroborreliose in Nederland.

**Opzet.** Retrospectief.

**Methode.** Alle vakgroepen Neurologie in Nederland, op 106 ziekenhuislocaties, werd verzocht om over de periode 2001 in de registratie van de diagnose-behandelcombinatie of het Coderingssysteem Neurologie te zoeken naar patiënten met respectievelijk de codering 'overige neuro-infecties' of '*Borrelia burgdorferi*', vervolgens de patiënten met neuroborreliose te identificeren en de correspondentie met de huisarts en de laboratoriumgegevens geanonimiseerd op te sturen voor gegevens-extractie. Als criterium voor neuroborreliose werd aangehouden een pleiocytose in de liquor cerebrospinalis in combinatie met een positieve IgM- of IgG-antistofuitslag tegen *B. burgdorferi* in serum of liquor cerebrospinalis.

**Resultaten.** Van 47 (44%) vakgroepen werd geen respons verkregen en 22 (21%) vakgroepen hadden geen enkele vorm van diagnoseregistratie of konden geen koppeling leggen tussen de registratie en de patiëntgegevens. Van de 37 (35%) vakgroepen die gegevens verstrekten, hadden 17 vakgroepen bij 30 patiënten de diagnose 'neuroborreliose' gesteld, waarvan er 20 voldeden aan de gestelde criteria. 15 (75%) hadden een radiculopathie, 8 (40%) een perifere facialisparesis en 3 (15%) een myelopathie.

**Conclusie.** Het klinisch spectrum van patiënten met neuroborreliose kwam overeen met dat in Denemarken. De gevonden incidentie bedroeg 3,6 per miljoen inwoners. De werkelijke incidentie was waarschijnlijk hoger, omdat de gebruikte registratiesystemen de mogelijkheid geven om neuroborreliose onder andere (symptoom)diagnosen uit te boeken, kinderartsen niet aan het onderzoek deelnamen en relatief weinig neurologen deelnamen uit gebieden met een hoog risico op tekenbeten en erythema migrans. De lage incidentie van neuroborreliose in combinatie met een hoge achtergrondseropositiviteit in de bevolking impliceert een lage voorspellende waarde van een positieve serologische uitslag. Daarom is het noodzakelijk om bij aanwijzingen voor neuroborreliose altijd onderzoek te doen van de liquor cerebrospinalis.

bleem.<sup>5</sup> Er is dus een toenemende behoefte aan kwantificering van het vóórkomen van Lyme-borreliose en in het bijzonder van neuroborreliose. Gegevens over het vóórkomen van neuroborreliose in Nederland ontbreken echter geheel.

Diagnoseregistratie door neurologen gebeurt op vrijwillige basis en is alleen in opleidingsziekenhuizen verplicht, waarbij het Coderingssysteem Neurologie wordt gebruikt. In 2001 is door neurologen werkzaam in niet-academische ziekenhuizen gestart met de invoering van de diagnose-behandelcombinatie (DBC). Dit bood de mogelijkheid om op eenvoudige en goedkope wijze onderzoek te doen naar de incidentie en het klinische spectrum van neuroborreliose in Nederland. Op grond van eigen ervaring werd aangenomen dat het klinisch spectrum van neuroborreliose in Nederland niet afwijkt van dat in andere Europese landen en werd geschat dat per ziekenhuislocatie de diagnose 'neuroborreliose' gemiddeld 1 maal per jaar wordt gesteld, hetgeen neerkomt op een incidentie van 6,5 per miljoen inwoners.

In deze studie werd de incidentie van neuroborreliose nader onderzocht.

## GEGEVENS EN METHODEN

In februari 2003 werd alle vakgroepen Neurologie in Nederland, aanwezig op 106 ziekenhuislocaties, schriftelijk gevraagd om in hun DBC-registratie van het jaar 2001 te zoeken naar code 049 ('overige neuro-infecties, inclusief specifieke agentia: lues, *Borrelia*, lepra'), of in het Coderingssysteem Neurologie van het jaar 2001 naar code 5.381 ('*Borrelia burgdorferi*') en vervolgens de patiënten met neuroborreliose te identificeren. Verzocht werd om van deze patiënten, geanonimiseerd, de correspondentie aan de huisarts, de resultaten van het onderzoek naar antistoffen tegen *B. burgdorferi* in het serum en de liquor, en de resultaten van het onderzoek van de liquor op te sturen. Tevens werd verzocht om aan te geven van welk registratiesysteem gebruik was gemaakt. Degenen die niet meededen, werd naar de reden daarvan gevraagd door middel van een multiple-choice-vraag. Drie maanden later werd een tweede verzoek gestuurd naar de vakgroepen waarvan nog geen reactie was ontvangen. Indien nodig werd om aanvullende gegevens gevraagd.

De verkregen gegevens, zoals in tabel 1 genoemd, werden geregistreerd en in een database opgeslagen. Als criterium voor de diagnose 'neuroborreliose' werd gehanteerd een pleiocytose in de liquor in combinatie met een positieve IgM- of IgG-antistoftest in serum of liquor.

## RESULTATEN

Een reactie werd verkregen van 59 (56%) van de 106 aangeschreven vakgroepen Neurologie; 22 van de 59 konden geen gegevens verstrekken doordat geen DBC's werden geregistreerd (n = 10), geen koppeling mogelijk was tussen de DBC-registratie en patiënten (n = 8), geen koppeling mogelijk was tussen het Coderingssysteem Neurologie en patiënten (n = 1) of vanwege niet nader aangegeven redenen (n = 3). Van de 37 (35%) vakgroepen die wél gegevens verstrekten, hadden 22 de DBC-registratie gebruikt voor het opzoeken van patiënten, 5 het Coderingssysteem Neurologie, 4 een eigen coderingssysteem en was het zoekstelsel door 6 niet vermeld.

Van de 37 vakgroepen hadden 20 in 2001 geen patiënten met neuroborreliose gezien. De overige 17 vakgroepen hadden bij 30 patiënten in 2001 de diagnose 'neuroborreliose' gesteld. Van deze patiënten voldeden er 10 niet aan de criteria: 5 hadden geen pleiocytose in de liquor en tevens had geen van hen antistoffen tegen *B. burgdorferi* in de liquor en 1 ook niet in het serum; 1 patiënt had een pleiocytose in de liquor, maar geen antistoffen in serum of liquor; bij 1 patiënt waren de resultaten van het onderzoek van de liquor niet te achterhalen; en bij 3 patiënten was geen lumbale punctie verricht.

De gegevens van de 20 patiënten die voldeden aan de criteria voor neuroborreliose zijn weergegeven in tabel 1. Tabel 2 geeft de verdeling aan van de vakgroepen en de patiënten over de gebieden met een hoog risico voor tekenbeten en erythema migrans (Zuid-Friesland, Drenthe, Veluwe, Achterhoek, Utrechtse Heuvelrug en de duingebieden).<sup>6</sup>

TABEL 1. Demografische, klinische en laboratoriumgegevens van patiënten (n = 20) die voldeden aan de criteria voor de diagnose 'neuroborreliose' in 2001

kenmerk	uitslag	aantal patiënten van wie gegevens werden verkregen
aantal mannen/vrouwen	8/12	20
mediane leeftijd in jaren (uitersten)	55 (11-84)	15
radiculopathie; n (%)	15 (75)	20
perifere facialisparese; n (%)	8 (40)	20
myelopathie; n (%)	3 (15)	20
meningeale prikkeling; n (%)	1 (13)	8
tekenbeet; n (%)	4 (44)	9
erytheem; n (%)	3 (43)	7
mediaan aantal leukocyten ( $\times 10^9/l$ ) in de liquor (uitersten)	106 (16-1233)	20
mediaan van mononucleaire leukocyten in de liquor in % (uitersten)	95 (49-100)	18
totaaleiwit in de liquor > 0,5 g/l; n (%) mediaan (uitersten)	15 (79); 1,3 (0,6-3,3)	19
antistoffen tegen <i>Borrelia burgdorferi</i> in serum; n		
IgM	12	15*
IgG	12	15*
afwezig	0	15*
in liquor; n		
IgM	9	17*
IgG	11	17*
afwezig	5	17*

\*Aantal patiënten bij wie zowel IgM- als IgG-antistoffen werden bepaald.

#### BESCHOUWING

Evenals in Denemarken<sup>4</sup> werd het neurologische spectrum van de patiënten in dit onderzoek gedomineerd door pijnlijke radiculitis en perifere facialisparese. Meningeale prikkelingsverschijnselen werden zelden gevonden. Ook het aantal cellen en de eiwitconcentratie in de liquor waren overeenkomstig het Deense onderzoek (mediaan: respectievelijk  $160 \times 10^9/l$  en 1,13 g/l). In het Deense onderzoek waren bij 7% van de patiënten alleen in de liquor antistoffen tegen *B. burgdorferi* aantoonbaar. Bij alle Nederlandse patiënten waren in het serum IgG- of IgM-antistoffen aantoonbaar. Dit verschil kan

TABEL 2. Verdeling van de 106 vakgroepen Neurologie en van patiënten met neuroborreliose over risicogebieden voor tekenbeten en erythema migrans in Nederland, 2001

patiënten	hoogrisicogebied*		
	nee	ja	totaal
deelnemende vakgroepen†	29 (14)	8 (6)	37 (20)
niet-deelnemende vakgroepen	43	26	69
totaal	72	34	106

\*Risicogebieden: Zuid-Friesland, Drenthe, Veluwe, Achterhoek, Utrechtse Heuvelrug en de duingebieden.

†Tussen haakjes staat het aantal patiënten met neuroborreliose dat door de deelnemende vakgroepen werd gemeld.

veroorzaakt zijn door verschil in ziekteduur. Daarover was geen informatie voorhanden. Wanneer intrathecale antistofproductie als criterium zou zijn gebruikt, zoals in de casusdefinitie van de European Union Concerted Action on Lyme borreliosis (<http://vie.dis.strath.ac.uk/vie/LymeEU/>; klik op 'case definition'), was bij tenminste 5 patiënten de diagnose 'neuroborreliose' verworpen, aangezien zij een negatieve antistofuitslag in de liquor hadden. Deze casusdefinitie lijkt derhalve in de praktijk in Nederland niet sensitief. Mogelijk is het wel zinvol om deze definitie aan te houden bij klinische verschijnselen anders dan meningoradiculitis, meningomyelorradiculitis of meningitis.

In het voorliggende onderzoek werd met eenvoudige middelen en lage kosten een schatting gemaakt van de incidentie van neuroborreliose door gebruik te maken van registratiesystemen. Door 35% van de vakgroepen Neurologie werden 20 patiënten geregistreerd die voldeden aan de gestelde criteria voor neuroborreliose. Extrapolatie naar heel Nederland geeft een incidentie van 57 patiënten, dat is 3,6 per miljoen inwoners voor 2001. Dit is lager dan de vooraf gemaakte schatting van 6,5 per miljoen. Ook is dit lager dan de incidentie van neuroborreliose die gevonden werd in Denemarken (5,7-24,1)<sup>4</sup> en Zweden (41-256).<sup>1</sup> Dit verschil kan berusten op verschillen in het besmettingspercentage van de teken en de expositiekans aan tekenbeten. Dat het percentage met *B. burgdorferi* geïnfecteerde nimfen van *I. ricinus* in Nederland (0-46%)<sup>7,8</sup> mogelijk groter is dan in Denemarken (1-6%)<sup>9</sup> betekent niet dat de incidentie van neuroborreliose in Nederland ook groter is, aangezien de expositiekans hier kleiner kan zijn door een lagere tekendichtheid en minder voor teken geschikte biotopen. De hoge incidentie van neuroborreliose in Zweden is gedeeltelijk verklaarbaar, doordat bij het onderzoek geen pleiocytose in de liquor of intrathecale antistofproductie vereist was voor de diagnose.<sup>1</sup>

De werkelijke incidentie van neuroborreliose kan beïnvloedend hoger of lager zijn dan de gevonden incidentie door het lage responspercentage. Bovendien geven de gebruikte registratiesystemen een onderschatting van de incidentie. Zowel in de DBC als het Coderingssysteem Neurologie worden geen diagnostische criteria gehanteerd en ook is er geen structurele hiërarchie in het systeem. Een aandoening kan worden geregistreerd op de aard, bijvoorbeeld perifere facialisparese, pseudo-radiculair syndroom, en op de oorzaak, Lyme-borreliose. De gebruikte codering dekt daardoor niet alle mogelijkheden waaronder een patiënt met neuroborreliose kan worden geregistreerd. Door de keuze in dit onderzoek om alleen te zoeken naar registratie op basis van oorzaak werd de incidentie te laag ingeschat.

Een andere factor die leidt tot een te lage inschatting van de incidentie is dat kinderartsen niet in het onderzoek betrokken werden. Niet alle kinderen met neuroborreliose zullen door een neuroloog worden onderzocht. In het Deense onderzoek was 22% van de patiënten jonger dan 16 jaar.<sup>4</sup> Ook de lokalisatie van de deelnemende vakgroepen maakt waarschijnlijk dat de incidentie te laag werd ingeschat: uit tabel 2 blijkt dat

relatief minder vakgroepen uit gebieden met een hoog risico op tekenbeten en erythema migrans deelnamen aan het onderzoek (24%) dan vakgroepen die gesitueerd waren in een laagrisicogebied (40%). Al deze argumenten wijzen erop dat de incidentie van neuroborreliose in dit onderzoek te laag werd ingeschat. Echter, de resultaten van het onderzoek geven ook geen aanleiding om te veronderstellen dat de incidentie van neuroborreliose erg hoog is. Alleen een kostbaar prospectief onderzoek kan een betere schatting opleveren.

Het is van groot belang dat men zich realiseert dat de voorspellende waarde van een positieve antistofuitslag, dat wil zeggen de kans dat een persoon met een positieve uitslag ook werkelijk neuroborreliose heeft, sterk afhankelijk is van de prevalentie van een positieve uitslag in de populatie en de incidentie van neuroborreliose onder de onderzochte patiënten. Onder bloeddonoren werd in Nederland een seroprevalentie van IgG-antistoffen tegen *B. burgdorferi* van gemiddeld 9% gevonden.<sup>10</sup> Andere onderzoeken toonden een veel lagere seroprevalentie, respectievelijk 2,6<sup>11</sup> en 1,9%.<sup>12</sup> Wanneer men uitgaat van een seroprevalentie van 2%, een incidentie van neuroborreliose van 10 per miljoen inwoners, een sensitiviteit van de serologische test van 95% en men de test 'at random' uitvoert, heeft slechts 1 van de 2000 personen met een positieve testuitslag neuroborreliose. Wanneer men de voorafkansen op neuroborreliose verhoogt door patiënten te onderzoeken met klachten die kunnen passen bij een radiculitis, bijvoorbeeld pijn in een arm of been die na beeldvormend onderzoek niet blijkt te berusten op wortelcompressie, dan nog is de voorspellende waarde van een positieve antistofuitslag laag, omdat pijn in een arm of been zeer veel voorkomt. Bij aanwijzingen voor neuroborreliose moet daarom altijd onderzoek van de liquor worden gedaan. Een pleiocytose maakt neuroborreliose dan namelijk zeer waarschijnlijk. Wanneer een pleiocytose ontbreekt, is er in ieder geval geen actieve infectie van het centrale zenuwstelsel. Wanneer de patiënt ook geen erythema migrans, acrodermatitis chronica atrophicans of artritis heeft, dan is neuroborreliose zeer onwaarschijnlijk geworden en is er sprake van een fout-positieve of een niet-causaal positieve serologische uitslag.

Dr.J.de Gans, neuroloog, gaf adviezen bij de opzet van het onderzoek en suggesties bij het manuscript.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

#### ABSTRACT

*Clinical spectrum and incidence of neuroborreliosis in the Netherlands*

**Objective.** To determine the clinical spectrum and incidence of neuroborreliosis in the Netherlands.

**Design.** Retrospective.

**Method.** All neurological practices in 106 hospital locations in the Netherlands were asked to look for patients with the codes 'other neurological infections' or '*Borrelia burgdorferi*' in their Diagnosis & Treatment Combinations registration or the Neurological Coding System, respectively, concerning the

year 2001, then to identify the patients with neuroborreliosis and to send a copy of the correspondence with the family doctor and the laboratory data on these patients, after making them anonymous, for data extraction. Pleocytosis in the cerebrospinal fluid combined with a positive test for IgM or IgG antibodies to *B. burgdorferi* in the serum or cerebrospinal fluid was used as the criterion for the diagnosis neuroborreliosis.

**Results.** Forty-seven (44%) neurological practices did not respond and twenty-two (21%) either did not use any kind of diagnosis registration system or linkage between the registration and the patient file was impossible. Of the 37 (35%) neurological practices that provided information, 17 had diagnosed neuroborreliosis in 30 patients, 20 of whom met the specified criteria. Fifteen (75%) patients had a radiculopathy, 8 (40%) a peripheral facial palsy and 3 (15%) a myelopathy.

**Conclusion.** The clinical spectrum of patients with neuroborreliosis was consistent with that described in Denmark. The incidence of neuroborreliosis found was 3,6 per million inhabitants. The real incidence was probably higher because the registration systems used allowed patients with neuroborreliosis to be booked under other (symptomatic) diagnostic codes, paediatricians were not involved in the study, and relatively few participating neurologists practiced in high-risk areas for tick bites and erythema migrans. The low incidence of neuroborreliosis in combination with a high background level of seropositivity in the population implies a low predictive value of positive *Borrelia* serology. It is therefore essential that when neuroborreliosis is suspected, the cerebrospinal fluid should always be investigated.

#### LITERATUUR

- 1 Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringer A, Elmrud H, et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med* 1995;333:1319-27.
- 2 Finkel MF, Halperin JJ, Finkel MJ. Nervous system Lyme borreliosis - revisited. *Arch Neurol* 1992;49:102-7.
- 3 Halperin JJ, Logigian EL, Finkel MF, Pearl RA. Practice parameters for the diagnosis of patients with nervous system Lyme borreliosis (Lyme disease). *Neurology* 1996;46:619-27.
- 4 Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production. *Brain* 1992;115(Pt 2):399-423.
- 5 Steensma DJ, Bubbelsboer JS. Lyme-ziekte in een ander perspectief. *Med Contact* 1999;54:966-9.
- 6 Borgdorff MW, Mik EL de, Pelt W van, Docters van Leeuwen BD, Veen A van der, Schellekens JFP. De geografische verspreiding van tekenbeten en erythema migrans in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:478-82.
- 7 Nohlmans MKE, Boer R de, Bogaard AEJM van den, Blaauw AAM, Boven CPA van. Voorkomen van *Borrelia burgdorferi* in *Ixodes ricinus* in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134:1300-3.
- 8 Rijpkema S, Nieuwenhuijs J, Franssen FFJ, Jongejan F. Infection rates of *Borrelia burgdorferi* in different instars of *Ixodes ricinus* ticks from the Dutch North Sea Island of Ameland. *Exp Appl Acarol* 1994;18:531-42.
- 9 Jensen PM, Frandsen F. Temporal risk assessment for Lyme borreliosis in Denmark. *Scand J Infect Dis* 2000;32:539-44.
- 10 Nohlmans MKE, Bogaard AEJM van den, Blaauw AAM, Boven CPA van. Prevalentie van Lyme-borreliose in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135:2288-92.
- 11 Kuiper H, Dam AP van, Moll van Charante AW, Nauta NP, Dankert J. One year follow-up study to assess the prevalence and incidence of Lyme borreliosis among Dutch forestry workers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:413-8.
- 12 Vos K, Dam AP van, Kuiper H, Bruins H, Spanjaard L, Dankert J. Seroconversion for Lyme borreliosis among Dutch military. *Scand J Infect Dis* 1994;26:427-34.

Aanvaard op 15 januari 2004