

# Abklärung und Therapie der Lyme-Borreliose bei Erwachsenen und Kindern

Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie

Teil 2: Klinik und Therapie

J. Evison<sup>a</sup>, C. Aebi<sup>a</sup>, P. Francioli<sup>b</sup>, O. Péter<sup>c</sup>, S. Bassetti<sup>d</sup>, A. Gervais<sup>e</sup>, S. Zimmerli<sup>a</sup>, R. Weber<sup>f</sup>

Version française:  
www.sginf.ch

Im Teil 1 wurde die Labordiagnostik der Lyme-Borreliose (LB) besprochen (Schweiz Ärztezeitung 2005;86[41]:2332-8). Im folgenden Teil 2 gehen wir auf die Klinik und Therapie ein. Im Teil 3 werden die Prävention, spezielle klinische Situationen (Schwangerschaft, Immunsuppression) und das Post-Lyme-Syndrom diskutiert.

## 6. Stadien, Klinik und Laborbefunde

Beim Studium und bei der Interpretation der wissenschaftlichen Literatur ist zu berücksichtigen, dass die klinischen Manifestationen und der Verlauf der Lyme-Borreliose in den USA und Europa unterschiedlich sind: Auf den beiden Kontinenten kommen unterschiedliche Borrelienarten und Vektoren vor (siehe Teil 1, Kapitel 2: Epidemiologie in der Schweiz).

### 6.1 Stadium I (Frühes lokalisiertes Stadium)

#### 6.1.1 Akute lokale Reaktion nach Zeckenstich

Die Reaktion auf einen Zeckenstich tritt innerhalb von Stunden bis zu zwei Tagen auf und unterscheidet sich vom Erythema migrans durch das raschere Auftreten und Abklingen. Zudem wird die Läsion selten grösser als 1 cm und dehnt sich im Gegensatz zum Erythema migrans nicht aus [1]. Bakterielle Infektionen nach einem Zeckenstich (z.B. Erysipel) sind selten.

#### 6.1.2 Erythema migrans (EM)

An der Stelle des Zeckenstiches entwickelt sich nach 3 bis 32 Tagen (median 7 Tage) eine erythematöse Papel oder Makula. Über Tage bis Wochen kommt es zur Ausbildung einer anulären Läsion mit oft zentraler Abheilung, welche sich langsam ausdehnt und als Erythema migrans bezeichnet wird. Selten kann das Zentrum der Läsion urtikariell, bullös oder nekrotisch verändert sein. Die Läsion ist typischerweise schmerzlos, kann jedoch von Brennen und Juckreiz begleitet sein. Die Prädispositionsstellen sind beim Erwachsenen die Axilla, Leiste und Kniekehlen und beim Kind der Kopf und Nacken [2].

Obwohl in Europa weniger häufig als in Amerika, werden auch in der Schweiz multiple EM beobachtet [3]. Das EM kann sich gelegentlich ovalär, triangulär oder linear manifestieren [4].

Das EM kann von grippeähnlichen Allgemeinsymptomen begleitet werden. Dies ist aufgrund der unterschiedlichen Borrelienarten in den USA häufiger (bis 80%) als in Europa (10–30%).

Zur Abgrenzung des EM von einer akuten lokalen Reaktion nach einem Zeckenstich fordert das CDC (für epidemiologische Studien) einen Mindestdurchmesser von 5 cm. Sicher kann im klinischen Alltag auch ein kleineres EM beobachtet werden. Entscheidend für die Unterscheidung zur «blosser» Reaktion auf einen Zeckenstich sind das zeitliche Auftreten sowie die Dynamik der Veränderung der Hautläsion. In einer Untersuchung in der Westschweiz fanden sich 3,4% Serokonversionen unter 376 von einer Zecke gestochenen Personen, die zum Zeitpunkt der ärztlichen Konsultation keine Hautläsion zeigten. Bei Patienten, die sich mit einer kleinen lokalen kutanen Reaktion (kleiner 2 cm) präsentierten, kam es zu 7,2% Serokonversionen. Ein typisches Erythema migrans (konfirmiert mittels einer später dokumentierten Serokonversion) entwickelte sich hingegen nur bei 0,8% der Patienten [5].

Ohne Antibiotika bildet sich das EM innerhalb von Wochen bis Monaten spontan zurück. Unter Antibiotika kommt es innerhalb von wenigen Tagen zu einer Regredienz der Läsion [4]. Ein früher Hinweis für eine Dissemination der Infektion ist das gleichzeitige Auftreten von mehreren EM [6–8]. Differentialdiagnosen zum EM umfassen Tinea corporis, Zellulitis, Hypersensitivität auf Insektenstiche, Urtikaria, Pityriasis rosea, fixiertes Arzneimittelexanthem, Granuloma anulare und das Erythema multiforme [4].

**Laborbefunde:** Serologische oder andere Untersuchungen sind i. d. R. nicht indiziert, da das Erythema migrans meist vor der Serokonversion auftritt.

a Poliklinik und Klinik für Infektionskrankheiten, Medizinische Universitätskinderklinik, Inselspital, Bern

b Division autonome de médecine préventive hospitalière, CHUV, Lausanne

c Maladies Infectieuses et Microbiologie, Consilia Laboratoires et Conseils médicaux SA, Sion

d Abteilung für Infektiologie, Universitätsspital, Basel

e Hôpital des enfants, HUG, Genève

f Abteilung Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Universitätsspital, Zürich

Korrespondenz:  
Prof. Dr. med. Rainer Weber  
Abt. Infektionskrankheiten und Spitalhygiene  
Departement Innere Medizin  
Universitätsspital  
CH-8091 Zürich  
Tel. 044 255 38 26  
Fax 044 255 32 91

E-Mail: infweb@usz.unizh.ch

**Merkpunkte**

- Die Diagnose des Erythema migrans erfolgt aufgrund der klinischen Manifestation. Die Serologie ist häufig noch negativ zum Zeitpunkt der klinischen Präsentation.
- Bei Verdacht auf Hypersensitivitätsreaktion auf den Zeckenstich kann der Verlauf über 48 bis 72 Stunden beobachtet werden. Nur das Erythema migrans nimmt weiter an Grösse zu.
- Multiple EM sind Ausdruck einer Dissemination. Liegen eine Arthritis, Karditis oder eine Neuroborreliose vor, so sind diese für die Therapie (Antibiotikum, Applikationsroute und Therapiedauer) bestimmend.
- Beim Kind, bei dem das Erythema migrans gehäuft am Kopf und Nacken auftritt, kann aufgrund des Haaransatzes die ovaläre bis runde Form nur schwer zu erkennen sein.
- Atypische Hautmanifestationen können ggf. mittels Biopsie und PCR-Nachweis des Erregers weiter abgeklärt werden.
- Bei unklarer Hautmanifestation kann es bei der Differentialdiagnose hilfreich sein, die Resultate eines «Nullserums» (zum Zeitpunkt des Auftretens des Erythema migrans) mit einem späteren Rekonvaleszentenserum zu vergleichen. Verschiedene Labors frieren «Nullseren» ohne Kostenfolge ein, so dass diese für Verlaufsuntersuchungen zur Verfügung stehen.

**6.2 Stadium II (Frühe disseminierte Stadien)****6.2.1 Benignes Lymphozytom**

Es handelt sich um eine seltene Manifestation (1% aller LB). Ein Erythema migrans wird gleichzeitig oder vorhergehend bei bis zu 79% der Erwachsenen beobachtet [9]. Das benigne Lymphozytom kann noch bis zu zehn Monate nach einem Zeckenstich auftreten, wird in der Regel jedoch innerhalb der ersten beiden Monate nach einem Zeckenstich beobachtet [10].

Die Läsion manifestiert sich als fester rötlicher oder bräunlicher bis livider Knoten oder Plaque, welche sich bei Kindern unter 12 Jahren v.a. am Ohr läppchen und beim Erwachsenen im Bereiche der Mamillen manifestiert [11]. Atypische Lokalisationen sind das Skrotum, Nase, Oberarme und Schultern [12]. Die Läsion kann von Juckreiz, Schmerzen und systemischen Symptomen begleitet sein. Unter Antibiotikatherapie dauert es bis zur Abheilung bei Kindern im Durchschnitt drei Wochen. Nach einer 14tägigen Therapie heilen 86% innerhalb von sechs Wochen ab [11].

**Laborbefunde:** Die Durchführung einer Lyme-Serologie ist indiziert, und in dieser klinischen Situation ist die Sensitivität der Untersuchung rund 80%.

**Merkpunkt**

- Bei atypischen Lokalisationen eines vermuteten benignen Lymphozytoms oder einer Grössenzunahme oder Persistenz nach adäquater Therapie soll ein kutanes Lymphom mittels Biopsie ausgeschlossen werden.

**6.2.2 Frühe Neuroborreliose**

Innerhalb von Wochen bis Monaten nach einem Zeckenstich kann es zu einem Befall des Nervensystems kommen, welcher sich klinisch als aseptische Meningitis, Radikulitis oder Hirnnervenausfälle manifestiert. Diese sogenannte frühe Neuroborreliose tritt meist im Sommer oder Herbst auf. Die klassische Trias des Garin-Bujadoux-Bannwarth-Syndroms, bestehend aus aseptischer Meningitis, schmerzhafter Neuro-radikulitis und Hirnnervenausfall, kommt nur bei 15% der Betroffenen vor [13, 14]. Hilfreich für die Diagnose ist, wenn andere Manifestationen einer LB der Neuroborreliose vorangegangen sind oder noch andere Symptome einer LB bestehen.

**Laborbefunde:** Die Durchführung einer Lyme-Serologie ist indiziert, und in dieser klinischen Situation ist die Sensitivität der Untersuchung im Serum rund 80%. Innerhalb der ersten zwei Monate nach Zeckenstich kann die Serologie jedoch noch negativ ausfallen.

**6.2.2.1 Meningitis**

Diese ist bei Kindern häufiger als beim Erwachsenen. Im Vordergrund stehen dabei mässige und über Tage bis Wochen fluktuierende Kopfschmerzen. Fieber, Meningismus, Nausea und Erbrechen sind selten [14]. Aus differentialdiagnostischen Überlegungen und um Doppelinfektionen zu suchen, ist auch die gleichzeitige serologische Suche des Frühsommermeningoenzephalitisvirus angezeigt. Bei der seltenen Manifestation von multiplen Erythematata migrantia finden sich bei etwa 30% der Betroffenen abnorme Liquorbefunde, ohne dass neurologische Symptome bestehen würden [15].

Die frühe Neuroborreliose zeigt die folgenden **Liquorbefunde:**

- Zellzahl: lymphozytäre Pleozytose (i.d.R. <1000/ $\mu$ l);
- Protein: erhöht;
- Glukose: normal bis leicht erniedrigt;

- Antikörper im Liquor: intrathekale Antikörperproduktion in 80–90% nachweisbar (siehe Teil 1, Kapitel 5.3);
- Nachweis von Lyme-Borrelien mittels PCR: weniger als 50%.

#### 6.2.2.2 Radikulitis

Die Radikulitis tritt 1–12 Wochen (durchschnittlich 4–6 Wochen) nach einem Zeckenstich oder Erythema migrans auf. Initial stehen radikuläre Schmerzen, welche innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen ihr Maximum erreichen, im Vordergrund. Der Radikulitis können innerhalb von 1–4 Wochen weitere neurologische Ausfälle folgen. Charakteristisch sind asymmetrische motorische Ausfälle, welche von sensorischen Ausfällen begleitet sein können [14]. Die Radikulitis heilt innerhalb von 5 bis 6 Monaten ohne Therapie wieder ab [16]. Kinder weisen nur selten eine Radikulitis auf.

#### 6.2.2.3 Hirnnervenausfälle

Mit Ausnahme des N. olfactorius können alle Hirnnerven betroffen sein. Am häufigsten ist der Befall des N. facialis in Form einer peripheren Fazialisparese. Der beidseitige Befall ist nahezu pathognomonisch, kommt jedoch fast nur bei Kindern vor. Im Sommer und Herbst sind bis über 90% der Fazialisparenen bei Kindern durch eine LB verursacht. Beim Erwachsenen sind dies lediglich 20%. Liegt eine Liquorpleozytose vor, spricht dies für eine Borreliose und gegen eine idiopathische Fazialisparese [17]. Borrelienassoziierte Fazialisparenen kommen aber auch ohne begleitende Liquorpleozytose vor. Die Rückbildung einer Fazialisparese kann 1–2 Monate in Anspruch nehmen. Anhaltende Ausfälle finden sich bei 5–20% der Erwachsenen [14, 16].

#### Merkpunkte

- Die Diagnose einer frühen Neuroborreliose kann schwierig sein, wenn der Antikörpernachweis im Serum noch negativ ist und keine andere für LB typischen Manifestationen (Erythema migrans) vorhanden sind. Eine Lumbalpunktion und die Bestimmung der Zellzahl und der intrathekalen Antikörperproduktion können in solchen Situationen hilfreich sein.
- Bei isolierter Fazialisparese und bei Fehlen anderer neurologischer oder systemischer Symptome ist bei Erwachsenen eine Lumbalpunktion nicht indiziert.
- Bei Patienten mit einer Fazialisparese ist die Durchführung einer Lyme-Serologie dann indiziert, wenn anamnestisch und klinisch keine andere offensichtliche Ursache für eine

Fazialisparese vorliegt. Dies deshalb, da eine mit einer LB assoziierte Fazialisparese auftreten kann, ohne dass vorher eine andere Manifestation einer LB bemerkt oder diagnostiziert worden wäre. Das anamnestische Fehlen eines Zeckenstichs kann eine LB nicht ausschliessen, da ein solcher oftmals nicht bemerkt wird.

- Bei Kindern geht eine Lyme-assoziierte Fazialisparese häufig mit einem Befall des Zentralnervensystems (Meningitis) einher. Deshalb ist eine Lumbalpunktion bei Kindern in dieser Situation i. d. R. indiziert, da ein zentralnervöser Befall (Meningitis) eine intravenöse Therapie nötig macht [18].

#### 6.2.3 Karditis

Die Karditis ist in Europa mit einer Inzidenz von 0,3 bis 4% eine seltene Manifestation und betrifft überwiegend Männer in einem Verhältnis von 3:1 [19, 20]. Die Symptome treten vier Tage bis zu sieben Monate nach einem Zeckenstich auf (median 21 Tage), meist zwischen Juni und Dezember [21]. Häufig wird die Karditis von anderen Manifestationen einer LB begleitet (Erythema migrans, Gelenksbeschwerden, neurologische Symptome). Die LB kann zu einem Befall aller Herzschichten mit Ausnahme der Herzklappen führen.

Die Beschwerden bestehen aus Schwindel, Palpitationen, Synkopen und gelegentlich Dyspnoe. Häufigste Manifestation sind fluktuierende, transiente, meist symptomatische AV-Überleitungsstörungen, welche in 87% der Fälle beobachtet werden [20]. Typisch sind wechselnde Brady- und Tachykardien, aber andere Blockbilder sind ebenfalls möglich. Es kann zu einem totalen AV-Block III° kommen, welcher sich meist innerhalb von ein bis zwei Wochen zurückbildet. Temporäre Schrittmacher sind bei bis zu 38% der Fälle notwendig. Die AV-Blockierungen bilden sich meist innerhalb von sechs Wochen zurück. Diffuse ST- und T-Wellenveränderungen, Kardiomegalie oder Herzinsuffizienzzeichen können Ausdruck einer seltenen Myokarditis sein. Ob Borrelien zu einer dilatativen Kardiomyopathie Anlass geben können, ist umstritten und nur in Kasuistiken beschrieben worden [22–25]. Die Inzidenz der Karditis ist im Kindesalter mit 0,5% sehr gering [26, 27].

**Laborbefunde:** Die Durchführung einer Lyme-Serologie ist indiziert, und in dieser klinischen Situation ist die Sensitivität der Untersuchung rund 80%.

**Merkpunkte**

- Definitive Schrittmacher sind nur in Ausnahmefällen notwendig.
- Bei AV-Block II°, III° oder PR-Intervall >0,3 Sekunden sollte die Therapie wegen der Gefahr der Zunahme der Blockierung unter Therapie initial unter stationären Bedingungen und unter EKG-Monitorisierung durchgeführt werden [28, 29].
- Zur Hemmung der Entzündungsreaktion kann Azetylsalizylsäure eingesetzt werden.

**6.2.4 Rheumatologische Beschwerden**

Innerhalb von zwei Wochen bis zwei Jahren (median 4–6 Monate) nach einem Zeckenstich kann es zu Symptomen im Bereiche des Bewegungsapparates kommen [6, 30]. Falls es zu einer frühen Dissemination der Erreger kommt, können – zusammen mit grippeähnlichen Symptomen – kurzdauernde wandernde Schmerzen in Gelenken, Bursae, Sehnen und Knochen beobachtet werden. Dabei sind vorwiegend die kleineren Gelenke betroffen [31, 32].

Häufiger ist eine Mono- oder asymmetrische Oligoarthritis, welche v.a. die Knie, aber auch den Ellenbogen oder das obere Sprunggelenk betrifft. Typisch ist ein schubweiser Verlauf einer wenig schmerzhaften Arthritis, welche mit grossem Erguss und nur geringen Entzündungszeichen verbunden ist. Die Zellzahl im Gelenkerguss beträgt zwischen 500 und 110 000 Zellen/mm<sup>3</sup>. Es handelt sich dabei überwiegend um neutrophile Granulozyten. Gelenkdestruktionen sind im Gegensatz zu anderen bakteriellen Arthritiden sehr selten. Eine bekannte Komplikation ist hingegen die Baker-Zyste des Kniegelenkes.

Die Arthritisschübe, welche über mehrere Tage bis Wochen (selten Monate) verlaufen, nehmen schliesslich auch ohne Therapie an Häufigkeit ab, nämlich mit einer Rate von etwa 10–20% pro Jahr. Nur wenige Patienten leiden länger als ein bis fünf Jahre an arthritischen Schüben [8, 33–35].

Die Antibiotikatherapie bringt rund 80% der Arthritiden zur Ausheilung. Es kann im Verlaufe aber trotz korrekter Therapie zu Arthralgien kommen, ohne dass diese Ausdruck einer anhaltenden Infektion wären. Der Rückgang der entzündlichen Veränderungen kann mehrere Wochen in Anspruch nehmen, weshalb erst nach drei Monaten eine Reevaluation in bezug auf ein Therapieversagen erfolgen sollte [6, 36]. Die Abklärung erfordert eine (erneute) PCR-Untersuchung der Gelenkflüssigkeit. Bei einem Therapieversagen wird die PCR weiterhin positiv ausfallen. Ursachen für ein Therapieversagen

können auch lokale oder systemische Kortikosteroidtherapien sein.

Die Lyme-Arthritis des Kindes zeichnet sich durch einen gutartigen Verlauf aus. Nur 3–5% aller Arthritiden können auf eine Borreliose zurückgeführt werden. Die Dauer der Arthritis nimmt dabei mit dem Alter zu. Obwohl kleinere Kinder häufiger Fieber und einen akuten Beginn der Arthritis zeigen, dauert diese im Alter von zwei bis vier Jahren im Durchschnitt vier Wochen [37]. Bei Teenagern dauert sie im Durchschnitt 22 Wochen [30]. Chronische Verläufe können nach dem 10. Lebensjahr beobachtet werden, sind aber besonders in Europa sehr selten.

Im Verlauf einer unbehandelten Borreliose kann es nach amerikanischen Quellen bei rund 5% der Kinder und ungefähr bei 10% der Erwachsenen mit einer Lyme-Arthritis zur Ausbildung einer chronischen immunvermittelten Oligo- oder Monarthritis der grossen Gelenke kommen (siehe 6.3.2, Chronische Lyme-Arthritis).

**Laborbefunde:** Die Durchführung einer Lyme-Serologie ist indiziert, und in dieser klinischen Situation ist die Sensitivität der Untersuchung rund 80–90%. Die Untersuchung der Synovialflüssigkeit oder einer Synovialbiopsie und der Erregernachweis mittels PCR können für die Diagnose und für den Therapieverlauf hilfreich sein [38].

**Merkpunkte**

- Die Arthritiden und Arthralgien im frühen Stadium der Dissemination können entweder mittels Serologie (aus Serum) oder PCR aus dem Gelenkerguss diagnostiziert werden. Eine initial negative Serologie muss evtl. nach vier bis sechs Wochen wiederholt werden.
- Eine chronische Arthritis der kleinen Gelenke im Rahmen einer LB ist eine Seltenheit. Andere differentialdiagnostische Ursachen müssen ausgeschlossen werden.
- Eine positive Serologie inklusive Western-Blot ist Voraussetzung für die Diagnose einer Lyme-Arthritis [39].

**6.3 Stadium III (spätes oder chronisches Stadium)****6.3.1 Acrodermatitis chronica atrophicans**

Eine Acrodermatitis chronica atrophicans kann sich bei Kindern [40] und Erwachsenen zwischen sechs Monaten und acht Jahren nach einem Zeckenstich entwickeln.

Klinisch manifestiert sie sich biphasisch mit einer frühen entzündlichen Phase mit geröteten bis lividen teigigen Hautschwellungen in der

Form von Noduli oder Plaques auf der Streckseite der akralen Extremitäten. Gelegentlich können diese Läsionen auch im Gesicht oder am Stamm auftreten. Nach einem fluktuierenden Verlauf über Wochen bis Jahre kommt es zum Übergang ins atrophische Stadium mit dünner pergamentähnlicher Haut und prominenter Venenzeichnung. Neben Hautschuppung werden auch Hyper- und Hypopigmentierungen beobachtet. Mit der Acrodermatitis chronica atrophicans können Schmerzen, Pruritus, Hyperästhesien und Parästhesien vergesellschaftet sein. Regional kann es zu einer Lymphadenopathie und zu Subluxationen benachbarter Gelenke kommen. Eine Abheilung mittels Antibiotikatherapie kann im frühen Stadium noch erreicht werden, während im späten Stadium häufig nur noch eine Progredienz der Läsion verhindert werden kann.

**Laborbefunde:** Die Durchführung einer Lyme-Serologie ist indiziert, und in dieser klinischen Situation ist die Sensitivität der Untersuchung bis 99%. Bei diagnostischer Unsicherheit kann der PCR-Nachweis des Erregers in Hautbiopsien in dafür spezialisierten Labors versucht werden; die Sensitivität dieser Untersuchung beträgt 70 bis 80%.

#### **Merkpunkt**

- Nur mittels frühzeitiger Diagnosestellung (Serologie und Western-Blot für *B. afzelii* oder Hautbiopsie für Histologie und PCR) kann ein Übergang in ein atrophes Stadium verhindert werden.

#### **6.3.2 Chronische Lyme-Arthritis**

Die rheumatologischen Beschwerden des Stadiums II sind unter 6.2.4 beschrieben.

Im Verlauf einer unbehandelten Borreliose kann es in Europa nach Monaten bis Jahren seltenerweise (in wenigen Prozenten) bei Kindern und Erwachsenen zur Ausbildung einer chronischen Oligo- oder Monarthritis der grossen Gelenke kommen. In den USA entwickeln 50 bis 60% der unbehandelten Patienten eine Arthritis. Bei etwa 10% der Patienten mit Arthritis persistieren trotz adäquater antibiotischer Therapie die Kniegelenkentzündungen über Monate oder Jahre [33]. Die unterschiedlichen klinischen Verläufe in Europa und USA erklären sich durch die unterschiedlichen Borrelienarten auf den zwei Kontinenten.

Bei chronischen Gelenkbeschwerden mit einer Symptombdauer von über zwölf Monaten und negativer Lyme-Borrelien-PCR aus Synovialflüssigkeit oder Synovialbiopsie müssen andere

Differentialdiagnosen, wie z.B. degenerative Veränderungen, erwogen werden. Bedingt durch eine immunologische Mimikry kann eine Infektion mit Borrelien bei Patienten mit einer HLA-Konstellation DRB1 und DRB4 eine chronische sterile Arthritis auslösen [7]. Nach Ausschluss einer aktiven Infektion oder anderer Ursachen kann die Indikation für eine Hydroxychloroquine-Therapie oder Synovektomie erwogen werden [41, 42]. Die Lyme-Arthritis des Kindes zeichnet sich durch einen gutartigen Verlauf aus und geht nur ganz selten in ein chronisches Stadium über.

**Laborbefunde:** Die Durchführung einer Lyme-Serologie ist indiziert, und in dieser klinischen Situation ist die Sensitivität der Untersuchung rund 80–90%. Die Untersuchung der Synovialflüssigkeit oder einer Synovialbiopsie und der Erregernachweis mittels PCR können für die Diagnose und für den Therapieverlauf hilfreich sein [38].

#### **Merkpunkte**

- Eine chronische Arthritis nach unbehandelter LB ist in Europa – im Gegensatz zu den USA – selten. Andere Ursachen müssen differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden.
- Eine positive Serologie inklusive Western-Blot ist Voraussetzung für die Diagnose einer Lyme-Arthritis [39].
- Der Erregernachweis mittels PCR aus dem Gelenkerguss oder einer Synovialbiopsie ist indiziert und weist eine Sensitivität von etwa 80% auf.

#### **6.3.3 Chronische Neuroborreliose**

Korrekt behandelte Patienten entwickeln praktisch nie und unbehandelte selten – in wenigen Prozenten – eine chronische Neuroborreliose [7, 8]. Diese entwickelt sich meist innerhalb von zwei bis drei Jahren (Bereich: Monate bis 14 Jahre) nach einem Zeckenstich.

Die klinischen Manifestationen umfassen eine progressive Enzephalomyelitis (spastische Paraparese, Ataxie, Hirnnervenausfälle, Blasen dysfunktion, kognitive Defizite) oder eine chronische axonale Polyneuropathie (radikuläre Schmerzen, distale Parästhesien) [6].

Im Gegensatz zur frühen Neuroborreliose sind die Veränderungen der chronischen Neuroborreliose nicht mehr selbstlimitiert und persistieren ohne Therapie über mehr als sechs Monate. Eine chronische Neuroborreliose im Kindesalter ist selten [43].

Das Ansprechen auf eine Therapie benötigt in der Regel zwei bis sechs Monate und kann bei



langer Dauer der Symptome verzögert erfolgen. Ein Therapieerfolg kann neben der klinischen Verbesserung nur mittels Lumbalpunktion objektiviert werden. Eine Liquorpleozytose braucht in der Regel sechs Monate bis zur vollständigen Normalisierung.

Im Gegensatz zur Radikulitis, welche früh im Verlaufe einer LB auftritt, findet sich die Polyneuropathie meist später, oftmals assoziiert mit einer Acrodermatitis chronica atrophicans. Bei der Polyneuropathie stehen symmetrische periphere Sensibilitätsstörungen, meist ohne motorische Ausfälle, im Vordergrund [14].

**Laborbefunde:** Zur Diagnose der chronischen Neuroborreliose inkl. Polyneuropathie müssen eine positive Serologie und Western-Blot im Serum vorliegen. Die Sensitivität ist in dieser klinischen Situation mit 99% sehr hoch. Bei relevantem Verdacht auf einen Befall des Zentralnervensystems ist zudem eine Liquorpunktion indiziert. Zusätzlich zum Antikörnernachweis im Serum muss im Liquor eine intrathekale Antikörperproduktion dokumentiert werden [44]. Eine positive Serologie allein ist nicht beweisend für das Vorliegen einer Neuroborreliose. Vielmehr müssen auch andere Ursachen für die Beschwerden ausgeschlossen werden. Je nach klinischer Situation können deshalb auch bildgebende Untersuchungen indiziert sein.

Die chronische Neuroborreliose zeigt die folgenden *Liquorbefunde*:

- Zellzahl: die lymphozytäre Pleozytose kann fehlen, und die Zellzahl kann normal sein;
- Protein: erhöht;
- Glukose: normal bis leicht erniedrigt;
- Antikörper im Liquor: der Nachweis einer intrathekalen Antikörperproduktion im Liquor ist obligat;
- PCR-Nachweis von Lyme-Borrelien: weniger als 50% positiv.

Demgegenüber zeigt die isolierte axonale Polyneuropathie im Liquor normale Werte für Zellzahl, Eiweiss, Glukose, und eine intrathekale Antikörperproduktion ist nicht nachweisbar.

**Bildgebung und andere Tests:** MR-(Magnetresonanz-)Untersuchungen des Hirns oder Rückenmarks können diffuse Läsionen in der weissen Substanz zeigen, die aber eine breite Differentialdiagnose umfassen. Weder die PET (Protonenemissionstomographie) noch neuropsychologische Tests haben eine genügende Spezifität, um diagnostisch hilfreich zu sein.

### *Merkmale*

- Aufgrund von unspezifischen Symptomen kann die Diagnose verpasst oder erst spät gestellt werden. Dies stellt einen wichtigen Risikofaktor für Residualzustände dar.
- Die Lyme-Borrelien-Serologie ist in mindestens 99% der Fälle mit chronischer Neuroborreliose positiv.
- Der Nachweis einer intrathekalen Antikörperbildung ist im Prinzip obligat und beweist den Befall des Zentralnervensystems. In sehr seltenen Fällen von Neuroborreliose wurde eine positive Borrelienkultur oder PCR bei negativer intrathekaler Antikörperbildung dokumentiert. Ein reiner Befall des peripheren Nervensystems geht ohne intrathekale Antikörperbildung einher.

## 7. Therapie

### 7.1 Indikation

Die meisten Symptome einer LB sind selbstlimitiert. Trotzdem sind Antibiotika zur Verkürzung der Symptombdauer und zur Verhinderung von Komplikationen (Arthritis, Karditis und Neuroborreliose) indiziert.

Eine Therapieindikation ist gegeben, wenn die Diagnosekriterien einer Lyme-Borreliose (Teil 1, Tab. 1) erfüllt sind. Ein Post-Lyme-Syndrom ist – wenn früher eine korrekte Therapie bereits durchgeführt worden war – keine Therapieindikation.

Die Diagnose einer LB wird bei Erwachsenen wie auch Kindern oft zu Unrecht gestellt. Epidemiologische und klinische Studien zeigen, dass zum Zeitpunkt der Zuweisung 23 bis 31% eine aktive und 18 bis 20% eine durchgemachte LB aufweisen, die übrigen Patienten erfüllen die Kriterien einer LB meist nicht [45–47].

### 7.2 Perorale versus intravenöse Therapie

Das Antibiotikum, seine Applikationsart (peroral oder intravenös) und die Dauer der Therapie werden immer dem fortgeschrittensten Stadium der LB angepasst. Eine intravenöse Therapie ist nur bei Befall des Zentralnervensystems und einer Karditis mit AV-Block III° indiziert. Für andere Manifestationen bietet die intravenöse Verabreichung gegenüber der peroralen Therapie keine Vorteile.

### 7.3 Therapieerfolg

Insgesamt sind die Therapieergebnisse sehr gut. Allerdings kommt es selbst nach adäquater Therapie nicht selten zu einem verzögerten Abklingen der Beschwerden. Somit kann das definitive Ansprechen auf eine Therapie oftmals

erst im Verlaufe von Wochen bis Monaten beurteilt werden.

So waren in den USA in einer kontrollierten randomisierten Studie nach adäquater Therapie eines Erythema migrans am Ende der Therapie immer noch 30% der Patienten partiell symptomatisch [48, 49]. Zwar verschwanden alle Hautläsionen, aber Allgemeinsymptome wie Müdigkeit oder muskuloskeletale Beschwerden persistierten. Nach drei Monaten Beobachtung waren immer noch 10% der Patienten symptomatisch. Insgesamt ist aber ein Therapieversagen bei einem Erythema migrans extrem selten. In der Schweiz ist die Häufigkeit von langdauernden oder gar persistierenden Allgemeinbeschwerden tiefer als in den USA, da die in Europa vorkommenden Borrelienarten im Rahmen einer akuten LB mit Erythema migrans weniger häufig Allgemeinsymptome verursachen [50].

Nach Behandlung einer disseminierten LB mit Arthritis, Karditis oder Neuroborreliose mit Ceftriaxon bzw. Doxycyclin weisen nach neun Monaten noch 27% bzw. 14% residuelle Symptome wie Arthralgien oder Müdigkeit auf [51]. Wenn eine Neuroborreliose vor Beginn einer Behandlung während mehr als 30 Tagen bis 3 Monaten symptomatisch war, kommt es oft zu Residuen [52]. Rund 25% der Patienten weisen fünf Jahre nach Behandlung einer Neuroborreliose noch Beschwerden auf, wobei lediglich 12% dadurch auch im Alltag eingeschränkt sind. Die Rückbildung der Symptome erfolgt dabei bei lediglich 61% innerhalb von sechs Monaten [53]. Ein Viertel der Kinder mit einer durchgemachten Lyme-Arthritis weisen nach zwölf Monaten noch Arthralgien auf, ohne dass eine aktive Infektion vorliegt [37]. Der definitive Therapieerfolg einer Antibiotikabehandlung einer Lyme-Arthritis kann erst nach

**Tabelle 4**  
Therapieempfehlung für Erwachsene.

Klinik	Therapie	Bemerkungen
<b>Erythema migrans*</b> (ohne neurologische Symptome oder Karditis)	<b>1. Wahl</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxycyclin 2 × 100 mg p.o. für 10 Tage**</li> <li>• Amoxicillin 3 × 500 mg p.o. für 14–21 Tage**</li> </ul> <b>2. Wahl</b> (bei Allergien oder Kontraindikationen) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefuroxim axetil 2 × 500 mg p.o. 14–21 Tage</li> <li>• Azithromycin 1 × 500 mg p.o. 7–10 Tage</li> <li>• Clarithromycin 2 × 500 mg p.o. 14–21 Tage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxycyclin während Schwangerschaft, Laktation kontraindiziert</li> <li>• Cephalosporine teuer</li> <li>• Intravenöse Therapien nicht indiziert</li> <li>• Effektivität der Makrolide klar schlechter, deshalb nur indiziert, wenn Therapie der 1. Wahl nicht möglich ist</li> </ul>
<b>Erythema migrans mit neurologischen Symptomen oder Karditis</b>	siehe unter Neuroborreliose bzw. Karditis	
<b>Acrodermatitis chronica atrophicans (alle Stadien)</b>	<b>1. Wahl</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxycyclin 2 × 100 mg p.o. 21–28 Tage</li> <li>• Amoxicillin 3 × 500 mg p.o. 21–28 Tage</li> </ul> <b>2. Wahl</b> (bei Allergien oder Kontraindikationen) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefuroxim axetil 2 × 500 mg p.o. 21–28 Tage</li> <li>• Azithromycin 1 × 500 mg p.o. 21 Tage</li> <li>• Clarithromycin 2 × 500 mg p.o. 21–28 Tage</li> </ul>	
<b>Arthritis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxycyclin 2 × 100 mg p.o. 30–60 Tage</li> <li>• Amoxicillin 3 × 500 mg p.o. 30–60 Tage</li> </ul>	
<b>Persistierende Arthritis nach adäquater Behandlung</b>	siehe Text (Lyme-Arthritis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mehr als zwei Therapiedurchgänge nicht sinnvoll</li> </ul>
<b>Karditis ohne AV-Block III*</b>	<b>1. Wahl</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxycyclin 2 × 100 mg p.o. 14–21 Tage</li> <li>• Amoxicillin 3 × 500 mg p.o. 14–21 Tage</li> </ul> <b>2. Wahl</b> (bei Allergien oder Kontraindikationen) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ceftriaxon 1 × 2 g i.v. 14–21 Tage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Hinweisen für eine ZNS-Affektion ist Ceftriaxon vorzuziehen</li> <li>• Hospitalisation und Telemetrie bei P-R-Intervall &gt;0,3 sec, AV-Block II*, klinischer Herzinsuffizienz</li> </ul>
<b>Karditis mit AV-Block III*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ceftriaxon 1 × 2 g i.v. für 28 Tage</li> </ul>	
<b>Isolierte Fazialisparese</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxycyclin 2 × 100 mg p.o. 14–21 Tage</li> <li>• Ceftriaxon 1 × 2 g i.v. 14–21 Tage</li> </ul>	
<b>Neuroborreliose inkl. periphere Polyneuropathie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ceftriaxon 1 × 2 g i.v. 28 Tage</li> <li>• Penicillin 6 × 3–4 Mio. IE i.v. 28 Tage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Kontrolle des Therapieansprechens</li> <li>• Bei persistierenden oder progredienten Beschwerden Wiederholung der Lumbalpunktion</li> <li>• Serologie ist weder im Serum noch Liquor hilfreich als Verlaufparameter</li> <li>• Desensibilisierung bei Penicillin- oder Cephalosporin-Allergie</li> </ul>

\* Als Therapiegrundsatz gilt, dass das jeweils fortgeschrittenste Stadium der Lyme-Borreliose für die Therapiewahl wegleitend ist.

\*\* Für Doxycyclin wurde die Therapiedauer von zehn Tagen in einer randomisierten Studie gut dokumentiert. In Analogie dazu dürfte die Therapiedauer für Amoxicillin nicht unterschiedlich sein.

Tabelle 5

Therapieempfehlung für Kinder.

Klinik	Therapie	Bemerkungen
<b>Erythema migrans*</b> (ohne neurologische Symptome oder Karditis)	<b>1. Wahl</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Amoxicillin 50 mg/kg/Tag in drei Dosen p.o. (max. 3 × 500 mg/Tag) 14–21 Tage</li> <li><i>nur bei Alter &gt;8 Jahre:</i> Doxycyclin 2–4 mg/kg/Tag in zwei Dosen p.o. (max. 2 × 100 mg/Tag) 14–21 Tage</li> </ul> <b>2. Wahl</b> ( <i>nur bei Allergien oder Kontraindikationen</i> ) <ul style="list-style-type: none"> <li>Cefuroxim axetil 30 mg/kg/Tag in zwei Dosen p.o. (max. 2 × 500 mg/Tag) 14–21 Tage</li> <li>Azithromycin 10 mg/kg/Tag in einer Dosis p.o. (max. 1 × 500 mg/Tag) p.o. 7–10 Tage</li> <li>Clarithromycin 15 mg/kg/Tag in zwei Dosen p.o. (max. 2 × 500 mg/Tag) 14–21 Tage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cephalosporine teurer</li> <li>Intravenöse Therapie nicht indiziert</li> <li>Effektivität der Makrolide klar schlechter, deshalb nur indiziert, wenn Therapie der 1. Wahl nicht möglich ist</li> </ul>
<b>Erythema migrans mit neurologischen Symptomen oder Karditis*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>siehe unter Neuroborreliose bzw. Karditis</li> </ul>	
<b>Acrodermatitis chronica atrophicans (alle Stadien)</b>	<b>1. Wahl</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Amoxicillin 50 mg/kg/Tag in drei Dosen p.o. (max. 3 × 500 mg/Tag) 21–28 Tage</li> <li><i>nur bei Alter &gt;8 Jahre:</i> Doxycyclin 2–4 mg/kg/Tag in zwei Dosen p.o. (max. 2 × 100 mg/Tag) 21–28 Tage</li> </ul> <b>2. Wahl</b> ( <i>nur bei Allergien oder Kontraindikationen</i> ) <ul style="list-style-type: none"> <li>Cefuroxim axetil 30 mg/kg/Tag in zwei Dosen p.o. (max. 2 × 500 mg/d) 21–28 Tage</li> <li>Clarithromycin 15 mg/kg/Tag in zwei Dosen p.o. (max. 2 × 500 mg/Tag) 21–28 Tage</li> </ul>	
<b>Arthritis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>nur bei Alter &gt;8 Jahre:</i> Doxycyclin 2–4 mg/kg/Tag in zwei Dosen p.o. (max. 100 mg/Dosis) 30–60 Tage</li> <li>Amoxicillin 50 mg/kg/Tag in drei Dosen p.o. (max. 3 × 500 mg/Tag) 30–60 Tage</li> <li>Ceftriaxon 75–100 mg/kg/Tag in einer Dosis i.v. (max. 2 g/Tag) 14–28 Tage</li> </ul>	
<b>Persistierende Arthritis nach adäquater Behandlung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ceftriaxon 75–100 mg/kg/Tag in einer Dosis i.v. (max. 2 g/Tag) 14–28 Tage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mehr als zwei Therapiedurchgänge nicht sinnvoll</li> <li>Alternative Diagnosen ausschliessen</li> </ul>
<b>Karditis ohne AV-Block III°</b>	<b>1. Wahl</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>nur bei Alter &gt;8 Jahre:</i> Doxycyclin 2–4 mg/kg/Tag in zwei Dosen (max. 2 × 100 mg/Tag) 14–21 Tage</li> <li>Amoxicillin 50 mg/kg/Tag in drei Dosen p.o. (max. 3 × 500 mg/Tag) 14–21 Tage</li> </ul> <b>2. Wahl</b> ( <i>nur bei Allergien oder Kontraindikationen</i> ): <ul style="list-style-type: none"> <li>Ceftriaxon 75–100 mg/kg/Tag in einer Dosis i.v. (max. 2 g/Tag) 14–21 Tage</li> <li>Clarithromycin 15 mg/kg/Tag in zwei Dosen p.o. (max. 2 × 500 mg/Tag) 14–21 Tage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Hinweisen für eine ZNS-Affektion ist Ceftriaxon vorzuziehen</li> <li>Hospitalisation und Monitoring in Absprache mit den Kinderkardiologen</li> </ul>
<b>Karditis mit AV-Block III°</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ceftriaxon 75–100 mg/kg/Tag in einer Dosis i.v. (max. 2 g/Tag) 14–28 Tage</li> <li>Penicillin 200 000–400 000 IU/kg/Tag in 6 Dosen i.v. (max. 18–24 Mio. IE/Tag) 28 Tage</li> </ul>	
<b>Fazialisparese</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ceftriaxon 75–100 mg/kg/Tag in einer Dosis i.v. (max. 2 g/Tag) 14–21 Tage</li> </ul>	Im Gegensatz zu den USA wird in Europa unabhängig vom Vorhandensein einer Liquorpleozytose eine parenterale Therapie empfohlen. Diese Meinung wird nicht von allen Experten geteilt, so dass bei Fehlen einer Liquorpleozytose bei Kindern älter als acht Jahre in Ausnahmefällen eine Therapie mit Doxycyclin 2–4 mg/kg/Tag in zwei Dosen p.o. für 28 Tage erwogen werden kann.
<b>Neuroborreliose inkl. periphere Polyneuropathie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ceftriaxon 75–100 mg/kg/Tag in einer Dosis i.v. (max. 2 g/Tag) 28 Tage</li> <li>Penicillin 200 000–400 000 IU/kg in 6 Dosen i.v. (max. 18–24 Mio. IE/Tag) 28 Tage</li> </ul>	Klinische Kontrolle des Therapieansprechens. Bei persistierenden oder progredienten Beschwerden Wiederholung der Lumbalpunktion. Serologie ist weder im Serum noch Liquor hilfreich als Verlaufsparemeter. Desensibilisierung bei Penicillin- oder Cephalosporin-Allergie.

\* Als Therapiegrundsatz gilt, dass das jeweils fortgeschrittenste Stadium der Lyme-Borreliose für die Therapiewahl wegleitend ist.



drei und derjenige einer Neuroborreliose erst nach sechs Monaten beurteilt werden [37].

#### 7.4 Wiederholte Therapie

Wie oben beschrieben, haben viele Patienten mit dokumentierter Lyme-Borreliose nach adäquater Therapie über längere Zeit noch Beschwerden, die im Verlauf von Wochen bis Monaten abklingen. Solche persistierenden Beschwerden sind kein Grund für eine wiederholte Therapie [1]. Eine Resistenz der Erreger gegenüber Antibiotika ist nicht bekannt. Bei Zweifel an der Diagnose und/oder persistierenden Beschwerden ist es wichtiger, die Differentialdiagnose zu erweitern, als erneut zu therapieren.

Eine erneute Therapie ist meist nur bei einer Reinfektion mit LB notwendig. Reinfektionen sind möglich, da eine durchgemachte Infektion nicht zu einer Immunität führt.

#### 7.5 Nebenwirkungen

Die Rate an Nebenwirkungen der Antibiotikatherapie ist nicht unerheblich. Bereits nach einer einmaligen prophylaktischen Gabe von 200 mg Doxycyclin nach einem Zeckenstich weisen 30% Nausea und Erbrechen auf [54]. Während einer 14- bis 21-tägigen Therapie mit Ceftriaxon oder Doxycyclin weisen durchschnittlich 57% bzw. 43% Nebenwirkungen auf. Bei Ceftriaxon stehen gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhoe und bei Doxycyclin Hautreaktionen (Photosensibilität) im Vordergrund [51]. Schwerwiegendere Nebenwirkungen wie Gallenkoliken oder Cholezystitiden unter Ceftriaxon, anaphylaktische Reaktionen sowie infektiöse oder andere Komplikationen nach Einlage von (zentralen) Venenkathetern sind zu berücksichtigen [55]. Selbst tödliche Komplikationen nach inadäquater oder nicht indizierter Therapie der LB sind beschrieben [56]. Wie bei der Lues und der Leptospirose kann auch bei der Lyme-Borreliose nach Beginn der antibiotischen Therapie eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion auftreten.

#### 7.6 Spezifische Therapie

Die Therapiemodalitäten sind in Tabelle 4 (Erwachsene) und Tabelle 5 (Kinder) zusammengestellt. Die Empfehlungen beruhen auf evidenzbasierten Guidelines der EUCALB [57], der Infectious Diseases Society of America (IDSA) [58] sowie denen der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie [2].

#### Literatur

- 1 Sigal LH. Pitfalls in the diagnosis and management of Lyme disease. *Arthritis Rheum* 1998; 41:195-204.

- 2 Lyme-Borreliose. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie. 4. Auflage. München: Futuramed Verlag; 2003.
- 3 Constantin C, Peter O, Cerottini J, Derighetti M, Panizzon R, Guggisberg D. [Erythema migrans with multiple lesions]. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:513-6.
- 4 Edlow JA. Erythema migrans. *Med Clin North Am* 2002;86:239-60.
- 5 Nahimana I, Gern L, Blanc DS, Praz G, Francioli P, Peter O. Risk of *Borrelia burgdorferi* infection in western Switzerland following a tick bite. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:603-8.
- 6 Nocton JJ, Steere AC. Lyme disease. *Adv Intern Med* 1995;40:69-117.
- 7 Hengge UR, Tannapfel A, Tying SK, Erbel R, Arendt G, Ruzicka T. Lyme borreliosis. *Lancet Infect Dis* 2003;3:489-500.
- 8 Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001; 345:115-25.
- 9 Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljić E, Jurca T, Picken RN, et al. Solitary borrelial lymphocytoma in adult patients. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:515-23.
- 10 Malane MS, Grant-Kels JM, Feder HM, Jr., Luger SW. Diagnosis of Lyme disease based on dermatologic manifestations. *Ann Intern Med* 1991; 114:490-8.
- 11 Pohl-Koppe A, Wilske B, Weiss M, Schmidt H. *Borrelia lymphocytoma* in childhood. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:423-6.
- 12 Strle F, Pleterski-Rigler D, Stanek G, Pejovnik-Pustinek A, Ruzic E, Cimperman J. Solitary borrelial lymphocytoma: report of 36 cases. *Infection* 1992;20:201-6.
- 13 Halperin JJ. Neuroborreliosis (Nervous System Lyme Disease). *Curr Treat Options Neurol* 1999;1:139-46.
- 14 Kaiser R. Neuroborreliosis. *J Neurol* 1998; 245:247-55.
- 15 Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljić E, Jurca T, Strle F. Cerebrospinal fluid findings in adult patients with multiple erythema migrans. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:505-9.
- 16 Garcia-Monco JC, Benach JL. Lyme neuroborreliosis. *Ann Neurol* 1995;37:691-702.
- 17 Lotric-Furlan S, Cimperman J, Maraspin V, Ruzic-Sabljić E, Logar M, Jurca T, et al. Lyme borreliosis and peripheral facial palsy. *Wien Klin Wochenschr* 1999;111:970-5.
- 18 Albisetti M, Schaer G, Good M, Boltshauser E, Nadal D. Diagnostic value of cerebrospinal fluid examination in children with peripheral facial palsy and suspected Lyme borreliosis. *Neurology* 1997;49:817-24.
- 19 Pinto DS. Cardiac manifestations of Lyme disease. *Med Clin North Am* 2002;86:285-96.
- 20 Cox J, Krajden M. Cardiovascular manifestations of Lyme disease. *Am Heart J* 1991;122:1449-55.
- 21 Nagi KS, Joshi R, Thakur RK. Cardiac manifestations of Lyme disease: a review. *Can J Cardiol* 1996;12:503-6.
- 22 Sonnesyn SW, Diehl SC, Johnson RC, Kubo SH, Goodman JL. A prospective study of the seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* infection in patients with severe heart failure. *Am J Cardiol* 1995;76:97-100.

- 23 Lardieri G, Salvi A, Camerini F, Cinco M, Trevisan G. Isolation of *Borrelia burgdorferi* from myocardium. *Lancet* 1993;342:490.
- 24 Gasser R, Dusleag J, Fruhwald F, Klein W, Reisinger E. Early antimicrobial treatment of dilated cardiomyopathy associated with *Borrelia burgdorferi*. *Lancet* 1992;340:982.
- 25 Bartunek P, Mrazek V, Gorican K, Bina R, Listvanova S, Zapletalova J. *Borrelia* infection as a cause of carditis (a long-term study). *Wien Klin Wochenschr* 2001;113:38-44.
- 26 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.
- 27 Gerber MA, Shapiro ED, Burke GS, Parcels VJ, Bell GL. Lyme disease in children in southeastern Connecticut. Pediatric Lyme Disease Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:1270-4.
- 28 Steere AC, Batsford WP, Weinberg M, Alexander J, Berger HJ, Wolfson S, et al. Lyme carditis: cardiac abnormalities of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1980;93:8-16.
- 29 McAlister HF, Klementowicz PT, Andrews C, Fisher JD, Feld M, Furman S. Lyme carditis: an important cause of reversible heart block. *Ann Intern Med* 1989;110:339-45.
- 30 Sood SK. Lyme disease. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:913-925.
- 31 Sigal LH. Musculoskeletal manifestations of Lyme arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:323-51.
- 32 Massarotti EM. Lyme arthritis. *Med Clin North Am* 2002;86:297-309.
- 33 Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987;107:725-31.
- 34 Nadelman RB, Wormser GP. Lyme borreliosis. *Lancet* 1998;352:557-65.
- 35 Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet* 2003;362:1639-47.
- 36 Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH, III, Liu NY, et al. Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:878-88.
- 37 Bentas W, Karch H, Huppertz HI. Lyme arthritis in children and adolescents: outcome 12 months after initiation of antibiotic therapy. *J Rheumatol* 2000;27:2025-30.
- 38 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;330:229-34.
- 39 Ostrov BE, Athreya BH. Lyme disease. Difficulties in diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am* 1991;38:535-53.
- 40 Nadal D, Gundelfinger R, Flueller U, Boltshauser E. Acrodermatitis chronica atrophicans. *Arch Dis Child* 1988;63:72-4.
- 41 Coblyn JS, Taylor P. Treatment of chronic Lyme arthritis with hydroxychloroquine. *Arthritis Rheum* 1981;24:1567-9.
- 42 Schoen RT, Aversa JM, Rahn DW, Steere AC. Treatment of refractory chronic Lyme arthritis with arthroscopic synovectomy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1056-60.
- 43 Huppertz HI. Lyme disease in children. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:434-40.
- 44 Prasad A, Sankar D. Overdiagnosis and overtreatment of Lyme neuroborreliosis are preventable. *Postgrad Med J* 1999;75:650-6.
- 45 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;128:354-62.
- 46 Steere AC, Taylor E, McHugh GL, Logigian EL. The overdiagnosis of Lyme disease. *JAMA* 1993;269:1812-6.
- 47 Qureshi MZ, New D, Zulqarni NJ, Nachman S. Overdiagnosis and overtreatment of Lyme disease in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:12-4.
- 48 Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:697-704.
- 49 Steere AC. Duration of antibiotic therapy for Lyme disease. *Ann Intern Med* 2003;138:761-2.
- 50 Strle F, Nadelman RB, Cimperman J, Nowakowski J, Picken RN, Schwartz I, et al. Comparison of culture-confirmed erythema migrans caused by *Borrelia burgdorferi sensu stricto* in New York State and by *Borrelia afzelii* in Slovenia. *Ann Intern Med* 1999;130:32-6.
- 51 Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, Finkel MF, Wormser GP, Rush TJ, et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. *N Engl J Med* 1997;337:289-94.
- 52 Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL, Steere AC, Kaplan RF, Berardi VP, et al. The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study. *Ann Intern Med* 1994;121:560-7.
- 53 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;34:421-5.
- 54 Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N Engl J Med* 2001;345:79-84.
- 55 Ettestad PJ, Campbell GL, Welbel SF, Genese CA, Spitalny KC, Marchetti CM, et al. Biliary complications in the treatment of unsubstantiated Lyme disease. *J Infect Dis* 1995;171:356-61.
- 56 Patel R, Grogg KL, Edwards WD, Wright AJ, Schwenk NM. Death from inappropriate therapy for Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2000;31:1107-9.
- 57 Stanek G, O'Connell S, Cimmino M, Aberer E, Kristoferitsch W, Granstrom M, et al. European Union Concerted Action on Risk Assessment in Lyme Borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 1996;108:741-7.
- 58 Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ, Dennis DT, Shapiro ED, Steere AC, et al. Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. The Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;31 Suppl 1:1-14.