

Lyme-borreliose hos voksne

Sammendrag

Bakgrunn. Lyme-borreliose er en infeksjons flåttbåren sykdom forårsaket av spiroketen *Borrelia burgdorferi*. Artikkelen gir en oversikt over kliniske stadier, diagnostikk, behandling og prognose ved Lyme-borreliose hos voksne.

Materiale og metode. Artikkelen er basert på ikke-systematisk litteraturgjennomgang og egen erfaring.

Resultater og fortolkning. I Norge er Lyme-borreliose vanligst langs kysten i sør og opp til Trøndelag. Sykdommen deles inn i akutt lokalisert stadium og tidlig og sent disseminert stadium. Diagnostikken baseres på en kombinasjon av klinisk bilde og indirekte påvisning av agens, oftest spesifikke antistoffer. Fortolkning av antistoffresultater må gjøres med varsomhet. Flåttbitt krever ikke medikamentelle tiltak, men alle manifestasjoner av Lyme-borreliose skal behandles med antibiotika etter gitte retningslinjer. Prognosen regnes som god.

Omfang og betydning av kroniske plager etter gjennomgått sykdom er omdiskutert. Det er ikke funnet sikre holdepunkter for persisterende borreliainfeksjon hos pasienter med kroniske plager etter adekvat antibiotikabehandling, og det synes klart at tilleggsbehandling med langvarige antibiotikakurer ikke hjelper.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 1163

Unn Ljøstad

unn.ljostad@sshf.no

Åse Mygland

Nevrologisk avdeling

Sørlandet Sykehus Kristiansand

Serviceboks 416

4604 Kristiansand

Lyme-borreliose er en infeksjon forårsaket av den flåttbårne spiroketebakterien *Borrelia burgdorferi*. Den kan ramme forskjellige organsystemer og har et stort spekter av kliniske manifestasjoner. Ved typiske sykdomsbilder og entydige laboratorieresvar er sykdommen lett å diagnostisere og behandle, men når de kliniske funnene er atypiske og laboratorieprøvene uklare, kan det være en utfordring. Omfang og betydning av uspesifikke persisterende symptomer etter behandling for Lyme-borreliose er omdiskutert. I denne artikkelen gis en oversikt over klinisk bilde, diagnostikk, behandling og prognose ved Lyme-borreliose hos voksne.

Materiale og metode

Artikkelen er basert på en ikke-systematisk gjennomgang av litteratur funnet ved søk i Cochrane og Medline med søkeordene «Lyme borreliosis», «erythema migrans» og «neuroborreliosis», samt egen erfaring i diagnostikk og oppfølging av nevroborreliosepasienter.

Historikk

I 1922 beskrev Garin & Bujadoux en assosiasjon mellom flåttbitt og meningoradikulitt (1). Konstellasjonen lymfocytær meninigit og smertefull radikulitt ble nærmere beskrevet av Bannwarth og er siden blitt kalt Garin-Bujadoux-Bannwarth-syndromet. Navnet Lyme-sykdom oppsto etter rapporter om sammenheng mellom flåttbitt, erythema migrans og et klinisk bilde med nedsatt allmenntilstand og artritt hos barn i Lyme i Connecticut i 1976 (2). Spiroketen *B burgdorferi* ble isolert og erkjent som årsak til Lyme-borreliose i 1982 (3).

Epidemiologi

I Norge har systemisk Lyme-borreliose vært nominativt meldingspliktig til Meldingsystem for smittsomme sykdommer (MSIS) siden 1991 (tab 1). To retrospektive undersøkelser har vist årlig insidens av nevroborreliose på henholdsvis ca. 9 per 100 000 innbyggere (alle aldre) i Møre og Romsdal i 1998 (4) og 10 per 100 000 innbyggere over 18 år i Vest-Agder i perioden 1994–99 (5).

Forekomsten av Lyme-borreliose er høyest i høstmånedene, og øker i år med mild vinter og varm, fuktig sommer (6). Det er vist at kvinner over 40 år rammes oftest av flåttbitt og erythema migrans (7), mens data fra Norge tyder på at menn i større grad meldes med disseminerte former av Lyme-borreliose (8). I en undersøkelse fra et svensk høyendemisk område fant man 4 % risiko for å bli flåttbitt per ti timer utendørs og 0,5 % risiko for borreliainfeksjon per flåttbitt (9).

Flåtten

Lyme-borreliose overføres til menneske med flått som vektor. Den viktigste vektoren i Europa, *Ixodes ricinus*, har en livssyklus på gjennomsnittlig tre år og med tre stadier: larve, nymfe og voksen. Larver og nymfer trenger et blodmåltid for å utvikles til neste stadium, og voksen hunnflått trenger blod for å legge egg. Blodet hentes fra gnagere, fugler, harer og hjortedyr. Det er vist at *I ricinus* blir infisert med *B afzelii* hovedsakelig fra smågnagere, og med *B garinii* fra fugler (10). Hjortedyr smitter ikke flåtten med borreliabakterier. Tvert imot har man funnet en komplementmediert borreliacidaleffekt i hjortedyrsra (11). På steder med mye rådyr kan det derfor være lav prevalens av borreliabakterier i flåtten, men smitterisikoen kan fortsatt være stor, fordi hjortedyrene er viktige for flåttenes reproduksjon. Prevalens av borreliainfeksjon i Norge er 40–60 % for voksne flått, 20–30 % for nymfer og 0 % for larver (12).

Bakterien og human patogenese

Borrelia burgdorferi sensu lato-komplekset består av minst 12 ulike genotyper, hvorav minst tre – *B afzelii*, *B garinii* og *B burgdorferi sensu stricto* – er humanpatogene. Genomet til *B burgdorferi*, som ble sekvensert i

Hovedbudskap

- Lyme-borreliose deles inn i tre stadier etter sykdomsvarighet, utbredelse og organaffeksjon
- Diagnostikken baseres på en samlet vurdering av klinisk bilde og laboratorieresultater
- Responsraten ved antibiotikabehandling er høy
- Post-Lyme-sykdom er en omdiskutert tilstand som ikke responderer på antibiotikabehandling

1997 (13), har en uvanlig organisering med et lite lineært kromosom og flere lineære og sirkulære plasmider. Bakterien har evne til å unnsnippe immunsystemet hos vert og vektor ved kontinuerlig å omordne sitt DNA og andre overflateproteiner (såkalt antigen variasjon). De fleste borreliatypene har mindre evne til å unnsnippe immunsystemet hos mennesket enn hos andre verter (14).

Etter inokulasjon migrerer bakterien ut fra bittstedet ekstracellulært og ekstravaskulært og kan gi et sentrifugalt spredende erytem svarende til bakteriens vandring. En amerikansk studie viste at 44 % av 213 voksne pasienter med ubehandlet erythema migrans hadde spiroketemi (15), mange asymptomatisk. Hematogen spredning og videre vevsinvasjon varierer med bakteriens genotype, sannsynligvis også med vertens egenskaper. Et lite antall spiroketer kan gi kraftig lokal inflammasjon med aktivering av makrofager, T-celler, plasmaceller, B-celler og lokal produksjon av antistoffer og cytokiner (16). Dyrestudier har vist at B burgdorferi har særlig affinitet til meninger, nerverøtter og sensoriske ganglier, men ikke til parenkymet i sentralnervesystemet (17).

De ulike genotypene har ulik vevsaffinitet. B burgdorferi sensu stricto assosieres oftest med artritt, særlig i Nord-Amerika, der det er den eneste kjente årsaken til Lyme-borreliose. B garinii assosieres med neuroborreliose, og B afzelii med kronisk hudinfeksjon (acrodermatitis chronica atrophicans). Overlapping forekommer, og alle arter forårsaker erythema migrans.

Klinisk bilde

Klinisk deles sykdommen inn i lokalisert (stadium 1) og disseminert stadium. Disseminert stadium deles inn i tidlig og sen fase (stadium 2 og 3). Sykdommen kan debutere med symptomer fra et hvilket som helst stadium. Kun 30–50 % av neuroborreliosepasientene i Norge og Danmark har hatt erkjent erythema migrans (5, 18). Mange gjennomgår asymptomatisk infeksjon.

Stadium 1

Erythema migrans er et utslett som migrerer ut fra bittstedet. Det oppstår 2–30 dager etter flåttbitt og er sjelden under 5 cm i diameter. Infeksjoner med B afzelii gir ofte ringformet utslett og B garinii homogent utslett (19). Erythema migrans kan av og til ledsages av lette allmennsymptomer. Naturlig forløp er ukjent, men av 16 svenske pasienter med ubehandlet erythema migrans utviklet to meningitt og en artritt (20).

Borrelia lymphocytoma er en uvanlig form for tidlig lokalisert Lyme-borreliose, oftest lokalisert til øreflippen, brystvorte eller scrotum som en blårød, smertefri papel på huden.

Stadium 2

Akutt neuroborreliose er den vanligste formen for disseminert Lyme-sykdom i Norge. Sykdommen kan ramme alle deler av nervesystemet, men det mest typiske kliniske bildet hos voksne er lymfocytær meningitt, kranial nevritt (oftest 7. hjernenerve) og smertefull radikulitt. Andre sjeldnere rap-

porterte manifestasjoner er perifere nevropatier, pleksopatier eller affeksjon av sentralnervesystemet i form av demens, myelopati, afasi, parkinsonisme eller sykdomsbilde som likner amyotrofisk lateral-sklerose. Isolerte symptomer som hodepine, økt trøtthet, parestesier eller lett nakkestivhet uten ledsagende objektive nevrologiske utfall eller inflammasjonstegn i spinalvæsken kan ikke betegnes som neuroborreliose. I en norsk undersøkelse er det vist at perifer facialisparese hos voksne uten andre nevrologiske fenomener eller nedsatt allmenntilstand sjelden er forårsaket av borreliainfeksjon (21), og i en annen har man funnet at det samme gjelder for isolert kronisk distal symmetrisk polyneuropati (22).

Lyme-artritt er vanlig i USA, men sjeldnere i Europa. Typisk bilde er hyppig tilbakevendende kortvarige episoder med mono- eller oligoartritt i store ledd (oftest kne).

Ved Lyme-karditt er alvorlig hjerteaffeksjon ekstremt sjeldent, men forbigående AV-blokk og myoperikarditt kan forekomme.

Andre rapporterte kliniske bilder i stadium 2 er uttalte allmennsymptomer, multiple erythema migrans, uveitt, panoftalmitt, hepatitt og myositt.

Stadium 3

Denne betegnelsen brukes om ubehandlede infeksjoner som har vart i måneder eller år. Den vanligste formen i Europa er hudsykdommen acrodermatitis chronica atrophicans som debuterer som en blåaktig misfarging på ekstensorsiden av ekstremitetene. Senere utvikles ofte epidermal atrofi med tynn og papiraktig hud, av og til ledsaget av lokalisert sensorisk nevropati. Borreliartritter kan også bli kroniske, mens kronisk hjerteaffeksjon med dilatert kardiomyopati er uhyre sjelden. Kronisk neuroborreliose er ikke entydig definert, men betegnelsen brukes ofte ved sykdomsvarighet over seks måneder og progredierende encefalomyelitt.

Laboratoriediagnostikk

Ifølge både europeiske og amerikanske kriterier kreves støttende laboratoriefunn for sikker diagnostikk av Lyme-borreliose i stadium 2 og 3 (23, 24). Tolking av laboratoriefunn kan være en utfordring i praksis.

PCR og dyrking

Direkte påvisning av borreliaspiroketen regnes som diagnostisk gullstandard, men nytten av dette i klinisk hverdag er liten. Dyrking og polymerasekjedereaksjon (PCR) har best sensitivitet i hudbiopsier fra pasienter med erythema migrans (opptil 80 %) og acrodermatitis chronica atrophicans (60 %), men disse diagnosene stilles først og fremst ut ifra det kliniske bildet, og behovet for supplerende undersøkelser er lite. Ved Lyme-artritt kan PCR-undersøkelse av synovialvæsken være nyttig, med en sensitivitet på opptil 70 %. Direkte identifisering av borreliabakterier har lav sensitivitet i urin og spinalvæske

Tabell 1 Meldte tilfeller av disseminert Lyme-borreliose i 1997–2006 etter bostedsfylke ved diagnosetidspunkt (alle aldre). Tall fra Meldingssystem for smittsomme sykdommer, Nasjonalt folkehelseinstitutt (www.msis.no)

Fylke	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Østfold	12	8	3	5	–	1	3	11	13	18
Akershus	4	6	5	3	1	5	1	12	7	13
Oslo	3	3	2	5	4	1	1	12	9	10
Hedmark	–	–	–	–	–	1	–	2	3	1
Oppland	–	–	–	–	–	–	1	2	4	–
Buskerud	6	3	2	4	2	3	6	3	8	6
Vestfold	10	5	12	11	9	6	5	29	25	13
Telemark	11	26	22	18	15	18	22	23	33	70
Aust-Agder	25	16	16	12	14	7	24	32	27	16
Vest-Agder	52	48	56	39	31	27	33	49	60	47
Rogaland	3	12	13	15	20	13	19	31	30	39
Hordaland	–	11	3	7	3	2	6	6	23	20
Sogn og Fjordane	4	9	6	6	4	5	5	10	15	25
Møre og Romsdal	7	21	8	10	21	16	9	20	14	21
Sør-Trøndelag	3	6	4	6	1	6	3	3	4	7
Nord-Trøndelag	–	1	–	–	–	–	1	3	2	3
Nordland	2	3	–	–	–	–	3	1	3	1
Troms	1	1	1	–	–	–	1	2	–	1
Finnmark	–	–	–	–	–	–	1	–	–	–
Totalt	143	179	153	141	125	111	144	251	280	311

(10–20%) (25). I Norge gjøres ikke PCR-test rutinemessig i borreliadiagnostikken, men ved Sykehuset i Vestfold gjøres det på enkelte prøver (egenutviklet metode).

Borreliantistoffer

Antistoffer påvises ved hjelp av enzymimmunoassaymetodikk med kommersielle analysesett som benytter ulike antigener. Det er ikke store forskjeller i sensitivitet og spesifisitet mellom de ulike testmetodene som brukes i Norge, men mangel på standardisering kan være forvirrende.

For å bedre spesifisiteten av antistoffpåvisning bruker noen en totrinnsmetode med en bekreftende Western blot-test etter positiv ELISA-prøve. I Skandinavia brukes dette lite, fordi gevinsten regnes som liten i forhold til kostnadene. En ny enzymimmunoassaymetode basert på et enkelt syntetisk peptid (C6) avledet av VlsE-proteinet (variable major protein-like sequence), har vist lovende resultater og er i ferd med å bli godkjent etter erstatning for totrinnsmetoden (26, 27).

Påviste borreliantistoffer i spinalvæsken kan skyldes lekkasje fra serum og er da ikke uttrykk for nevroborreliose. For å fastslå om antistoffene er produsert intratekalt brukes ratiobestemmelse med korreksjon for defekt blod-hjerne-barriere. Ved mistanke om nevroborreliose er spinalpunksjon nødvendig, fordi antistoffer av og til kan påvises tidligere i cerebrospinalvæsken enn i serum. I Europa er intratekal borreliantistoffproduksjon obligatorisk ved nevroborreliose, unntatt ved sykdomsvarighet under seks uker (24).

Det er flere begrensede faktorer når det gjelder fortolkning av borreliantistoffer i klinisk diagnostikk. Antistoffene kan mangle både i serum og spinalvæske i tidlig sykdomsfase (28, 29), og dersom antibiotikabehandling innsettes tidlig, kan dette trolig hindre humoral immunrespons. I dag er deteksjonsraten av borreliantistoffer i serum 20–50% i stadium 1, 70–90% i stadium 2 og 100% i stadium 3 av Lyme-borreliose (30).

Borreliat-IgM-antistoffer kan forekomme naturlig eller indueres av andre infeksjoner eller autoimmune sykdommer (31). I høydemiske områder er det høy seroprevalens av antistoffer i befolkningen. I Vest-Agder er det funnet borreliantistoffer i 15–20% av blodgiversera. Videre vet vi at både IgM- og IgG-antistoffer produseres i serum og spinalvæske i flere år etter vellykket antibiotikabehandling (32).

Ifølge European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis (EUCALB) kan endring i antistofftiter være et diagnostisk hjelpemiddel (24). Dette har imidlertid aldri vært systematisk evaluert, og det er ikke klare retningslinjer for hva som er signifikant endring.

Generelt kan man si at positiv prediktiv verdi av påviste borreliantistoffer avtar betydelig hvis klinisk mistanke om borreliose er lav. Antistofftesting bør derfor ikke bru-

kes som en screening ved uklare sykdomsbilder. Testen kan heller ikke brukes til å evaluere effekt av behandling, og diagnostisk nytteverdi ved erythema migrans er lav fordi kun halvparten har antistoffer. Såkalt seronegativ kronisk Lyme-borreliose er ekstremt sjelden, og manglende antistoffer i serum ved mistanke om borreliose i stadium 3 bør medføre grundige differensialdiagnostiske overveielser.

Andre indirekte metoder

Påvisning av cytokinet CXCL 13 i cerebrospinalvæsken kan være nyttig i tidlig fase av akutt nevroborreliose når antistoffer ennå ikke er påvisbare (33). Det finnes metoder for påvisning av borreliaspesifikke T-celler, men klinisk diagnostisk nytteverdi er ikke godt nok undersøkt (34).

Profylakse

Forebygging av flåttbitt og rask fjerning ved bitt er de viktigste preventive midlene. Smitterisikoen øker jo lenger flåtten sitter fast, og den regnes som svært begrenset de første 24 timene (35). Flåtten fjernes ved å ta tak så nærme huden som mulig og dra rett ut. Reseter av munnpartiet kan stå igjen uten fare.

En rekombinant OspA (outer surface protein A)-basert vaksine ble lansert i 1998 i USA, men grunnet lav etterspørsel og rapporter om bivirkninger, ble den trukket tilbake fra markedet tidlig i 2002. Utvikling av Lyme-borreliose kan til en viss grad forebygges av én enkelt dose med 200 mg doksyklin gitt innen 72 timer etter et flåttbitt (36). Verdien av slik antibiotikaproylakse begrenses imidlertid av potensielle bivirkninger og faren for utvikling av antibiotikaresistens. Antibiotikaproylakse etter flåttbitt er ikke anbefalt i Norge.

Naturlig immunitet mot reinfeksjon med B burgdorferi har vært vist hos mus i et begrenset tidsrom (37), men antigen-heterogenitet ser ut til å hindre immunitet hos mennesker.

Behandling

I dag anbefales antibiotikabehandling til alle manifestasjoner av Lyme-borreliose. De anbefalte behandlingsregimene (ramme 1) regnes som svært effektive (38, 39).

I USA anbefales intravenøs behandling med ceftriaxon, cefotaksim eller penicillin ved meningitt eller radikulitt, og peroral doksyklin ved isolerte hjernenervepareser (40). I Europa er det ulike praksiser for behandling av nevroborreliose. Noen studier (klasse II–IV) har vist at peroral doksyklin er effektivt ved nevroborreliose (41–43), men i Norge brukes mest intravenøs penicillin eller ceftriaxon i 2–3 uker. Det er vist at lengre behandlingstid ikke gir noen tilleggsgevinst (44).

Prognose

Tilstanden post-Lyme-sykdom med persisterende symptomer som økt trøtthet, ned-

Ramme 1

Norske retningslinjer for behandling av Lyme-borreliose hos voksne. Tall fra *Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell* (www.legemiddelhandboka.no)

- 1 Ukomplicert erythema migrans:**
Doksyklin: 200 mg × 1 (eller 100 mg × 2) i 14 dager, eller amoksisillin 0,5 g × 3 i 14 dager
- 2 Multiple erythema migrans og borreliolymfocytom:**
Doksyklin 200 mg × 1 (eller 100 mg × 2) i 14 dager
- 3 Acrodermatitis chronica atrophicans:**
Doksyklin 200 mg × 1 (eller 100 mg × 2) i 20 dager
- 4 Borreliaartritt:**
Det er ingen enighet om behandlingsvarigheten. Minimum behandlingstid er antakelig 20 dager, men mange foretrekker 28–30 dager. Doksyklin 200 mg × 1 (eller 100 mg × 2)
- 5 Kardial borreliose (oftest AV-blokk av forskjellig grad):**
Behandles i sykehus under monitoring: Ceftriaxon intravenøst 2 g × 1 i minst 14 dager eller doksyklin peroralt 200 mg × 1 (eller 100 mg × 2) i minst 14 dager
- 6 Nevroborreliose:**
Ceftriaxon intravenøst 2 g daglig i 2–4 uker (foretrukket middel) eller cefotaksim intravenøst 2 g × 3 i 2–4 uker eller benzylpenicillin intravenøst 3 g (5 mill. IE) × 4 i 2–4 uker, eller doksyklin peroralt 200 mg daglig i 2–4 uker

nedsatt allmenntilstand, artralgi, myalgi og kognitive problemer etter behandling for Lyme-borreliose er omdiskutert. To store amerikanske pasient-kontroll-studier indikerer at prognosen etter behandling for Lyme-borreliose er svært god (45, 46), men det var få pasienter med nevroborreliose i studiepopulasjonene. I Norge og Sverige er det funnet at 25–60% av nevroborreliosepasientene rapporterer restsymptomer i form av lette pareser eller uspesifikke plager som asteni, smerter, parestesier og konsentrasjonsproblemer etter fem år, men under halvparten syntes plagene influerte på dagliglivet (5, 47). Svakheten ved disse studiene er manglende kontrollgrupper og liberale diagnostiske kriterier, med fare for overdiagnostikk.

Mekanismen bak kroniske plager er usikker. Forskjellige årsaksteorier som overdiagnostikk, sen antibiotikarespons, sekundær autoimmun aktivering eller irreversibel vevsskade er lansert (48). Noen har vist at borreliabakterien kan utvikles til cysteformer in vitro under spesielle laboratorieskapte omgivelser (49), men det er ikke dokumentert at

dette fenomenet har klinisk betydning. Det er heller ikke funnet andre sikre holdepunkter for persisterende borreliainfeksjon hos pasienter med kroniske plager, og det synes klart at tilleggshandling med antibiotika ikke hjelper (50). Alt i alt regnes prognosen ved Lyme-borreliose som god, og det er grunn til å formidle dette til pasientene.

Litteratur

1. Garin A, Bujadoux A. Paralyse par le tiques. *J Med Lyon* 1922; 71: 765-7.
2. Steere AC, Malawista SE, Hardin JA et al. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis. The enlarging clinical spectrum. *Ann Intern Med* 1977; 86: 685-98.
3. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF et al. Lyme disease - a tick-borne spirochetosis? *Science* 1982; 216: 1317-9.
4. Eldøen G, Vik IS, Vik E et al. Lyme-neuroborreliose i Møre og Romsdal. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 2008-11.
5. Ljøstad U, Mygland A, Skarpaas T. Neuroborreliose i Vest-Agder. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 610-3.
6. Bennet L, Halling A, Berglund J. Increased incidence of Lyme borreliosis in southern Sweden following mild winters and during warm, humid summers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 426-32.
7. Bennet L, Stjernberg L, Berglund J. Effect of gender on clinical and epidemiologic features of Lyme borreliosis. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2007; 7: 34-41.
8. Nygard K, Brantsaeter AB, Mehl R. Disseminated and chronic Lyme borreliosis in Norway, 1995-2004. *Euro Surveill* 2005; 10: 235-8.
9. Stjernberg L, Berglund J. Risk of acquiring tick bites in south-eastern Sweden. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 840-4.
10. Kurtenbach K, Schafer SM, de Michelis S. *Borrelia burgdorferi sensu lato in the vertebrate host*. I: Gray J, Kahl O, Lane RS, red. *Lyme borreliosis. Biology, epidemiology and control*. Wallingford: CABI Publishing, 2002: 117-48.
11. Bhide MR, Travnick M, Levkutova M et al. Sensitivity of *Borrelia* genospecies to serum complement from different animals and human: a host-pathogen relationship. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005; 43: 165-72.
12. Statens legemiddelkontroll. Terapienbefaling: Behandling og profylakse av flåttbårne sykdommer. *Nytt om Legemidler* 1999; 22 (suppl 1).
13. Fraser CM, Casjens S, Huang WM et al. Genomic sequence of a Lyme disease spirochaete, *Borrelia burgdorferi*. *Nature* 1997; 390: 580-6.
14. Pachner AR, Steiner I. Lyme neuroborreliosis: infection, immunity, and inflammation. *Lancet Neurol* 2007; 6: 544-52.
15. Wormser GP, McKenna D, Carlin J et al. Brief communication: hematogenous dissemination in early Lyme disease. *Ann Intern Med* 2005; 142: 751-5.
16. Cepok S, Zhou D, Vogel F et al. The immune response at onset and during recovery from *Borrelia burgdorferi* meningoradiculitis. *Arch Neurol* 2003; 60: 849-55.
17. Cadavid D, O'Neill T, Schaefer H et al. Localization of *Borrelia burgdorferi* in the nervous system and other organs in a nonhuman primate model of Lyme disease. *Lab Invest* 2000; 80: 1043-54.
18. 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: 399-423.
19. Carlsson SA, Granlund H, Jansson C et al. Characteristics of erythema migrans in *Borrelia afzelii* and *Borrelia garinii* infections. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 31-3.
20. Asbrink E, Olsson I, Hovmark A. Erythema chronicum migrans Afzelius in Sweden. A study on 231 patients. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]* 1986; 263: 229-36.
21. Ljøstad U, Okstad S, Topstad T et al. Acute peripheral facial palsy in adults. *J Neurol* 2005; 252: 672-6.
22. Mygland A, Skarpaas T, Ljøstad U. Chronic polyneuropathy and Lyme disease. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1213-5.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR Recomm Rep* 1997; 46: 1-55.
24. Stanek G, O'Connell S, Cimmino M et al. European Union Concerted Action on Risk Assessment in Lyme Borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 1996; 108: 741-7.
25. Lebech AM, Hansen K, Brandrup F et al. Diagnostic value of PCR for detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in clinical specimens from patients with erythema migrans and Lyme neuroborreliosis. *Mol Diagn* 2000; 5: 139-50.
26. Liang FT, Steere AC, Marques AR et al. Sensitive and specific serodiagnosis of Lyme disease by enzyme-linked immunosorbent assay with a peptide based on an immunodominant conserved region of *Borrelia burgdorferi* vlsE. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3990-6.
27. Skarpaas T, Ljøstad U, Søbøye M. Sensitivity and specificity of a commercial C6 peptide enzyme immuno assay in diagnosis of acute Lyme neuroborreliosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 675-7.
28. Hansen K, Lebech AM. Lyme neuroborreliosis: a new sensitive diagnostic assay for intrathecal synthesis of *Borrelia burgdorferi*-specific immunoglobulin G, A, and M. *Ann Neurol* 1991; 30: 197-205.
29. Ljøstad U, Skarpaas T, Mygland A. Clinical usefulness of intrathecal antibody testing in acute Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2007; 14: 873-6.
30. Wilske B. Diagnosis of Lyme borreliosis in Europe. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2003; 3: 215-27.
31. Ulvestad E, Kristoffersen EK. Falskt positivt serologisk prøvesvar ved mistenkt borreliose. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 88-90.
32. Hammers-Berggren S, Hansen K, Lebech AM et al. *Borrelia burgdorferi*-specific intrathecal antibody production in neuroborreliosis: a follow-up study. *Neurology* 1993; 43: 169-75.
33. Rupprecht TA, Pfister HW, Angele B et al. The chemokine CXCL13 (BLC): a putative diagnostic marker for neuroborreliosis. *Neurology* 2005; 65: 448-50.
34. Valentine-Thon E, Ilsemann K, Sandkamp M. A novel lymphocyte transformation test (LTT-MELISA) for Lyme borreliosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57: 27-34.
35. Piesman J, Mather TN, Sinsky RJ et al. Duration of tick attachment and *Borrelia burgdorferi* transmission. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 557-8.
36. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite. *N Engl J Med* 2001; 345: 79-84.
37. Piesman J, Dolan MC, Happ CM et al. Duration of immunity to reinfection with tick-transmitted *Borrelia burgdorferi* in naturally infected mice. *Infect Immun* 1997; 65: 4043-7.
38. Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007; 69: 91-102.
39. Loewen PS, Marra CA, Marra F. Systematic review of the treatment of early Lyme disease. *Drugs* 1999; 57: 157-73.
40. Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ et al. Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. The Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (suppl 1): 1-14.
41. Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG. Treatment of Lyme borreliosis. Randomized comparison of doxycycline and penicillin G. *J Neurol* 1989; 236: 464-9.
42. Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L et al. Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 1994; 44: 1203-7.
43. Borg R, Dotevall L, Hagberg L et al. Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 449-54.
44. Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkänen H et al. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 571-81.
45. Shadick NA, Phillips CB, Sangha O et al. Musculoskeletal and neurologic outcomes in patients with previously treated Lyme disease. *Ann Intern Med* 1999; 131: 919-26.
46. Seltzer EG, Gerber MA, Cartter ML et al. Long-term outcomes of persons with Lyme disease. *JAMA* 2000; 283: 609-16.
47. Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K et al. 5-year follow-up study of patients with neuroborreliosis. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 421-5.
48. Feder HM Jr., Johnson BJ, O'Connell S et al. A critical appraisal of «chronic Lyme disease». *N Engl J Med* 2007; 357: 1422-30.
49. Brorson O, Brorson SH. In vitro conversion of *Borrelia burgdorferi* to cystic forms in spinal fluid, and transformation to mobile spirochetes by incubation in BSK-H medium. *Infection* 1998; 26: 144-50.
50. Klemperer MS, Hu LT, Evans J 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: 85-92.

Manus ble mottatt 19.6. 2007 og godkjent 31.1. 2008. Medisinsk redaktør Preben Aavitsland.