

21.9 EFNS guidelines

Epikrise und kritische Kommentierung

Publikation:

Mygland A, Ljostad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. European Journal of Neurology 2010; 17:8-16.

(EFNS = European Federation of Neurological Societies).

Die vorliegende Epikrise fasst die wesentlichen Inhalte der EFNS-Leitlinien zusammen; es wird bewusst auf die Einbeziehung weniger wichtiger Inhalte verzichtet.

Abstract:

Für die Diagnose einer LNB werden drei Kriterien gefordert:

- Neurologisches Krankheitsbild
- Pleozytose im Liquor
- Intrathekale Bb AK im Liquor

Bei Vorliegen dieser Kriterien gilt LNB als gesichert, bei Vorliegen von nur zwei Kriterien als wahrscheinlich.

Nicht empfohlen werden folgende Untersuchungen: mikroskopische Untersuchungen, CXCL13, Antigennachweis, Immunkomplexe, Lymphozytentransformationstest, Zystenbildung, Lymphozytenmarker. – Bei akuter LNB (Dauer unter 6 Monate) Empfehlung einer zweiwöchigen antibiotischen Behandlung mit Doxycyclin oder Ceftriaxon. Beide Substanzen sind bei der akuten LNB gleich wirksam. Behandlungsdauer bei akuter LNB 2 Wochen, bei LNB III (late LNB) 3 Wochen.

Analytischer Prozess:

Die Daten wurden mittels MEDLINE, EMBASE und der Cochrane databases erhoben. Sonstige Quellen waren Evidenz-basierte Leitlinien und Übersichten einschließlich der Empfehlungen der American Academy of Neurology (AAN) und der Infectious Diseases Society of America (IDSA).

(Sinngemäß): Bei den Empfehlungen werden im Text die Evidenzkriterien angegeben: I = mindestens 1 randomisierte Studie, II = mindestens eine gut strukturierte nicht randomisierte Studie. Bei fehlender Evidenz, jedoch klarem Konsens in der Autorengruppe wurde die Empfehlung mit GPP (good practice points) gekennzeichnet; GPP stellt also eine Expertenmeinung dar. Ein solches Evidenzkriterium wird üblicherweise mit III angegeben (Anm. d. Verf.).

Klinische Daten der LNB:

40%-50% der Patienten geben anamnestisch einen Zeckenstich, 21%-30% ein Erythema migrans an. Bei 95% der Fälle liegt ein Frühstadium (Stadium II, Dauer unter 6 Monaten), in 5% eine LNB III (late LNB, über 6 Monate) vor. LNB III kann 6 Monate bis zu mehreren Jahren dauern. Eine LNB im Frühstadium ist oft selbstlimitierend, dagegen zeigt die LNB III (late LNB) einen chronischen Verlauf wahrscheinlich infolge persistierender Infektion.

Klassifikation der LNB:

LNB Frühstadium

- Krankheitsdauer unter 6 Monate
- Cranielle Neuropathie
- Neuroradikulitis (M. Bannwarth)
- ZNS-Manifestationen
- Lymphozytäre Meningitis
- Plexus-Neuritis
- Mononeuritis multiplex

LNB Spätstadium (LNB III)

- Krankheitsdauer über 6 Monate
- Myelitis
- Encephalitis
- Psychosyndrom
- Cerebellare Ataxie
- Opsoklonus -Myoklonus
- Occular flutter
- Apraxie
- Hemiparese
- Parkinson-ähnliche Symptome
- Poliomyelitis-ähnliches Syndrom
- Hirninfarkt-ähnliche Symptome
- Mononeuritis
- Neuroradikulitis
- Polyneuropathie

Polyneuropathie in Europa nur in Verbindung mit ACA

(Anm. d. Verf.: Bei dieser Passage wird Bezug genommen auf die Arbeit von Kindstrand et al, 1997. In dieser Studie stellte jedoch die Acrodermatitis chronica atrophicans ein Einschlusskriterium dar, so dass sie zur Frage einer Polyneuropathie ohne ACA nicht beiträgt. Darüber hinaus liegt keine einzige Publikation vor, die das Auftreten einer Polyneuropathie bei Lyme Borreliose ausschließlich in Korrelation mit der Acrodermatitis chronica atrophicans belegt (vgl. Kapitel 12.10). Nach Erfahrung des Verfassers ist die Polyneuropathie bei der Lyme Borreliose im Stadium III keinesfalls eine Seltenheit, vielmehr wird sie häufig im Zusammenhang mit einer sonstigen Symptomatik einer LB III beobachtet und zwar in der überwiegenden Zahl der Fälle ohne Hinweis auf eine gleichzeitig bestehende ACA).

Labordiagnostik:

Serologische Untersuchungen mittels ELISA im Serum bei LNB im Frühstadium 70%-90%, bei LNB im Spätstadium 90%-100% positiv.

(Anm. d. Verf.: Die zitierten Publikationen befassen sich mit der Sensivität und Spezifität bestimmter Labormethoden. 4 Publikationen betreffen den C6 ELISA. Die Publikation von Panelius et al, 2003 empfiehlt die Benutzung von rekombinanten Antigenen, um die Diagnostik der LNB zu verbessern. Die Arbeit von Skarpaas et al, 2007 befasst sich nur mit der akuten Lyme-Neuroborreliose und stellt eine Sensivität von 98% bei einer Spezivität von 61% fest. Die Studie von Ternberg et al, 2008 betrifft Patienten mit positivem Bb AK Index (AI) und Pleozytose. Bei diesen Patienten war der C6 ELISA in bis zu 93% positiv. Die Autoren empfehlen, dass bei klinischem Hinweis auf eine LNB und positivem C6 ELISA (im Serum) eine Liquoruntersuchung erfolgen sollte. In der Publikation von Vermeersch et al, 2009 wurde lediglich festgestellt, dass der C6 ELISA im Liquor eine niedrige Sensivität hat. – In diesem Zusammenhang sei auf die Leitlinie „Neuroborreliose“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2012 verwiesen, in der behauptet wird, dass bei einer Symptomen-Dauer von über 2-3 Monaten Seronegativität eine Lyme-Neuroborreliose ausschließt. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie bezieht sich dabei ausschließlich auf die Publikation von Hansen und Lebech, 1992, in der die Seronegativität als Argument gegen eine LNB lediglich behauptet und nicht etwa durch Studien belegt wird (**vgl. Kapitel 21.8**)).

Der so genannte 2-Stufen-Test (zunächst Suchtest mittels ELISA, bei positivem Ausfall Bestätigung durch Westernblot) ist sinnvoll, da bei negativem Suchtest der Westernblot eine sehr niedrige Spezifität hat (diese Feststellung wird durch Literatur nicht belegt, Anm. d. Verf.).

Intrathekale Bb-Antikörper (positiver Antikörperindex, AI) kann viele Jahre nach erfolgreicher Behandlung persistieren.

(Anm. d. Verf: Diese Behauptung ist in Frage zu stellen, da in der entsprechenden Literatur die „erfolgreiche Behandlung“ nicht definiert und sogar unwahrscheinlich ist. Bezüglich der Einzelheiten sei auf das Kapitel 22.10 verwiesen).

Empfohlen wird bei serologischen Untersuchungen im Serum der 2-Stufen-Test (Empfehlungsstärke GPP) und Bestimmung des AI (Empfehlungsstärke B, also Evidenzkriterien II, Anm. d. Verf.). Wegen geringer Spezifität der serologischen Untersuchungen in Serum und Liquor sollten die Ergebnisse nur in Verbindung mit klinischen Daten interpretiert werden unter Beachtung eines entzündlichen Liquors. Daher ist eine Liquoruntersuchung nur indiziert, wenn Symptome eine LNB nahe legen.

Intrathekale Antikörper (positiver Bb AI) haben bei der LNB eine Sensivität von 55%. Die diagnostischen Kriterien in den USA enthalten (daher) einen positiven Bb AI nicht. EFNS empfiehlt Bestimmung intrathekaler Antikörper mit der Empfehlungsstärke GPP (also III, Expertenmeinung).

Falldefinition der LNB:

Gesicherte LNB:

- Neurologisches Krankheitsbild vereinbar mit LNB
- Liquor-Pleozytose
- Intrathekale Bb AK

Bei Vorliegen von nur zwei Kriterien ist LNB möglich. Allerdings muss in solchen Fällen 6 Wochen nach Krankheitsbeginn Seropositivität im Serum vorliegen.

(Anm. d. Verf.: Diese Aussage geht auf die Arbeit von Hansen und Lebbech, 1992 zurück. Dabei handelt es sich jedoch um eine Behauptung und nicht um eine durch Studien belegte Erkenntnis).

Falldefinition für Polyneuropathie bei LNB:

Diagnostische Kriterien:

- Periphere Neuropathie
- Akrodermatitis chronica atrophicans

- Seropositivität im Serum

(Anm. d. Verf. Diese Kriterien werden durch Literatur nicht belegt. Besonders sei darauf hingewiesen, dass die Forderung einer Akrodermatitis chronica atrophicans für die Diagnose einer Polyneuropathie bei Lyme-Borreliose durch Literatur nicht belegt wird (**vgl. Kapitel 12.10**). Auch die Seropositivität im Serum ist durch Studien nicht belegt (vgl. Abschnitt Labordiagnostik)).

Therapie:

LNB Frühstadium:

Behandlung für 2 Wochen mit einem der folgenden Antibiotika: Doxycyclin, Ceftriaxon, Penicillin, Cefotaxim. Empfehlungsstärke B.

(Anm. d. Verf.: Empfehlungsstärke B, also basierend auf nicht randomisierten Studien).

Doxycyclin und Ceftriaxon im Frühstadium gleich wirksam (Empfehlungsgrad A).

(Anm. d. Verf.: Die Autoren beziehen sich auf insgesamt 6 Literaturstellen, von denen sich nur 2 annähernd mit der Problematik befassen. In der Studie von Burg et al, 2005 wurde die Wirkung von Ceftriaxon bzw. Doxycyclin ausschließlich auf die Pleozytose überprüft. Allerdings erfolgte nach 6 Monaten eine Verlaufsbeobachtung, die zeigte, dass bei Ceftriaxon 20% und nach Doxycyclin etwa 30% der Patienten nicht geheilt waren. Die Autoren stellen lediglich fest, dass Ceftriaxon und Doxycyclin effektiv, sicher und brauchbar für die Behandlung der Lyme-Neuroborreliose seien. – Die Studie von Karlsson et al, 1994 befasste sich mit der Wirkung von Penicillin und Doxycyclin, betraf also nicht Ceftriaxon. Behandelt wurde mit Penicillin oder Doxycyclin für jeweils zwei Wochen. Alle Patienten zeigten unter der Behandlung eine Besserung. Zwischen den beiden Gruppen zeigten sich keine Differenzen. Bei Verlaufsbeobachtung ein Jahr nach Behandlung zeigten sich keine Therapieversager, allerdings musste in jeder Gruppe ein Patient nachbehandelt werden. Die Autoren waren der Ansicht, dass Doxycyclin eine adäquate Behandlung

der Lyme-Neuroborreliose leistet. Diese 1994 publizierte Studie wurde seither in nachfolgenden Studien nicht kontrolliert. – Mit etwas umfangreicherer Literatur nimmt die Deutsche Gesellschaft für Neurologie in ihrer Leitlinie „Neuroborreliose“ zur antibiotischen Behandlung der LNB im Frühstadium Stellung (vgl. Kapitel 21.8).

Empfehlung: Bei LNB im Frühstadium mit ZNS-Manifestationen (Myelitis, Encephalitis, Vaskulitis) Behandlung mit Ceftriaxon 2 g für 2 Wochen. Empfehlungsstärke GPP.

(Anm. d. Verf.: Unzureichende Evidenz, Empfehlungsstärke GPP).

Behandlung LNB Spätstadium (Stadium III): Es existieren keine randomisierten Studien über die Behandlung der europäischen LNB im Spätstadium.

Empfehlung: Polyneuropathie: Doxycyclin 200 mg oder Ceftriaxon 2 g für 3 Wochen. (Anm. d. Verf.: Keine ausreichende Evidenz, Empfehlungsstärke GPP).

Bei Manifestationen im ZNS (Myelitis, Encephalitis, Vaskulitis): Ceftriaxon 2 g 2 Wochen

(Anm. d. Verf.: Keine ausreichende Evidenz, Empfehlungsstärke GPP).

Krankheitsverlauf nach Behandlung:

Nach antibiotischer Behandlung für 10 bis 14 Tage können Symptome und leichte Pleozytose persistieren und zwar für mehrere Monate. Rezidive oder Behandlungsversager sind extrem selten.

Neurologische Folgen mit Behinderung lagen bei 12% (ein Jahr nach Behandlung) und bei 5% 33 Monate nach Behandlung vor.

(Anm. d. Verf.: Bezug genommen wird auf die Publikation von Berglund et al, 2002 und Hansen und Lebech, 1992. Danach bestanden tatsächlich bei 25% der Patienten 5 Jahre nach antibiotischer Behandlung noch neurologische Restsymptome, 12% der Patienten waren durch persistierende Symptome in ihren täglichen Aktivitäten beeinträchtigt. Die Autoren empfehlen eine frühe Diagnose und Behandlung, um

Folgezustände der LNB zu verhindern. – Bei der retrospektiven Studie von Hansen und Lebech, 1992 handelte es sich in 94% der Fälle um eine akute Lyme-Neuroborreliose. Ganz überwiegend in Form einer Neuroradikulitis (M. Bannwarth). Nur etwa 10% hatten ZNS-Manifestationen. Bei 8% in Form einer chronisch-progressiven Encephalomyelitis. Diese Publikation stellt also im Wesentlichen die günstige Prognose eines M. Bannwarth dar. Dies kommt in der EFNS-Leitlinie nicht klar zum Ausdruck).

Bei Beachtung subjektiver und objektiver Symptome wurde bei 41% Heilung erzielt (nach 4 Monaten), bei 61%-72% nach 6 bis 9 Monaten, in 50%-70% nach 12 Monaten und in 50%-90% nach 3 Jahren. Jedoch sind die zu Grunde gelegten Studien methodisch zu beanstanden. In einer Studie hatten 50% der Patienten persistierende Beschwerden 2 bis 5 Jahre nach Behandlung.

(Anm. d. Verf.: Es ist unverständlich, dass angesichts dieser ungünstigen Ergebnisse die EFNS-Autoren Behandlungsversager als „sehr selten“ bezeichnen).

Literaturverzeichnis

(Anm. d. Verf.: Im Folgenden werden nur die für die vorliegenden Epikrise relevanten Literaturstellen angegeben).

1. Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production. Brain 1992; 115(Pt 2):399-423.
2. Ljostad U, Skarpaas T, Mygland A. Clinical usefulness of intrathecal antibody testing in acute Lyme neuroborreliosis. Eur J Neurol 2007; 14:873-876.
3. Blanc F, Jaulhac B, Fleury M, et al. Relevance of the antibody index to diagnose Lyme neuroborreliosis among seropositive patients. Neurology 2007; 69:953-958.

4. Hammers-Berggren S, Hansen K, Lebech AM, Karlsson M. *Borrelia burgdorferi*-specific intrathecal antibody production in neuroborreliosis: a follow-up study. *Neurology* 1993; 43:169-175.
5. Kruger H, Reuss K, Pulz M, et al. Meningoradiculitis and encephalomyelitis due to *Borrelia burgdorferi*: a follow-up study of 72 patients over 27 years. *J Neurol* 1989; 236: 322-328.
6. Ljostad U, Skogvoll E, Eikeland R, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 690-695.
7. Oschmann P, Dorndorf W, Hornig C, Schafer C, Wellensiek HJ, Pflughaupt KW. Stages and syndromes of neuroborreliosis. *J Neurol* 1998; 245:262-272.
8. Kruger H, Kohlhepp W, Konig S. Follow-up of antibioticly treated and untreated neuroborreliosis. *Acta Neurol Scand* 1990; 82:59-67.
9. Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG. Treatment of Lyme borreliosis. Randomized comparison of doxycycline and penicillin G. *J Neurol* 1989; 236:464-469.
10. Charles V, Duprez TP, Kabamba B, Ivanoiu A, Sindic CJ. Poliomyelitis-like syndrome with matching magnetic resonance features in a case of Lyme neuroborreliosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78:1160-1161.
11. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 1990; 323:1438-1444.
12. Pfister HW, Rupprecht TA. Clinical aspects of neuroborreliosis and post-Lyme disease syndrome in adult patients. *Int J Med Microbiol* 2006; 296(Suppl40):11-16.
13. Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirskanen R, Asbrink E. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans – a late *Borrelia* manifestation. *Acta Neurol Scand* 1997; 95:338-345.
14. Halperin J, Luft BJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ. Lyme neuroborreliosis. Peripheral nervous system manifestations. *Brain* 1990; 113:1207-1221.
15. Mygland A, Skarpaas T, Ljostad U. Chronic polyneuropathy and Lyme disease. *Eur J Neurol* 2006; 13:1213-1215,
16. Christen HJ. Lyme neuroborreliosis in children. *Ann Med* 1996; 28:235-240.

17. Skogman BH, Croner S, Nordwall M, Eknefelt M, Ernerudh J, Forsberg P. Lyme neuroborreliosis in children: a prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:1089-1094.
18. Huisman TA, Wohlrab G, Nadal D, Boltshauser E, Martin E. Unusual presentations of neuroborreliosis (Lyme disease) in childhood. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23: 39-42.
19. Wilke M, Eiffert H, Christen HJ, Hanefeld F. Primarily chronic and cerebrovascular course of Lyme neuroborreliosis: case reports and literature review. *Arch Dis Child* 2000; 83: 67-71.
20. Vukelic D, Bozinovic D, Morovic M, et al. Opsoclonus-myooclonus syndrome in a child with neuroborreliosis. *J Infect* 2000; 40:189-191.
21. Ylitalo V, Hagberg BA. Progressive ataxia in Swedish children: a re-evaluation study. *Acta Neurol Scand* 1994; 89:299-302.
22. Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U. Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007; 49:13-21.
23. Panelius J, Lehdenne P, Saxen H, et al. Diagnosis of Lyme neuroborreliosis with antibodies to recombinant proteins DbpA, BBK32, and OspC, and VlsE IR6 peptide. *J Neurol* 2003; 250:1318-1327.
24. Riesbeck K, Hammas B. Comparison of an automated *Borrelia* indirect chemiluminescent immunoassay (CLIA) with a VlsE/C6 ELISA and Immunoblot. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 517-519.
25. Skarpaas T, Ljostad U, Soybe M, Mygland A. Sensitivity and specificity of a commercial C6 peptide enzyme immuno assay in diagnosis of acute Lyme neuroborreliosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26:675-677.
26. Tjernberg I, Schon T, Ernerudh J, Wistedt AC, Forsberg P, Eliasson I. C6-peptide serology as diagnostic tool in neuroborreliosis. *APMIS* 2008; 116:393-399.
27. Vermeersch P, Ressler S, Nackers E, Lagrou K. The C6 Lyme antibody test has low sensitivity for antibody detection in cerebrospinal fluid. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 64:347-349.
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44:590-591.

29. Brouqui P, Bacellar F, Baranton G, et al. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10:1108-1132.
30. Johnson BJ, Robbins KE, Bailey RE, et al. Serodiagnosis of Lyme disease: accuracy of a two-step approach using a flagella-based ELISA and immunoblotting. *J Infect Dis* 1996; 174:346-353.
31. Christen HJ, Hanefeld F, Eiffert H, Thomssen R. Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. A prospective multicentre study with special regard to neuroborreliosis. *Acta Paediatr Suppl* 1993; 386:1-75.
32. Ljostad U, Mygland A. CSF B – lymphocyte chemoattractand (CXCL13) in the early diagnosis of acute Lyme neuroborreliosis. *J Neurol* 2008; 255:732-737.
33. Stanek G, O'Connell S, Cimmino M, et al. European Union Concerted Action on Risk Assessment in Lyme Borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis. *Wien Klein Wochenschr* 1996; 108:741-747.
34. Hansen K, Cruz M, Link H. Oligoclonal *Borrelia burgdorferi*-specific IgG antibodies in cerebrospinal fluid in Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis* 1990; 161:1194-1202.
35. Picha D, Moracova L, Zdarsky E, Benes J. Clinical comparison of immunoblot and antibody index for detection of intrathecal synthesis of specific antibodies in Lyme neuroborreliosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:805-806.
36. 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; 161:1203-1209.
37. Stiernstedt GT, Granstrom M, Hederstedt B, Skoldenberg B. Diagnosis of spirochetal meningitis by enzyme-linked immunosorbent assay and indirect immunofluorescence assay in serum and cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 1985; 21:819-825.
38. Tumani H, Nolker G, Reiber H. Relevance of cerebrospinal fluid variables for early diagnosis of neuroborreliosis. *Neurology* 1995; 45:1663-1670.
39. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR Recomm Rep* 1997; 46:1-55.

40. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ. Treatment of late Lyme borreliosis – randomized comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet* 1988; *I*:1191-1194.
41. Hassler D, Zoller L, Haude M, Hufnagel HD, Heinrich F, Sonntag HG. Cefotaxime versus penicillin in the late stage of Lyme disease – prospective, randomized therapeutic study. *Infection* 1990; *18*:16-20.
42. Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Einhaupl KM. Cefotaxime vs penicillin G for acute neurologic manifestations in Lyme borreliosis. A prospective randomized study. *Arch Neurol* 1989; *46*:1190-1194.
43. Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Schielke E, Sorgel F, Einhaupl KM. Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis* 1991; *163*:311-318.
44. Borg R, Dotevall L, Hagberg L, et al. Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis. *Scand J Infect Dis* 2005; *37*:449-454.
45. Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. *Clin Infect Dis* 1999; *28*:569-574.
46. Karkkonen K, Stiernstedt SH, Karlsson M. Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis. *Scand J Infect Dis* 2001; *33*:259-262.
47. Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L, Stiernstedt G, Svenungsson B. Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 1994; *44*:1203-1207.
48. Ogrinc K, Logar M, Lotric-Furlan S, Cerar D, Ruzic-Sabljić E, Strle F. Doxycycline versus ceftriaxone for the treatment of patients with chronic Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 2006; *118*:696-701.
49. Oksi J, Nikoskelainen J, Hickkanen H, et al. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; *26*:571-581.
50. Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K, Tykesson-Joelsson K, Walter H. 5-y Follow-up study of patients with neuroborreliosis. *Scand J Infect Dis* 2002; *34*:421-425.

51. Ljostad U, Mygland A, Skarpaas T. [Neuroborreliosis in Vest-Agder]. *Tidsske Nor Laegeforen* 2003; 123:610-613.
52. Treib J, Fernandez A, Haass A, Grauer MT, Holzer G, Woessner R. Clinical and serologic follow-up in patients with neuroborreliosis. *Neurology* 1998; 61:1489-1491.
53. Vrethem M, Hellblom L, Widlund M, et al. Chronic symptoms are common in patients with neuroborreliosis – a questionnaire follow-up study. *Acta Neurol Scand* 2002; 106:205-208.