

Nevroborreliose i Vest-Agder

Sammendrag

Bakgrunn. Målet med denne retrospektive undersøkelsen var å kartlegge forekomst, klinisk spekter, sykdomsforløp og behandling av nevroborreliose i Vest-Agder.

Materiale og metode. Alle voksne pasienter som i perioden 1994–99 ble behandlet for nevroborreliose, ble klassifisert i akutt og kronisk nevroborreliose, og også delt i tre grupper etter grad av diagnostisk sikkerhet.

Resultater. 89 pasienter ble inkludert (72 med akutt og 17 med kronisk nevroborreliose), det gav en årlig insidens på ti per 100 000. Meningopolyradikulo-nevritt var hyppigste symptom ved akutt form og asteni ved kronisk. 6 % hadde antistoffproduksjon i spinalvæsken uten antistoffer i serum. Ved tidlig kontroll etter behandling var objektiv bedring hyppigere hos pasienter med akutt sykdom enn hos dem med kronisk, og også når diagnosen var klassifisert som sikker eller sannsynlig sammenliknet med mulig. Etter 5,7 år angav 59 % at de ikke var kvitt symptomene. Fullstendig symptomfrihet ble rapportert hos flere med akutt enn kronisk sykdom.

Fortolkning. De fleste med nevroborreliose hadde et akutt sykdomsbilde med høyt celledtall i spinalvæsken. Bare halvparten av disse hadde påviselig intratekal antistoffproduksjon, men de aller fleste responderte likevel på behandling med normalisering av celledtall i spinalvæsken. Hos pasienter med uspesifikke symptomer uten intratekal antistoffproduksjon var behandlingsresponsen dårlig. En betydelig andel av nevroborreliosepasientene synes å ha kliniske restsymptomer.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Unn Ljøstad

unn.ljostad@vas.no
Nevrologisk avdeling

Åse Mygland

Nevrologisk avdeling og
Spesialsykehuset for Rehabilitering
Kristiansand

Tone Skarpaas

Mikrobiologisk avdeling
Vest-Agder sykehus
4604 Kristiansand

Lyme-borreliose er en multisystemisk infeksjonssykdom forårsaket av den flåttbårne spiroketbakterien *Borrelia burgdorferi*. Tidlig infeksjon (stadium 1) er lokalisert til hud (erythema migrans). Etter dager eller uker kan infeksjonen dissemineres (stadium 2), og rammer da særlig nervesystemet (nevroborreliose), hjerte eller ledd. Det er sammenheng mellom det kliniske bildet og infiserende borreliaart. B garinii gir nevroborreliose, B burgdorferi sensu stricto assosieres med artritt, og kronisk dermatoborreliose forårsakes mest av B afzelii. Ubehandlet Lyme-borreliose rammer nervesystemet hos ca. 10–40 % av pasientene (1–3). Nevroborreliose gir ofte subakutte sykdomsbilder med meningitt, hjernenerveaffeksjon og radikulitter. Opptil 10 % av de ubehandlede pasientene får et kronisk sykdomsbilde (stadium 3) (1, 3, 4).

Diagnostikk av nevroborreliose baseres på typiske kliniske funn og påvisning av spesifikk antistoffproduksjon i spinalvæsken (3). Diagnostikken kompliseres av at antistoffresponsen i spinalvæsken kan være negativ de første 6–8 ukene etter symptomdebut (1, 3, 5). Sannsynligvis forekommer også varig seronegativitet (6, 7). Antistofftitrene kan holde seg høye i mange år etter antibiotikabehandling og egner seg derfor ikke til kontroll av behandlingen.

Optimal behandling er ikke klarlagt (8). Anbefalt behandling er enten intravenøs ceftriaxon eller penicillin, eller peroral doksyklin (9–12). Nevroborreliose responderer som regel godt på antibiotikabehandling, men noen pasienter får varige plager. Omfang og betydning av kroniske symptomer etter behandling er omdiskutert (8, 13–16).

Vest-Agder er høydemisk område for Lyme-borreliose (17, 18), og vi har hittil



Fakta

Nevroborreliose

- er en viktig differensialdiagnose i høyendemiske strøk
- kan være vanskelig å diagnostisere fordi det ikke alltid er påvisbare antistoffer
- behandles med intravenøs ceftriaxon eller penicillin, eller peroral doksyklin
- har god prognose, men noen pasienter klager over restsymptomer etter behandling

vært liberale med å gi antibiotikabehandling til pasienter med sykdomsbilde forenlig med nevroborreliose uten oppfylt krav til spesifikk antistoffproduksjon i spinalvæsken. Hensikten med denne studien var å kartlegge omfang, klinisk spekter og laboratoriefunn ved nevroborreliose i Vest-Agder. Videre ønsket vi å kartlegge vår behandlingspraksis og sammenlikne forløpet etter behandling hos pasienter med og uten spesifikk intratekal antistoffproduksjon.

Metode

Pasienter

Undersøkelsen var retrospektiv og basert på søk i pasientregisteret ved Vest-Agder syke-

Ramme 1

Klassifisering etter grad av diagnostisk sikkerhet

Sikker nevroborreliose

- Typiske kliniske tegn
- Intratekal antistoffproduksjon

Sannsynlig nevroborreliose

- Typiske kliniske tegn og behandlingsrespons
- > 5 celler/mm³ i spinalvæsken
- Ikke andre påvisbare årsaker til symptomene

Mulig nevroborreliose

- Uspesifikke kliniske tegn
- Antistoffer i serum, ev. lette, uspesifikke funn i spinalvæsken (få celler, lett forhøyet proteinnivå)

hus. Journalen til alle voksne pasienter som i perioden 1.1. 1994–31.12. 1999 fikk diagnosen Lyme-borreliose (104.1 i ICD9 og A69.2 i ICD10) ble gjennomgått, og alle som fikk antibiotikabehandling for mistenkt nevroborreliose, ble inkludert. Diagnoseendring i observasjonsperioden medførte eksklusjon.

Pasientene ble klassifisert etter akutt (symptomvarighet < 6 md.) og kronisk nevroborreliose (symptomvarighet > 6 md.), og også i tre grupper etter grad av diagnostisk sikkerhet (ramme 1).

Laboratoriediagnostikk

Serum og spinalvæske fra pasienter der det var klinisk mistanke om nevroborreliose ble undersøkt for antistoff rettet mot *Borrelia* med enzymimmunoassay (EIA)-test. På sera ble det fra januar 1994 til mai 1999 benyttet en metode som påviste nivå av totalantistoff (Premier Human Lyme, Meridian), fra mai 1999 en test som påviste separat IgM- og IgG-nivå (Enzygnost Borreliosis, Dade Behring). I spinalvæske ble det fra januar 1994 til juli 1997 målt totalkonsentrasjonen av antistoff (Premier Human Lyme, Meridian) kombinert med IgM-test (Ideia B. burgdorferi, Dako). Resultatet ble angitt som forenlig med nevroborreliose (intratekal produksjon) når antistoffnivået var høyere i spinalvæske enn i serum og når IgM var påvist i spinalvæske. Fra juli 1997 ble benyttet en metode som måler intratekal produksjon av IgG- og IgM-antistoff (Lyme Neuroborreliosis, Dako). Både for IgG- og IgM-bestemmelse er intratekal produksjon påvist når indeks OD_{CSF}/OD_{serum} er større eller lik 0,3. Pasientene ble ikke systematisk testet for andre infeksjoner i nervesystemet.

Telefonoppfølging

Pasientene ble oppringt i februar 2002 og spurt om symptomene var helt borte, bedre, likedan eller verre.

Statistikk

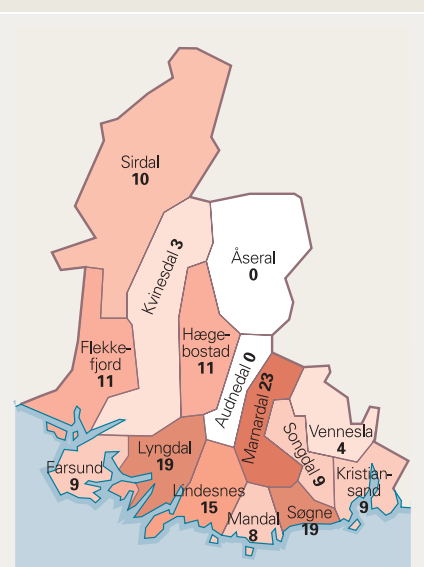
Forskjeller i kliniske og laboratoriemessige trekk mellom pasientgruppene ble analysert med Fishers eksakte test (for kategoriske variabler) og ANOVA (for kontinuerlige variabler). P-verdier < 0,05 ble betraktet som signifikante.

Resultater

Epidemiologi

Totalt 110 pasienter fikk behandling for mistenkt nevroborreliose. 21 personer ble ekskludert pga. endret diagnose: sju kryptogen polynevropati, en polynevropati pga. myelomatose, fire multippel sklerose, to vertebrogen cervikal radikulopati, to Bells parese, to vaskulitt, en vertebraldisseksjon, en Hashimotos encefalopati og en Sjögrens syndrom.

Figur 1

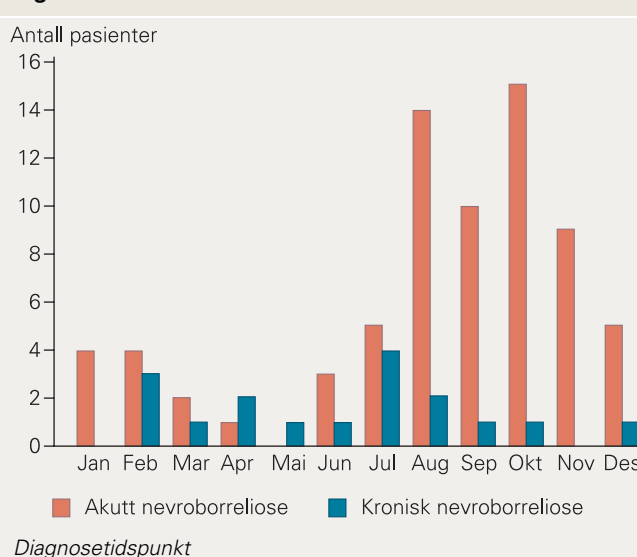


Årlig insidens av nevroborreliose per 100 000 innbyggere (i perioden 1994–99) i kommunene i Vest-Agder

Den årlige insidensen av voksne pasienter med nevroborreliose i Vest-Agder i undersøkelseperioden var ti per 100 000 innbyggere. Insidenstillene per kommune og diagnose-tidspunkt fordelte seg som vist i figur 1 og figur 2. Gjennomsnittsalder ved diagnose-tidspunkt var 54 år (15–82 år). Det var 46 kvinner og 43 menn. 27 av 89 pasienter (30%) hadde hatt erythema migrans og 35 (40%) hadde kjent flåttbitt. Alder, kjønnsfordeling og forekomst av flåttbitt og erythema migrans var lik i alle grupper.

Kliniske funn og laboratoriediagnostikk
Det var et stort spekter av nevrologiske symptombilder. 71 pasienter (80%) hadde flere enn ett symptom. Hodepine, meningitt

Figur 2



og myelitt forekom alltid i kombinasjon med andre nevrologiske symptomer, mens øvrige symptomer kunne forekomme alene.

Totalt 61 pasienter (69%) hadde radikulitt og/eller kranial nevritt. 31 pasienter hadde facialispårese (to bilateralt), to abducenspårese, en okulomotorispårese, tre diplopi, en affeksjon av femte hjernenerve og en av åttende. Radikulitter ble oftest funnet i ekstremitetene, men vi så også torakale og abdominale affeksjoner. 14 pasienter hadde sentralnervøse symptomer i form av kognitiv svikt, hemipårese/pårestesi eller gangataksi. Ingen hadde vaskulære symptomer. I tabell 1–3 sammenliknes kliniske og laboratoriemessige trekk i de ulike diagnosegruppene.

Alle de 39 pasientene med sikker nevroborreliose hadde per definisjon intratekal antistoffproduksjon, mens de øvrige var antistoffnegative i spinalvæsken eller hadde antistoffer som skyldtes lekkasje fra serum. Fem pasienter hadde intratekal antistoffproduksjon uten påvisbare antistoffer i serum. Tre av disse ble ikke kontrollert, en var fortsatt antistoffnegativ i serum ved kontroll etter ti uker og en hadde lavt nivå av IgG ved kontroll etter 12 uker. Ved diagnose-tidspunktet var det i serum påvisbare IgM-antistoffer hos 11 pasienter, markert forhøyede IgG-antistoffer hos 40 pasienter og moderat forhøyede IgG-antistoffer hos 31. Totalt 14 pasienter hadde ikke antistoffer i serum. Det var ingen forskjeller i forekomst eller nivå av antistoffer i serum ved diagnose-tidspunktet i de forskjellige pasientgruppene.

Ingen pasienter hadde nyttilkommet IgM i serum ved kontroll, men to pasienter hadde IgG i serum ved kontroll og ikke ved diagnose-tidspunktet, og en pasient hadde lavt nivå av IgG ved første kontakt og høyt nivå ved kontroll.

34 av 72 pasienter med akutt nevroborreliose ble kontrollspinalpunktert etter gjennomsnittlig sju måneder (to uker–fem år), og ni av 17 med kronisk nevroborreliose etter gjennomsnittlig 15 måneder (åtte uker–fem år). En pasient som var negativ med henblikk på intratekal antistoffproduksjon ved første kontakt ble positiv ved kontroll etter 17 uker. Ved akutt nevroborreliose falt celletall og proteinnivå i spinalvæsken etter behandling til henholdsvis 6/mm³ og 534 mg/l (p = 0,00). Ved kronisk nevroborreliose var celletall og proteinnivå like og tilnærmet normale før og etter behandling.

Behandling og forløp i tidlig fase

Tiden fra symptomdebut til behandlingsstart var gjennomsnittlig fem uker (0–25 uker) for pasienter med akutt nevroborreliose og 112 uker (34–520 uker) for pasienter med kronisk nevrobor-

Tabell 1 Diagnostisk sikkerhet og symptomer ved akutt og kronisk nevroborreliose

	Akutt nevroborreliose (n = 72)	Kronisk nevroborreliose (n = 17)	P-verdi
Sikker nevroborreliose	37	2	< 0,01
Sannsynlig nevroborreliose	23	2	Ikke signifikant
Mulig nevroborreliose	12	13	< 0,01
Meningitt	12	0	Ikke signifikant
Kranial nevritt	34	1	< 0,01
Myelitt	2	0	Ikke signifikant
Radikulitt	38	3	0,01
Polynevropati	8	1	Ikke signifikant
Asteni	33	13	0,03
Hodepine	28	6	Ikke signifikant
Generelle smerter	25	9	Ikke signifikant
Symptomer fra sentralnervesystemet	10	4	Ikke signifikant

Tabell 2 Funn i spinalvæsken ved diagnosetidspunktet

	Akutt nevroborreliose	Kronisk nevroborreliose	P-verdi
Gjennomsnittlig celletall (95 % KI)	161/mm ³ (107–215)	2/mm ³ (0–4)	0,005
Gjennomsnittlig proteinnivå (95 % KI)	1 375 mg/l (1 110–1 640)	514 mg/l (424–605)	0,002
Antall pasienter med oligoklonale bånd	22/72	2/17	Ikke signifikant
Antall pasienter med IgG-indeks > 0,6	13/72	1/17	Ikke signifikant

reliose. Sju pasienter med akutt og to med kronisk nevroborreliose hadde på forhånd fått peroral antibiotikabehandling for erythema migrans. 74 pasienter fikk behandling med ceftriaxon 2 g intravenøst i 14 dager. Av disse fikk tre pasienter penicillin og tre peroral tetrasyklin i tillegg. Ni pasienter fikk monoterapi med intravenøs penicillin, fem fikk peroral behandling med tetrasyklin og en fikk penicillin og tetrasyklin. 55/72 pasienter med akutt og 14/17 med kronisk nevroborreliose var til poliklinisk kontroll etter gjennomsnittlig henholdsvis ti og 14 måneder. Objektiv bedring eller normalisering ble funnet hos 45 (81 %) med akutt og fem (36 %) med kronisk nevroborreliose (p = 0,01). Bare subjektiv bedring ble funnet hos tre med akutt og to med kronisk nevroborreliose (ikke-signifikant), og ingen bed-

ring ble funnet hos sju (13 %) med akutt (ingen med isolert facialisparsese) og sju (50 %) med kronisk nevroborreliose (p = 0,005). Bedring i forhold til grad av diagnostisk sikkerhet er vist i tabell 4.

Forløp i sen fase

Totalt 74 pasienter (83 %) ble telefonintervjuet etter gjennomsnittlig 5,7 år fra første kontakt. Fem pasienter var døde, og ti oppnådde vi ikke kontakt med. 30 pasienter (41 %) angav at symptomene var helt borte (28/59 med akutt mot 2/15 med kronisk nevroborreliose, p = 0,02), 38 (51 %) angav symptombedring og seks (8 %) mente at symptomene var likedan eller verre. I begge grupper ble det angitt restsymptomer i form av asteni, smerter og parestesier. 11 av pasientene med akutt nevroborreliose hadde

restparseser eller gangvansker/klossethet og sju angav kognitive restsymptomer. I sen fase var det ingen forskjell i bedring i forhold til grad av diagnostisk sikkerhet.

Diskusjon

Vi fant en gjennomsnittlig årlig insidens av nevroborreliose hos voksne på ti per 100 000. Til sammenlikning har man funnet en årlig insidens på én per 100 000 i Rogaland, Hordaland og Møre og Romsdal i perioden 1984–89 (19), og insidensen i høyendemiske Sør-Sverige var åtte per 100 000 i 1992–93 (20). Våre høye insidenstall kan delvis skyldes at vi har brukt relativt liberale diagnostiske kriterier. På den annen side har vi ikke inkludert barn, slik man har i de fleste andre studier, og noen pasienter kan ha unnsloppet registrering fordi de er blitt behandlet ved andre institusjoner i Vest-Agder.

Nevroborreliose er vanligst i perioden fra august til november, men en klinisk viktig observasjon er at sykdommen kan presentere seg i alle årets måneder. Samsvarende med andre studier fant vi at kun 40 % av pasientene har kjent flåttbitt og 30 % erythema migrans (3, 4, 8).

Majoriteten (81 %) av våre pasienter hadde akutt nevroborreliose, mens 19 % av sykdomstilfellene ble klassifisert som kronisk type. I andre studier med strengere kriterier for å stille diagnosen kronisk nevroborreliose (progredierende neurologiske symptomer og/eller markert vedvarende inflammasjonstegn/antistoffproduksjon i spinalvæsken) har man funnet en mindre andel (< 10 %) av pasienter med stadium 3-nevroborreliose (1, 3, 4).

Studien bekrefter tidligere rapporter om at nevroborreliose kan ramme alle deler av nervesystemet. De fleste pasienter har kombinasjoner av flere symptomer, men en del kan presentere seg med for eksempel isolert facialisparsese. Akutt og kronisk sykdom har forskjellig klinisk spekter (1). Meningopolyradikulonevritt (Bannwarths syndrom), som av enkelte er blitt betegnet som patognomonisk for nevroborreliose, var vanligste manifestasjon ved akutt sykdom. Det vanligste symptomet ved kronisk nevroborreliose var asteni. Andre har funnet høyere forekomst av polynevropati med acrodermatitis chronica atrophicans, cerebrovaskulære symptomer eller progredierende encefalomyelitt ved kronisk nevroborreliose (1, 3, 4).

Bare 51 % av pasientene med akutt sykdom hadde sikker diagnose med intratekal antistoffproduksjon. Både pasienter med og pasienter uten intratekal antistoffproduksjon ved diagnosetidspunkt hadde betydelig forhøyet celletall i spinalvæsken. Den høye andelen antistoffnegative ved diagnosetidspunktet kan dels skyldes at antistoffresponsen hos noen pasienter først kommer etter flere uker, dels kan det skyldes suboptimale metoder for antistoffpåvisning. Muligens er det også en gruppe borreliapasienter som forblir antistoffnegative fordi de har en an-

Tabell 3 Funn i spinalvæsken ved diagnosetidspunktet

	Sikker nevroborreliose (n = 39)	Sannsynlig nevroborreliose (n = 25)	Mulig nevroborreliose (n = 25)	P-verdi
Gjennomsnittlig celletall (95 % KI)	201/mm ³ (132–270)	145/mm ³ (32–258)	7/mm ³ (0–16)	< 0,01 ¹
Gjennomsnittlig proteinnivå (95 % KI)	1 763 mg/l (1 386–2 140)	955 mg/l (676–1 234)	571 mg/l (282–862)	< 0,01 ¹ < 0,01 ²
Antall pasienter med oligoklonale bånd	20	1	3	< 0,01 ²
Antall pasienter med IgG-indeks > 0,6	9	1	0	Ikke signifikant

¹ Sammenlikning av sikker + sannsynlig med mulig diagnose
² Sammenlikning av sikker med sannsynlig diagnose

nen type immunrespons. Selv om kliniske funn hos de seronegative var typisk for nevroborreliose, er det mulig at noen av dem kan være forårsaket av andre infeksjoner. En svakhet ved vår studie er skifte av type laboratorietester midt i undersøkelsesperioden. På den annen side reflekterer dette klinikerens hverdag, med skiftende tilgjengelige laboratorieprøver med ulikt tolkingspotensial. Ifølge forskningskriterier kreves det påvisning av intratekal antistoffproduksjon for å stille diagnosen nevroborreliose. Vår erfaring er imidlertid at mange pasienter med typiske kliniske tegn på akutt nevroborreliose mangler intratekal antistoffrespons ved presentasjon, og hvis vi skulle avslått antibiotikabehandling til disse, ville det ha ført til underbehandling eller unødvendig lange sykdomsforløp. Laboratediagnostikk av nevroborreliose som kun baserer seg på antistoffpåvisning, er utilstrekkelig. Bedre metoder for direkte påvisning av borreliabakterien eller spesifikk cellulær immunrespons er ønskelig.

6 % av pasientene hadde intratekal antistoffproduksjon, men ikke påvisbare antistoffer i serum. Dette er i samsvar med andre studier (3), og viser at manglende antistoffproduksjon i serum ikke utelukker nevroborreliose. I et materiale fra Møre og Romsdal (19) hadde hele 56 % påvisbare antistoffer i spinalvæsken og ikke i serum. Divergensen kan skyldes forskjeller i utvelgelse av pasienter og ulik serologisk diagnostikk. Det er også grunn til å tro at det er flere med antistoffer i serum pga. tidligere eksponering i et høyendemisk område som Vest-Agder.

Alle pasienter med akutt nevroborreliose viste respons på antibiotikabehandling i form av fallende celletall i spinalvæsken, men effekten på kliniske funn og symptomer var noe dårligere enn forventet. Pasienter med akutt sykdom viste større grad av objektiv klinisk bedring enn pasienter med kronisk (81 % mot 36 %) ved kontroll etter ca. ti måneder, men 13 % av pasienter med akutt nevroborreliose hadde fortsatt betydelige nevrologiske restsymptomer. Majoriteten av de med kronisk nevroborreliose (76 %) hadde usikker diagnose. Diagnostisk usikkerhet var som forventet assosiert med manglende bedring, og dette forklarer nok dels den dårlige behandlingseffekten ved kronisk syk-

Tabell 4 Tidlig kontroll. N angir antall kontrollerte pasienter

	Sikker nevroborreliose n = 32	Sannsynlig nevroborreliose n = 18	Mulig nevroborreliose n = 19	P-verdi
Objektiv bedring/ normalisering	29	16	5	< 0,01 ^{1,2}
Bare subjektiv bedring	1	0	4	Ikke signifikant
Ingen bedring	2	2	10	0,01 ^{1,2}

¹ Sammenlikning av sikker med mulig diagnose
² Sammenlikning av sannsynlig med mulig diagnose

dom. En alternativ forklaring er at det ved kronisk nevroborreliose er større fare for irreversibel vevsskade og sekundær autoimmun aktivering.

Ved telefonintervju etter gjennomsnittlig 5,7 år angav 59 % av pasientene at de hadde restsymptomer. Flere av pasientene med akutt nevroborreliose var symptomfrie sammenliknet med pasientene med kronisk sykdom, og restsymptomene var mer uspesifikke hos pasientene med kronisk nevroborreliose. Grad av diagnostisk sikkerhet influerte ikke på subjektiv angivelse av symptomer ved sen kontroll. Våre oppfølgingsresultater er i samsvar med det man finner i andre studier, som også har vist at opptil 50 % av adekvat behandlede pasienter med nevroborreliose kan fortsette å ha subjektive symptomer, primært myalgier, kognitive problemer og asteni (2, 13, 16). To store amerikanske undersøkelser har vist at frekvensen av slike symptomer er like hyppig hos aldersmatchede kontrollpersoner uten gjennomgått Lyme-borreliose (14, 15), men nevroborreliosepasientene er ikke spesifikt omtalt i disse studiene.

Konklusjon

Vest-Agder er et høyendemisk område for nevroborreliose. De mange manifestasjonene av sykdommen gjør at man må vurdere nevroborreliose som en aktuell differensialdiagnose ved en rekke nevrologiske symptomer.

Ved kroniske uspesifikke symptomer uten spesifikk intratekal antistoffproduksjon er det imidlertid fare for feildiagnostikk og dårlig behandlingsrespons. Ved subakutte

sykdomsbilder med typiske kliniske funn og høyt celletall i spinalvæsken er diagnostisk treffsikkerhet høy. Antibiotikabehandling gir normalisering av inflammasjonstegn i spinalvæsken hos de aller fleste, til tross for at bare halvparten har påvisbar intratekal antistoffproduksjon. Den kliniske responsen på antibiotikabehandling synes å være mindre komplett. Omtrent halvparten av pasientene angir ved telefonintervju etter flere år at de fortsatt har symptomer.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

1. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 115–25.
2. Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985–1990. *Brain* 1992; 115: 399–423.
3. Oschmann P, Dorndorf W, Hornig C, Schäfer C, Wellensiek HJ, Pflughaupt KW. Stages and syndromes of neuroborreliosis. *J Neurol* 1998; 245: 262–72.
4. Dattwyler RJ, Volkman DJ, Luft BJ, Halperin JJ, Thomas J, Golightly MG. Seronegative Lyme disease. *N Engl J Med* 1988; 319: 1441–6.
5. Kaiser R. Neuroborreliosis. *J Neurol* 1998; 245: 247–55.
6. Treib J, Fernandez A, Haass A, Grauer MT, Holzer G, Woessner R. Clinical and serologic follow-up in patients with neuroborreliosis. *Neurology* 1998; 51: 1489–91.
7. Seltzer EG, Gerber MA, Cartter ML, Freidigman K, Shapiro ED. Long-term outcomes of persons with Lyme disease. *JAMA* 2000; 283: 609–16.
8. Berglund J, Stjernberg I, Ornstein K, Tykesson-Joelsson K, Walter H. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 421–5.
9. Eldøen G, Vik ISS, Vik E, Midgard R. Lyme-nevroborreliose i Møre og Romsdal. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 2008–11.
10. Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringner Å, Elmud H et al. An epidemiologic study of Lyme disease in Southern Sweden. *N Engl J Med* 1996; 333: 1319–24.