

Symptomatik der Lyme-Borreliose

von

Walter Berghoff

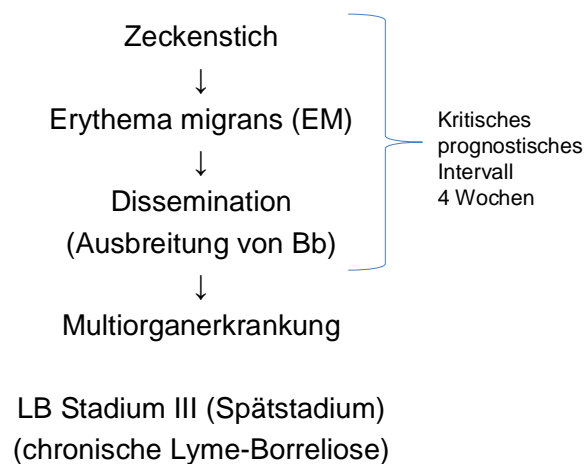
Zusammenfassung

Nach Zeckenstich und Übertragung von *Borrelia burgdorferi* entwickelt sich in etwa 15% der Fälle eine Lyme-Borreliose. Bei der Krankheitsentwicklung werden drei Stadien unterschieden: Frühstadium (I), akute Lyme-Borreliose (II), Spätphase (Stadium III, chronische Lyme-Borreliose). Hauptproblem der Lyme-Borreliose ist die Entwicklung eines Spätstadiums (Chronifizierung). Für das Frühstadium charakteristisch ist das Erythema migrans, das allerdings nur in 50% der Fälle auftritt und sehr unterschiedliche Formen aufweisen kann. Nach Ausbreitung des Erregers im Organismus kommt es zur Erkrankung zahlreicher Organe (Multiorgan- bzw. Multisystemerkrankung): Fatigue, Allgemeinsymptome (u.a. Kopfschmerzen), Muskelskelettsystem, Nervensystem, Encephalopathie mit kognitiven und mentalen Störungen, Haut-, Herz- und Augenerkrankungen, gastrointestinale Symptome. Die Symptomatik der Lyme-Borreliose im Stadium III kann sich primär entwickeln, d.h. ohne vorausgehendes Frühstadium oder Akutphase (Stadium II). Die vielfältige Symptomatik wird tabellarisch dargestellt. Krankheitsbeweisende Manifestationen und Faktoren sind das Erythema migrans, das Lymphozytom, die Akrodermatitis chronica atrophicans, eine akute Lyme-Neuroborreliose mit entsprechendem pathologischem Liquorbefund und der Erregernachweis. Das wesentliche diagnostische Handicap bei der Lyme-Borreliose, insbesondere im Stadium III ist das Fehlen eines positiven Markers. Die Diagnose muss sich daher oft auf Anamnese, körperlichen Untersuchungsbefund, verschiedene medizinisch-technische Untersuchungen (Serologie beweist lediglich die Infektion, nicht die Krankheit) und die Differentialdiagnose stützen. Die Lyme-Borreliose im Stadium III ist meist eine Ausschlussdiagnose. Es bestehen weiterhin sehr unterschiedliche Ansichten verschiedener medizinischer Institutionen und Autoren, welche Symptome für eine Lyme-Borreliose typisch sind. Die unterschiedlichen Auffassungen sind in einer Übersichtstabelle dargestellt. Da die diagnostische Bedeutung der einzelnen Symptome nicht zuletzt von deren Häufigkeit abhängt, werden entsprechende Daten aus verschiedenen Publikationen tabellarisch wiedergegeben. Der Vollständigkeit halber wird das so genannte Post-Lyme-Syndrom dargestellt.

Die durch *Borrelia burgdorferi* hervorgerufene Infektionskrankheit wird als Lyme-Borreliose bezeichnet (LB), in 20% der Fälle ist das Nervensystem betroffen (Lyme-Neuroborreliose, LNB).

Bei Ausbruch der Lyme-Borreliose entwickelt sich in 50% der Fälle im Bereich des Stiches ein Erythema migrans (Wanderröte). Von dort können sich die Erreger innerhalb eines Tages bis zu mehreren Wochen im gesamten Organismus ausbreiten (Dissemination). Der Befall verschiedener Organe und die dort ablaufenden immunologischen Abwehrvorgänge (Entzündung) führen zu dem Krankheitsbild der Multiorganerkrankung, das über Jahre bis zu Jahrzehnten fortbestehen kann (Spätstadium, Stadium III, chronische Lyme-Borreliose). Aus Verlaufsstudien ergibt sich, dass die Infektion innerhalb der ersten vier Wochen therapeutisch relativ gut beherrschbar ist. Entsprechend wird dieser Zeitraum als kritisches prognostisches Intervall aufgefasst. Im Hinblick auf die antibiotische Behandlung ist zu fordern, dass die Therapie innerhalb dieser ersten vier Wochen begonnen wird; bei Überschreiten dieses Intervalls ergibt sich eine ungünstige Prognose (Tab. 1).

Tab. 1
Stufen der Krankheitsentstehung



Die traditionelle Stadieneinteilung der Lyme-Borreliose unterscheidet das Frühstadium mit oder ohne Erythema migrans (Stadium I), das akute Krankheitsstadium nach Dissemination (Stadium II) und das Spätstadium (Stadium III, chronische Lyme-Borreliose) (Tab. 2).

Tab. 2
Traditionelle Stadieneinteilung der Lyme-Borreliose

Stadium I

- Erythema migrans (EM, Wanderröte)
- a) mit grippeähnlichen Begleitsymptomen
- b) ohne Begleitsymptome

Stadium II

- Akuter schwerer Krankheitszustand (akute Lyme-Krankheit), Wochen bis Monate nach Infektionsbeginn

Stadium III

- Spätphase einer chronisch verlaufenden Lyme-Borreliose

Das Hauptproblem der Lyme-Borreliose ist die Chronifizierung, d.h. die Entwicklung eines Spätstadiums (Stadium III). Ein solches Spätstadium kann sich ohne vorausgehendes Frühstadium (Stadium I) oder akutes Stadium II entwickeln (Tab. 3).

Tab. 3
Hauptproblem der Lyme-Borreliose

CHRONIFIZIERUNG



Chronische LB und LNB
bei persistierender Bb-Infektion
(= Stadium III)

Chronische LNB
ist Teil einer
(generalisierten) chronischen LB

In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass eine chronische Lyme-Neuroborreliose (late neuroborreliosis) stets ein Teil einer generalisierten Lyme-Borreliose im Spätstadium (Stadium III) ist. Eine chronische Lyme-Neuroborreliose bezieht sich also auf die neurologische Symptomatik einer Lyme-Borreliose (als Multiorganerkrankung) im Spätstadium.

Erschwert wird die Diagnose einer Lyme-Borreliose Stadium III, d.h. die Erfassung der Krankheitssymptomatik durch die Tatsache, dass nur in 30% der Fälle anamnestisch ein Zeckenstich und nur in 50% ein Erythema migrans angegeben wird und nur bei der Hälfte der Fälle im Stadium III sind Antikörper nachweisbar (Seropositivität) (Tab. 4).

Tab. 4

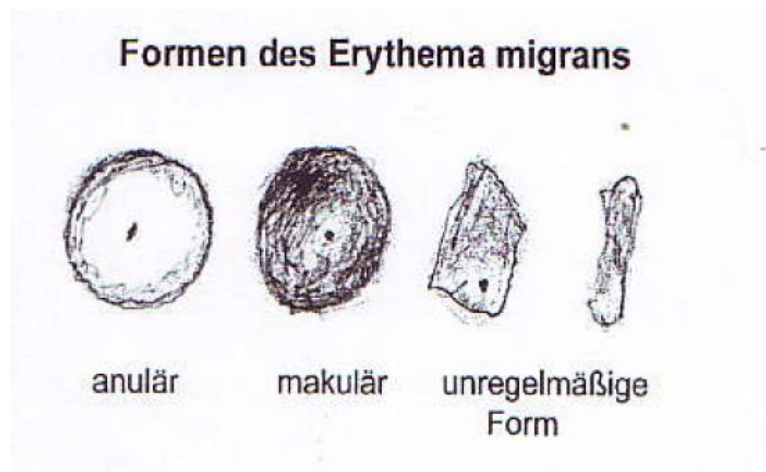
**Anamnestische Angaben bei chronischer LB
(Häufigkeit der Fälle)**

Zeckenstich	30%
Erythema migrans (EM)	50%
Pathologische serologische Befunde	50%

Bei der Symptomatik der Lyme-Borreliose und der Diagnosestellung kommt dem Erythema migrans eine besondere Bedeutung zu. Das Erythema migrans ist für das Frühstadium der Lyme-Borreliose krankheitsbeweisend. Diagnostisches Ziel muss die frühzeitige Erfassung des Erythema migrans sein, da – wie gesagt – die Behandlung in den ersten vier Wochen der Infektion relativ erfolgreich ist, während danach, d.h. nach Dissemination des Erregers im gesamten Organismus die Behandlung viel problematischer wird. Die Diagnose des Erythema migrans ist eine „Blickdiagnose“, die Kenntnisse über die phänomenologischen Variationen voraussetzt. Das Erythema migrans kann in anulärer Form, d.h. mit zentraler Stichstelle, umgebendem blassen Hof und äußerem Entzündungssaum imponieren oder aber als makuläre Form mit mehr oder weniger gleichmäßiger Hautrötung. Auch die Kontur des Erythema migrans kann sehr unregelmäßig sein, so dass eine rundliche Form keinesfalls Voraussetzung für die Diagnose eines Erythema migrans ist. Auch die CDC (Centers for Disease Control and Prevention) weisen aktuell darauf hin, dass ein EM in 30% der Fälle nicht auftritt oder wahrgenommen wird, in über 50% nicht die klassische anuläre Form vorliegt, häufig Formvarianten auftreten, in 60% der Fälle eine makuläre Form vorliegt, eine livide Farbgebung vorkommt und mitunter im Zentrum vesikuläre Veränderungen sichtbar sind [137]. Im Zweifel muss jede anhaltende Hautrötung von einem Durchmesser von über 3 cm, die differentialdiagnostisch nicht eindeutig anderweitig erklärbar ist, als Erythema

migrans gelten und eine antibiotische Behandlung nach sich ziehen (Tab. 5). Auch kann das Erythema migrans als sekundäres Erythem im Bereich der Stichstelle im Krankheitsverlauf erneut auftreten oder im Bereich sonstiger Hautareale ohne Bezug zum Zeckenstich. Ist die Hautrötung mit einer deutlichen Schwellung verbunden, wie dies in besonders gut durchbluteten Körperregionen oft der Fall ist (Ohrläppchen, Brustwarzen, Skrotum), wird die Hautveränderung als Lymphozytom bezeichnet.

Tab. 5



Die Symptomatik der Lyme-Borreliose als Multiorganerkrankung resultiert aus den Entzündungen in den betroffenen Organen. Die Krankheit führt zu Allgemeinsymptomen und zu einer spezifischen multiplen Organsymptomatik (Tab. 6).

Tab. 6

Symptomatik der chronischen Lyme-Borreliose (betroffene Organe)

(Anamnese:
Zeckenstich
Wanderröte)

Fatigue, Allgemeinsymptome (u.a. Kopfschmerz)
Muskelskelettsystem
Nervensystem
(inkl. Enzephalopathie mit kognitiven und mentalen Störungen)

Sonstige:
Haut
Herz
Magen-Darm
Auge

Für die Diagnose der Lyme-Borreliose im Spätstadium (Stadium III) ist der Hinweis auf ein Frühstadium (EM, Lymphozytom, grippeähnliches Krankheitsbild) von besonderer Bedeutung. Allerdings geht bei etwa 50% der Fälle die chronische LB ohne vorausgegangenes oder zuvor erkanntes Frühstadium einher [vgl. 1-6]. Das Fehlen eines Frühstadiums begünstigt also die Verkennung einer Lyme-Borreliose; unabhängig davon ist die Erstdiagnose einer Lyme-Borreliose oft erheblich zeitlich verzögert [7,8]. Ursache sind Fehldiagnosen, d.h. die Annahme anderer, nicht zutreffender Erkrankungen [8-10].

Wie der Begriff „Frühstadium“, sollte auch die chronische Lyme-Borreliose zeitlich definiert werden. Krankheitsmanifestationen der Borreliose, die vier Wochen nach Infektionsbeginn (Inokulation) auftreten, sollten dem Krankheitszustand einer chronischen Lyme-Borreliose zugeordnet werden.

Die Symptome einer chronischen Lyme-Borreliose entwickeln sich entweder nahtlos aus dem Frühstadium, nach einem beschwerdefreien Intervall von Monaten bis Jahren oder aber primär (chronische Lyme-Borreliose ohne vorausgegangenes Frühstadium [1-6]). Daraus ergibt sich, dass eine chronische Lyme-Borreliose auch bei Fehlen von Zeckenstich und EM zu diagnostizieren ist, wenn Krankheitsumstände, Krankheitsmanifestationen und die differentialdiagnostische Analyse dies nahelegen.

Die chronische Lyme-Borreliose beruht auf einer persistierenden Infektion mit vitalen Erregern. Sie ist nicht etwa Folge einer durchgemachten Infektion oder ein Zustand nach vermeintlich erzielter antibiotischer Eradikation des Erregers. Entsprechend belegen zahlreiche Studien, dass selbst nach hoch wirksamer antibiotischer Therapie Erreger angezüchtet wurden [11-60].

Die Entzündung des Kniegelenkes (Gonarthrit) ist die herausragende Krankheitsmanifestation in der Spätphase (chronische Lyme-Borreliose) [14]; nach differentialdiagnostischem Ausschluss sonstiger Ursachen ist die Gonitis für die Spätphase einer chronischen Lyme-Borreliose praktisch krankheitsbeweisend.

Da die Ausbreitung der Borrelien im Organismus zu einer Multiorgan- oder Multisystemerkrankung führt, ergibt sich eine außerordentlich große Vielfalt von Krankheitssymptomen (Tab. 7).

Die Auflistung einer solchen Vielzahl von Krankheitsmanifestationen birgt die Gefahr mangelnder Akzeptanz wegen scheinbarer Beliebigkeit oder scheinbar mangelnder differentialdiagnostischer Präzision. Tatsächlich sind jedoch sämtliche aufgeführten Krankheitsmanifestationen durch entsprechende Publikationen belegt.

Tab. 7
Organbezogene Symptomatik der Lyme-Borreliose

- Allgemeinsymptome
 - o Fatigue
 - o Erschöpfung
 - o Schlafstörung
 - o chronisches Krankheitsgefühl
 - o grippeähnliches Krankheitsbild
 - o Fieber
 - o Kopfschmerzen
 - o Nackensteifigkeit
 - o Benommenheit
 - o Unsystematischer Schwindel
 - o generalisierte Schmerzen
(oft mit wechselnder Lokalisation)
 - o Lymphknotenschwellung
 - o Alkoholunverträglichkeit
- Muskel-Skelett-System
 - o Gelenk- und Muskelschmerzen
 - o Entzündung von Gelenken und Sehnen
(insbesondere Gonitis in Spätphase)
 - o Rücken-, Wirbelsäulenschmerzen
 - o Fußsohlenschmerz
(Fasciitis plantaris)
 - o prätibiale Schmerzen
 - o Brustkorbschmerzen
 - o Kompressionssyndrome
- Nervensystem
(zentral, peripher)
 - o Meningitis
 - o Encephalomyelitis
 - o Hirnnerven-Entzündung
 - o Neuroradikulitis

- (M. Bannwarth)
- Polyneuropathie
- chronische Polyneuropathie im Spätstadium
- Radiculo-Polyneuritis (Guillain-Barré)
- CIDP
- Enzephalopathie:
kognitive Hirnleistungsstörungen,
mentale Störungen,
Schlafstörungen
- Vaskulitis
(cerebraler Infarkt)
- Neurodegenerative Erkrankungen
(Demenz, Parkinson-ähnliche Zustände)
- Haut
 - EM
 - rezidivierendes oder multiples EM
 - Akrodermatitis chronica atrophicans (ACA)
 - sonstige Hautmanifestationen (vgl. Tab. 8)
- Herz
 - Myokarditis
 - Perikarditis
 - Erregungsleitungsstörung
(AVB I-III)
 - Herz-Rhythmus-Störung
 - dilatative Kardiomyopathie
- Magen-Darm-Trakt
 - Magenschmerzen
 - Übelkeit
 - Bauchschmerzen
 - Durchfälle
 - Obstipation
- Auge
 - Entzündung des Sehnerven
 - Herabgesetzte Sehleistung
 - Partielle Gesichtsfeldausfälle
 - Entzündung der vorderen Augenabschnitte
(Choroiditis)
 - Uveitis anterior
 - Uveitis intermedia und posterior
 - Neuroretinitis
 - retinale Vasculitis
 - Augenmuskelerkrankung
(okuläre Myositis)
 - Vitritis
- Niere / Harnblase
 - Harnwegsinfekte
 - Dysurie, Pollakisurie, Nykturie ohne nachweisbaren Harnwegsinfekt
 - Blasenentleerungsstörungen
 - Inkontinenz
 - Nierenentzündung
- Arterien
 - Vaskulitis
(z.B. cerebraler Infarkt)
- Schwangerschaft / Sexualität
 - Entzündung der Keimdrüsen
 - Sexuelle Funktionsstörung
 - Mutter-Kind-Übertragung von Borrelien in der Schwangerschaft

Die Hautmanifestationen im Früh- und Spätstadium der LB sind wegen ihrer besonderen diagnostischen Bedeutung in Tabelle 8 zusammengestellt [15, 61-80].

Erythema migrans (EM) und Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) sind für eine LB beweisend. Bei der ACA tritt zunächst eine ödematös-infiltrative Frühphase auf mit livider Verfärbung und Schwellung. Im weiteren Verlauf entwickelt sich die Hautatrophie. – Als Sonderform der ACA gilt die Dermatitis atrophicans maculosa (makulöse Anetodermie). Weitere Manifestationen sind streifenförmige Rötungen, „Pseudosklerodermien“ (Morphea) in Form elfenbeinfarbener dermatosklerotischer Platten sowie juxtaarticulare fibroide Knoten.

Die Dauer eines Erythema migrans kann Wochen bis zu mehreren Jahren betragen [81-102]. Unter antibiotischer Behandlung klingt das Erythema migrans innerhalb von Tagen bis Wochen ab; die therapeutische Erfolgsquote liegt bei 90%-95% [81-87]. Entsprechend ist also mit einer Versagerquote von 5%-10% zu rechnen. Allerdings liegen Studien an Kollektiven zur Problematik der Persistenz eines EM nach antibiotischer Behandlung nicht vor. Bekannt ist lediglich das Versagen der Antibiose in einem Teil der Fälle und der Erregernachweis bei Hautinfektion (Pannikulitis) trotz intensiver antibiotischer Behandlung [94]. Bei Versagen einer antibiotischen Behandlung ist also mit einer Persistenz des EM über Monate und sogar Jahre zu rechnen, wie sich dies an Einzelfällen der eigenen Klientel zeigt (unveröffentlicht). Das EM kann bei chronischer Verlaufsform in eine Akrodermatitis chronica atrophicans (ACA) übergehen [89]. Auch das gleichzeitige Bestehen eines EM mit einer ACA als typische Manifestation des Spätstadiums impliziert die Möglichkeit eines lang andauernden EM [100].

Tab. 8
Hautmanifestationen der LB im Früh- und Spätstadium

Erythema migrans (EM)
(lokalisiertes Frühstadium)
Mini-EM
Rezidivierendes EM
Multiples EM
Lymphozytom
Rezidivierendes Lymphozytom
EM-Lymphozytom-Mischform
Knotiges Erythem

(Dermatitis, Panniculitis)
 Chronische Panniculitis
 (Polytope Infiltrate)
 Polytope Lymphozytome
 Chronifiziertes polytopes Lymphozytom
 Rezidivierendes miliare Lymphozytom
 Morphea
 (Syn. lokalisierte Skleroderma)
 (Lichen sclerosus et atrophicus-ähnliche Hautläsionen)
 Anetoderma
 Akrodermatitis chronica atrophicans

- entzündliches Stadium
- Spätstadium (Atrophie)

Sonstige seltene Hautläsionen:

Roseolare Läsionen
 Granuloma anulare
 Fibrome
 Visiculäres EM
 Cutane Sarkoidose
 Necrobiosis lipoidica
 Necrobiotische Xanthogranuloma
 Erythema anulare centrifugum
 Lymphozytäre Infiltrationen
 Erythema nodosum
 Papuläre Urtikaria
 Henoch-Schönlein-ähnliche Purpura
 Noduläre Pannikulitis
 (Pfeifer-Weber-Christian)

Im Rahmen der Multiorganerkrankung ist die Lyme-Borreliose in etwa 20% der Fälle mit Manifestationen im Nervensystem verbunden. Eine Lyme-Borreliose in Form eines neurologischen Krankheitsbildes wird als Lyme-Neuroborreliose bezeichnet.

Die Lyme-Neuroborreliose ist also stets Teil einer generalisierten Lyme-Borreliose. Tritt die neurologische Symptomatik im Stadium II in Form einer akuten Erkrankung auf, wird der Zustand als akute Lyme-Neuroborreliose bezeichnet, bei chronischen Verläufen im Stadium III werden die Bezeichnungen chronische Lyme-Neuroborreliose oder Lyme-Neuroborreliose im Spätstadium (late neuroborreliosis, LNB) benutzt. Die verschiedenen Krankheitsmanifestationen in der akuten und chronischen Phase der Lyme-Neuroborreliose sind in Tab. 9 dargestellt.

Tab. 9
Manifestationen der Lyme-Neuroborreliose

Akute Neuroborreliose

Chronische Neuroborreliose

(Stadium II)

Meningo-Encephalitis
 Cranielle Neuropathien
 Neuroradikulitis
 Opticus-Neuritis
 Polyradiculo-Neuropathie
 (Guillain-Barreé-Syndrom)
 Encephalitis
 Myelitis
 (Encephalo-Myelitis)

(Stadium III)

Encephalitis
 Myelitis
 (Encephalomyelitis)
 Opticus-Neuritis
 Neuroradikulitis
 (M. Bannwarth)
 Polyneuropathie
 Cranielle Neuropathien
 Encephalopathie
 (kognitive und mentale Störungen)
 Psychosen
 (schizoid, depressiv)
 Angst- und Zwangsstörungen
 Persönlichkeitsstörung
 Hirninfarkt
 (infolge Vaskulitis)
 Kompressions-Syndrome
 (Karpaltunnelsyndrom,
 Ulnaris-Syndrom)
 Neurodegenerative Erkrankungen
 (Parkinson-ähnliches Syndrom
 Demenz)
 Mononeuritis
 Mononeuritis multiplex
 Plexopathie
 (cervikal, lumbosacral)

Bei den Hirnnerven sind Ausfälle oder Funktionsstörungen [vgl. 103] oft Folge von peripheren Läsionen [vgl. 104]. Schwere und zahlreiche Hirnnervenläsionen sind jedoch auch oft Ausdruck einer Hirnstamm-Encephalitis. Die entsprechenden Störungen werden im Folgenden unter Angabe der Hirnnerven-Nummer aufgelistet (Tab. 10):

Tab. 10
Symptomatik der Hirnnervenläsion bei Lyme-Neuroborreliose

I	Geruchsstörung
II	Visusveränderungen, Gesichtsfelddefizite
III, IV, VI	Augenmotilitätsstörungen

V	Gesichtsschmerzen sowie Zahn-/Kiefer- und Zungenschmerzen Taubheitsgefühl Lippen, Zunge, Mund, Rachen
VII	Gesichtslähmung, Ohrenscherzen, Geräuschempfindlichkeit, Geschmacksstörungen
VIII	Hörminderung, Schwindel, Tinnitus
IX	Gaumensegellähmung, Schluckstörungen, Halsschmerzen, Zungengrundscherzen, Geschmacksstörungen
X	Gaumensegellähmung Schluckstörungen, Heiserkeit (Recurrans-Parese), parasymphatische Symptome (u.a. Änderungen der Herzfrequenz)
XI	Schulterhebeschwäche
XII	Zungenbeweglichkeitsstörung, Phonationsstörung

Eine cerebrovaskuläre Erkrankung infolge Vaskulitis bei LB [105] wird aus praktischen Erwägungen ebenfalls der chronischen Lyme-Neuroborreliose zugeordnet, obwohl es sich primär um eine vaskuläre Erkrankung handelt. Die Vaskulitis führt meistens zu einer Halbseitensymptomatik [106, 107] mit oft protrahiertem und rezidivierendem Verlauf.

Die sogenannte Encephalopathie bei der chronischen LB und LNB bezeichnet eine Beeinträchtigung der kognitiven Hirnleistung sowie mentale Störungen. Diese cerebrale Manifestation (Encephalopathie) ist ein sehr häufiges Phänomen im Rahmen der chronischen Lyme-Borreliose [108]. Aus den kognitiven und mentalen Störungen resultieren erhebliche Behinderungen mit entsprechenden Auswirkungen auf die Sozialfunktionen [vgl. 109-111].

Bei der Encephalopathie ist der Liquor in der Regel unauffällig oder weist nur geringfügige Veränderungen auf, insbesondere in Form von Protein- und Albuminerhöhung. Eine solche geringfügige Liquorveränderung ist in etwa 5% der Fälle bei Encephalopathie der chronischen Lyme-Borreliose vorhanden [109, 112-114].

Eine häufige Manifestation der chronischen Lyme-Neuroborreliose ist die chronische periphere Polyneuropathie [115-117]. Betroffen sind vor allem die unteren Extremitäten. Meistens liegt eine axonale sensomotorische Polyneuropathie vor, bei der die motorische Störung erhebliche Ausmaße aufweisen kann. Bei der chronischen Polyneuropathie im Rahmen der LNB zeigt der Liquor oft Zeichen einer Blut-Hirn-Schrankenstörung, allerdings kann der Liquorbefund auch unauffällig sein [118-120].

Neurodegenerative Erkrankungen (z.B. M. Alzheimer, M. Parkinson, Demenz) werden in verschiedenen Studien in einen pathophysiologischen Zusammenhang mit der Lyme-Neuroborreliose gestellt. Ein solcher Zusammenhang könnte in Anbetracht der stetig zunehmenden neurodegenerativen Erkrankungen der älteren Bevölkerung von derzeit nicht absehbarer Bedeutung sein [121-126].

Es gibt nur einige wenige krankheitsbeweisende Manifestationen der Lyme-Borreliose: Erythema migrans, Lymphozytom, Akrodermatitis chronica atrophicans, akute Lyme-Neuroborreliose mit entsprechendem pathologischem Liquor. Beweis durch Erregernachweis ist methodisch schwierig, da die Sensibilität sehr gering ist, so dass diese Methode nicht zur Routinediagnostik gehört (Tab. 11).

Tab. 11
Krankheitsbeweisende Manifestationen der Lyme-Borreliose

Erythema migrans (Wanderröte)
Lymphozytom
ACA (Acrodermatitis chronica atrophicans)
Akute LNB mit entsprechendem pathologischem Liquorbefund
Beweis durch Erregernachweis

Die nosologische Einordnung der Symptomatik, d.h. die Diagnosestellung ist bei der Lyme-Borreliose insbesondere durch das Fehlen eines positiven Krankheitsmarkers erschwert. Aktuell steht keine medizinisch-technische Untersuchungsmethode, insbesondere keine Laboruntersuchung zur Verfügung, die bei pathologischem Resultat die Lyme-Borreliose beweisen würde. Die Diagnose der Lyme-Borreliose insbesondere im Stadium III ist daher oft eine Ausschlussdiagnose und zwar auf folgender Basis: Anamnese, körperlicher Untersuchungsbefund, medizinisch-technische Untersuchungen und Differentialdiagnose.

Bei Vorliegen einer Symptomatik, die mit einer Lyme-Borreliose insbesondere im Stadium III vereinbar ist, darf die Diagnose der Lyme-Borreliose folglich nur verneint werden, wenn die gesamte Symptomatik nach Differentialdiagnose und sonstiger Befundlage einer anderen Krankheit eindeutig zuzuordnen ist (Tab. 12).

Tab. 12
Diagnostische Basis der LB III

Wesentliches diagnostisches Handicap bei LB

Fehlen eines positiven Markers

Diagnostische Basis

- Anamnese
- Körperlicher Untersuchungsbefund
- Medizinisch-technische Untersuchungen
- (Serologie beweist stattgehabte Infektion, nicht aber die Erkrankung (LB))
- Differentialdiagnose

Besondere Probleme ergeben sich bei der Symptomatik und deren diagnostischen Einordnung und Bewertung bei der Lyme-Borreliose im Spätstadium (Stadium III).

Seit der Erstbeschreibung eines Lyme-Borreliose-Spätstadiums (Late Disease) nach antibiotischer Behandlung des Erythema migrans durch Steere et al 1983 [14] besteht in der wissenschaftlichen Medizin die Bemühung, das Krankheitsbild durch eine typische (spezifische) Symptomatik zu definieren. Dabei ergeben sich wesentliche Probleme und Widersprüche, allerdings nur im Hinblick auf das Spätstadium. Mit dem Ziel einer besseren Krankheitsdefinition des LB-Spätstadiums wird zwischen spezifischen und unspezifischen Symptomen unterschieden. Dabei weisen die Einschätzungen verschiedener medizinischer Institutionen oder wissenschaftlicher Autoren allerdings erhebliche Diskrepanzen auf.

Zunächst sei darauf hingewiesen, dass folgende Begriffe Synonyma darstellen: Lyme-Borreliose (Spätstadium), Lyme-Borreliose Stadium III, Late Lyme Disease (LLD), chronische Lyme-Borreliose (vgl. Tab. 13).

Tab. 13
Synonyma

Lyme-Borreliose (Spätstadium)
 Lyme-Borreliose Stadium III
 Late Lyme Disease (LLD)
 Chronische Lyme-Borreliose

Die Problematik, welche Krankheitsmanifestationen einem LB-Spätstadium zuzuordnen sind, beginnt also mit der oben bereits genannten Arbeit von Steere et al 1983. Dabei unterschieden die Autoren Krankheitszustände nach antibiotisch behandeltem Frühstadium (Erythema migrans). Bei den nach Antibiose persistierenden Krankheitszuständen wurde zwischen Minor und Major Late Disease unterschieden. Die entsprechende Zuordnung der Symptome ist der Tabelle 14 zu entnehmen.

Tab. 14
Steere et al, 1983
Krankheitsmanifestationen der Late Disease

Minor Late Disease
(mindestens 1 Symptom)

- Fazialisparese
- Supraventrikuläre Tachykardie
- Arthritis (< 2 Wochen)
- Muskelskelett-Schmerzen
- Gelenkschmerz ohne Arthritis
- Kopfschmerz

Major Late Disease
(mindestens 1 Symptom)

- Myokarditis
- Meningoencephalitis
- Rezidivierende Arthritis

Bei der weiteren Aufarbeitung der Daten unterschieden die Autoren zwischen Late Disease und No-Late Disease. Late Disease wurde angenommen, wenn die oben aufgeführten Minor oder Major Symptoms bestanden und bestimmte objektivierbare Befunde vorlagen, z.B. Fazialisparese, supraventrikuläre Tachykardie, Arthritis u.a.m. Bei Fehlen solcher objektivierbaren Befunde wurde die Beschwerdesymptomatik als „No-Late Disease“ bezeichnet. Dabei zeigte sich jedoch, dass auch in dieser Gruppe („No-Late Disease“) häufig dieselben Beschwerden vorlagen wie in der Gruppe „Late-Disease“.

Die Centers of Disease Control and Prevention definierten 1997 Kriterien eines LB-Stadiums (Tab. 15) und benannten auch solche Symptome, die als Kriterien nicht in Betracht kamen (Tab. 16) [127].

Tab. 15
CDC, 1997

Akzeptierte Kriterien bei LB-Spätstadium

- EM
oder
- Erregernachweis
oder
- Seropositivität
(CDC-Kriterium 1995)

- Arthritis
- Lymphozytäre Meningitis
- Kraniale Neuropathie
- Radikuloneuropathie
- Encephalomyelitis mit intrathekalen AK
- AVB II, III
- Myokarditis mit AVB
- (ACA nicht erwähnt)

Tab. 16
CDC, 1997

Nicht akzeptierte Kriterien bei LB-Spätstadium
(sogenannte unspezifische Symptome)

- Kopfschmerz
- Fatigue
- Parästhesien
- Leichte Nackensteife
- Herzklopfen
- Bradykardie
- Schenkelblock
- Myokarditis ohne AVB

Die aktuelle Literatur, an der auch Steere beteiligt ist, fasst die Symptomatik des LB-Spätstadiums deutlich weiter (Tab. 17) [128].

Tab. 17
Hu, Steere, Thorner
UpToDate, 2012
Symptomatik vereinbar mit LB-Spätstadium

- Arthritis
- Sekundäre Arthrose
- Muskelskelettbeschwerden
- Encephalopathie (leichte kognitive Störungen)
- Polyneuropathie
- Radikuloneuropathie
- Paraparese
- Cranielle Neuropathie
- Encephalomyelitis
- Encephalitis
- Beeinträchtigte Kognition (mit intrathekalen AK)
- AVB I-III
- Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)
- Fibrome an Knochenvorsprüngen
- Morphea-ähnliche Hautveränderungen
- Differentialdiagnostischer Ausschluss anderer Krankheiten als Ursache der Symptomatik

Basierend auf der sehr umfangreichen Literatur zur LB hat die Deutsche Borreliose Gesellschaft (DBG) eine Symptomenübersicht erstellt, die sich auf das Spätstadium der Lyme-Borreliose (chronische Lyme-Borreliose) bezieht (Tab. 18). Zwecks weiterer Informationen sei auf die Leitlinien der DBG (Fassung 2008) verwiesen [129].

Tab. 18
Deutsche Borreliose Gesellschaft (DBG)
Symptomatik der chronische LB*

Fatigue	Demenz
Schlafstörung	Erythema migrans
Kopfschmerz	Acrodermatitis chronica atrophicans
Nackensteifigkeit	Myokarditis
Benommenheit	Perikarditis
Gelenkschmerzen	AVB I-III
Muskelschmerzen	Herzrhythmusstörungen
Arthritiden	Dilatative Kardiomyopathie
(insbesondere Gonarthrit)	Gastrointestinale Beschwerden
Rücken-Wirbelsäulenschmerzen	Opticus Neuritis
Meningitis	Uveitis
Cranielle Neuropathie	Okuläre Myositis
(insbesondere Fazialisparese)	Vaskulitis
Neuroradiculitis	Entzündung der Keimdrüsen
Polyneuropathie	(Differentialdiagnostischer Ausschluss
Encephalopathie	sonstiger Erkrankungen)
(kognitive und mentale Störungen)	

*aufgeführt werden die wesentlichen Symptome, Einzelheiten siehe Leitlinien der DBG

Stanek et al [130] haben in 2011 neue Falldefinitionen für Europa im Hinblick auf das Spätstadium der Lyme-Borreliose vorgestellt. Dabei wurden nur wenige Krankheitsmanifestationen einbezogen (Tab. 19), so dass sich deutliche Diskrepanzen zu der aktuellen Literatur zeigen (vgl. Tab. 17 und 18). Auch enthält

die Publikation keinen Hinweis auf die Differentialdiagnose und die Tatsache, dass die chronische Lyme-Borreliose oft auf einer Ausschlussdiagnostik basiert.

Tab. 19
Stanek et al 2011
Symptomatik des LB-Spätstadiums

Arthritis
Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)
Chronische LNB
Polyneuropathie
Gelenkveränderungen

Die abschließende Übersicht (Tab. 20) zeigt die zum Teil erheblichen Unterschiede bei der Beschreibung der Symptomatik des LB-Spätstadiums. Zugleich wird deutlich, dass die Symptomatik der Lyme-Borreliose zunehmend breiter und facettenreicher dargestellt wird. – Der Vollständigkeit halber wird auch die von der IDSA (Infectious Diseases Society of America) dargestellte Symptomatik einbezogen. Die IDSA ist für zahlreiche internationale und nationale Fachgesellschaften maßgebend [6].

Tab. 20
Symptomatik der LB-Spätphase
(verschiedene Literaturquellen)

	DBG	Steere 1983	CDC	IDSA*	Linden Steere	Stanek et al** 2012
Fatigue	+	+				
Schlafstörung	+					
Kopfschmerz	+	+				
Nackensteifigkeit	+	+				
Benommenheit	+					
Gelenkschmerzen	+	+			+	
Muskelschmerzen	+	+			+	
Arthritiden (insbesondere Gonarthritiden)	+	+	+	+	+	+
Sek. Arthrose					+	
Rücken-Wirbelsäulen- schmerzen	+					+
Meningitis	+		+	+		+
Meningo-Encephalitis	+	+	+	+	+	+
Paraparese	+	+		+	+	+
Cranielle Neuropathie (insbesondere Fazialis- parese)	+	+	+	+	+	+
Neuroradiculitis	+	+	+	+	+	+

Polyneuropathie	+		+	+	+
Encephalopathie	+		+	+	+
(kognitive und mentale Störungen)	+				
Demenz	+		+		+
Erythema migrans	+				
Acrodermatitis chronica atrophicans	+	+		+	+
Fibrome	+			+	
Morphea-ähnliche Hautveränderungen	+			+	
Myokarditis	+	+	+		
			(+ AVB)		
Perikarditis	+				
AVB I-III	+		+	+	
			(II, III)		
Herzrhythmusstörungen	+				
Supraventrikuläre Tachykardie		+			
Dilatative Kardiomyopathie	+				
Gastrointestinale Beschwerden	+				
Opticus Neuritis		+			+
Uveitis	+				
Okuläre Myositis	+				
Vaskulitis	+				
Entzündung der Keimdrüsen	+				
(Differentialdiagnostischer Ausschluss sonstiger Erkrankungen)	+			+	

*IDSA benutzt Sammelbegriff Late neurologic LD

**Stanek et al benutzen Sammelbegriff chronische LNB

Derzeit bestehen Bestrebungen, in einer S3-Leitlinie die Einschlusskriterien der Lyme-Borreliose zu definieren, also Daten, auf denen die Diagnose einer Lyme-Borreliose basieren kann. Eine solche S3-Leitlinie stützt sich auf Expertenmeinungen, die sich an der klinischen Erfahrung, deskriptiven Studien und Berichten von Expertenkomitees orientiert. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass nur wenige Krankheitsmanifestationen für eine Lyme-Borreliose krankheitsbeweisend sind (vgl. Tab. 11).

Neben diesen krankheitsbeweisenden Befunden gibt es weitere Symptome, die mit einer Lyme-Borreliose vereinbar sind und mit unterschiedlicher Häufigkeit auftreten. Diese sonstigen nicht beweisenden Symptome können auch bei anderen Krankheiten vorkommen; tendenziell werden sie daher in die Kategorie „unspezifisch“ eingeordnet. Andererseits würde bei relativ geringer Überschneidung

mit anderen Krankheiten eher die Tendenz zu „spezifisch“ entstehen. In beiden Fällen, ob unspezifisches Symptom oder spezifisches Symptom, beruht die Abgrenzung zwischen Lyme-Borreliose und sonstigen Krankheiten auf der Differentialdiagnose, da andere Differenzierungsmöglichkeiten nicht zur Verfügung stehen. Aus diesem Grunde wird in der modernen Literatur (Linden, Steere, Turner 2012, Tab. 17) ausdrücklich auf den notwendigen differentialdiagnostischen Ausschluss anderer Krankheiten hingewiesen.

Die Häufigkeit eines Symptoms ist bei der Einschätzung der diagnostischen Wertigkeit zu beachten. Die verschiedenen Symptome kommen nur in einem Teil der Fälle der Lyme-Borreliose im Stadium III vor, d.h. die einzelne Manifestation ist für die Diagnose nicht obligat.

Ein Erythema migrans tritt nur bei etwa 50% der Fälle einer Lyme-Borreliose auf [2, 131-133, 11, 105], eine Arthritis bei 40%, eine Karditis bei 6% [134, 131], Akrodermatitis chronica atrophicans in höchstens 10% der Fälle und eine Neuroborreliose, d.h. neurologische Symptome bei 10%-15% [135, 100].

Tab. 21
Häufigkeit einiger Krankheitsmanifestationen bei Lyme-Borreliose
(diagnostisch nicht obligat)

Erythema migrans	50%
Arthritis	40%
Karditis	6%
Akrodermatitis chronica atrophicans	10%
Neuroborreliose	10%-15%

Neben den oben genannten relativ typischen Krankheitsmanifestationen macht die Literatur auch umfassende Angaben zur Häufigkeit weiterer LB-Symptome. Die Angaben aus den wichtigsten Publikationen werden im Folgenden tabellarisch dargestellt (Tab. 22-27).

Tab. 22
Häufigkeit von Symptomen der Lyme-Borreliose (nach Asch et al [2])

Erythema migrans	70%	
Rezidivierendes Erythema migrans	16%	
(durchschnittliche Dauer des Erythema migrans)	2 Wochen	
Fieber	48%	
Allgemeinsymptome	76%	
Gelenkschmerzen	78%	
Neurologische Symptome	29%	
Kardiale Symptome	6%	
Gelenkentzündungen	41%	
(Rezidiv)	28%	
(Reinfektion)	18%	
(Serologie initial positiv)		100%
Serologie im Krankheitsverlauf	32%	

Tab.23
Häufigkeit der Symptome der Lyme-Borreliose (nach Kalish et al [131])

Symptome bei Fazialisparese (LB):		
- Erythema migrans	87%	
- Sekundäres Erythema migrans	48%	
- Kopf- und Nackenschmerzen	90%	
- Dysästhesien	35%	
- Meningitis	45%	
- Radikuloneuritis	10%	
- AV-Block	20%	
- Arthralgien	45%	
- Arthritis	45%	
- Herabgesetztes Gedächtnis	60%	
- Konzentrationsstörungen	30%	
- Fatigue	40%	
- Kopfschmerz	20%	
- Taubheit und Parästhesien	30%	
- Schwäche in den Extremitäten		32%
- Schlafstörungen	30%	
- Diffuser Körperschmerz	50%	
- Knieschmerzen	28%	
- Sonstige Gelenkschmerzen	37%	
Symptome bei Lyme-Arthritis:		
- Erythema migrans	70%	
- Sekundäres Erythema migrans	25%	
- Kopf- und Nackenschmerzen	25%	
- Gedächtnisstörungen	30%	
- Konzentrationsschwierigkeiten	13%	
- Fatigue	40%	
- Kopfschmerzen	20%	
- Taubheit und Parästhesien	10%	
- Schwäche in Extremitäten	35%	
- Diffuse Körperschmerzen	40%	
- Sonstige Gelenkschmerzen	40%	

Tab. 24
Häufigkeit von Symptomen der LB nach Ziska [28]

(Anamnestic Zeckenstich)	49%
Erythema migrans	35%
Fatigue	81%

Gelenkschmerzen	73%
Kopfschmerzen	62%
Kognitive Störungen	47%
Verhaltensstörungen	46%
Parästhesien	38%
Arthritis	33%
Vermehrte Schweißneigung	20%
Halsschmerzen	26%
Kardiale Symptome	16%
Rezidivierendes Erythema migrans	16%
Okkuläre Symptome	22%

Tab. 25**Häufigkeit von Symptomen der LB Stadium III nach Steere et al [85]**

Kopf- und Nackenschmerzen	78%
Gelenkschmerzen	46%
Fatigue	78%

Tab. 26**Häufigkeit von Symptomen der LB Stadium III nach Klemann [60]**

Muskelskelettbeschwerden	93%
Kognitive und mentale Störungen	93%
Fatigue	88%
Gastrointestinale Beschwerden	59%
Augenmanifestationen	54%
Kardiale Symptome	46%
(anamnestisch Erythema migrans)	44%
Akrodermatitis chronica atrophicans	32%
Hypertonie	32%
Schilddrüsenerkrankung	26%
Serologie:	
- ELISA-IgG	47%
- ELISA-IgM	11%
- Blot IgG	58%
- Blot IgM	15%)

Tab. 27**Häufigkeit von Symptomen bei seropositiven LB-Patienten nach Hassler [62]**

Fieberschübe	15%
Fatigue	44%
Haarausfall	16%
Nachtschweiße	44%
(anamnestisch Erythema migrans)	31%
Lymphozytom	8%
Akrodermatitis chronica atrophicans	6%
Arthritiden	34%
Arthralgien	23%
Enthesiopathien	7%
Kopfschmerzen	42%

Hirnnervenläsionen	12%
Psychose	2%
Parkinsonid	7%
Paresen	12%
Schmerz, sensorische Ausfälle	26%
Pseudoradikulärer Schmerz	13%
Ventrikuläre Dysfunktion	16%
Extrasystolen	13%
Tachyarrhythmien	16%
Ruhetachykardie	14%

Bei der Thematik „Symptomatik des LB-Spätstadiums“ muss der Vollständigkeit halber auf das sogenannte Post-Lyme-Syndrom (PLS) hingewiesen werden. Zunächst sei festgestellt, dass das PLS keine definierte Krankheit (nosologische Entität) darstellt, wie dies auch aus der Leitlinie „Neuroborreliose“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie hervorgeht.

Als Post-Lyme-Syndrom (PLS) bezeichneten Bujak et al 1996 (vgl. Tab. 28) [136] Symptome, die nach antibiotischer Behandlung (entsprechend dem IDSA-Standard) persistierten. Bei diesen Symptomen handelt es sich im Wesentlichen um Gelenkschmerzen, Fatigue und neurologische Störungen.

Tab. 28
Bujak et al, 1996
Post-Lyme-Syndrome (PLS)

Persistieren von Symptomen nach antibiotischer Behandlung (IDSA-Standard)
 Gelenkschmerzen
 Fatigue
 Neurologische Störungen

Die Infectious Diseases Society of America (IDSA) publizierte in 2006 eine neue Definition des PLS [134]. In diesem Zusammenhang wurde eine vorausgehende Lyme-Borreliose im Früh- oder Spätstadium gefordert, die nach Standard (IDSA) adäquat antibiotisch behandelt worden war. Die danach persistierenden Symptome wurden als PLS bezeichnet und umfassten die Symptome Fatigue, Muskelskelettschmerzen, kognitive Störungen unter dem wesentlichen Vorbehalt, dass die Beschwerden keine wesentliche Beeinträchtigung der Lebensqualität und der sozialen Funktionen verursachten (Tab. 29).

Tab. 29
IDSA, 2006

Definition des Post-Lyme-Syndroms (PLS)

- Vorausgegangene Episode LB (Früh- oder Spätstadium) nach CDC-Kriterien oder vorausgegangenes EM (in CDC-Kriterien bereits enthalten)
- Sogenannte adäquate antibiotische Behandlung nach Standard (IDSA)
- Anhaltende Symptome für mindestens 6 Monate, Auftreten innerhalb von 6 Monaten nach Erstdiagnose
 - Fatigue
 - Muskelschmerzen
 - Kognitive Störungen
 - Keine wesentliche Beeinträchtigung der Lebensqualität und sozialer Funktionen
 - (also kein PLS bei Arthritis, neurologischen Symptome, ACA, Karditis u. a. m. Anm. d. Verf.)

Entsprechend der Definition der IDSA kann von einem PLS also nur die Rede sein, wenn Lebensqualität und soziale Funktionen (im persönlichen und beruflichen Bereich) nicht tangiert sind. Eine solche Beurteilung ist also im Wesentlichen Sache des Patienten.

Literaturverzeichnis

- [1] Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 1989; 321(9):586-96.
- [2] Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MG, Weinstein A. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21(3):454-61.
- [3] Steere AC, Dhar A, Hernandez J *et al.* Systemic symptoms without erythema migrans as the presenting picture of early Lyme disease. *Am J Med* 2003; 114(1):58-62.
- [4] Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001; 345(2):115-25.
- [5] Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ. Treatment of late Lyme borreliosis--randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet* 1988; 1(8596):1191-4.
- [6] Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED *et al.* The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006; 43(9):1089-134.
- [7] Feder HM Jr, Whitaker DL. Misdiagnosis of erythema migrans. *Am J Med* 1995; 99(4):412-9.
- [8] Reid MC, Schoen RT, Evans J, Rosenberg JC, Horwitz RI. The consequences of overdiagnosis and overtreatment of Lyme disease: an observational study. *Ann Intern Med* 1998; 128(5):354-62.
- [9] Steere AC, Taylor E, McHugh GL, Logigian EL. The overdiagnosis of Lyme disease. *JAMA* 1993; 269(14):1812-6.
- [10] Hassett AL, Radvanski DC, Buyske S, Savage SV, Sigal LH. Psychiatric comorbidity and other psychological factors in patients with "chronic Lyme disease". *Am J Med* 2009; 122(9):843-50.
- [11] Sigal LH. Treatment of Lyme Disease. UpToDate, 2006.
- [12] Halperin JJ, Luft BJ, Anand AK *et al.* Lyme neuroborreliosis: central nervous system manifestations. *Neurology* 1989; 39(6):753-9.
- [13] Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. *Eur Neurol* 1995; 35(2):113-7.
- [14] Steere AC, Hutchinson GJ, Rahn DW *et al.* Treatment of the early manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1983; 99(1):22-6.
- [15] Breier F, Khanakah G, Stanek G *et al.* Isolation and polymerase chain reaction typing of *Borrelia afzelii* from a skin lesion in a seronegative patient

- with generalized ulcerating bullous lichen sclerosus et atrophicus. *Br J Dermatol* 2001; 144(2):387-92.
- [16] Honegr K, Hulínská D, Dostál V *et al.* [Persistence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in patients with Lyme borreliosis]. [Article in Czech]. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2001; 50(1):10-6.
- [17] Oksi J, Marjamäki M, Nikoskelainen J, Viljanen MK. *Borrelia burgdorferi* detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis. *Ann Med* 1999; 31(3):225-32.
- [18] Mursic VP, Wanner G, Reinhardt S, Wilske B, Busch U, Marget W. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast-L-form variants. *Infection* 1996; 24(3):218-26.
- [19] Häupl T, Hahn G, Rittig M *et al.* Persistence of *Borrelia burgdorferi* in ligamentous tissue from a patient with chronic Lyme borreliosis. *Arthritis Rheum* 1993; 36(11):1621-6.
- [20] Oksi J, Kalimo H, Marttila RJ *et al.* Inflammatory brain changes in Lyme borreliosis. A report on three patients and review of literature. *Brain* 1996; 119(Pt 6):2143-54.
- [21] Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, Ruzic E, Maraspin V, Jereb M. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. *Infection* 1993; 21(2):83-8.
- [22] Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW *et al.* Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibioticly treated patients with Lyme borreliosis. *Infection* 1989; 17(6):355-9.
- [23] Hunfeld KP, Ruzic-Sabljić E, Norris DE, Kraiczy P, Strle F. In vitro susceptibility testing of *Borrelia burgdorferi* sensu lato isolates cultured from patients with erythema migrans before and after antimicrobial chemotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(4):1294-301.
- [24] Phillips SE, Mattman LH, Hulínská D, Moayad H. A proposal for the reliable culture of *Borrelia burgdorferi* from patients with chronic Lyme disease, even from those previously aggressively treated. *Infection* 1998; 26(6):364-7.
- [25] Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. *J Infect Dis* 1999; 180(2):377-83.
- [26] Brorson O, Brorson SH. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to hydroxychloroquine. *Int Microbiol* 2002; 5(1):25-31.
- [27] Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MG, Weinstein A. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21(3):454-61.

- [28] Ziska MH, Donta ST, Demarest FC. Physician preferences in the diagnosis and treatment of Lyme disease in the United States. *Infection* 1996; 4(2):182-6.
- [29] Kleemann W *et al.* Prolonged antibiotic therapy in PCR confirmed persistent Lyme disease (in Vorbereitung).
- [30] Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Schielke E, Sörgel F, Einhäupl KM. Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis* 1991; 163(2):311-8.
- [31] Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, Ruzic E, Maraspin V, Jereb M. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. *Infection* 1993; 21(2):83-8.
- [32] Mursic VP, Wilske B, Schierz G, Holmburger M, Süss E. In vitro and in vivo susceptibility of *Borrelia burgdorferi*. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6(4):424-6.
- [33] Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, Rys PN, Persing DH, Steere AC. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *N Engl J Med* 1994; 330(4):229-34.
- [34] Straubinger RK. PCR-Based quantification of *Borrelia burgdorferi* organisms in canine tissues over a 500-Day postinfection period. *J Clin Microbiol* 2000; 38(6):2191-9.
- [35] Bayer ME, Zhang L, Bayer MH. *Borrelia burgdorferi* DNA in the urine of treated patients with chronic Lyme disease symptoms. A PCR study of 97 cases. *Infection* 1996; 24(5):347-53.
- [36] Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL *et al.* The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study. *Ann Intern Med* 1994; 121(8):560-7.
- [37] Liegner KB, Shapiro JR, Ramsay D, Halperin AJ, Hogrefe W, Kong L. Recurrent erythema migrans despite extended antibiotic treatment with minocycline in a patient with persisting *Borrelia burgdorferi* infection. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28(2 Pt 2):312-4.
- [38] Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzić-Sabljić E, Cimperman J. Azithromycin and doxycycline for treatment of *Borrelia* culture-positive erythema migrans. *Infection* 1996; 24(1):64-8.
- [39] Hudson BJ, Stewart M, Lennox VA *et al.* Culture-positive Lyme borreliosis. *Med J Aust* 1998; 168(10):500-2.
- [40] Battafarano DF, Combs JA, Enzenauer RJ, Fitzpatrick JE. Chronic septic arthritis caused by *Borrelia burgdorferi*. *Clin Orthop Relat Res* 1993; (297):238-41.

- [41] Reimers CD, de Koning J, Neubert U *et al.* *Borrelia burgdorferi* myositis: report of eight patients. *J Neurol* 1993; 240(5):278-83.
- [42] López-Andreu JA, Ferrís J, Canosa CA, Sala-Lizárraga JV. Treatment of late Lyme disease: a challenge to accept. *J Clin Microbiol* 1994; 32(5):1415-6.
- [43] Priem S, Burmester GR, Kamradt T, Wolbart K, Rittig MG, Krause A. Detection of *Borrelia burgdorferi* by polymerase chain reaction in synovial membrane, but not in synovial fluid from patients with persisting Lyme arthritis after antibiotic therapy. *Ann Rheum Dis* 1998; 57(2):118-21.
- [44] Nanagara R, Duray PH, Schumacher HR Jr. Ultrastructural demonstration of spirochetal antigens in synovial fluid and synovial membrane in chronic Lyme disease: possible factors contributing to persistence of organisms. *Hum Pathol* 1996; 27(10):1025-34.
- [45] Meier P, Blatz R, Gau M, Spencker FB, Wiedemann P. [Pars plana vitrectomy in *Borrelia burgdorferi* endophthalmitis]. [Article in German]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1998; 213(6):351-4.
- [46] Cimmino MA, Azzolini A, Tobia F, Pesce CM. Spirochetes in the spleen of a patient with chronic Lyme disease. *Am J Clin Pathol* 1989; 91(1):95-7.
- [47] Hulínská D, Votýpka J, Valesová M. Persistence of *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii* in patients with Lyme arthritis. *Zentralbl Bakteriol* 1999; 289(3):301-18.
- [48] Schoen RT, Aversa JM, Rahn DW, Steere AC. Treatment of refractory chronic Lyme arthritis with arthroscopic synovectomy. *Arthritis Rheum* 1991; 34(8):1056-60.
- [49] Kirsch M, Ruben FL, Steere AC, Duray PH, Norden CW, Winkelstein A. Fatal adult respiratory distress syndrome in a patient with Lyme disease. *JAMA* 1988; 259(18):2737-9.
- [50] Aberer E, Kersten A, Klade H, Poitschek C, Jurecka W. Heterogeneity of *Borrelia burgdorferi* in the skin. *Am J Dermatopathol* 1996; 18(6):571-9.
- [51] Preac-Mursic V, Pfister HW, Spiegel H *et al.* First isolation of *Borrelia burgdorferi* from an iris biopsy. *J Clin Neuroophthalmol* 1993; 13(3):155-61; discussion 162.
- [52] Hulínská D, Krausová M, Janovská D, Roháčová H, Hancil J, Mailer H. Electron microscopy and the polymerase chain reaction of spirochetes from the blood of patients with Lyme disease. *Cent Eur J Public Health* 1993; 1(2):81-5.
- [53] Preac Mursic V, Marget W, Busch U, Pleterski Rigler D, Hagl S. Kill kinetics of *Borrelia burgdorferi* and bacterial findings in relation to the treatment of Lyme borreliosis. *Infection* 1996; 24(1):9-16.

- [54] Schmidli J, Hunziker T, Moesli P, Schaad UB. Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from joint fluid three months after treatment of facial palsy due to Lyme borreliosis. *J Infect Dis* 1988; 158(4):905-6.
- [55] Cameron DJ. Clinical trials validate the severity of persistent Lyme disease symptoms. *Med Hypotheses* 2009; 72(2):153-6.
- [56] Shadick NA, Phillips CB, Sangha O *et al.* Musculoskeletal and neurologic outcomes in patients with previously treated Lyme disease. *Ann Intern Med* 1999; 131(12):919-26.
- [57] Hodzic E, Feng S, Holden K, Freet KJ, Barthold SW. Persistence of *Borrelia burgdorferi* following antibiotic treatment in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(5):1728-36.
- [58] Yrjänäinen H, Hytönen J, Söderström KO, Oksi J, Hartiala K, Viljanen MK. Persistent joint swelling and *Borrelia*-specific antibodies in *Borrelia garinii*-infected mice after eradication of vegetative spirochetes with antibiotic treatment. *Microbes Infect* 2006; 8(8):2044-51.
- [59] Vázquez M, Sparrow SS, Shapiro ED. Long-term neuropsychologic and health outcomes of children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease. *Pediatrics* 2003; 112(2):e93-7.
- [60] Klemann W, Huismans BT. Patienten mit Erreger-Direktnachweis bei chronischer Lyme-Borreliose: Klinik, Labordiagnostik, Antibiotika-Therapie und Krankheitsverlauf – Eine retrospektive Studie. *umwelt-medizin-gesellschaft*, 22, 2/2009
- [61] Weber K, Wilske B. Mini erythema migrans--a sign of early Lyme borreliosis. *Dermatology* 2006; 212(2):113-6.
- [62] Hassler D. Langzeitbeobachtungen zum Krankheitsbild der Lyme-Borreliose in einem Endemiegebiet. *Habilitationsschrift Universität Erlangen*, 1997.
- [63] Aberer E, Kersten A, Klade H, Poitschek C, Jurecka W. Heterogeneity of *Borrelia burgdorferi* in the skin. *Am J Dermatopathol* 1996; 18(6):571-9.
- [64] Neubert U, Horst H. *Hautmanifestationen, Zeckenborreliose Lyme-Krankheit bei Mensch und Tier*. Spitta Verlag, 2003.
- [65] Berger BW. Dermatologic manifestations of Lyme disease. *Rev Infect Dis* 1989; 11 Suppl 6:S1475-81.
- [66] Aberer E, Klade H. Cutaneous manifestations of Lyme borreliosis. *Infection* 1991; 19(4):284-6.
- [67] Asbrink E. Cutaneous manifestations of Lyme borreliosis. Clinical definitions and differential diagnoses. *Scand J Infect Dis Suppl* 1991; 77:44-50.

- [68] Prinz JC, Kutasi Z, Weisenseel P, Póto L, Battyáni Z, Ruzicka T. "Borrelia-associated early-onset morphea": a particular type of scleroderma in childhood and adolescence with high titer antinuclear antibodies? Results of a cohort analysis and presentation of three cases. *J Am Acad Dermatol* 2009 ; 60(2):248-55.
- [69] Asbrink E, Olsson I. Clinical manifestations of erythema chronicum migrans Afzelius in 161 patients. A comparison with Lyme disease. *Acta Derm Venereol* 1985; 65(1):43-52.
- [70] Colli C, Leinweber B, Müllegger R, Chott A, Kerl H, Cerroni L. Borrelia burgdorferi-associated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. *J Cutan Pathol* 2004; 31(3):232-40.
- [71] Trevisan G, Cinco M, Agolzer A. Roseolar lesions in Lyme disease: isolation of the causative agent. *Int J Dermatol* 1992; 31(7):507-8.
- [72] Trevisan G *et al.* Dermatological Manifestations of Lyme Borreliosis. *acta dermatovenerologica, A.P.A.*, 1996; Vol. 5, 96 No 3-4.
- [73] Oksi J, Marttila H, Soini H, Aho H, Uksila J, Viljanen MK. Early dissemination of Borrelia burgdorferi without generalized symptoms in patients with erythema migrans. *APMIS* 2001; 109(9):581-8.
- [74] Buechner SA, Lautenschlager S, Itin P, Bircher A, Erb P. Lymphoproliferative responses to Borrelia burgdorferi in patients with erythema migrans, acrodermatitis chronica atrophicans, lymphadenosis benigna cutis, and morphea. *Arch Dermatol* 1995; 131(6):673-7.
- [75] Aberer E, Klade H. Cutaneous manifestations of Lyme borreliosis. *Infection* 1991; 19(4):284-6.
- [76] Malane MS, Grant-Kels JM, Feder HM Jr, Luger SW. Diagnosis of Lyme disease based on dermatologic manifestations. *Ann Intern Med* 1991; 114(6):490-8.
- [77] Ozkan S, Atabey N, Fetil E, Erkizan V, Günes AT. Evidence for Borrelia burgdorferi in morphea and lichen sclerosus. *Int J Dermatol* 2000; 39(4):278-83.
- [78] Wu YS, Zhang WF, Feng FP, Wang BZ, Zhang YJ. Atypical cutaneous lesions of Lyme disease. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18(5):434-6.
- [79] Goldberg NS, Forseter G, Nadelman RB *et al.* Vesicular erythema migrans. *Arch Dermatol* 1992; 128(11):1495-8.
- [80] Hassler D, Zorn J, Zöller L *et al.* [Nodular panniculitis: a manifestation of Lyme borreliosis?]. [Article in German]. *Hautarzt* 1992; 43(3):134-8.

- [81] Dattwyler RJ, Volkman DJ, Contay SM, et al. Amoxicillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. *Lancet* 1990; 336:1404.
- [82] Luger SW, Parapone P, Wormser GP, et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in treatment of patients with early Lyme disease associated with erythema migrans. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:661.
- [83] Nadelman RB, Luger SW, Frank E, et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. *Ann Intern Med* 1992; 117:273.
- [84] Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 124:785.
- [85] Steere AC, Hutchinson GJ, Rahn DW, et al. Treatment of the early manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1983; 99:22.
- [86] Massarotti EM, Luger SW, Rahn DW, et al. Treatment of early Lyme disease. *Am J Med* 1992; 92:396.
- [87] Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. *N Engl J Med* 1997; 337:289.
- [88] Afzelius A. Verhandlungen der dermatologischen Gesellschaft zu Stockholm Sitzung am 28. Oktober 1909. *Arch Dermatol Syph (Berlin)* 101 (1919) 404.
- [89] Hauser W. Wahrscheinliche Infektionskrankheiten der Haut. In: *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1965, 556-629.
- [90] Lipschütz B. Über eine seltene Erythemform (Erythema chronicum migrans). *Arch Dermatol Syph* 118 (1913), 1482-1486.
- [91] Weber K, Neubert U, Büchner SA. Erythema migrans and early signs and symptoms. In: Weber K, Burgdorfer W: *Aspects of Lyme Borreliosis*. Springer Verlag, Berlin, 1992, 195-121.
- [92] Strle F, Videncnik J, Zorman P, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Maraspin V. Clinical and epidemiological findings for patients with Erythema migrans. Comparison of cohorts from the years 1993 and 2000. *Wien Klin Wochenschr* 2002, 114:493-497.
- [93] Wu YS, Zhang WF, Feng FP, Wang BZ, Zhang YJ. Atypical cutaneous lesions of Lyme disease. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18(5):434-6.
- [94] Hassler D, Zorn J, Zöller L, Neuss M, Weyand C, Gorozny J, Born IA, Preac-Mursic V. Nodular panniculitis: a manifestation of Lyme borreliosis? *Hautarzt* 1992; 43(3):134-8.

- [95] Canica MM, Nato F, du Merle L, Mazie JC, Baranton G, Postic D. Monoclonal antibodies for identification of *Borrelia afzelii* sp. nov. associated with late cutaneous manifestations of Lyme borreliosis. *Scand J Infect Dis* 1993; 25(4):441-8.
- [96] Ilowite NT. Muscle, reticuloendothelial, and late skin manifestations of Lyme disease. *Am J Med* 1995; 98(4A):63S-68S.
- [97] Schuttelaar ML, Laeijendecker R, Heinhuis RJ, Van Joost T. Erythema multiforme and persistent erythema as early cutaneous manifestations of Lyme disease. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37(5 Pt 2):873-5.
- [98] Moreno C, Kutzner H, Palmedo G, Goertler E, Carrasco L, Requena L. Interstitial granulomatous dermatitis with histiocytic pseudorosettes: a new histopathologic pattern in cutaneous borreliosis. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA sequences by a highly sensitive PCR-ELISA. *J Am Acad Dermatol* 2003; 47(3):376-84.
- [99] Äsbrink A and Olsson I. Clinical Manifestations of Erythema chronicum migrans Afzelius in 161 Patients. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1985; 65:42-52.
- [100] Myers SA and Sexton DJ. Dermatologic Manifestations of Arthropod-Borne Diseases. *Infectious Disease Clinics of North America* 1994, 8(3):689-708.
- [101] Berger BW. Erythema chronicum migrans of Lyme disease. *Arch Dermatol* 1984; 120:1017-1021.
- [102] Trevisan G, Cinco M. Lyme disease: a general survey. *Int J Dermatol* 1990; 29:1-8.
- [103] Halperin JJ. Neuroborreliosis. *Am J Med* 1995; 98(4A):52S-56S.
- [104] Tokunaga H, Ohyagi Y, Furuya H *et al.* [A patient with neuroborreliosis presenting gadolinium-enhanced MRI lesions in bilateral facial nerves]. [Article in Japanese]. *Rinsho Shinkeigaku* 2001; 41(9):632-4.
- [105] Pfister HW, Wilske B, Weber K. Lyme borreliosis: basic science and clinical aspects. *Lancet* 1994; 343(8904):1013-6.
- [106] Rénard C, Marignier S, Gillet Y *et al.* [Acute hemiparesis revealing a neuroborreliosis in a child]. [Article in French]. *Arch Pediatr* 2008; 15(1):41-4.
- [107] Klingebiel R, Benndorf G, Schmitt M, von Moers A, Lehmann R. Large cerebral vessel occlusive disease in Lyme neuroborreliosis. *Neuropediatrics* 2002; 33(1):37-40.
- [108] Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL *et al.* The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study. *Ann Intern Med* 1994; 121(8):560-7.

- [109] Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM *et al.* Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology* 2003; 60(12):1916-22.
- [110] McAuliffe P, Brassard MR, Fallon B. Memory and executive functions in adolescents with posttreatment Lyme disease. *Appl Neuropsychol* 2008; 15(3):208-19.
- [111] Bloom BJ, Wyckoff PM, Meissner HC, Steere AC. Neurocognitive abnormalities in children after classic manifestations of Lyme disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(3):189-96.
- [112] Krupp LB, Hyman LG, Grimson R *et al.* Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003; 60(12):1923-30.
- [113] Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology* 2008; 70(13):992-1003.
- [114] Klemmner 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(2):85-92.
- [115] Halperin JJ. Lyme disease and the peripheral nervous system. *Muscle Nerve* 2003; 28(2):133-43.
- [116] Kristoferitsch W. Neuropathien bei Lyme-Borreliose. Springer Verlag Wien/New York, 1989.
- [117] Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A *et al.* Polyneuropathy in late Lyme borreliosis - a clinical, neurophysiological and morphological description. *Acta Neurol Scand* 2000; 101(1):47-52.
- [118] Kristoferitsch W, Lanschützer H. [Oligoclonal immunoglobulin M in the cerebrospinal fluid of patients with Garin-Bujadoux-Bannwarth meningopolyneuritis]. [Article in German]. *Wien Klin Wochenschr* 1986; 98(12):386-8.
- [119] Luft BJ, Steinman CR, Neimark HC *et al.* Invasion of the central nervous system by *Borrelia burgdorferi* in acute disseminated infection. *JAMA* 1992; 267(10):1364-7.
- [120] Steere AC, Berardi VP, Weeks KE, Logigian EL, Ackermann R. Evaluation of the intrathecal antibody response to *Borrelia burgdorferi* as a diagnostic test for Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis* 1990; 161(6):1203-9.
- [121] Miklossy J, Kasas S, Zurn AD, McCall S, Yu S, McGeer PL. Persisting atypical and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* and local inflammation in Lyme neuroborreliosis. *J Neuroinflammation* 2008; 5:40.

- [122] Nicolson GL. Chronic Bacterial and Viral Infections in Neurodegenerative and Neurobehavioral Diseases. *Lab Med* 2008; 39(5):291-299.
- [123] Almeida OP, Lautenschlager NT. Dementia associated with infectious diseases. *Int Psychogeriatr* 2005; 17 Suppl 1:S65-77.
- [124] Cassarino DS, Quezado MM, Ghatak NR, Duray PH. Lyme-associated parkinsonism: a neuropathologic case study and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127(9):1204-6.
- [125] MacDonald AB. Alzheimer's disease Braak Stage progressions: reexamined and redefined as *Borrelia* infection transmission through neural circuits. *Med Hypotheses* 2007; 68(5):1059-64.
- [126] Fallon BA, Levin ES, Schweitzer PJ, Hardesty D. Inflammation and central nervous system Lyme disease. *Neurobiol Dis* 2010; 37(3):534-41.
- [127] Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR Morb Mortal Recomm Rep* 1997; 46(RR-10):1.
- [128] Hu L, Steere AC, Throner AR. Diagnosis of Lyme disease. UpToDate, 2012.
- [129] Deutsche Borreliose-Gesellschaft e.V. Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose. Stand Februar 2008. Leitlinien der DBG leitlinien@borreliose-gesellschaft.de.
- [130] Stanek G, Fingerle V, Hunfeld K-P, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A et al. Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:69-79.
- [131] Kalish RA, McHugh G, Granquist J, Shea B, Ruthazer R, Steere AC. Persistence of immunoglobulin M or immunoglobulin G antibody responses to *Borrelia burgdorferi* 10-20 years after active Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2001; 33(6):780-5.
- [132] Meek JI, Roberts CL, Smith EV Jr, Cartter ML. Underreporting of Lyme disease by Connecticut physicians, 1992. *J Public Health Manag Pract* 1996; 2(4):61-5.
- [133] Boltri JM, Hash RB, Vogel RL. Patterns of Lyme disease diagnosis and treatment by family physicians in a southeastern state. *J Community Health* 2002; 27(6):395-402.
- [134] International Lyme and associated diseases society: Evidence-based Guidelines for the Management of Lyme Disease. *Expert Rev. Anti-infect. Ther* 2004; 2(1):S1-S13.
- [135] JJ Halperin. Neurologic Manifestations of Lyme Disease. *Curr Infect Dis Rep* 2011; [Epub ahead of print].

- [136] DI Bujak et al. Clinical and neurocognitive features of the post Lyme syndrome. *J Rheumatol* 1996; 23(8):1392-7
- [137] Centers for Disease Control and Prevention. Atypical Erythema migrans in Patients with PCR-Positive Lyme Disease. Vol. 19, Nr. 5, May 2013.