

Fallon, B.A. et al
Inflammation and central nervous system Lyme disease
Neurobiol. Dis. (2009)

Exzerpt in deutscher Übersetzung
von
Walter Berghoff

Vorbemerkung:

Die vorliegende Publikation von Fallon und Mitarbeitern ist eine Übersichtsarbeit zur Pathophysiologie der Lyme-Neuroborreliose unter besonderer Beachtung immunologischer und molekularbiologischer Erkenntnisse. Die vorliegende Übersetzung ist ein Exzerpt und gibt die wesentlichen Inhalte unter Literaturhinweis wieder. Bezüglich weiterer Detail-Informationen und der entsprechenden Literatur sei auf die Originalarbeit verwiesen.

Abstract

LB führt zu Multiorganerkrankung einschließlich Nervensystem. Die Studie soll die Bedeutung von Entzündungsprozessen in diesem Zusammenhang klären, gestützt auf Studien an Mensch und Tierexperimenten (Rhesusaffen). Es werden Richtungen für zukünftige Studien dargestellt, um zu klären, ob die Entzündung ein Mediator ist für die chronisch persistierende Lyme-Borreliose, insbesondere bei Patienten, die trotz antibiotischer Behandlung krank bleiben.

LB: EM, Gelenke, Herz, Muskeln, ZNS, peripheres NS.

Bb dringt etwa 18 Tage nach Infektionsbeginn in den Liquor. Auch PCR-Untersuchungen zeigen Invasion innerhalb der ersten zwei Wochen, jedoch nur in 50% der symptomatischen LNB-Patienten (1, 2).

Bei multiplen EM (also sinngemäß Stadium II, Anm. d. Übers.) 31% Neuroborreliose (3).

Bg hat besondere Bedeutung für Neuroborreliose. In USA nur Bss (4).

Entzündungen im Subarachnoidalraum und im perineuralen Gewebe treten ein bis vier Wochen nach Infektionsbeginn auf (5).

Sonstige Manifestationen der LNB: Meningoradiculitis (Bannwarth-Syndrom), craniale Neuritis, Encephalopathie, periphere Neuropathie, Encephalitis, Encephalomyelitis, neuropsychiatrische Erkrankungen (6).

Rhesusaffe (*Rhesus macaque*) ist geeignetes Experimentaltier (5).

Klinische Studien beim Menschen

Unbehandelte LB-Patienten entwickeln in 10%-15% der Fälle LNB: Periphere Neuropathie, Meningitis, Encephalitis, Entzündungen in Nervenwurzeln, dorsalen Wurzelganglien, grauer Substanz (Gehirn, Rückenmark) (7, 8, 9).

LNB kann auftreten während EM noch vorhanden ist (2).

Sonstige Manifestationen der LNB: Encephalopathie, Encephalomyelitis (10, 11, 12), Pseudotumor cerebri bei Kindern (13), Cerebellitis (14), Encephalomyelitis (15, 16).

Encephalopathie: Brain fog (sinngemäß: benebelt, Benommenheit).

Fatigue, Schlafstörungen, mentale Störungen (17, 18, 19).

Myelitis (15).

Vaskulitis mit Hirnstörung, cerebralen Anfällen, Hirninfarkt, MS-ähnliche Krankheitsmanifestationen.

Polyneuropathie (LNB) zeigt einen multifokalen Verlust des Axon, epineurale perivaskuläre Entzündung (20, 21).

Mehrere Arbeiten im Hinblick auf Schlaganfall bei LNB (22, 23, 24). Schädigung der Blut-Hirn-Schranke ermöglicht Penetration von Bb (25, 26), in den entzündlichen Infiltraten des Cortex vorwiegend T-Helfer-Zellen (9). Zudem spongioforme Veränderungen, erhöhte Anzahl von Mikrogliazellen, Lymphozyten, Plasmazellen in den Leptomeningen (27).

Bb meist nur in sehr geringer Zahl vorhanden, folglich ist Infektion wahrscheinlich nicht Ursache der Gewebsschädigung, sondern der entzündliche Prozess.

Vaskulitis führte bei Kind zum Tod bei Status epilepticus. Obduktion zeigte eine generalisierte Vaskulitis und Bb (28, 22).

Entzündliche Hirnläsionen gingen unter Antibiotika zurück oder verschwanden (22).

Auch bei Studien mittels Autopsie wurde Vaskulitis nachgewiesen (29).

LNB verursacht subarachnoidale Blutung und intercerebrale Blutung, Hirninfarkt im Thalamus (30, 24, 31, 32, 33, 23).

Vaskulitis Prädilektionsstelle vorderer Anteil des Circulus willisii (34, 35, 36, 31).

Krankheitszustände im Zusammenhang mit Vaskulitis oft erst Monate nach Infektionsbeginn. Pleozytose, Erhöhung von Liquoreiweiß, Antibiotika wirken günstig.

Läsionen im Marklager durch Antibiotika beseitigt (30).

LNB kann MS gleichen. Solche MS-ähnlichen Krankheitsbilder lassen sich durch Antibiotika bessern (Ceftriaxon) (37, 38).

Hypothese: Bb führt zur Produktion von autoreaktiven Antikörpern gegenüber Myelin (Kreuz-Recognition), d.h. Kreuz-Erkennung bezüglich bakteriellen und Myelin-Peptiden oder via Aktivierung bestimmter Zytokine, d.h. gleiche Zytokine unter dem Einfluss von Bb bzw. bei MS. Strukturelle Verwandtschaft zwischen Myelin-Protein und Bb-Flagellin. Nachweis von kreuzreaktiven polyklonalen und monoklonalen Antikörpern bezüglich Flagellin-Antigen oder Epitopen der neuralen Zellen, d.h. die polyklonalen und monoklonalen AK richten sich sowohl gegen Flagellin als auch gegen neurale Epitope (39, 40, 41, 42, 43, 44, 45).

Die kreuzreaktiven Vorgänge können ein Krankheitsbild simulieren, das weitgehend der RRMS entspricht.

19/283 Patienten mit MS waren Bb-serologisch positiv. 5/283 hatten intrathekale Antikörper gegen Bb. Behandlung mit Ceftriaxon bzw. Doxycyclin verhinderte keine weiteren Schübe (46, 47).

Beziehung zwischen MS / LNB: Borrelien-Serologie bei MS-Patienten zweimal so häufig positiv wie bei Patienten mit sonstigen neurologischen Krankheiten (48).

10/10 MS-Patienten zystische Strukturen im Liquor, nicht jedoch bei Kontrollen. Bei allen Patienten jedoch PCR negativ; aufgrund des Fehlens des Erregernachweises kann die Arbeit von Brorson den Zusammenhang zwischen Bb und MS nicht unterstützen (49).

Experimentelle Hinweise auf die Bedeutung entzündlicher Vorgänge im ZNS bei Lyme-Borreliose

Bb exprimiert Lipoproteine, die neutrophile Leukozyten anziehen. Lipoproteine von Bb ist 50 bis 500 Mal wirksamer als Lipoproteine von anderen Bakterien im Hinblick auf Induktion von Zytokinen und Mitogenen (50).

Wahrscheinlich werden OspA, OspB und OspC nach Inokulation downreguliert, so dass nurmehr Antikörper gegenüber Flagellin bleiben (51).

Bei Menschen, wie beim Rhesusaffen führt Bb zu einer heftigen Entzündung in verschiedenen Organen, im Parenchym des ZNS ist dagegen die Entzündung gering oder fehlt vollkommen (5).

OspA ist ein starker Stimulator der neutrophilen Leukozyten und proinflammatorischer Zytokine, OspA wird jedoch bereits kurz nach der Blutmahlzeit downreguliert und nach Eindringen in den menschlichen Organismus, insbesondere ZNS wieder upreguliert (52, 53, 54, 55, 56, 57).

OspC ist stark immunogen (58). Es wird kurz nach der Inokulation downreguliert. Dies begünstigt die Invasion, da OspC das Immunsystem stark stimuliert.

VlsE dient Bb dem Immunsystem zu entkommen und ermöglicht dadurch die Persistenz des Erregers (59).

Weitere escape-Mechanismen: Vermehrte Auflagerung von Komplementregulatoren (Faktor H oder Faktor H-like-Eiweiße) vermittelt durch CRASPs (60).

OspE-verwandtes Protein dient beim escape-Mechanismus (61).

Dexamethason reduziert die Bb-AK-Produktion und führt zu einer 3- bis 4-fachen Erhöhung der Spirochätenzahl im Organismus (62).

Steroide schwächen den Immunmechanismus ab (63, 64, 51, 65).

Coinfektionen (z.B. Babesiose) begünstigen die chronische Lyme-Borreliose (63, 64, 51, 65).

Ausbreitung von Bb über das Blut. Erregernachweis mittels Kultur in 35%-45% der Fälle im Frühstadium (66, 67).

Bb passiert das vaskuläre Endothel unproblematisch (68), dagegen ist das Endothel der Gefäße im Zusammenhang mit der Blut-Hirn-Schranke protektiver (69).

Bb breitet sich auch über die peripheren Nerven zu den Nervenwurzeln aus. Folge Meningoradiculitis (M. Bannwarth) (70).

Bb veranlasst Nervenzellen Zytokine zu produzieren.

Schädigung von Gliazellen und Nervenzellen durch folgende Mechanismen:

- Direkte Wirkung von Bb auf Nervenzellen
- Induktion von neural produzierten Zytotoxinen oder Entzündungsmediatoren
- Induktion oder Verstärkung der Entzündung (immunologischen Antwort) vermittelt durch Kreuz-reaktive Antikörper oder zelluläre Immunmediatoren

Im Mausexperiment führt Bb eher zu Arthritis, bei Rhesusaffen zu LNB sowie multiplem EM, Bb-AK, Pleozytose im Liquor und Meningitis (71).

Bb dringt in das cerebrale Parenchym ein bei Mäusen, Kaninchen und Rhesusaffen (72, 71).

Bb führt zu Schäden an den oligodendroglialen Zellen und führt möglicherweise zu einer Demyelinisierung (73).

Bb adhärirt im Tierexperiment (Maus) an Nervenzellen und Gliazellen.

Bb adhärert an menschlichen Nervenzellen oder dringt in diese Nervenzellen ein (74).

Der intrazelluläre Aufenthalt stellt einen escape-Mechanismus dar. Andererseits kann der intrazelluläre Aufenthalt möglicherweise zu funktionellen Schäden in den Nervenzellen des ZNS führen (75).

Bb produziert kein Endotoxin (76). Die Schädigung der Nervenzellen ist Folge der Anhaftung unter Vermittlung von Lipoproteinen (z.B. OspA), das Nervenzellen anregt, proinflammatorische Zytokine und Chemokine zu produzieren sowie Apoptose und Astroglieose zu induzieren (75).

Proinflammatorische Zytokine IL-6, IL-8, IL-12, IL-18 und Interferon- γ sowie die Chemokine CXCL12 und CXCL13 wurden im Liquor bei LNB nachgewiesen (77, 78, 79, 80).

Die Konzentration von IL-6 im menschlichen Serum und Liquor korreliert mit der Aktivität von LNB (77).

Chemokine ziehen B-Zellen an, so dass ihre Anzahl im Blut bei Patienten mit LNB höher ist, als bei anderen ZNS-Infektionen (81, 82).

CXCL13 im Liquor ist bei aktiver LNB erhöht. CXCL13 wird von Monozyten und dendritischen Zellen produziert als Antwort auf die Bb-Infektion. Die Konzentration an CXCL13 im Liquor ist bis zu 114 Mal höher als im Serum und geht der Bildung von intrathekalen Antikörpern voraus. CXCL13 ist möglicherweise Ursache für die Pleozytose, d.h. den hohen Anteil von Lymphozyten und Plasmazellen im Liquor bei LNB (83, 84, 70, 85).

Chinolinsäure ist im Liquor bei LNB erhöht. Chinolinsäure ist ein Excitotoxin und ein N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Agonist, dessen Konzentration stark mit der Leukozytose im Liquor korreliert und der bei entzündlichen Vorgängen der LNB in größerer Konzentration im Liquor vorliegt, als bei der Lyme-Encephalopathie.

Chinolinsäure führt in seiner Eigenschaft als NMDA-Agonist möglicherweise zur Beeinträchtigung von Lernvorgängen, Gedächtnis, Plastizität des ZNS, zu neurologischen und kognitiven Defiziten (86).

Unter der Einwirkung von OspA führen IL-6 und TNF zur Proliferation und Apoptosis von Astrozyten (75).

Astrozyten und Mikroglia produzieren in Gegenwart von Bb IL-6, TNF- α , IL-6, CCL3 und CCL4 (87).

Bei Hemmung der mitogen aktivierten Proteinkinase p38 und von Erk1/2MAPK (Lipoprotein-aktivierende Enzyme) wird die TNF-Produktion durch Astrozyten (bei Stimulation durch Bb-Lipoproteine) reduziert. Bei Fehlen beider Enzyme wird die Zytokin-Produktion vollständig verhindert (87).

Die Entzündungsimmunmediatoren (IL-6, IL-8, IL1- β , Cox2, CXCL13) wurden bei LNB sichtbar dargestellt in Gliazellen bei gleichzeitiger Apoptose von Oligodendrozyten und Nervenzellen (88).

Viele der oben genannten Immunmediatoren sind beteiligt bei entzündlichen Antworten im Zusammenhang mit der LNB, jedoch auch bei neurodegenerativen Erkrankungen wie MS und vaskulären Krankheiten im Rahmen von Kollagenosen.

Bei Inokulation von Bb in die große Zisterne bei Rhesusaffen ergaben sich in der Folge erhöhte Liquorkonzentrationen für IL-6, IL-8, CCL2 und CXCL13 sowie eine Pleozytose aus Monozyten und Lymphozyten. Dieses Phänomen trat bereits eine Woche nach Inokulation auf, während die Reaktion des erworbenen Immunsystems erst nach 3 Wochen einsetzte. Die Immunantwort zeigte sich in Form einer akuten LNB mit Leptomeningitis, Radikulitis sowie in der Apoptose von Schwann'schen Zellen und Nervenzellen. Zudem zeigten sich entzündliche Infiltrate in der Dura und im frontalen Cortex (89).

Astrozyten und Nervenzellen produzierten IL-6, die Mikroglia CXCL13 und CCL2. Diese Vorgänge waren feststellbar in der Mikroglia des Rückenmarks und periventrikulär im Gehirn (90, 91, 92).

CCL2 führt zur Mobilisierung von T-Zellen im ZNS und zur Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke, während CXCL13 zu einer Mobilisierung von B-Zellen führt.

Im Affen-Modell führte Bb zu einer Immunantwort des angeborenen Immunsystems im ZNS mit der Folge, dass Glia und Endothelzellen Entzündungen und Strukturschäden bei der akuten LNB herbeiführen. Dies geschieht bevor das erworbene Immunsystem in Aktion tritt (90, 93, 94).

IL-6 verursacht Fatigue, Krankheitsgefühl nicht nur bei der LB, sondern auch bei vielen anderen Infektionskrankheiten. IL-6 ist pyrogen, führt zu einer B-Zell-Differenzierung, stimuliert die Synthese von Akutphase-Reaktoren und zur Schmerzverstärkung durch Erhöhung der Sensivität von Nervenendigungen (90, 93, 94).

TNF-a ist pyrogen, stimuliert die Prostaglandinsynthese und hat generell im Zusammenwirken mit anderen Cytokinen eine komplexe Bedeutung für kognitive Prozesse auf der molekularen Ebene (95).

IL-1- β hat ebenfalls eine zentrale Bedeutung bei Entzündung des ZNS und führt zugleich zu einer Hemmung der Synapsen, möglicherweise mit der Folge, dass Lernprozesse und Erinnerungsvermögen beeinträchtigt werden (96, 97).

Cyclooxygenase2, das bei LB in Astrozyten und Mikroglia nachgewiesen wurde, wird bei aktiven demyelinisierenden Läsionen im Rahmen der MS exprimiert (98), zugleich führt es zu motorischen und kognitiven Störungen und hat Einfluss auf die Ausprägung neuropathischer Schmerzen (99, 100).

Inflammatorische Mediatoren in vaskulären Endotelzellen sind bei Anwesenheit von Bb möglicherweise Ursache für eine Vaskulitis (vgl. 88).

Limitierte Evidenz liegt für das sogenannte molekulare Mimikry vor (44), das durch kreuzreaktive Antikörper zu Schädigungen im Nervensystem führt. Der Mechanismus beruht darauf, dass bestimmte Antigene von Bb menschlichen neuronalen Epitopen ähneln (44, 101, 102).

Ein Fallbericht beschreibt die gute Wirkung von intravenöser Applikation von Immunglobulinen bei einem Patienten mit Polyneuropathie im Rahmen einer LNB, bei der die vorausgehende antibiotische Behandlung zu keiner Besserung der Polyneuropathie führte (103).

26 Patienten mit schmerzhafter Neuropathie nach OspA-Impfung oder Borrelieninfektion (nach erfolgloser antibiotischer Behandlung) sprachen ebenfalls auf intravenös applizierte Immunglobuline an (104).

Ausblicke

Bb induziert die Produktion von Entzündungsmediatoren und verursacht Dysfunktion und Schädigung des Nervensystems.

Zytokine vermitteln die Krankheitsantwort (105) in Form der verschiedenen Symptome (z.B. Fieber, Krankheitsgefühl, neuroendokrine Aktivierung, Appetitlosigkeit, Schläfrigkeit, Immobilisierung, Krankheitsgefühl). Dieser Zytokinmechanismus kann problematisch werden bei chronischen Krankheitsverläufen. Möglicherweise führen die Zytokinmechanismen zur Persistenz der Krankheitssymptomatik, obwohl die Infektion bereits nicht mehr vorliegt (106).

Solche Zytokinmechanismen sind möglicherweise auch eine Erklärung, warum die Depression nach einer vorausgegangenen aber beseitigten Lyme-Borreliose vierfach häufiger vorkommt als bei Patienten mit MUS (medically unexplained symptoms) ohne Anamnese einer Lyme-Borreliose (107).

Die Persistenz der Infektion, d.h. das Vorhandensein von Bb im Organismus ist möglicherweise nicht notwendig, um den Zytokinmechanismus zu unterhalten. Hierfür spricht der Befund von erhöhten IFN- γ in Liquorzellen bei Patienten mit chronischer LNB, nicht aber bei Patienten, deren LNB abgeklungen war (108).

Um psychopathologische Krankheitsmanifestationen im Rahmen der LNB zu erfassen, sollte bei Auftreten einer akuten LNB zeitnah nicht nur die Bestimmung von Entzündungsmarkern erfolgen, sondern auch eine psychiatrische Analyse. Nur so kann der komplizierte Zusammenhang zwischen Infektion, Vulnerabilität des Patienten, Immunantwort und Langzeit-Krankheitsergebnis erfasst werden.

Läsionen im Marklager wurden bei 41% der Patienten mit LB Stadium III mit Encephalopathie beschrieben, in 50% der Fälle verschwanden die Läsionen unter antibiotischer Behandlung (109).

Die Ursache solcher Läsionen ist bis heute ungeklärt. Wahrscheinlich sind die Läsionen Ausdruck sowohl von Zirkulationsstörungen als auch metabolischen Störungen. Eine Besserung durch Antibiotika ist beschrieben. Möglicherweise sind auch Zirkulationsstörungen und metabolische Störungen Ursache für die Encephalopathie der LNB im Spätstadium.

Einige dieser Patienten mit Encephalopathie im Spätstadium reagieren auf wiederholte (!) antibiotische Behandlungen. Allerdings muss dies nicht auf einer Bekämpfung der Infektion beruhen, da Antibiotika bekanntlich Glutamat modulieren und einen antientzündlichen Effekt haben (110, 111).

Die Untersuchung mit bildgebenden Verfahren (PET, SPECT) unter Verwendung von Translocator Protein (TSPO) könnte möglicherweise helfen, eine persistierende LNB und ihren Verlauf besser zu dokumentieren (112, 113).

Literaturverzeichnis

1. Allal, J., Thomas, P., et al., 1986. *Borrelia* isolated from cerebrospinal fluid in a French case of Lyme disease. *Ann. Rheum. Dis.* 45 (9), 789–790.
2. Luft, B.J., Steinman, C.R., et al., 1992. Invasion of the central nervous system by *Borrelia burgdorferi* in acute disseminated infection. *JAMA* 267 (10), 1364–1367.
3. Maraspin, V., Cimperman, J., et al., 2002. Cerebrospinal fluid findings in adult patients with multiple erythema migrans. *Wien. Klin. Wochenschr.* 114 (13-14), 505–509.
4. Strle, F., Ruzic-Sabljić, E., et al., 2006. Comparison of findings for patients with *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii* isolated from cerebrospinal fluid. *Clin. Infect. Dis.* 43 (6), 704–710.
5. Pachner, A.R., Gelderblom, H., et al., 2001b. The rhesus model of Lyme neuroborreliosis. *Immunol. Rev.* 183, 186–204.
6. Fallon, B.A., Nields, J.A., 1994. Lyme disease: a neuropsychiatric illness. *Am. J. Psychiatry* 151 (11), 1571–1583.
7. Duray, P.H., Steere, A.C., 1988. Clinical pathologic correlations of Lyme disease by stage. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 539, 65–79.
8. Meier, C., Grehl, H., 1988. Vasculitic neuropathy in the Garin–Bujadoux–Bannwarth syndrome. A contribution to the understanding of the pathology and pathogenesis of the neurological complications in Lyme borreliosis. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 113 (4), 135–138.
9. Meurers, B., Kohlhepp, W., et al., 1990. Histopathological findings in the central and peripheral nervous systems in neuroborreliosis. A report of three cases. *J. Neurol.* 237 (2), 113–116.
10. Reik, L., Steere, A.C., et al., 1979. Neurologic abnormalities of Lyme disease. *Med. (Baltimore)*. 58 (4), 281–294.
11. Ackermann, R., Gollmer, E., et al., 1985. Progressive *Borrelia* encephalomyelitis. Chronic manifestation of erythema chronicum migrans disease of the nervous system. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 110 (26), 1039–1042.
12. Halperin, J.J., 1991. North American Lyme neuroborreliosis. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* 77, 74–80.
13. Kan, L., Sood, S.K., et al., 1998. Pseudotumor cerebri in Lyme disease: a case report and literature review. *Pediatr. Neurol.* 18 (5), 439–441.
14. Neophytides, A., Khan, S., et al., 1997. Subacute cerebellitis in Lyme disease. *Int. J. Clin. Pract.* 51 (8), 523–524.
15. Hansen, K., Lebech, A.M., 1992. 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* 115 (Pt. 2), 399–423.
16. Liegner, K.I., Duray, P., et al., 1998. Lyme Disease and the Clinical Spectrum of antibioticresponsive meningoencephalomyelitides. *J. Spirochet. Tick Borne Dis.* 4, 62–73.
17. Kaplan, R.F., Jones-Woodward, L., 1997. Lyme encephalopathy: a neuropsychological perspective. *Semin. Neurol.* 17 (1), 31–37.
18. Keilp, J.G., Corbera, K., et al., 2006. WAIS-III and WMS-III performance in chronic Lyme disease. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 12 (1), 119–129.

19. Fallon, B.A., Keilp, J.G., et al., 2008. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology* 70 (13), 992–1003.
20. Camponovo, F., Meier, C., 1986. Neuropathy of vasculitic origin in a case of Garin–Boujadoux–Bannwarth syndrome with positive borrelia antibody response. *J. Neurol.* 233 (2), 69–72.
21. Kindstrand, E., Nilsson, B.Y., et al., 2000. Polyneuropathy in late Lyme borreliosis – a clinical, neurophysiological and morphological description. *Acta Neurol. Scand.* 101 (1), 47–52.
22. Oksi, J., Kalimo, H., et al., 1996. Inflammatory brain changes in Lyme borreliosis. A report on three patients and review of literature. *Brain* 119 (Pt. 6), 2143–2154.
23. Keil, R., Baron, R., et al., 1997. Vasculitis course of neuroborreliosis with thalamic infarct. *Nervenarzt* 68 (4), 339–341.
24. Topakian, R., Stieglbauer, K., et al., 2007. Unexplained cerebral vasculitis and stroke: keep Lyme neuroborreliosis in mind. *Lancet Neurol.* 6 (9), 756–757 author reply 757.
25. Garcia-Monco, J.C., Fernandez Villar, B., et al., 1990. Lyme borreliosis: neurologic manifestations. *Neurologia* 5 (9), 315–322.
26. Sellati, T.J., Burns, M.J., et al., 1995. *Borrelia burgdorferi* upregulates expression of adhesion molecules on endothelial cells and promotes transendothelial migration of neutrophils in vitro. *Infect. Immun.* 63 (11), 4439–4447.
27. Duray, P.H., 1989. Histopathology of clinical phases of human Lyme disease. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 15 (4), 691–710.
28. Millner, M.M., Mullegger, R.R., et al., 1991. Lyme borreliosis of central nervous system (CNS) in children: a diagnostic challenge. *Infection* 19 (4), 273–278.
29. Bertrand, E., Szpak, G.M., et al., 1999. Central nervous system infection caused by *Borrelia burgdorferi*. Clinico-pathological correlation of three post-mortem cases. *Folia Neuropathol.* 37 (1), 43–51.
30. May, E.F., Jabbari, B., 1990. Stroke in neuroborreliosis. *Stroke* 21 (8), 1232–1235.
31. Topakian, R., Stieglbauer, K., et al., 2008. Cerebral vasculitis and stroke in Lyme neuroborreliosis. Two case reports and review of current knowledge. *Cerebrovasc. Dis.* 26 (5), 455–461.
32. Uldry, P.A., Regli, F., et al., 1987. Cerebral angiopathy and recurrent strokes following *Borrelia burgdorferi* infection. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 50 (12), 1703–1704.
33. Veenendaal-Hilbers, J.A., Perquin, W.V., et al., 1988. Basal meningovasculitis and occlusion of the basilar artery in two cases of *Borrelia burgdorferi* infection. *Neurology* 38 (8), 1317–1319.
34. Wilke, M., Eiffert, H., et al., 2000. Primarily chronic and cerebrovascular course of Lyme neuroborreliosis: case reports and literature review. *Arch. Dis. Child.* 83 (1), 67–71.
35. Heinrich, A., Khaw, A.V., et al., 2003. Cerebral vasculitis as the only manifestation of *Borrelia burgdorferi* infection in a 17-year-old patient with basal ganglia infarction. *Eur. Neurol.* 50 (2), 109–112.
36. Schmiedel, J., Gahn, G., et al., 2004. Cerebral vasculitis with multiple infarcts caused by Lyme disease. *Cerebrovasc. Dis.* 17 (1), 79–81.

37. Pachner, A.R., 1988. *Borrelia burgdorferi* in the nervous system: the new great imitator. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 539, 56–64.
38. Hildenbrand, P., Craven, D.E., et al., 2009. Lyme neuroborreliosis: manifestations of a rapidly emerging zoonosis. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 30 (6), 1079–1087.
39. Martin, R., Gran, B., et al., 2001. Molecular mimicry and antigen-specific T cell responses in multiple sclerosis and chronic CNS Lyme disease. *J. Autoimmun.* 16 (3), 187–192.
40. Suchanek, G., Kristoferitsch, W., et al., 1986. Anti-myelin antibodies in cerebrospinal fluid and serum of patients with meningopolyneuritis Garin–Bujadoux–Bannwarth and other neurological diseases. *Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg. A.* 263 (1-2), 160–168.
41. Garcia-Monco, J.C., Coleman, J.L., et al., 1988. Antibodies to myelin basic protein in Lyme disease. *J. Infect. Dis.* 158 (3), 667–668.
42. Martin, R., Ortlaf, J., et al., 1988. *Borrelia burgdorferi*-specific and autoreactive T-cell lines from cerebrospinal fluid in Lyme radiculomyelitis. *Ann. Neurol.* 24 (4), 509–516.
43. Weigelt, W., Schneider, T., et al., 1992. Sequence homology between spirochaete flagellin and human myelin basic protein. *Immunol. Today* 13 (7), 279–280.
44. Sigal, L.H., Tatum, A.H., 1988. Lyme disease patients' serum contains IgM antibodies to *Borrelia burgdorferi* that cross-react with neuronal antigens. *Neurology* 38 (9), 1439–1442.
45. Aberer, E., Brunner, C., et al., 1989. Molecular mimicry and Lyme borreliosis: a shared antigenic determinant between *Borrelia burgdorferi* and human tissue. *Ann. Neurol.* 26 (6), 732–737.
46. Fikrig, E., Berland, R., et al., 1993. Serologic response to the *Borrelia burgdorferi* flagellin demonstrates an epitope common to a neuroblastoma cell line. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 90 (1), 183–187.
47. Coyle, P.K., Krupp, L.B., et al., 1993. Significance of reactive Lyme serology in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 34 (5), 745–747.
48. Chmielewska-Badora, J., Cisak, E., et al., 2000. Lyme borreliosis and multiple sclerosis: any connection? A seroepidemic study. *Ann. Agric. Environ. Med.* 7 (2), 141–143.
49. Brorson, O., Brorson, S.H., et al., 2001. Association between multiple sclerosis and cystic structures in cerebrospinal fluid. *Infection* 29 (6), 315–319.
50. Weis, J.J., Ma, Y., et al., 1994. Biological activities of native and recombinant *Borrelia burgdorferi* outer surface protein A: dependence on lipid modification. *Infect. Immun.* 62 (10), 4632–4636.
51. Cadavid, D., O'Neill, T., et al., 2000. Localization of *Borrelia burgdorferi* in the nervous system and other organs in a nonhuman primate model of Lyme disease. *Lab. Invest.* 80 (7), 1043–1054.
52. Morrison, T.B., Weis, J.H., et al., 1997. *Borrelia burgdorferi* outer surface protein A (OspA) activates and primes human neutrophils. *J. Immunol.* 158 (10), 4838–4845.
53. Haupl, T., Landgraf, S., et al., 1997. Activation of monocytes by three OspA vaccine candidates: lipoprotein OspA is a potent stimulator of monokines. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 19 (1), 15–23.
54. Schwan, T.G., Piesman, J., 2000. Temporal changes in outer surface proteins A and C of the Lyme disease-associated spirochete, *Borrelia burgdorferi*,

- during the chain of infection in ticks and mice. *J. Clin. Microbiol.* 38 (1), 382–388.
55. Strother, K.O., Hodzic, E., et al., 2007. Infection of mice with Lyme disease spirochetes constitutively producing outer surface proteins a and B. *Infect. Immun.* 75 (6), 2786–2794.
 56. Coyle, P.K., Deng, Z., et al., 1993. Detection of *Borrelia burgdorferi* antigens in cerebrospinal fluid. *Neurology* 43 (6), 1093–1098.
 57. Schutzer, S.E., Coyle, P.K., et al., 1997. Simultaneous expression of *Borrelia* OspA and OspC and IgM response in cerebrospinal fluid in early neurologic Lyme disease. *J. Clin. Invest.* 100 (4), 763–767.
 58. Xu, Q., McShan, K., et al., 2008. Essential protective role attributed to the surface lipoproteins of *Borrelia burgdorferi* against innate defences. *Mol. Microbiol.* 69 (1), 15–29.
 59. Norris, S.J., 2006. Antigenic variation with a twist—the *Borrelia* story. *Mol. Microbiol.* 60 (6), 1319–1322.
 60. Kraiczy, P., Skerka, C., et al., 2002. Immune evasion of *Borrelia burgdorferi*: insufficient killing of the pathogens by complement and antibody. *Int. J. Med. Microbiol.* 291 (Suppl. 33), 141–146.
 61. Alitalo, A., Meri, T., et al., 2005. Expression of complement factor H binding immunoevasion proteins in *Borrelia garinii* isolated from patients with neuroborreliosis. *Eur. J. Immunol.* 35 (10), 3043–3053.
 62. Pachner, A.R., Amemiya, K., et al., 2001a. Lyme borreliosis in rhesus macaques: effects of corticosteroids on spirochetal load and isotype switching of anti-*Borrelia burgdorferi* antibody. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 8 (2), 225–232.
 63. Dattwyler, R.J., Halperin, J.J., et al., 1988. Treatment of late Lyme borreliosis-randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet* 1 (8596), 1191–1194.
 64. Krause, P.J., Telford 3rd, S.R., et al., 1996. Concurrent Lyme disease and babesiosis. Evidence for increased severity and duration of illness. *JAMA* 275 (21), 1657–1660.
 65. Straubinger, R.K., Straubinger, A.F., et al., 2000. Status of *Borrelia burgdorferi* infection after antibiotic treatment and the effects of corticosteroids: an experimental study. *J. Infect. Dis.* 181 (3), 1069–1081.
 66. Wormser, G.P., Bittker, S., et al., 2001. Yield of large-volume blood cultures in patients with early Lyme disease. *J. Infect. Dis.* 184 (8), 1070–1072.
 67. Coulter, P., Lema, C., et al., 2005. Two-year evaluation of *Borrelia burgdorferi* culture and supplemental tests for definitive diagnosis of Lyme disease. *J. Clin. Microbiol.* 43 (10), 5080–5084.
 68. Comstock, L.E., Thomas, D.D., 1989. Penetration of endothelial cell monolayers by *Borrelia burgdorferi*. *Infect. Immun.* 57 (5), 1626–1628.
 69. Grab, D.J., Perides, G., et al., 2005. *Borrelia burgdorferi*, host-derived proteases, and the blood–brain barrier. *Infect. Immun.* 73 (2), 1014–1022.
 70. Rupprecht, T.A., Koedel, U., et al., 2008b. The pathogenesis of Lyme neuroborreliosis: from infection to inflammation. *Mol. Med.* 14 (3-4), 205–212.
 71. Pachner, A.R., Delaney, E., et al., 1995. Inoculation of nonhuman primates with the N40 strain of *Borrelia burgdorferi* leads to a model of Lyme neuroborreliosis faithful to the human disease. *Neurology* 45 (1), 165–172.
 72. Pachner, A.R., Braswell, S.T., et al., 1994. A rabbit model of Lyme neuroborreliosis: characterization by PCR, serology, and sequencing of the OspA gene from the brain. *Neurology* 44 (10), 1938–1943.

73. Baig, S., Olsson, T., et al., 1991. Cells secreting antibodies to myelin basic protein in cerebrospinal fluid of patients with Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 41 (4), 581–587.
74. Livengood, J.A., Gilmore Jr, R.D., 2006. Invasion of human neuronal and glial cells by an infectious strain of *Borrelia burgdorferi*. *Microbes Infect.* 8 (14-15), 2832–2840.
75. Ramesh, G., Alvarez, A.L., et al., 2003. Pathogenesis of Lyme neuroborreliosis: *Borrelia burgdorferi* lipoproteins induce both proliferation and apoptosis in rhesus monkey astrocytes. *Eur. J. Immunol.* 33 (9), 2539–2550.
76. Norgard, M.V., Arndt, L.L., et al., 1996. Activation of human monocytic cells by *Treponema pallidum* and *Borrelia burgdorferi* lipoproteins and synthetic lipopeptides proceeds via a pathway distinct from that of lipopolysaccharide but involves the transcriptional activator NF-kappa B. *Infect. Immun.* 64 (9), 3845–3852.
77. Weller, M., Stevens, A., et al., 1991. Cerebrospinal fluid interleukins, immunoglobulins, and fibronectin in neuroborreliosis. *Arch. Neurol.* 48 (8), 837–841.
78. Grusell, M., Widhe, M., et al., 2002. Increased expression of the Th1-inducing cytokines interleukin-12 and interleukin-18 in cerebrospinal fluid but not in sera from patients with Lyme neuroborreliosis. *J. Neuroimmunol.* 131 (1-2), 173–178.
79. Widhe, M., Grusell, M., et al., 2002. Cytokines in Lyme borreliosis: lack of early tumour necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta1 responses are associated with chronic neuroborreliosis. *Immunology* 107 (1), 46–55.
80. Widhe, M., Skogman, B.H., et al., 2005. Up-regulation of *Borrelia*-specific IL-4- and IFN-gamma-secreting cells in cerebrospinal fluid from children with Lyme neuroborreliosis. *Int. Immunol.* 17 (10), 1283–1291.
81. Cepok, S., Zhou, D., et al., 2003. The immune response at onset and during recovery from *Borrelia burgdorferi* meningoradiculitis. *Arch. Neurol.* 60 (6), 849–855.
82. Cepok, S., Rosche, B., et al., 2005. Short-lived plasma blasts are the main B cell effector subset during the course of multiple sclerosis. *Brain* 128 (Pt. 7), 1667–1676.
83. Rupprecht, T.A., Pfister, H.W., et al., 2005. The chemokine CXCL13 (BLC): a putative diagnostic marker for neuroborreliosis. *Neurology* 65 (3), 448–450.
84. Ljostad, U., Mygland, A., 2008. CSF B-lymphocyte chemoattractant (CXCL13) in the early diagnosis of acute Lyme neuroborreliosis. *J. Neurol.* 255 (5), 732–737.
85. Rupprecht, T.A., Koedel, U., et al., 2006. Cytokine CXCL13—a possible early CSF marker for neuroborreliosis. *Nervenarzt* 77 (4), 470–473.
86. Halperin, J.J., Heyes, M.P., 1992. Neuroactive kynurenines in Lyme borreliosis. *Neurology* 42 (1), 43–50.
87. Bernardino, A.L., Myers, T.A., et al., 2008. Toll-like receptors: insights into their possible role in the pathogenesis of Lyme neuroborreliosis. *Infect. Immun.* 76 (10), 4385–4395.
88. Ramesh, G., Borda, J.T., et al., 2008. Interaction of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi* with brain parenchyma elicits inflammatory mediators from glial cells as well as glial and neuronal apoptosis. *Am. J. Pathol.* 173 (5), 1415–1427.
89. Ramesh, G., Borda, J.T., et al., 2009. Possible role of glial cells in the onset and progression of Lyme neuroborreliosis. *J. Neuroinflammation* 6 (1), 23.

90. Pachner, A.R., Amemiya, K., et al., 1997. Interleukin-6 is expressed at high levels in the CNS in Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 49 (1), 147–152.
91. Narayan, K., Dail, D., et al., 2005. The nervous system as ectopic germinal center: CXCL13 and IgG in Lyme neuroborreliosis. *Ann. Neurol.* 57 (6), 813–823.
92. Pachner, A.R., Steiner, I., 2007. Lyme neuroborreliosis: infection, immunity, and inflammation. *Lancet Neurol.* 6 (6), 544–552.
93. Dickson, D.W., Lee, S.C., et al., 1993. Microglia and cytokines in neurological disease, with special reference to AIDS and Alzheimer's disease. *Glia* 7, 75–83.
94. Rasley, A., Anguita, J., et al., 2002. *Borrelia burgdorferi* induces inflammatory mediator production by murine microglia. *J. Neuroimmunol.* 130 (1-2), 22–31.
95. McAfoose, J., Baune, B., 2009. Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 33 (3), 355–366.
96. Friedman, W.J., 2005. Interactions of interleukin-1 with neurotrophic factors in the central nervous system: beneficial or detrimental?. *Mol. Neurobiol.* 32, 133–144.
97. Zeise, M., Madamba, S., et al., 1992. Interleukin-1 increases synaptic inhibition in rat hippocampal pyramidal neurons in vitro. *Regul. Pept.* 39, 1–7.
98. Carlson, N., Hill, K., et al., 2006. The pathogenic role for COX-2 in apoptotic oligodendrocytes in virus induced demyelinating disease: implications for multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 174, 21–31.
99. Cernak, I., O'Connor, C., et al., 2001. Activation of cyclooxygenase-2 contributes to motor and cognitive dysfunction following diffuse traumatic brain injury in rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 28, 922–925.
100. Ma, W., Quirion, R., 2005. Up-regulation of interleukin-6 induced by prostaglandin E from invading macrophages following nerve injury: an in vivo and in vitro study. *J. Neurochem.* 93, 664–673.
101. Sigal, L.H., 1993. Cross-reactivity between *Borrelia burgdorferi* flagellin and a human axonal 64,000 molecular weight protein. *J. Infect. Dis.* 167 (6), 1372–1378.
102. Sigal, L.H., Williams, S., 1997. A monoclonal antibody to *Borrelia burgdorferi* flagellin modifies neuroblastoma cell neuritogenesis in vitro: a possible role for autoimmunity in the neuropathy of Lyme disease. *Infect. Immun.* 65 (5), 1722–1728.
103. Rupprecht, T.A., Elstner, M., et al., 2008a. Autoimmune-mediated polyneuropathy triggered by borrelial infection?. *Muscle Nerve* 37 (6), 781–785.
104. Katz, A.M., (2009). Diminished Epidermal Nerve Fiber Density in Patients With Antibodies to Outer Surface Protein A (OspA) of *B. burgdorferi* Improves with Intravenous Immunoglobulin Therapy. Abstract P02.021, American Academy of Neurology, 61st Annual meeting.
105. Dantzer, R., 2001. Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand?. *Brain Behav. Immun.* 15, 7–24.
106. Teeling, J., Perry, V., 2009. Systemic infection and inflammation in acute CNS injury and chronic neurodegeneration: underlying mechanisms. *Neuroscience* 158, 1062–1073.
107. Hassett, A.L., Radvanski, D.C., et al., 2008. Role of psychiatric comorbidity in chronic Lyme disease. *Arthritis Rheum.* 59 (12), 1742–1749.
108. Widhe, M., Jarefors, S., et al., 2004. *Borrelia*-specific interferon-gamma and interleukin-4 secretion in cerebrospinal fluid and blood during Lyme borreliosis

- in humans: association with clinical outcome. *J. Infect. Dis.* 189 (10), 1881–1891.
109. Halperin, J.J., Luft, B.J., et al., 1989. Lyme neuroborreliosis: central nervous system manifestations. *Neurology* 39 (6), 753–759.
 110. Rumbaugh, J.A., Li, G., et al., 2007. Ceftriaxone protects against the neurotoxicity of human immunodeficiency virus proteins. *J. Neurovirology* 13, 168–172.
 111. Bernardino, A.L., Kaushal, D., et al., 2009. The antibiotics doxycycline and minocycline inhibit the inflammatory responses to the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. *J. Infect. Dis.* 199 (9), 1379–1388.
 112. Okuyama, S., Chaki, S., et al., 1999. Neuropharmacological profile of peripheral benzodiazepine receptor agonists, DAA1097 and DAA1106. *Life Sci.* 64, 1455–1464.
 113. Maeda, J., Suhara, T., et al., 2004. Novel peripheral benzodiazepine receptor ligand 11C- DAA1106 for PET: an imaging tool for glial cells in the brain. *Synapse* 52, 283–289.