

LYMESKÁ BORRELIÓZA

MUDr. Lenka Krbková, CSc.

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně

Klinika dětských infekčních nemocí, FN Brno-Bohunice

Lymeská borrelióza je způsobena v Evropě nejméně třemi *genospecies* komplexu *Borrelia burgdorferi* sensu lato, vektorem je klíště obecné. Kožním projevem je erythema migrans v místě sání klíštěte, projevující se zarudnutím s centrálním výbledem. Borreliový lymfocytom má podobu hmatného uzlíku na uchu, bradavce prsní či skrotu, nejčastěji u dětí. Chronická kožní forma acrodermatitis chronica atrophicans se vyskytuje pouze u dospělé populace. Klinické manifestace centrálního a periferního nervového systému se projevují při časně diseminované infekci, často ještě paralelně s erythema migrans. Postižení zahrnuje Garin-Bujadoux-Bannwarthův syndrom, aseptickou meningitidu a/nebo kraniální neuritidu. Lymeská artritida je nejvíce imunogenní a protilátková odpověď klesá velmi pomalu. V terapii se uplatňují betalaktamová antibiotika, tetracykliny (u dětí pouze u starších 8 let) a makrolidy v případě alergie na penicilin a nesnášenlivosti tetracyklinů. Volba antibiotika závisí na věku, na klinických projevech a na délce trvání klinických projevů. Terapeutický efekt antibiotické léčby je hodnocen zmírněním nebo vymizením klinických projevů. Zahájení antibiotické terapie pouze na základě pozitivního sérologického nálezu bez známek onemocnění není indikováno. Klíčová slova: *Borrelia burgdorferi* sensu lato, erythema migrans, borreliový lymfocytom, acrodermatitis chronica atrophicans, neuroborrelióza, lymeská artritida, antiborreliové protilátky.

Med. Pro Praxi 2007; 5: 200–203

Úvod

Lymeská borrelióza (LB) je zánětlivé onemocnění způsobené gramnegativní spirochétou *Borrelia (B.) burgdorferi*. Vektorem nákazy je v Evropě klíště obecné *Ixodes ricinus*. Klíště může sát na více než 300 druhů obratlovců, ale pouze část z nich slouží jako rezervoár infekce. K promořenosti klíšťat přispívá i transovariální a transstadiální přenos borrelií. Klinické projevy LB se liší v severní Americe a euroasijské části světa. Je to dáno výskytem odlišných *genospecies* *B. burgdorferi* sensu lato ve všech třech světadílech severní polokoule. V současnosti je známo více než 10 subtypů borrelií. Borrelie patogenní pro člověka v Evropě jsou nejčastěji *B. afzelii*, *B. garinii* a nejméně *B. burgdorferi* sensu stricto. Přehled evropských patogenních borrelií včetně nově klasifikovaných je uveden v tabulce 1. LB je nejčastěji se vyskytující klíšťovou nákazou jak v Evropě, tak v USA. V ČR bylo v roce 2006 hlášeno 4357 případů onemocnění.

Borrelie mohou způsobit nejrůznější klinické projevy, nejčastěji na kůži, v nervovém systému a na pohybovém aparátu, vzácně i srdci a oku. Infekce probíhá u většiny jedinců asymptoticky nebo subklinicky. K rozvoji infekce přispívá vysoká promořenost klíšťat borreliemi, obsah borrelií ve slinách klíštěte (infekční dávka), imunitní stav jedince a délka sání klíštěte. Riziko infekce stoupá s délkou sání a doba sání delší než 24 hodin výrazně zvyšuje pravděpodobnost vzniku infekce (4).

Děti jsou vnímavou populací k borreliové infekci nejčastěji ve věku od 5 do 9 let, dospělí v jakémkoliv věku. Sání klíštěte je obvykle u dětí v horní polovině těla a na hlavě, u dospělých v dolní polovině těla, nejčastěji na dolních končetinách.

Při eliminaci agens hraje roli imunitní systém. Borrelie mají různý stupeň rezistence k lytickému účinku komplementu a dělí se na rezistentní, částečně rezistentní a citlivé. Povrchové antigeny borrelií vykazují

variabilitu a změny antigenní struktury umožňují borreliím vyhnout se obranné imunitní reakci (8).

Pro přehled a usnadnění diagnostiky se využívá dělení do klinických stadií (tabulka 2). Při časně infekci je klinickým projevem lokalizované erythema migrans v místě sání klíštěte. V diseminovaném stadiu se onemocnění manifestuje jako mnohočetná erytémata – erythema migrans multiple nebo borreliový lymfocytom. Původcem je obvykle *B. afzelii*. K nervovým projevům LB dochází po inokulaci *B. burgdorferi* sensu lato, nejčastěji *B. garinii* a postižení zahrnuje aseptickou meningitidu, kraniální neuropatii či neuritidu, periferní radikuloneuropatii – v typické formě všechna tři postižení současně jako Garin-Bujadoux-Bannwarthův syndrom. Kloubní postižení se označuje jako lymeská artritida a projevuje se jako asymetrické intermitentní otoky kloubů. Původcem je obvykle americká antigenní varianta *B. burgdorferi* sensu stricto. V Evropě je nejvzácnější srdeční postižení. Lymeská karditida vzniká náhle, typickým projevem je atriokloubní blok I. až III. stupně, myokarditida, pankarditida a nejasná je souvislost s kardiomyopatií (11).

Klinické projevy

V 80 až 95 % případů proběhne infekce abortivně. Pouze ve zbývajících 5 až 20 % případů se onemocnění klinicky projeví jako postižení kůže, nervového systému, kloubů či vzácně jiných orgánů (tabulka 3). Klinické manifestace u dospělých se shodují s postižením dětí s výjimkou vzácně probíhajících chronických postižení, která jsou diagnostikována v dospělém věku. Klinické projevy LB jsou v následujícím textu popsány s použitím klinických definic platných pro Evropu (9). Lokalizovaná kožní forma – **erythema migrans** – je vzácně provázena celkovými projevy infekce jako jsou horečka, bolesti hlavy, svalů a kloubů, únava a regionální lymfadenopatie. Ty mohou být přítomny při rozvoji

Tabulka 1. Přehled patogenních borrelií v Evropě

Druh	Vektor	Výskyt
<i>B. afzelii</i>	<i>I. ricinus</i>	Evropa
<i>B. garinii</i> (euroasijský typ)	<i>I. ricinus</i>	Evropa
<i>B. burgdorferi</i> sensu stricto	<i>I. ricinus</i>	Evropa
<i>B. lusitanae</i> (1)	<i>I. ricinus</i>	Portugalsko, Severní Afrika
<i>B. valaisiana</i>	<i>I. ricinus</i>	Evropa
<i>B. spielmanni</i> (7)	<i>I. ricinus</i>	Evropa

Tabulka 2. Rozdělení klinických forem lymeské borreliózy

Časná lokalizovaná forma	Erythema migrans
Časná diseminovaná forma	Erythema migrans multiple Borreliový lymfocytom Časná neuroborrelióza Časná artritida
Pozdní (chronická) forma	Acrodermatitis chronica atrophicans Chronická nervová a kloubní forma

Tabulka 3. Výskyt klinických projevů v Evropě

Klinická manifestace	Četnost výskytu
Kožní (nejvíce EM)	70–75 %
Nervová	15–20 %
Kloubní	> 5 %
Srdeční	> 1 %
Chronická (včetně ACA)	1–2 %

mnohočetných erytémů. Sekundární léze jsou stejné nebo menší a dosahují různého počtu. Solitární erytém je zarudnutí s centrálním výbledem v místě sání klíštěte. Intenzita zbarvení i velikost se mění v průběhu léčby. Vzniká nejdříve za několik dnů, ale i týdnů. Je nejčastějším projevem borreliové infekce.

Typickým projevem dětského věku je **borreliový lymfocytom**. Solitární zarudnutí, později modročervený uzlík na podkladě lymfocytárního infiltrátu kůže a podkoží. Nejobvyklejší lokalizací jsou akrální části těla: ušní boltec a lalůček, bradavka prsní, křídlo nosní, skrotum. Borreliový lymfocytom má dlouhou inkubační dobu, několik týdnů až měsíců. Pozorován je nejčastěji na konci podzimu či v zimě. Trvání bez léčby je velmi dlouhé, ale může odeznít i spontánně.

Chronická kožní forma **acrodermatitis chronica atrophicans** má dlouhou inkubační dobu, několik měsíců i let. Původcem je vždy *B. afzelii*. Na straně exten-

Tabulka 4. Doporučená vyšetření u jednotlivých klinických projevů lymeské borreliózy (10)

Klinická manifestace	Sérologie	Kultivace tkáně nebo tekutin, PCR nebo obojí
Erythema migrant	žádná, v případě potřeby párové vzorky: stanovení IgM a IgG protilátek	kožní léze
Borreliový lymfocytom	ano: IgM a IgG protilátky	kožní léze
Acrodermatitis chronica atrophicans	ano: IgG protilátky	kožní léze
Časná neuroborrelióza	ano: intratékální* IgG (vzácně IgM) protilátky	mozkomíšni mok
Chronická neuroborrelióza	ano: intratékální* IgG protilátky	mozkomíšni mok
Lymeská karditida	ano: IgG protilátky	endomyokardiální biopsie**
Lymeská artritida	ano: IgG protilátky	synoviální tekutina nebo tkáň

Negativní výsledek přímými metodami nevylučuje LB

*Intratékální produkce specifických protilátek je stanovena vyšetřením současně odebraných vzorků mozkomíšního moku a séra. V časném stadiu nemoci může intratékální produkce specifických protilátek chybět.

**V praxi je indikace endomyokardiální biopsie omezena.

zorů na končetinách se tvoří červené nebo modročervené léze, zpočátku je podkoží těstovitě prosáklé. Léze postupně atrofují, kůže je tenká jako cigaretový papír, vrásčitá, cévy jsou dobře viditelné. Nad kostěnými výběžky jsou hmatatelné uzlíky. Dlouhotrvající postižení je provázáno periferní neuropatií.

Postižení centrálního a periferního nervového systému se projevuje při časně diseminované infekci, často ještě paralelně s erythema migrans. Postižení

zahrnuje u dospělých meningopolyradikuloneuritidu (**Garin-Bujadoux-Bannwarthův syndrom**), aseptickou meningitidu a/nebo kraniální neuritidu. U dětí je nejčastější manifestací meningitida s periferní obnou lícního nervu.

Navzdory bakteriální etiologii je nervová forma LB charakterizována lymfocytární meningitidou s mírnými bolestmi hlavy, subfebriliemi a nevýrazným meningeálním drážděním. Pro borreliovou etiologii svědčí:

výskyt v období aktivity klíšťat, delší trvání příznaků před přijetím do nemocnice, současná periferní paréza lícního nervu, edém papily, pleocytóza v mozkomíšním moku je méně vyznačena než u virových meningitid. Borreliová meningitida je způsobena přímou invazí borrelií do CNS. Postižení mozgových plén je primární, ale mohou být postiženy i jiné části mozku. Diseminovaná meningoencefalitida a fokální encefalitida jsou však vzácné. Minimální klinické projevy mohou mít dramatické změny v subarachnoideálním prostoru (11).

Lymeská artritida se rozvíjí většinou po nepoznaném a neléčeném erythema migrans. V Evropě patří k méně častým manifestacím. Postižení kloubů začíná jako intermitentní bolest v jednom nebo několika málo kloubech, nejčastěji je postižen kloub kolenní. Synoviální tkáň postiženého kloubu je hypertrofičká, vaskularizovaná a je patrná infiltrace mononukleárními buňkami. Po několika krátkých atakách artritid může u některých pacientů dojít k rozvoji chronické formy kloubního zánětu, který přetrvává měsíce až roky, hlavně u dětí s HLA-DRB1*0401 nebo příbuznými alelami (11). Autoimunitní proces se někdy rozvine v zánětlivém kloubním postižení. Na povrchu synoviálních T buněk je vysoká produkce antigenu lidských leukocytárních buněk (hLFA-1alfa, human lymphocyte function-associated antigen 1), ten působí jako autoantigen pro imuno-dominantní epitop povrchového proteinu OspA borrelií (2). Lymeská artritida je nejvíce imunogenní.

Lymeská karditida je v Evropě postižením velmi vzácným, nicméně při kompletní blokádě je začátek dramatický a život ohrožující. Atrioventrikulární blok je typicky měnlivý v místě lokalizace i stupni. Prodloužení intervalu PQ nad 0,30 sekund je rizikovým faktorem pro vznik kompletní blokady, která obvykle vyžaduje přechodné zavedení pacemakeru. Subjektivně pacienti udávají bolest na hrudníku a bolesti hlavy. Jinými klinickými projevy jsou palpitace, dyspnoe a synkopy. Po zahájení léčby dochází rychle k úpravě klinické i normalizaci elektrokardiografické křivky. Příležitostně se srdeční postižení může projevit jako myoperikarditida nebo pankarditida.

Diagnostika

Metody přímého průkazu borrelií (kultivace, elektronová mikroskopie a stanovení nukleové kyseliny borrelií pomocí PCR) jsou vyhrazeny specializovaným laboratorům a jejich výsledky slouží především výzkumu, nejsou vhodné pro běžnou praxi. Metody nepřímého průkazu – stanovení protilátek v séru, mozkomíšním moku a punktátu v průběhu časně diseminované formy a chronické pozdní formy slouží k potvrzení klinické diagnózy onemocnění (9). Význam stanovení protilátek u časně formy je malý a u typicky klinického nálezu erythema migrans není sérologické vyšetření indikováno (tabulka 4). Při vyšetření protilátek je doporučeno dvoustupňové testování (13). Orientační vyšetření s rozliše-

Tabulka 5. Diferenciální diagnostika onemocnění po přisátí klíštěte v Evropě

Původce	Vektor (klíště)	Onemocnění
Viry: Flaviviry: virus klíšťové encefalitidy	I. ricinus	Klíšťová encefalitida
Bakterie: Borrelie: B. burgdorferi sensu lato Rickettsie: R. conori C. burneti R. slovaca A. phagocytophilum Bartonelly: B. henselae Franciselly: F. tularensis	I. ricinus I. ricinus I. ricinus Dermacentor marginatus D. reticulatus I. ricinus I. ricinus I. ricinus Dermacentor	Lymeská borrelióza Marseillská horečka Q horečka TIBOLA* Lidská granulocytární anaplasmóza Nemoc z kočičího škrábnutí Tularémie
Parazit: B. microti	I. ricinus Dermacentor Rhipicephalus	Babesióza

* TIBOLA (tick-borne lymphadenopathy) = onemocnění popsané v Maďarsku a Francii, ulcerózní léze ve vlasaté části hlavy v místě sání a zvětšení regionálních uzlin

Tabulka 6. Doporučená antibiotika při léčbě lymeské borreliózy

Erythema migrans, erythema migrans multiple, borreliový lymfocytom		
Antibiotikum	Dávkování a způsob podání	Délka terapie
penicilin (phenoxymethylpenicilin, penicilin G prokain)	3 × 1–1,5 mil IU p.o. 2 × 1,5 mil IU i.m.	14 dní (10–21 dní)
Doxycyklin	2 × 100 mg p.o.	14 dní (10–21 dní)
azithromycin	2 × 500 mg p.o. 1 × 500 mg p.o.	1. den další 4 dny
Amoxicilin	3 × 500–1000 mg p.o.	14 dní (10–21 dní)
cefuroxim axetil	2 × 500–1000 mg p.o.	14 dní (10–21 dní)
Borreliový lymfocytom (dětí)		
Penicilin	0,1–0,6 mil IU/kg/den 3–4 × denně p.o., 1 × denně i.m.	21–28 dní
Ceftriaxon	50–100 mg/kg/den 1 × denně i.m. nebo i.v.	14 dní (10–21 dní)
Neuroborrelióza		
Ceftriaxon	1 × 2 g i.v.	14–21 dní
cefotaxim	3 × 1 g i.v.	14–21 dní
penicillin G (benzylpenicilin)	4 × 5 mil IU i.v.	14–21 dní
Izolovaná paréza n. facialis borreliové etiologie		
Doxycyklin	2 × 100 mg p.o.	21 dní (14–30)
Amoxicilin	3 × 500–1000 mg p.o.	21 dní (14–30)
Lymeská artritida a karditida, acrodermatitis chronica atrophicans		
Doxycyklin	2 × 100 mg p.o.	21 dní (14–30)
Amoxicilin	3 × 500–1000 mg p.o.	21 dní (14–30)
Ceftriaxon	1 × 2 g i.v.	21 dní (14–30)

ním obou tříd imunoglobulinů se provádí ELISA testy, jejichž senzitivita a specifita je dána použitým antigenem borrelií. Při pozitivním nebo hraničním výsledku ELISA testu pokračuje vyšetření imunoblotingovou analýzou (Western blot) opět s následným rozlišením tříd imunoglobulinů. Pozitivní výsledek podporuje diagnózu LB. Při hraničním výsledku imunoblotu se pokračuje ve sledování a při krátkodobém trvání klinických projevů se sérologické vyšetření opakuje nebo při dlouhodobém průběhu je nutno použít další sérologické metody (užití jiného druhu borreliie jako antigenu v imunoblotu). Při

hodnocení specifických protilátek v imunoblotu jsou v Evropě užívána hodnotící kritéria dle Hauserové: specifické antigeny p83/100, p58, p39, p30, OspC a p21 jsou identifikovány u všech 3 druhů pro IgG protilátky, OspC a p41 jsou nejčastěji detekovány IgM protilátkami (3). U kloubní a nervové formy je současně s vyšetřením séra vhodné vyšetření kloubního punktátu a mozkomíšního moku.

Diferenciální diagnostika je po popsání nových klíšťových nákaz stále širší. Zvláště u netypicky probíhající infekce je nutno myslet na jiné onemocnění s vek-

torovým přenosem nebo na koinfekci dvěma nebo více agens. V našich zeměpisných podmínkách je nejčastější duální infekce současně probíhající LB a klíšťová encefalitida. Přehled infekcí s možným klíšťovým přenosem v Evropě je uveden v tabulce 5.

Atypické projevy nervové formy a atypický průběh imitují řadu neurologických a psychiatrických onemocnění, amyotrofikou laterální sklerózu, roztroušenou sklerózu, záchvatovitá onemocnění, schizofrenní psychózy, fibromyalgie nebo pseudotumor cerebri.

Léčba

Optimální terapeutický postup je cílem řady studií (10, 12, 15). V terapii se uplatňují nejvíce betalaktamová antibiotika, tetracykliny u dospělých a u dětí starších 8 let. Doporučována jsou i makrolidová antibiotika, především azitromycin by měl být podáván v případě alergie na peniciliny u dětí mladších 8 let. V současnosti při stanovení diagnózy LB by měla antibiotická terapie být zahájena co nejdříve. Doporučený terapeutický režim pro jednotlivá postižení je v tabulce 6.

Volba antibiotika závisí na věku, na klinických projevech, na délce trvání klinických projevů a na udané alergii na antibiotika. Podání antibiotika by mělo být dostatečně dlouhé a v dostatečné dávce, aby byla s co největší pravděpodobností zajištěna eradikace borrelií z organismu. Terapeutický efekt antibiotické léčby je hodnocen zmírněním nebo vymizením klinických projevů. Koncentrace protilátek není hodnotícím parametrem úspěšnosti léčby. Signifikanční pokles protilátkové odpovědi lze očekávat na několik měsíců, někdy i let. U diseminovaných a pozdních forem LB klesají protilátky velmi pomalu a přetrvávají i po skončení antibiotické léčby. Naopak navzdory poklesu protilátek dochází vzácně k persistenci borrelií v organismu.

Dlouhodobá terapie delší než 21 dní je doporučena u pacientů s trvajícím klinickým projevem. Opakování léčby v průběhu 3 měsíců není indikováno. Léčba se opakuje pouze u pacientů, kteří byli léčeni kratší dobu než 6 dnů, při reinfekci, při rozvoji diseminovaného stadia po terapii erythema migrans a při séropozitivě antiborreliových protilátek bez klesající tendence při

současných klinických potížích odpovídajícím některému z klinických projevů LB. V žádném případě není indikováno zahájení antibiotické terapie pouze na základě pozitivního sérologického nálezu bez známek onemocnění.

Prevence a profylaxe

Jedinou metodou prevence onemocnění je v současnosti zabránění kontaktu s klíšťaty, což je v některých oblastech nemožné. Rychlé odstranění s následnou dezinfekcí v místě sání může zabránit rozvoji infekce. Preventivní podávání antibiotik po přisátí klíštěte není doporučeno. Studie s preventivním podáním doxycyklinu není ukončena (6). Výjimkou pro zahájení chemoprevylaxe jsou následující situace:

1. sání klíštěte trvalo prokazatelně déle než 36 hodin
2. profylaxe musí být zahájena do 72 hodin po odstranění klíštěte
3. promořenost klíšťat borreliemi v dané oblasti je vyšší než 20 %
4. podání doxycyklinu není kontraindikováno (dětí do 8 let, těhotné).

Jednorázové podání doxycyklinu je v těchto případech doporučeno v dávce 200 mg per os u dospělých, u dětí > 8 let v dávce 4 mg/kg do maximální dávky 200 mg (14). Bez ohledu na podání chemoprevylaxe by tento jedinec měl být poučen o příznacích klíšťových nákaz a měl by být sledován po dobu 30 dní.

Prognóza a následky

Prognóza LB je velmi dobrá při dodržení správného terapeutického režimu. Přetrvávající protilátková odpověď není následek a v žádném případě nevyžaduje opakovanou léčbu. Rovněž trvající intratekální syntéza při klesající tendenci není indikací k opakované léčbě. Pouze případy s nárůstem indexu intratekálně syntetizovaných protilátek vyžadují sledování a další vyšetření pacienta.

Po správné a dostatečně dlouhé léčbě se u některých pacientů objeví extrakutánní projevy: nervové nebo kloubní. U malého počtu pacientů po prodělané

nervové formě může přetrvávat trvalé reziduální postižení. Po proběhlé lymeské artritidě přetrvává chronický otok jednoho kloubu u méně než 10 % pacientů. V ojedinělých případech může dojít k přechodu do chronické či autoimunitní formy onemocnění.

Následkem po prodělané nervové formě mohou být dočasně přetrvávající bolesti hlavy, zvýšená únava a zhoršená schopnost soustředění, potíže jsou dočasné a odezní do 3 měsíců po léčbě (5).

Příznaky encefalopatie jako je zapomnětlivost, ospalost, zvýšená dráždivost, změny osobnosti jsou označovány americkými autory jako tzv. **post-Lyme disease syndrom** (5, 14). Tento syndrom není dosud přesně definován, evropskými autory je zpochybněn.

Pacienti s tímto syndromem po léčbě LB nemají objektivní klinický nálezu, udávají subjektivní potíže ve smyslu nejrůznějších „bolestí“, zvýšenou nemocnost, jsou unavení a depresivní. Žádná ze studií pacientů po proběhlé LB s těmito příznaky nesrovnává stejný počet zdravé populace. Neuropsychologické testy včetně objektivního posouzení paměti a soustředěnosti jsou v normě. U některých pacientů není prokazatelné, že prodělali skutečně LB.

V USA je v současnosti navržena definice tohoto syndromu následovně (14):

1. pacient měl prokazatelně časnou nebo pozdní formu borreliové infekce, erythema migrans bylo diagnostikováno zkušeným lékařem
2. po antibiotické léčbě (doporučeným antibiotikem v dostatečné dávce a délce podání) došlo k ústupu objektivním známkám LB
3. výskyt subjektivních potíží: únava, svalové bolesti a snížení kognitivních funkcí v průběhu 6 měsíců od diagnózy LB a jejich přetrvávání nebo relapsy v období 6 měsíců od ukončení antibiotické léčby. Subjektivní příznaky jsou natolik závažné, že omezují pracovní i osobní aktivitu jedince.

MUDr. Lenka Krbková, CSC.

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně
Klinika dětských infekčních nemocí, FN Brno-Bohunice
Černopolská 9, 625 00 Brno
e-mail: lkrbkova@fnbrno.cz

Literatura

1. Collares-Pereira M, Couceiro S, Franca I, Kurtenbach K, Schafer SM, Vitorino L, Goncalves L, Baptista S, Vieira ML, Cunha C. First isolation of *Borrelia lusitanae* from a human patient. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1316–1318.
2. Gross DM, Forsthuber T, Tary-Lehman M et al. Identification of LFA-1 as a candidate autoantigen in treatment-resistant Lyme arthritis. *Science* 1998; 281: 703.
3. Hauser U, Lehnert G, Lobentanzer R. et al.: Interpretation criteria for standardized Western blots for three European species of *Borrelia burgdorferi* sensu lato. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1433–1444.
4. Kahl O, Janetzki-Mittmann C, Gray JS, Jonas R, Stein J, de Boer R. Risk of infection with *Borrelia burgdorferi* sensu lato for a host in relation to the duration of nymphal Ixodes ricinus feeding and the method of tick removal. *Zentralbl Bakteriol* 1998; 287: 41–52.
5. Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, Norton D, Levy L, Wall D, McCall J, Kosinski M, Weinstein A. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 85–92.
6. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D. 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.
7. Richter D, Schode DB, Allgower R, Matuschik FR. Relationship of a novel Lyme disease spirochete *Borrelia spielmani* sp. nov. with its hosts in Central Europe. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70: 6414–6419.

8. Singh SK, Gischick HJ. Lyme disease: from infection to autoimmunity. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 598–614.
9. Stanek G, O'Connell S, Cimmino M, Aberer E, Kristoferitsch W, Granström M, Guy E, Gray J. European Union concerted action on risk assessment in Lyme borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 1996; 108: 741–747.
10. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet* 2003; 362: 1639–1647.
11. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 115–125.
12. Strle F. Principles of the diagnosis and antibiotic treatment of Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111: 911–915.
13. Wilske B. Microbiological diagnosis in Lyme borreliosis. *Int J Med Microbiol* 2002; 291 Suppl 33: 114–119.
14. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, Krause PJ, Bakken JS, Strle F, Stanek G, Bockenstedt L, Fish D, Dumler JS, Nadelman RB. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1089–1134.
15. Wormser GP, Stanek G, Strle F, Gray JS. Advances in the treatment and prevention of Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117: 11–12: 381–384.