

Lyme-nevroborreliose i Møre og Romsdal

Den store variasjonen i kliniske manifestasjoner ved Lyme-nevroborreliose understreker betydningen av laboratorieundersøkelser i så vel serum som spinalvæske.

Vi har studert pasienter med nevrologiske tegn forenlig med borreliainfeksjon, pleocytose i spinalvæsken og positiv borreliaserologi i serum eller spinalvæske analysert med ELISA-teknikk. Basert på data fra Meldingsystem for smittsomme sykdommer (MSIS) har vi kalkulert nasjonale insidensrater samt insidensrater for Møre og Romsdal fylke. Kliniske karakteristika, laboratorieverdier og behandlingseffekt er evaluert.

25 pasienter ble inkludert i studien. Isolert facialisparsese var ofte det eneste kliniske tegn, men ikke desto mindre viser studien stor variasjon i de kliniske manifestasjoner. 14 av de 25 (56 %) hadde utelukkende positive spesifikke borrelia-IgM- og -IgG-antistoffer i spinalvæsken, mens serumprøver fra samme tidspunkt var negative. Antibiotikabehandling viste god effekt, det ble ikke observert behandlingssvikt. Den gjennomsnittlige årlige insidensrate av Lyme-borreliose i Møre og Romsdal meldt til MSIS var 4,4/100 000 i 1989–99, den gjennomsnittlige nasjonale årlige insidensrate var 4,3/100 000. I 1998, derimot, var fylkesinsidensen 8,8/100 000, mens den nasjonale insidensen var 4,1/100 000.

Spredningen i kliniske symptomer og tegn gjør at terskelen for å gjøre serologiske undersøkelser inkludert undersøkelse av antistoffer i spinalvæske må være lav. Frekvensen av Lyme-borreliose i Møre og Romsdal er skiftende og tidvis høy. Den årlige variasjonen i insidens kan reflektere den varierende prevalens av flåttvektoren langs Norskekysten.

Infeksjoner med den flåttbårne mikroben *Borrelia burgdorferi* har vært rapportert i en rekke norske arbeider (1) siden den første rapporten i 1955 (2). Allerede i 1989 ble Lyme-borreliose foreslått som nominativt meldepliktig sykdom (3). Basert på et klinisk

Guttorm Eldøen

matsern@online.no

Nevrologisk avdeling

Inger Sofie Samdal Vik

Einar Vik

Mikrobiologisk avdeling

Rune Midgard

rune.midgard@fsm.mr-fylke.org

Nevrologisk avdeling

Fylkessjukehuset i Molde
6407 Molde

Eldøen G, Vik ISS, Vik E, Midgard R.

Lyme neuroborreliosis in Møre and Romsdal.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 2008–11.

Background. The broad variations in the clinical manifestation in Lyme borreliosis underline the importance of laboratory investigations in serum and cerebrospinal fluid.

Material and methods. We have studied patients with neurological signs compatible with Lyme neuroborreliosis, pleocytosis in cerebrospinal fluid and positive *Borrelia* serology in serum/cerebrospinal fluid analysed by ELISA. We have evaluated clinical characteristics, laboratory parameters, treatment effects, and incidence variations.

Results. We included 25 patients in the study. Isolated facial palsy was often seen, but clinical manifestations showed huge variation. Fourteen of 25 (56 %) patients had positive *Borrelia burgdorferi*-IgM and IgG titres in cerebrospinal fluid despite negative tests in serum. The mean annual incidence rate in the county judged by notified cases to the Norwegian Surveillance System for Communicable Diseases (MSIS) was 4.4/100,000 in the period 1989–99 as compared to the national rate of 4.3/100,000 in the same period. In 1998, however, the annual incidence rate in the county was 8.8/100,000 as compared to the national rate of 4.1/100,000.

Interpretation. The diversity of symptoms and signs suggests a liberal attitude towards serological testing including CSF analyses. Møre and Romsdal is a high incidence region for Lyme borreliosis in Norway. The annual variation in incidence might reflect a changing prevalence of the tick vector along the Norwegian coastline.

nevrologisk materiale fra Rogaland, Hordaland og Møre og Romsdal var den gjennomsnittlige årlige insidens av nevroborreliose 1,04/100 000 i perioden 1984–89 (R. Midgard og medarbeidere, poster ved IV International Conference on Lyme Borreliosis, Stockholm 1990). Borreliainfeksjoner er nå meldingspliktige til Meldingsystem for

smittsomme sykdommer (MSIS) i henhold til lov om vern mot smittsomme sykdommer (4). Fra 1995 registreres kun disseminert sykdom og senmanifestasjoner. Den epidemiologiske situasjonen i Norge er derfor relativt godt kartlagt fra år til år, og har vært regelmessig omtalt i MSIS' årsrapporter.

Lyme-nevroborreliose er en flåttbårne infeksjon i sentralt eller perifert nervesystem forårsaket av spiroketen *Borrelia burgdorferi* (5, 6). Skogflått finnes i områder med fuktig klima langs kysten sør for polarsirkelen (H. Tambs-Lyche, foredrag ved Verh XI Int Kongr Ent, Wien 1962, 7). Flåttene infiseres når blod suges fra et vertsdyr, oftest smågnagere. Frekvensen av infisert flått viser stor variasjon, og kunnskap om prevalens av infisert flått i et definert geografisk område kan være til nytte ved vurdering av smitterisiko i forbindelse med flåttbitt (1).

Distribusjonen av borreliainfeksjoner faller sammen med utbredelsen av *Ixodes ricinus* i Norge. Langs kyststrekningen fra grensen mot Sverige til Helgeland har seroepidemiologiske studier (P.A. Jenum, poster ved IV International Conference on Lyme Borreliosis, Stockholm, 1990) vist en prevalens i befolkningen på 10–25 %. De fleste som infiseres, gjennomgår en asymptomatisk infeksjon. Et fåtall mennesker utvikler sykdom. De kliniske symptomer og tegn ved Lyme-nevroborreliose viser stor variasjon (8–14).

Serologisk diagnostikk av borreliainfeksjon er blitt mer pålitelig ved at testenes spesifisitet og sensitivitet er forbedret. Testene er en viktig støtte til den kliniske diagnostikk (15, 16). Imidlertid er den tidlige serodiagnostikk ved Lyme-nevroborreliose fortsatt hemmet av falskt negative prøveresultater (17). Dette har flere årsaker. En viktig grunn er at det på diagnosetidspunktet ennå ikke er produsert detekterbare mengder antistoffer. En annen kan være heterogeniteten mellom de ulike stammer av *Borrelia burgdorferi sensu lato* (18). Lyme-nevroborreliosepasienter i Europa er hyppigst infisert med *Borrelia garinii* (19).

Vi har studert Lyme-nevroborreliose i Møre og Romsdal i 1998 (G. Eldøen og medarbeidere, poster ved VIII International Conference on Lyme Borreliosis and other Emerging Tick-borne Diseases, München, 1999). Studiens utgangspunkt var et inntrykk av økt forekomst, basert på klinisk vurdering og serologisk diagnostikk. Vi har undersøkt de kliniske manifestasjoner, utført serologiske undersøkelser i serum og

spinalvæske samt evaluert effekten av instituert behandling. For å få et inntrykk av forekomsten i Møre og Romsdal sammenliknet med landet for øvrig har vi kalkulert incidensrater basert på de meldte Lyme-borreliosestilfellene som er mottatt i MSIS.

Materiale og metode

Vi har studert pasienter med symptomer og kliniske tegn på Lyme-nevroboreliose i Møre og Romsdal. Retrospektivt har vi inkludert pasienter innlagt i Nevrologisk avdeling, Fylkessjukehuset i Molde, med klinisk mistanke om Lyme-nevroboreliose. I tillegg til anamnesticke og kliniske holddepunkter for sykdom i sentralt eller perifert nervesystem måtte de inkluderte pasienter også ha positive borreliaantistoffprøver i serum og spinalvæske eller pleocytose i spinalvæske.

Anamnesticke var flåttbitt og erythema migrans samt uklare tilstander med diffuse, migrerende smerter ofte årsak til nærmere kartlegging, mens sensoriske manifestasjoner av migrerende karakter, allmenne symptomer på meningoencefalitt, facialisparsese og motoriske manifestasjoner som pareser og ataksi oftest var indikasjon for utredning med borreliaserologi i serum og spinalvæske.

I tillegg til de pasienter som har vært innlagt ved Nevrologisk avdeling, Fylkessjukehuset i Molde, har vi inkludert pasienter som har vært innlagt ved barneavdelinger, medisinske avdelinger og kirurgiske avdelinger ved fylkets øvrige sykehus og som på klinisk mistanke om borreliainfeksjon har fått utført serologiske borreliatester ved Mikrobiologisk laboratorium, Fylkessjukehuset i Molde. I etterkant av påvist positiv borreliaserologi har vi innhentet kliniske data i form av epikriser fra de aktuelle kliniske avdelinger. Ved kliniske holddepunkter for sykdom i sentralt eller perifert nervesystem og pleocytose i spinalvæske i tillegg til den positive borreliaserologi har vi likeledes inkludert disse pasientene i studien.

Til sammen har vi inkludert 25 pasienter (11 menn, 14 kvinner) med gjennomsnittsalder 39 år (variasjonsbredde 5–72 år). Samtlige pasienter var bosatt i Møre og Romsdal på diagnosetidspunktet. Alle pasientene ble spinalpunkttert som ledd i den primære diagnostikk.

Samtlige serologiske analyser er utført ved Mikrobiologisk laboratorium som ledd i den diagnostiske utredning av pasienter med borreliasuspekterte kliniske manifestasjoner. Analysene av IgM- og IgG-antistoffer mot B burgdorferi er utført med ELISA-teknikk (20, 21). Laboratoriet bruker to forskjellige tester til påvisning av antistoffer i serum, en test med B burgdorferi-antigen (stamme B31) og en test basert på flagellantigen fra B burgdorferi. Ved analyse av antistoffer i spinalvæske brukes en capture-ELISA-teknikk basert på flagellantigen (renset, nativt B afzelii stamme DK1-flagell; DAKO) til påvisning av både IgG og IgM. Basert på re-

Tabell 1 Symptomer og tegn hos 25 pasienter med Lyme-nevroboreliose i Møre og Romsdal

Manifestasjoner	Antall
Sensoriske symptomer og tegn ¹	16
Allmennsymptomer ²	14
Facialisparese (mono- og diplegier)	12
Motoriske symptomer og tegn ³	10
Hjernestammesymptomer og tegn ⁴	6
Hudsymptomer og tegn ⁵	5

¹Inkluderer abdominale, ischialgiforme og diffuse smerter, sensoriske symptomer og sensoriske utfall

²Inkluderer feber, påvirket allmenntilstand, hodepine, redusert matlyst, nakkestivhet, diaré og lymfeknutesvulst

³Inkluderer pareser, gangproblemer/ataksi, spastisitet og hypo- eller hyperrefleksi

⁴Inkluderer nystagmus, diplopi, dysartri/tyggeproblemer, dysmetri og vertigo

⁵Inkluderer uspesifikke eksantemer og erythema migrans

sultatene av serum- og spinalvæskeanalyser beregnes en spesifikk antistoffindeks som gjør det mulig å skille transsudative forandringer fra intratekal syntese. Celletellinger

er utført ved Klinisk kjemisk laboratorium i ordinært tellekammer. Proteinkvantiteringer i serum og spinalvæske er utført som ledd i den rutinemessige diagnostikk. Utstrykspreparat av spinalvæske er etter farging med May-Grünwald-Giemsafarge vurdert morfologisk i mikroskop. Åtte pasienter (32 %) ble spinalpunkttert i kontrolløyemed. Normalisert celletall og fall i totalprotein i spinalvæske ble brukt som uttrykk for effekt av antibiotisk behandling.

Pasientene har fått behandling med ceftriaxon 2 g intravenøst (n = 23) en gang daglig i 14 dager. Peroral tetrasyklinbehandling har også vært benyttet (n = 2) i form av doksyklin 200 mg per os daglig i 14 dager.

MSIS har gitt oss oversikt over innmeldt sykdomsfrekvens for landet som helhet samt for hvert fylke. Befolkningstallene er hentet fra Statistisk sentralbyrås hjemmesider (22). Incidensratene er ikke aldersjustert.

Resultater

Sensoriske symptomer og utfall, inkludert smerter, var den hyppigst forekommende sykdomsmanifestasjon (n = 16; 64 %). Meningoencefalitt (n = 6; 24 %) og migrerende radikulære smerter (n = 14; 56 %) var også relativt hyppig forekommende (tab 1).

12 pasienter (48 %) hadde facialisparsese. Tre av disse hadde facialisdiplegi, samtlige

Tabell 2 Spesifikke Borrelia burgdorferi-antistoffer av IgM- og IgG-klasse i serum og spinalvæske hos 25 pasienter med Lyme-nevroboreliose i Møre og Romsdal. Distribusjonsmønster samt totalt antall positive analyser i hver immunoglobulinklasse i serum og spinalvæske

Antall	IgM _{serum}	IgG _{serum}	IgM _{spinalvæske}	IgG _{spinalvæske}
9	–	–	+	+
5	–	+	+	+
4	–	–	+	–
2	+	+	+	+
2	–	+	–	+
1	–	–	–	+
1	–	+	+	–
1	+	–	–	+
	3	10	21	20

Tabell 3 Celletall og totalproteinkonsentrasjon i spinalvæske hos pasienter med Lyme-nevroboreliose i Møre og Romsdal

	Før behandling	Etter behandling Gjennomsnittlig observasjonstid 108 dager
Celletall i spinalvæske (n · 10 ⁹ /l)	N = 23	N = 8
Gjennomsnitt	180	32 ¹
Variasjonsbredde	0–560	0–125
Totalprotein i spinalvæske (g/l)	N = 19	N = 8
Gjennomsnitt	1,50	0,52 ²
Variasjonsbredde	0,31–4,86	0,33–0,82

¹P = 0,010

²P = 0,001 (paret test)

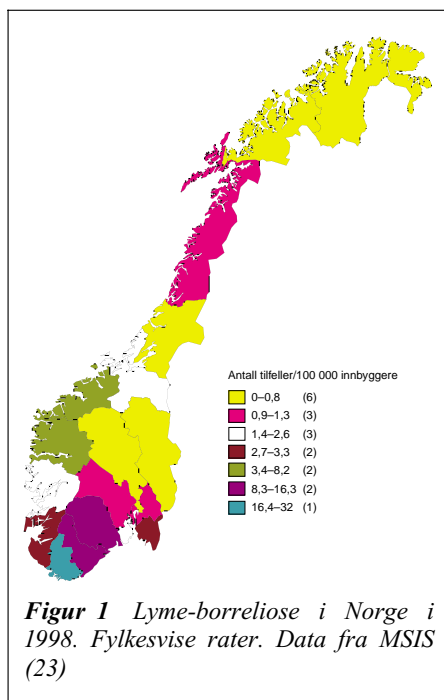
var barn. Erythema chronicum migrans forelå hos fem pasienter (20%).

Tabell 2 viser distribusjonen av spesifikke borreliaantistoffer av IgM- og IgG-klasse i serum og spinalvæske. Hos 14 av pasientene (56%) forelå spesifikke borreliaantistoffer utelukkende i spinalvæsken. Hos de resterende 11 pasientene forelå ulike kombinasjoner av spesifikke borreliaantistoffer i serum og spinalvæske. Tre pasienter hadde normalt celletall og normal totalproteinverdi i spinalvæsken, men samtidig positive serologiske prøver i serum og spinalvæske av både IgM- og IgG-klasse. To pasienter hadde normalt celletall i spinalvæsken kombinert med sikkert forhøyet totalprotein og samtidige positive serologiske prøver i serum og spinalvæske.

Hos åtte av pasientene ble det utført kontrollspinalpunksjon etter gjennomsnittlig 108 dager. Tabell 3 viser de inflammatoriske laboratorieverdiene celletall og totalprotein i spinalvæske før og etter behandling.

Insidensen av Lyme-borreliose i Norge i 1998 fylkesvis fordelt fremgår av figur 1 (23). Agder-fylkene, Telemark, Sogn og Fjordane og Møre og Romsdal viser høyest forekomst. Det var innmeldt 21 pasienter med Lyme-borreliose til MSIS i 1998, mens vi gjennom den kliniske studien samme år identifiserte 25 pasienter med Lyme-nevroborreliose.

Tabell 4 viser den tidsmessige variasjon i forekomst av Lyme-borreliose for perioden 1990–99 i Møre og Romsdal sammenliknet med landet som helhet. Gjennomsnittlig årlig insidens er 4,4/100 000 i Møre og Romsdal (1,3–11,7), de tilsvarende tall for landet som helhet er 4,3/100 000 (2,0–10,1). Insidensen av Lyme-borreliose var særlig høy i Møre og Romsdal i 1990 og 1998, mens den nasjonale insidens disse årene lå under gjennomsnittlig årlig insidens i Norge i perioden 1990–99. Frekvensen av Lyme-borreliose var også relativt høy i 1995 i Møre og Romsdal, mens den årlige insidens i den aktuelle



Figur 1 Lyme-borreliose i Norge i 1998. Fylkesvise rater. Data fra MSIS (23)

tidsperiode for øvrig var klart under det nasjonale gjennomsnitt. Menn affiseres noe oftere enn kvinner, og aldersdistribusjonen viser et bimodalt mønster med toppe i barne- og ungdomsalder (0–19 år) og voksen alder (50–59 år).

Diskusjon

Det kliniske sykdomsbildet ved Lyme-nevroborreliose er fortsatt alt vesentlig i samsvar med Bannwarths beskrivelse (24), nemlig en smertefull radikulitt, hjernenerveaffeksjon og mononukleær pleocytose i spinalvæske. Større oppmerksomhet omkring sykdomsbildet og bedre serologiske tester har imidlertid utvidet det kliniske spektrum noe. Det observerte kliniske uttrykk i vår studie er godt i samsvar med kliniske beskrivelser fra andre studier (8–10,

14). De pediatriske pasientene som er inkludert i studien, har imidlertid relativt milde og vage symptomer og tegn, mens de korresponderende spinalvæskeforandringene ofte er betydelige. Monosymptomatisk facialispaparese ses ofte i dette alderssegmentet. Dette er i samsvar med tilsvarende observasjoner fra andre europeiske studier (25–27).

Hos 14 pasienter (56%) i vårt materiale kunne vi påvise spesifikke borreliaantistoffer av IgM- og IgG-klasse utelukkende i spinalvæske, mens de parallelt oppsatte serumprøver fra samme tidspunkt var negative. Dette illustrerer at hvis det kliniske sykdomsbildet kan være forenlig med Lyme-nevroborreliose, bør man være liberal med spinalvæskediagnostikk selv om serumanalyser av spesifikke borreliaantistoffer skulle være negative. Det mikrobiologiske laboratorium som analyserer prøvene bør minne rekvirenten om dette forhold ved negative serumprøver. Dette er spesielt viktig hvis den kliniske mistanke om Lyme-nevroborreliose er sterk.

Sensitiviteten ved påvisning av spesifikke borreliaantistoffer av IgM- og IgG-klasse i serum er kun 56% i vårt materiale. Samtlige analyser av borreliaspesifikk intratekal antistoffproduksjon av IgM- eller IgG-klasse er naturlig nok positiv i vår studie, siden dette er et av inklusjonskriteriene. De spesifikke intratekale borreliaantistoffer kan ofte demonstreres for serokonversjon (28, 29).

Pasientene som inngikk i vårt materiale, fikk behandling med to ulike antibiotika. De fleste har imidlertid vært behandlet med ceftriakson intravenøst. Vi har kontrollert spinalvæsken etter behandling hos åtte pasienter (32%), og benyttet celletall og totalprotein i spinalvæsken som parametere på behandlingseffekt. Fall i celletall og totalprotein i spinalvæsken er signifikant med tilnærmet full normalisering av de inflammatoriske spinalvæsketegn hos samtlige undersøkte pasienter. Hos tre av de kontrollerte pasientene ble imidlertid kontrollpunktjonen utført etter relativt kort tid (14–24 dager), og hos disse så vi som ventet en signifikant reduksjon i celletall i spinalvæsken, men ingen fullstendig normalisering av spinalvæskefunnet. De spesifikke borreliaantistoffene kan imidlertid påvises i lang tid etter behandling, og er derfor lite egnet til å påvise behandlingseffekt.

Ingen av de behandlede pasienter har vært søkt tilbake til eller har vært reinnlagt i Nevrologisk avdeling på grunn av vedvarende symptomer og sykdomstegn, noe som sannsynligvis er uttrykk for tilfredsstillende klinisk behandlingseffekt. Vi har imidlertid ikke utført en systematisk klinisk etterundersøkelse av samtlige pasienter. Vi har således ikke observert sikker behandlingssvikt hos noen av de aktuelle pasientene, noe som er i samsvar med andre behandlingsstudier (30–34).

Forekomsten av Lyme-borreliose i Møre og Romsdal fylke og i landet som helhet vis-

Tabell 4 Lyme-borreliose i Møre og Romsdal og i Norge 1989–99. Data fra MSIS

Årstall	Norge		Møre og Romsdal	
	Antall	Insidensrate (per 100 000)	Antall	Insidensrate (per 100 000)
1989	5	–	1	–
1990	83	2,0	28	11,7
1991	89	2,1	3	1,3
1992	179	4,2	7	2,9
1993	433	10,1	5	2,1
1994	347	8,1	7	2,9
1995	134	3,0	16	6,7
1996	121	2,8	5	2,1
1997	143	3,3	7	2,9
1998	179	4,1	21	8,8
1999	146	3,3	7	2,9
1990–99		4,3		4,4

te relativt stabile tall i perioden 1990–99, bedømt etter de Lyme-borreliosestilfeller som er meldt inn til MSIS. Insidenstallene tidlig i perioden er preget av at borreliainfeksjoner først ble gjort nominativt meldingspliktige i 1989. Fra 1989 til 1995 skulle alle Lyme-borreliosestilfeller meldes, fra 1995 er det gjennomført en endring av meldingskriteriene slik at kun disseminert og kronisk sykdom skal meldes.

Sett i nasjonalt perspektiv var insidensratene høye i 1993 og 1994, mens frekvensene i siste halvdel av perioden var 3–4 nye tilfeller/100 000 innbyggere/år. Med unntak av årene 1990, 1995 og 1998 lå Møre og Romsdal litt under den nasjonale gjennomsnittlige årlige insidensrate. I 1995, men særlig i 1990 og 1998, var imidlertid den årlig insidensrate vesentlig høyere, uten at man ut fra denne studien kan identifisere sikre faktorer som kan bidra til å forklare dette. Det er knyttet betydelig usikkerhet og svakhet til de rapporterte tall og kalkulerte rater. Dette illustreres klart ved at vi i vårt kliniske materiale i 1998 fanget opp flere tilfeller av Lyme-nevroboreliose enn det totalt innmeldte tall til MSIS dette året. Det er også grunn til å anta at de registrerte tallene fra de to første årene etter innført meldingsplikt representerer dårlig rapportering.

De innmeldte Lyme-borreliosestilfeller gir antakelig et godt bilde av den relative distribusjon av sykdommen i Norge, mens det hefter stor usikkerhet ved de absolutte tall og kalkulerte rater. Den korte observasjonsperioden gjør det vanskelig å vurdere hvorvidt insidensen av Lyme-borreliose er økende eller tidsmessig fluktuierende. Det er antatt at den varierende frekvens av Lyme-borreliose kan reflektere den skiftende prevalens av skogflått langs kysten. Skogflåttprevalensen påvirkes av vegetasjon, temperatur og fuktighet, men varierer også med bestanden av vertsdyr, vesentlig smågnagere (7). I tråd med de årlige regelmessige rapporter fra MSIS (23) var det fylkene på Sørlandet, spesielt Agder-fylkene, som hadde den klart høyeste forekomst av borreliainfeksjoner.

Vi takker medisinske og pediatriske kolleger i Møre og Romsdal for bidrag til den kliniske informasjon vedrørende pasientene som inngår i studien. Viggo Hasseltvedt ved Folkehelse har bidratt med epidemiologiske data om Lyme-borreliose. Vi takker også to anonyme fagvurderere for verdifulle råd.

Litteratur

- Jenum PA, Mehl R, Hasseltvedt V, Bjark P. Lyme-borreliose. Tidsskr Nor Lægeforen 1994; 114: 1968–73.
- Bjørnstad RT, Mossige K. Erytema migrans med meningopolyradiculitt. Tidsskr Nor Lægeforen 1955; 75: 264–5.
- Lystad A. Lyme sykdom – melding. MSIS-rapport 1989; 17: 51.
- Lov om vern mot smittsomme sykdommer av 5.8.1994. Statens helsetilsyn IK-8/95. Oslo: Statens helsetilsyn, 1995.
- Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Be-

- nach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease: a tick-borne spirochetosis? Science 1982; 216: 1317–9.
- Steere AC, Grodzicki MS, Kornblatt AN, Craft JE, Barbour AG, Burgdorfer W et al. The spirochetal etiology of Lyme disease. N Engl J Med 1983; 308: 733–40.
- Mehl R, Sandven P, Braathen LR. Skogflått *Ixodes Ricinus*. Tidsskr Nor Lægeforen 1987; 107: 1642–4.
- 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: 399–423.
- Pachner AR, Steere AC. The triad of neurologic manifestations of Lyme disease. Neurology 1985; 35: 47–53.
- Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. N Engl J Med 1990; 323: 1438–44.
- Tjørstad K, Vandvik B. Subakutt flåttbåren spirochætose. Tidsskr Nor Lægeforen 1986; 106: 2506–10.
- Midgard R, Hofstad H. Unusual manifestations of nervous system *Borrelia burgdorferi* infection. Arch Neurol 1987; 44: 781–3.
- Vegsundvåg J, Nordeide J, Reikvam Å, Jenum PA. Late cardiac manifestation of *Borrelia burgdorferi* infection (Lyme disease). BMJ 1993; 307: 173.
- Haass A. Lyme neuroborreliosis. Curr Opin Neurol 1998; 11: 253–8.
- Hansen K. Lyme neuroborreliosis: improvements of the laboratory diagnosis and a survey of epidemiological and clinical features in Denmark 1985–1990. Acta Neurol Scand Suppl 1994; 151: 1–44.
- Lebech AM, Hansen K, Brandrup F, Clemmensen O, Halkier-Sorensen L. 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: 139–150.
- Kaiser R. False-negative serology in patients with neuroborreliosis and the value of employing of different borrelial strains in serological assays. J Med Microbiol 2000; 49: 911–5.
- Hauer U, Wilske B. Enzyme-linked immunosorbent assays with recombinant internal flagellin fragments derived from different species of *Borrelia burgdorferi* sensu lato for the serodiagnosis of Lyme neuroborreliosis. Med Microbiol Immunol 1997; 186: 145–51.
- Marconi RT, Hohenberger S, Jauris-Heipke S, Schulte-Spechtel U, La Voie CP, Rossler D et al. Genetic analysis of *Borrelia garinii* OspA serotype 4 strains associated with neuroborreliosis: evidence for extensive genetic homogeneity. J Clin Microbiol 1999; 37: 3965–70.
- Hansen K, Pii K, Lebech A-M. Improved immunoglobulin M serodiagnosis in Lyme borreliosis using a μ -capture enzyme linked immunosorbent assay with biotinylated *Borrelia burgdorferi* flagella. J Clin Microbiol 1991; 29: 166–73.
- Hansen K, Hindersson P, Pedersen NS. Measurement of antibodies to the *Borrelia burgdorferi* flagellum improves serodiagnosis in Lyme disease. J Clin Microbiol 1988; 26: 338–46.
- Statistisk sentralbyrå. Befolkningsstatistikk. www.ssb.no
- Hasseltvedt V. Lyme borreliose 1998. MSIS-rapport 1999; 27: 22.
- Bannwarth A. Chronische lymphocytäre Meningitis, entzündliche Polyneuritis und «Rheumatismus»: ein Beitrag zum Problem «Allergie und Nervensystem». Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten 1941; 113: 284–376.
- Stiernstedt G. Tick-borne *Borrelia* infection in Sweden. Scand J Infect Dis Suppl 1985; 45: 1–70.
- Pfister HW, Einhüpl KM, Wilske B, Preac-Mursic V. Bannwarth's syndrome and the en-

- larged neurological spectrum of arthropod-borne Borreliosis. Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg (A) 1987; 263: 343–7.
- Issakainen J, Gnehm HE, Lucchini GM, Zbinden R. Value of clinical symptoms, intrathecal specific antibody production and PCR in CSF in the diagnosis of childhood Lyme neuroborreliosis. Klin Pædiatr 1996; 208: 160–9.
- Stiernstedt G, Granström M, Hederstedt B, Sköldenberg B. Diagnosis of spirochetal meningitis by enzyme-linked immunosorbent assay and indirect immunofluorescence assay in serum and cerebrospinal fluid. J Clin Microbiol 1985; 21: 819–25.
- Hansen K, Lebech A-M. 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.
- Rohacova H, Hancil J, Hulinska D, Mailer H, Havlik J. Ceftriaxone in the treatment of Lyme neuroborreliosis. Infection 1996; 24: 88–90.
- Halperin JJ. Neuroborreliosis. Am J Med 1995; 98: 52S–9.
- Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. Clin Infect Dis 1999; 28: 569–74.
- Cunha BA. Minocycline versus doxycycline in the treatment of Lyme neuroborreliosis. Clin Infect Dis 2000; 30: 237–8.
- Karckonen K, Stiernstedt SH, Karlsson M. Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2001; 33: 259–62.

○